T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORTODONTİK TEDAVİ SIRASINDA GÖRÜLEN BEYAZ NOKTA LEZYONLARININ BİYOMİMETİK MATERYALLERLE TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ESRA TUNALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞENİZ KARAÇAY

ORTODONTİ ANA BİLİM DALI
ORTODONTİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
HAZİRAN/2021

TEZ KABUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Ana Bilim Dalı Ortodonti Doktora Programında Esra Tunalı tarafından hazırlanan "Ortodontik Tedavi Sırasında Görülen Beyaz Nokta Lezyonlarının Biyomimetik Materyallerle Tedavisinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman/Başkan: Prof. Dr. Şeniz Karaçay
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı
Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum ……..

Üye: Prof. Dr. Günseli Güven Polat
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Pedodonti Ana Bilim Dalı
Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum ……..

Üye: Prof. Dr. Bedia Defne Keçik
Başkent Üniversitesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı
Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum ……..

Üye: Prof. Dr. Sıla Mermut Gökçe
Şişli Meslek Yüksek Okulu, Ağız ve Diş Sağlığı Pr.
Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum ……..

Üye: Doç.Dr. Ersin Yıldırım
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ortodonti Ana Bilim Dalı
Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum ……..

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 17/06/2021

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS/DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- 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 çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Esra Tunalı

17/06/2021

İTHAF

“Tezimi değerli eşim ve hayat arkadaşım Mustafa Tunalı’ya, sevgili oğullarım Alim ve Ömerim’e, canım annem ve babam Perihan ve Haşim Üçler’e, ithaf ediyorum.”

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca üzerimde büyük emeği olan, kendisinin öğrencisi olmaktan gurur duyduğum, akademik başarısı ve mütevazi kişiliğiyle kendime örnek alacağım, tezimin tüm aşamalarında yol gösterici olan, değerli hocam Prof. Dr. Şeniz Karaçay'a,

Doktora öncesindeki proje çalışmamızda, tezimde kullandığım cihazların tedarik edilmesinde, tüm tez çalışmam süresince de bilgi ve tecrübesi ile her zaman yardımcı olan ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Buğra Özen hocama,

Tez çalışmamda materyallerin üretilmesi ve analizlerin yorumlanmasında büyük katkısı olan, interdispliner çalışmanın önemini ve mutluluğunu anlamama sebep olan Doç. Dr. Önder Albayrak hocama,

Tez çalışmam sırasındaki değerli katkılarından dolayı, tez izleme komitesindeki Prof. Dr. Günseli Güven Polat ve Doç. Dr. Ersin Yıldırım hocama,

İhtiyaç duyduğum her konuda, her zaman yanımda olan, yol göstericim, destekçim ve hayat arkadaşım, sevgili eşim Mustafa Tunalı'ya,

Hayatımın anlam ve mutluluk kaynakları, tez çalışmamın ne zaman biteceğini merak eden, sonsuz sabırları için oğullarım Ali ve Ömer Tunalı'ya,

Bana hep inanan, güvenen, başarılarımın yegane kaynağı; annem Perihan ve babam Haşim Üçler'e teşekkür ederim…

"Ortodontik Tedavi Sırasında Görülen Beyaz Nokta Lezyonlarının Biyomimetik Materyallerle Tedavisinin Değerlendirilmesi" başlıklı ve 2020/046 proje numaralı doktora tez çalışması "Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinatörlüğü'nün","Doktora Projeleri Programı" kapsamında desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İTHAF iv
TEŞEKKÜR v
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
RESİMLER LİSTESİ x
SİMGELER VE KISALTMALAR xvi
ÖZET xviii
ABSTRACT xx
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 4
2.1. MİNENİN YAPISI 4
2.2. BEYAZ NOKTA LEZYONLARI 7
2.2.1. Beyaz Nokta Lezyonlarının Histolojisi 7
2.2.2. Beyaz Nokta Lezyonlarının Klinik Görünümü 8
2.2.3. Beyaz Nokta Lezyonlarının Mikrobiyolojisi 11
2.2.4. Ortodontik Tedavi ile Beyaz Nokta Lezyonlarının İlişkisi 11
2.2.5. Beyaz Nokta Lezyonlarından Korunma Yöntemleri 13
2.3. BEYAZ NOKTA LEZYONLARININ TEŞHİS YÖNTEMLERİ 16
2.3.1. Görsel Muayene 16
2.3.2. Beyaz Nokta Lezyonlarının Tanısında Kullanılan Dijital Yöntemler 17
2.3.2.1. VistaCam IX Görüntüleme 17
2.3.2.3. Diyot Lazer Floresans (DIAGNOdent) 19
2.3.2.4. Elektronik Çürük Monitörü (ECM) 20
2.3.2.5. Kantitatif Lazer Floresans (QLF) 21
2.3.2.6. Ultrasonik Görüntüleme Sistemi 22
2.3.2.7. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR) 23
2.3.2.8. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) 24
2.4. DİŞ RENGİ VE DİŞ RENGİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ 25
2.4.1 Munsell Renk Sistemi 26
2.4.2. Uluslararası Renk Komisyonu (CIELAB) 27
2.4.3. Spektrofotometre 28
2.4.4. VITA Easyshade Spectrofotometre 28
2.5. BEYAZ NOKTA LEZYONLARI TEDAVİ YÖNTEMLERİ 29
2.5.1. Kalsiyum Fosfat İçerikli Ajanlar 29
2.5.2. İşlevselleştirilmiş Trikalsiyum Fosfat (fTCP) 30
2.5.3. Amorf Kalsiyum Fosfat (ACP) 30
2.5.4. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP) 31

2.5.5. Self Assembling Peptides (Kendiliğinden Birleşen Peptidler).....31
2.5.6. Nano Hidroksiapatit (Nano-HA).....33
2.6. ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİĞİ BULUNAN İYONLAR.....34
2.6.1. Gümüş.....35
2.6.2. Bor.....35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....37
3. 1. DENEY ÖNCESİ HAZIRLIK SÜRECİ.....37
3.1.1. Örnek Sayısının Belirlenmesi.....37
3.1.2. Diş Örneklerinin Hazırlanması.....37
3.1.3. Beyaz Nokta Lezyonlarının Oluşturulması.....40
3.1.4. Butonların Uzaklaştırılması ve Örneklerin Hazırlanması.....41
3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....42
3.2.1. P11-4 (Self Assembling Peptid) (Kendi Kendine Birleşen Peptid) (1.Grup)42
3.2.2. Geliştirilen Remineralizasyon Ajanları ve Elde Edilme Yöntemleri.....43
3.2.2.1. Katkılı ve Katkısız HA Tozu Üretilme Yöntemi.....43
3.2.2.1.1. Yaş Kimyasal Yöntem ile Nano Boyutta HA Sentezlenmesi (2. ve 5. Gruplar).....43
3.2.2.1.2 Yaş Kimyasal Yöntem ile %2 B Katkılı HA Sentezlenmesi (6. Grup).....44
3.2.2.1.3. Katı-Hal Yöntemi ile %2 B Katkılı HA Sentezlenmesi (7. Grup)..44
3.2.3. Laboratuvar Ortamında Üretilen Remineralizasyon Ajanlarının Hazırlanma Prosedürü.....45
3.2.2.2. Laboratuvar Ortamında Üretilen Remineralizasyon Ajanlarının Uygulama Yöntemleri.....46
3.2.3. Kazein Fosfo Peptid Amorf Kalsiyum Fosfat (Pozitif Kontrol Grubu) (8. Grup).....46
3.2.4. Yapay Tükürük Solüsyonu (Negatif Kontrol Grubu) (9. Grup).....47
3.3. BEYAZ NOKTA LEZYONLARININ REMİNERALİZASYON AŞAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....47
3.3.1. Kızılötesi Dijital Görüntüleme Transillimünasyon Cihazı (DIAGNOcam) Analizi.....48
3.3.2. Işığa Bağlı Floresans Görüntüleme Cihazı (VistaCam IX) Analizi.....49
3.3.3 VITA Easyshade Spectrofotometre Renk Ölçüm Cihazı Analizi.....50
3.3.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizleri.....52
3.3.5. Image J Görüntü Analiz Programı ile Alan Hesaplanması.....54
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....55
4.BULGULAR.....56
5.TARTIŞMA.....99
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....118
KAYNAKLAR.....121
EK.....130

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Normal ve etkilenmiş minenin klinik özellikleri.....10

Tablo 2.2: Banks'in BNL şiddetine göre sınıflaması.....16

Tablo 2.3: Modifiye edilen ICDAS II kodlarının BNL'yi de içeren sınıflandırması…...17

Tablo 2.4: ECM sistemi çürük kodlarını içeren sınıflandırma.....21

Tablo 2.5: NBS kriterleri.....28

Tablo 3.1: Çalışma grupları ve gruplarda kullanılan remineralizasyon ajanları.....42

Tablo 3.2: Örneklerin değerlendirilme zamanları.....48

Tablo 3.3: BNL'ye göre uygulamalar sonrası renk değişiminin hesaplanması.....52

Tablo 4.1: BNL'nin remineralizasyon sonrası alan hacmi yüzdelik değişimi.....95

Tablo 4.2: Başlangıca göre BNL renk değişimi (ΔSDU) tablosu.....97

Tablo 4.3: BNL'ye göre grupların renk değişimi (ΔSDU) tablosu.....97

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Hidroksiapatit dizilimi.....5
Şekil 2.2: Tüberkül tepelerindeki yüksek kristalizasyon haritası.....5
Şekil 2.3: VistaCam IX cihazındaki DBSWIN yazılım programına göre çürük skoru değerleri ve BNL'den alınan görüntü.....18
Şekil 2.4: Munsell renk skalası.....27
Şekil 2.5: CIE Renk skalası.....27
Şekil 2.6: BNL'de P11-4 kendiliğinden birleşen peptidin remineralizasyon sürecinin şematik gösterimi.....32
Şekil 4.1: Remineralizasyon sonrası BNL alanlarında görülen yüzdelik değişim değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.....96
Şekil 4.2: Remineralizasyon sonrası BNL renk değişim değerlerinin grafik olarak gösterilmesi.....98

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1: BNL'nin klinik görünümü....8
Resim 2.2: BNL ve diğer çürüklerin görünümü....9
Resim 2.3: BNL'nin klinik görünüme göre sınıflandırılması....10
Resim 2.4: DIAGNOcam cihazı ve görüntü örneği....19
Resim 2.5: DIAGNOdent cihazı....20
Resim 2.6: Elektronik Çürük Monitörü....21
Resim 2.7: Kantitatif Laser Floresans OLF....22
Resim 2.8: Ultrasonik çürük detektörü....23
Resim 2.9: P11-4'ün TEM'de fiber yapısının görünümü....32
Resim 2.10: Nano-HA'in TEM'de nano kristal yapısının görünümü....33
Resim 3.1: Çalışmada kullanılan küçük azı dişlerine örnek....38
Resim 3.2: Butonların yapıştırılmasında kullanılan asid, primer ve kompozit....39
Resim 3.3: Küçük azı dişlerine buton ve etiketlerin yapıştırılması ve sonrasında çift katlı tırnak cilası ile kaplanması....40
Resim 3.4: Numune dişlerin gruplara ayrılması....40
Resim 3.5: BNL oluşturulmuş mine yüzeyinin görüntüsü....41
Resim 3.6: Diş yüzeyinden buton ve tırnak cilası uzaklaştırıldıktan sonra BNL'nin görünümü....41
Resim 3.7: P11-4 materyalinin kullanımı....43
Resim 3.8: GC Tooth Mousse (CPP-ACP) 46
Resim 3.9: DIAGNOcam cihazı ile numunelerin kayıtlarının alınması....48
Resim 3.10: Sağlam mine dokusunun ve BNL oluştuktan sonraki mine dokusunun DIAGNOcam görüntüleri....49
Resim 3.11: VistaCam IX cihazı ile numunelerin kayıtlarının alınması....49
Resim 3.12: Sağlam mine dokusunun ve BNL oluştuktan sonraki mine dokusunun VistaCam IX görüntüleri....50
Resim 3.13: Vita Easyshade Spectrofotometre cihazı ile renk ölçümü yapılması....51
Resim 3.14: Çalışmada kullanılan taramalı elektron mikroskobu....52
Resim 3.15: Mine yüzeylerinin kaplama öncesinde temizlenmesi....53

Resim 3.16: Mine yüzeylerinin plakalara sabitlenerek yerleştirilmesi.....53
Resim 3.17: Platin kaplama cihazı ve örneklerin kaplama yapılmış görünümü.....54
Resim 3.18: Image J programı ile alan ölçümü.....54
Resim 4.1: Sağlam mine yüzeyinin (T0) X1000 (A), X5000 (B) ve X10000 (C) büyütmedeki görüntüleri.....56
Resim 4.2: BNL oluşturulmuş mine yüzeyinin (T1) X1000 (A), X5000 (B) ve X10000 (C) büyütmedeki görüntüleri.....57
Resim 4.3: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine P11-4 (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....58
Resim 4.4: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine P11-4 (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....58
Resim 4.5: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine P11-4 (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....59
Resim 4.6: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....60
Resim 4.7: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....60
Resim 4.8: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....61
Resim 4.9: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....62
Resim 4.10: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....62

Resim 4.11: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....63
Resim 4.12: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....64
Resim 4.13: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....64
Resim 4.14: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....65
Resim 4.15: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....66
Resim 4.16: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrasında; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....66
Resim 4.17: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....67
Resim 4.18: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....68
Resim 4.19: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2),

2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....68
Resim 4.20: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....69
Resim 4.21: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....70
Resim 4.22: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....70
Resim 4.23: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....71
Resim 4.24: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine (CPP-ACP) (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....72
Resim 4.25: BNL oluşturulmuş mine CPP-ACP (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....72
Resim 4.26: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine CPP-ACP (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....73
Resim 4.27: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine Yapay tükürük (Grup 9) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....74
Resim 4.28: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Yapay Tükürük' (Grup 9) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....74

Resim 4.29: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Yapay Tükürük' (Grup 9) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri.....75
Resim 4.30: Lezyon bölgelerine P11-4 (Grup1) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası DIAGNOcam görüntüleri.....76
Resim 4.31: Lezyon bölgelerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası DIAGNOcam görüntüleri.....77
Resim 4.32: Lezyon bölgelerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası DIAGNOcam görüntüleri.....78
Resim 4.33: Lezyon bölgelerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası DIAGNOcam görüntüleri.....79
Resim 4.34: Lezyon bölgelerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası DIAGNOcam görüntüleri.....80
Resim 4.35: Lezyon bölgelerine '%2 Bor katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası DIAGNOcam görüntüleri.....81
Resim 4.36: Lezyon bölgelerine '%2 Bor katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası DIAGNOcam görüntüleri.....82
Resim 4.37: Lezyon bölgelerine CPP-ACP (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası DIAGNOcam görüntüleri.....83
Resim 4.38: BNL oluşturulmuş örneklerin 'Yapay Tükürük'te (Grup 9, Pozitif Kontrol Grubu) bekletilmesi sonrasında alınan DIAGNOcam görüntüleri.....84
Resim 4.39: Lezyon bölgelerine P11-4 (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası VistaCam IX görüntüleri.....85
Resim 4.40: Lezyon bölgelerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası VistaCam IX görüntüleri.....86
Resim 4.41: Lezyon bölgelerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası VistaCam IX görüntüleri.....87
Resim 4.42: Lezyon bölgelerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası VistaCam IX görüntüleri.....88
Resim 4.43: Lezyon bölgelerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası VistaCam IX görüntüleri.....89
Resim 4.44: Lezyon bölgelerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası VistaCam IX görüntüleri.....90

Resim 4.45: Lezyon bölgelerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası VistaCam IX görüntüleri.....91
Resim 4.46: Lezyon bölgelerine CPP-ACP (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanması sonrası VistaCam IX görüntüleri.....92
Resim 4.47: BNL oluşturulmuş örneklerin 'Yapay Tükürükte' (Grup 9, Pozitif Kontrol Grubu) bekletilmesi sonrasında alınan VistaCam IX görüntüleri.....93

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACP	Amorfoz Kalsiyum Fosfat
ARI	Adhesive Remnant Index
ATR	Attenuated Total Reflactance
B	Bor
BNL	Beyaz Nokta Lezyonu
Ca^{2+}	Kalsiyum
$CaPO^4$	Kalsiyum Fosfat
$CaCl_2$	Kalsiyum Klorür
CIELAB	Uluslararası Renk Komisyonu (CIELAB)
CPP	Kazein Fosfopeptit
CPP-ACP	Kazein Fosfopeptit Amorfoz Kalsiyum Fosfat
CPP-ACPF	Kazein Fosfopeptit Amorfoz Kalsiyum Fosfat Florid
ESI	Enamel surface index
EDX	Energy-Dispersive X-Ray
ECM	Elektronik Çürük Monitörü
fTCP	İşlevselleştirilmiş Trikalsiyum Fosfat
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
GIC	Glass İonomer Cement
HA	Hidroksiapatit
H_3BO_3	Borik Asit
ICDAS	Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi
KOH	Potasyum Hidroksit
µCT	Micro-Computed Tomography
NaF	Sodyum Florür
NaH_2PO_4	Sodyum Dihidrojen Ortofosfat Dehidrat
Nano-HA	Nano Hidroksiapatit
NBS	National Bureau of Standards
OCP	Oktokalsiyum Fosfat
QLF	Kantitatif Işık Etkili Floresan
P11-4	Self Assembling Peptid (Kendi Kendine Birleşen Peptid)

RMGI	Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman
KCL	Potasyum Klorid
SEM	Scanning Electron Microscope (Taramalı Elektron Mikroskobu)
SGU	Shade Guide Unit
TCP	Trikalsiyum Fosfat
TEM	Transmission Electron Microscope (Geçirmeli Elektron Mikroskobu)
Zn	Çinko

ORTODONTİK TEDAVİ SIRASINDA GÖRÜLEN BEYAZ NOKTA LEZYONLARININ BİYOMİMETİK MATERYALLERLE TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Ortodontik tedavi sırasında, ağız hijyeni etkin sağlanamayan hastalarda beyaz nokta lezyonları (BNL) oluşabilmektedir. Bu çalışmanın amacı; invitro ortamda, yapay BNL oluşturarak, bu lezyonlar üzerinde doğal remineralizasyon ajanı geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem: Numune dişlere ortodontik buton yapıştırıldıktan sonra invitro ortamda BNL oluşturulmuştur. Numuneler P11-4 (Grup 1), Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi (Grup 2), Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası (Grup 3), P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi (Grup 4), P11-4 ve Nano-HA karışımı sinterleme sonrası (Grup 5), Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi (Grup 6), Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası (Grup 7), CPP-ACP (Grup 8) ve Yapay tükürük (Grup 9) uygulanacak gruplara ayrılmıştır. Demineralizasyondan önce (sağlam mine), demineralizasyondan sonra, remineralizasyonun 7., 14., 21. ve 28. günlerinde ölçümler yapılmıştır. DIAGNOcam ve VistaCamIX cihazlarıyla remineralizasyon görüntüleri kaydedilmiştir. Image J analiz programı kullanılarak alan ölçümleri yapılmıştır. SEM ile remineralizasyon etkinliği değerlendirilmiştir. Numunelerin renk karşılaştırılmaları Vita Easyhade Spectrofotometre ile yapılmıştır.

Bulgular: Grup 9 haricinde, bütün gruplarda BNL alanlarında küçülme gözlenmiştir ve lezyon alanlarının küçülmesinde en başarılı Grup 2 ve 3 olmuştur. Beyaz nokta lezyonunun maskelenmesinde Grup 9 haricinde diğer tüm gruplarda renk değişimi gözlenmiştir. Renk değişim analizinde en başarılı Grup 3 ve 4 olmuştur. SEM analizinde ise Grup 8 ve 9'da en düşük remineralizasyon görüntüsü tespit edilmiş, diğer gruplarda BNL yüzeylerinde homojen yapı oluşumu tespit edilmiştir.

Sonuç: BNL'nin remineralizasyonunda alan küçülmesinde saf Nano HA içeren grupların (Grup 2 ve 3), renk değişimi ile BNL'nin maskelenmesinde Grup 3 ve 4'ün, SEM analizinde ise Grup 1 ve biyomimetik yöntemle geliştirilen grupların (Grup 2-7) etkin oldukları gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Beyaz nokta, biyomimetik materyaller, bor, hidroksiapatit, ortodonti, peptit

EVALUATION OF THE TREATMENT OF WHITE SPOT LESIONS WITH BIOMIMETIC MATERIALS DURING ORTHODONTIC TREATMENT

ABSTRACT

Objective: During orthodontic treatment, white spot lesions (WSL) may occur in patients whose oral hygiene cannot be provided effectively. The aim of this study is to develop a natural remineralization agent on these lesions by creating artificial WSL in vitro.

Materials and Methods: WSL was created in vitro after the orthodontic button was attached to the sample teeth. Samples P11-4 (Group 1), Nano-HA Solution Before Centrifugation (Group 2), Nano-HA Solution After Sintering (Group 3), P11-4 and Nano-HA Mixture Before Centrifugation (Group 4), P11-4 and Nano-HA mixture after sintering (Group 5), Boron Doped Nano-HA Mixture Before Centrifugation (Group 6), Boron Doped Nano-HA Mixture After Sintering (Group 7), CPP-ACP (Group 8) and Artificial saliva (Group 9) were divided into groups to be applied. Measurements were made before demineralization (intact enamel), after demineralization, and on days 7, 14, 21, and 28 of remineralization. Remineralization images were recorded with DIAGNOcam and VistaCamIX instruments. Area measurements were made using the Image J analysis program. Remineralization efficiency was evaluated by SEM. Color comparisons of the samples were made with Vita Easyhade Spectrophotometer.

Results: Except Group 9, reduction in WSL areas was observed in all groups, and Groups 2 and 3 were the most successful in reducing lesion areas. Color change was observed in all groups except Group 9 in masking the white spot lesion. Groups 3 and 4 were the most successful in color change analysis. In the SEM analysis, the lowest remineralization image was detected in Groups 8 and 9, and homogeneous structure formation was detected on the WSL surfaces in other groups.

Conclusion: It was shown that groups containing pure Nano HA (Groups 2 and 3) were effective in remineralization of WSL by area reduction, Groups 3 and 4 were effective in masking WSL with color change, Group 1 and groups developed by biomimetic method (Group 2-7) were effective in SEM analysis.

Keywords: White spot, biomimetic materials, boron, hydroxyapatite, orthodontics, peptide

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beyaz nokta lezyonları (BNL) diş minesinin karyojenik bakteriler tarafından üretilen aside maruz kalması ile oluşur. Oluşan asit mineye nüfuz ederek hidroksiapatit (HA) mineralinin çözünmesine neden olur. Diş minesinde oluşan BNL mine demineralizasyonunun başlamasının en erken belirtilerindendir (1).

Ortodontik tedavi sırasında, ağız hijyeni etkin sağlanamayan hastalarda oral floranın değişmesi ve plak pH'sının düşmesi sebebiyle bir ay gibi kısa bir sürede BNL oluşabilmektedir (2). Özellikle anterior bölgedeki lezyonlar dişlerde estetik problemlere neden olmakla birlikte, zamanında ve etkin tedavi yöntemleri kullanılarak tedavi edilmediklerinde ilerleyerek kavitasyonlu çürükler halini almaktadır. Hasta tedavi ve takipleri esnasında öncelikle bu lezyonların oluşmasını engellemek, oluşmaları durumunda ise detaylı muayene ve takip ile en kısa sürede etkin remineralizasyon ajanlarıyla tedavilerini gerçekleştirmek gerekir. Beyaz nokta lezyonlarının çeşitli nano boyutlu HA veya kalsiyum fosfat ($CaPO^4$) türevleri ile flor ilaveli ve flor ilavesiz formları kullanılarak uygulanması büyük ilgi görmesine rağmen klinik geçerliliği hala ispatlanmamıştır (3). Kalsiyum fosfatların düşük çözünürlükte florür iyonlarıyla birlikte klinik kullanımında zorluklarla karşılaşılmaktadır.

Biyomimetik yollar kullanılarak kaybedilen mineral dokunun onarılarak remineralizasyonunun sağlanması, dolayısıyla orijinal diş dokusunun ilk hali ve ilk işlevine getirilebilmesi için önemli girişimlerde bulunulmuştur (4,5). Bu çalışmalar diş yüzeyinin remineralizasyon sürecinin anlaşılmasında da önemli katkılar sağlamıştır. Bununla birlikte biyomimetik yöntemle BNL'nin subsurface (yüzey altı) yüzeylerinin remineralizasyonu yöntemi klinik uygulamalarda henüz netlik kazanmamıştır. Demineralize olmuş mine dokusunu onarmak için dişin molekül yapısının biyomimetik maddelerle tedavi edilmesi uzun zamandır üzerinde çalışılan bir alan olmasına rağmen, istenilen sonuca ulaşılamamıştır. Ancak hasar görmüş mine dokusunun remineralizasyonunun peptidler gibi biyomimetik bir yapı kılavuzluğunda oluşturulması önemli klinik etkilere sahiptir.

Beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonunda biyomimetik bir materyal olan kendiliğinden birleşen peptid P11-4 (self assembling peptid) yeni jenerasyon bir üründür ve yapılan çalışmalarda başarılı bir materyal olduğu gösterilmiştir (6,7).

HA minenin inorganik yapısında bulunan, demineralize mine alanlarının remineralizasyonu için de önemli olan kalsiyum ve fosfat kaynağı olarak görev yapmaktadır (8). Nano hidroksiapatitli (Nano-HA) diş macunları BNL'nin remineralizasyonunda kullanılmakta ve etkin sonuçlar göstermektedir (9).

Araştırmamızda; dişin organik ve inorganik yapıları taklit edilerek, kaybolan mine dokusunun remineralizasyonu sırasında tekrar kazanılması amacıyla mine matriks proteini P11-4 ve Nano-HA'in birlikte uygulanması yöntemiyle BNL'deki etkinlikleri incelenmiştir. Ayrıca farklı sentezleme yolları kullanılarak üretilen farklı nano partikül boyutlarındaki hidroksiapatit materyallerinin de rejeneratif etkisi karşılaştırılmıştır. Bu uygulamalar esnasında ticari ürün olarak satışa sunulmuş olan kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) pozitif kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Rezin bazlı sealentlara ilave edilen bor elementinin çürük lezyonların ilerlemesini durdurduğu, bakterilerin diş yapısına yapışmasını engellediği ve remineralizasyonu arttırdığı yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (10). Ayrıca sağlık alanında kullanılan çeşitli materyallerin üretilmesinde antibakteriyel özelliğinden faydalanılmıştır (11). Çalışmamızda farklı sentezleme yöntemleri ile elde edilen Nano-HA gruplarına bor elementi ilave edilerek bor'un antibakteriyel ve rejeneratif özelliğinden faydalanılmış ve literatürde ilk defa BNL üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonunda uygulanan materyallerin etkinlikleri; kızılötesi dijital görüntüleme transillimasyon cihazı (DIAGNOcam), floresans görüntüleme cihazı (VistaCam IX) ve BNL'nin teşhisinde altın standart olarak kabul edilen taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak değerlendirilmiştir. Beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonu kadar, bu lezyonların opak tebeşirimsi görüntüsünün kaybolarak minedeki estetik görünümün tekrar kazandırılması da önemlidir. Çalışma gruplarındaki tüm numunelerin renk ölçümleri Vita Easyhade Spectrofotometre cihazı ile gerçekleştirilerek renk değişim analizleri yapılmıştır.

Bu tez çalışmasının amacı; invitro ortamda, mine üzerine ortodontik buton yapıştırıldıktan sonra yapay BNL oluşturularak, bu lezyonlar üzerinde doğal bir remineralizasyon modeli ve ajanı oluşturmaktır. Çalışmanın sonuçlarından elde edilen veriler ışığında diş jelleri, diş macunları gibi mine remineralizasyonda kullanılabilecek yeni ürünler geliştirilmesi hedeflenmektedir.

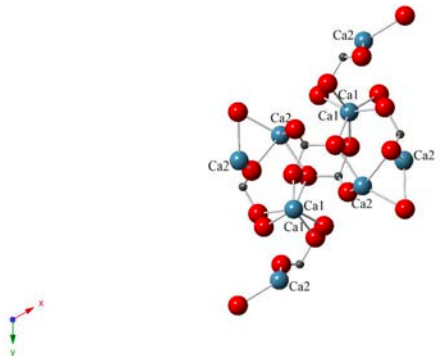
2.GENEL BİLGİLER

2.1. MİNENİN YAPISI

Mine ve dentin, insan dişinin mineralizasyon gösteren iki tabakasıdır. Gelişimini tamamlamış mine 1-2 mm kalınlığa sahiptir. Minenin ana kimyasal bileşiminin hidroksiapatit (HA) olması nedeniyle insan vücudundaki en sert doku olduğu ve aşınmaya karşı direnç kazandığı düşünülmektedir. Mine demineralizasyonunu anlamak için mine biyomineralizasyonunu bilmek önemlidir. Gelişimini tamamlamış minenin, ağırlıkça %95'i inorganik minerallerden (temel olarak HA), %5'i organik yapı ve sudan oluşur. Hidroksiapatitin kimyasal formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$'dir. İçeriğindeki Kalsiyum (Ca)/Fosfor (P) oranı 1,67 olan kalsiyum fosfat apatittir (12). Kristal boyutu yaklaşık 30 nanometre (nm) kalınlığında ve 60 nm genişliğindedir. Mine kristalizasyonunun başlaması, konumu, kristal şekli ve yönü genetik kontrol altındadır. İlk oluşan mine kristali oktokalsiyum fosfattır (OCP). Oktokalsiyumfosfat, hidroksiapatit çökelmesi için bir şablon görevi görür. Hidroksiapatite göre daha az stabildir, daha kolay ve daha hızlı oluşur. Hidroksiapatit ise daha kararlı olan altıgen kristallere sahiptir (13). Mine kristalizasyonunun üç aşaması vardır. İlk aşama; iyonların bir kristal halinde gruplanmasını ve kristalleşmesini içeren tohum oluşumudur. İkinci aşama; oktokalsiyum kristallerinin uzunluk ve genişlik olarak büyümesini sağlayan aşamadır. Üçüncü aşama ise bir birim OCP'ın, iki birim hidroksiapatit hücresine hidrolizini içerir. Hidroliz reaksiyonu $10Ca^{2+}+6PO_4^{3-}+2OH^- \leftrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ şeklinde formüle edilmiştir (14).

Mine kristalitleri mine-dentin sınırında ince şeritler şeklinde oluşur. Her bir kristal yapı bir birim oktokalsiyum fosfat, iki birim hidroksiapatit yapısından oluşur. Hidroksiapatit kristalleri üst üste dizilmiş, altıgen bir yapıdadır (Şekil 2.1) (15). Mine kristalitleri, tepe ucu ameloblastlara doğru ve tabanı dentin-mine birleşimine doğru olacak şekilde piramidal bir şekle sahiptir. Kristallitlerin kalınlıkları diğer kristalitlerle temas edene kadar artar ve morfolojiler zamanla piramidalden çubuk şekline değişir.

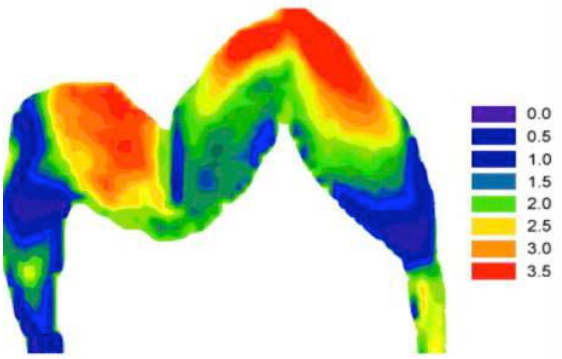
Hem taban hem de uç kısımda aynı kesite sahiptirler. Hidroksiapatit kristalinin genişliği 50 nm, kalınlığı 25 nm ve uzunluğu 1 mm'dir (16) .



Şekil 2.1: Hidroksiapatit dizilimi (17)

Hidroksiapatit kristalitleri mine prizmasının uzun eksenine paralel olarak yerleşir. Bu kristalitlerin dizilişinin ise anahtar deliğine benzer şekilde kuyruk bölgesine doğru değiştiği elektron mikroskobu ve X ışını ile gösterilmiştir. Mine prizmaları arasındaki sınırlara inter prizmatik bölgeler denir. Bu bölgelerdeki kristalitlerin dizilişi mine prizmalarından farklıdır. Yüksek protein içeriğine ve düşük mineral yapısına sahip bu kristalitler 800 nm kalınlığında prizma kılıfı ile çevrilidirler (18).

Prizma içindeki kristalit oryantasyonu, minenin mekanik davranışını etkiler. Mine basınca maruz kaldığında, plastik deformasyon mine prizmaları boyunca ilerler. Hidroksiapatitin düzenli veya düzensiz dizilişi mine sertliğini etkilemez ancak düzensiz diziliş gösteren hidroksiapatit bölgelerinde kırılma direnci daha yüksektir. Dış mine yapısı düzenli bir kristalit yapı dizilişine sahipken, iç mine epiteli düzenli olmayan kristalit dizilişi gösterir. Bu sebeple iç minenin kırılma direnci daha yüksektir (19). Dişin en fazla kuvvete maruz kaldığı tüberkül tepesinde hidroksiapatitin yönü mine prizmalarına paraleldir. Bu sebeple kristalitler ısırma kuvvetini dik karşılarlar (Şekil 2.2) (20).



Şekil 2.2: Tüberkül tepelerindeki yüksek kristalizasyon haritası (21)

Hidroksiapatit, ağızdaki pH düzeyinden ve kalsiyum iyonlarının konsantrasyonundan etkilenir. Tükürük mine için kalsiyum ve fosfat iyonları açısından zengin bir mineral kaynağı olarak kabul edilir. Tükürükteki kalsiyum iyon konsantrasyonu yaklaşık 1 mmol L^{-1}'dir. Tükürük pH'sı normalde 6,9-7,4 civarındadır. Ağızdaki pH 5,5 sınırının altına düştüğünde tükürükteki kalsiyum konsantrasyonu da azalacak, hidroksiapatit çözünmeye başlayacak ve demineralizasyon meydana gelecektir (22). Bu nedenle, yüksek pH ve kalsiyum iyonlarının doygunluğu, hidroksiapatit çökelmesini ve yeniden mineralizasyonu teşvik ederken, düşük pH ve kalsiyum iyonu konsantrasyonları, hidroksiapatit çözülmesini ve demineralizasyonu tetikleyecektir. Diş minesinin yeniden mineralizasyonu erken aşamalarda kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarının alınmasıyla sağlanabilir. Florür, kalsiyum ve fosfat iyonlarının minede çözünmesi için bir katalizör görevi görür ve lezyondaki kristalit yapısını yeniden mineralize eder. Yüksek kalsiyum konsantrasyonu ile yüksek pH'ın mine yapısının remineralizasyonunu destekleyeceği bildirilmiştir (22).

Minenin organik bileşenleri esas olarak amelogenin (enamelin) ve ameloblastindir. Amelogeninin, mineral yapının oluşumunda bir şablon sağladığı düşünülmektedir (13). Minedeki bu kristal yapı hücresel düzeyde ameloblastlar tarafından üretilir. Ameloblastlar HA kristallerinin prizmalar oluşturmasına yardımcı olan amelogenin salgılarlar. Gelişimini tamamlamış mine dokusu aselüler (hücresiz) yapıdadır. Ağız ortamında gıda ve bakteriler tarafından üretilen plak asidine (temel olarak laktik asit) karşı hassastır. Mine aselüler yapısı sebebiyle in vivo ortamda doğal biyomineralizasyon yoluyla rejenerasyon sağlayamaz (23).

Diş minesinin protein içeriği, normal gelişim aşamasında ağırlıkça yaklaşık %20 iken olgunlaşma aşamalarının başlangıcında %7'ye kadar düşmektedir. Ameloblastlar, orijinal matriksi mineralizasyon aşamasında kullanırlar. Sonuçta gelişimini tamamlamış mine ağırlıkça yalnızca yaklaşık %1 protein içerir. Yüksek derecede mineralize bir doku üzerinde protein analizi yapılmasının zorlukları nedeniyle, insan dişinin minesindeki proteinlerin ayrıntılı bileşimi ile ilgili sınırlı sayıda araştırma mevcuttur (23). Diş minesindeki tanımlanan ana amino asitler alanin, glutamik asit, glisin, prolin ve serindir (23). Son zamanlarda, olgun mine örneklerinde tip I kollajen de tespit edilmiştir.

Gelişimini tamamlamış mine içindeki organik matriks; kristalitler arasında uzanan, hidroksiapatit kristalitlerini birbirine yapıştırma işlevine sahip olan ve böylece minenin yapısını koruyan çok bileşenli bir protein/peptit karışımıdır. Bununla birlikte, bu proteinlerin tam bileşimi, yapısı ve biyolojik işlevleri hala çözülememiştir (24).

2.2. BEYAZ NOKTA LEZYONLARI

Beyaz nokta lezyonları; minenin düz yüzeylerinde 'süt beyazı opasite' şeklinde görülen, çürük demineralizasyonundan kaynaklanan yüzey altı mine porözitesi (gözeneklilik), olarak tanımlanmaktadır (2). Beyaz nokta lezyonlarında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte erkekler kadınlara göre daha fazla etkilenme eğilimindedir (25). Lezyonlar maksiller dişlerde mandibular dişlerden daha sık görülmektedir. Maksillada en çok lateral kesici dişlerde görülmekte olup, bunu kanin dişler, 1. premolar dişler, santral kesiciler ve 2. premolar dişler takip etmektedir (26).

2.2.1. Beyaz Nokta Lezyonlarının Histolojisi

Polarize ışık mikroskobu altında yapılan incelemelerde BNL'nin dört farklı bölgeye ayrıldığı görülmüştür. Bunlar yüzeyden itibaren; yüzeyel tabaka, lezyon gövdesi, karanlık tabaka (bölge) ve yarı saydam (translusent) tabakadır (27). En dıştaki bölgeye lezyonun yüzeyel tabakası denir. Bu tabaka, çevresindeki sağlıklı mineye benzer bir mineral içeriği sergileyen, yaklaşık 30 mikron kalınlığındaki bir alandır. Hem yüzeydeki tükürükten, hem de yüzey altı diş yapısındaki çözünmüş mineden kalsiyum ve fosfat iyonları aldığı için mineralize yapıdadır. Ayrıca, demineralizasyonu engelleyen ve remineralizasyonu destekleyen tükürükteki florürden de etkilenmektedir (28). Nispeten normal mineralizasyonu nedeniyle, polarize ışık mikroskobunda mine rodları arasında yalnızca çok küçük gözenekler görülür (29). Lezyonun gövdesi olarak bilinen yüzey altı tabaka, en demineralize olmuş alandır. Paralel şekilde dizilmiş mine rodlarının mineral yapısının büyük miktarı kaybolmuştur. Bu bölgede bakteri barındırabilecek büyük gözenek yapıları mevcuttur (29). Lezyon gövdesinin altındaki katman karanlık tabakadır. Çürük oluşumunun çok hızlı ilerlediği durumlarda bu tabaka görülmeyebilir. Bu tabakadaki demineralizasyon lezyon gövdesindekinden az, translusent tabakadan fazladır (30). En derin tabaka yarı saydam (translusent) tabakadır. Çürük lezyonlarının sadece %50'sinde görülür ve minimal demineralizasyon mevcuttur. Yarı saydam tabakadaki gözenek hacmi %1 olup sağlam mineye yakındır (30).

2.2.2. Beyaz Nokta Lezyonlarının Klinik Görünümü

Işık farklı ortamlarda farklı hızlarda yayılır buna kırıcılık ya da kırılma indeksi denir. Işığın boşluktaki hızının söz konusu maddenin içindeki oranına kırılma indeksi denir. Minenin kırılma indeksi 1,62, suyun 1,33 ve havanın 1,00'dir. Beyaz nokta lezyonlarında minenin gözenekliliği artar ve tükürük tarafından ıslandığında kırılma indeksi 1,33 olur (31). Her iki maddenin kırılma indekslerindeki varyasyon, saçılan ışığı etkileyeceğinden lezyon opak görünür. Başlangıç aşamasındaki BNL ıslakken makroskopik olarak görülemez, ancak kurutulduğunda tebeşirimsi beyaz ve opak renkte görülür (Resim 2.1). Bunun nedeni, havanın kırılma indeksi ile minenin kırılma indeksi arasındaki farkın su ve mine arasındaki farktan daha büyük olmasıdır (31).

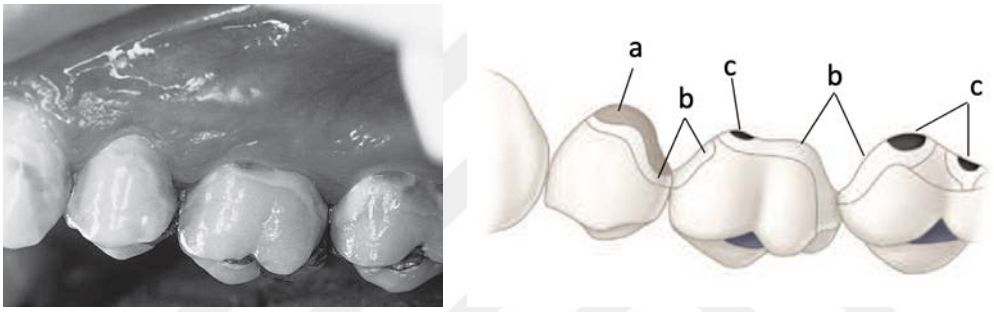
Resim 2.1: BNL'nin klinik görünümü (32)

Beyaz nokta lezyonlarının invaziv olmayan müdahalelerle tedavi edilmediği durumlarda ilerlediği ve çürük lezyonlarının geliştiği kanıtlanmıştır (33). Çürük lezyonları, aktif ve inaktif lezyonlar olmak üzere iki tipte sınıflandırılır. İnaktif lezyonlar, aktif lezyonlardan daha fazla mineral içeriğine sahiptir, gözenekli bir yapı sergiler ve uygun tedavi sağlandığında remineralize olurlar (33). Dental biyofilm yapısının bozulmasıyla, mineral kaybı durdurulur ve mineral kazanımına çevrilebilir (31). Durmuş beyaz lezyonlar pürüzsüz yüzeylere sahiptir ve parlak görünür, oysa aktif lezyonlar opak ve tebeşirimsi görünür ve mat bir yüzeye sahiptir. Bu lezyonlar ayrıca zamanla kahverengimsi bir renk değişikliği gösterebilir (34).

Porözite radyografi tekniği ve ışığın neden olduğu floresans görüntüleme tekniği gibi birçok çürük tespit tekniğinin temeli olarak kabul edilir (31).

BNL'nin porözitesi, lezyonun mine yüzeyine penetrasyonunun belirlenmesinde yardımcı olabilir. Dişin yüzeyi kurutulduğunda görülebilen lezyon büyük olasılıkla dış mine yüzeyindedir.

Ancak, lezyon ıslak mine yüzeyinde de görülebiliyorsa bu durum penetrasyonun mine boyunca ilerlediğinin ve muhtemelen dentine ulaştığının bir göstergesidir (31). Beyaz nokta lezyonları daha fazla dişlerin fasiyal ve lingual yüzeylerinde oluşum gösterir. Çürüğün başlaması ile demineralizasyonunun sebep olduğu geniş yüzey altı lezyon sebebiyle mine saydamlığı kaybolur (35) (Resim 2.2).



Resim 2.2: BNL ve diğer çürüklerin görünümü; (a) kavitasyon başlamamış durmuş çürük, (b) başlangıç çürük lezyonu (beyaz nokta lezyonu), (c) kavitasyonlu çürük (35)

Başlangıç çürük lezyonu olarak bilinen BNL'nin gelişimsel mine hipokalsifikasyonlarından ayırt edilmesi önemlidir. Beyaz nokta lezyonları mine yüzeyi ıslandığında kısmen veya tamamen kaybolmasına rağmen, mine hipokalsifikasyonları minenin kuru ya da ıslak olmasından daha az etkilenir (Tablo 2.1) (35).

Tablo 2.1: Normal ve etkilenmiş minenin klinik özellikleri (35)

Çürük Durumu	Islak Mine	Kuru Mine	Yüzey Dokusu	Yüzey Sertliği
Normal Mine	Translusent	Translusent	Pürüzsüz	Sert
Hipokalsifiye Mine	Opak	Opak	Pürüzsüz	Sert
Aktif Başlangıç Çürüğü	Translusent (başlangıç lezyonu)	Opak	Pürüzlü	Yumuşak
	Opak (ilerlemiş başlangıç çürüğü)	Opak	Pürüzlü	Yumuşak
Durmuş Başlangıç Çürüğü	Parlak ve/veya koyu	Parlak ve/veya koyu	Pürüzsüz	Sert
Aktif Orta Çürük	Opak	Opak	Pürüzlü	Yumuşak
Durmuş Orta Çürük	Parlak ve/veya koyu	Parlak ve/veya koyu	Pürüzsüz	Sert
Aktif İleri Çürük	Opak	Opak	Pürüzlü	Yumuşak
Durmuş İleri Çürük	Parlak ve/veya koyu	Parlak ve/veya koyu	Pürüzsüz	Sert

Dişler hava ile kurutulduktan sonra BNL klinik olarak görülebilir ve teşhis konulabilir. Gorelick sınıflamasına göre BNL oluşumu 4 gruba ayrılır (Resim 2.3) (1).

1.Beyaz nokta lezyonu yok

2. Hafif beyaz nokta lezyonu oluşumu

3. Şiddetli beyaz nokta lezyonu oluşumu

4. Kavitasyonlu beyaz nokta lezyonu oluşumu

Klinik olarak görülebilen BNL, doğrudan gözle tespit edilebilir ve sınıflandırılabilir.

1. BNL yok 2. Hafif BNL 3. Şiddetli BNL 4. Kavitasyonlu BNL

Resim 2.3: BNL'nin klinik görünüme göre sınıflandırılması

2.2.3. Beyaz Nokta Lezyonlarının Mikrobiyolojisi

Sabit ortodontik tedavi sırasında mikrobiyotanın değiştiği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (36). Özellikle sabit ortodontik tedavinin 3. ayında, diş plağındaki Streptococcus mutans (S. mutans) oranı ortodontik tedavinin başlangıcındaki seviyelere göre yükselmektedir (36). Sabit ortodontik tedavi sırasında diş plağında hem S. mutans hem de laktobasil oranının arttığını gösteren araştırmalar da mevcuttur (37). Beyaz nokta lezyonlarında ise A. gerencseriae, A. naeslundii ve A. israelii de diğer bakterilerle birlikte görülmektedir (38).

2.2.4. Ortodontik Tedavi ile Beyaz Nokta Lezyonlarının İlişkisi

Yeni başlayan çürük oluşumu, BNL olarak adlandırılır ve sabit ortodontik tedavide yaygın görülen bir yan etkidir. Sabit ortodontik tedavi esnasında braketler etrafında plak birikimi artmakta ve etkin ağız hijyeninin sağlanması zorlaşmaktadır (39). Kariyojenik bakteriler fermente olabilen karbonhidratların varlığında asit yan ürünleri üretir ve pH'ı daha da düşürür. PH kritik eşiğin altına düştüğünde minede demineralizasyon meydana gelir (2). Bu durum ortodontik tedavi gören hastalarda, ortodontik tedavi görmeyen hastalara kıyasla daha hızlı çürük ilerlemesi ile sonuçlanır.

Ortodontik apareylerin kullanılmaya başlanılmasıyla plağın bakteri florasının birleşiminde de hızlı bir değişim başlar. Streptococus mutans gibi asidojenik bakteri seviyeleri önemli ölçüde yükselir. Bu bakteriler fermente karbonhidrat kaynağı bulduğunda asit üretimi gerçekleştirerek plak pH'sını düşürür (2). Yapılan araştırmalarda braketlerin ve bantların etrafında oluşan plaktaki pH seviyesi 4,5'tan düşük ölçülmüştür (39). Bu pH değeri remineralizasyon eşiğinin altına düştüğünde minede dekalsifikasyon başlar (40).

Normal çürük lezyonu oluşumu daha yavaş seyirli olup en az 6 ay gibi bir sürede oluşurken, BNL hızlı ilerleyen bir özelliğe sahiptir ve sabit ortodontik tedavide etkin ağız hijyeni sağlanmadığı takdirde 1 ay gibi kısa bir sürede oluşabilmektedir (39). Bu süre, ortodontik tedavide hastanın bir sonraki randevu periyoduna denk gelmektedir. Yani hekimin ilk seans kontrolünde sağlıklı gördüğü dişler üzerinde, ikinci seansta BNL saptama riski mevcuttur (2). Özellikle sabit ortodontik tedavi gören hastalarda artan çürük riski sebebiyle tükürükte değişiklik oluşmaya başlar. Genellikle tükürük akış hızı artar,

pH yükselir ve tamponlama kapasitesi de gelişir. Bu farklılıklar erkeklerde kadınlara oranla daha belirgindir (40).

Ortodontide BNL'nin genel prevalansı önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Zachrisson ve ark.'nın (41) yapmış oldukları çalışmada %58 oranında BNL bildirilirken, Stratemann ve ark. (42) hastaların %89'unda BNL geliştiğini tespit etmişlerdir. Farklı bir araştırmada ise ortodontik tedavi gören hastalarda BNL'nin görülme insidansının %2 ile %96 arasında değiştiği bildirilmiştir (43). Boersma ve ark. (44) ise çok daha yüksek bir prevelans gözlemlemişler ve ortodontik tedavi gören hastaların %97'sinde BNL'nin geliştiğini rapor etmişlerdir.

Ortodonti hastalarında kullanılan bant ve braketlerin etrafında BNL oluşma sıklığı açısından bir farklılığa rastlanmamıştır (1). Ayrıca BNL oluşumunun maksiller kesici dişlerde en yüksek, maksiller posterior dişlerde ise en düşük olduğu bulunmuştur. Uzun süre lingual bölgede braket uygulaması yapılan kanin dişlerde de BNL oluşumu tespit edilmemiştir (26). Bu bulgular, ağızdaki dişlerin belirli yüzeylerinde tükürük akışının fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Beyaz nokta lezyonu insidansının maksiller lateral kesici dişlerde yüksek olmasının ortodontik braketler ile dişeti arasında yeterli mesafe olmadığında etkili ağız hijyeni sağlamanın zorluğundan kaynaklandığı belirtilmiştir (1).

Ortodontik tedavide karşılaşılan en yaygın problemlerden birisi de sabit ortodontik tedavi sonrasında braketlerin sökülmesi esnasında ortaya çıkan mine yüzeyindeki aşınma, çatlak ve mine doku kaybıdır. Debonding esnasında yaklaşık 55.6 μm (mikron) mine dokusu kaybı gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Braketlerin sökülmesi esnasında düşük hızda çalışan tungsten karpid frezler, yumuşak diskler, özel kompozit bitirme diskleri kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin bazıları önemli ölçüde mine kaybına sebep olmaktadır. Mine yüzey indeksi (enamel surface index) (ESI) ve yapışkan kalıntı indeksi (adhesive remnant index) (ARI) skorlarına göre kompozit frezlerin en pürüzsüz yüzeyi oluşturduğu ancak daha uzun rezin çıkarma sürelerine sahip olduğu ve bunu tungsten-karbit frezler ve elmas frezlerin takip ettiği bildirilmiştir (45). Yakın zamanda yapılan araştırmalar daha kısa penetrasyona sahip olan braket yapıştırıcılarının, tedaviyi takiben minede daha az iyatrojenik renk değişikliği oluşturduğunu göstermişlerdir (46). Oluşan iyatrojenik hasar nedeniyle, hatalı diyet alışkanlığı ve kötü ağız hijyeni olan hastalarda tükürüğün terapötik etkisi ile iyileşme

sağlanamamakta ve bu hasar kalıcı hale gelerek BNL'nin oluşumuna sebep olmaktadır (47, 48).

2.2.5. Beyaz Nokta Lezyonlarından Korunma Yöntemleri

Sabit ortodontik tedavi sırasında BNL'nin oluşma riski, beslenme alışkanlığının düzenlenmesi, hastalara ağız hijyeni eğitimi verilmesi, mine direncinin artırılmasına yönelik ajanlar kullanılması ile azaltılabilir (39). İdeal ortodonti hastaları, tedaviye başlamadan önce düşük çürük riskine ve mükemmel ağız hijyenine sahip olmalıdır. Ortodonti hastalarında çok iyi bir oral hijyen standardı oluşturulması ve doğru diyet alışkanlıklarının kazandırılması, ortodontik tedavi sırasında BNL'yi önlemek için gereklidir (49). Fermente olabilen karbonhidratların sık tüketilmesi çürük riskini arttırmaktadır. Ortodontik tedavi esnasında diş çürüğünden korunmak için hastaya diyet danışmalığı yapılmalıdır. Özellikle spor içecekleri ve meyve suları da dahil olmak üzere şekerli içecekler azaltılmalıdır (50). Bu içecekler, sadece karyojenik bakteriler için mayalanabilir şeker kaynağı olarak hizmet etmekle kalmaz, aynı zamanda düşük "asidik" pH seviyelerinin oluşumuna da sebep olurlar (25). Dişlerin doğru diş fırçalama yöntemi ile günde iki kez fırçalanması plak kontrolü ve iyi bir ağız hijyeni sağlanması için önemlidir (51).

Diş fırçalamaya ek olarak, diş ipi ve ara yüz fırçasının kullanımı, ark teli altında, diş fırçası ile temizlenmesi zor olan alanlardaki plağın uzaklaştırılması için gereklidir (52). Kalıcı davranış değişikliği oluşturmanın zor olduğu göz önünde bulundurularak, diş hekimleri tarafından diş ipi ve ara yüz fırçasının kullanımı konusunda hasta motivasyonu sağlanmalıdır (51).

Florürün diş çürüğünün önlenmesinde faydalı olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Ortodonti hastalarında BNL'nin ortaya çıkmasını önlemeye yönelik en önemli profilaktik önlem, florürlü bir diş macunu ile uygun diş fırçalamayı içeren iyi bir ağız hijyeni rejimi uygulamaktır. Diş macunları tipik olarak sodyum florür, monoflorofosfat, kalay florür, amin florür veya bu bileşiklerin kombinasyonunu içerir. Ortodonti hastaları yüksek çürük riskine sahip olduğu için florür konsantrasyonu %0,1'in altında olan diş macunlarının kullanımı önerilmemektedir (2).

Florür iyonları mine yüzey yapısı ile birleştiğinde, hidroksiapatite kıyasla daha düşük çözünürlüğe sahip olan floroapatit kristal yapısı oluşturur. Kalay florür ise

antikaryojenik aktivitesine ek olarak, plak bakterilerinin mine yüzeyine absorbsiyonunu engelleyerek plak önleyici bir etkiye de sahiptir (53). Kalay ürünlerindeki kalay atomları ayrıca sükrozun bakteri hücrelerine geçişini bloke ederek asit üretimini engeller. Antiplak etkinliğine sahip florürlü diş macunu kullanımının, tek başına florürlü diş macunu kullanımından daha fazla braket etrafındaki mine demineralizasyonunu azalttığı gözlenmiştir (54). Ağız hijyeni yetersiz ortodonti hastalarında sadece florürlü diş macunu kullanımı çürük lezyonların gelişimini önlemede etkisizdir ve ek florür kaynakları sıklıkla önerilmektedir (55). Son yıllarda florürlü diş macunlarının içerisine remineralizasyonu arttırmak için belirli ajanlar eklenmektedir. Çinko (Zn) ilaveli florürlü diş macunları diş demineralizasyonunu azaltmaktadır. Ancak oktokalsiyum fosfat ve hidroksiapatitin kristal yapısının gelişimini de azaltabilmektedir. Bu sebeple bu macunların kullanımı hala tartışmalıdır (56).

Son yıllarda, florürün lazer ile birlikte kullanılması konusunda araştırmalar yapılmaktadır. Fekrezad ve ark.'nın (57) yapmış olduğu bir çalışmada, braketlerin etrafına mine yüzeyine erbiyum lazer uygulamasının minenin asit karşısında çözünürlüğünü azalttığı, florürün tek başına kullanımına göre erbiyum lazer ile birlikte kullanımının minenin daha yüksek asit direncine ulaşmasını sağladığı tespit edilmiştir.

Her gün düzenli olarak kullanılan %0.05 sodyum florürlü ağız gargaralarının ortodontik tedavide bantların altında lezyon oluşumunu önemli ölçüde azalttığı yapılan araştırmalarla gösterilmiştir (58). Bu ağız gargaralarının içerisine karyostatik etkilerini iyileştirmek için klorheksidin, triklosan veya çinko gibi antibakteriyel maddeler eklenmektedir (58). Günlük ağız gargaralarının doğru kullanımı hastaların çürük riskinden korunmasını arttırmaktadır. Ancak, gargaraların kullanımında hasta uyumu gereklidir ve bazı hastalarla iş birliği zor olabilmektedir. Geiger ve arkadaşlarının (59) yapmış olduğu araştırmada, diş hekimleri tarafından hastaların bu ürünleri kullanması önerildiği halde, ortodonti hastalarının %15'inden daha azının talimatlara uygun olarak kullandığı tespit edilmiştir.

Kooperasyonu düşük hastalar için florür vernikler kullanılması önerilmektedir. Bu ürünler düzenli ortodonti takiplerindeki seanslarda, yüksek konsantrasyonda florürün hastalara uygulanma avantajını sunar. Florür vernikleri, BNL'nin oluşumunu önlemek için üç seans boyunca yoğun bir tedavi programı olarak uygulanmalıdır. Her üç veya dört ayda bir veya yılda en az iki veya üç kez tekrarlanmalıdır. Bu vernikler mine yüzeyinde

uzun süre kalarak (yaklaşık 12 saat) florürün yavaş şekilde salınması için geliştirilmiştir (60). Vernik uygulamasının dezavantajı ise, dişlerde ve diş eti dokusunda geçici renk değişikliğine sebep olmasıdır. Bununla birlikte, flor vernik uygulamasının ortodonti hastalarında mine demineralizasyonunu %44,3 oranında azalttığı bildirilmiştir (61). Zabokova ve ark. (60) tarafından yapılan çalışmada braketleri yapıştırmadan önce minedeki florür oranı 614 ppm olarak ölçülmüştür. Braket yapıştırıldıktan sonra flor vernik uygulaması yapılarak 30 gün sonra tekrar yapılan ölçümlerde minedeki florür oranı 844 ppm olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar florür vernik uygulamasının ortodontik tedavi ile ilişkili mine demineralizasyonunu önlemede yararlı olabilecek basit ve hızlı bir teknik olduğunu doğrulamıştır (62). Azarpazhooh ve ark.'da (63), 3 yıllık takip süresi boyunca, 6 ayda bir florür vernik uygulamasının yüksek ve orta risk grubundaki hastalar için en uygun maliyetli yöntem olduğu sonucuna varmışlardır.

Sabit ortodontik tedavi süresince braketleri yapıştırma esnasında kullanılan bonding sistemlerinin sürekli florür salınımı yapması BNL'nin oluşma riskini düşüreceği belirtilmiştir (64). Bu sebeple braketleri yapıştırmak için florür içeren adhesivler kullanılmaya başlanılmıştır. Cam iyonomer simanlar (Glass İonomer Cement) (GIC) ilk üretildikleri yıllarda ortodontik bant yapıştırıcı olarak tanıtılmıştır.

Simanların diş yapısına kimyasal bağlanma özelliklerinden ve florür salınımlarından faydalanılmıştır (64). GIC'lerde florür salınımının özellikle braketlere bitişik plakta arttığı gösterilmiştir. GIC'lerin bağlanma dayanımlarının düşük olması sebebiyle günümüzde kullanımları oldukça sınırlı hale gelmiştir. GIC'lerin bağlanma dayanımlarını arttırmak için rezin parçacıklar eklenerek rezin modifiye cam iyonomer bonding (RMGI) sistemleri geliştirilmiştir. Son çalışmalarda araştırmacılar, braket yapıştırıcılarına biyoaktif cam (Bioactive Glass), (BAG) ve BAG'lara metal iyonları eklenmesine odaklanmışlardır. Lee ve ark. (65), braket yapıştırıcılarının etkilerini araştırdıkları bir çalışmada biyoaktif cam (BAG), BAG'a gümüş ve çinko iyonu eklenmesi ile elde edilen remineralizasyon etkisini araştırmışlardır.

Bu çalışmada remineralizasyon etkisi en yüksek grup gümüş içerikli BAG ile elde edilirken, en yüksek mikrosertlik materyal eklenmemiş BAG'da bulunmuştur. Brown ve ark. (66) da biyoaktif cam materyallerinin BNL'nin remineralizasyonunda kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Diğer bir remineralize edici ajan, süt proteininden elde edilen kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfattır. Karabekiroğlu ve ark. (67) kazeinin BNL üzerindeki etkinliğinin net gözlenmediğini bildirmişlerdir. Diğer bazı araştırmalar ise kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfatın BNL'de bir miktar azalmaya ve remineralizasyonda yine bir miktar artışa neden olduklarını belirtmişlerdir (68, 69).

Gizani ve ark. (70), Lactobacillus reuteri gibi probiyotiklerin BNL üzerine etkilerini inceledikleri araştırma sonucuna göre probiyotiğin bu lezyonlarda etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

2.3. BEYAZ NOKTA LEZYONLARININ TEŞHİS YÖNTEMLERİ

2.3.1. Görsel Muayene

Beyaz nokta lezyonlarının tespitinde en yaygın kullanılan yöntem diş hekimleri tarafından yapılan görsel klinik muayenedir. Bu muayene esnasında klinisyenin tecrübeli olması ve BNL hakkında bilgi düzeyinin yüksek olması önemlidir (71,72). En az 2,5 kat büyütmeli dental lopların kullanılması tavsiye edilmektedir (73). Hastalarda ortodontik tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve sonrasında dişler muayene edilerek BNL oluşumu açısından değerlendirilmeli ve mutlaka kayıt altına alınmalıdır (71). Klinik muayenede sıklıkla BNL'de Gorelick ve ark.'nın (1),bulmuş olduğu indeks sistemi kullanılmaktadır. Bu indeks ile BNL'nın şiddeti de sınıflandırılabilmektedir.

Daha sonraki yıllarda BNL'nin daha ayrıntılı sınıflandırılmasını sağlayan yeni bir sistem geliştirilmiştir (74) (Tablo 2.2). Banks sınıflaması BNL'nin şiddetine göre 0'dan, 4'e kadar tanımlanmaktadır.

Tablo 2.2: Banks'in BNL şiddetine göre sınıflaması

BANKS Sınıflaması	
0	Görünür bir değişiklik yok
1	Islak yüzeyde hafif, kuru yüzeyde görünür renk değişikliği
2	Hafif renk değişikliği ile belirli alanda beyaz nokta lezyonu
3	Kalıcı beyaz renk değişikliği
4	Belirgin beyaz renk değişikliği

Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi (ICDAS), çürük tespitinde görsel değerlendirme için kullanılmaktadır (75). ICDAS I 2003 yılında geliştirilmiştir, 2005 yılında ise modifiye edilerek ICDAS II sistemi kullanılmaya başlanılmıştır. ICDAS II sisteminde BNL'den başlamak üzere diş çürüğünün dereceleri ayrıntılı olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.3). Bu sistem, lezyonların net bir şekilde belirlenebilmesi ve klinik kullanım kolaylığı sebebiyle epidemiyolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Muayene esnasında ortam iyi aydınlatılmış olmalı ve dişler tamamen kurutulmalıdır (76).

Tablo 2.3: Modifiye edilen ICDAS II kodlarının BNL'yi de içeren sınıflandırması (77)

ICDAS II Kodları	
0	Çürük belirtisi yok
1	Minede gözle görülen ilk değişiklik
2	Minede gözle görülen belirgin değişiklik
3	Gözle görülebilen lokalize mine yıkımı
4	Dentinden yansıyan karanlık gölge görünümü
5	Gözle görülebilen dentini de içeren kavitasyon
6	Gözle görülebilen dentini de içine alan geniş kavitasyon

2.3.2. Beyaz Nokta Lezyonlarının Tanısında Kullanılan Dijital Yöntemler

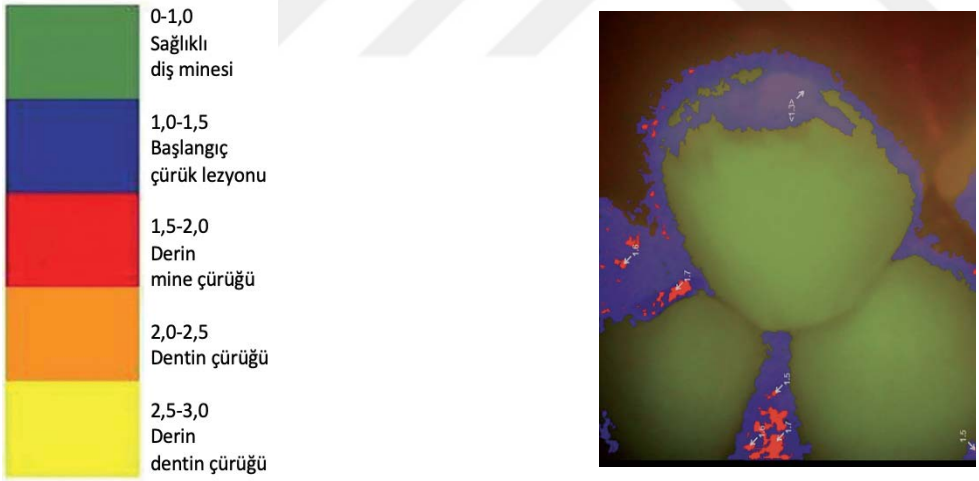
2.3.2.1. VistaCam IX Görüntüleme

Beyaz nokta lezyonlarının tanısında kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bunlardan biri ışığa bağlı floresans (light induced floresans) görüntüleme tekniğidir.

Işığa bağlı floresans görüntüleme yöntemleri, ışığın bir dalga boyunda önce absorbe edilmesi ardından daha yüksek bir dalga boyunda floresans özellikte yayılması prensibine dayanır (78). Diş çürüğündeki bazı bakteriler floresans görüntülemede tespit edilebilen porfirin olarak da bilinen maddeler üretir. Bu sayede çürük diş dokusu ve sağlıklı diş dokusu, belirli dalga boylarındaki ışıkla görüntülendiklerinde farklı yoğunluklarda floresans ışık yayarlar (73). Başlangıç çürük lezyonlarının (beyaz nokta lezyonlarının) teşhisinde yaygın olarak kullanılmakta olan bu teknikle çürük lezyonlarının ilerlemesi veya gerilemesi de değerlendirilebilmekte, aynı zamanda mine

tabakasının mineralizasyon seviyesindeki değişiklikleri de tespit edilebilmektedir (79,80).

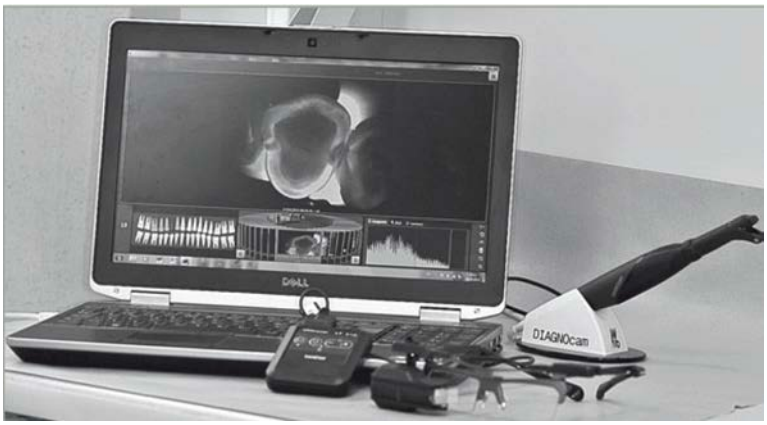
VistaCam IX (Dürr Dental, Bietigheim-Bissingen, Germany) cihazı floresans görüntüleme yöntemi ile çürük lezyonlarının teşhisinde kullanılan bir cihazdır. DBSWIN yazılımı (Dürr Dental) ile kullanılmakta olan VistaCam IX, floresan kameraya ek olarak ağız içi görüntüler çekmek için de bir başlığa sahiptir. Jablonski-Momeni ve ark. (81) çeşitli aşamalardaki çürük tespiti için VistaCam IX'in yüksek tekrarlanabilirlik ve iyi performans sağladığını göstermişlerdir. Al-Khateeb ve ark. (82) floresan değişiklikleri ve mineral kaybı arasında anlamlı bir korelasyon bulmuş ve bu nedenle floresan kamerayı yeni başlayan mine lezyonlarının şiddetini değerlendirmek için hassas bir cihaz olarak tavsiye etmişlerdir. Bu cihazın temsil ettiği değerler diş yapısının mineralizasyon seviyesi ile ilişkilidir. Normal mine genellikle 1 ile gösterilirken, BNL yazılım ortamında 1-1,5 aralığındaki değerleri gösterir. Bu nedenle VistaCam IX değerlerindeki herhangi bir azalma, diş yapısının mineral içeriğindeki artışla ilişkilidir (Şekil 2.3) (83).



Şekil 2.3: VistaCam IX cihazındaki DBSWIN yazılım programına göre çürük skoru değerleri ve BNL'den alınan görüntü (83)

2.3.2.2. DIAGNOcam Görüntüleme (Yakın İnfrared Işık ile Çürük Tespiti)

Başlangıç çürük lezyonlarının teşhisi zordur, genellikle subjektiftir ve klinisyenin deneyimine dayanır. DIAGNOcam (Kavo) (Resim 2.4) tüm çürük lezyonları ile birlikte, başlangıç çürük lezyonlarının da teşhisinde spesifik ve hassas ölçüm yapabilen yeni teknoloji bir cihazdır (84).



Resim 2.4: DIAGNOcam cihazı ve görüntü örneği (Kavo, Germany)

Near infrared transilüminasyon cihazı (yakın infrared ışık ile çürük tespiti) olan DIAGNOcam dijital video kamera ile 780 nm dalga boyutundaki diyot lazer görüntüyü Kavo KİD V 2.4 yazılım programını kullanarak kaydeder.

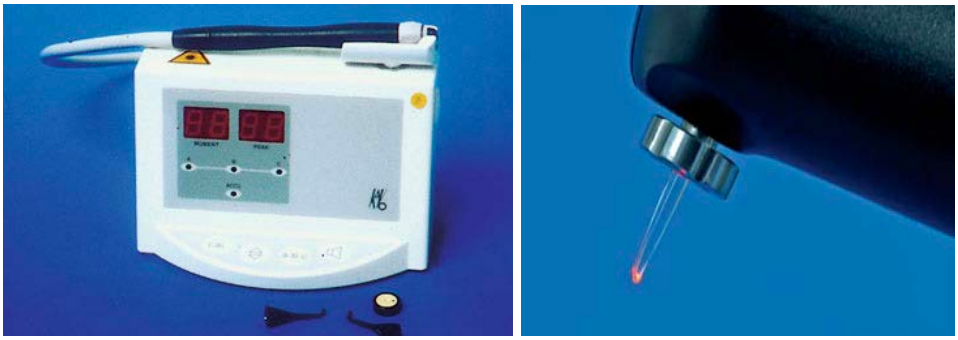
Diş yüzeyindeki çürük dokular, sağlıklı dokulara göre daha fazla ışık tutar ve absorbe olur. Bu sebeple DIAGNOcam cihazıyla alınan görüntülerde demineralize alanlar karanlık bölgeler olarak izlenir. Bu cihazla radyografiye gerek olmadan dişteki erken demineralizasyon alanları da (beyaz nokta lezyonları) belirlenebilir (85). Radyasyon içermeyen bir tanı cihazı olduğu için başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinde, sağlam mine dokusu elde edilene kadar hasta takip programlarında her aşama kayıt altına alınabilmektedir (86). Ortodontik tedavi gören hastalarda ise sabit braket ve bant varlığında da radyografi tekniklerinden farklı olarak çürük bölgesinin görüntüsünü ayrıntılı olarak değerlendirme imkanı sağlar (84).

2.3.2.3. Diyot Lazer Floresans (DIAGNOdent)

DIAGNOdent (Kavo, Germany) çürük lezyonlarındaki karyojenik bakteriler tarafından yayılan floresans saçılmaların, 655 nm kırmızı diyot lazer diyot ışığında görüntü vermesi prensibine dayanarak çalışır (Resim 2.5) (87). Diş yüzeyinin mineral içeriğindeki ve gözenekliliğindeki değişiklikler floresans yayılımını da değiştirir.

Bu yöntemle, klinisyenlerin tüm çürük lezyonlarını ve özellikle kavitasyonsuz çürükleri (beyaz nokta lezyonları gibi) ayrıntılı olarak değerlendirmesini sağlar. Yayılan floresansın yoğunluğu, dişteki demineralizasyon derecesi ile ilişkilidir ve niceliksel lazer floresansı (QLF) olarak bilinen bir işlem olarak ölçülebilir. Çürük boyutunun bir

göstergesi olarak kullanılabilen floresans derecesine sayısal bir değer atanır. Bu yoğunluk 0 ile 99 arasında derecelendirilerek ölçülür (88, 89).



Resim 2.5: DIAGNOdent cihazı (KaVo, Biberach, Germany)

DIAGNOdent ile BNL tespit edilebilmesine rağmen, bakteriyel kromofor içermeyen çok erken lezyonlar bazen tespit edilemeyebilir. DIAGNOdent sabit ortodontik apareylerin etrafındaki çürük lezyonlarının değerlendirilmesinde başarılıdır.

Ayrıca yapılan araştırmalarda, rezidüel ve rekürrens çürükleri net gösterebildiği, dolgu, diş taşları, fissür sealantların altındaki çürük lezyonlarını da başarıyla görüntüleyebildiği tespit edilmiştir (90, 87).

2.3.2.4. Elektronik Çürük Monitörü (ECM)

Mine iletken özelliğe sahip değildir (91). Diş çürüğü oluşum aşamasında demineralize olurken mine yapısındaki mineral kaybı sebebiyle diş yüzeyinde gözeneklilik artar. Bu gözenekli yapı ağız ortamında tükürükten kaynaklanan birçok iyon ile dolar. Gözeneklerdeki iyon içeriği elektriksel iletkenliğin artmasına sebep olur. Demineralizasyon arttıkça, elektriksel iletkenlik de yükselir. İletkenlik aynı zamanda mine yüzeyinin kalınlığına, minenin hidratasyonuna, sıcaklığa, tükürük içeriğine, cihazın diş yüzeyindeki temas alanına ve diş dokularındaki iyon konsantrasyonuna bağlıdır. Yapılan araştırmalarda ECM (Resim 2.6) çürük ölçüm sisteminin yüksek sensitiviteye sahip olduğu, ancak sağlam dokuları da bazen çürük olarak algılayabildiği belirtilmiştir (92). ECM sisteminde çürüğün derinliğine göre 1,0 ile 13,00 arası rakamsal değerlendirmelerle sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.4).

Resim 2.6: Elektronik Çürük Monitörü

Tablo 2.4: ECM sistemi çürük kodlarını içeren sınıflandırma (93)

ECM Çürük Kodları	
1,0-3,00	Sağlıklı mine/ başlangıç çürüğü
3,01–6,00	İlerlemiş mine çürüğü
6,01 –8,00	Dentin çürüğü
8,01–13,00	Derin dentin çürüğü

2.3.2.5. Kantitatif Lazer Floresans (QLF)

QLF yaklaşık 400 μm derinlikteki, BNL'nin (başlangıç mine çürüğü) tespitinde hassas ölçüm veren ve tekrarlanabilir görüntü alınmasını sağlayan bir cihazdır (95). Klinik kullanım açısından BNL'nin tanılanmasında ve tekrarlayan ölçümlerdeki yüksek güvenilirlik katsayısı sebebiyle tercih edilir (96). Ortodontik tedavi esnasında ve sonrasında BNL'deki mineral değişikliklerinin izlenmesinde, aynı zamanda çürük riski yüksek bireylerde koruyucu tedavilerin değerlendirilmesinde yararlıdır (97).

Diş minesinde demineralizasyonla ilişkili olarak çürük varlığında, sağlam mineye göre floresans ışık saçılmasında bir farklılık gözlenir. Kantitatif ışıkla indüklenen floresans (QLF) (Resim 2.7), dentinin mavi ışıkla (370 nm) uyarılması sonucu, sarı-yeşil dağılımdaki floresans saçılma özelliği ile çalışır.

Resim 2.7: Kantitatif Laser Floresans OLF (94)

Çürük lezyon varlığında ışık saçılmasının artmasının iki sebebi vardır; bunlardan ilki floresans ışığın lezyon bölgesindeki dağılımı, diğeri ise lezyon sebebiyle ışığın dentine ulaşamamasıdır. Bunun sonucu olarak sağlam mine açık yeşil renkte görünürken, mevcut lezyon varlığı koyu renkli alanlar şeklinde tespit edilir. Lezyon varlığında üretilen porfirinler kırmızı floresans saçılma özelliği gösterir. Bu sayede minede oluşan mineral kaybı da tespit edilebilir. Cihaza özel geliştirilmiş yazılım programı sayesinde görüntüler depolanabilir, saklanabilir ve sayısal analiz gerçekleştirilebilir. Cihazın dezavantajları ise pahalı olması, görüntü işleme ve yazılım programlarındaki analiz sürecinin zaman almasıdır (98).

2.3.2.6. Ultrasonik Görüntüleme Sistemi

Ultrasonik görüntüleme sistemleri sağlık alanında sert ve yumuşak dokuların yapısını ve durumunu değerlendirmek için uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Tıpta tanısal ultrasonografide (sonografi) 1–20 MHz aralığında titreşim frekansları kullanır. Sonografi için kullanılan prob (tarayıcı), bir dönüştürücü tarafından ultra yüksek frekanslı ses dalgalarına dönüştürülen elektriksel impulslar üretir. Ultrasonik dalgalar farklı akustik empedansa sahip dokularla etkileşime girdiğinde absorpsiyon, yansıma, kırılma ve difüzyon kombinasyonuyla zayıflatılır. Prob ucuna doğru geri yansıyan sonik dalgalar, piezoelektrik kristalin kalınlığında bir değişikliğe neden olur ve bu da nihayetinde bir CRT (monitör) üzerinde görüntülenen bir elektrik sinyali üretir (Resim 2.8). Test

verilerinin işlenmesi ve elektriksel veriler şeklinde dokümante edilebilmesi gibi avantajları vardır (99, 93).

Mine demineralizasyonunun incelenmesinde ve BNL'nin tespitinde ultrason görüntüleme sistemi iyi bir tanılama yöntemi olarak kullanılmaktadır (100). Dişlerin proximal yüzeylerinde oluşan BNL'nin tespitinde bite-wing radyografilere göre daha üstün özellik göstermiştir (99). Sistemin en önemli avantajı radyografik görüntüleme tekniklerine göre hastanın radyasyona maruz kalmamasıdır. Dezavantajı ise çürük lezyonun derinliğini net olarak değerlendirememesidir (76).

Resim 2.8: Ultrasonik çürük detektörü. Cihaz, bilgisayar kontrollü bir ultrasonik sinyal alıcısı ve prob (çap 4,5 mm) içerir. Ekranda görünen sinyal, çürük lezyonundan elde edilen akustik yansımayı gösterir (76)

2.3.2.7. Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR)

Kızılötesi spektroskopisi, incelenen maddenin içerisindeki organik ve inorganik bileşiklerin tanımlanmasında kullanılan bir yöntemdir. Bu analizdeki veriler farklı moleküler bağlardan kaynaklanan farklı titreşim frekanslarını gösterir ve materyallerin farklı dalga boylarındaki absorbsiyonunu ölçer (101,102). Maddenin içindeki moleküller sürekli hareket halindedir. İnfrared ışıma frekansı ile moleküllerin hareket frekansları aynı değerde olduğu zaman emilme gerçekleşir ve enerji absorbe edilir. Bu vibrasyon hareketi cihaz sensörü tarafından okunarak oluşan kimyasal bağlar hakkında bilgi verir. Her kimyasal bağın hareket değeri farklıdır.

Standart FTIR analizdeki en büyük sorun örneklerin hazırlanma sürecindeki zorluklardır (103). Avantajları ise analiz sonuçlarının kısa sürede elde edilmesi, diğer yöntemlere göre matriks bağlarının detaylı yorumlanabilmesi ve etkili sonuç elde edilebilmesidir. FTIR analizinin gelişmiş sistemi Attenuated Total Reflactance (ATR) sistemidir. Bu sistemin bulunması sayesinde örnek hazırlama sürecindeki zorluklar ortadan kalkmıştır.

ATR-FTIR spektrometresi ile infrared radyasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Bu teknolojide ışık özel bir kristalden geçerek yansıma olur ve burada oluşan dalgalanmalar absorbsiyon spektrumunu ortaya çıkarır (104). FTIR kullanılarak mine dokusundaki mineralizasyon ve demineralizasyon mekanizmasındaki biyolojik apatit kristallerinin özellikleri belirlenebilir (105).

2.3.2.8. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), numunenin morfolojik ve yapısal özelliklerinin odaklanmış elektron demeti ile yüksek çözünürlükte üç boyutlu incelenmesini sağlayan görüntüleme mikroskobudur. İncelenen numunenin ayrıntılı yapısal özellikleri ve bileşimi hakkında önemli bilgiler sağladığı için birçok araştırmada yaygın olarak kullanılır. SEM tekniğinde elektron ışını ile numune özelliklerinin daha iyi anlaşılmasına olanak tanıyan yüksek büyütme sağlanır. İlgili numune yüzeyini taramak için elektron tabancasından bir elektron demeti üretilir.

Elektronlar; merceklerden ve elektromanyetik alanlardan geçerek odaklanır ve sonunda numune alanına bir prob tarafından iletilir. Odaklanmış ışın numune yüzeyine çarptığında, geri saçılan elektronlar bir görüntü oluşturmak için dedektör tarafından algılanır. Numune ve elektronlar arasında etkileşim olması için numuneler iletken bir malzeme tabakası ile kaplanmalıdır. İki tür elektron üretilir. İlki numunenin şeklini, ikincisi ise numunenin anatomisini gösterir. İnceleme esnasında geri saçılan elektronlar atomik kütle elementleri sebebiyle kontrast oluştururlar ve yüksek çözünürlükte numune kompozisyonunun görüntüsünün oluşumunu sağlarlar (106). Yapılan araştırmalarda, minenin ayrıntılı yapısını incelemek için SEM'den geniş ölçüde yararlanılmıştır (107, 108).

Beyaz nokta lezyonlarını inceleyen çalışmalarda SEM görüntülerinde mine prizmalarının çözünmesi sonucu küçük çöküntüler ve pürüzlü bir yüzey izlenmiştir. Daha

yüksek büyütmeli SEM görüntülerinde ise kama şeklinde küçük girintiler gözlenmiştir. Farklı bir çalışmada birbirine komşu mine prizmalarının çözülmesi sebebiyle minede balık pulu görüntüsü oluşmuştur. Bu numuneler yüksek büyütmede incelendiğinde, mine prizma çekirdeğinin ve kılıfın prizmatik alandan daha geniş olduğu gösterilmiştir.

Demineralizasyondan etkilenen bölgelerde genişlemiş kristaller arası boşluklar net görünürken, etkilenmemiş bölgelerde içi dolu hidroksiapatit kristalleri görülmüştür. Remineralize edilmiş yüzeylerde ise demineralize alanlara göre daha düzenli ve homojen bir görünüm tespit edilmiştir (109).

2.4. DİŞ RENGİ VE DİŞ RENGİNİ DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Renk algısını üç faktör etkileyebilir. Bunlar; ışık kaynağı, incelenen nesne ve nesneyi inceleyen gözlemcidir. Işık kaynağı, bir dizi dalga boyunda enerji yayabilir ve bu, görünür spektrumdaki her dalga boyunda yayılan bağıl enerji miktarı ile karakterize edilir. Bir nesneyi aydınlatan ışık kaynağı, renk algısını etkiler. Bir nesnenin spektral yansıması (veya geçirgenliği), o nesnenin renk yapısını karakterize eder. Nesnenin spektral yansıma veya iletim eğrisi, onu grafiksel olarak temsil eder ve rengi sayısal olarak ölçmeyi sağlar. Nesneler renkli olduğundan, emilen veya yansıtılan enerjiyi gösteren grafikler de bu şekildedir. Örneğin, kırmızı bir nesne kırmızı dalga boylarını yeşil ve maviden daha fazla yansıttığı için kırmızı görünür.

Gözlemcinin görsel değerlendirme sistemi rengin genel algısını etkiler (110). Renkleri belirlerken objektif bir değerlendirme olması için birçok renk skalası geliştirilmiştir. Beyaz nokta lezyonlarının özellikle anterior dişlerde sıklıkla oluşması, estetik problemlere yol açmaktadır. Doğal diş renginin sağlanması estetik kabul edilebilirliğin önemli bir parçasıdır. Diş rengi mine yüzeyine temas eden maddelerin emilimi ile dış kaynaklı faktörlere bağlı olduğu gibi dişin mine ve dentin özelliğine bağlı olarak ışık emilimi ve saçılması ile de iç kaynaklı faktörlere bağlıdır (110). Hidroksiapatit kristallerinin, minenin ışık saçma özelliklerinde anahtar bir faktör olduğu bulunmuştur. Mine demineralizasyonu ışığın saçılma katsayısını 3,9 kat artırabilir (111).

Beyaz nokta lezyonlarında demineralizasyon çoğunlukla minenin yüzey altı bölgesinde meydana gelir ve özellikle sabit orotodontik tedavi uygulanan dişlerde, etkin ağız hijyeni sağlanmadığı takdirde çok hızlı oluşarak derin yüzeye yayılım gösterir, opak beyaz tebeşirimsi bir görüntü oluşturur (112). Bu sebeple, BNL'nin tedavisinde minenin

remineralizasyonu kadar dişlerdeki renk değişiminin de giderilmesi ve değişimin doğru tanılama araçlarıyla değerlendirilmesi önemlidir. Diş renginin belirlenmesinde iki yöntem mevcuttur; konvansiyonel yöntem olan diş renginin görsel olarak belirlenmesi ve dijital renk ölçüm yöntemi (113).

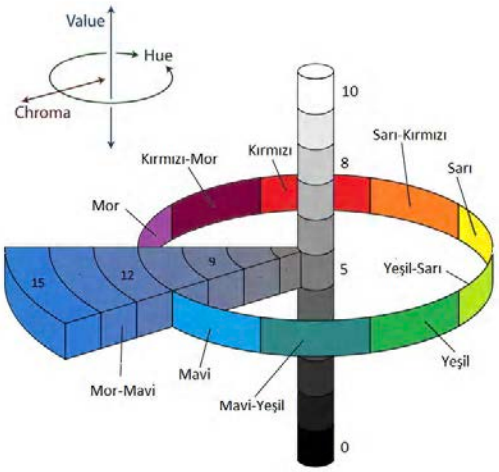
Konvansiyonel yöntemde; diş rengi ölçüm skalaları sıklıkla kullanılmaktadır. Renk seçimi yapılırken kullanılan ışık kaynağı en önemli parametredir. Faklı ışık kaynakları altında cismin rengi, ışık kaynağına bağlı olarak farklı renklerde görülebilir. Aynı zamanda değerlendirme yapan gözlemcinin görsel algısı, cismin rengi, çevredeki diğer objelerden yansıyan ışık da renk seçimini etkilemektedir.

Günümüzde kullanılmakta olan renk skalaları doğal diş renklerinin tamamını kapsamamaktadır ve tespit edilen renk sayısal bir değerle ölçeklendirilememektedir. Tüm bu faktörler sebebiyle diş hekimliğinde görsel değerlendirme yöntemiyle renk seçimi sübjektif olarak tanımlanmaktadır (114).

Dijital yöntemde; görsel yöntemle yapılan renk ölçümüne göre daha hızlı sonuç elde edilir ve tekrarlanabilirdir. Sayısal veriler vermesi sebebiyle standardizasyon mevcuttur ve objektiftir. Günümüzde dijital renk ölçümü için kullanılan cihazlar; kolorimetre, spektroradyometre, spektrofotometre ve dijital kameralardır (115).

2.4.1 Munsell Renk Sistemi

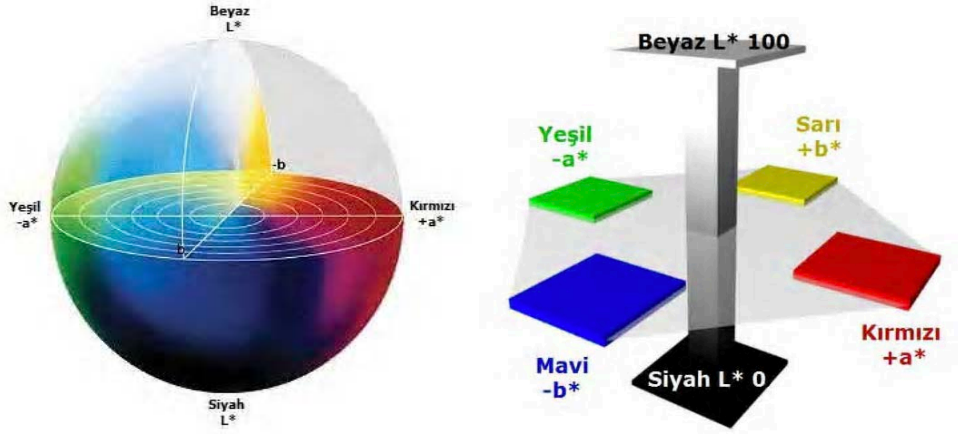
1905 yılında Amerikalı ressam Munsell tarafından geliştirilen ve hala kullanılmakta olan ilk renk ölçeklendirme sistemlerindendir. Munsell renk sisteminde rengin 3 boyutu vardır; hue (ton), chroma (doygunluk) ve value (parlaklık) (116). Ton, kırmızılar, maviler ve yeşiller gibi farklı renk grupları arasında ayrım yapılmasını sağlayan rengin niteliğidir (Şekil 2.4) (117). Value, saf siyahtan saf beyaza kadar değişen bir rengin açıklığını gösterir. Chroma, renk doygunluğunun derecesidir ve rengin gücünü, yoğunluğunu veya canlılığını tanımlar.



Şekil 2.4: Munsell renk skalası

2.4.2. Uluslararası Renk Komisyonu (CIELAB)

1931 yılında tanımlanan ve diş hekimliğinde sık kullanılan sistemlerden birisidir. CIE Lab renk alanı, algılanan eşit renk farklılıklarına karşılık gelen eşit mesafelerdeki tek tip bir renk alanını temsil eder. Bu üç boyutlu renk uzayında üç eksen ile (L *, a * ve b *) tanımlanır. L * ekseni rengin açıklık ve koyuluğunu veya parlaklığını gösterir, 0–100 arası bir skalada değerlendirilir. L*=0 saf siyah, L*=100 ise saf beyaz olarak tanımlanır. a* ve b* ise rengin tonunu ifade eder; pozitif değerdeki a kırmızı, negatif değerdeki a yeşil, pozitif değerdeki b mavi, negatif değerdeki b ise sarı renk değişiminin ölçüsüdür (Şekil 2.5) (118).



Şekil 2.5: CIE Renk skalası

National Bureau of Standards (NBS) tarafından renk değişim miktarları ve bu değişimlerin klinik eşleşmeleri tanımlanmıştır (Tablo 2.5) (119).

Tablo 2.5: NBS kriterleri

ΔE	NBS Renk Değişimi Sınıflandırması	
0-0,5	Çok az	Oldukça az değişim
0,5-1,5	Az	Az değişim
1,5-3	Belirlenebilir	Algılanabilir değişim
3-6	Fark edilebilir	Belirgin değişim
6-12	Fazla değişim	Oldukça belirgin
12 ve üzeri	Çok fazla değişim	Başka bir renk

2.4.3. Spektrofotometre

Bir nesnenin yansıma ve geçirgenlik özelliğine göre rengin dalga boyu spektrumlarını ölçmektedir. Cihazda monokromatör, dedektör ve ışık kaynağı bulunur.

Görsel değerlendirme yöntemiyle tespit edilemeyen tüm renk aralıkları ölçülebilir. Doğal diş rengi tespitinde; in vitro ve in vivo araştırmalarda, hassas, güvenilir ve tekrarlanabilir ölçüm değerleri olduğu tespit edilmiştir. Aletler düz yüzey ölçümlerinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır, pürüzlü yüzeylerde ve kenar bölgelerde hatalı sonuç verme riski mevcuttur (120).

2.4.4. VITA Easyshade Spectrofotometre

Standart aydınlatma özelliğine sahip ağız içi kullanımı olan bir spektrofotometredir. Görünür spektrumda 25 nm aralıklarla nesneden yansıyan ışık enerjisini ölçer.

Cihaz Vita 3D-Master, Vita Klasik sakalası ve CIE L*a*b* renk tanımlama sistemine göre renk bilgilerini ölçer ve dışa aktarır. Yine bu cihazın da performansı dişler üzerindeki renklenmelerden, dişin saydamlığından diş morfolojisindeki bozukluklardan

etkilenebilir. Ölçüm esnasında cihazın ucu diş yüzeyine dik olacak biçimde konumlandırılmalıdır. Cihaz, 5 mm çapındaki bir alanı aydınlatır böylece yalnızca hedeflenen yüzeyden gelen ışık cihaza geri yansıtılır.

Bu sebeple ölçüm yapılacak bölgenin iyi belirlenmesi ve cihazın doğru konumlandırılması güvenilir sonuç elde dilmesi için kritik öneme sahiptir (121,122).

2.5. BEYAZ NOKTA LEZYONLARI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

2.5.1. Kalsiyum Fosfat İçerikli Ajanlar

Remineralizasyon kalsiyum ve fosfat iyonlarının demineralize olmuş minedeki kristal boşluklara yeniden depozisyonudur (123). Florür iyonları, florapatit oluşturarak BNL'nin remineralizasyon sürecini destekler (124). Florür iyonlarının etkili remineralizasyon gösterebilmesi için ortamda yeterli miktarda kalsiyum ve fosfat iyonlarının bulunması zorunludur. Tükürük, kalsiyum ve fosfat iyonları içeren biyolojik bir sıvıdır. Bununla birlikte, bu iyonların tükürükteki konsantrasyonları düşüktür ve ağız kuruluğu olan hastalarda zamanla azalabilir. Tükürükteki düşük miktarda mevcut olan kalsiyum ve fosfat iyonları sadece minenin yüzeyinde mineral birikimini sağlarken lezyonların daha derin bölgelerinin remineralizasyonunda ve renk iyileşmesinde yetersiz kalır (123). Kalsiyum ve fosfat iyonları remineralizasyon süreci için kritik öneme sahiptir, bu sebeple bu iyonların ortamda bulunması önemli ve gereklidir.

Etkin remineralizasyonda benzer derecede önemli olan diğer konu kalsiyum fosfatların çözünebilir olmasıdır. Düşük çözünürlükteki kalsiyum fosfatlar BNL'nin yüzey altı (subsurface) bölgelerinin remineralizasyonunda başarısız olur. Modern topikal kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanları bu iyonların formuna göre sınıflandırılır.

Bunlar;

1. Kristal yapıdaki işlevselleştirilmiş trikalsiyum fosfat (fTCP)

2. Stabil olmamış; amorf kalsiyum fosfat (ACP)

3. Stabilize edilmiş; kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP)

Bu kalsiyum fosfat bazlı remineralizasyon ajanlarının florür ilaveli ve florür ilavesiz formları mevcuttur (125).

2.5.2. İşlevselleştirilmiş Trikalsiyum Fosfat (fTCP)

İşlevselleştirilmiş trikalsiyum fosfat (fTCP), β-trikalsiyum fosfatın (β-TCP) karboksilik asitler ve surfaktanlar gibi organik veya inorganik kısımlarıyla birleşmesinden kaynaklanan son üründür (126). Sodyum florür ilave edilmiş şekli piyasada Clinpro (3M ESPE; USA) adı altında satılmaktadır. fTCP ile %5 sodyum florür verniği ilave edilmiş formu ise 'Clinpro White Varnish' (3M ESPE) ticari ismi ile pazarlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada demineralize mine numunelerinin fTCP uygulanması ile %5 sodyum florür içeren florür verniği ve 500 ppm florür içeren diş macununa göre mine yüzeyinde önemli ölçüde daha yüksek mikrosertlik sağladığı gösterilmiştir (127).

Kristalin kalsiyum ve fosfatların farklı versiyonu kalsiyum sodyum fosfosilikatlardır (Biyoaktif Glass) (Novamin, USA). Bu ürün dentin hassasiyeti tedavisinde kullanılmaktadır. Üretici firma BNL'nin remineralizasyonu için etkin bir ürün olduğunu iddia etse de, bunu kanıtlayan herhangi bir çalışma yoktur (125).

2.5.3. Amorf Kalsiyum Fosfat (ACP)

Kalsiyum ve fosfatın remineralizasyon sürecindeki stabilize olmamış formudur. ACP'ın içerisine florür ilave edilmiş formu amorf kalsiyum florür fosfattır (ACFP). Bu materyalin remineralizasyon sürecindeki dezavantajı, düşük miktarda stabilizasyona sahip olduklarından bulundukları ortamda kristalin bir faza dönüşebilmeleridir. Dönüşüm oldukça hızlı gerçekleştiğinden, minenin yüzey altı lezyonlarında kalsiyum ve fosfat iyonlarının etkinliği azalır. Bu ürünlerin diğer bir önemli dezavantajı da zayıf çözünür fazlarının diş taşı oluşum riskini arttırmasıdır (125).

ACP/ACFP içeren ajanların remineralizasyon etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmaların araştırma bulguları farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada demineralizasyona uğramış minede ACP içeren florür verniğinin, TCP içeren florür verniğine göre daha fazla florür salınımı yaptığı gösterilirken (128), diğer bir çalışmada kalsiyum ve fosfat içeren florür verniğin, BNL'yi inhibe etme özelliğinin tek başına florür vernik uygulamasına göre daha üstün olduğu belirtilmiştir (129).

2.5.4. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)

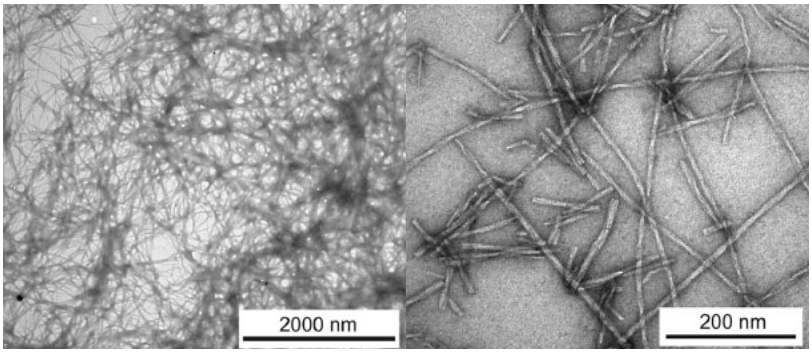
Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat bir remineralizasyon ajanıdır. Süt proteini olan kazeinin (CPP) bir fosfopeptid ile stabilize edilmesinden amorf kalsiyum fosfat formu (ACP) oluşur. Ağız gargaraları, diş kremi, şekersiz sakız ve pastil formlarında çürükten koruyucu ve remineralizasyon sağlayıcı olarak kullanılabilir. Kazein fosfopeptid molekül başına 25 kalsiyum iyonu, 15 fosfat iyonu ve 5 florür iyonu bağlar (130). ACP, serbest kalsiyum ve fosfat iyonlarını bağlayarak diş yüzeyini aşırı doygun duruma getirir. Bu sayede diş minesinin demineralizasyondan korunmasına yardımcı olur ve remineralizasyonu arttırır.

CPP-ACP ayrıca plak üzerinde antibakteriyel etkinliğe sahiptir ve Streptococcus mutans ve Streptococcus sobrinus'un plak üzerinde çoğalmasına ve plağa yapışmasına engel olur (67). Aslında CPP-ACP kompleksi kalsiyum ve fosfat iyonları için bir rezervuar ve dağıtıcı gibi çalışır (131). Yapılan araştırmalarda CPP-ACP içeren gargaraların kullanımı ile demineralizasyon gözlenen yüzeylerdeki mineral birikiminin %44'ten %64'e, sakızların kullanımıyla ise %46'ya yükseldiği gösterilmiştir. CPP-ACP'nin BNL görülen vakalarda kullanımının, remineralizasyonu önemli ölçüde arttırdığı belirtilmektedir. Düşük dozda kalsiyum ve fosfat kullanımı BNL'de estetik açıdan düzelme sağlarken, yüksek dozda kullanılması bu lezyonların renklerinin daha kalıcı hale gelmesine sebep olmaktadır (132). CPP-ACP'nin etkin remineralizasyon sağlaması için 10 günün üzerinde kullanılması önerilmektedir (133).

2.5.5. Self Assembling Peptides (Kendiliğinden Birleşen Peptidler)

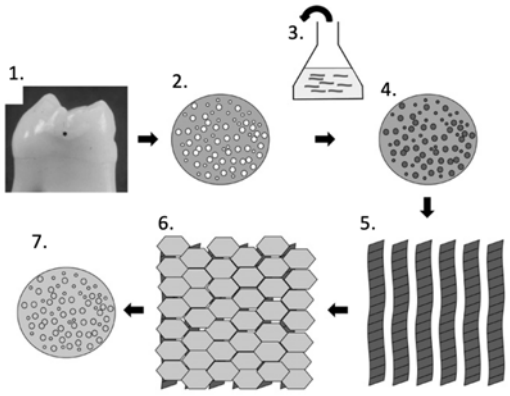
Kendiliğinden birleşen peptid P11-4 BNL'nin remineralizasyonunu sağlamak için geliştirilen yeni jenerasyon bir üründür (6). Bu peptid demineralize olmuş lezyon alanları içinde üç boyutlu bir matriks oluşturur ve bu matriks klavuzluğunda mine rejenerasyonunu kolaylaştıran novo hidroksiapatit kristal oluşumunu sağlar (134).

Kaybedilen mine matriksinin yerine konulan biyomimetik matriks ile rejenerasyon sağlanarak remineralizasyon arttırılabilir. Kendi kendine birleşen peptid p11-4 BNL'deki yüzey altı bölgede bu şekilde üç boyutlu bir matriks oluşturarak mine matriks proteinlerini taklit eder (Resim 2.9) (7).



Resim 2.9: P11-4'ün TEM'de fiber yapısının görünümü (7)

P11-4 matrisi, Ca^{2+} iyonları için yüksek bir afiniteye sahiptir ve de novo hidroksiapatit oluşumu için bir çekirdek görevi görür (135). Yüzeydeki Ca^{2+} bağlanma bölgeleri, hidroksiapatit kristal kafesindeki Ca^{2+} iyonlarının aralığına tam olarak karşılık gelir ve yeni hidroksiapatit kristalleri oluşumu ile remineralizasyon başlar (Şekil 2.6) (136). Bu esnada ihtiyaç duyulan mineraller tükürük tarafından sağlanır (7). Bu remineralizasyon, lezyon gövdesi içindeki artan mikro sertlik ile yansıtılır. Çürük lezyonunun derinliğinden bağımsız olarak P11-4'ün BNL'nin mikrosertliğinde 200 um'ye kadar bir artışa neden olduğu gösterilmiştir.



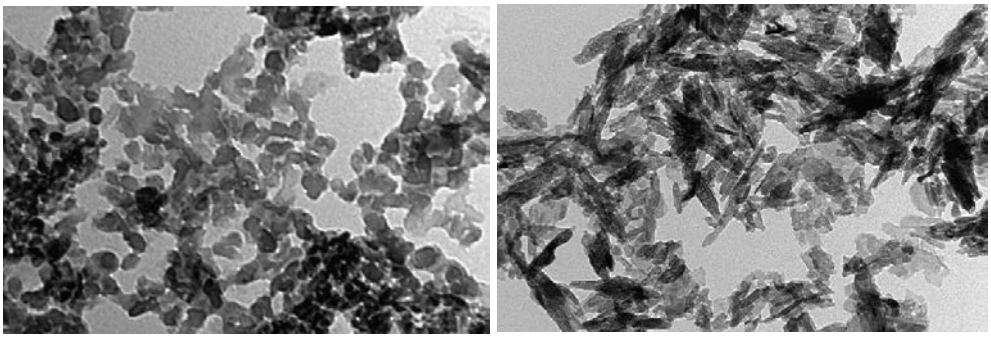
Şekil 2.6: BNL'de P11-4 kendiliğinden birleşen peptidin remineralizasyon sürecinin şematik gösterimi: **1**.Mine yüzeyindeki başlangıç çürük lezyonları 'beyaz nokta' olarak görünür, bunun sebebi mine dokusunun yüzey altı bölgesindeki artan gözenekliliktir. **2**.Lezyon yüzeyine uygulanan monomerik formdaki sıvı peptid. **3**.Düşük viskozitesinden dolayı gözeneklere nüfuz eder. **4**.Kendi kendine birleşme tükürük mineralleri varlığında ve lezyon çevresinde **5**.fibriler yapı oluşturarak **6**.hidroksiapatit minerali **7**.nükleasyonunu sağlar (136)

Bunun tersine, florür verniği ile tedavi edilen kontrol guruplarındaki BNL'de, lezyonun yalnızca üst 25 μm'sinde bir değişiklik gösterdiği ve çürük lezyonun yüzey altı gövdesinin de değişmeden kaldığı tespit edilmiştir. Bu durum taramalı elektron mikroskobunda (SEM) mine yüzeyinde non prizmatik hidroksiapatit kristallerinin oluşumu şeklinde görülür (137). P11-4 liflerinin varlığında hidroksiapatit oluşumu daha hızlıdır ve daha büyük kristaller şeklinde oluşur (138).

2.5.6. Nano Hidroksiapatit (Nano-HA)

Hidroksiapatit, ağırlık olarak kemik dokusunun %60-70'ini, minenin ise %90'ını temsil eder ve diş minesinin inorganik yapısını oluşturan en önemli elementtir. Aynı zamanda insan vücudunun tüm mineralize dokularının inorganik bileşenidir. Bu kapsamda hidroksiapatit yeni araştırılmaya başlanılan biyomimetik materyaller arasında yer almaktadır. Minede ışığın dağınık yansımasını ortadan kaldırarak parlak ve beyaz renginin oluşmasını sağlar. Kanıtlanmış biyo uyumluluğu ile kemik ve dişlerin mineral kısmının ana bileşeni olduğu için uzun zamandır tıp alanında en çok çalışılan biyomalzemeler arasında yer almaktadır. Demineralize mine alanlarının yeniden mineralizasyonu için de çok önemli olan kalsiyum ve fosfat kaynağı olarak görev yapmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, diş minesiyle ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) aynı kimyasal bileşime sahip olan kalsiyum fosfat, bu maddelerin nanopartikülleri ve hidroksiapatit uygulamasına odaklanmıştır. Nano-HA daha yüksek Ca^{2+} iyon salınımı yapar ve standart granül boyutları sebebiyle üstün fonksiyonel özellik gösterir (139). Nano-HA kristalleri (50 ile 1000 nm arasında değişen) diş hekimliği uygulamaları için de geliştirilmektedir (Resim 2.10) (8).



Resim 2.10: Nano-HA'in TEM'de nano kristal yapısının görünümü (8)

Nano-HA'li diş macunlarının içerisindeki Nano-HA'ler plak ve bakteri parçaları ile güçlü bir bağlanma yeteneğine sahiptir. Bu yetenek, proteinlerin bağlanabileceği yüzey alanını önemli ölçüde arttıran nano partiküllerin boyutundan kaynaklanmaktadır. Nano-HA diş hekimliğinin restoratif alanında yaygın olarak kullanılan dental materyallerin iyileştirilmesi ve diş hassasiyetinin giderilmesi için de kullanılmaktadır. Kemiklere kimyasal olarak bağlanma, yabancı doku reaksiyonuna yol açmama ve osteoblastlar üzerine etki ederek kemik büyümesini stimüle etme gibi özellikleri mevcuttur. Nano-HA'ler periodontolojide, oral ve maksillofasiyal cerrahide yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca kemik ile implant arasındaki entegrasyonu ve mükemmel osteoindüktif kapasitesi sebebiyle yıllardır implantların ana materyali olarak da kullanılmaktadır.

Nano hidroksiapatit BNL'nin oluşmasını önlemek ve lezyonlar oluştuktan sonra minenin remineralizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılmakta ve geleneksel florür uygulamasından daha üstün sonuçlar vermektedir (9). Yapılan bir invitro çalışmada, %10 ve üzerindeki Nano-HA'lerin BNL üzerinde daha etkili sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (9,140). Nano-HA içeren ürünlerin dezavantajı ise çözünmesi için asidik pH gerektirmesi ve nötr pH'da düşük çözünürlük göstermesidir (141).

Florür ile karşılaştırıldığında Nano-HA kullanımı, gastro intestinal problemler, kronik rahatsızlıklar ve florosiz gibi florür içeren materyallerin sebep olabileceği yan etkiler görülmeden hastalara uzun süreli bir çözüm sunmaktadır (142) Florür minenin yüzey katmanlarında hipermineralizasyona neden olmakta ve bu sebeple daha derin katmanlarda (beyaz nokta lezyonları gibi) mine yapısını güçlendirememektedir. Nano-HA ise florürün aksine, tükürüğün terapötik etkisiyle diş yapısının remineralizasyonunu indükleme özelliği göstermektedir (141).

2.6. ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİĞİ BULUNAN İYONLAR

Ortodontik tedavilerde hastaların ağız hijyenini zor sağlaması, diş yüzeylerinde plakların tutunmasını kolaylaştıracak braket ve bant gibi materyallerin bulunması, ağızdaki pH'nın düşmesi, çürük yapıcı bakterilerin oranının artması gibi sebeplerle BNL'nin oldukça kısa bir sürede oluştuğu bilinmektedir. Beyaz nokta lezyonlarında remineralizasyon etkinliğini arttıran materyallerin uygulanması kadar antibakteriyel etkili ajanların da bu tedavilere dahil edilmesi önemlidir (143).

Flor, ağız florasında bakteri oluşumunu önleyici bir ajan olarak kullanılmış-ancak yeterli başarı sağlanamamıştır (144). Bu nedenle günümüzde nanoteknolojiden faydalanılarak antibakteriyel etkinliği olan maddelerin BNL'nin oluşumunu önlemek amacıyla kullanımı önerilmektedir. Nanoteknoloji, teşhis, tedavi, ilaç uygulamasından tıbbi cihazların kaplanması ve kişisel sağlık bakımına kadar geniş bir yelpazede biyomedikal amaçlar için kullanılmaktadır.

Nanopartiküllerin tıbbi alanda artan uygulanmasıyla, biyolojik etkileşim mekanizmaları ile antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antienflamatuar benzeri özelliklerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (145).

2.6.1. Gümüş

Çeşitli metaller arasında gümüş, geçmişten günümüze gram pozitif ve negatif bakterilere, mantarlara, protozoonlara ve antibiyotiğe dirençli türler dahil olmak üzere bazı virüslere karşı antimikrobiyal aktivitesiyle bilinir. Gümüş bu özelliklerinden dolayı yanık yaralarının iyileştirilmesinde, tıbbi cihazlarda, tekstil kumaşlarında ve su arıtıcı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (146). Gümüş yüzey kaplaması olarak kimyasal, fiziksel ve biyolojik olmak üzere farklı yöntemlerle elde edilebilir (147).

Gümüş nanopartiküller düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında insan dokularında toksisite oluşturmayıp aksine yüksek antibakteriyel etki sağlamaktadır (145). Gümüş mikroorganizmaların yüzeye yapışmasını azalttığı için BNL'nin önlenmesinde iyi bir seçenek haline gelmiştir, gümüş nanopartikül içeren ortodontik braketlere streptokok bakterisinin daha az yapıştığı gösterilmiştir (143, 148).

Gümüş ihtiva eden ajanların uygulanması hem çürükten korunmada hem de mevcut çürük lezyonunu durdurmada başarılıdır (149). Topikal gümüş iyonu uygulamaları dentinin demineralizasyonunu azaltmakta ve minedeki mineral yoğunluğunu arttırmaktadır (150). Gümüş nanopartikül içeren rezinler uzun süre gümüş iyon salınımı yapma özellikleri nedeniyle antibakteriyel etkiye sahiptir. Bu sebeple geleneksel ortodontik yapıştırıcılara ve aygıtlara BNL'yi inhibe etmek için eklenir (151).

2.6.2. Bor

Bor, biyouyumluluk, kimyasal kararlılık, süper hidrofobiklik, oksidasyon direnci, termal ve elektrik yalıtımı gibi özelliklere sahip olan grafene benzer tübüler nano

parçacıklardır (152). Bor işlevselleştirilmiş nano parçacıklar, malzemelerin mekanik direncini artırabildiği için ilaçlarda ve antibakteriyel etki potansiyelleri sebebiyle de bazı materyallerde kullanılmaktadır (11). Diş hekimliğinde kullanılan malzemelerin mekanik özelliklerini iyileştirmek ve mineral birikimini indüklemek amacıyla, rezin esaslı malzemelerde dolgu maddesi olarak tübüler nano parçacıklar eklenmektedir (153). Yapılan bir araştırmada, rezin esaslı sealentların içerisine bor elementi ilave edilmiş ve remineralizasyon etkinlikleri değerlendirilmiştir. Rezin bazlı sealentlara ilave edilen bor elementinin bakterilerin diş yapısına yapışmasını engellediği ve remineralizasyonu arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (10). Ortodontide bonding esnasında kullanılan malzemelerin bir kısmında alkil trimetil amonyum bromür bulunmaktadır. Diş hekimliğinde rezin bazlı yapıştırıcılarda kullanıldıklarında, fizyolojik çözeltilerde apatit oluşturma özelliği kazandırdıkları saptanmıştır (154). Bor BNL'de remineralize edici bir etki yaratabilen hidroksiapatit oluşumunu indükleme yeteneğine de sahiptir (155).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız için gerekli olan etik kurul, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilerek 24.04.2020 tarihinde, 20/139 sayı numarası ile onaylanmıştır. Ortodontik veya periodontal sebeplerle premolar çekimine karar verilen hastalardan, çekilmiş olan dişlerinin çalışmada kullanılması için bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Doktora tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2020/046 proje numarası ile desteklenmiştir.

Mine yüzeylerinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile analizi Çukurova Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Doktora tez çalışmasında kullanılan hidroksiapatit (HA) toz ve solüsyonları, Bor katkılı HA toz ve solüsyonları Doç. Dr. Önder Albayrak (Mersin Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, Konstrüksiyon ve İmalat Anabilim Dalı) tarafından sentezlenmiştir.

3. 1. DENEY ÖNCESİ HAZIRLIK SÜRECİ

3.1.1. Örnek Sayısının Belirlenmesi

Çalışmanın örnek sayısının belirlenmesinde, G*Power Programı (Software sürüm 3.1.9.2) kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Buna göre α=0,05 anlamlılık düzeyinde her grup için örnek sayısı 12 olduğunda, testin gücü %95 olarak belirlenmiş,-%20 kayıp oranı göz önünde bulundurularak, her grupta 14 premolar olacak şekilde toplam 126 dişin çalışmaya dahil edilmesine karar verilmiştir.

3.1.2. Diş Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmada çürüksüz, dolgusuz, herhangi bir BNL gözlenmeyen, çekim sırasında hasar görmemiş ve yapısal bozukluğu olmayan; sağlam alt veya üst küçük azı dişleri kullanılmıştır. Dişlerin üzeri olası bir mine çatlağı ve/veya hipoplastik alan varlığını saptamak için x 2.5'luk dental lup kullanılarak incelenmiştir (Resim 3.1).

Resim 3.1: Çalışmada kullanılan küçük azı dişlerine örnek

Seçilen dişlerin kök yüzeyi üzerindeki yumuşak doku kalıntıları, debrisler bir küret yardımıyla temizlenerek deney zamanına kadar %0,1'lik timol içeren salin solüsyonunda, +4°C'de bekletilmiştir. Dişlerin bukkal mine yüzeyleri, düşük devirli mikromotora takılan lastik disk yardımıyla temizlenmiştir. Temizleme amaçlı kullanılan lastiklerin deforme olma ihtimali göz önüne alınarak her 4 uygulama sonunda lastik disk yenilenmiştir. Ardından mine yüzeyleri 30 saniye distile su ile yıkanmıştır. Diş örneklerinin bukkal yüzeyleri 900, 1200 ve 1500 gritlik alüminyum oksit (Al_2O_3) zımpara kağıtlarıyla, her biri 5 saniye kullanılarak, aynı yönde dairesel hareketlerle distile su altında aşındırılmıştır. Aşındırma işlemi sonrasında örnekler distile su ile yıkanıp kurutulmuştur. Düz mine yüzeyi elde edilen örnekler, minenin tamamen ortadan kaldırılma ihtimaline karşı tekrar dental lup altında x2.5'luk büyütmede incelenmiştir.

SEM başlangıç incelemesi (sağlam mine yüzeyi) yapılacak olan dişler BNL oluşturulmadan önce ayrılmıştır. Dişlerin bukkal bölgesinde BNL'nin oluşturulması ve incelenmesinde daha geniş bir alan sağlamak için braket yerine ortodontik buton kullanılmıştır.

Dişler üzerinde asitlenecek alanların standardize edilmesi amacıyla buton tabanının ölçüsünde kalıplar hazırlanmıştır. Bu kalıpların hazırlanabilmesi için etiket kullanılmıştır. Etiket kağıtların üzerine buton tabanının çevresi ince uçlu bir kalem ile işaretlenmiştir. İşaretlenen alan kesilerek çıkartılmıştır. Etiket tortularının temizlenmesi için etil alkol emdirilmiş pamuk kullanılmıştır. Daha sonra etiket kağıtları dişler üzerine yerleştirilerek açıkta kalan buton tabanı ölçüsündeki diş yüzeylerine jel formunda %37'lik fosforik asit uygulanmış 30 sn. beklenildikten sonra distile su ile 20 sn. yıkanarak

hava-su spreyi ile kurutulmuştur. Beyaz tebeşirimsi yüzey oluştuktan sonra aplikatör ile bonding uygulanarak polimerize edilmiştir.

Buton kaidelerine eşit miktarda kompozit konularak, ışık cihazı (Elipar S10 LED Curing Light 3M SP Dental Product USA) ile 10 saniye polimerizasyon sağlanmıştır. Çalışmamızda kullanılan asit (Panora 200, Etching gel, Imicryl, Turkey), primer (BracePaste, MTP Lİght Cure Primer, American Orthodontics, Germany) ve kompozit (Trulock Adhesive, RMO, USA) Resim 3.2 ’de gösterilmiştir.

Resim 3.2: Butonların yapıştırılmasında kullanılan asid, primer ve kompozit

Butonlar dişlerin bukkal yüzeyinde oklüzal üçlüde meziodistal olarak orta hatta olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bu sayede hem butonların etrafında BNL oluşturulabilmiş, hem de dişlerin en geniş ve düze yakın alanı olan bukkal bölgenin orta hat hizasında ölçüm ve analizler yapılabilmiştir. Bukkalde butonların yapıştırıldığı bölgenin alt hizasından itibaren 4x4mm’lik pencereler oluşturulmuştur. Bu sayede daha geniş bir alanda BNL oluşturulabilmiştir (Resim 3.3). Bu bölgenin ve butonların dışında kalan tüm yüzeyler demineralizasyon sürecinden etkilenmemesi için aside dirençli tırnak cilası ile kaplanmıştır. Tırnak cilası iki kat uygulanarak kuruması için 24 saat beklenilmiştir.

Resim 3.3: Küçük azı dişlerine buton ve etiketlerin yapıştırılması ve sonrasında çift katlı tırnak cilası ile kaplanması

Cihazlarda net görüntü elde edilebilmesi için dişler, köklerinin 1/3'ü kaplanacak şekilde soğuk akrilden yapılmış kalıplara gömülmüştür. Akrilin sertleşmesi için 24 saat beklenilmiştir. Akrilik kalıplara gömülen dişler 9 gruba ayrılarak sabit kalemle numaralandırılmış ve deney süresine kadar her gün değiştirilen distile su içerisinde bekletilmiştir (Resim 3.4).

Resim 3.4: Numune dişlerin gruplara ayrılması

3.1.3. Beyaz Nokta Lezyonlarının Oluşturulması

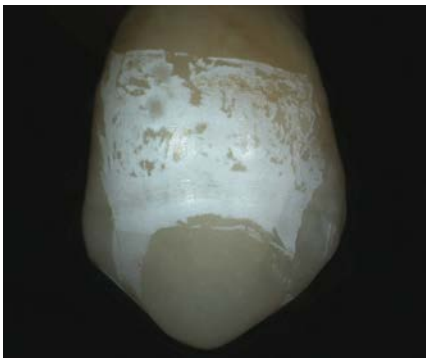
Çalışmamızda BNL'nin oluşturulması için 'BioRed Laboratuvarı' tarafından hazırlanmış demineralizasyon solüsyonu kullanılmıştır. 2,2 mM $CaCl_2$ (kalsiyum klorür); 2,2 mM NaH_2PO_4 (sodyum dihidrojen ortofosfat dehidrat); 0,05 M asetik asit içermekte olan solüsyonun pH'sı 4,4 olana kadar 1 M KOH (potasyum hidroksit) ilave edilmiştir (156).

Beyaz nokta lezyonu oluşması için numuneler 4 gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiş,-bu süre boyunca solüsyon günde iki kere yenilenmiştir. Dişler 4. günün sonunda distile su ile yıkanarak hava-su spreyi ile kurutulmuş, bukkal yüzeylerinde hazırlanmış olan 4x4mm ebatındaki alanda opak, tebeşirimsi görüntü oluşumu kontrol edilmiştir (Resim 3.5). Beyaz nokta lezyonu oluşturulmuş numuneler dehidratasyona uğramamaları için distile su içerisinde bekletilmiştir.

Resim 3.5: BNL oluşturulmuş mine yüzeyinin görüntüsü

3.1.4. Butonların Uzaklaştırılması ve Örneklerin Hazırlanması

Demineralizasyonun ardından ortodontik braket sökücü aleti ile butonlar dişler üzerlerinden çıkartılmıştır. Tungsten karpid frez kullanılarak numuneler üzerindeki rezin artıkları uzaklaştırılmıştır. Aseton emdirilmiş pamuk yardımıyla tırnak cilaları temizlenmiştir. Beyaz nokta lezyonu oluşumu dişler üzerinde tekrar kontrol edilmiştir (Resim 3.6). Numuneler distile su ile yıkanarak deney zamanına kadar distile su dolu cam kaplarda bekletilmiştir.



Resim 3.6: Diş yüzeyinden buton ve tırnak cilası uzaklaştırıldıktan sonra BNL'nin görünümü

3.2. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

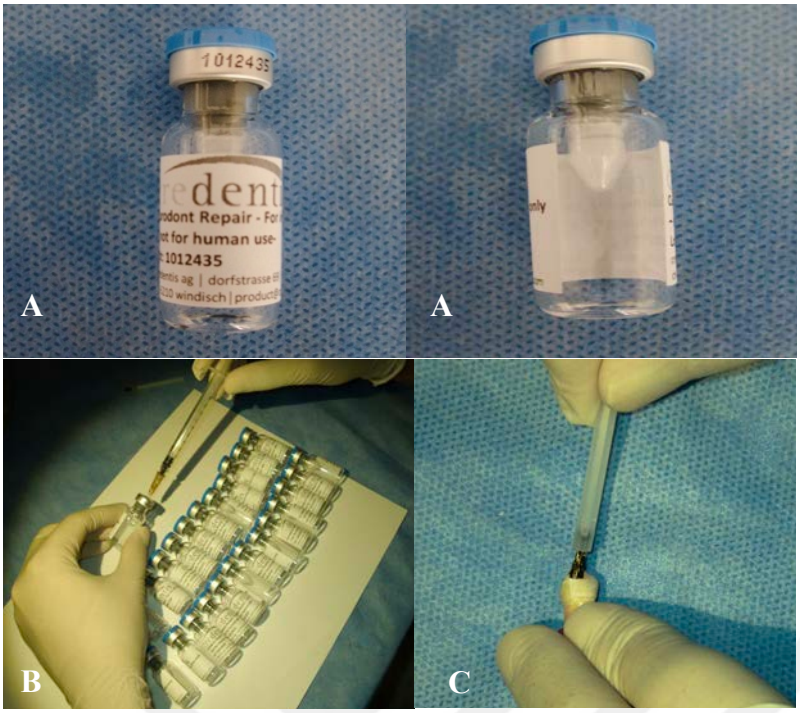
Çalışmamızda beyaz nokta lezyonlarının biyomimetik yöntemle remineralizasyonunu sağlayabilecek, yeni jenerasyon dental materyaller geliştirmek için pozitif ve negatif kontrol grubu dahil olmak üzere 9 grup oluşturulmuştur (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Çalışma grupları ve gruplarda kullanılan remineralizasyon ajanları

Grup Numarası	Uygulanan Remineralizasyon Ajanları
1. Grup	P11-4 (self assembling peptid-kendi kendine birleşen peptid)
2. Grup	Nano-HA solüsyonu santrifüj öncesi
3. Grup	Nano-HA solüsyonu sinterleme sonrası
4. Grup	P11-4 ve Nano-HA karışımı santrifüj öncesi
5. Grup	P11-4 ve Nano-HA karışımı sinterleme sonrası
6. Grup	%2 Bor katkılı Nano-HA karışımı santrifüj öncesi
7. Grup	%2 Bor katkılı Nano-HA karışımı sinterleme sonrası
8. Grup (pozitif kontrol)	Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)
9. Grup (negatif kontrol)	Yapay tükürük

3.2.1. P11-4 (Self Assembling Peptid) (Kendi Kendine Birleşen Peptid) (1.Grup)

Beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonunda biyomimetik bir materyal olan P11-4 oligopeptid materyali (Curodont Repair, Credentis AG, İsviçre) 1. çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Hazırlığı ve örneklere uygulama prosedürü üretici firma talimatına göre yapılmıştır. Enjektör yardımıyla P11-4 materyalinin olduğu cam şişelere 0,05 ml deiyonize su enjekte edilmiştir. Cam şişe içerisindeki küçük haznede reaksiyon oluştuktan sonra yine enjektör yardımıyla materyal çekilerek beyaz nokta lezyonu oluşturulmuş olan yüzeylere 1-2 damla uygulanmış, 5 dakika penetrasyon süresi beklenildikten sonra yapay tükürük solüsyonu içeren cam kaplara konulmuştur (Resim 3.7). Numunelerin bulunduğu yapay tükürük solüsyonu 28 gün boyunca günde iki kere yenisi ile değiştirilmiştir.



Resim 3.7: P11-4 materyalinin kullanımı (A) P11-4 materyali (B) Materyale deiyonize su enjekte edilmesi (C) Beyaz nokta lezyonu oluşturulmuş numunelere P11-4'ün uygulanması

3.2.2. Geliştirilen Remineralizasyon Ajanları ve Elde Edilme Yöntemleri

3.2.2.1. Katkılı ve Katkısız HA Tozu Üretilme Yöntemi

Doktora tez çalışması kapsamında kullanılan HA toz ve solüsyonlar Doç. Dr. Önder Albayrak tarafından sentezlenmiş olup; nano boyutta HA eldesinde, yaş kimyasal (asit-temelli) yöntem kullanılmıştır. Bor (B) katkılı HA toz ve solüsyonlar da Doç. Dr. Önder Albayrak tarafından sentezlenmiş olup; B katkılı HA eldesinde, yaş kimyasal (asit-temelli) ve katı-hal olmak üzere 2 farklı yöntem kullanılmıştır. Katkılı ve katkısız numune elde etmek amacıyla kullanılan prosedürler aşağıda maddeler halinde sunulmuş olup; sonrasında gruplara göre numune hazırlama prosedürleri belirtilmiştir.

3.2.2.1.1. Yaş Kimyasal Yöntem ile Nano Boyutta HA Sentezlenmesi (2. ve 5. Gruplar)

Yaş kimyasal yöntem ile HA sentezlenmesinde, kalsiyum hidroksit [$10Ca(OH)_2$] ile fosforik asit [H_3PO_4] reaksiyonu sonucu yabancı elementler oluşmaması, çıktı olarak HA [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] haricinde sadece su bulunması avantajlarından dolayı (157, 158) "asit-temelli metot" kullanılmıştır

Manyetik karıştırıcı üzerindeki 400 ml deiyonize su içerisine 10 g $Ca(OH)_2$ (~99%, Merck, Germany) eklenerek 30 dakika karıştırılmıştır. Manyetik karıştırma devam ederken karışımın sıcaklığı 40 °C'ye getirilmiş, pH değeri 9.80±0.02 olacak şekilde süspansiyona H_3PO_4 (%85, Merck, Germany) eklenmiş ve 24 saat manyetik karıştırma durumunda yaşlanmaya bırakılmıştır. Ardından, santrifüj-dekantasyon işlemlerinden geçirilerek (5 kez) elde edilen çökelti 48 saat boyunca 110 °C'lik etüvde kurutulmuştur. Kurutma sonrası, agat havanda 10 dakika öğütülmüş; nanoboyutta HA tozu elde edilmiştir (159, 160, 161).

3.2.2.1.2 Yaş Kimyasal Yöntem ile %2 B Katkılı HA Sentezlenmesi (6. Grup)

Asit-temelli metot kullanılarak B katkılı HA üretiminde, katkısız HA sentezlenmesinde kullanılan benzer aşamalar izlenmiştir. Manyetik karıştırıcı üzerindeki 400 ml deiyonize su içerisine 10 g $Ca(OH)_2$ (~99%, Merck, Germany) eklenerek 30 dakika karıştırılmıştır.

Manyetik karıştırma devam ederken karışımın sıcaklığı 40 °C'ye getirilmiş, pH değeri 9.80±0.02 olacak şekilde süspansiyona borik asit (H_3PO_4) (%85, Merck, Germany) eklenmesi ardından ağırlık oranına göre %2 B içerecek şekilde belirlenen miktarda H_3BO_3 (%99,5, Merck, Germany) ilave edilmiş ve karışım manyetik karıştırma durumunda 24 saat yaşlanmaya bırakılmıştır. Ardından, santrifüj-dekantasyon işlemlerinden geçirilerek (5 kez) elde edilen çökelti 48 saat boyunca 110 °C'lik etüvde kurutulmuştur. Kurutma sonrası elde edilen tozlar agat havanda 10 dakika öğütülmüş ve B katkılı HA tozu elde edilmiştir (162, 161).

3.2.2.1.3. Katı-Hal Yöntemi ile %2 B Katkılı HA Sentezlenmesi (7. Grup)

Katı-hal yöntemi kullanılarak B katkılı HA üretiminde, asit-temelli metot ile sentezlenen HA tozları (Bölüm 3.2.2.1.1.) ve borik asit (H_3BO_3) (%99.5, Merck, Germany) tozları kullanılmıştır (163).

Bölüm 3.2.2.1.1.'de detayları verilen prosedür kullanılarak elde edilen HA tozlarına, ağ. %2 B içerecek şekilde belirlenen miktarda toz halinde borik asit (H_3BO_3) (%99,5, Merck, Germany) ilave edilmiştir. Elde edilen karışım, farklı çaplarda (4mm ve 10 mm) toplam 50 adet seramik bilye ile, bilyeli değirmende 250 devir/saat hızda 6 saat karıştırılmıştır.

Elde edilen toz karışım katı-hal tepkimesi amacıyla kamara fırın içinde 1000 °C sıcaklıkta 4 saat bekletilmesi ardından agat havanda 10 dakika öğütülmüş ve katı-hal yöntemi ile B katkılı HA tozu elde edilmiştir.

3.2.3. Laboratuvar Ortamında Üretilen Remineralizasyon Ajanlarının Hazırlanma Prosedürü

Bölüm 3.2.2.1.'de bahsedilen prosedürler uygulanarak elde edilen tozların, doktora tezi çalışması kapsamında oluşturulan Grup'larda kullanım prosedürü aşağıda sunulmuştur:

•2. Grup: Bölüm 3.2.2.1.1.'de bahsedilen prosedürde, 24 saat yaşlandırma sonrası (santrifüj-dekantasyon aşaması öncesi) süspansiyon direkt olarak "2. Grup" çalışmasında kullanılmıştır.

•3. Grup: Bölüm 3.2.2.1.1.'de bahsedilen prosedür uygulanarak elde edilen HA tozları, kamara fırın içinde 1000 °C sıcaklıkta 4 saat bekletilmesi ardından agat havanda 10 dakika öğütülmüştür.

Öğütme sonrası 7,5 gram HA tozu, manyetik karıştırıcı üzerindeki 250 ml deiyonize suya eklenip 10 dakika karıştırılmış ve 2 dakika ultrasonik homojenizasyona tabi tutulmuştur. Elde edilen süspansiyon "3. Grup" çalışmasında kullanılmıştır.

•4. Grup: "2. Grup"ta hazırlanan süspansiyon Bölüm 3.2.2.2'de bahsedilen uygulama prosedürü ile P11-4 uygulaması sonrasında BNL oluşturulmuş yüzeylere sürülerek "4. Grup" çalışmasında kullanılmıştır.

•5. Grup: "3. Grup''ta hazırlanan süspansiyona Bölüm 3.2.2.2'de bahsedilen uygulama prosedürü ile P11-4 uygulaması sonrasında BNL oluşturulmuş yüzeylere sürülerek "5. Grup" çalışmasında kullanılmıştır.

•6. Grup: Bölüm 3.2.2.1.2.'de bahsedilen, asit-temelli metot ile B katkılı HA elde etme prosedüründe 24 saat yaşlandırma sonrası (santrifüj-dekantasyon aşaması öncesi) süspansiyon direkt olarak "6. Grup" çalışmasında kullanılmıştır.

•7. Grup: Bölüm 3.2.2.1.3.'te bahsedilen prosedür uygulanarak katı-hal yöntemi ile elde edilen 7,5 gram "B katkılı HA" tozu, manyetik karıştırıcı üzerindeki 250 ml deiyonize suya eklenip 10 dakika karıştırılmış ve 2 dakika ultrasonik homojenizasyona tabi tutulmuştur. Elde edilen süspansiyon "7. Grup" çalışmasında kullanılmıştır.

3.2.2.2. Laboratuvar Ortamında Üretilen Remineralizasyon Ajanlarının Uygulama Yöntemleri

Grup 2, 3, 6 ve 7'de oluşturulmuş olan remineralizasyon ajanları günde iki kere (12 saatte bir kere) 28 gün boyunca BNL oluşturulmuş olan alana uygulanmıştır. Devamında 5 dakika materyalin kuruması beklenildikten sonra numuneler yapay tükürük dolu cam şişelerde bekletilmiştir. Yapay tükürük her uygulama sonrasında 12 saatte bir kere değiştirilmiştir.

Grup 4 ve 5'te P11-4 materyali üretici firma talimatına göre çalışmanın sadece başlangıcında uygulanmış olup 5 dakika ürünün kuruması için beklenilmiştir. Grup 4'e, Grup 2'deki yöntemle elde edilen HA, Grup 5'e, Grup 3'teki yöntemle elde edilen HA uygulanmıştır.

Materyallerin uygulanması sonrasında 5 dakika kuruması için beklenildikten sonra numuneler yapay tükürük dolu cam şişelerde bekletilmiştir. Yapay tükürük her uygulama sonrasında 12 saatte bir kere değiştirilmiştir.

3.2.3. Kazein Fosfo Peptid Amorf Kalsiyum Fosfat (Pozitif Kontrol Grubu) (8. Grup)

GC Tooth Mousse (GC Corporation, GC International, Itabashiku, Tokyo, Japan) su bazlı kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat içeren krem kıvamında bir üründür (Resim 3.8). İçeriğinde %10-20 gliserol, %5-10 CPP-ACP, %0-5 D-sorbitol, %0-2 propilen glikol, %0-2 silikon dioksit, %0-2 titanyum dioksit bulunmaktadır.

Resim 3.8: GC Tooth Mousse (CPP-ACP)

Çalışmada CPP-ACP 8. grupta pozitif kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Beyaz nokta lezyonu oluşturulmuş olan yüzeylere üretici firma talimatına uygun olarak günde iki kere aplikatör fırça yardımıyla ince bir vernik tabakası şeklinde uygulanmıştır. Çalışma süresince CPP-ACP remineralizasyon ajanı 28 gün boyunca, günde iki kere uygulanmıştır ve 5 dakika penetrasyonu için beklenilmiştir. Ajan uygulanmış numuneler yapay tükürük içeren cam kaplara konulmuştur ve solüsyon günde iki kere değiştirilmiştir.

3.2.4. Yapay Tükürük Solüsyonu (Negatif Kontrol Grubu) (9. Grup)

Çalışmada kullanılan yapay tükürük solüsyonu 'BioRed Laboratuvarı' tarafından hazırlanmıştır. Solüsyon; 1,5 mM $CaCl_2$ (kalsiyum klorür), 0.9 mM NaH_2PO_4 (Sodyum dihidrojen ortofosfat dehidrat), 0.15 M KCL (potasyum klorid) içermektedir ve pH 7,0 seviyesinde hazırlanmıştır (156). Negatif kontrol grubu olarak belirlenen yapay tükürük solüsyonunda, numuneler 28 gün boyunca bekletilerek, tükürüğün doğal remineralizasyon etkinliği ile diğer grupların karşılaştırması yapılmıştır.

Diğer gruplardaki uygulama ile benzer şekilde yapay tükürük günde iki kere değiştirilmiştir. Ayrıca remineralizasyon ajanı uygulanan 1,2,3,4,5,6,7 ve 8. gruplarda uygulama sonrası yapay tükürük solüsyonunda bekletilerek günde iki kere, 28 gün boyunca her uygulama sonrası solüsyon değiştirilmiştir.

3.3. BEYAZ NOKTA LEZYONLARININ REMİNERALİZASYON AŞAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

İnvitro ortamda insan dişleri üzerinde beyaz nokta lezyonu oluşturularak yapılan çalışmada kullanılan remineralizasyon materyallerinin, 4 ayrı tanı ve teşhis cihazı ile remineralizayon etkinlikleri gerçekleştirilmiştir. Ölçümler sağlam minede, demineralizasyondan sonra (T1), remineralizasyonun 7. (T2), 14. (T3), 21. (T4) ve 28. günlerinde (T5) gerçekleştirilmiştir (Tablo 3.2). Bu değerlendirmeler; kızılötesi dijital görüntüleme transillüminasyon cihazı (DIAGNOcam), floresans görüntüleme cihazı (Vistacam IX) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) Örneklerin renk analizleri de dijital renk ölçüm cihazı Vita Easyshade Spectrofotometre cihazı ile değerlendirilmiştir.

Tablo 3.2: Örneklerin değerlendirilme zamanları

T0	T1	T2	T3	T4	T5
Sağlam mine	Beyaz nokta lezyonu oluşturulmuş yüzey	Remineralizasyon ajanlarının uygulanmasından sonra			
Başlangıç ölçümü	Demineralizasyondan sonra	7. gün (1. hafta)	14. gün (2. hafta)	21. gün (3. hafta)	28. gün (4. hafta)

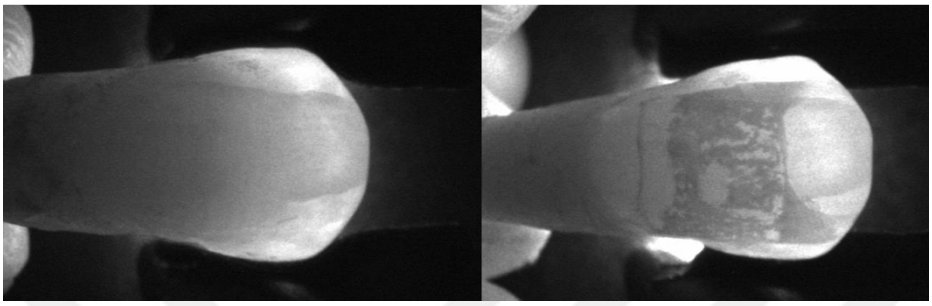
3.3.1. Kızılötesi Dijital Görüntüleme Transillimünasyon Cihazı (DIAGNOcam) Analizi

Çalışmada BNL'nin remineralizasyonlarının değerlendirilmesinde; 788 nm dalga boyunda çalışan floresans lazer diyot yakın kızılötesi transillüminasyon cihazı DIAGNOcam (KaVo, Biberach) ile çekilen görüntüler kayıt altına alınmıştır (Resim 3.9).

Resim 3.9: DIAGNOcam cihazı ile numunelerin kayıtlarının alınması

Cihazla alınan görüntülerde sağlam diş yapısı lazer ışınının geçişine izin vererek açık gri tonunda görünürken, BNL olan alanlar ışın iletimini bloke ederek sınırları belirgin koyu gri alanlar şeklinde görülmektedir (Resim 3.10). Planlanan zaman aralıklarında (Bkz. Tablo 3.2) görüntü kayıtları alınmadan önce dişler distile su ile yıkanarak hava-su spreyi ile kurutulmuştur. Standardizasyonu sağlamak için kayıtlar karanlık bir oda ortamında siyah bir kutu içerisinde gerçekleştirilmiştir. Dişler zemine sabitlenerek bukkal yüzeyleri cihaza bakacak şekilde üstte konumlandırılmıştır.

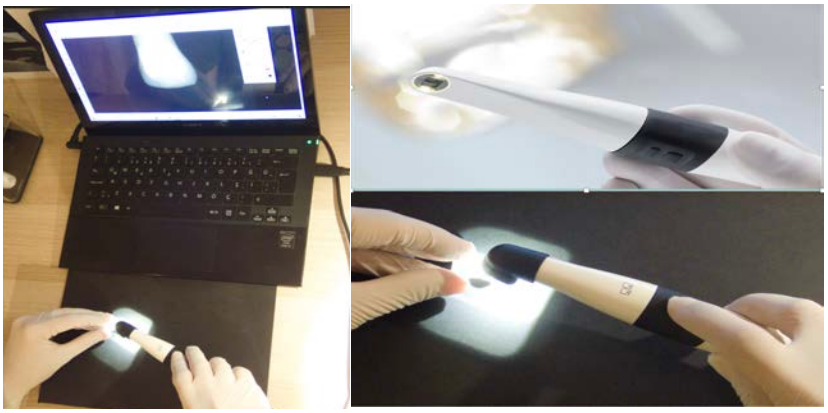
Görüntüler cihaz tarafından KID yazılımı (KaVo Integrated Desktop/sürüm 2.4.1.6821, KaVo) kullanılarak oluşturulmaktadır. Kayıtların alınması esnasında her görüntü için odaklamanın uygun olduğu cihaz tarafından uyarı ışığında gözlemlendikten sonra gerçekleştirilmiştir.



Resim 3.10: Sağlam mine dokusunun ve BNL oluştuktan sonraki mine dokusunun DIAGNOcam görüntüleri

3.3.2. Işığa Bağlı Floresans Görüntüleme Cihazı (VistaCam IX) Analizi

VistaCam IX (Durr Dental AG, Germany) yüksek dalga boyunda floresans görüntüleme ile (Light Induced Floresans) diş minesindeki mineral kaybını rakamsal değerler ile gösterebilmektedir. Cihaz görüntü işleme programını DBSWIN (Durr Dental) yazılımı kullanarak oluşturmaktadır (Resim 3.11). Floresans ışığın yaydığı kırmızı ve yeşil bileşenlerini ölçerek, sağlam mineden başlamak üzere, çürük oluşumunun derinliğine göre 0 ile 3 arasında sayısal bir değer oluşturmaktadır.

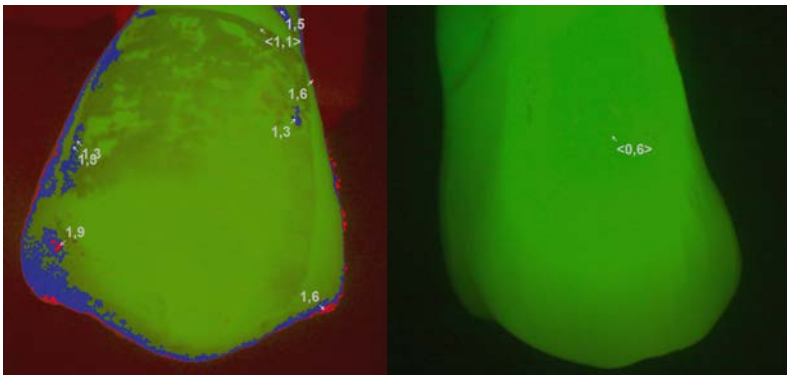


Resim 3.11: VistaCam IX cihazı ile numunelerin kayıtlarının alınması

Yapılan ölçümlerde cihazın düz yüzeyler için üretilen başlık kullanılmıştır. Çalışmada, kayıtların standart olması ağız ortamının taklit edilmesi ve daha iyi bir görüntü kalitesi için ölçümler siyah zemin üzerinde siyah bir kutu içerisinde gerçekleştirilmiştir. Dişler zemine sabitlenerek BNL oluşturulmuş olan alanlar (bukkal yüzey) yukarı gelecek şekilde yerleştirilmiştir. Sağlam mine, demineralizasyondan sonra (BNL oluşturulduktan sonra) ve remineralizasyon ajanları uygulandıktan sonra belirlenen zaman aralıklarında cihazla ölçümler gerçekleştirilmiştir ve cihazın fotoğraf çekme özelliği olan başlığı kullanılarak belirlenen zaman aralıklarında tüm numunelerin görüntü kayıtları alınmıştır (Bkz.Tablo 3.2).

Çalışmada, sağlam minede başlangıç ölçümleri yapılarak tüm numunelerde 1,00 ve <1,00 skorları elde edilmiştir ve sağlam mine yüzeylerinde yeşil renk oluşumu gözlemlenmiştir. Beyaz nokta lezyonu oluşturulduktan sonra alınan ölçümlerde ise 1,00-1,50 değer aralıklarını göstermiştir (Resim 3.12). Demineralizasyon bölgelerinden alınan ölçümlerde işaretli alanlarda mavi renk oluşumu gözlemlenmiştir.

Remineralizasyon ajanları uygulandıktan sonra yapılan ölçümlerde de cihazın gösterdiği numerik değerler kayıt altına alınmıştır. Her aşamada, dişlerden üç ölçüm yapılarak verilerin doğrulanması sağlanmıştır.

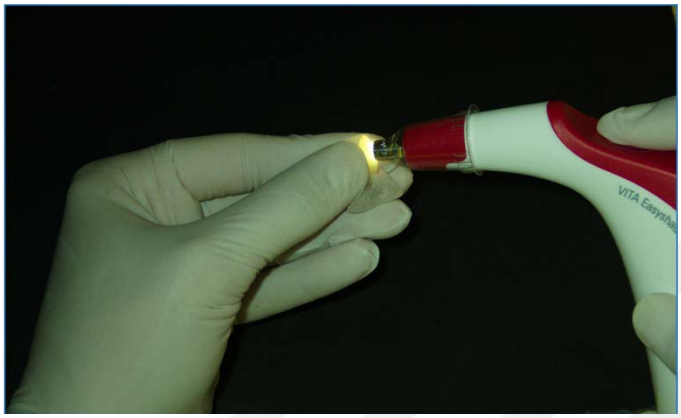


Resim 3.12: Sağlam mine dokusunun ve BNL oluştuktan sonraki mine dokusunun VistaCam IX görüntüleri

3.3.3 VITA Easyshade Spectrofotometre Renk Ölçüm Cihazı Analizi

Çalışmamızda renk değişim analizlerinin ölçülmesi için, VITA Easyshade Spectrofotometre (VITA Easyshade Compact, VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen Germany) cihazı kullanılmıştır. Sağlam minedeki ölçümler dişlerin bukkal yüzeylerinde BNL oluşturulması planlanan alandan yapılmıştır.

Beyaz nokta lezyonu oluşturulduktan sonraki kayıtlar ile remineralizasyon ajanlarının uygulanmasından sonraki kayıtlar BNL oluşturulmuş olan yüzeylerden belirlenen zaman aralıklarında alınmıştır (Bkz. Tablo 3.2). Her ölçüm öncesi beyaz zemin üzerinde cihazın kalibrasyonu yapılmıştır ve 3'er kez ölçüm tekrarlanarak değerlerin ortalaması alınmıştır. Ölçüm esnasında cihazın ucu dişlerin yüzeylerine dik tutulmuştur (Resim 3.13).



Resim 3.13: Vita Easyshade Spectrofotometre cihazı ile renk ölçümü yapılması

Vita Easyshade cihazı ile alınan ölçümlerde Vita Klasik Renk Anahtarı'ndan elde edilen sonuçlar rakamsal verilere dönüştürülerek kullanılmıştır (Tablo 3.3). Spektrofotometre kullanılarak elde edilene Vita Klasik Renk Skalası değerleri görsel yönteme göre daha iyi renk eşleşmeleri sağlamaktadır (165). ΔSGU renk değişiminin ifadesidir ve bu değişimi tanımlama standardizasyonu için kullanılmaktadır. Numunelerde BNL oluştuktan sonra ve remineralizasyon ajanlarının uygulamaları sonrasında elde edilen değerlere göre renk değişim analizi ΔSGU (Shade Guide Unit) = (Renk skalasına karşılık gelen rakamsal veriler arasındaki fark) formülü kullanılarak Tablo 3.3'te belirtilen renk kodlarına karşılık gelen rakamsal verilere göre hesaplanmıştır.

Tablo 3.3: BNL'ye göre uygulamalar sonrası renk değişiminin hesaplanması (164)

Vita Klasik Renk Skalası															
B1	A1	B2	D2	A2	C1	C2	D4	A3	D3	B3	A3.5	B4	C3	A4	C4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

ΔSGU (Shade Guide Unit): Renk skalasına karşılık gelen rakamsal veriler arasındaki fark

ΔSGU1: beyaz nokta lezyonu – 1. hafta

ΔSGU2: beyaz nokta lezyonu – 2. hafta

ΔSGU3: beyaz nokta lezyonu – 3. hafta

ΔSGU4: beyaz nokta lezyonu – 4. hafta

3.3.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Analizleri

Çalışmada kullanılan diş örneklerinde belirlenen zaman aralıklarında (Bkz.Tablo 3.2), sağlam mine yüzeyi, BNL oluşturulduktan sonra ve remineralizasyon ajanlarının uygulanması sonrasında taramalı elektron mikroskobun ile (SEM) (FEI, Quanta 650 Field Emission) analizleri yapılmıştır (Resim 3.14).

Resim 3.14: Çalışmada kullanılan taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Minede oluşan morfolojik değişimler incelenerek kayıtları gerçekleştirilmiştir. Yüzey kaplama işleminden önce her bir örnek için 5 dakika olmak üzere "%80 ethanol + %90 ethanol + %100 ethanol + %100 ethanol + %100 aseton + %100 aseton" içeriği uygulanarak yüzeyin temizlenmesi gerçekleştirildikten sonra (Resim 3.15) inkübatörde 37 C° ısıda 24 saat kuruması için bekletilmiştir. Örnekler metal plaka üzerine iki taraflı yapışkan bant ile yapıştırılarak sabitlenmiştir (Resim 3.16).

Cihaza yerleştirilen örneklerin, havasız bir ortamda 5nm kalınlığında platin ile yüzey kaplaması (Quorum Q150 RES) gerçekleştirilmiştir (Resim 3.17). Kaplama işlemi tamamlanan örnekler, SEM cihazının içine yerleştirildikten sonra vakumlanmıştır. Numunelerin X1000, X5000 ve X10000 büyütmede görüntüleri incelenerek kayıtları alınmıştır.

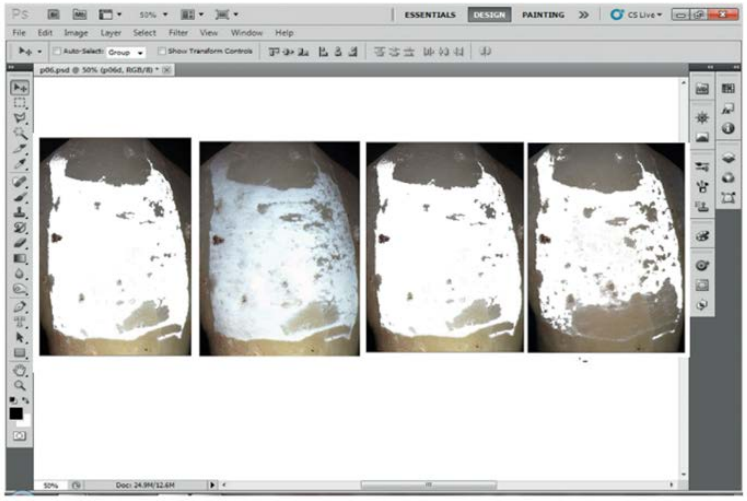
Resim 3.15: Mine yüzeylerinin kaplama öncesinde temizlenmesi

Resim 3.16: Mine yüzeylerinin plakalara sabitlenerek yerleştirilmesi

Resim 3.17: Platin kaplama cihazı ve örneklerin kaplama yapılmış görünümü

3.3.5. Image J Görüntü Analiz Programı ile Alan Hesaplanması

VistaCam IX cihazının fotoğraf çekme başlığı kullanılarak siyah kutu içerisinde sağlam mine yüzeyinden, BNL oluşturulduktan sonra ve remineralizasyon ajanları uygulandıktan sonra planlanan zaman aralıklarında örneklerin fotoğrafları çekilmiştir (Bkz. Tablo 3.2). Beyaz nokta lezyonu oluşturulduktan sonra ve remineralizasyon ajanları uygulandıktan sonra Image J görüntü analiz programı ile alan ölçümleri yapılarak lezyondaki küçülme miktarı belirlenmiştir (Resim 3.18). (Image J, USA Ulusal Sağlık Enstitüsü, Bethesda, MD, USA).



Resim 3.18: Image J programı ile alan ölçümü

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

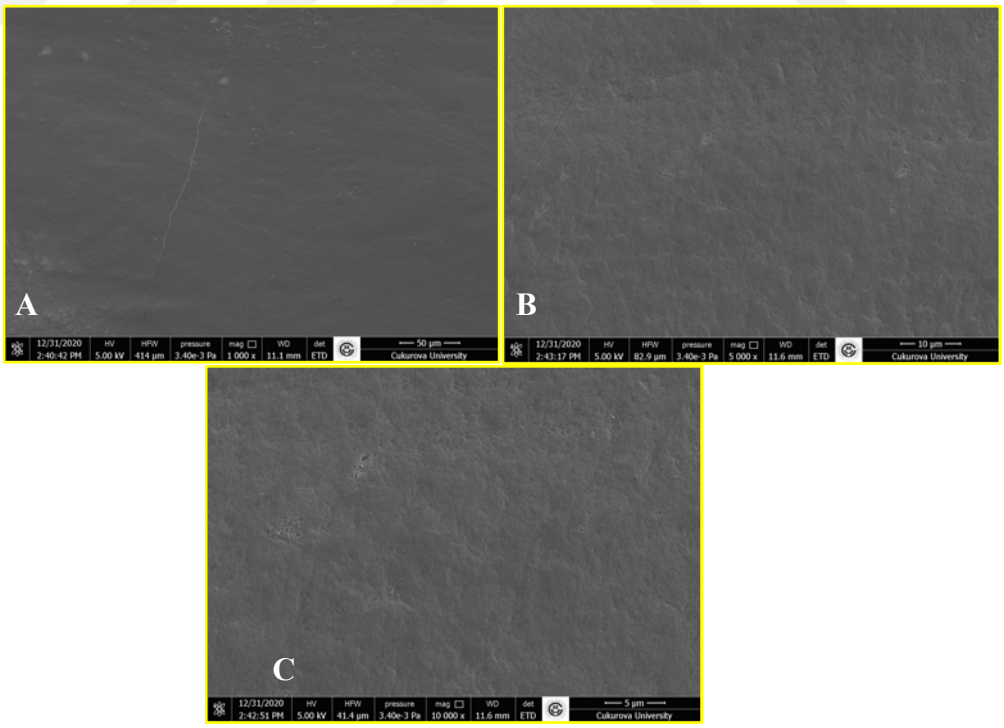
Remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin değerlendirilmesinde (alan küçülmesi ve renk değişimi) gruplar arası karşılaştırma Kruskal Wallis analizi kullanılmıştır. Remineralizasyon ajanlarının 1., 2., 3. ve 4. haftalardaki zaman periyodlarına göre değişimlerinin incelenmesinde grup içi karşılaştırma Friedman analizi ile gerçekleştirmiştir. Tedavi etkinliğinin farklı zaman dilimlerinde değerlendirildiği grup içi Post hoc ikili karşılaştırmalarda (T1-T2, T1-T3, T1-T4, T2-T3, T2-T4, T2-T5, T3-T4, T3-T5, T4-T5) ise Wilcoxon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir

4.BULGULAR

Çalışmamızda P11-4 materyali ve laboratuvar ortamında geliştirdiğimiz 6 farklı remineralizasyon ajanının; invitro koşullar altında oluşturulan BNL üzerindeki remineralizasyon etkinlikleri Scanning Elektron Mikroskobu (SEM), Kızılötesi Dijital Görüntüleme Transillimasyon Cihazı (DIAGNOcam) ve Floresan Görüntüleme Cihazı (VistaCam IX) kullanılarak incelenmiş ve sonuçlar pozitif kontrol grubu olan CPP-ACP (Grup 8) ve negatif kontrol grubu olan yapay tükürüğün (Grup 9) etkinlikleri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca dijital renk ölçüm cihazı Vita Easyshade Spectrofotometre ile renk analizleri yapılmıştır. Elde edilen bulgular aşağıda sunulmaktadır.

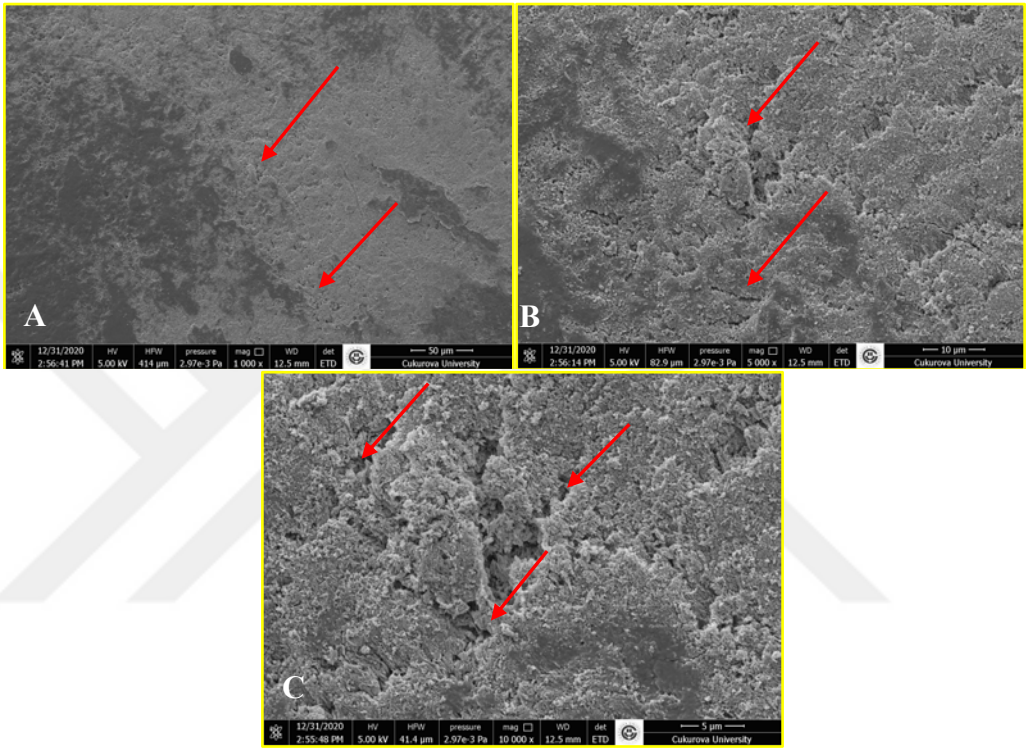
4.1. SEM Görüntülerinin Analiz Sonuçları

SEM analizinde BNL oluşturulduktan sonra remineralizasyon ajanlarının 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4.hafta (T5) uygulanma periyodlarına göre görüntüler alınarak yüzey topografyası ve morfolojisi incelenmiştir. Görüntüler X1000, X5000 ve ayrıntılı analiz imkanı sağlayan X10000 büyütmede alınmıştır. SEM'de sağlam mine yüzeyi pürüzsüz, homojen ve düz görülmüştür (Resim 4.1).



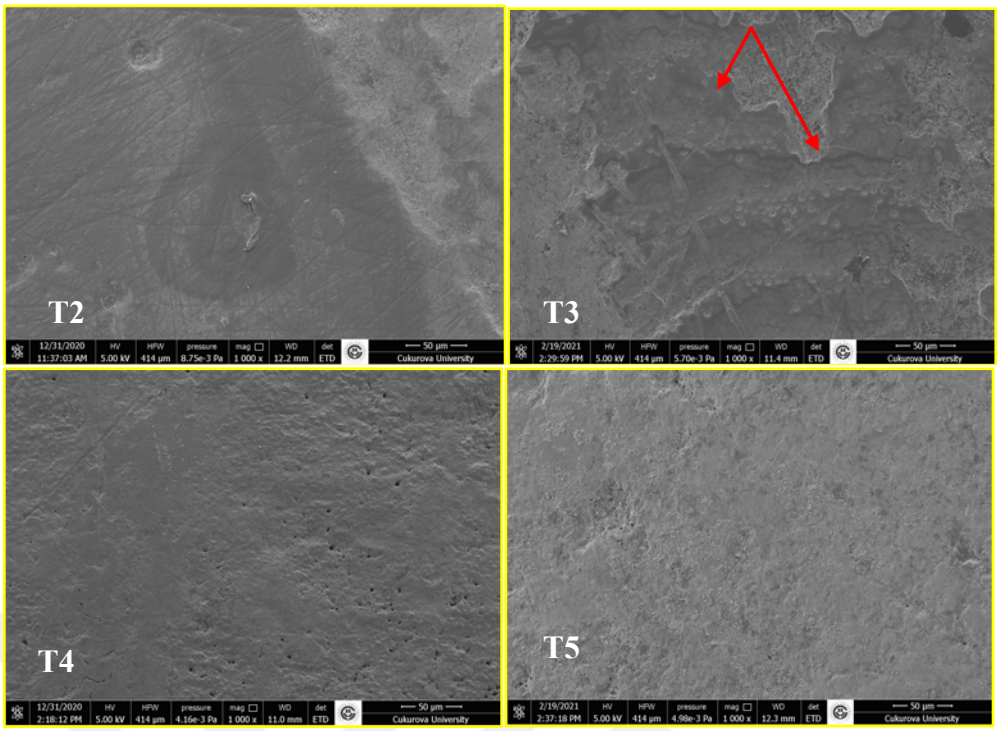
Resim 4.1: Sağlam mine yüzeyinin (T0) X1000 (A), X5000 (B) ve X10000 (C) büyütmedeki görüntüleri

BNL oluşturulan mine yüzeylerinde porların açıldığı, gözenekliliğin arttığı, yüzey bütünlüğünün kaybolduğu gözlemlenmiştir. Belirgin aprizmatik mine kaybı, artmış inter rod aralıklar, tahrip olmuş mine dokusu sebebiyle fokal delikler ve mikro boşluklardan kaynaklı bal peteği görünümü tespit edilmiştir (Resim 4.2).

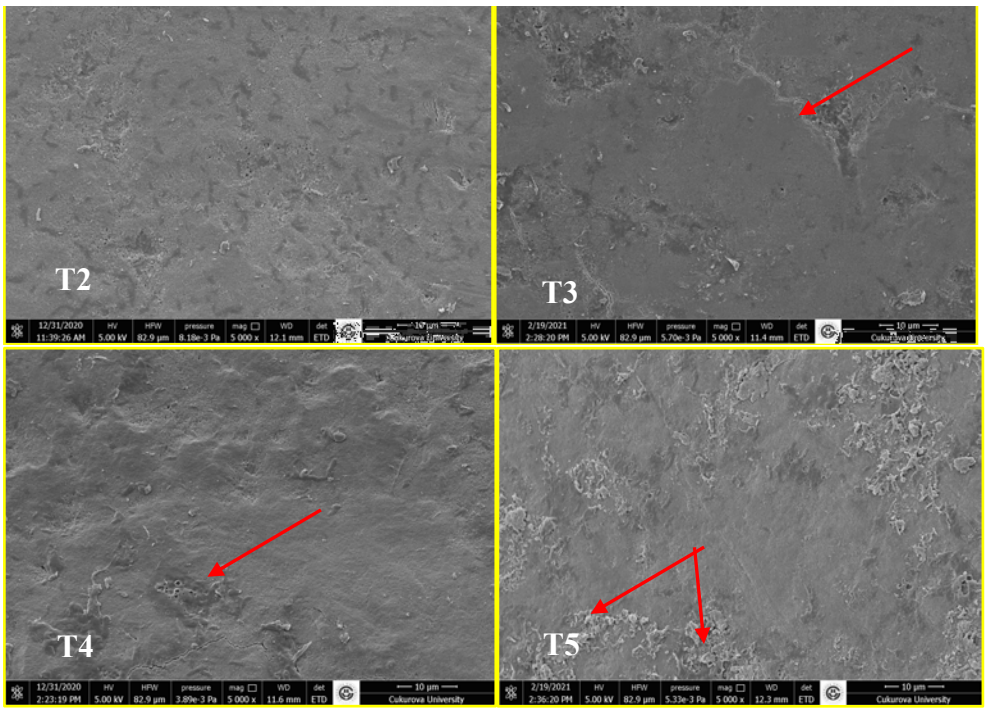


Resim 4.2: BNL oluşturulmuş mine yüzeyinin (T1) X1000 (A), X5000 (B) ve X10000 (C) büyütmedeki görüntüleri

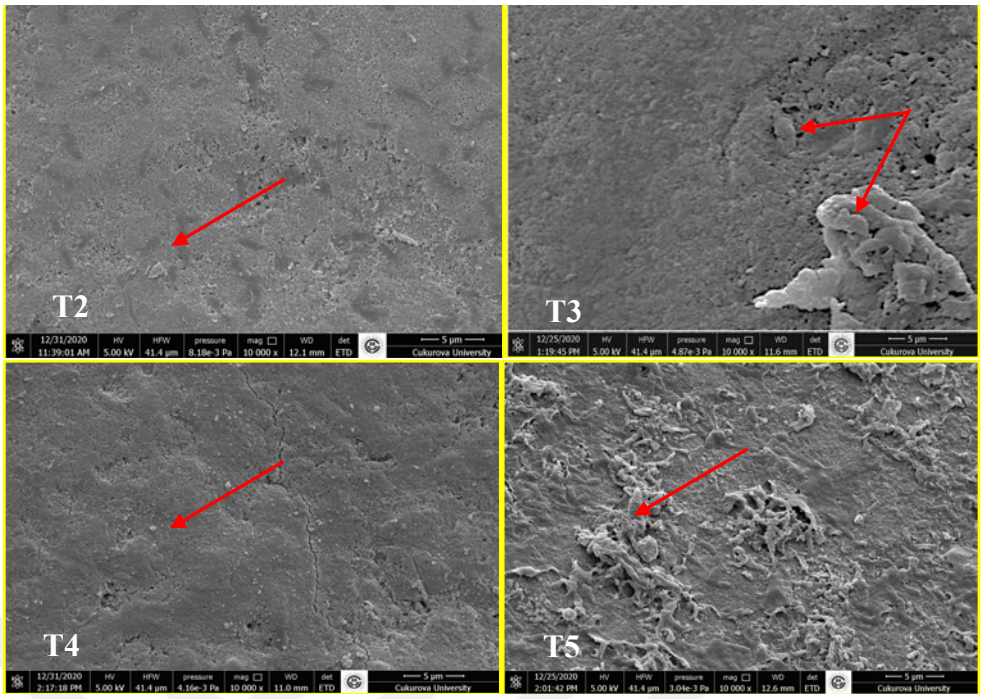
'P11-4' materyalinin uygulandığı grupta (Grup 1); BNL oluşturulmuş yüzeylerde por yapısının küçülmeye başladığı tespit edilmiştir (T2). Materyalin kendiliğinden bir araya gelerek mine yüzeyinde birikmesi ve koyu renkli bölgeler halinde remineralizasyon alanları (T2, T3), remineralizasyon alanının üzerinde fibriler ve lifler halinde toplanarak iskeletsel yapıyı oluşturması (T3, T5) gözlemlenmiştir (Resim 4.3, 4.4, 4.5).



Resim 4.3: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4' (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

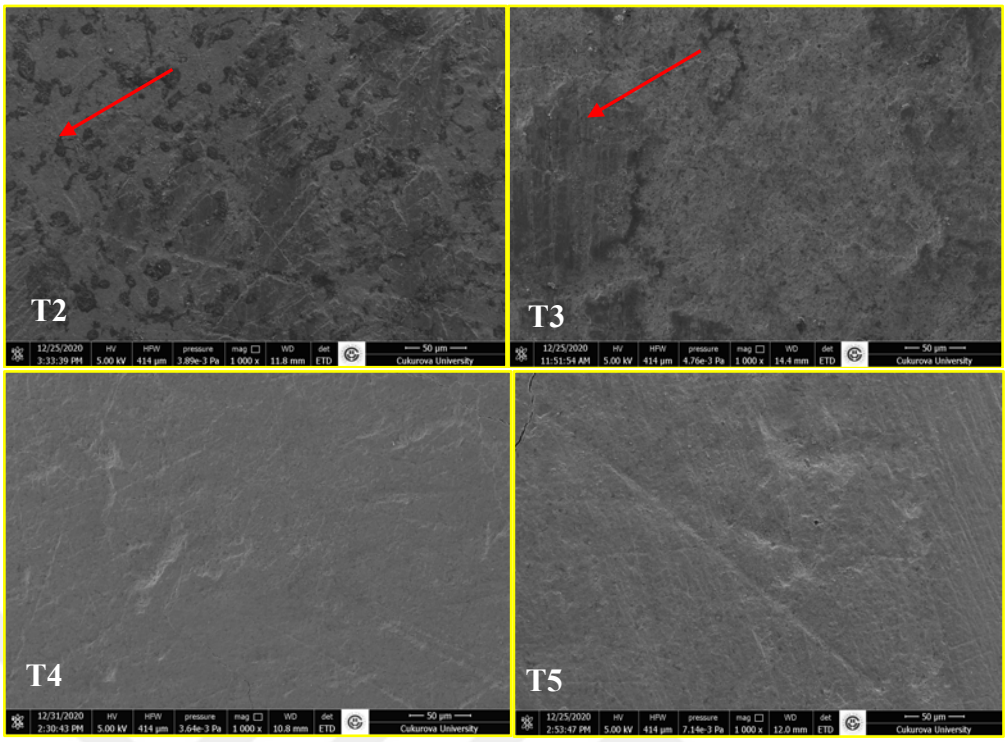


Resim 4.4: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4' (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

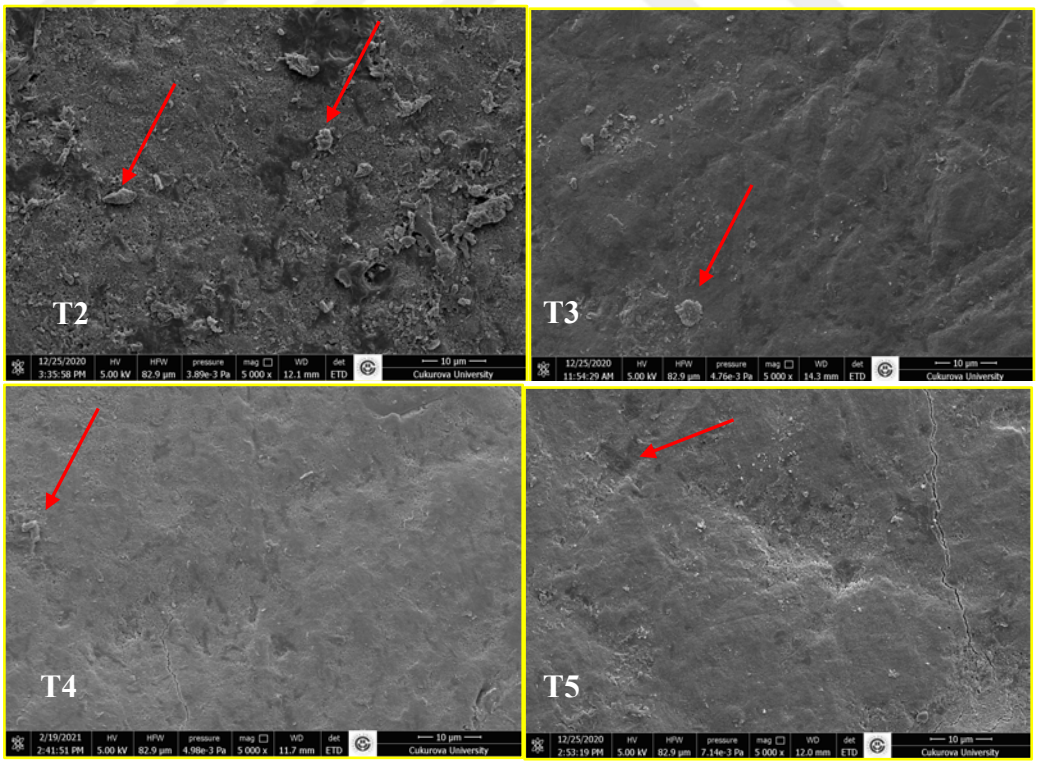


Resim 4.5: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4' (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

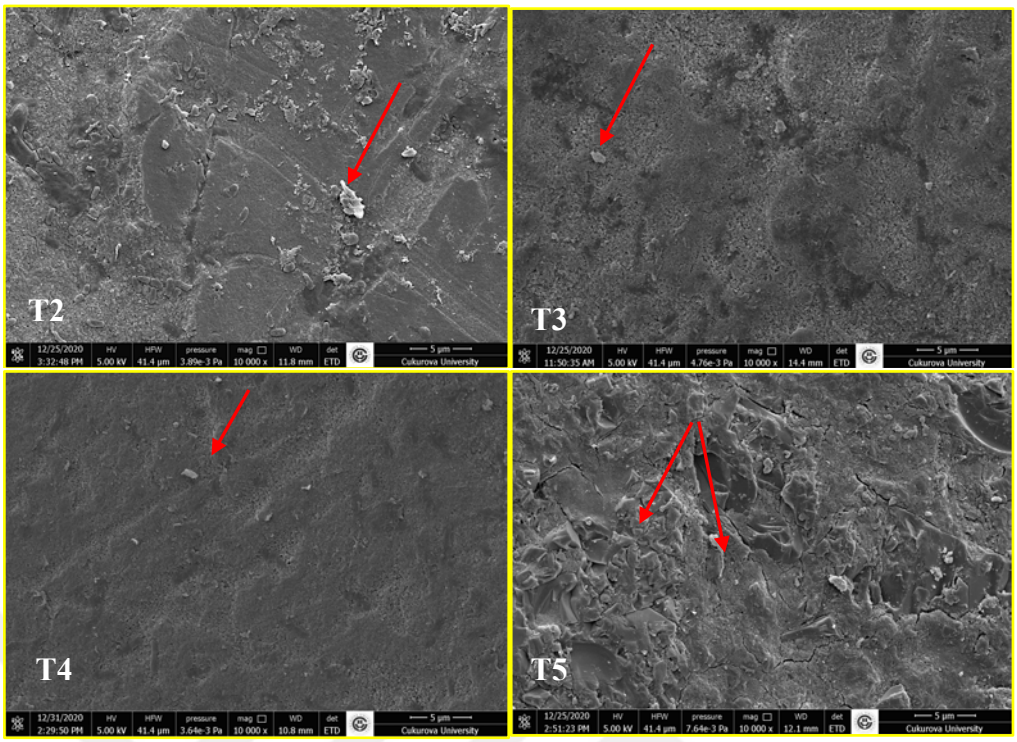
BNL oluşturulmuş yüzeylerde 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) uygulandıktan sonra; mine yüzeyindeki porların kapanmaya başladığı, HA kristallerinin 1. haftadan itibaren oluştuğu (T2), tüm haftalarda bu kristal yapısının gözlendiği ve koyu renkli remineralizasyon alanlarının oluşmaya başladığı, 4. haftada ise mine yüzeyindeki HA kristallerinin katman halinde daha fazla kalınlaştığı tespit edilmiştir (Resim 4.6, 4.7, 4.8).



Resim 4.6: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

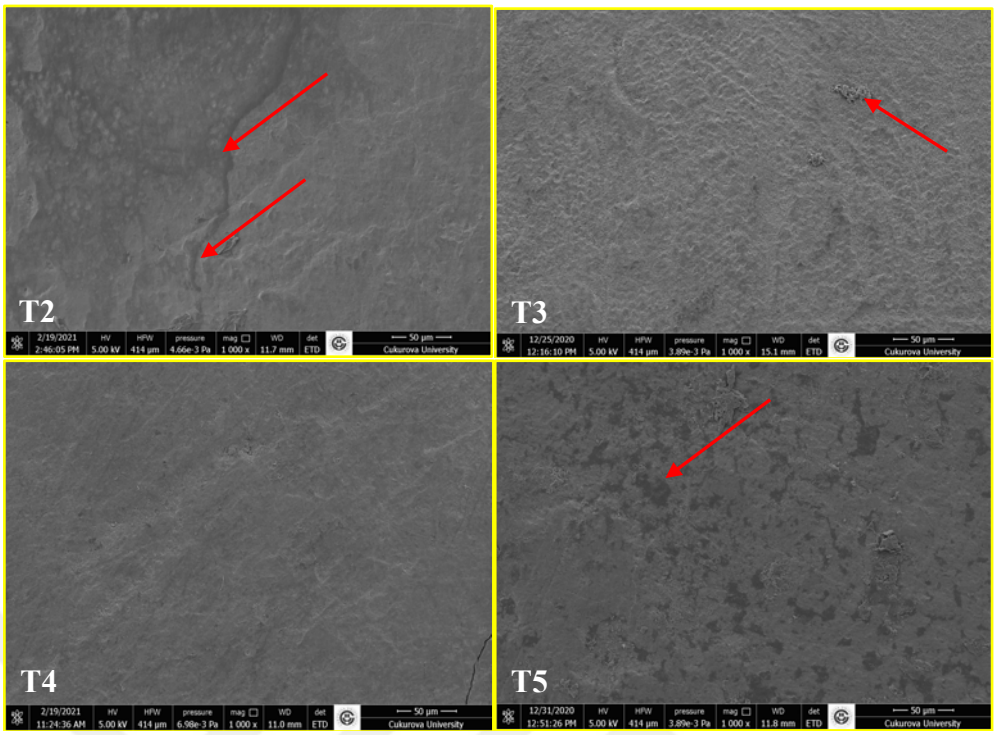


Resim 4.7: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

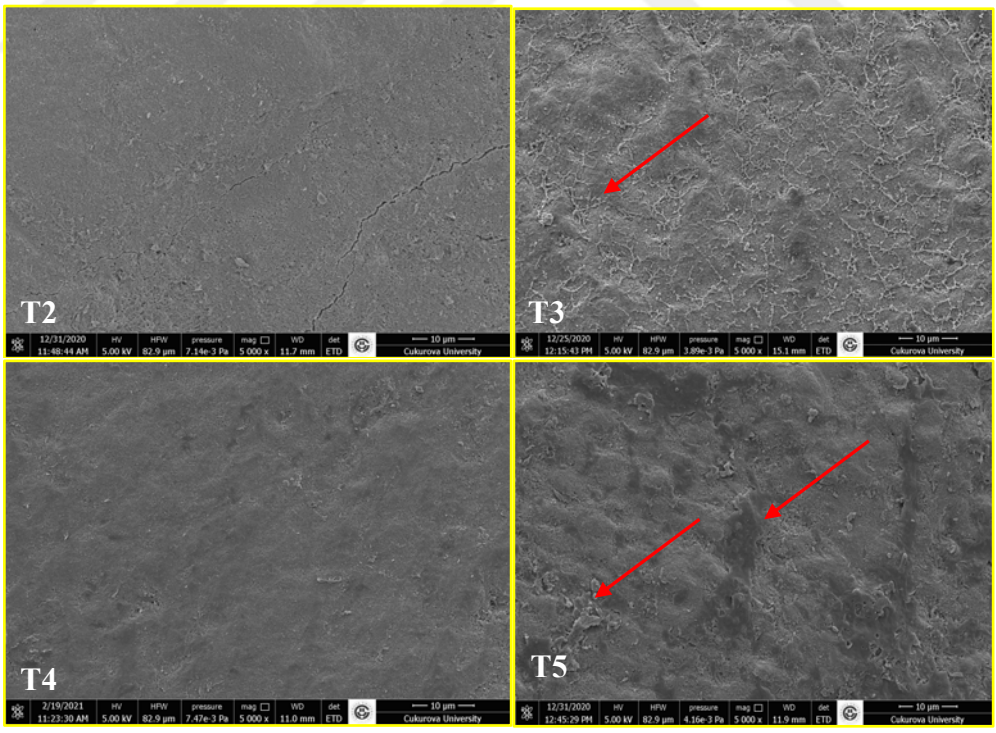


Resim 4.8: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonrası; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

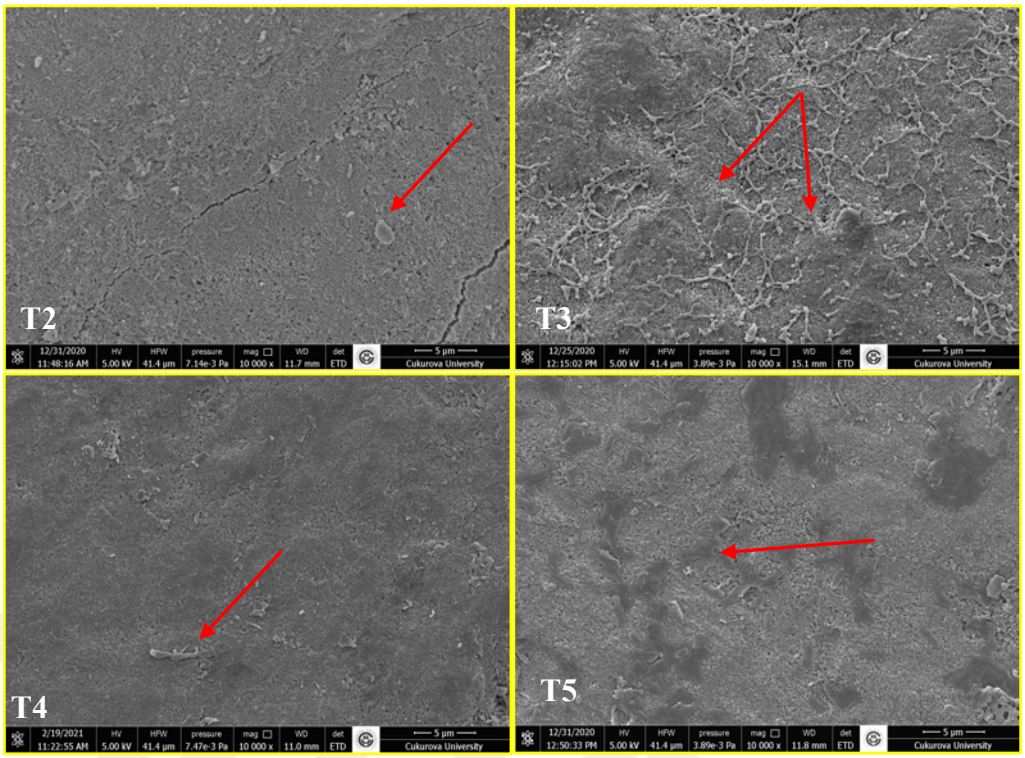
BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) uygulandıktan sonra; Nano-HA kristallerinin demineralize olmuş mine yüzeylerinde 1. haftadan başlamak üzere mine porlarında biriktiği (T2), (T4); kristallerin globüler yapıda depozisyonu (T3), oluşan Nano-HA kristallerinin yüzeydeki katman şeklinde remineralizasyonu (T5) gözlemlenmiştir (Resim 4.9, 4.10, 4.11).



Resim 4.9: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

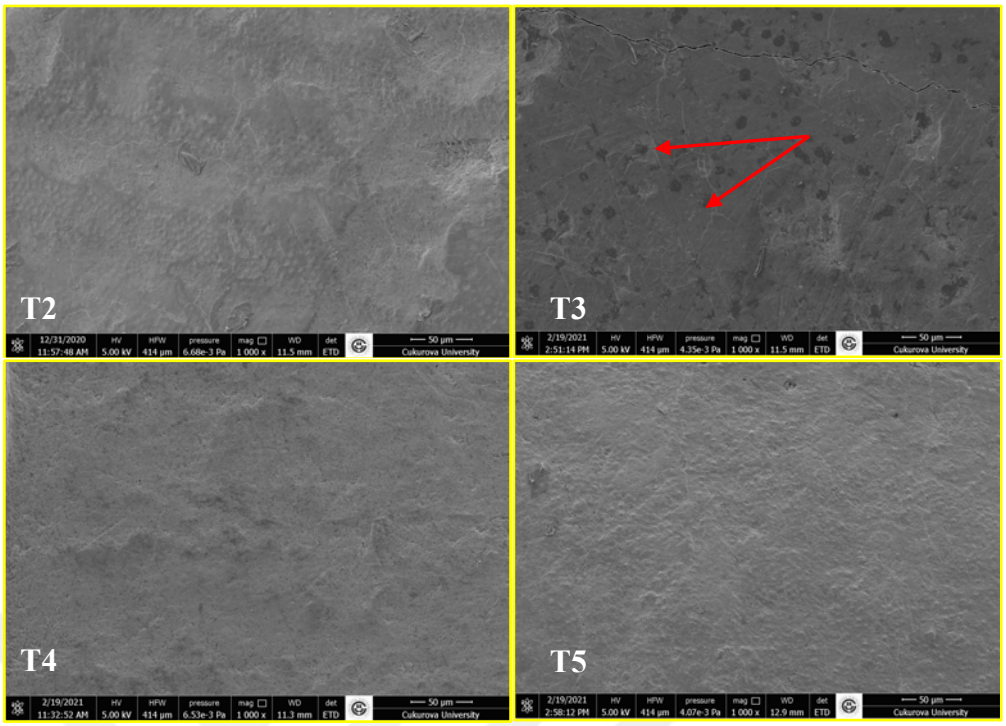


Resim 4.10: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

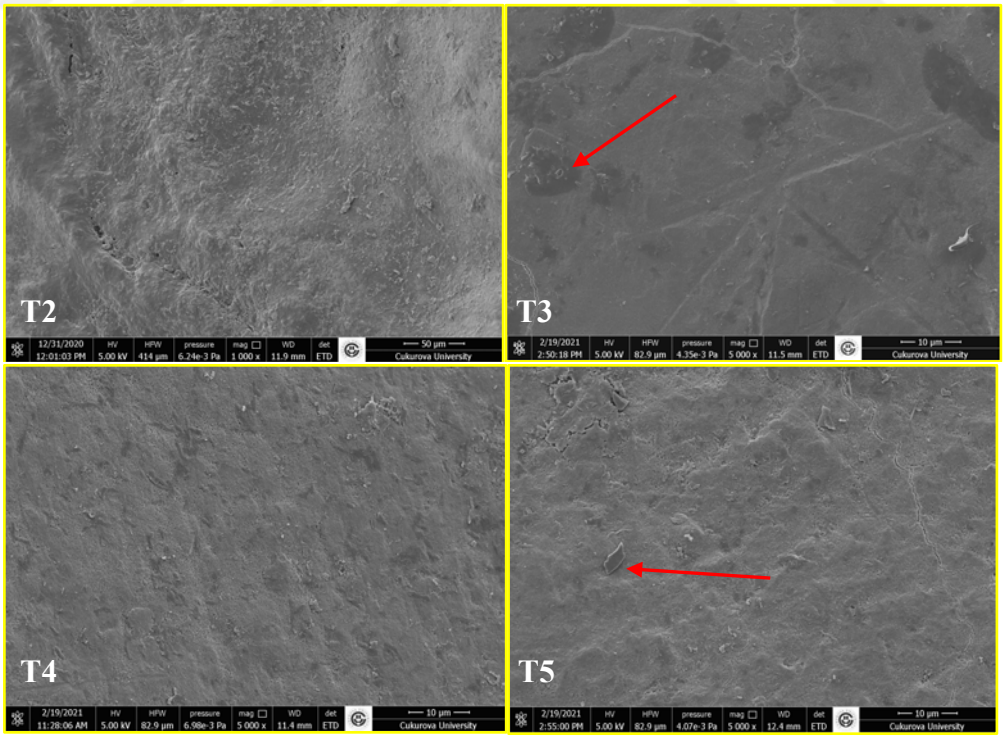


Resim 4.11: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

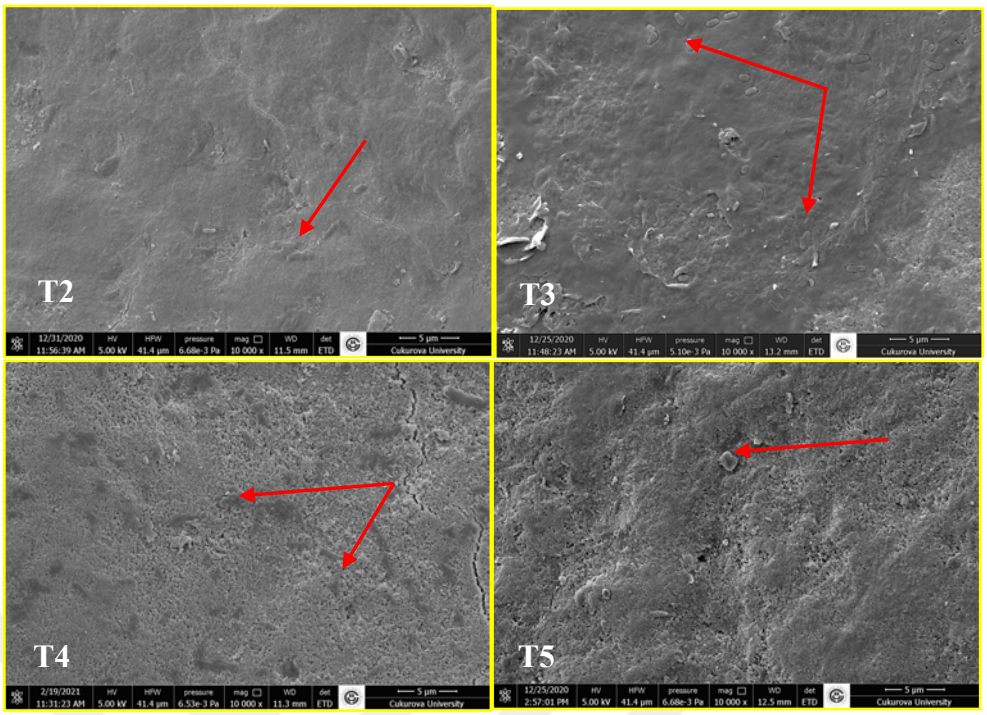
BNL oluşturulmuş minede 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) uygulandıktan sonra 1. haftada (T2) yenilenmiş yüzey görüntüsü oluşmuştur, 2. ve 3. (T3, T4), haftalarda remineralizasyon artmıştır. Gözenek bulunan alanlarda 4. haftada (T5) remineralizasyon devam etmiştir, globüler ve kristal yapılar görülmüştür (Resim 4.12, 4.13, 4.14).



Resim 4.12: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

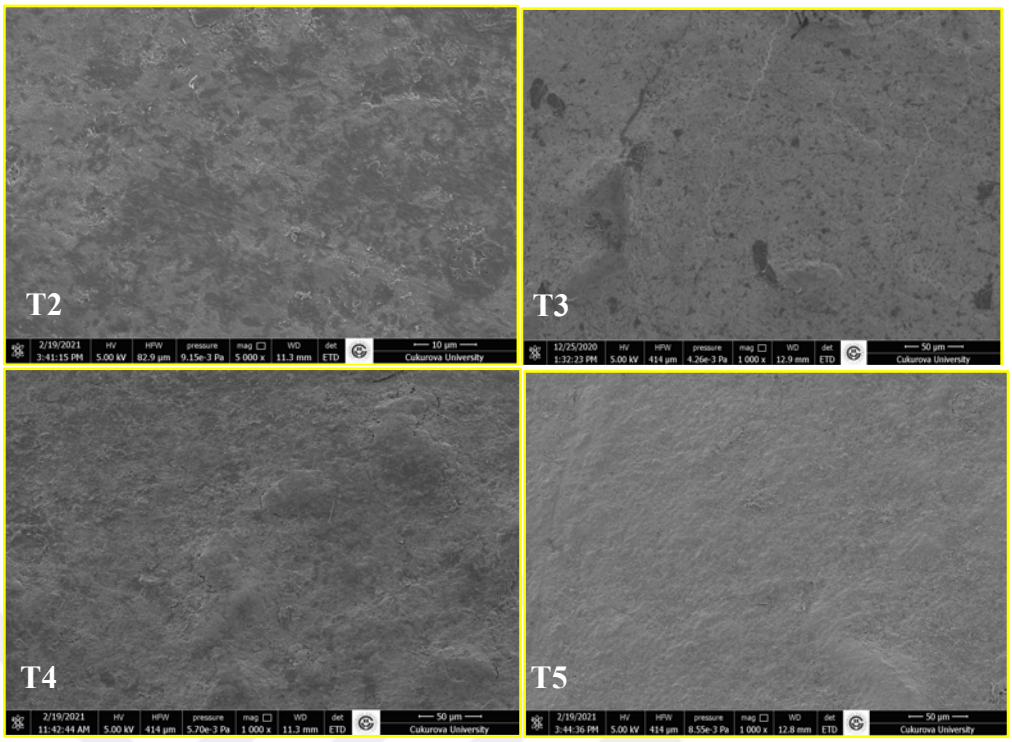


Resim 4.13: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

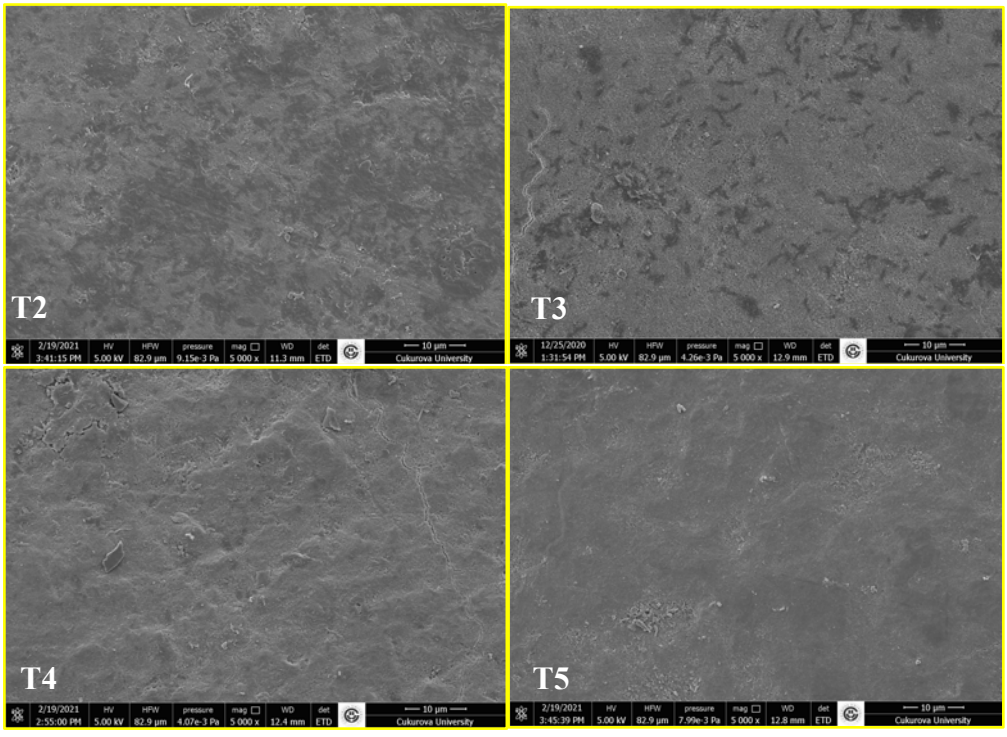


Resim 4.14: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

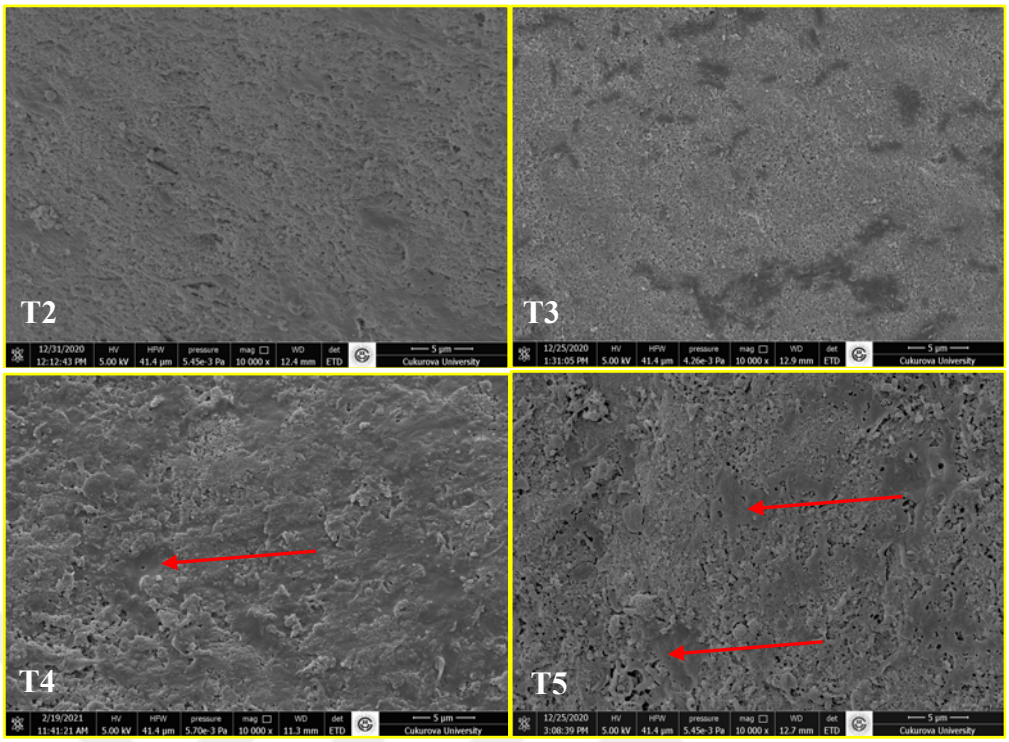
'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' uygulanmasından sonra (Grup 5); BNL'deki por yapılarının 1. haftadan itibaren küçülmeye başladığı (T2), 2. haftada (T3) belirgin remineralizasyon alanları, 3. (T4) ve 4. (T5) haftalarda ise bu remineralizasyon alanlarının kalınlaştığı tespit edilmiştir (Resim 4.15, 4.16, 4.17).



Resim 4.15: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

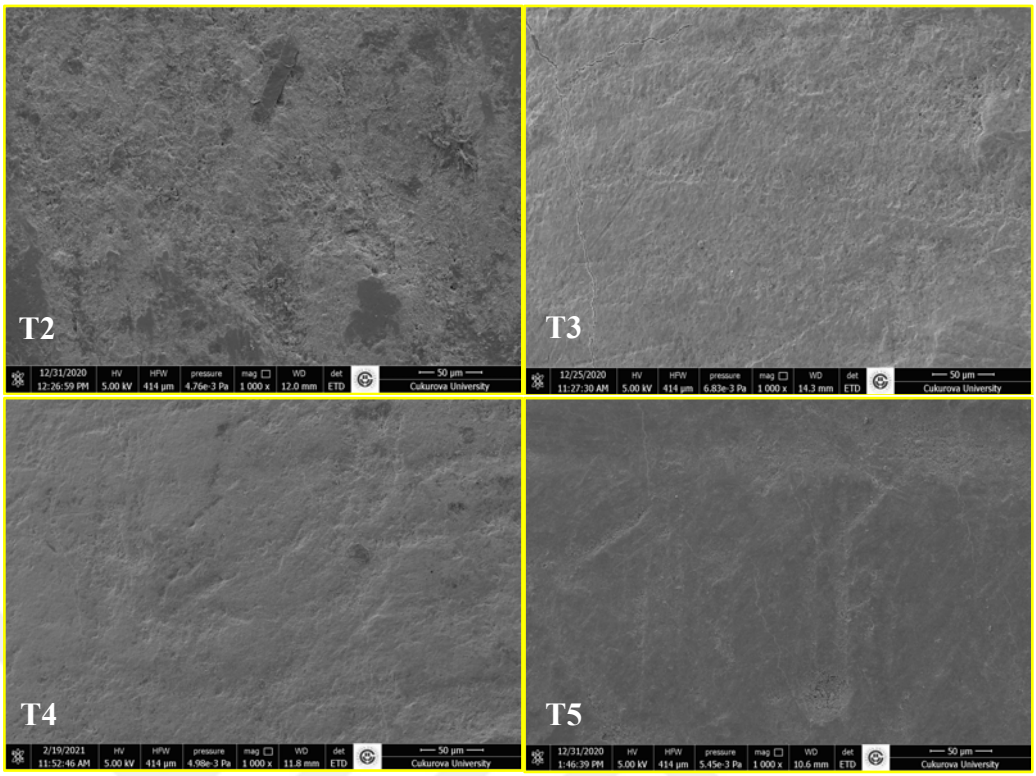


Resim 4.16: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra; 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

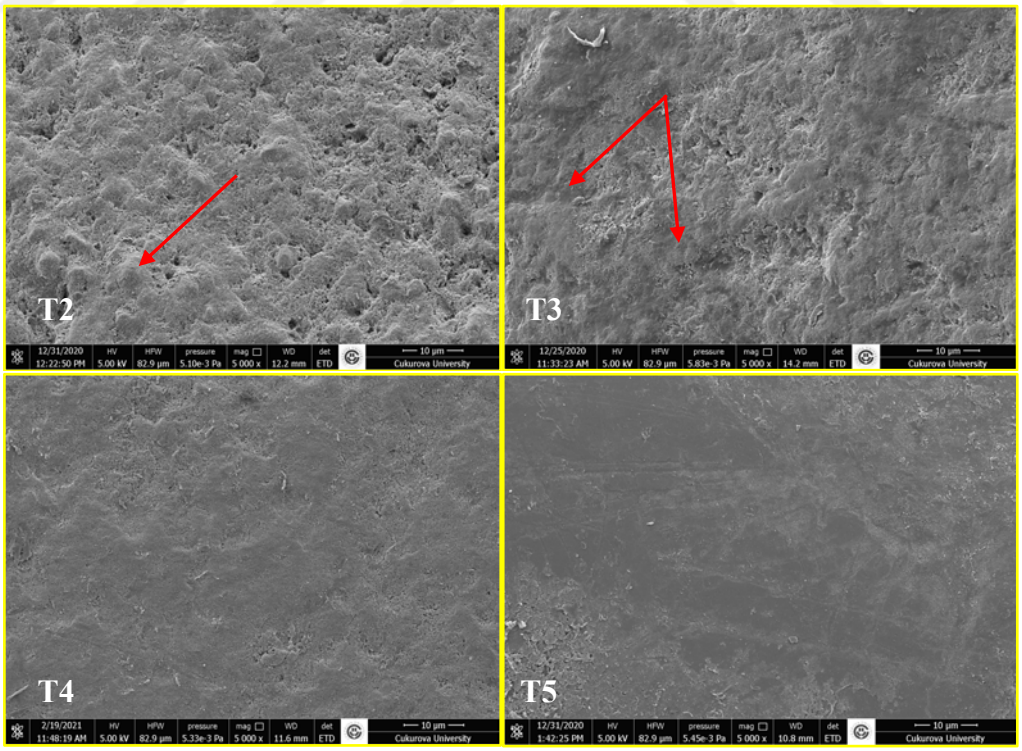


Resim 4.17: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

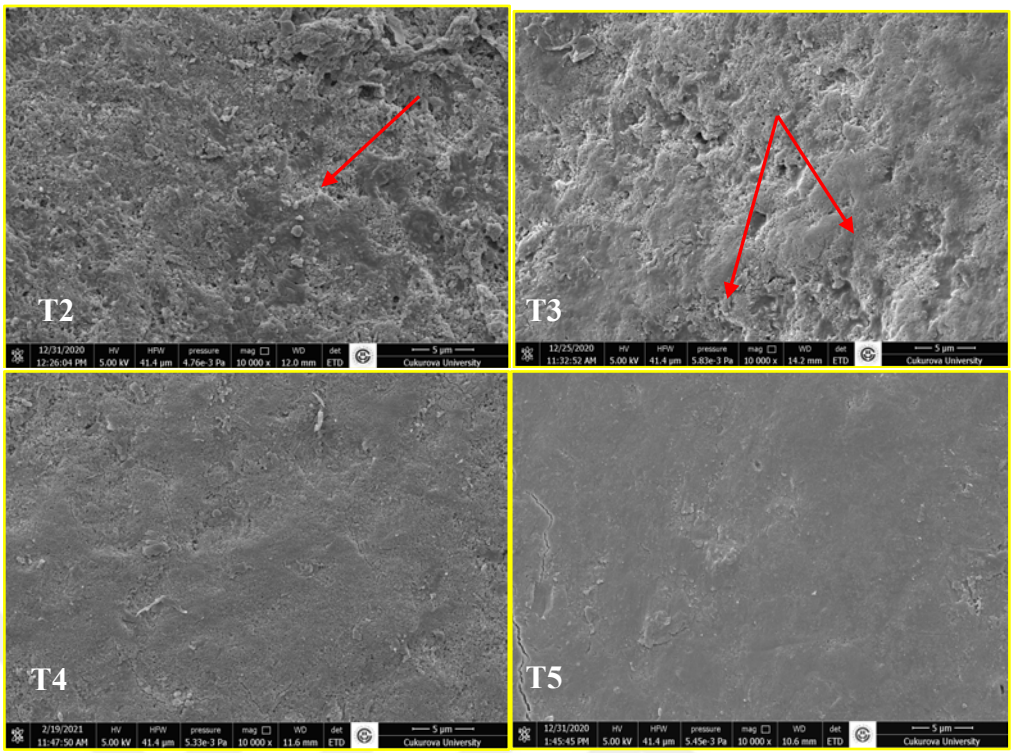
Birbirine bitişik mine prizmalarının çözünmesi ile balık pulu görüntüsü almış olan perikimati içerisinde Nano-HA kristallerinin; '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) uygulanmasından sonra 1. haftadan (T2) itibaren birikimleri gözlenmiştir. 3. haftada (T4) bu por yapısının dolmaya başlaması ile pürüzlü yüzey görüntüsü azalmıştır ve 4. haftada (T5) ise sağlam mineye yakın bir görüntü tespit edilmiştir (Resim 4.18, 4.19, 4.20).



Resim 4.18: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

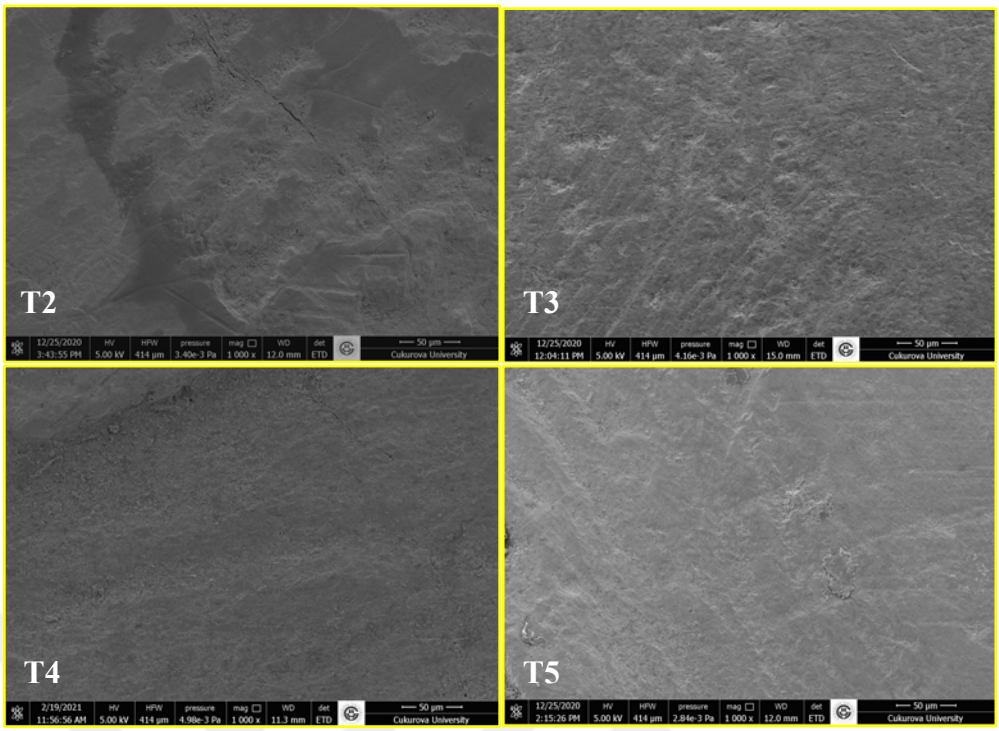


Resim 4.19: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

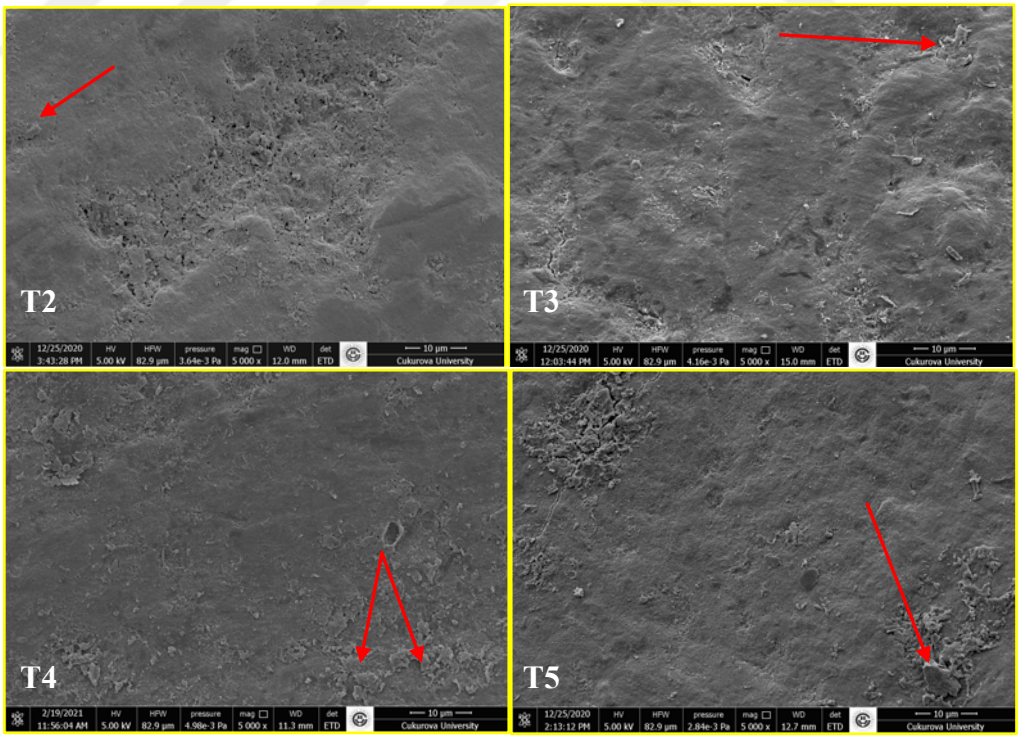


Resim 4.20: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

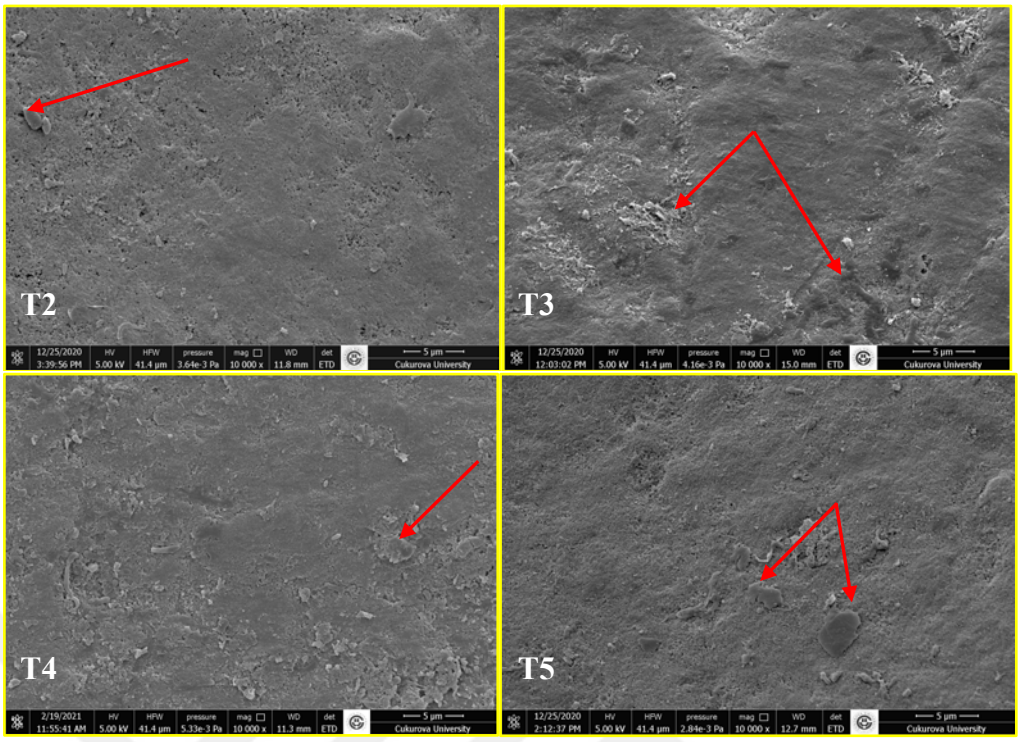
'%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra ilk haftadan itibaren lezyon yüzey yapısındaki porların kapanmaya başladığı Nano-HA kristallerinin oluştuğu gözlenmiştir (Resim 4.21, 4.22, 4.23).



Resim 4.21: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri

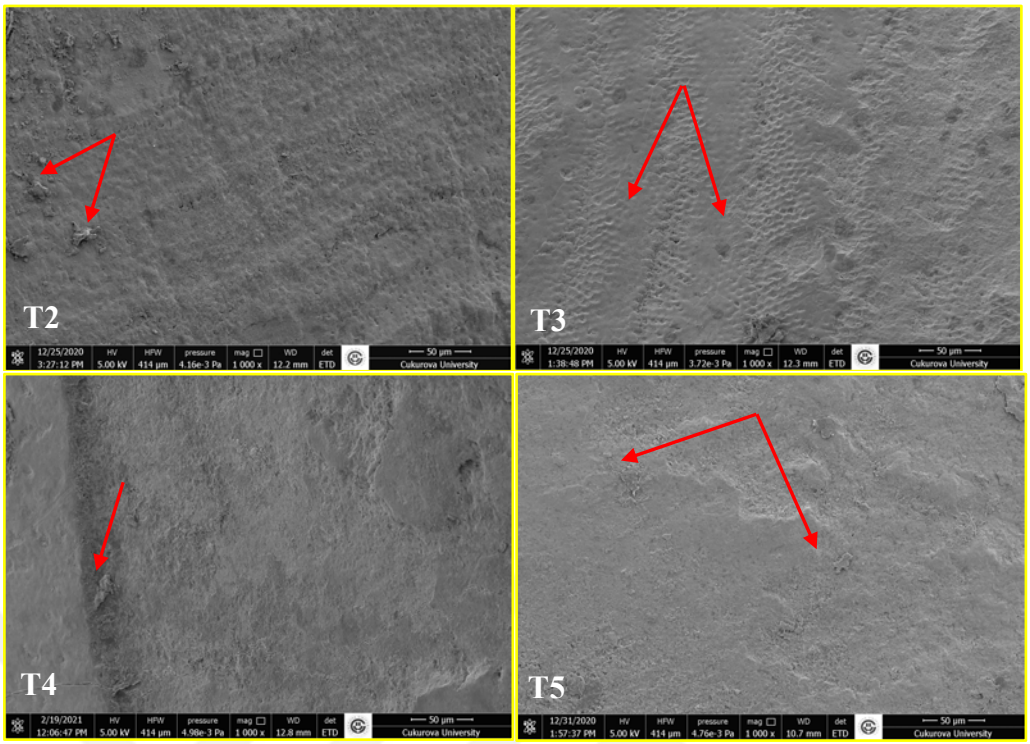


Resim 4.22: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

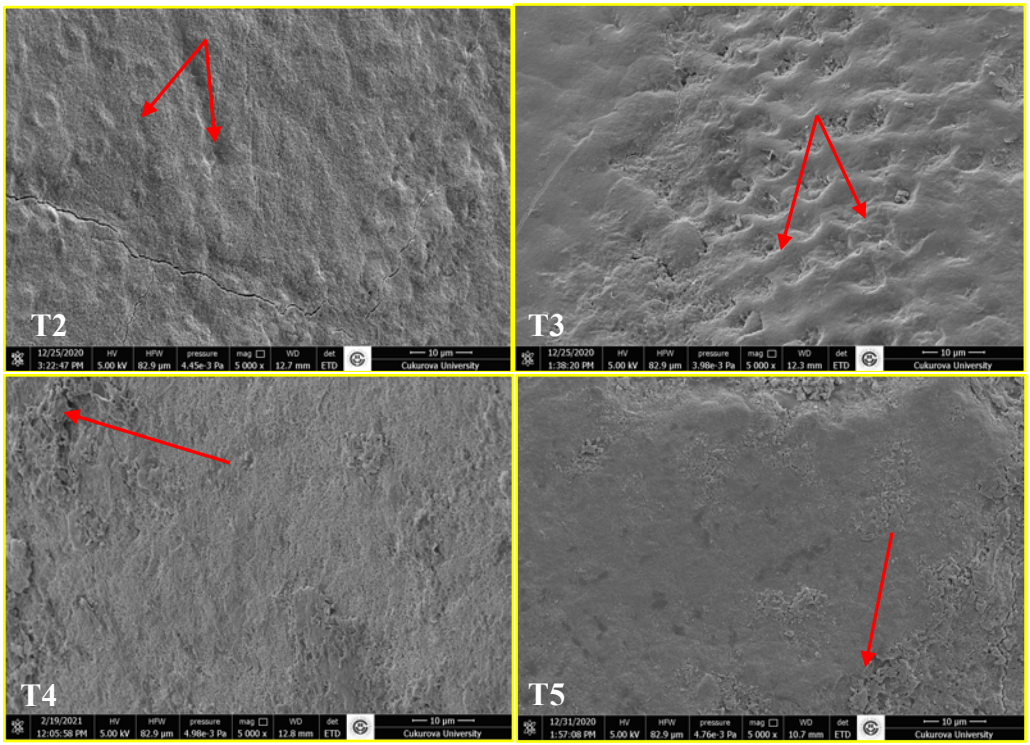


Resim 4.23: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

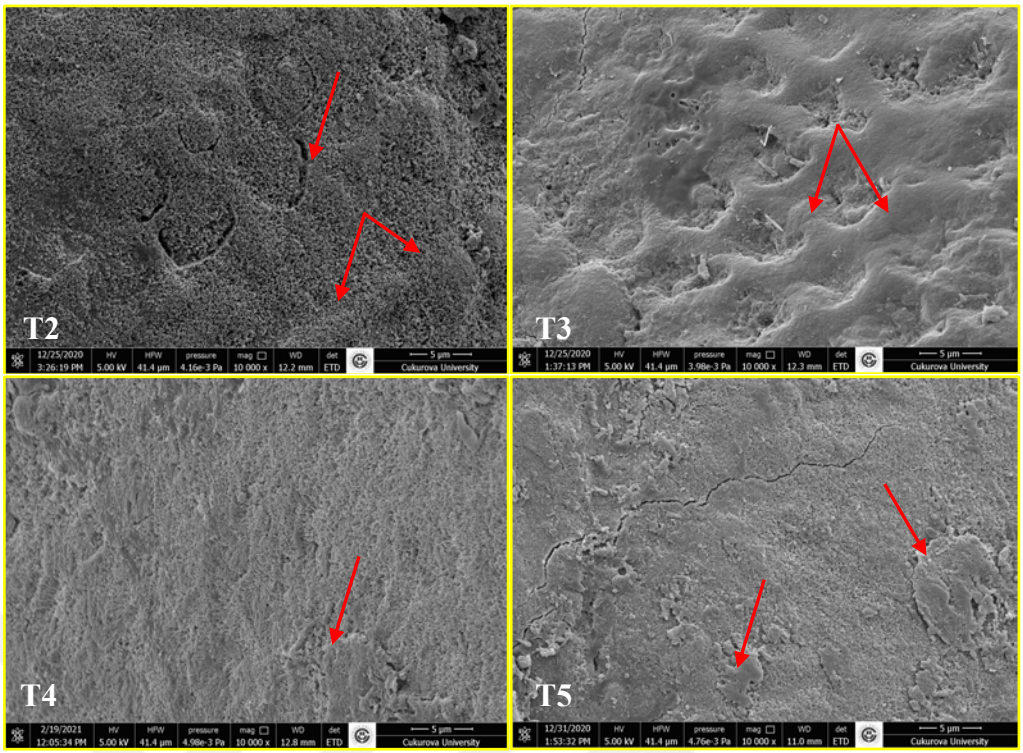
'CPP-ACP' remineralizayon ajanının uygulanmasından sonra BNL bölgesinde perikimati çizgilerine paralel seyreden demineralizasyon alanları ve balık pulu görünümü 1. (T2) ve 2. (T3) haftalarda görülmeye devam etmiştir. Balık pulu görünümünün olduğu bölgelerde 2. haftadan itibaren (T3) remineralizasyonun başladığı ve artmış kristalizasyon yapıları 3. ve 4. haftada (T4, T5) gözlenmiştir (Resim 4.24, 4.25, 4.26).



Resim 4.24: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'CPP-ACP' (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri.

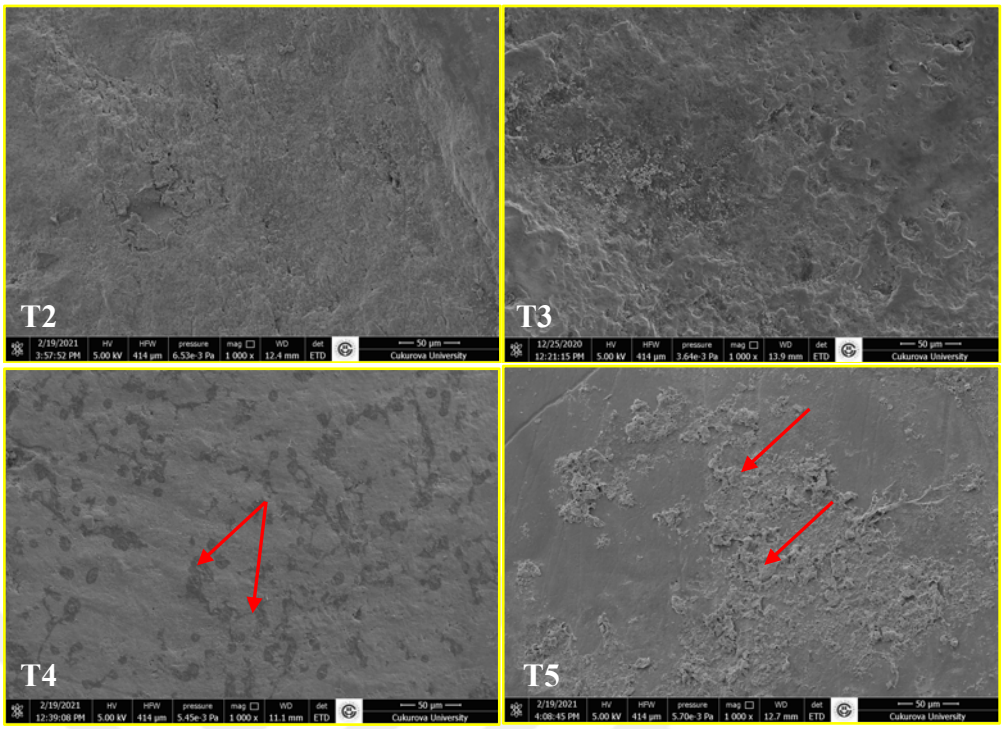


Resim 4.25: BNL oluşturulmuş mine 'CPP-ACP' (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

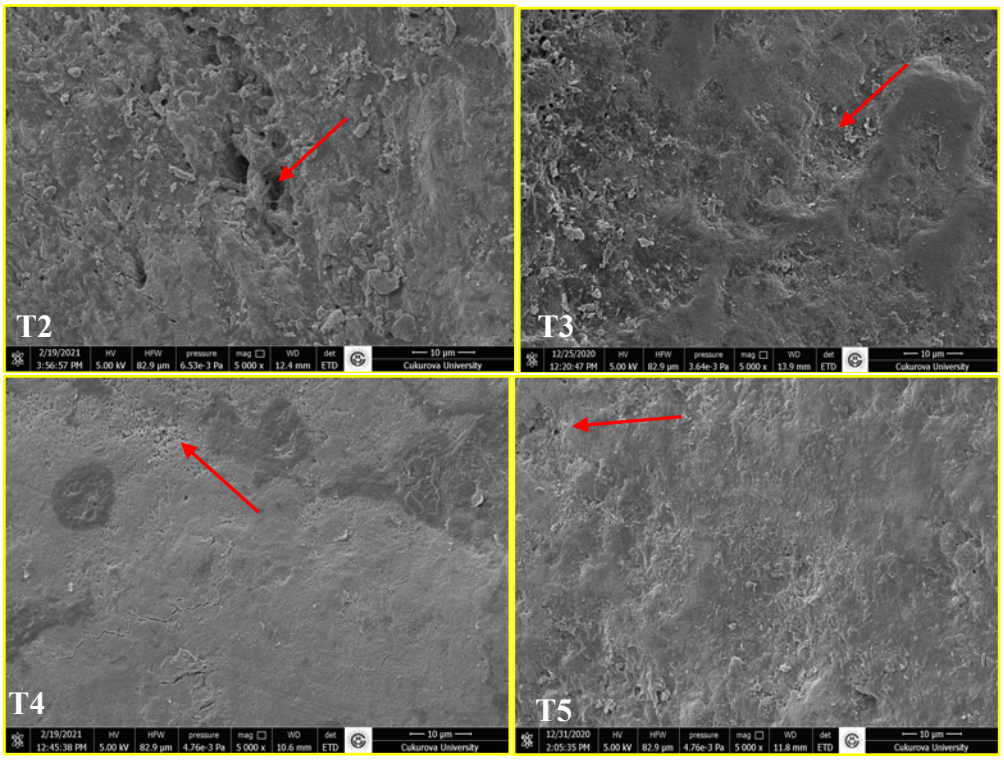


Resim 4.26: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'CPP-ACP' (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

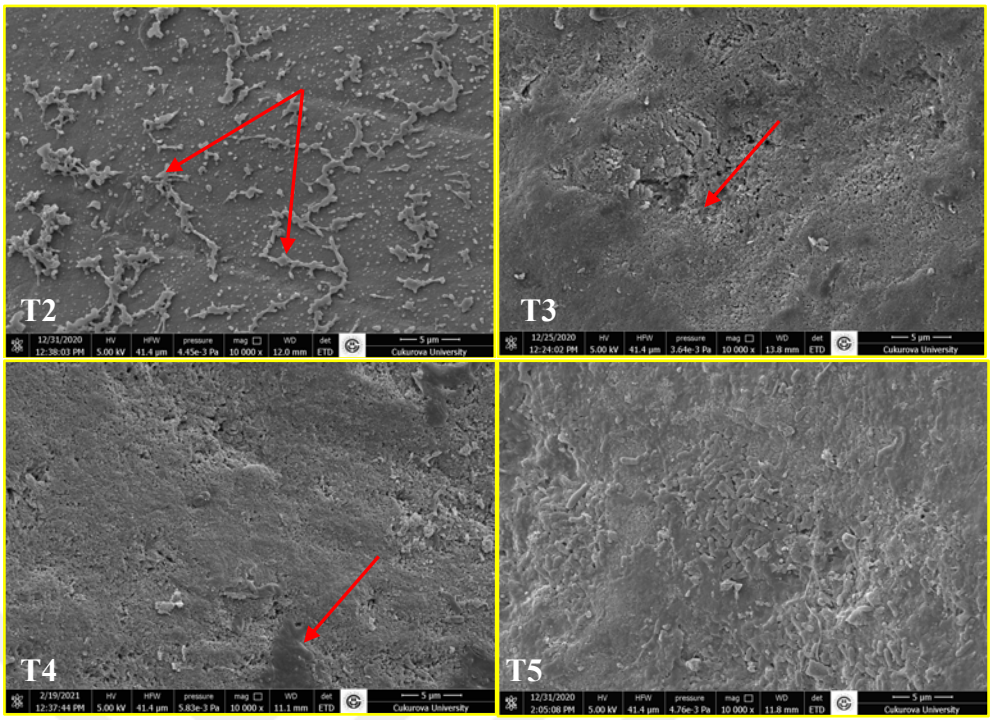
BNL'nin yapay tükürükte (Grup 9) bekletilmesi sonucu yüzeyde Ca^{+} ve PO_4 birikimleri 1. haftadan (T2) itibaren oluşmaya başlamıştır. Lezyon üzerindeki porlar zamanla küçülmeye başlamıştır (T3, T4, T5), (Resim 4.27, 4.28, 4.29).



Resim 4.27: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Yapay Tükürük' (Grup 9) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X1000 büyütmedeki SEM görüntüleri



Resim 4.28: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Yapay Tükürük' (Grup 9) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X5000 büyütmedeki SEM görüntüleri

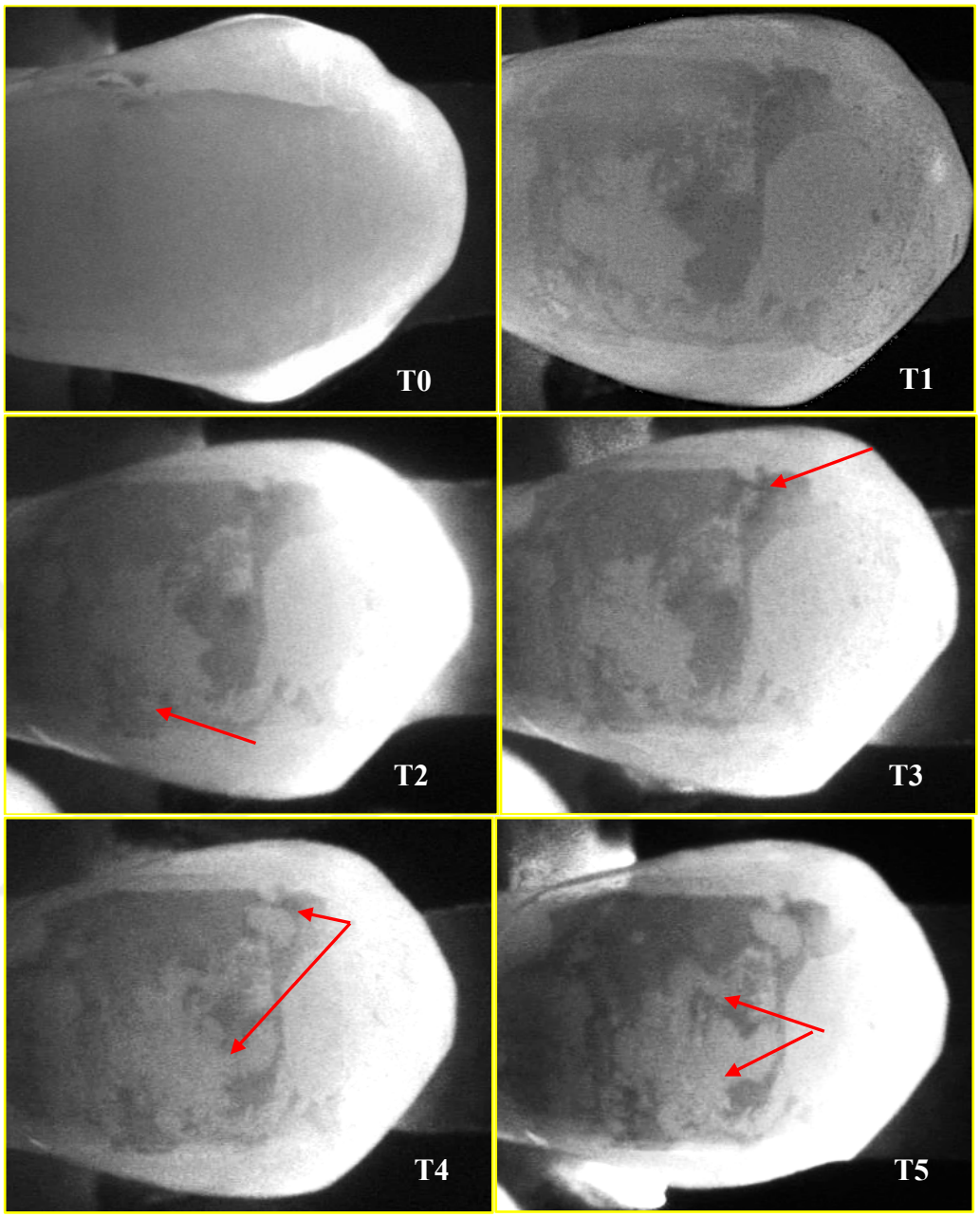


Resim 4.29: BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Yapay Tükürük' (Grup 9) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. hafta (T5) X10000 büyütmedeki SEM görüntüleri

4.2. Kızılötesi Dijital Görüntüleme Transillimünasyon Cihazı (DIAGNOcam) Analiz Sonuçları

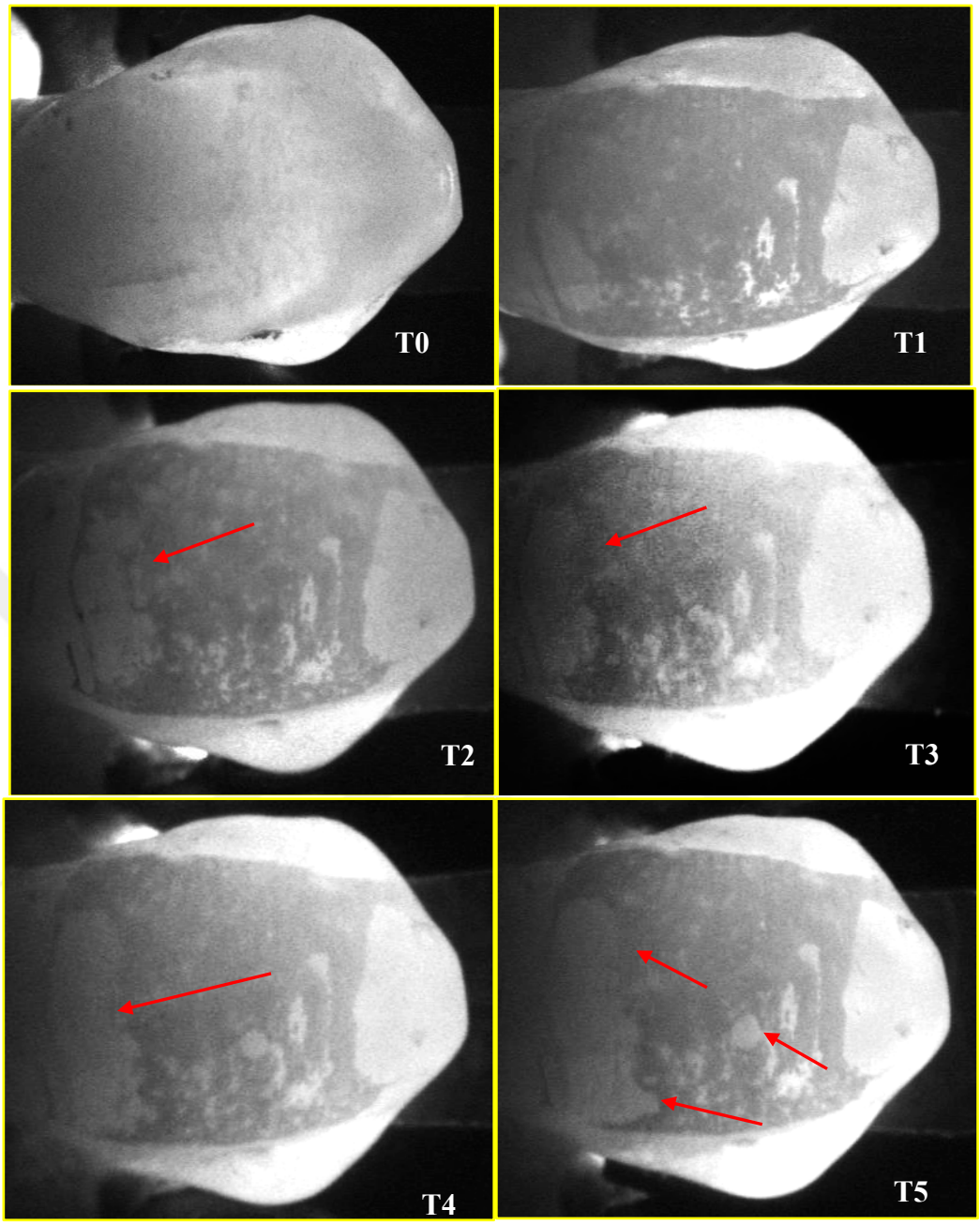
BNL oluşturulduktan sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) remineralizasyon ajanları uygulanmış ve DIAGNOcam ile görüntüler alınmıştır. DIAGNOcam ile alınan görüntüler sağlam mine dokusunda açık gri renkte izlenirken BNL oluştuktan sonra sınırları belirgin koyu gri renkte görüntü vermektedir. Materyaller uygulandıktan sonra remineralize olan alanlar koyu gri renkten açık gri renge değişmektedir.

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine P11-4 (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. haftadan (T2) itibaren etkinlik başlamıştır. 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftada (T5) remineralizasyon gözlemlenmiştir. Koyu gri alanın küçülerek açık gri alanların artması en fazla 3. haftada (T4) tespit edilmiştir (Resim 4.30).



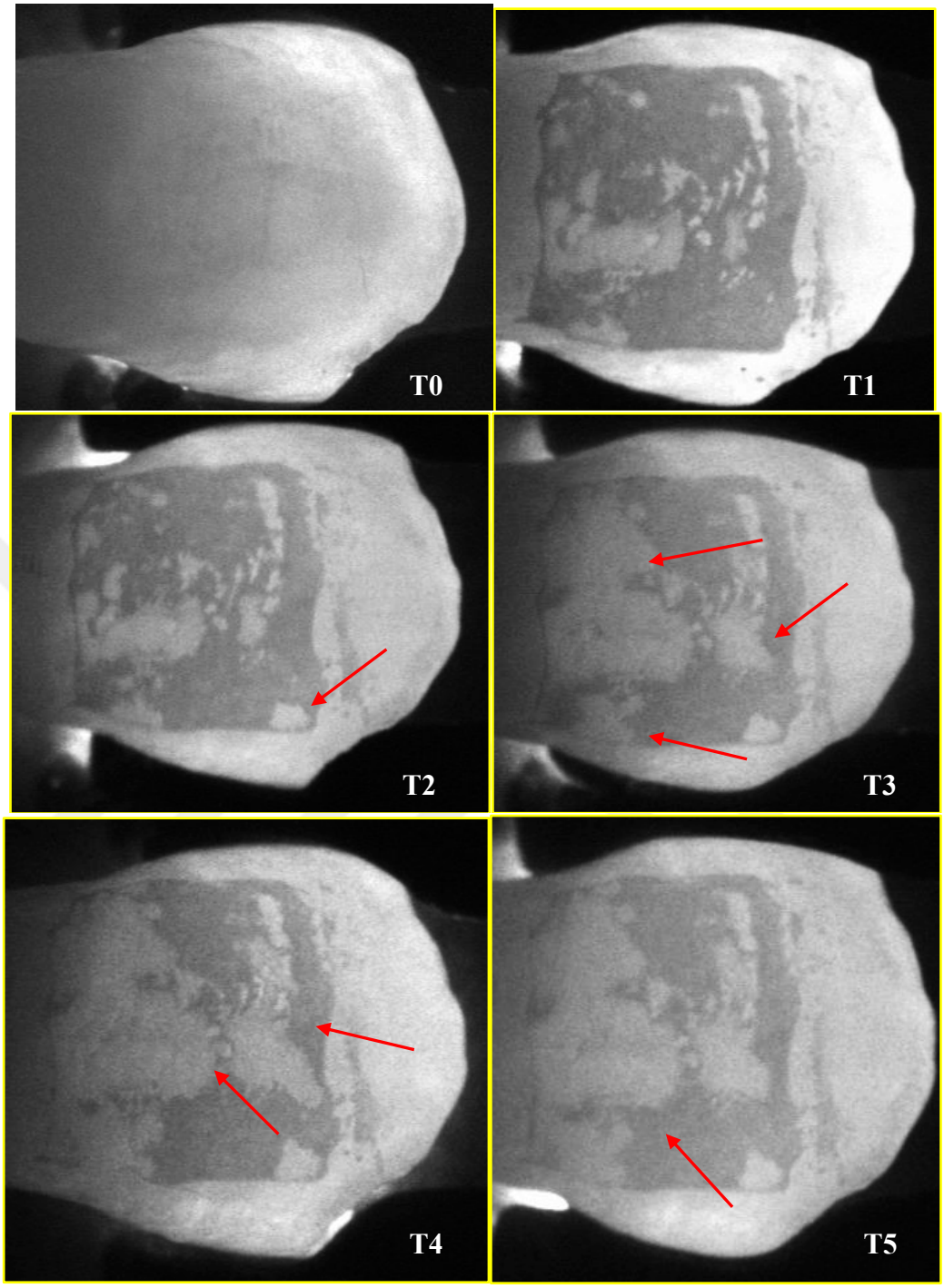
Resim 4.30: BNL bölgelerine P11-4 (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra DIAGNOcam görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftalarda (T5) remineralizasyon tespit edilmiştir (koyu gri alanın küçülerek açık gri alanın artması). En fazla etkinlik 1. hafta ve 4. haftada gözlenmiştir (Resim 4.31).



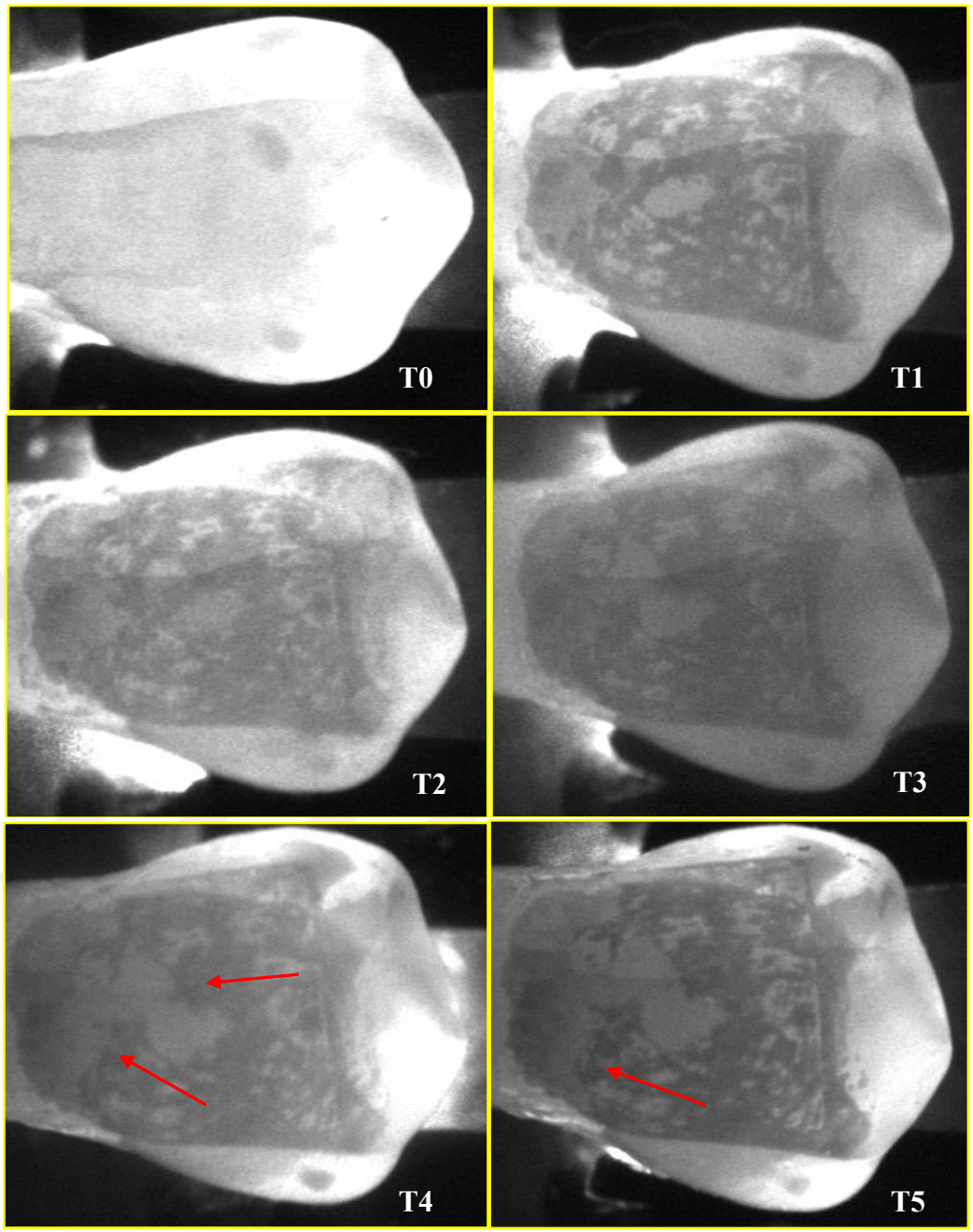
Resim 4.31: Lezyon bölgelerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra DIAGNOcam görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanması ile 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftalarda (T5) remineralizasyon tespit edilmiştir (koyu gri alanın küçülerek açık gri alanın artması). En fazla etkinlik 2. hafta ve 3. haftada gözlenmiştir (Resim 4.32).



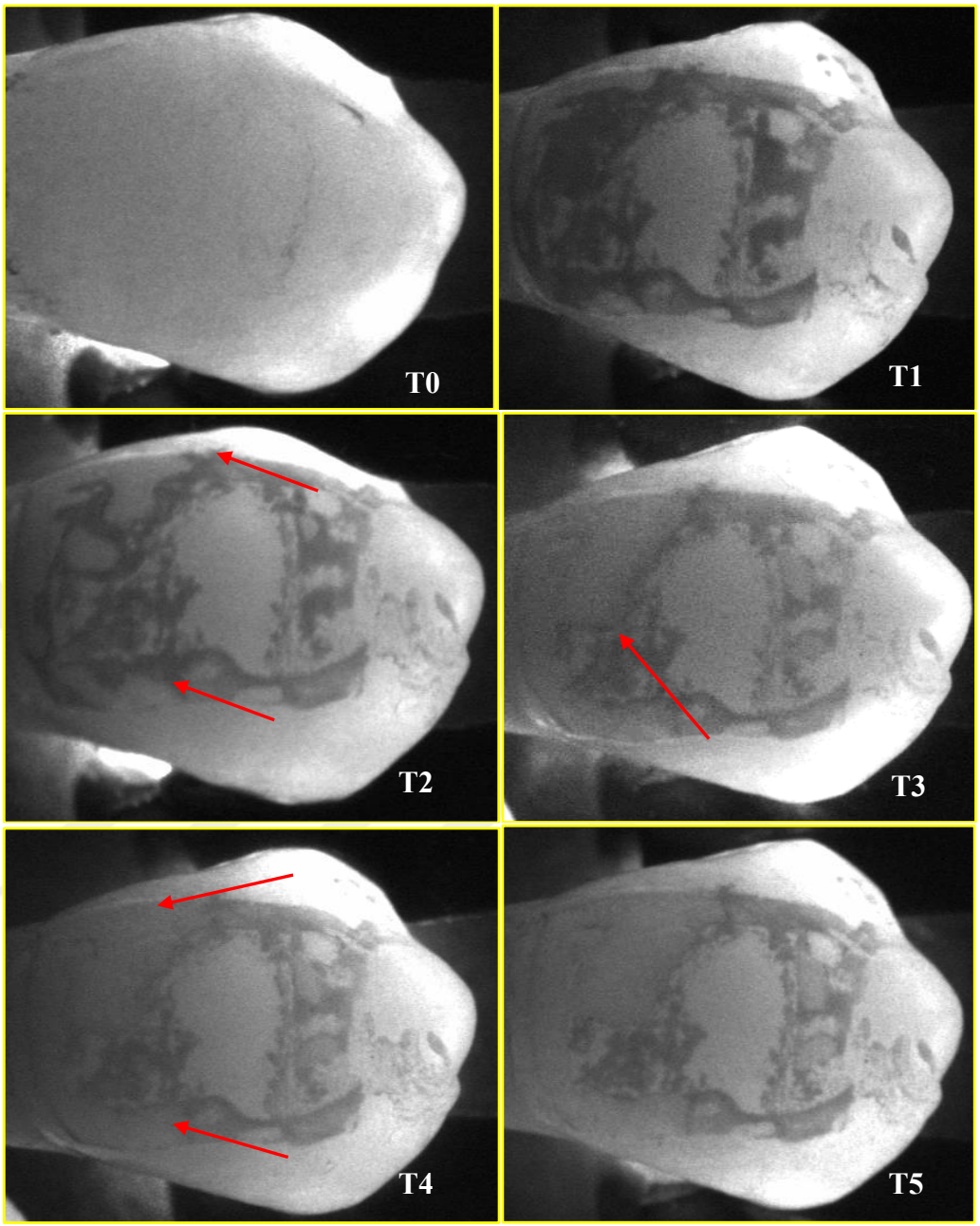
Resim 4.32: Lezyon bölgelerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra DIAGNOcam görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. haftalarda (T5) remineralizasyon tespit edilmiştir (koyu gri alanın küçülerek açık gri alanın artması). En fazla etkinlik 3. hafta ve 4. haftada gözlenmiştir (Resim 4.33).



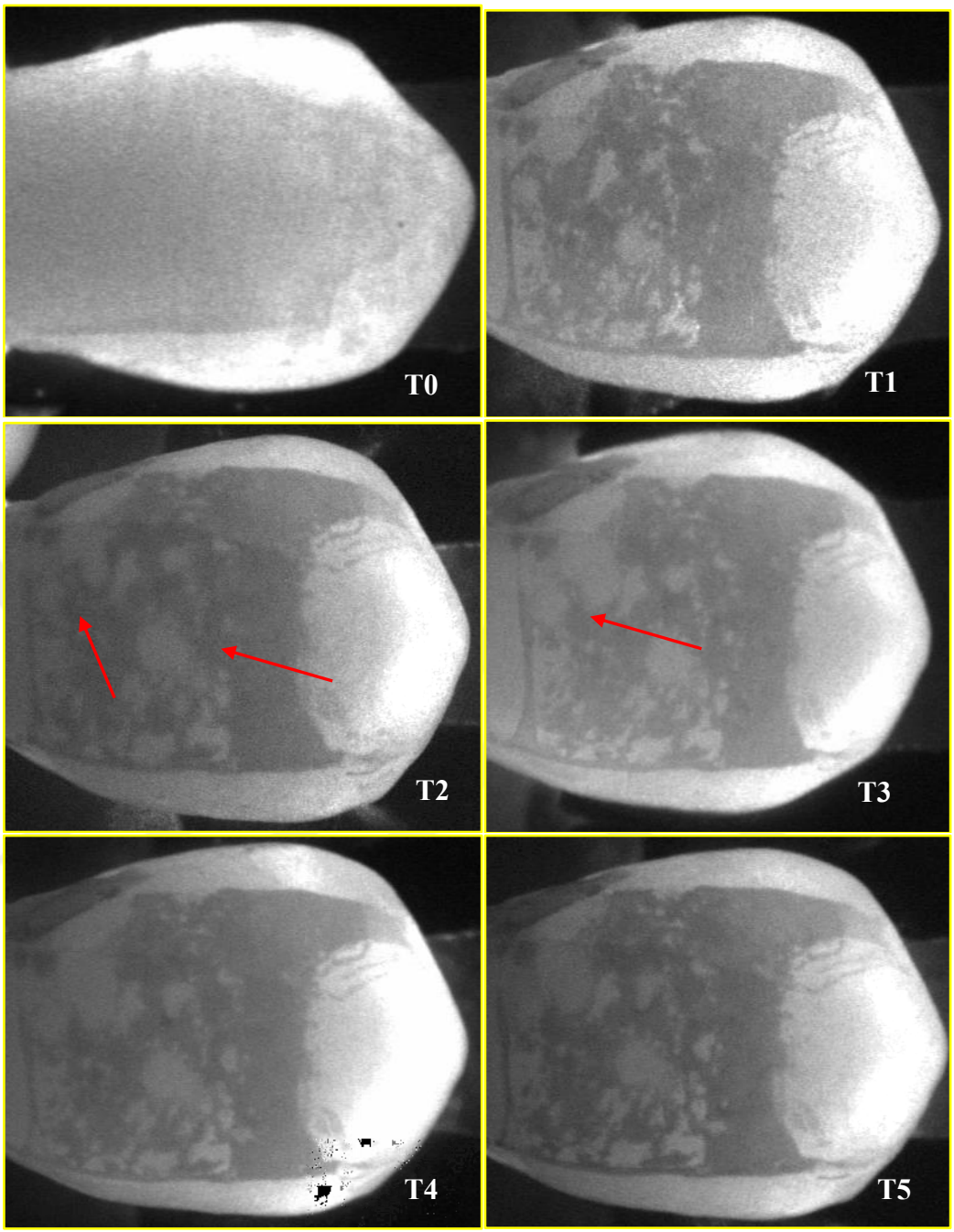
Resim 4.33: Lezyon bölgelerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra DIAGNOcam görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftalarda (T5) remineralizasyon tespit edilmiştir. En fazla etkinlik (koyu gri alanın küçülmesi) 2. haftada gözlenmiştir, 3. ve 4. haftalarda daha düşük düzeyde gri alan renginde açılma tespit edilmiştir (Resim 4.34).



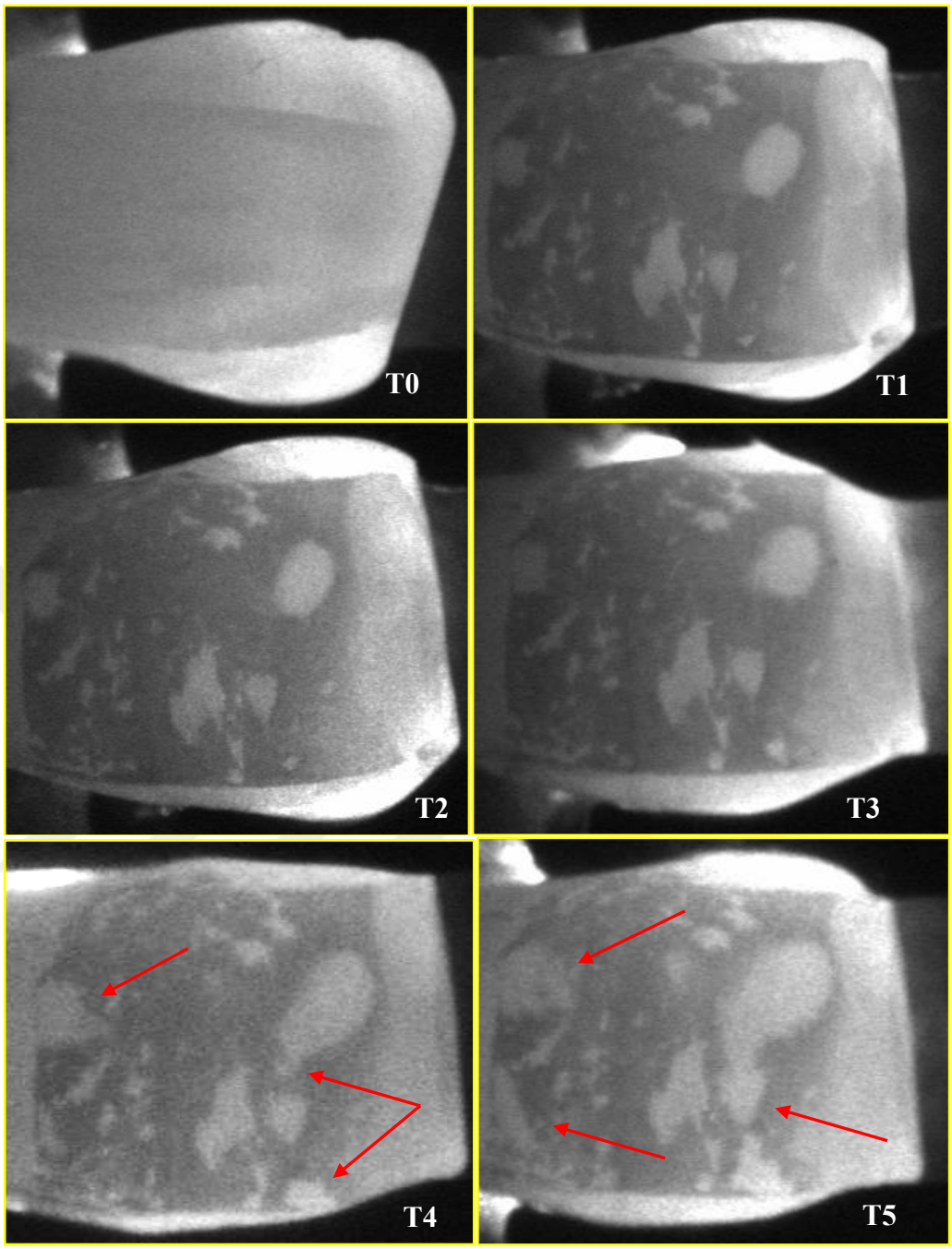
Resim 4.34: Lezyon bölgelerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra DIAGNOcam görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra en fazla etkinlik (koyu gri alanın küçülmesi) 2. haftada gözlenmiştir (T3), 1. haftada düşük miktarda remineralizasyon gözlenirken, 3. ve 4. haftalarda gri alan rengindeki açılma az miktarda tespit edilmiştir (Resim 4.35).



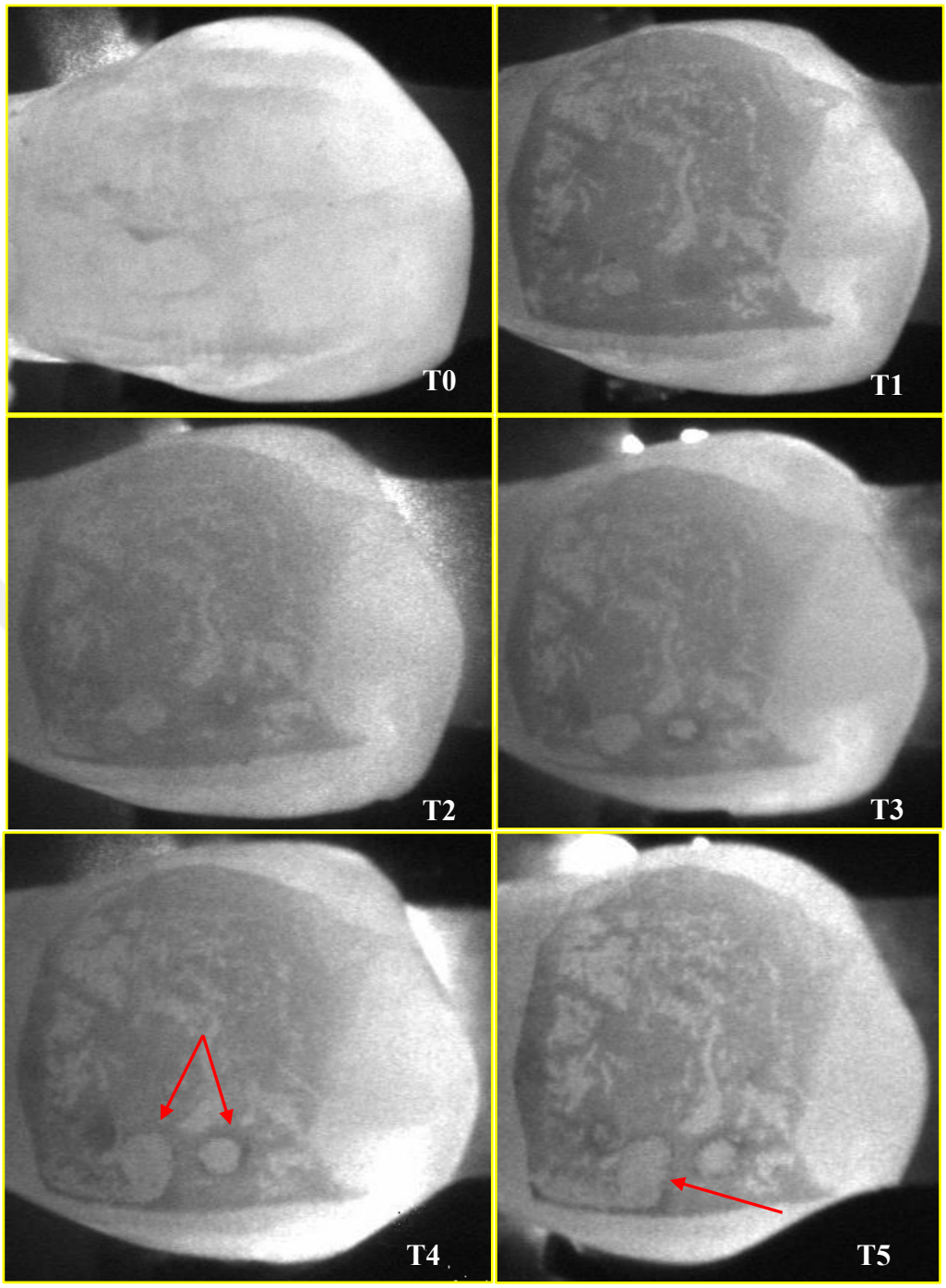
Resim 4.35: Lezyon bölgelerine '%2 Bor katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra DIAGNOcam görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra en fazla etkinlik (koyu gri alanın küçülmesi) 3. haftada (T3) ve 4. haftada gözlenmiştir (T4) (Resim 4.36).



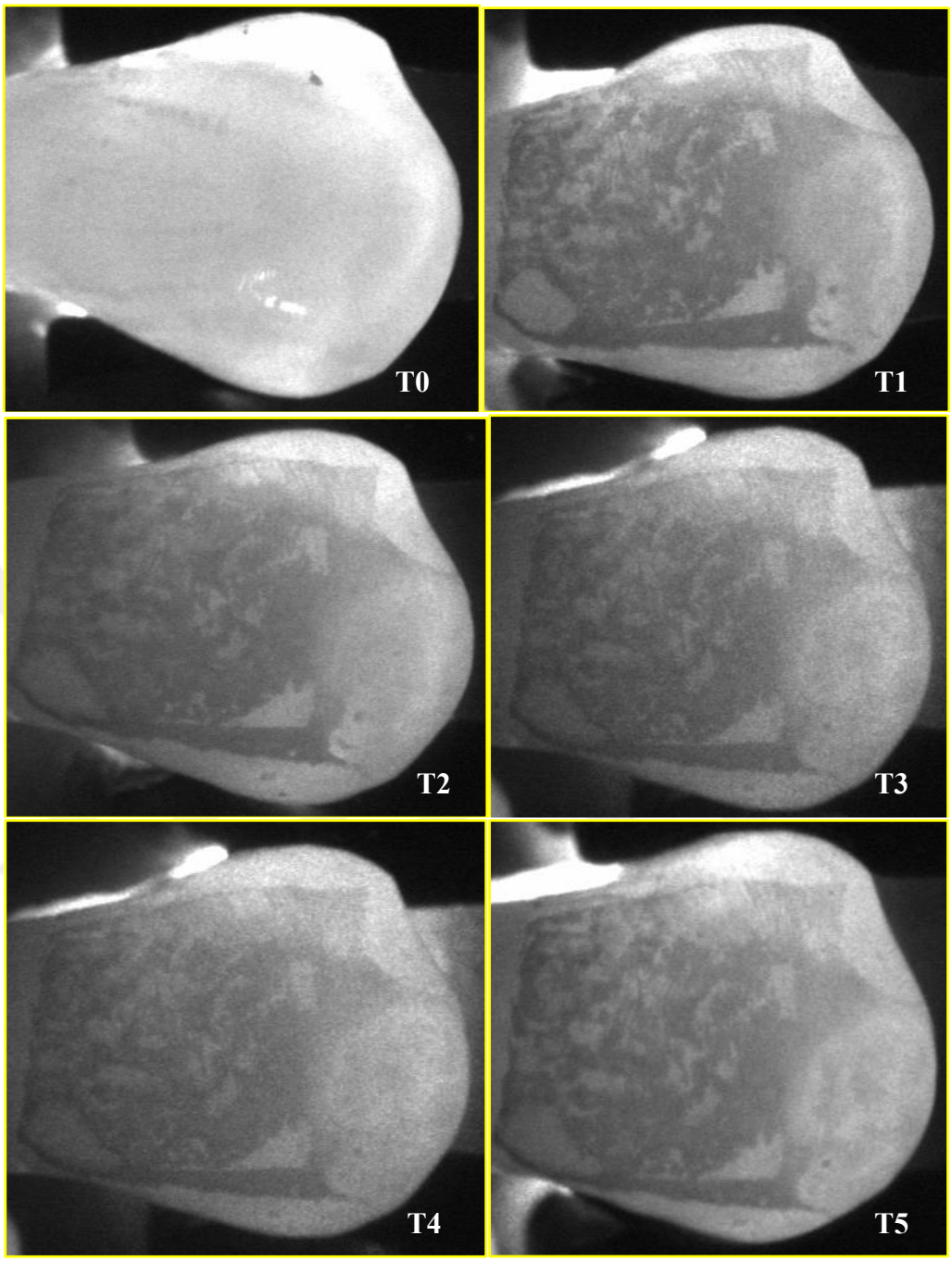
Resim 4.36: Lezyon bölgelerine '%2 Bor katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra DIAGNOcam görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'CPP-ACP' (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra en fazla etkinlik (koyu gri alanın küçülmesi) 3. haftada (T3) ve 4. haftada gözlenmiştir (T4) (Resim 4.37).



Resim 4.37: Lezyon bölgelerine 'CPP-ACP' (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra DIAGNOcam görüntüleri

BNL oluşturulmuş örnekler yapay tükürükte bekletildikten sonra (Grup 9); 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftada (T5) görüntüleri alınmıştır. DIAGNO cam görüntülerinde değişiklik izlenmemiştir (Resim 4.38).



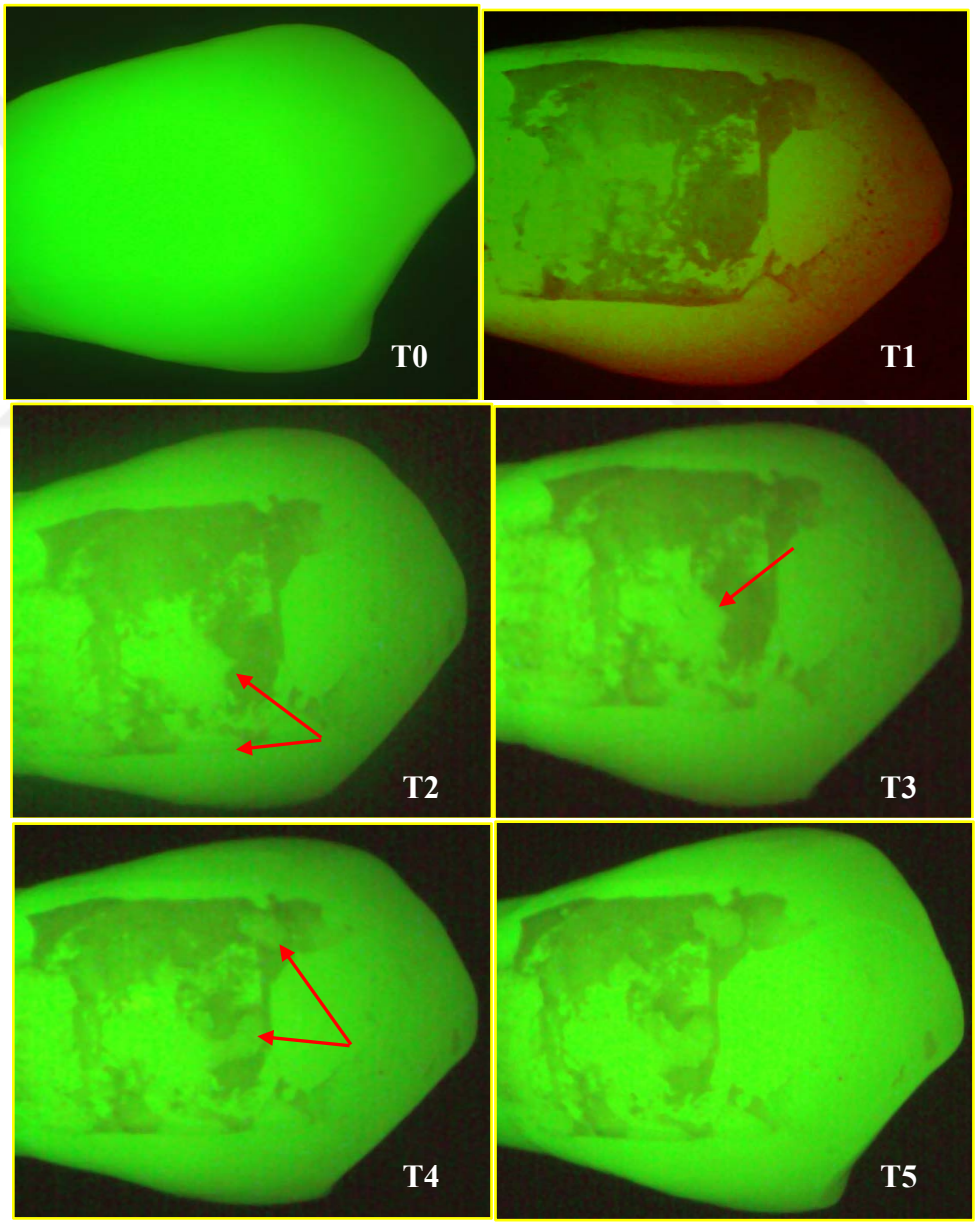
Resim 4.38: BNL oluşturulmuş örneklerin 'Yapay Tükürük'te (Grup 9) (Pozitif Kontrol Grubu) bekletilmesi sonrasında alınan DIAGNOcam görüntüleri

4.3. Işığa Bağlı Floresans (Light İnduced Floresans) Görüntüleme Cihazı (VistaCam IX) Analiz Sonuçları

VistaCam IX cihazının floresan görüntü alma başlığı kullanılarak, sağlam mine (T0), BNL oluşumu sonrası (T1) ve remineralizasyon ajanlarının 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4.hafta (T5) uygulanmaları sonrasında kayıtları alınmıştır. Işığa

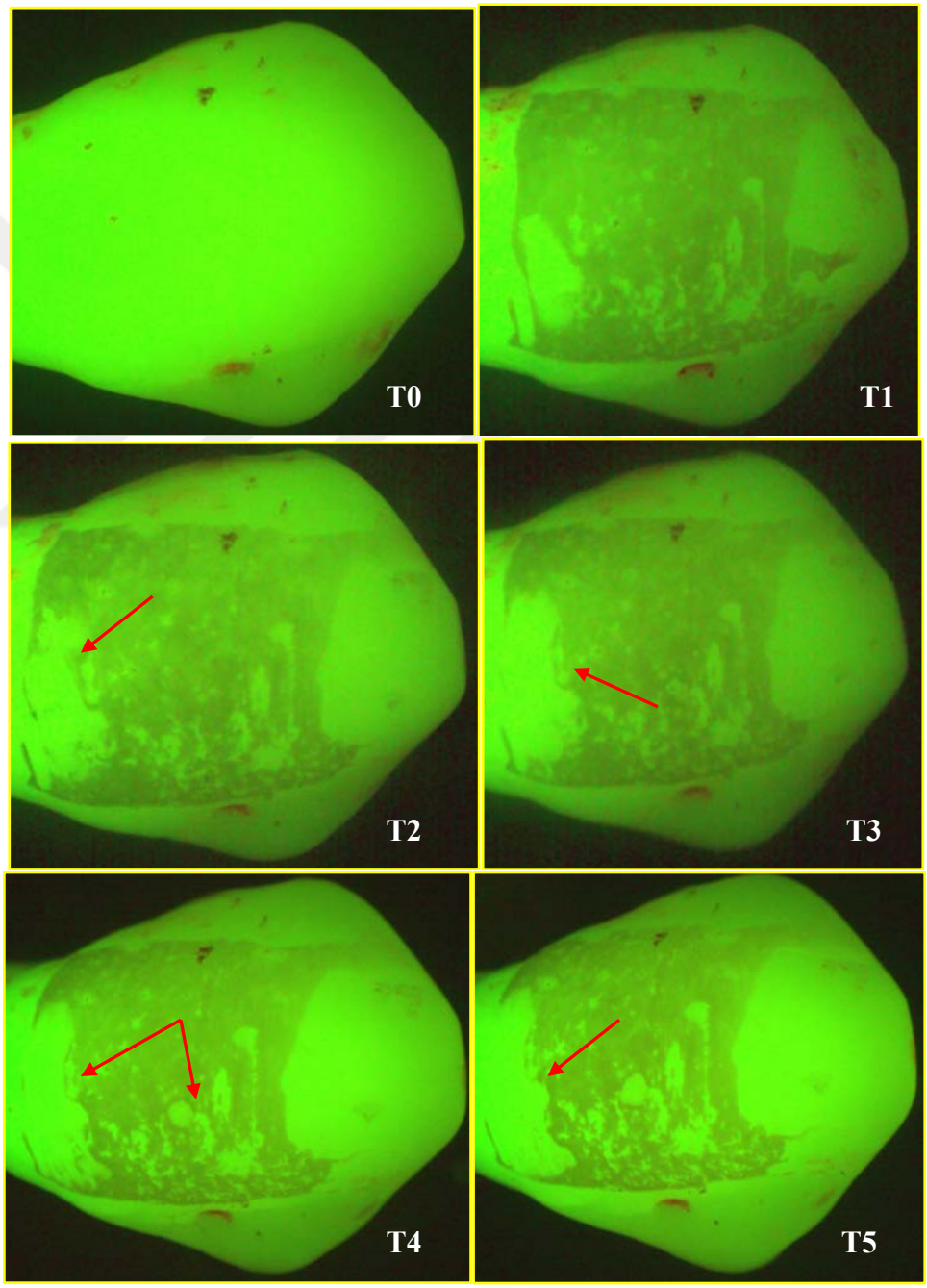
Bağlı Floresans (Light Induced Floresans) Görüntüleme Cihazı (VistaCam IX) ile alınan görüntülerde sağlam mine dokusu açık yeşil renkte izlenirken BNL oluştuktan sonra sınırları belirgin koyu yeşil renkte görüntü vermektedir. Materyaller uygulandıktan sonra remineralize olan alanlar koyu yeşil renkten açık yeşil renge değişmektedir.

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine P11-4 (Grup 1) uygulanmasından sonra 1. haftadan (T2) itibaren remineralizasyon başlamış, 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftada (T5) remineralizasyon devam etmiştir. Koyu yeşil floresans görüntüsü küçülerek açık yeşil alanlar zamanla daha da artmıştır (Resim 4.39).



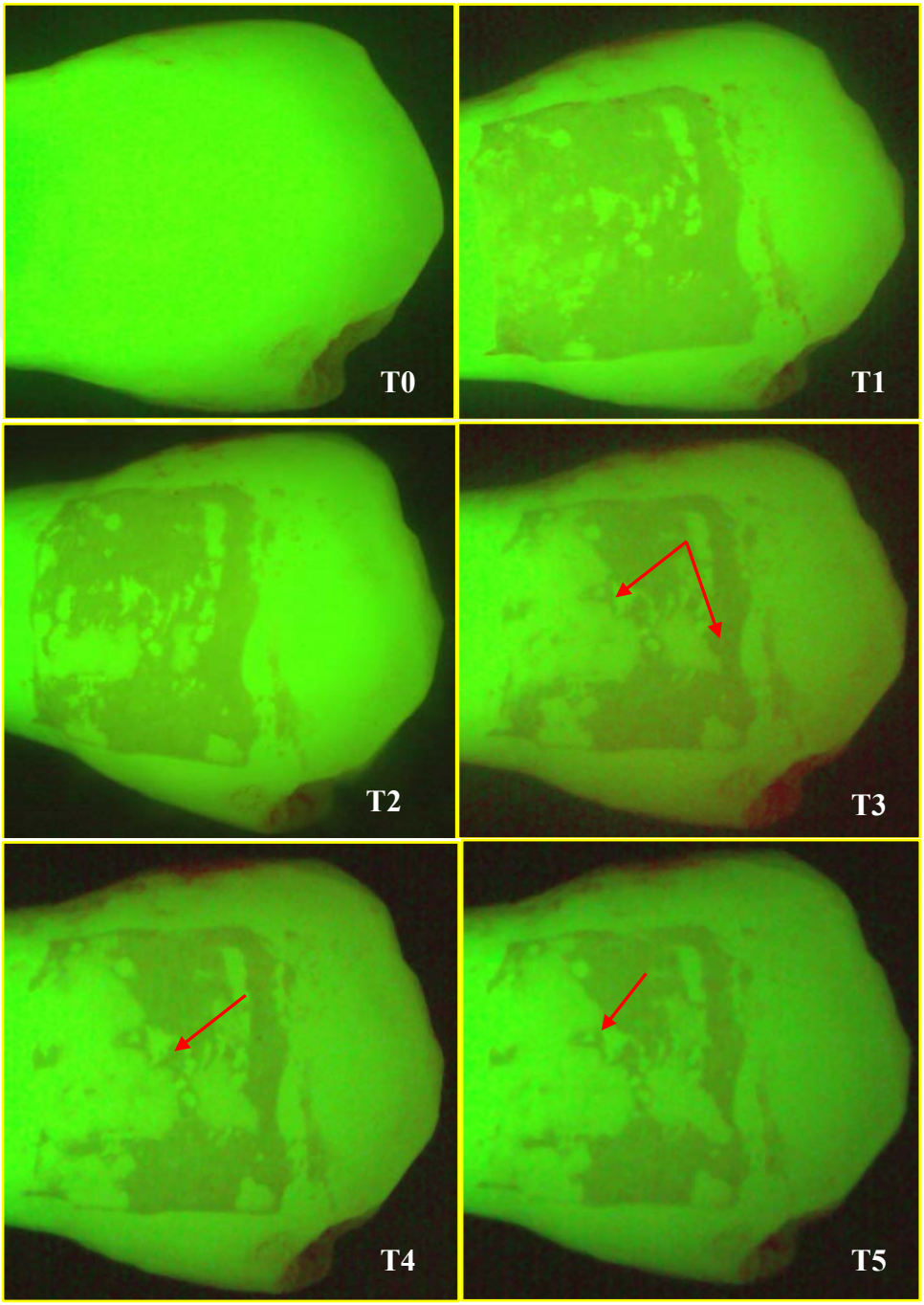
Resim 4.39: Lezyon bölgelerine P11-4 (Grup 1) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra VistaCam IX görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftalarda (T5) remineralizasyon tespit edilmiştir. En fazla etkinlik 1. haftada gözlenmiştir (koyu yeşil alan renginin açılarak açık yeşil alan rengine dönmesi) (Resim 4.40).



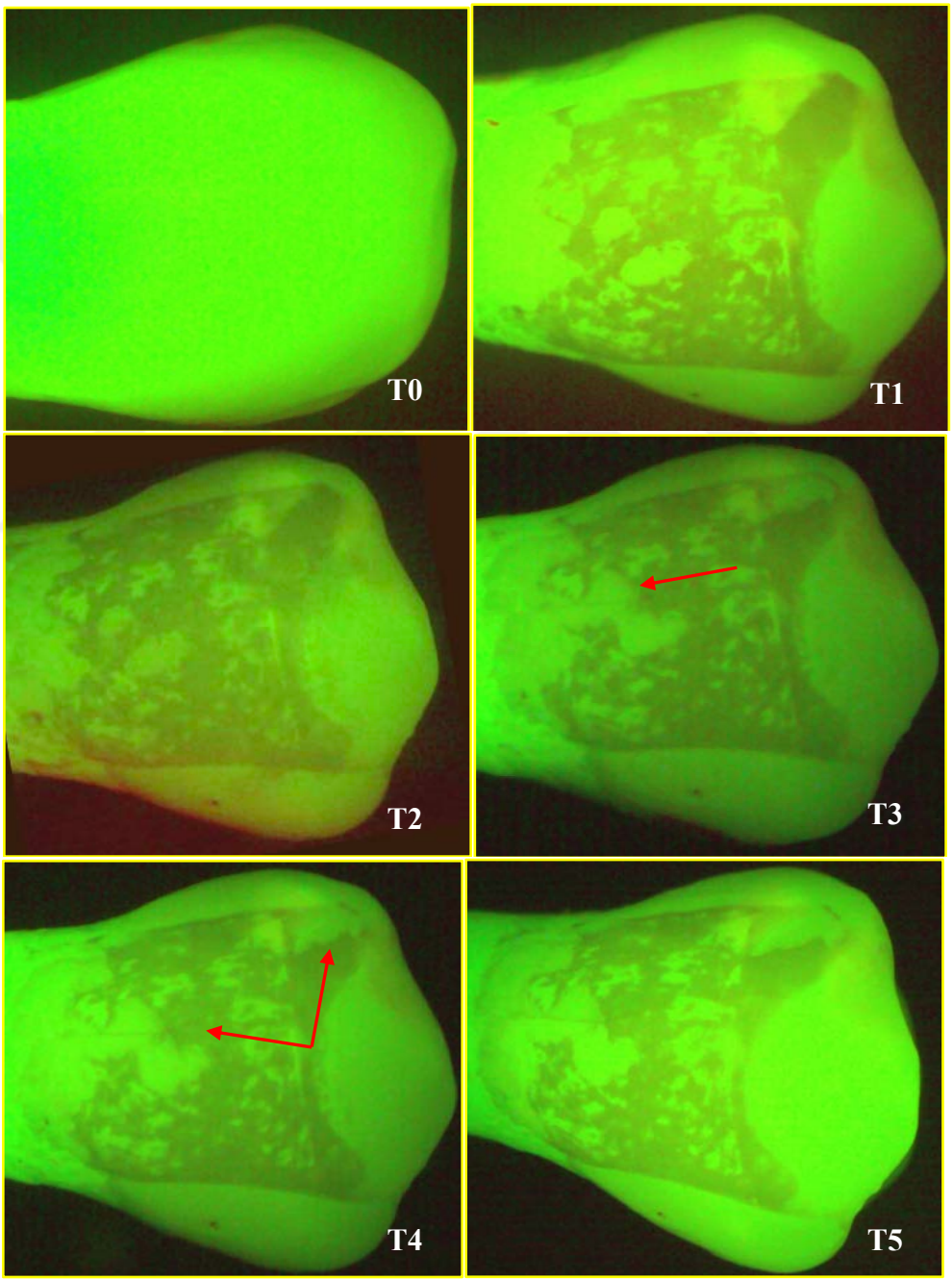
Resim 4.40: Lezyon bölgelerine 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra VistaCam IX görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) ajanının uygulanması ile 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftalarda (T5) remineralizasyon tespit edilmiştir. En fazla etkinlik 2. hafta ve 3. haftada gözlenmiştir (koyu yeşil alan renginin açılarak açık yeşil alan rengine dönmesi) (Resim 4.41).



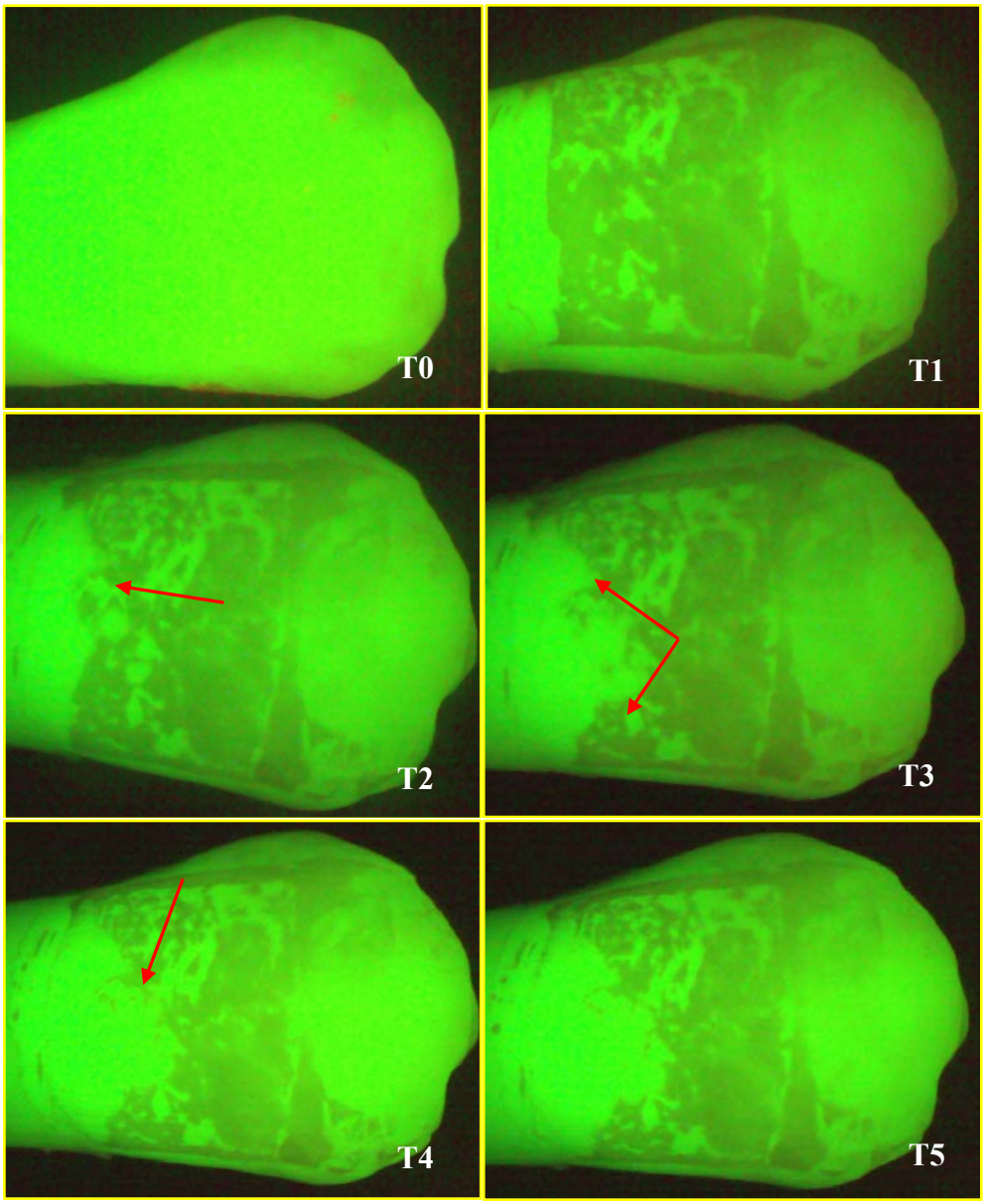
Resim 4.41: Lezyon bölgelerine 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra VistaCam IX görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) ajanının uygulanmasından sonra 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftalarda (T5) remineralizasyon tespit edilmiştir. En fazla etkinlik 3. hafta ve 4. haftada gözlenmiştir (koyu yeşil alan renginin açılarak açık yeşil alan rengine dönmesi) (Resim 4.42).



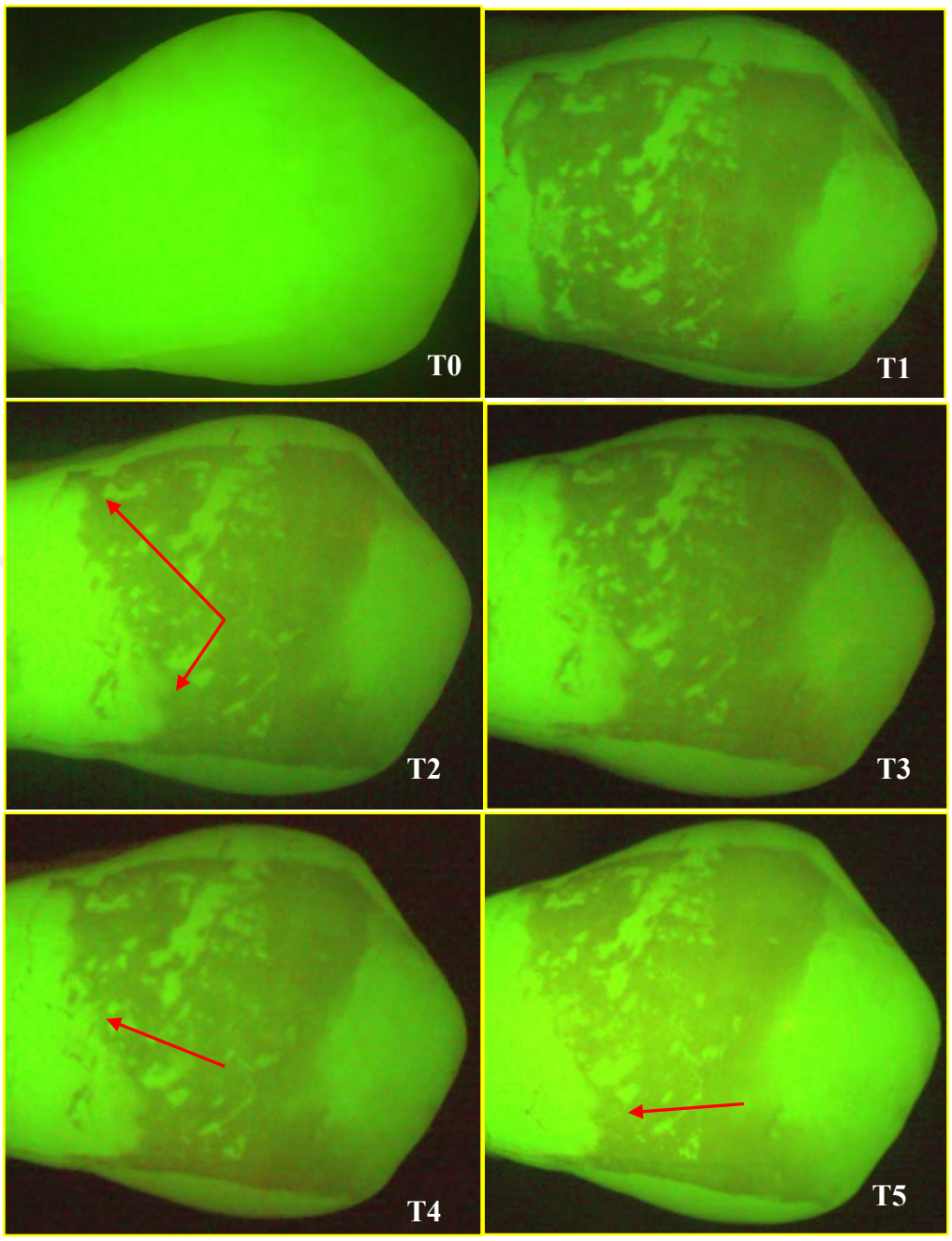
Resim 4.42: Lezyon bölgelerine 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra VistaCam IX görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine ‘P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası’ (Grup 5) ajanının uygulanmasından sonra 1. hafta, 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. haftalarda (T5) remineralizasyon tespit edilmiştir. En fazla etkinlik (açık yeşil floresans görüntünün artması) 2. haftada gözlenmiştir, 3. ve 4. haftalarda daha düşük düzeyde koyu yeşil alan renginde açılma tespit edilmiştir (Resim 4.43).



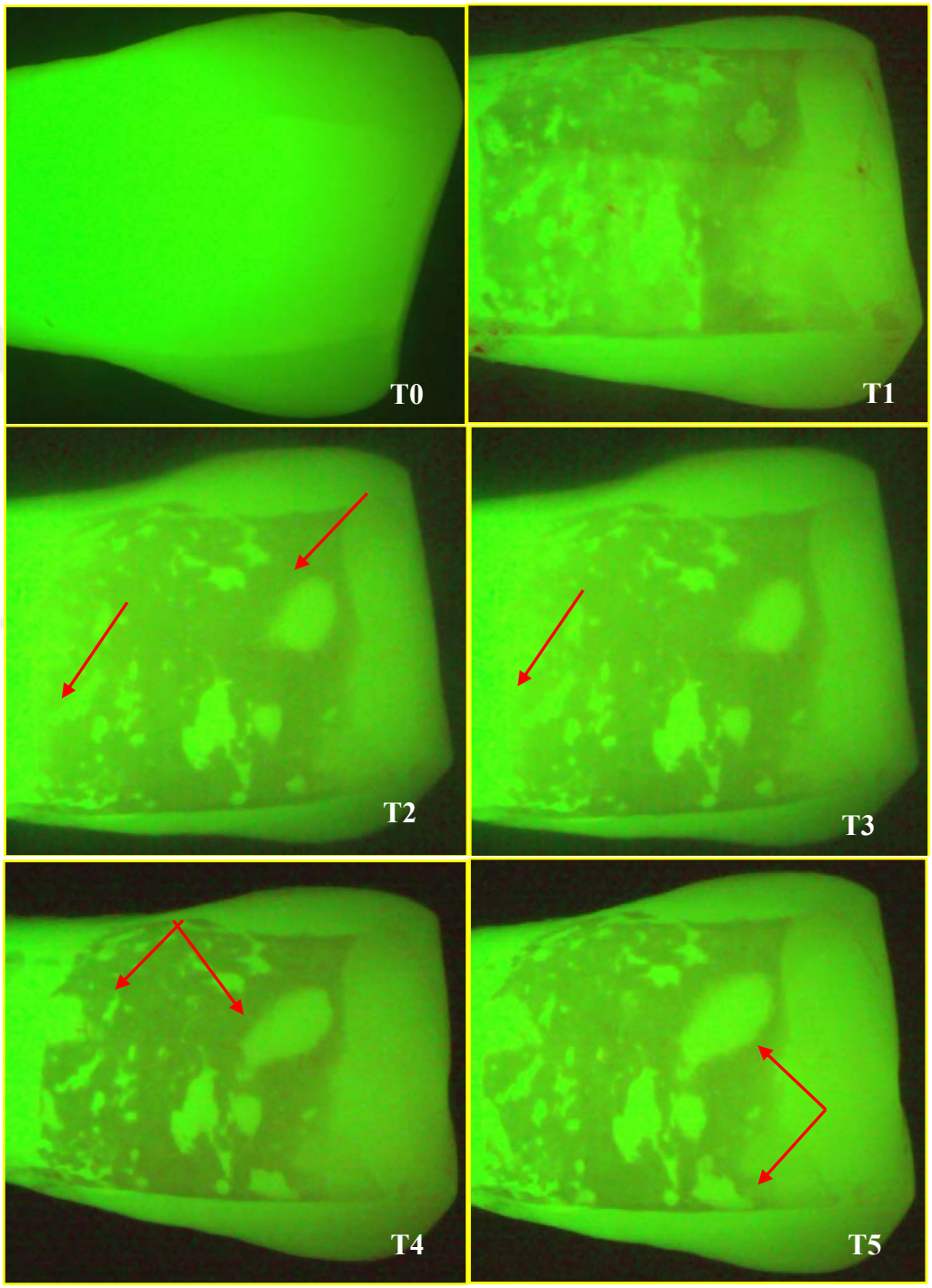
Resim 4.43: Lezyon bölgelerine ‘P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası’ (Grup 5) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra VistaCam IX görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) ajanının uygulanmasından sonra dişlerin kole bölgesinde başlayan remineralizasyona bağlı açık yeşil floresans görüntü 1. haftadan (T2) itibaren artmıştır (Resim 4.44).



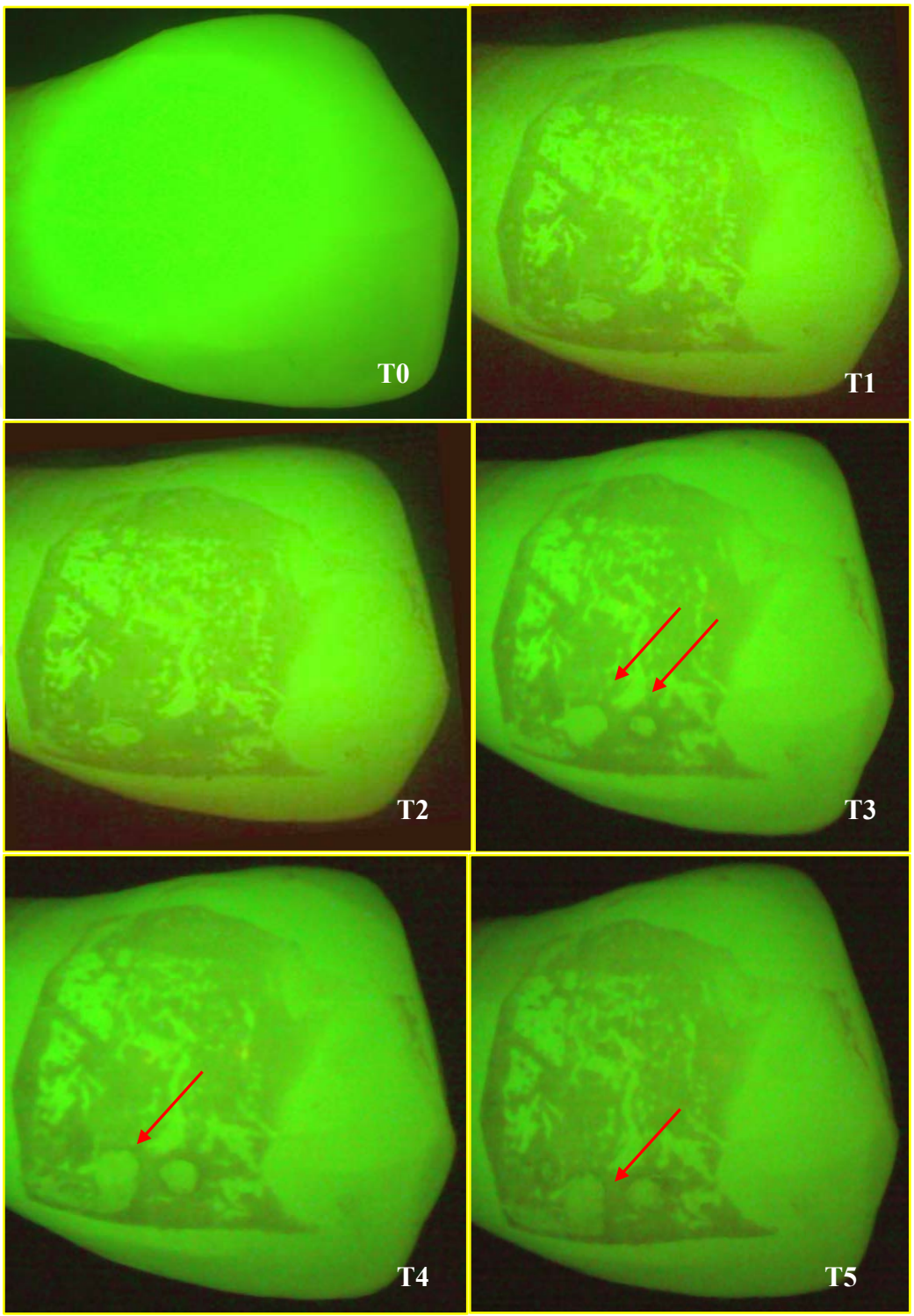
Resim 4.44: Lezyon bölgelerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra VistaCam IX görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) ajanının uygulanmasından sonra tüm haftalarda remineralizasyon göstermiştir. En fazla etkinlik (açık yeşil alanın artması) 3. haftada (T4) ve 4. haftada gözlenmiştir (T5) (Resim 4.45).



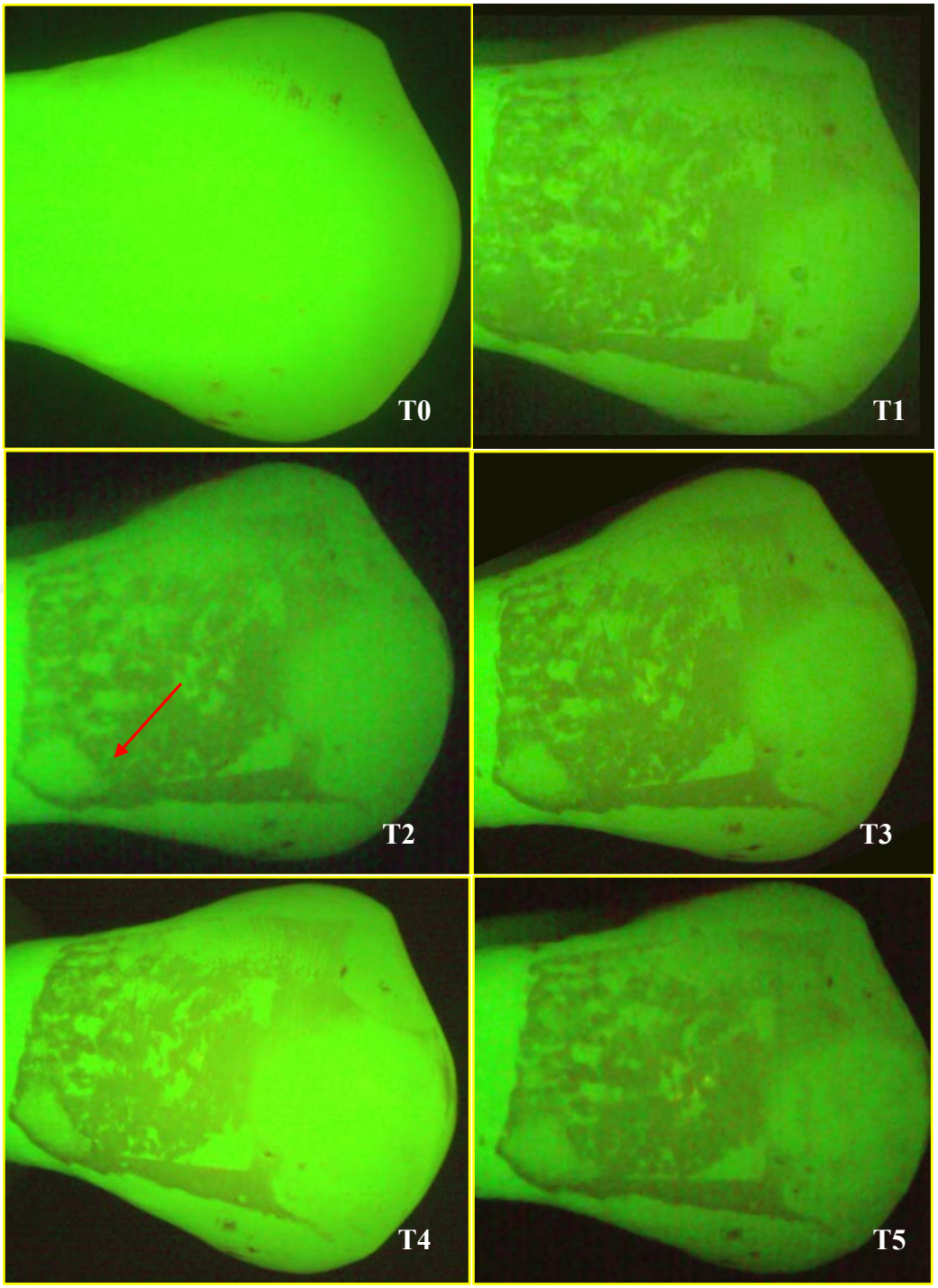
Resim 4.45: Lezyon bölgelerine '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra VistaCam IX görüntüleri

BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine 'CPP-ACP' (Grup 8) ajanının uygulanmasından sonra en fazla remineralizasyon 2. haftada (T3) ve 3. haftada (T4) gözlenmiştir (Resim 4.46).



Resim 4.46: Lezyon bölgelerine 'CPP-ACP' (Grup 8) remineralizasyon ajanının uygulanmasından sonra VistaCam IX görüntüleri

BNL oluşturulmuş örnekler yapay tükürükte bekletildikten sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3.hafta (T4) ve 4. haftada (T5) VistaCam IX görüntüleri alınmıştır. 1. haftada açık yeşil floresan görüntüsü artmıştır (Resim 4.47).



Resim 4.47: BNL oluşturulmuş örneklerin 'Yapay Tükürük'te (Grup 9) (Pozitif Kontrol Grubu) bekletilmesi sonrasında alınan VistaCam IX görüntüleri

4.4. Beyaz Nokta Lezyon Alanı Değişim Sonuçları

VistaCam IX cihazının ağız içi kamera başlığı kullanılarak T0, T1, T2, T3 ve T4 dönemlerinde numunelerden alınan görüntüler, Image J yazılım programının alan hesaplama modülü kullanılarak değerlendirilmiş ve T1 dönemine (BNL ilk oluşumu) göre BNL'nin alan küçülme yüzdeleri hesaplanmıştır (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

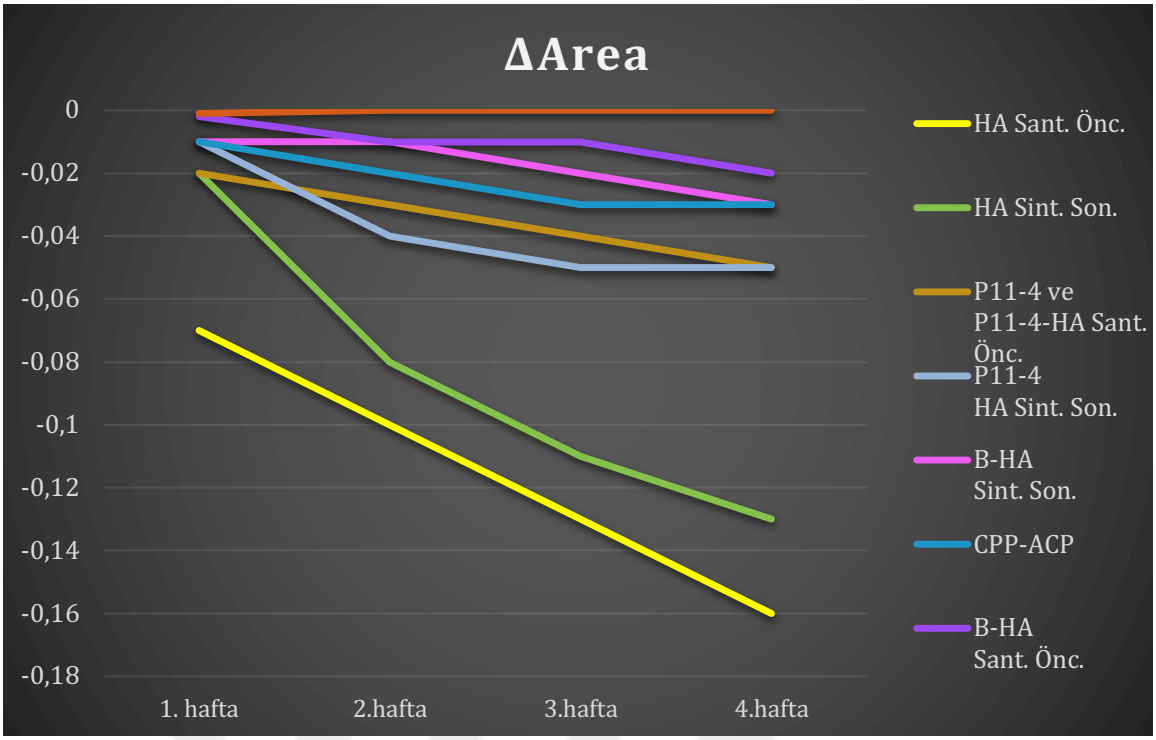
Remineralizasyon ajanları kullanılarak elde edilen ΔArea değerleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Grup içi karşılaştırmada remineralizasyon ajanlarının BNL'deki alan küçülme değerleri 1.,2.,3. ve 4. haftalarda ölçülmüştür ve Grup 9 (Negatif kontrol grubu, Yapay Tükürük) haricindeki tüm gruplar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırmada ise BNL'nin alan küçülmesinde 9 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Zaman periyodlarına göre yapılan ikili karşılaştırmada yapay tükürük grubu haricindeki diğer gruplarda BNL oluşumuna (T1-T2, T1-T3, T1-T4, T2-T3, T2-T4, T2-T5, T3-T4, T3-T5, T4-T5) anlamlı fark bulunmuştur (Wilcoxon test, <0,005*)*.

Negatif kontrol grubuna göre (Yapay Tükürük, Grup 9) en fazla alan küçülmesi Grup 2'de (Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi) olmuştur. Bu gruptan sonra en fazla alan küçülmesi Nano-HA Sint. Son. (Grup 3) materyalinde görülmüştür. P11-4 (Grup 1) ve P11-4-Nano-HA Sant.Önc. (Grup 4), P11-4-Nano-HA Sint. Son. (Grup 5) grupları ise beyaz nokta lezyon alanı küçülmesinde benzer etkinlik göstermiştir. B-Nano-HA Sint. Son. (Grup 7) ve CPP-ACP (Grup 8) eşit ölçüde daha düşük alan küçülmesi göstermiş olup, en az değişiklik gösteren grup; B-Nano-HA Sant. Önc. (Grup 6) olmuştur (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1: Beyaz nokta lezyonunun remineralizasyon sonrası yüzdelik alan değişimi

ΔArea	P11-4 Grup 1	HA Sant. Önc. Grup 2	HA-Sint. Son. Grup 3	P11-4-HA Sant.Önc Grup 4	P11-4-HA Sint. Son. Grup 5	B-HA Sant. Önc. Grup 6	B-HA Sint. Son. Grup7	CPP-ACP Grup 8	Yapay Tükürük Grup 9	
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	p^1
T2. Area delta 1 (1.hafta-BNL)	-0,02±0,01	-0,07±0,3	-0,02±0,01	-0,02±0,01	-0,01±0,01	0,002±0,001	-0,01±0,01	-0,01±0,01	-0±0	**<0,001**
T3.Area delta 2 (2.hafta-BNL)	-0,03±0,02	-0,10±0,4	-0,08±0,2	-0,03±0,02	-0,04±0,01	-0,01±0,01	-0,01±0,01	-0,02±0,01	-0±0	**<0,001**
T4.Area delta 3 (3.hafta-BNL)	-0,04±0,02	-0,13±0,4	-0,11±0,3	-0,04±0,01	-0,05±0,02	-0,01±0,01	-0,02±0,02	-0,03±0,02	-0±0	**<0,001**
T5.Area delta 4 (4.hafta-BNL)	-0,05±0,01	-0,16±0,5	-0,13±0,4	-0,05±0,01	-0,05±0,01	-0,02±0,01	-0,03±0,02	-0,03±0,01	-0±0	**<0,001**
p^2	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**-**	

$p^1$1-9 (Kruskal Wallis test), p^2T1-T5 (Friedman test)



Şekil 4.1: Remineralizasyon sonrası BNL alanlarında görülen yüzdelik değişim değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

4.5. Beyaz Nokta Lezyonu Renk Değişim Sonuçları

Vita Easyshade Spectrofotometre cihazı ile ölçülen Vita Klasik Renk Skalası değerleri rakamsal verilere dönüştürülmüştür. ΔSGU (Shade Guide Unit) (Renk skalasına karşılık gelen rakamsal veriler arasındaki fark) sonucu elde edilen ortalama değerler Tablo 4.2 ve 4.3'te gösterilmiştir. Numunelerde BNL oluşturulduktan sonra (T1), sağlam mineye göre (T0) renk değişimleri ölçülmüştür. Gruplar arası karşılaştırmada, BNL oluştuktan sonraki renk değişimleri ile başlangıç renkleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p^1 Kruskal Wallis $p>0,05$) (Tablo 4.2).

Kullanılan remineralizasyon ajanlarının BNL üzerinde gösterdiği renk değişiminin (ΔSDU) gruplar arasında karşılaştırmasında (9 grup arasında) 2. haftanın 1. haftaya göre renk değişimi haricinde (T2-T1), diğer zaman periyodlarında anlamlı fark bulunmuştur (T1-T3, T1-T4, T1-T5) ($p^1<0,05$). Kullanılan remineralizasyon ajanlarının BNL üzerinde zaman dilimlerine göre gösterdiği renk değişimi (ΔSDU) değerlerinin grup içi karşılaştırmasında 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) ve 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p^1<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.2: Başlangıca göre BNL renk değişimi (ΔSDU) tablosu

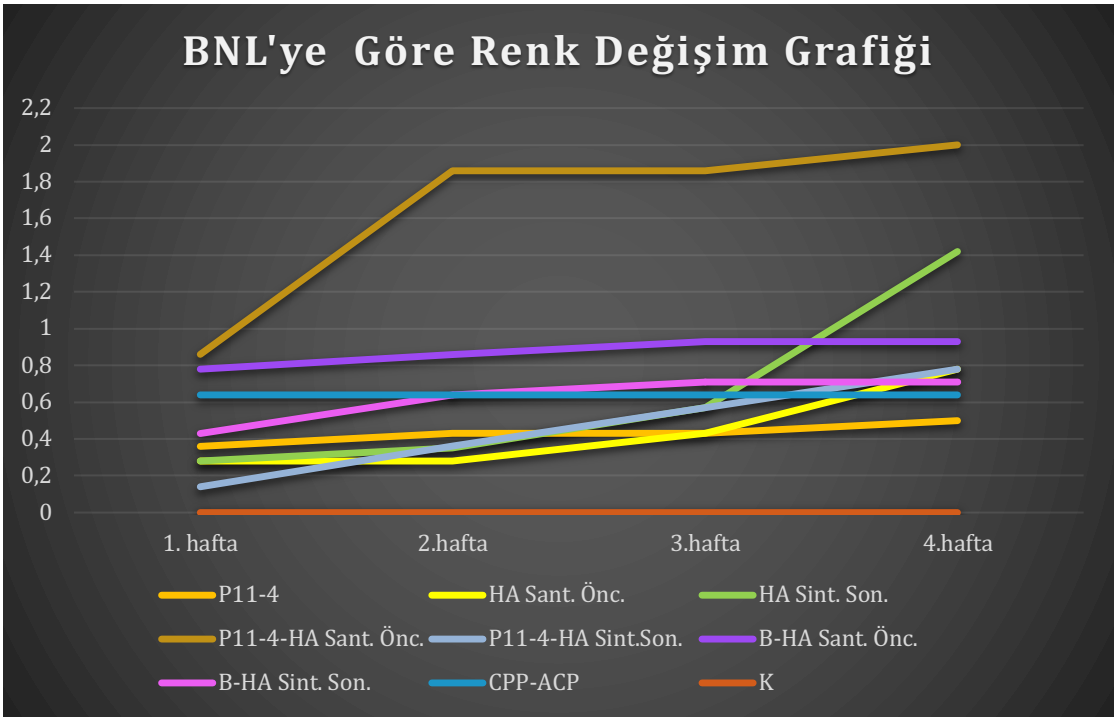
ΔSDU	P11-4 Grup 1	HA Sant. Önc. Grup 2	HA-Sint. Son. Grup 3	P11-4-HA Sant.Önc Grup 4	P11-4-HA Sint. Son. Grup 5	B-HA Sant. Önc. Grup 6	B-HA Sint. Son. Grup7	CPP-ACP Grup 8	Yapay Tükürük Grup 9	
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	p^1
T1-T0	3,43±1,65	4,07±1,59	3,57±0,85	3,93±1	3,64±1,34	3,57±1,6	3,86±1,41	3,36±1,55	4,29±2,61	p>0,05
p^1*Kruskal Wallis test*										

Tablo 4.3: Beyaz nokta lezyonuna göre grupların renk değişimi (ΔSDU) tablosu

ΔSDU	P11-4 Grup 1	Nano-HA Sant. Önc. Grup 2	Nano-HA-Sint. Son. Grup 3	P11-4-Nano-HA Sant.Önc Grup 4	P11-4-Nano-HA Sint. Son. Grup 5	B-Nano-HA Sant. Önc. Grup 6	B-Nano-HA Sint. Son. Grup7	CPP-ACP Grup 8	Yapay Tükürük Grup 9	
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	p^1
T1-T2	0,36±0,24	0,29±0,16	0,29±0,13	0,86±0,10	0,14±0,06	0,79±0,25	0,43±0,15	0,64±0,20	0±0	p^1>0,05
T1-T3	0,43±0,15	0,29±0,16	0,36±0,14	1,86±0,40	0,36±0,15	0,86±0,23	0,64±0,28	0,64±0,20	0±0	**p^1<0,05**
T1-T4	0,43±0,15	0,43±0,15	0,57±0,09	1,86±0,41	0,57±0,34	0,93±0,21	0,71±0,37	0,64±0,20	0±0	**p^1<0,05**
T1-T5	0,50±0,34	0,79±0,25	1,43±0,74	2,0±0,57	0,79±0,18	0,93±0,21	0,71±0,37	0,64±0,20	0±0	**p^1<0,05**
p^2	p^2>0,05	p^2=0,053	**p^2<0,05**	**p^2<0,05**	p^2>0,05	p^2>0,05	p^2>0,05	-	-	

p^1<0,05 Kruskal Wallis test, Friedman test p^2 *<0,05*

Beyaz nokta lezyonuna göre remineralizasyon ajanlarının renk değişimine göre en fazla kamuflaj etkisi 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi'inde (Grup 4) gözlenmiştir. Grup 4'te en fazla renk değişimi 1. ve 2. haftalar arasında tespit edilmiş olup, 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası'nda (Grup 3) en fazla değişim ise 3. ve 4. haftalar arasında olmuştur (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Remineralizasyon sonrası BNL renk değişim değerlerinin grafik olarak gösterilmesi

5.TARTIŞMA

Doku mühendisliği uygulamaları son yıllarda diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu uygulamalarla dişin tamamının ya da mine, dentin, sement ve pulpa gibi belirli bir bölümünün rejenerasyonu yapılabilmektedir. Doku mühendisliği yaklaşımları biyolojik ortamın taklit edilmesiyle oluşturulmuş invitro ortamda canlı hücreler kullanılarak yapılabildiği gibi, bu ortamda doku rejenerasyonu sağlayıcı hücre kümelerinin indüklenmesi yaklaşımıyla da gerçekleştirilebilmektedir (166). BNL'nin tedavi edilerek remineralizasyonu'nun sağlanması amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmıştır (167). Son yıllarda, biyomimetik rejenerasyonu indükleyerek minenin remineralizasyonunu sağlamak amacı ile yeni nano biyomateryaller araştırılmaya başlanılmıştır (137, 168). Yapılan literatür araştırmasında sağlık alanındaki yenilikçi uygulamaların çoğunun biyomateryallerden oluştuğu görülmüştür. Organ ve dokuların fizyolojik mekanizmaları taklit edilerek oluşturulan bu materyallerin kullanımıyla iskelet kasının ciddi yaralanmalarında veya myopatilerde doğal rejenerasyonu taklit edebilen biyomalzemeler geliştirilmiştir (169). Diş hekimliğinde ise alveolar kret augmentasyonu, kemik dokusu mühendisliği, periodontal ligament replasyonunu içeren biyomühendislik uygulamaları mevcuttur. Çürük diş dokusunun onarımını hedef alan biyomateryallerin geliştirilmesinde ise ağırlıklı olarak dentin rejenerasyonu amaçlanmaktadır (166). Çalışmamızın amacı ortodontik tedavi sırasında oluşan beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonunu sağlayan biyomimetik bir ajan geliştirmektir.

Schmidlin ve ark. (168) BNL'deki florür aracılı tükürük remineralizasyonunun diş yüzeyinden 30 μm ile sınırlı olduğunu tespit etmişler, florür içerikli ajanların yüzey altı dokuları iyileştirmede yetersiz kaldığını bildirmişlerdir. BNL'de estetik ve yapısal özelliklerin geri kazandırılması için asıl önemli olan yüzey altı lezyonunu iyileştirmektir (123). Bu sebeple son on yılda yapılan güncel diş hekimliği araştırmalarında florür içermeyen biyomimetik esaslı remineralizasyon ajanlarının geliştirilmesine odaklanılmıştır (6, 7, 134, 136). Yapılan araştırmalarda BNL'nin remineralizasyonunda florürün yetersiz kaldığının ispatlanmış olması ve biyomimetik ajan olan P11-4'ün bu konudaki başarılı etkinliğinin gösterilmiş olması, bu alanda daha iyi bir remineralizasyon ajanı geliştirilmesi için çalışmamıza yol gösterici olmuştur. Çalışmamızda invitro ortamda BNL oluşturulmuş, doku mühendisliği ile dişlerin remineralizasyonunda etkili olacak biyomimetik materyal geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Remineralizasyon sağlayıcı ortam olarak da yapay tükürük kullanılmıştır. Tükürükteki stabilize durumdaki Ca^{+} ve $PO4^{3-}$ iyonlarının indüklenmesini sağlayan ilave remineralizasyon ajanlarının uygulanması ile mine yüzeyindeki BNL'nin remineralizasyon potansiyeli arttırabilmektedir (170). Bu sebeple çalışmamızda BNL oluşturulmuş diş numuneleri, remineralizasyon ajanlarının uygulanmasından sonra Ca^{+} ve $PO4^{3-}$ iyon kaynağının kullanılabilmesi için günde iki kere değiştirilen yapay tükürükte bekletilmiştir. Yeni geliştirilen materyaller mine remineralizasyonunda halen altın standartlardan birisi olarak kullanımı devam eden CPP-ACP (Grup 8, pozitif kontrol grubu) ile, İsviçre'de geliştirilen biyomimetik bir materyal olan P11-4 remineralizasyon ajanı ile (Grup 1) ve yapay tükürük ile (Grup 9, negatif kontrol grubu) karşılaştırılmıştır.

BNL'nin remineralizasyonunu sağlayan tedavilerin uygulanabilmesi için kavitasyon oluşmadan tespit edilmesi önemlidir (82, 171). BNL'nin erken dönemde tespit edilememesi bu çürüklerin minenin yüzey altı tabakasında (subsurface) ilerleyerek kavitasyonlu aşamaya geçmesine sebep olmaktadır. Son yıllarda BNL'nin tanısında kullanılan yöntemlerde büyük ilerleme kaydedilmiştir (78). DIAGNOcam ve VistaCam IX cihazları bu lezyonların değerlendirilmesinde kullanılan başarılı tanı tekniklerindendir (79, 85). Mikro boyutta yüzey topografyasının değerlendirilmesinde ise SEM analizi öncelikli metotlar arasında görülmektedir (112). Dişlerde oluşan renk değişim analizinde ise Vita Easyshade Spektrofotometre ile yapılan ölçüm değerlendirmelerinin başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (172). Çalışmamızda da remineralizasyon ajanlarının değerlendirmesinde SEM, DIAGNOcam ve VistaCam IX cihazları, BNL'de oluşturdukları renk değişimleri ise Vita Easy Shade Spektrofotometre ile tespit edilmiştir.

DIAGNOcam yakın kızılötesi lazer diyot transillüminasyon cihazıdır. Kholi ve ark.'nın (86) yapmış olduğu bir çalışmada DIAGNOcam cihazının aproksimal yüzeydeki BNL'yi (erken dönem başlangıç çürük lezyonlarını) değerlendirmede X-ray görüntüleme cihazına göre daha etkin olduğu, X-ray cihazında tespit edilemeyen lezyonların, lazer ışını penetrasyon gücü sayesinde DIAGNOcam cihazı ile tespit edilebildiği belirtilmiştir. Russotto ve ark. (173) da yakın kızılötesi transillüminasyonunun, tanılanması daha zor olan interproksimal bölgedeki çürükleri tespit etmede radyografiden önemli ölçüde daha iyi performans gösterdiğini bildirmişlerdir, yakın kızılötesi transillüminasyonunun hem oklüzal hem de proksimal bölgede, mine ve dentini içeren lezyonların teşhisinde etkili bir yöntem olduğu Marinova-Takorova ve ark.'nın (174) çalışmalarında da belirtilmiştir.

Simon ve ark. (175) ise cihazın BNL'nin tespitinde radyografiden anlamlı derecede daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Kholi ve ark. (86) DIAGNOcam cihazının BNL gibi demineralize olmuş mine alanlarındaki remineralizasyon ajanlarının başarısının değerlendirilmesinde kullanılabilecek, etkin bir tanı cihazı olduğunu belirtmişlerdir. DIAGNOcam cihazı, düz yüzeylerdeki BNL'nin kalitatif değerlendirmesinde yüksek sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) göstermiştir. Bu sebeple cihazın dişlerin düz yüzeylerindeki BNL'yi tespit etmede başarılı olduğu düşünülmektedir (176). Klinik kullanımda hastanın radyasyona maruz kalmadan ağız içi görüntülerinin alınabilmesi ve cihazın arşivleme özelliği diğer avantajlarıdır (84). Dezavantajları ise kantitatif tespit gereken araştırmalar için sayısal bir değer vermemesi ve ortodontik tedavisi devam eden hastaların dişlerindeki braket ve teller sebebiyle cihaz başlığının dişlere adaptasyonun zor olması ve braketlere zarar verme riskidir. Çalışmamızda BNL'deki remineralizasyon alanlarının tespit edilebilmesi için DIAGNOcam cihazı kullanılmıştır. Bu cihazdan elde edilen görüntülerdeki koyu gri alanlar BNL'yi, bu alanlardaki açık griye değişim ise remineralizasyon bölgelerini göstermektedir. Bu bulgularımız Kholi ve ark.'nın (86) çalışma sonuçları ile uyumludur.

VistaCam IX cihazının profesyonel ağız içi görüntü kayıt başlığı ve çürük remineralizasyonunun değerlendirilebilmesi için mineral değişimini gösteren başlıkları bulunmaktadır. Cihazın kavitasyon oluşmamış çürüklerin tespitinde kullanılabilmesi, diş yapısındaki mineral içeriğini floresans özelliği sayesinde sayısal verilerle gösterebilmesi, ağız içi görüntü alma başlığının radyografide tespit edilebilen çürükleri gösterebilmesi, hastanın radyasyona maruz kalmadan ağız içi görüntü kayıtlarının alınabilmesi, kullanılan başlık aparatlarının steril edilebilmesi cihazın önemli avantajlarındandır (177,178). Cihazın diğer bir avantajı ise, ortodontik tedavi gören hastalarda kullanımı esnasında başlıklarının ergonomik olması sebebiyle braket veya tellere zarar verme riskinin olmamasıdır. Cihazın dezavantajı ise BNL'deki mineral değişimini göstermede yeterli duyarlılığa sahip olmamasıdır (83). Ebrahimi ve ark.'nın (83) yaptıkları çalışmada, anterior dişlerinde BNL bulunan çocuklarda 3 farklı remineralizasyon ajanının etkinliği VistaCam IX cihazı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda remineralizasyon ajanı uygulanan gruplarda mineral içeriğinde önemli bir artış bulunmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

VistaCam IX cihazının BNL'deki düşük mineral içeriği artışlarında yeterli seviyede hassas olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada VistaCam IX cihazının ağız içi görüntü kayıt başlığı kullanılarak, BNL bulunan anterior dişlerin labiyal yüzeylerinin kayıtları alınmış, yazılım programında BNL alanı hesaplanmıştır. Remineralizasyon ajanlarının uygulanmasından sonra, lezyon alanındaki küçülmenin tüm gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Yapılan farklı bir invivo çalışmada dentin çürüğüne sahip hastalarda çürük temizleme öncesinde, sırasında ve çürük temizlendikten sonra kavite içerisi klinik muayene, bakteriyolojik test ve VistaCam IX floresans cihazıyla değerlendirilmiş, cihazın floresans özelliğinin dentin çürüklerinin tespitinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (177). VistaCam IX cihazının BNL gibi kavitasyon oluşmamış çürüklerin tespitindeki başarısının değerlendirilmesi için radyografi ile karşılaştırma yapılmış ve benzer bulgular sağlayabildiği gösterilmiştir (178).

Çalışmamızda VistaCam IX floresans başlığıyla numunelerin sağlam mine dokusu (T0), demineralizasyondan sonra (T1) ve remineralizasyon ajanlarının uygulanmasını takiben (T2, T3, T4, T5) ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca ağız içi görüntü kayıt başlığı kullanılarak siyah zeminde ve karanlık ortamda dişler sabitlenerek vestibul yüzeylerindeki BNL'nin görüntüleri alınmıştır. Floresans başlığı ile yapılan ölçümler sonrasında ise cihazın demineralizasyon sonrasında (BNL oluşturulduktan sonra) mineral içeriğindeki azalışı, remineralizasyon ajanlarının uygulanmasından sonra da BNL'nin mineral içeriğindeki artışı tespit edemediği görülmüştür. Cihazın floresan özelliği gösteren başlığı ile mineral değişiminin tespit edilememesinin, başlığın düz yüzeylere göre tasarlanmamış olması nedeniyle, cihaz hassasiyetinin düz yüzeylerdeki BNL'nin mineral değişikliğini tespit edebilecek duyarlılıkta olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sonuç Ebrahimi ve ark.'larının (83) çalışmalarını desteklemektedir. Bu konuda yapılan araştırmalar değerlendirildiğinde cihazın floresans başlığı kullanılarak ölçülen mineral değişikliği için dişlerin oklüzal ve arayüz bölgelerinde bulunan derin dentin çürüklerinde başarılı sonuçlar vermesine rağmen, düz yüzeylerdeki BNL'nin tespitinde yeterli hassasiyette olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Floresans başlığı ile elde edilen görüntülerdeki BNL alanları koyu yeşil renkte görüntülenirken, remineralizasyon alanları açık yeşil renge değişim göstermektedir.

Cihazın bu özelliğinin başlangıç aşamasından itibaren çürük lezyonların takibinde yüksek duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda cihazın ağız içi kamera başlığı kullanılarak yapılan çalışmaların diğer tanı yöntemleri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

Diğer taraftan cihazın ağız içi kamera başlığı dişlerdeki BNL'nin kayıt altına alınmasında ve değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Çalışmamızda; Ebrahimi ve ark.'nın (83) yöntemiyle benzer şekilde cihazın ağız içi kamera başlığı kullanılarak dişlerin üzerindeki BNL'nin yazılım programı aracılığıyla demineralizasyon ve remineralizasyon dönemlerindeki alan ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bu analizler sonucunda gruplararası yapılan karşılaştırmada, çalışmamızda kullanılan tüm remineralizasyon materyallerinin BNL alanının küçülmesinde gösterdikleri farklı etkinlik düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda grup içi karşılaştırmada her remineralizasyon ajanının ilk haftadan itibaren 4. haftaya kadar BNL alan küçülme değişimi de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

SEM analizi diş yapısındaki morfolojik değişikliklerin görüntülenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır (179). Elkassas ve ark. (180), SEM analizinin minede remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin araştırılmasında ve dişin yüzey morfolojisinin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada belirlenen zaman periyodlarına göre demineralizasyona uğramış mine ve remineralizasyon materyallerinin uygulanmasından sonra mine yapısındaki porların farklılaşması, kristal yoğunluğu, prizmatik minedeki mineral birikimleri ve interprizmatik aralıklar değerlendirilmiştir. Mine lezyonları üzerinde CPP-ACP ve P11-4'ün etkinliğinin değerlendirildiği invitro bir çalışmada SEM ve EDX analizi ile minenin gözenek yapısı, prizma çekirdeklerinin durumu ve mineral birikimleri incelenmiştir. Lezyon yüzeyine P11-4 materyali uygulanan grupta, 1. haftada mine yüzeyindeki por hacminde azalma, 1. ayda mine prizmaları etrafındaki mineral birikimi, 3. ayda sağlam mine yüzeyine benzer görüntü tespit edilmiştir. CPP-ACP uygulanan grupta ise 1. haftada mine prizmaları etrafında mineral birikimi, 1. ayda mine yüzeyindeki por hacminde azalma, 3. ayda ise mine prizmaları etrafındaki mineral birikimde artış tespit edilmiştir. Sonuç olarak; P11-4'ün CPP-ACP'ye göre daha üstün remineralizasyon etkinliği tespit edilmiştir (181).

Sodyum florür içeren ağız gargaralarına Nano-HA ilavesinin BNL'nin remineralizasyonuna etkisinin SEM analizi ile değerlendirildiği başka bir çalışmada, remineralizasyon sonrasında mine yüzeyinde oluşan nano boyutlu partikül yapıları tespit edilmiştir (141). Li ve ark. (139) demineralizasyona uğramış mine yüzeylerine 20 nm boyutundaki HA nano partiküllerinin ve nano boyuttaki Amorf Kalsiyum Fosfat (ACP) materyalinin uygulanmasından sonra, yüzeyde meydana gelen değişimi SEM analizi ile incelemişlerdir. SEM görüntülerinde mine yüzeyine adsorbe olmuş HA tabakası ve partikülleri ile ACP'nin mine yüzeyine zayıf adsorbsiyonu gösterilmiştir. Mine yüzey yapısının remineralizasyonunda, karbonat hidroksiapatit kristalin ile florür ajanlarının etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada SEM analizi ile inceleme gerçekleştirmiş, BNL'ye uygulanan remineralizasyon materyalleri sonrasında-prizmatik mine yapılarının hangi düzeyde kapandığı ve HA kümelenmeleri değerlendirilmiştir (142). Yapılan bu araştırmalar göstermektedir ki, minede oluşan BNL'de kullanılan ajanların remineralizasyon etkinlikleri SEM analizi ile ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir. Çalışmamızda SEM analizi ile yapılan incelemelerde X1000 büyütme ile BNL'de yüzey morfolojisinin genel değişimi, X5000 ve X10000 büyütme ile Nano-HA kümelenmesi, Ca^{2+} ve PO_4^{3-} çökelmesi, iskeletsel (scalfold) yapı oluşumu, mine prizmalarının kapanması ve mine porlarının küçülmesi ile birlikte homojen yapı oluşumu değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda BNL'deki remineralizasyon SEM analizi ile tespit edilebilmiştir. Bu konuda yapılmış olan çalışmalarda da belirtildiği gibi BNL'de kullanılan ajanların etkinliğinin mikro boyutta incelenmesinde SEM analizinin yeterli ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır.

Ortodontik tedavi sırasında ve sonrasında meydana gelen BNL hastalarda kavitasyonlu çürük oluşumuna kadar ilerleyebilen bir sürece sebep olabileceği gibi özellikle anterior dişlerde görülen lezyonlar estetik problemlere de yol açmaktadır (182). BNL'nin remineralizasyonu kadar diş rengi de iyi bir estetik görüntünün önemli bir parçasıdır. Diş minesindeki HA kristallerinin, minedeki ışık saçılma özelliğinde kilit faktöre sahip olduğu bulunmuştur. Mine demineralizasyonu sonucu oluşan BNL ışığın saçılma katsayısını 3,9 kat arttırabilmektedir. Bu lezyonlar minenin yüzey altı bölgesinde meydana gelerek, ortodontik braketlerin altında ve çevresinde 75 nm. derinliğe kadar hızla yayılabilmektedir (183-185). Bu demineralize yapıdaki BNL ışığın dağınık bir şekilde geri saçılmasına sebep olarak, opak tebeşirimsi bir görüntü oluşturmaktadır (97).

Çalışmamızda, BNL'nin tedavisi sonrasında kullanılan materyallerin bu lezyonlardaki renk değişimi sonucu oluşan kamuflaj etkilerini değerlendirmek için sağlam mine yapısı (T0), BNL oluşturulduktan sonra (T1), remineralizasyon ajanları uygulandıktan sonra 1. hafta (T2), 2. hafta (T3), 3. hafta (T4) ve 4. hafta (T5) ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Diş rengindeki değişimin belirlenmesinde Vita Easyshade Spektrofotometre cihazıyla yapılan ölçümlerin, görsel renk seçimi ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha güvenilir olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (186). Torres ve ark. (187) BNL'deki rengin maskelenmesinde Icon rezin'in etkisini değerlendirmek için florür grubuyla ve kontrol grubu olarak da yapay tükürükle karşılaştırmışlardır. Spektrofotometre kullanılarak yapılan ölçümlerde Icon rezin grubunun, kontrol ve florür grubuna göre BNL'yi maskelemede daha başarılı olduğunu bildirmişler, renk değişiminin lezyonların mikro gözeneklerinin su veya hava yerine reçine materyali ile dolmasına bağlı olduğu sonucuna varmışlardır Tarlokovic ve ark.'nın (188) yaptıkları çalışmada BNL'nin remineralizasyonunda renk yoğunluğundaki değişimin bu lezyonlarda demineralizasyon derecesinin de bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir.

Florür ve HA esaslı beş farklı diş macununun BNL'deki optik ve morfolojik özelliklerinin değerlendirildiği bir araştırmada macunların remineralizasyon etkisi SEM incelemesi ile, renk analizi de Vita Easyshade Spektrofotometre ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçta HA esaslı diş macunlarının, florür esaslı geleneksel diş macunlarına göre BNL üzerinde gözle algılanabilecek derecede daha yüksek renk değişikliği oluşturduğu bulunmuştur. SEM analizinde ise tüm macunların uygulandığı gruplarda farklı düzeyde remineralizasyon gözlenmiş, özellikle ortodontik tedavi sırasında remineralizasyon etkisi yüksek materyallerin uygulanmasının gerekliliği belirtilmiştir. Geleneksel diş macunu formülasyonlarının geliştirilmesi ve bu konu ile ilgili kesin sonuca varılabilmesi için diş macunu bileşimlerinde kullanılan temel bileşenlerin gerçek etkisinin değerlendirilmesine yönelik çalışmaların yapılması önerilmiştir (189).

BNL'de remineralizasyon ajanlarının uygulanmasından sonra renk değişikliği ve remineralizasyon etkinliğinin ölçüldüğü bir çalışmada, SEM görüntüleriyle remineralizasyon tespit edilen gruplarda renk değişiminin de oluştuğu belirtilmiştir. Demineralizasyondan sonra BNL oluşumunda renk tonunun açıldığı, remineralizasyon sonrasında ise renk tonunun koyulaştığı belirtilmiştir (190).

Tez çalışmamızda; BNL'nin maskelenmesindeki renk değişim analizine göre 2.,3. ve 4. haftalardaki renk değişiminin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Renk değişiminde en başarılı grup 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) tespit edilmiştir. 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) ise diğer başarılı olan materyaldir. Bu materyallerden sonra BNL'de renk değişimi gösteren gruplar yüksekten düşüğe doğru sırasıyla; '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6), 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5), 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2), '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7), 'CPP-ACP' (Grup 8) ve 'P11-4' (Grup 1)'tür. Grup içi karşılaştırmada ise; Grup 3 ve Grup 4'ün; 1. haftadan, 4. haftaya kadar olan zaman periyodunda lezyonların renk değişimi üzerinde gösterdikleri kamuflaj etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken, diğer gruplardaki remineralizasyon ajanlarının da renk değişimi göstermesine rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. SEM analizinde tüm gruplarda remineralizasyon tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, BNL oluşturulduktan sonra (T1-T0) meydana gelen başlangıç çürüğü tüm gruplarda benzer renk değişimi göstermiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplarda remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirilmesinde T1 aşamasında benzer renk değişimi görülmesi, BNL oluşumunun tüm gruplarda homojen bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Dişler üzerinde eşit düzeyde BNL oluşturulması çalışmanın standardizasyonu açısından istediğimiz bir sonuçtur. BNL oluşumu sonrasında (T1), 1. haftadaki renk değişimi değerlendirmesinde (T2-T1) gruplar arasında benzer değişim gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç kullanılan remineralizasyon ajanlarının renk üzerine etkilerini 1. haftadan sonra göstermeye başladığı göstermektedir. İkinci (T3-T1), üçüncü (T4-T1) ve dördüncü haftadan (T5-T1) itibaren gruplararası renk değişimlerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu sonuca göre kullanılan remineralizasyon ajanlarının BNL'nin maskelenmesinde birbirlerinden farklı ve anlamlı bir renk değişimi göstererek kamuflaj etkisi oluşturduğu düşünülmektedir. Her remineralizasyon ajanının kendi içinde 1. haftadan-4. haftaya kadar olan süreçteki değişimi değerlendirildiğinde ise (grup içi karşılaştırma), 3. Grup (Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası) ve 4. Grupta (P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi) 1. ve 4. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşmuştur ($p<0,05$).

2. Gruptaki (Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi) renk değişiminin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (P=0,053). Bu sonuçlara göre renk değişiminde saf HA materyalinin kullanılmasında sinterleme sonrası formunun, santrifüj öncesi formuna göre BNL'nin maskelenmesinde daha başarılı olduğu görülmüştür.

Minenin organik ve inorganik yapı bileşiminin taklit edildiği 4. Grup (P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi) BNL'nin maskelenmesinde renk değişimi standardına göre en etkili grup olmuştur. Pozitif kontrol grubu olan 'CPP-ACP'de (Grup 8) ise 2. haftadan itibaren, negatif kontrol grubu olan yapay tükürükte (Grup 9) ise başlangıçtan itibaren renk değişiminde farklılık saptanmamıştır. Elde edilen bulgulara göre 'CPP-ACP' materyalinin BNL'ye uygulanmasından sonra sadece ilk hafta renk değişimi oluşturduğu, yapay tükürüğün ise hiçbir renk değişikliği oluşturmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

HA içerikli diş macunlarının mine remineralizasyonunu sağladığı ve HA'nın mine yüzey tabakasından ışığın dağınık yansımasını arttırdığı bu sayede dişte parlaklık artışına sebep olabileceği bildirilmiştir (142). Çalışmamızda; P11-4 materyalinin Nano-HA Santrifüj Öncesi (Grup 4) ile birleştirilerek kullanılması sonucu mine yapısı taklit edilerek oluşturulan biyomimetik ajanın (mine matriks proteini ve Nano-HA) renk değişimi ile beyaz nokta lezyonunun maskelenmesinde diğer gruplara göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bu bulgu; minenin organik ve inorganik yapısı taklit edilerek oluşturulan materyalin sadece organik yapısı taklit edilerek kullanılan ticari materyalden de (P11-4; Grup 1) daha başarılı olduğunu göstermektedir. P11-4'ün BNL'de iskeletsel bir yapı oluşturarak (scaffold) lezyon bölgelerinde HA tutulumunu arttırması sayesinde renkte oluşan kamuflaj etkisinin artmasına sebep olduğu düşünülmektedir.

Bu verilere göre, Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası (Grup 3) formunun P11-4 materyali ile daha güçlü bir sinerjik etki oluşturarak kaybedilen doku onarımı sayesinde diş rengi değişiminin gerçekleştiği düşünülmektedir. Negatif kontrol grubunda (Yapay Tükürük; Grup 9) ise renk değişimi izlenmemiştir. Bu veriler; ortodontik tedavi sırasında oluşan BNL'de herhangi bir remineralizasyon ajanı uygulanmadan, sadece tükürük etkisine bırakılan durumlarda ilk bir ay içerisinde lezyonlarda renk değişimi oluşmayacağını göstermektedir.

Bununla birlikte BNL'de herhangi bir remineralizasyon ajanı uygulanmadan sadece tükürüğün remineralizasyon etkisinin 2 yıl boyunca takip edildiği çalışmalarda da, lezyonların bir miktar küçülmesine rağmen büyük ölçüde etkilenmediği bulunmuştur (123). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda tükürüğün remineralizasyon etkisinin çok yavaş olduğu, tükürükten lezyona doğru olan iyon geçişinin yalnızca BNL'nin yüzeyinde düşük miktarda remineralizasyon sağladığı tespit edilmiştir (97).

Sadece P11-4 materyalinin uygulandığı grupta (Grup1) 1. haftadan 4. haftaya kadar olan zaman periyodunda (grup içi karşılaştırma) lezyonlar üzerinde renk değişiminin gerçekleştiği ancak bu değişimdeki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı bulunmuştur. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında ise 2. haftadan itibaren tespit edilen renk değişiminin 4. hafta da dahil olmak üzere gruplar arasında anlamlı fark oluşturduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre, P11-4 materyalinin 1 ay ve üzerinde uygulanmasının başarı oranını arttırmada daha etkili olacağı düşünülmektedir.

Diğer gruplar değerlendirildiğinde ise; 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5), '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) ve '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7)'de renk değişiminin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. BNL oluşumundan (T1) 4. haftaya kadar (T5) olan zaman aralığındaki (grup içi karşılaştırma) renk değişiminin istatistiksel açıdan anlamlılık oluşturacak derecede olmadığı tespit edilmiştir. Renk değişiminin bu gruplarda gözlemlenmesine rağmen grup içi zaman periyodlarındaki değişimin anlamlı çıkmaması, bu materyallerin 1 ayın üzerinde uygulanarak değerlendirilmesinin gerektiği düşüncesini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda yapay tükürük grubu (Grup 9) dışındaki tüm gruplarda, BNL alanında küçülme tespit edilmiştir ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmuştur. Lezyon alanının küçülmesinde en başarılı sonuç 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) grubunda bulunmuştur. Bu gruptan sonra en fazla alan küçülmesi 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) materyalinde görülmüştür. P11-4 (Grup 1), 'P11-4-Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) ve 'P11-4-Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) grupları ise BNL alanı küçülmesinde benzer etkinlik göstermiştir. '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) ve 'CPP-ACP' (Grup 8) eşit ölçüde daha düşük alan küçülmesi göstermiştir.

BNL alan küçülmesinde en az değişiklik gösteren grup, '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) olmuştur. 'Yapay Tükürük' (Grup 9) grubunda BNL'nin alanında değişiklik izlenmemiştir.

VistaCam IX cihazından alınan görüntülerde BNL'nin remineralizasyon ajanlarının uygulanmasından sonra koyu yeşil renkten açık yeşil renge; DIAGNOcam cihazından alınan görüntülerde ise BNL'nin koyu gri renkten, açık gri renge değişim gösterdiği tespit edilmiştir. VistaCam IX cihazı ile alınan görüntülerde koyu yeşil rengin, açık yeşil renge değişimi, DIAGNOcam cihazından alınan görüntülerde koyu gri rengin açık gri renge değişimi bu bölgelerdeki remineralizasyonun gerçekleştiğini ve sağlam diş dokusuna benzer şekilde değişim gerçekleştiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, VistaCam IX cihazı ile BNL'nin (T1) alan küçülmesi 'P11-4' (Grup 1) remineralizasyon ajanı uygulandıktan sonra değerlendirilmiştir. Bu küçülmenin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde 1. haftadan itibaren anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Üstün ve ark.'larının (191) yaptığı çalışmada BNL oluşturulmuş mine örneklerine P11-4 uygulaması sonrasında ilk günden itibaren anlamlı düzeyde önemli bir remineralizasyon etkinliği gösterdiği 30. günün sonunda ise diğer zaman aralıklarına kıyasla en yüksek remineralizasyonun saptandığı belirtilmiştir. Kirkham ve ark. (135) tarafından yapılan bir invitro çalışmada, P11-4 materyalinin BNL'ye uygulamasından sonra üç boyutlu bir ağ yapısı oluşturarak de novo hidroksiapaptit kristallerinin çekirdeklenmesini indüklediği, 5 günlük pH döngüsünü takiben net bir mineral artışının gözlemlendiği bildirilmiştir. Lo ve ark.'nın (192) yapmış oldukları çalışmada P11-4'ün 3. günde remineralizasyon etkinliği tespit edilmiştir. Aggeli ve ark.'nın (6), P11-4 materyali kullanarak yapmış oldukları invitro çalışmada ise 1. günde fibriler yapı oluşumu gözlemlenmiştir.

Brunton ve ark.'larının (136), P11-4 materyalinin klinik uygulaması için geliştirilmiş formu ile yapmış oldukları çalışmada kendi kendine birleştirilmiş bir organik matriksin hidroksiapatit kristallerinin birikimini ve büyümesini kontrol ettiği ve mine biyomineralizasyonu sırasında meydana gelen süreçlerin tekrarlanmasını sağlayarak rejeneratif yöntemle BNL'nin remineralizasyonunda başarılı olduğunu göstermiştir. Çalışmada BNL oluşmuş dişlerden alınan görüntüler kaydedilerek lezyon alanının küçülme miktarı değerlendirilmiştir. Lezyon alanlarında P11-4 uygulamasından sonra 8. günden itibaren remineralizasyon gözlemlenmiştir.

Araştırmada, 180 gün sonra bile BNL alanında küçülmenin devam ettiği gösterilmiştir. P11-4 materyali üzerine yapılan araştırmalar değerlendirildiğinde ilk günden itibaren etkisini göstermeye başladığı ve bu etkinin 6 ay sonra bile devam ettiği anlaşılmıştır.

Çalışmamızda 'P11-4' (Grup 1) uygulanan numunelerde lezyon alanının küçülmesinde Brunton ve ark.'nınkine (136) benzer şekilde 1. haftadan itibaren alan küçülmesi tespit edilmiş olup, Üstün ve ark.'nın (191) yapmış oldukları çalışmaya benzer şekilde en yüksek alan küçülmesi 4. haftada gözlemlenmiştir. Brunton ve ark.'nın (136) çalışmasında P11-4 materyalinin uygulanmasından 6 ay sonra bile etkisinin gözlemlenerek lezyon alanındaki küçülmenin devam ettiği belirtilmiştir. Çalışmamızda diş örneklerinin 1 ay boyunca takipleri yapılmış olup BNL'nin tam iyileşmesinin gözlenmesinde uzun dönem takiplerinin yapılmasının avantajlı olacağı düşünülmektedir.

Momeni ve ark.'nın (167) çalışmasında; P11-4 materyali BNL oluşturulmuş olan dişlere uygulandıktan 12 hafta sonra SEM analizinde remineralizasyon görüntüleri sonucu pürüzsüz bir yüzey tespit edilmiştir. Konfokal mikroskopi ve kütle spektroskopisinde monomerik yapıdaki P11-4'ün, lif oluşumunu tetiklediği ve 3 boyutlu matriks oluşturarak demineralize yapıdaki minenin gözeneklerine yayıldığı gösterilmiştir. Ayrıca P11-4'ün yaklaşık %35'inin de novo hidroksiapatit kristal oluşumu için mevcut olan yapay çürük lezyonları içine aktif tutulum sağladığı tespit edilmiştir (7). Bu konuda yapılan iki çalışmada materyalin uygulanması sonrasında örnekler mikrotomografi ile incelenmiş ve remineralizasyonun %90 oranında orijinal mine yoğunluğu ile gerçekleştiği, P11-4'ün çürük lezyon hacminin ötesinde mine tabakasına da yayıldığı gösterilmiştir (134, 193). Yapılan invitro çalışmalarda bunun sebebi P11-4'ün Ca^{2+} iyonuna olan yüksek afinitesine ve de novo hidroksiapatit oluşumunda indükleyici etki göstermesine bağlanmıştır (7, 135).

Sindhura ve ark.'nın (181) yapmış olduğu çalışmada BNL oluşturulduktan sonra P11-4 materyali uygulanmış ve 1. hafta, 1. ay ve 3. ay'ın sonunda SEM görüntüleri analiz edilmiştir. Bu görüntülerde 1. haftada por hacminde azalma, 1. ayda prizma çevresinde iyon birikimi, 3. ayda hidroksiapatit çekirdeklenmesini düşündüren doğal mine yüzeyine benzeyen uniform yapıda iyon birikimi bulunmuştur.

Çalışmamızda P11-4 materyali uygulanan BNL oluşturulmuş mine örneklerinde 1. haftada por hacminde azalma, 2. haftada globüler yapıdaki hidroksiapatit çekirdeklenmesi, 3. haftada hidroksiapatit oluşumları ve 4. haftada da scaffold yapı oluşumu gözlenmiştir.

CPP-ACP nano komplekslerinin BNL'nin hem önlenmesinde hem de remineralizasyonunda etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu in-situ klinik çalışmalarda kısa vadeli remineralize edici bir etkisi olduğu ve invivo randomize kontrollü araştırmalarda da uzun vadeli çürük önleme etkisi olduğu gösterilmiştir (167). CPP'nin, hem ACP'nin stabilizasyonunu hem de lokalize olmasını sağladığı bulunmuştur (194). CPP-ACP'nin antikaryojenik mekanizması ise serbest kalsiyum ve fosfat iyonlarını tamponlayarak diş minesinin süper doygunluk durumunu korumasına yardımcı olması ve böylece demineralizasyonu önleyen, diş yüzeyinde amorf kalsiyum fosfatın lokalizasyonunu sağlamasıdır (132).

Babaji ve ark.'nın (195), invitro ortamda yapmış olduğu çalışmada P11-4 ve CPP-ACP ajanlarının 2.,4. ve 12. haftalarda SEM ve Energy-Dispersive X-Ray (EDX) cihazları kullanılarak remineralizasyon etkinlikleri değerlendirilmiştir, Ca/P ağırlık yüzdesinde P11-4 grubunun 2.,4. ve 12. haftalarda CPP-ACP grubuna göre önemli yükseliş gösterdiği ve bu sonuçlar arasında anlamlı fark olduğu gösterilmiş, P11-4'ün, CPP-ACP'ye göre daha etkili ve iyi bir remineralizasyon ajanı olduğu bulunmuştur.

Kamal ve ark. (156), BNL oluşturulmuş mine örneklerinde 6 farklı remineralizasyon ajanı uygulamışlardır. P11-4 ve CPP-ACPF (Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat florid) remineralizasyon ajanı uygulanan örneklerin karşılaştırmasında 1. ve 4. hafta yüzey mikro sertliği ve SEM analizleri değerlendirmiştir. Mine yüzey mikro sertliğinde P11-4 grubunun CPP-ACPF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, SEM analizinde ise daha iyi remineralizasyon paterni gösterdiği tespit edilmiştir.

Üstün ve ark.'nın (191) invitro ortamda yapmış oldukları diğer bir araştırmada BNL oluşturulmuş olan dişlerin 1 grubu yapay tükürükte bekletilmiş, diğer 3 gruba ise farklı remineralizasyon ajanları uygulanmıştır. P11-4 ve CPP-ACP ajanlarının remineralizasyon etkinlikleri DIAGNOdent ve mikro CT kullanılarak değerlendirilmiş, P11-4'ün en iyi remineralizasyon etkinliğini gösterdiği ve peptit bazlı remineralizasyon ajanının mine yüzey altı lezyonlarının biyomimetik remineralizasyonunda başarıyla kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda; P11-4 (Grup 1) ve CPP-ACP (Pozitif kontrol grubu; Grup 8) uygulanan örneklerde, BNL alanı küçülmesi değerlendirildiğinde her iki grubun da yapay tükürük grubu ile karşılaştırılmasında, ilk haftadan itibaren istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Bu durum iki grubun da remineralizasyonda 1. haftadan itibaren etkinlik sağladığını göstermektedir. Ayrıca yapay tükürük grubuna göre P11-4 materyalinin BNL alan küçülmesinde CPP-ACP'ye göre daha fazla küçülme sağladığı görülmüştür. SEM analizine göre ise P11-4 materyali uygulanan örneklerin yüzeyleri CPP-ACP'ye göre sağlam mine yüzey yapısına daha yakın bir görüntü sergilemiştir.

İnsan dişindeki mine 1-2 mm kalınlığında hidroksiapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) kristallerinden oluşmaktadır. BNL'de bakterilerin oluşturduğu asit ataklarla mine yüzeyinde 50 mikrondan daha küçük boşluklar oluşmaktadır. Bu kadar küçük boşlukların kimyasal bileşimi ve kristal yapısındaki farklılıkları sebebiyle restoratif materyallerle tedavi edilmesi imkansızdır. Bu sebeple remineralizasyonu teşvik eden materyaller gündeme gelmiştir. Yapılan bir çalışmada kimyasal ve yapısal olarak doğal mineye benzeyen beyaz kristalin yapıda modifiye bir hidroksiapatit macununun bu lezyonlardaki remineralizasyon etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada, hidroksiapatitin elde edilme yöntemi ve tam olarak içeriği belirtilmemiştir. İnvitro ortamda gerçekleştirilen çalışmada BNL'ye remineralizasyon ajanı uygulandıktan 3 dakika ve 15 dakika sonra Transmisyon Elektron Mikroskobu kullanılarak mikro yapısının incelenmesi gerçekleştirilmiştir. Katman kesitleri alınan örneklerde bu kadar kısa sürede bile, diş yüzeyine doğru paralel şekilde uzanan (100-400 nm uzunluğunda ve 20–80 nm genişliğinde) kristal yapıların diş minesiyle bağlantı gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Kullanılan nanohidroksiapatit içerikli macunun hem BNL'nin remineralizasyonunda, hem de daha sonra oluşma ihtimali olan bu lezyonlara karşı minenin yapısının güçlendirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (191).

Kamath ve ark.'nın (196) invitro ortamda yapmış olduğu çalışmada Nano-HA, CPP-ACPF, fTCP 14 gün boyunca günde iki kere ve 3 dakika süre ile uygulanması sonucu, BNL'deki remineralizasyon etkinlikleri DIAGNOdent, SEM ve EDX cihazlarıyla değerlendirilmiştir. Nano-HA ile remineralizasyon sonrası SEM değerlendirmesinde diğer gruplara kıyasla minenin daha iyi yüzey morfolojisi gösterdiği bulunmuş, bunun sebebinin nano boyutlu parçacıkların morfolojisi ve kristal yapısı ile Nano-HA'in, diş minesinin apatit kristallerine olan benzerliğine bağlanmıştır.

EDX analizinde ise Ca^{2+} ve PO_4^{3-} kazanım yüzdesi olarak en başarılı grubun fTCP olduğu bu grubu, Nano HA, CPP - ACPF ve florür gruplarının izlediği ancak bu gruplar arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu görülmüştür. Nano-HA grubunun Ca^{2+} ve PO_4^{3-} içeriğinin ise biyolojik minenin Ca/P oranına yakın bir benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir

Kuilong ve ark. (197), Nano-HA içerikli çözeltiler hazırlayarak, bu çözeltilerin BNL üzerinde etkisini ve sodyum florüre olan üstünlüğünü değerlendirmişlerdir. Lezyon bölgesinin remineralizasyonu için 5 farklı grup oluşturulmuştur ve numuneler 10 gün boyunca bu çözeltilerde bekletilmiştir. Deney grupları; iğneye benzer partikül yapısındaki Nano-HA çözeltisi, küresel partikül yapısındaki Nano-HA çözeltisi, mixed partikül yapısındaki Nano-HA çözeltisi, sodyum florür çözeltisi ve fizyolojik salin grubu olarak ayrılmıştır. Numunelerin, uygulamalar sonrasında yüzey morfolojileri SEM ile incelenmiş olup, ayrıca yüzey mikro sertlikleri de ölçülmüştür. Yüzey mikro sertliğinin değerlendirilmesi sonucunda Nano-HA içeren macunların hepsinin sodyum florürden daha yüksek değerlere sahip olduğu ve gruplar arasında en başarılı çözeltinin, iğneye benzer partikül yapısındaki Nano-HA grubu olduğu bulunmuştur. SEM analizinde ise düzenli şekilde sıralanmış Nano-HA yapıları tespit edilmiştir. Sonuç olarak HA'in diş minesinin remineralizasyonu için Ca^{2+} ve PO_4^{3-} kaynağı sağladığı, minenin kristal yapısının bütünlüğünü koruduğu ve BNL'nin yüzey sertliğini arttırabildiği sonucuna ulaşılmıştır.

Huang ve ark. (3), invitro ortamda pH döngüsüne sokulan sığır dişlerinin mine bloklarında BNL oluşturmuş ve farklı partikül yapısındaki Nano-HA içerikli çözeltilerinin farklı pH düzeyindeki remineralizasyon etkilerini karşılaştırmıştır. Buna göre yüzey sertliğinin ölçümünde normal partikül yapısındaki Nano-HA grubu, mikro yapıdaki Nano-HA grubuna göre daha iyi değerler göstermiş ve pH 'nın 7,0'dan daha düşük olduğu durumlarda materyalin remineralizasyon etkisinin arttığını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda; saf Nano-HA materyalinin uygulandığı gruplarda (Grup 2 ve 3) kullanılacak olan çözeltilerin elde edilmesinde farklı sentezleme yöntemleri uygulanmıştır. BNL'nin remineralizasyonunda Nano-HA içeren ajanların etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda (197), Nano-HA çözeltisinin farklı form ve farklı oranlardaki çözeltilerinin uygulanması araştırılmıştır.

Literatürde ilk defa Nano-HA'lerin en etkin sentezleme yönteminin BNL'nin remineralizasyonunda belirlenmesi ise çalışmamızda gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin uygulanmasının sebebi; BNL'de başarısı kabul edilmiş olan Nano-HA içerikli ürünlerin en etkin formülasyonunun tespit edilerek, tek başına kullanılabilmesi ve çalışmada yeni materyal geliştirilmesinde diğer gruplardaki materyallerle birlikte kullanıldığında en fazla etkinlik gösterdiği grubun tespit edilebilmesidir. Çalışmamızda, Grup 2 (Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi) ve Grup 3'ün (Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası) BNL'de remineralizasyon sağladıkları tespit edilmiştir.

Kamath ve ark.'nın (198) yapmış olduğu çalışmada Nano-HA içerikli materyalin CPP-ACPF'den daha iyi remineralizasyon potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak saf Nano HA gruplarının, florür içermeyen CPP-ACP grubuna göre daha üstün remineralizasyon potansiyeli olduğu saptanmıştır. Grup 2'nin (Nano-HA solüsyonu santrifüj öncesi) DIAGNOcam ve VistaCam IX cihazlarından alınan görüntüler ve BNL'nin alan ölçümlerindeki küçülme parametrelerine göre en başarılı grup olduğu tespit edilmiştir. Grup 3 (Nano-HA solüsyonu sinterleme sonrası) ise Grup 2'den sonra alan küçülmesinde en fazla etkinlik gösteren grup olmuştur. SEM analizlerinin değerlendirilmesinde, Nano-HA ile yapılan remineralizasyon çalışmalarındakine benzer şekilde (199) SEM görüntülerinde lezyon alanlarında Nano-HA formasyonları tespit edilmiş olup, 1. haftada bile remineralizasyon alanları görülmüştür. Alan küçülmesi değerlendirildiğinde Grup 2'de 1. haftadan itibaren düzenli bir azalma tespit edilmiş olup, Grup 3'te en fazla alan küçülmesi 2. haftada gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında, gelecek dönemde yapılması planlanan klinik çalışmalarda, bu iki materyalin en az iki hafta uygulanması önerilmektedir.

Minenin doğal yapısı incelendiğinde, yapısında en çok mine matriks proteinleri, nano hidroksiapatit kristalleri ve diğer kalsiyum fosfat bileşikleri öne çıkmaktadır (197). Hidroksiapatit diş minesinin inorganik yapısını oluşturan en önemli elementtir. Mine matriks proteinleri ise minenin organik yapısını oluşturmaktadır (200). P11-4 materyali ve HA içerikli ajanların BNL üzerindeki remineralizasyon etkinliğinin değerlendirildiği araştırmalardaki başarılı sonuçlar biyomimetiklerin, yani doğala en yakın materyallerin daha başarılı olduğunu göstermiştir (8, 135, 136, 191, 197). Çalışmamızda mine yapısının taklit edilerek yeni bir remineralizasyon ajanı geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Bu kapsamda; 4. grupta (P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi) ve 5. grupta (P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası) P11-4 materyali ile farklı sentezleme prosedürleri kullanılarak geliştirilmiş olan Nano-HA çözeltileri, BNL oluşturulmuş mine yüzeylerine uygulanmıştır. VistaCam IX ve DIAGNOcam cihazlarından alınan görüntülerde BNL içeren alanların 1. haftadan itibaren küçülmeye başladığı ve sağlam diş dokusunun oluşmaya başladığı tespit edilmiştir. SEM analizinde 1. haftadan itibaren BNL por yapısının küçülmeye başladığı gözlenmiş, 2., 3. ve 4. haftalarda remineralizasyon katmanı görüntüleri ve HA globüler yapıları tespit edilmiştir. Alan ölçümlerinde yapılan analiz sonucunda Grup 1 (P11-4) ve Grup 2'nin (P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi) T2, T3, T4 ve T5 zamanlarında, Grup 5'in ise (P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası) T5 zamanında T1'e göre BNL'nin alan küçülmesinin benzer düzeyde gerçekleştiği görülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre P11-4 materyali ve Nano-HA solüsyonu ile karıştırılarak kullanılan diğer materyallerin BNL alan küçülmesinde benzer etkinlik sergilediği tespit edilmiştir.

Bor mineralinin biyouyumlu olduğu, ilaçlarda ve malzemelerde mekanik özelliği arttırdığı, rezin bazlı sealantlarda ise çürük ilerlemesini durdurduğu ve anti bakteriyel özelliği yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (11, 142, 152, 153). Ayrıca HA ile birlikte Bor Nitrür Nanotüpleri kullanıldığında osteoblast aktivitesini arttırma kapasitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (10). Çalışmamızda; Bor mineralinin bu özelliklerinden yola çıkarak BNL üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla Nano-HA materyali ile birlikte çözeltisi elde edilerek Grup 6 (%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi) ve Grup 7'de (%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası) uygulama gerçekleştirilmiştir.

SEM analizi incelendiğinde Grup 6'da özellikle 4. haftada sağlam mineye yakın görüntü tespit edilmiş olup, 1. haftadan itibaren de balık pulu görüntüsünün kaybolmaya başladığı görülmüştür. Grup 7'de ise HA kristalleri oluşumunun artarak devam ettiği gözlemlenmiştir. DIAGNOcam ve VistaCam IX cihazı değerlendirmelerinde en fazla etkinlik Grup 6'da 1. haftadan itibaren ortaya çıkmış, Grup 7'de ise 3. ve 4. haftalarda daha fazla remineralizasyon görüntüsü tespit edilmiştir.

BNL'nin alan küçülme değerleri ölçümünde ise Grup 7, Grup 8 (CPP-ACP) ile benzer küçülme göstermiş olup, Grup 9'a (yapay tükürük) göre daha fazla lezyon alanında azalma sağlamıştır. Grup 6 ise Grup 8'den daha düşük Grup 9'dan (yapay tükürükten) daha fazla alan küçülmesi göstermiştir.

Bor ve HA'nın farklı sentezleme yöntemleri ile oluşturulan Grup 6 ve Grup 7'nin BNL'nin oluşumunun önlenmesinde; Bor materyalinin en kuvvetli özelliği olan antibakteriyel etkisinden de faydalanarak planlanacak klinik çalışmalarda, invitro ortamda gerçekleştirilen çalışmamızdan daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği ve çalışmamızın bu alanda yapılacak olan yeni araştırmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Grup 6 ve Grup 7 BNL'nin renk kamuflajında; P11-4 (Grup 1), CPP-ACP (Grup 8) ve yapay tükürüğe (Grup 9) göre daha etkili olmuştur. Ancak her iki grubun grup içi karşılaştırmasında zaman periyodlarında elde edilen değişim miktarı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuca göre ilerleyen dönemlerde yapılacak çalışmaların planlanmasında, bu gruplardaki materyallerin BNL'deki renk etkinliğinin tespiti için daha uzun dönem uygulama yapılması ile veya gruplardaki örneklem sayısının arttırılması ile daha kesin sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.,

BNL oluşan dişlerde tükürüğün doğal yoldan remineralizasyon potansiyeli mevcuttur ancak istenilen düzeyde değildir (155). Tükürük biyolojik olarak yaşam boyu Ca^{+} ve PO_4^{3-} iyonlarının rezervuarı ve salınımı için önemli bir kaynaktır (201). Fizyolojik pH'ta tükürük, fosfoproteinle stabilize edilmiş Ca^{+} ve PO_4^{3-} iyonları ile aşırı doygun haldedir. Bu durum mine yüzeyinde mineral eksikliği olan BNL'de iyon kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktadır (33).

Çalışmamızda benzer şekilde remineralizasyon ajanları uygulandıktan sonra ağız ortamının taklit edilmesi ve aynı zamanda Ca^{+} ve PO_4^{3-} kaynağı olarak kullanılması için numuneler yapay tükürükte bekletilmiştir. Negatif kontrol grubunda (Grup 9) ise tükürüğün doğal remineralizasyon potansiyelinin tespit edilebilmesi için dişler 12 saatte bir değiştirilen yapay tükürükte bekletilmiştir. Bu numuneler üzerinde yapılan SEM analizinde BNL yüzeyinde birikmiş olan Ca^{+} ve $PO4^{3-}$ çökeltileri görülmekle birlikte, 1. haftadan 4. haftaya kadar lezyon yüzeyindeki porözitenin devam ettiği, porların halen açık olduğu ve düşük düzeyde remineralizasyon etkinliği tespit edilmiştir. DIAGNOcam ve VistaCam IX cihazlarından alınan görüntüler ve BNL'nin alan ölçümlerinde yapay tükürük grubunda değişiklik izlenmemiştir. Bu durum herhangi bir remineralizasyon ajanı uygulanmadığı takdirde BNL'de tükürük sayesinde düşük miktarda remineralizasyon sağlanabileceği ancak lezyonlardaki opak beyaz görüntünün maskelenmesinin gerçekleşmeyeceğini göstermektedir.

Çalışmamızda kullanılan Grup 2, 3, 6 ve 7'nin, tez çalışmamız kapsamında formülasyonları ve üretimleri gerçekleştirilmiştir. Grup 4 ve 5 yine çalışmamız kapsamında üretilen ve farklı sentezleme yöntemleri ile elde edilen Nano-HA solüsyonları ile P11-4 materyalinin birlikte kullanılması ile uygulanmıştır. Bu materyallerin BNL remineralizasyonundaki etkinliklerinin incelenmesi için üretilmiş olmaları ve ilk defa çalışmamızda deneysel aşamada kullanılmış olmaları sebebiyle, elde ettiğimiz sonuçların farklı araştırma bulguları ile karşılaştırılması kısıtlı olarak yapılabilmiştir. Çalışmamızda invitro ortamda yapay olarak oluşturulmuş BNL'de henüz deneysel aşamada olan 6 farklı materyalin, 2 ticari ürün ve yapay tükürük ile karşılaştırılması sonucunda; üretilen materyallerin hepsinin farklı düzeyde remineralizasyon sağladığı ve renk kamuflajı gerçekleştirdiği tespit edilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. VistaCam IX görüntüleri ile, Image J yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilen alan ölçümü analizleri sonucunda negatif kontrol grubu haricinde (Grup 9) (yapay tükürük) tüm remineralizasyon materyallerinin, beyaz nokta lezyon alanlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede küçülme gerçekleştirdiği tespit edilmiştir. Tüm remineralizasyon materyallerinin beyaz nokta lezyonunun tedavisinde başarı ile kullanılabileceği gösterilmiştir. Lezyon alanlarının küçülmesinde en başarılı grubun 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2) olduğu bulunmuştur. Bu gruptan sonra en fazla alan küçülmesi 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) materyalinde görülmüştür. 'P11-4' (Grup 1) ve 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4), 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5) grupları ise beyaz nokta lezyon alanı küçülmesinde benzer etkinlik göstermiştir. '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7) ve 'CPP-ACP' (Grup 8) eşit ölçüde daha düşük alan küçülmesi göstermiş olup, en az değişiklik gösteren grup '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6) olmuştur.

2. Remineralizasyon ajanı uygulaması yapılmadan 1 ay süre ile yapay tükürük solüsyonunda bekletilen negatif kontrol grubu (Grup 9) örneklerinde VistaCam IX cihazı analizi ile elde edilen alan ölçümünde küçülme olmamıştır. DIAGNOcam cihazından elde edilen görüntülerde değişiklik saptanmamıştır. Vita EasyShade Spektrofotometre kullanılarak gerçekleştirilen renk analizinde de değişim gerçekleşmemiştir. SEM analizinde ise minör oranda remineralizasyon oluştuğu görülmüştür. Yapay tükürüğün 1 aylık süre içerisinde beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonuna çok düşük düzeyde katkısı olduğu gözlenmiştir.

3. Vita Easy Shade Spektrofotometre ile ölçülerek elde edilen renk değerlerinin, renk değişim sistemi kullanılarak yapılan analize göre biyomimetik yöntemle geliştirilen ve doğal diş yapısının taklit edilerek oluşturulan 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 4) grubunun renk maskelenmesinde en başarılı etkinliği gösterdiği tespit edilmiştir. 'Nano-HA Solüsyonu Sinterleme Sonrası' (Grup 3) ise diğer başarılı olan materyaldir. Beyaz nokta lezyonlarında renk değişimi gösteren gruplar yüksekten düşüğe

doğru sırasıyla; '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Santrifüj Öncesi' (Grup 6), 'P11-4 ve Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 5), 'Nano-HA Solüsyonu Santrifüj Öncesi' (Grup 2), '%2 Bor Katkılı Nano-HA Karışımı Sinterleme Sonrası' (Grup 7), 'CPP-ACP' (Grup 8) ve 'P11-4' (Grup 1)'tür. Grup 3 ve Grup 4'ün;1. haftadan, 4. haftaya kadar olan zaman periyodunda (grup içi karşılaştırma) lezyonların renk değişimi üzerinde gösterdikleri kamuflaj etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Grup 1, 2, 5, 6, 7 ve 8'de beyaz nokta lezyonlarında renk değişimi gerçekleşmiştir ve gruplar arasındaki renk değişimi anlamlı bulunmuştur. Ancak bu gruplarda remineralizasyon ajanlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi için belirlenen zaman periyodlarında gerçekleştirilen ölçümlerde (1. haftadan 4. haftaya kadar olan renk değişimi; grup içi karşılaştırma) istatistiksel olarak anlamlı bir renk değişimi tespit edilmemiştir. Bu materyallerin etkin renk değişiminin değerlendirilebilmesi için 1 aydan daha uzun süre uygulanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

4. VistaCam IX görüntülerinin Image J yazılım programıyla gerçekleştirilen alan ölçümü analizleri ve DIAGNOcam cihazı görüntülerinin değerlendirilmesi sonucunda, deneysel olarak oluşturulmuş Saf Hidroksisapatit gruplarının (Grup 2 ve Grup 3) alan küçülmesinde diğer gruplara göre daha hızlı ve yüksek değerde değişim gösterdikleri bulunmuştur.

5. SEM analizleri sonucunda, kullandığımız materyallerin BNL'nin yüzeyinde farklı özellikte remineralizasyon görüntüleri sergiledikleri, remineralizasyonun deneysel olarak oluşturulmuş Saf Hidroksisapatit (Grup 2 ve Grup 3), Bor-Nano-HA (Grup 6 ve Grup 7), P11-4-Nano-HA (Grup 4 ve Grup 5) ve P11-4 (Grup 1) gruplarında daha homojen olduğu, CPP-ACP (Grup 8) ve yapay tükürük (Grup 9) grubunda ise por yapılarının tam kapanmadığı tespit edilmiştir.

6. Laboratuvar ortamında oluşturduğumuz Nano-HA (Grup 2 ve Grup 3), P11-4-Nano-HA (Grup 4 ve Grup 5), Bor-HA (Grup 6 ve Grup 7) gruplarının SEM analizinde ve renk kamuflajında; CPP-ACP (Grup 8) ve yapay tükürüğe (Grup 9) göre daha üstün özellik göstermeleri, yakın gelecekte başarı ile kullanılabilecek yeni materyallerin ticari ürün haline gelebileceği düşüncesini güçlendirmektedir.

7. VistaCam IX cihazının düz yüzeyde oluşan beyaz nokta lezyonlarının klinik tanısında kullanılabilecek güvenilir bir yöntem olduğu belirlenmiştir. Ancak cihazın düz yüzeylerdeki beyaz nokta lezyonlarının mineral artış ve azalışını tespit etmek için kullanılan floresan özelliğinin yeterli seviyede duyarlı olmadığı saptanmıştır.

8. DIAGNOcam cihazının düz yüzeylerdeki beyaz nokta lezyonlarının klinik tanısında kalitatif tespit için güvenilir bir yöntem olduğu gözlenmiştir. Ancak kantitatif (sayısal) tespit yapma özelliği olmadığı görülmüştür.

9. SEM analizinin beyaz nokta lezyonlarında gerçekleşen değişikliklerin mikroskobik düzeyde incelenmesinin sağlanmasında ve remineralizasyonda oluşan yapıların tespit edilmesinde iyi bir analiz yöntemi olduğu belirlenmiştir.

10. Bu çalışma sonucunda; laboratuvar ortamında geliştirilen tüm materyallerin yapay tükürük ile karşılaştırılmasında remineralizasyon potansiyellerinin yüksek olduğu görülmüştür.

11. Araştırmamızda ilk defa Bor materyalinin Nano-HA ile birlikte kullanımının beyaz nokta lezyonları üzerine etkisi değerlendirilmiştir. SEM analizi, VistaCam IX görüntülerinin Image J yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilen alan ölçümü analizleri, DIAGNOcam cihazı görüntülerinin değerlendirilmesi ve Vita Easy Shade Spektrofotometre ile yapılan renk değişim analizleri sonucunda Bor materyalinin hidroksiapatit ile birlikte kullanımının remineralizasyon üzerine olumlu yönde etkisi olduğu gözlenmiştir. Literatürde yapılan ilk çalışma olması sebebiyle Bor materyalinin BNL üzerindeki etkisinin daha net gösterilebilmesi için bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gorelick L., Geiger A. M. and Gwinnett J.A. (1982). "Incidence of White Spot Formation after Bonding and Banding." *American Journal of Orthodontics* 81(2): 93–98.
2. Bishara E. S., and Ostby W. A. (2008). "White Spot Lesions: Formation, Prevention, and Treatment." *Seminars in Orthodontics* 14(3): 174–182.
3. Huang,S., Gao S., Cheng L. , and Yu. H (2011). "Remineralization Potential of Nano-Hydroxyapatite on Initial Enamel Lesions: An in Vitro Study." *Caries Research* 45(5): 460–468.
4. Bleek K. and Taubert A. (2013). "New Developments in Polymer-Controlled, Bioinspired Calcium Phosphate Mineralization from Aqueous Solution." *Acta Biomaterialia* 9(5): 6283–6321.
5. Shafiei F.,Hossein B.,G.,Farajollahi M.M.,Fathollah M.,Marjan B.,Tahereh K.,J. (2015). "Leucine-Rich Amelogenin Peptide (LRAP) as a Surface Primer for Biomimetic Remineralization of Superficial Enamel Defects: An in Vitro Study." *Scanning* 37(3): 179–185.
6. Aggeli A., Fytas G.,Vlasssopoulos D., McLeish B.,C.,T., Mawer P.J and Boden N. (2001). "Structure and Dynamics of Self-Assembling β-Sheet Peptide Tapes by Dynamic Light Scattering." *Biomacromolecules* 2(2): 378–388.
7. Kind L., Stevanovic S., Wuttig S., Wimberger S., Hofer J., Müller B. and Pieles U. (2017). "Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide." *Journal of Dental Research* 96(7): 790–797.
8. Pepla E., Besherat L. K., Palaia G., Tenore G., Migliau G. (2014). "Nano-Hydroxyapatite and Its Applications in Preventive, Restorative and Regenerative Dentistry: A Review of Literature." *Annali di Stomatologia*: 108–14.
9. Huang, B. S., Gao S. S., and Yu. H. Y. (2009). "Effect of Nano-Hydroxyapatite Concentration on Remineralization of Initial Enamel Lesion in Vitro." *Biomedical Materials* 4(3).
10. Rocha B. F.., Degrazia F. W., Balbinot G. S., Leitune V. C. B., Samuel S. M. W., Esparza M. A. G., Sauro S., Collares F. M. (2019). "Boron Nitride Nanotubes as Filler for Resin-Based Dental Sealants." *Scientific Reports* 9(1): 1–8.
11. Şen Ö. and Culha M. (2016). "Boron Nitride Nanotubes Included Thermally Cross-Linked Gelatin-Glucose Scaffolds Show Improved Properties." *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 138: 41–49.
12. Olszta M. J., Cheng X , Jee S. S., Kumar R, Kim Y. Y., Kaufman M. J., Douglas E. P., Gower L. B. (2007). "Bone Structure and Formation: A New Perspective." *Materials Science and Engineering R: Reports* 58(3–5): 77–116.
13. Palmer L. C., Newcomb C. J., Kaltz S. R., Spoerke E. D. and Stupp S. I. (2008). "Biomimetic Systems for Hydroxyapatite Mineralization Inspired by Bone and Enamel." *Chemical Reviews* 108(11): 4754–4783.
14. Simmer P. J. and Fincham A. G. (1995). "Molecular Mechanisms of Dental Enamel Formation." *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 6(2): 84–108.
15. Kerebel B., Daculsi G., and Kerebel. L. M. (1979). "Ultrastructural Studies of Enamel Crystallites." *Journal of Dental Research* 58(Spec Issue B): 844–851.
16. Swancar R. J., Scott D. B., and Njemirovskij Z. (1970). "Studies on the Structure of Human Enamel by the Replica Method." *Journal of Dental Research* 49(5): 1025–1033.
17. Berkovitz B.K.B, Holland R.G. and B. M. J.(2002). "*Oral Anatomy,Histology and Embryology*". (3rd ed.) Elsevier Mosby. Edinburg.
18. Poole G.F. D. and Brooks A. W. (1961). "The Arrangement of Crystallites in Enamel Prisms." *Archives of Oral Biology* 5(1): 14–26.
19. Bingbing A., Wang R., and Zhang D. (2012). "Role of Crystal Arrangement on the Mechanical Performance of Enamel." *Acta Biomaterialia* 8(10): 3784–3793.
20. Simmons M. L., Al-Jawad M, Kilcoyne SH, Wood DJ. (2011). "Distribution of Enamel Crystallite Orientation through an Entire Tooth Crown Studied Using Synchrotron X-Ray Diffraction." *European Journal of Oral Sciences* 119(1): 19–24.
21. Al-Jawad M. Steuwerb A., Kilcoynec S. H., Shorea R. C., Cywinskid R., Wood D. J.(2007). "2D Mapping of Texture and Lattice Parameters of Dental Enamel." *Biomaterials* 28(18): 2908–2914.
22. Al-Jawad M., Anderson P. (2014). *Biomineralization and Biodemineralization of Ename; Handbook of Biomaterials*.
23. Klein, P. J., Schöller M., and Frank R. M. (1982). "Soluble and Insoluble Proteins of Normal Human Mature Enamel." *Archives of Oral Biology* 27(2): 133–139.

24. Açil Y., Mobasseri A. E., Warnke P. H., Terheyden H., Wiltfang J., Springer I. (2005). "Detection of

Mature Collagen in Human Dental Enamel." *Calcified Tissue International* 76(2): 121–126.
25. Heymann C. G., and Grauer D. (2013). "A Contemporary Review of White Spot Lesions in Orthodontics." *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* 25(2): 85–95.
26. Øgaard, B. (1989). "Prevalence of White Spot Lesions in 19-near-Olds: A Study on Untreated and Orthodontically Treated Persons 5 Years after Treatment." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 96(5): 423–427.
27. Darling, I. A. (1961). "The Selective Attack of Caries on the Dental Enamel." *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 29(July): 354–369.
28. Featherstone J.D.B. (2000). "The Science and Practice of Caries Prevention." *Journal of the American Dental Association* 131(7): 887–899.
29. Silverstone M. L., Johnson N. W., Hardie J.M. , and Williams D.A. R. (1981). "Enamel Caries." In *Dental Caries: Aetiology, Pathology and Prevention*, London: Macmillan Education UK, 133–161.
30. Nanci (2012). "Enamel,Composition,Formation and Structure." In *Ten Cate's Oral Histology, Devolopment,Structure and Function*, New York: Mosby Elsevier, 141–190.
31. Kidd M.A. E. 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* 83(SPEC. ISS. C).
32. Farshad R., Sadeghi M., and Mozaffari H. R.(2017). "Efficacy of Fluoride Varnish for Prevention of White Spot Lesions during Orthodontic Treatment with Fixed Appliances: A Systematic Review Study." *Biomedical Research and Therapy* 4(08): 1513.
33. Cochrane J. N. and Reynolds E. C. (2012). "Calcium Phosphopeptides Mechanisms of Action and Evidence for Clinical Efficacy." *Advances in dental research* 24(2): 41–47.
34. Gugnani N., Pandit K. I., Srivastava N., Gupta M., Sharma M. (2011). "International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): A New Concept." *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 4(2): 93–100.
35. Ritter V. A., Boushell L. W., Walter R. (2019) "Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry" (7th. ed.) Esevier. US.
36. Scheie A. A., Arneberg P, and Krogstad O. (1984). "Effect of Orthodontic Treatment on Prevalence of Streptococcus Mutans in Plaque and Saliva." *European Journal of Oral Sciences* 92(3): 211–217.
37. Hallgren A., Oliveby A. and Twetman S. (1992) "Caries Associated Microflora in Plaque from Orthodontic Appliances Retained with Glass Ionomer Cement." *European Journal of Oral Sciences* 100(3): 140–143.
38. Becker M. R., Paster B. J., Leys E. J., Moeschberger M. L., Kenyon S.G., Galvin J. L., Boches S. K., Dewhirst F.E. and Griffen A.L. (2002). "Molecular Analysis of Bacterial Species Associated with Childhood Caries." *Journal of Clinical Microbiology* 40(3): 1001–1009.
39. Øgaard B.,Rolla G., Arends J. and Cate ten M. (1988). "Appliances and Enamel Demine ~ Alixation." *In Vitro*.
40. Jurelaa A., Repicb D., Pejdab S., Juricc H. ; Vidakovica R., Maticd I., Bosnjak A. (2013). "The Effect of Two Different Bracket Types on the Salivary Levels of S Mutans and S Sobrinus in the Early Phase of Orthodontic Treatment The Effect of Two Different Bracket Types on the Salivary Levels of S Mutans and S Sobrinus in the Early Phase of Ortho." *Angle Orthodontist* 83(July).
41. Zaghrisson B. U., and ZACHRISSON S. (1971). "Caries Incidence and Oral Hygiene during Orthodontic Treatment." *European Journal of Oral Sciences* 79(4): 394–401.
42. Stratemann W. M. and Shannon I. L. (1974). "Control of Decalcification in Orthodontic." *American Journal of Orthodontics* September.
43. Bjørn Øgaard B., Larsson E., DDS, Henriksson T., Birkhed D. and Bishara S. E. (2001). "Effects of Combined Application of Antimicrobial and Fluoride Varnishes in Orthodontic Patients." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 120(1): 28–35.
44. Boersma J. G., Van der Veen M.H., Lagerweij M. D., Bokhout B., Prahl-Andersen B. (2005). "Caries Prevalence Measured with QLF after Treatment with Fixed Orthodontic Appliances: Influencing Factors." *Caries Research* 39(1): 41–47.
45. Pont B. H., Özcan M., Bagis B., and Ren Y. (2010). "Loss of Surface Enamel after Bracket Debonding: An in-Vivo and Ex-Vivo Evaluation." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 138(4): 387.e1-387.e9.
46. Bonetti G. A., Zanarini M., Parenti S. I., Lattuca M., Marchionni S. and Gattoe M. R. (2011). "Evaluation of Enamel Surfaces after Bracket Debonding: An in-Vivo Study with Scanning Electron Microscopy." *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 140(5): 696–702.
47. Manfred L.; Covell D. A. ; Crowe J. J. ; Tufekci E.; Mitchell J. C.(2013). "A Novel Biomimetic Orthodontic Bonding Agent Helps Prevent White Spot Lesions Adjacent to Brackets." *Angle Orthodontist*

83(1): 97–103.
48. Krishnan V., Bhatia A., and Varma H. (2016). “Development, Characterization and Comparison of Two Strontium Doped Nano Hydroxyapatite Molecules for Enamel Repair/Regeneration.” *Dental Materials* 32(5): 646–659.
49. Noble J., Cassolato S., Karaikos N. and Wiltshire WA. (2009). “Point Care. Preventive and Interceptive Measures for Improving and Maintaining Good Oral Hygiene and Cariogenic Control in Orthodontic Patients.” *J Can Dent Assoc* 75(6): 441–446.
50. Chapman J. A., Roberts W. E., Eckert G. J., Kula K. S.and Cabezase C. G.(2010). “Risk Factors for Incidence and Severity of White Spot Lesions during Treatment with Fixed Orthodontic Appliances.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 138(2): 188–194.
51. Sudjalim R. T., Woods M. G. and Manton J. D. (2006). “Prevention of White Spot Lesions in Orthodontic Practice: A Contemporary Review.” *Australian Dental Journal* 51(4): 284–289.
Kamna Srivastava, Tripti Tikku, Rohit Khanna and Kiran Sachan
52. Srivastava K., Tikku T., Khanna R. and Sachan K. (2013). “Risk Factors and Management of White Spot Lesions in Orthodontics.” *Journal of Orthodontic Science* 2(2): 43.
53. Øgaard B., Gjermo P. and Rølla G. (1980). “Plaque-Inhibiting Effect in Orthodontic Patients of a Dentifrice Containing Stannous Fluoride.” *American Journal of Orthodontics* 78(3): 266–272.
54. De Moura S. M., Simplício A. H. M. and Cury J. A.(2006). “In-Vivo Effects of Fluoridated Antiplaque Dentifrice and Bonding Material on Enamel Demineralization Adjacent to Orthodontic Appliances.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 130(3): 357–363.
55. O’Reilly M. M. and Featherstone J. D. B. (1987). “Demineralization and Remineralization around Orthodontic Appliances: An in Vivo Study.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 92(1): 33–40.
56. Brudevold F., Steadman T., Spinelli M. A., Amdur B. H. and Grbn P. (1963). “A Study of Zinc in Human Teeth.” *Archives of Oral Biology* 8(2): 135–144.
57. Reza F. and Ebrahimpour L. (2014). “Evaluation of Acquired Acid Resistance of Enamel Surrounding Orthodontic Brackets Irradiated by Laser and Fluoride Application.” *Lasers in Medical Science* 29(6): 1793–1798.
58. Benson E. P., Pender N. and Susan H. M. (2003). “Quantifying Enamel Demineralization from Teeth with Orthodontic Brackets” - A Comparison of Two Methods. Part 2: Validity. *European Journal of Orthodontics* 25(2): 159–165.
59. Geiger M.A., Gorelick L., Gwinnett A. J. and Griswold P. G. (1988). “The Effect of a Fluoride Program on White Spot Formation during Orthodontic Treatment.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 93(1): 29–37.
60. Zabokova E., Popovska L., Kapusevska B., Stefanovska E. (2014). “White Spot Lesions : Prevention and Management During the Orthodontic” . *Sciendo de Gruyter* 35(2): 161–168.
61. Vivaldi G. R., Demito C. F., Bowman S. J. and Ramos A. L. (2006). “The Effectiveness of a Fluoride Varnish in Preventing the Development of White Spot Lesions.” *World journal of orthodontics* 7(2): 138–144.
62. Gontijo L., Cruz R.A., and Brandãeo P. R. G. (2007). “Dental Enamel around Fixed Orthodontic Appliances after Fluoride Varnish Application.” *Brazilian Dental Journal* 18(1): 49–53.
63. Azarpazhooh A. and Limeback H. (2008). “Clinical Efficacy of Casein Derivatives a Systematic Review of the Literature.” *Journal of the American Dental Association* 139(7): 915–924.
64. Wilson D.A., Groffman D. M. and Kuhn. T. A.(1985). “The Release of Fluoride and Other Chemical Species from a Glass-Ionomer Cement.” *Biomaterials* 6(6): 431–433.
65. Lee S. M., Kim I. R., Park B. S. , Lee J. D., Ko C.C.,Son W.S. and Kim Y.I. (2017). “Remineralization Property of an Orthodontic Primer Containing a Bioactive Glass with Silver and Zinc.” *Materials* 10(11).
66. Brown M. L.; Davis H. B., Tufekci E.; Crowe J.J., Covell D. A., Mitchell J. C. (2011). “Ion Release from a Novel Orthodontic Resin Bonding Agent for the Reduction and/or Prevention of White Spot Lesions An in Vitro Study.” *Angle Orthodontist* 81(6): 1014–1120.
67. Karabekiroğlu S., Ünlü N., KÜÇÜKYILMAZ E. ,Şener S. , Botsali M.S. and Malkoç S. (2017). “Treatment of Post-Orthodontic White Spot Lesions with CPP-ACP Paste: A Three Year Follow up Study.” *Dental Materials Journal* 36(6): 791–797.
68. Robertson M. A., How Kau C., English J. D., Lee R. P., Powers J.and Nguyen J. T. (2011). “MI Paste Plus to Prevent Demineralization in Orthodontic Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 140(5): 660–668.
69. Huang G. J., Chiang B. R., Mills B. E., Shalchi S., Spiekerman C., Korpak A. M., Starrett J. L., Greenlee G. M., Drangsholt R. J. and Matunas J. C. (2005). 2008. “Effectiveness of MI Paste Plus and PreviDent Fluoride Varnish for Treatment of White Spot Lesions: A Randomized Controlled Trial.” *Bone*

23(1): 1–7.
70. Gizani S., Petsi G., Twetman S., Caroni C., Makou M. and Papagianoulis L. (2016). “Effect of the Probiotic Bacterium Lactobacillus Reuteri on White Spot Lesion Development in Orthodontic Patients.” *European Journal of Orthodontics* 38(1): 85–89.
71. Sheelagh R., Chadwick B. and Treasure E. (2010). “Fluoride-Containing Orthodontic Adhesives and Decalcification in Patients with Fixed Appliances: A Systematic Review.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 138(4): 390.e1-390.e8.
72. Benson P. E., Millett D. T., Dyer F., Parkin N.,Vine R.S. (2005). “Fluorides, Orthodontics and Demineralization: A Systematic Review.” *Journal of Orthodontics* 32(2): 102–114.
73. 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.
74. Banks P. A., Chadwick S. M., Asher-McDade C., and Wright J. L.(2000). “Fluoride-Releasing Elastomerics - A Prospective Controlled Clinical Trial.” *European Journal of Orthodontics* 22(4): 401–407.
75. Ismail A I (2004). “Visual and Visuo-Tactile.” *Journal of dental education* 83: 56–66.
76. Ekstrand K. R., Martignon S., Ricketts D. J. N., and Qvist V. (2007). “Detection and Activity Assessment of Primary Coronal Caries Lesions: A Methodologic Study.” *Operative Dentistry* 32(3): 225–235.
77. Shoaib L., Deery C., Ricketts D. N. J. and Nugent Z. J. (2009). “Validity and Reproducibility of ICDAS II in Primary Teeth.” *Caries Research* 43(6): 442–448.
78. Pretty I. A. (2006). “Caries Detection and Diagnosis: Novel Technologies.” *Journal of Dentistry* 34(10): 727–739.
79. Pretty I. A. and Ellwood R. P. (2013) “The Caries Continuum: Opportunities to Detect, Treat and Monitor the Re-Mineralization of Early Caries Lesions.” *Journal of Dentistry* 41(SUPPL. 2): 12–21.
80. Gmür R., Giertsen E., Van Der Veen M. H., Jong E. J., Ten Cate J. M., Guggenheim B. (2006). “In Vitro Quantitative Light-Induced Fluorescence to Measure Changes in Enamel Mineralization.” *Clinical Oral Investigations* 10(3): 187–195.
81. Jablonski-Momeni A., Liebegall F., Stoll R.,Gutenbrunner M. H., Pieper K.(2013). “Performance of a New Fluorescence Camera for Detection of Occlusal Caries in Vitro.” *Lasers in Medical Science* 28(1): 101–109.
82. Al-Khateebab S., Olivebya A., Josseiin de Jong E. D. and Mànssona B. A. (1997). “Laser Fluorescence Quantification of Remineralisation in Situ of Incipient Enamel Lesions: Influence of Fluoride Supplements.” *Caries Research* 31(2): 132–140.
83. Ebrahimi M. , Mehrabkhani M. ,Ahrari F. , Iman Parisay 1 , Jahantigh M. (2017). “The Effects of Three Remineralizing Agents on Regression of White Spot Lesions in Children: A Two-Week, Single-Blind, Randomized Clinical Trial.” *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 9(5): e641–648.
84. Marwa A. and Krejci I (2015). “DIAGNOcam--a Near Infrared Digital Imaging Transillumination (NIDIT) Technology.” *The international journal of esthetic dentistry* 10(1): 158–165.
85. El-Kholi A. N., Koheil S. A., and Ghoneim M. M. (2019). “Laser Diode Near-Infrared Transillumination (DIAGNOcam) As a Diagnostic Tool in Early Detection of Caries (in Vitro Study).” *Alexandria Dental Journal* 44(1): 64–69.
86. El-Kholi A. N., Koheil S. A., Ghoneim M. M. (2018). “Diagnosis of Early Carious Lesions Using Laser Diode Near- Infrared Transillumination (In Vitro Study).” *International Journal of Research Studies in Medical and Health Sciences* 3(11): 28–37.
87. Sataloff R. T., Johns M. M., and Karen M K. (2008). “The Disease and Its Clinical Management.” In Dental Caries, ed. Kidd Edwina. United Kingdom: Oxford, 49–50.
88. Vuokko A., Seppä L. and Hausen H. (2003). “Clinical Study of the Use of the Laser Fluorescence Device DIAGNOdent for Detection of Occlusal Caries in Children.” Caries Research 37(1): 17–23.
89. Attrill D. C. and Ashley P. F. (2001). “Occlusal Caries Detection in Primary Teeth: A Comparison of DIAGNOdent with Conventional Methods.” British Dental Journal 190(8): 440–443.
90. Cortés I., Enrique J., Terzic S., Company J.M.M. and Silla J.M. A. (2017). “Diagnostic Validity of ICDAS and DIAGNOdent Combined: An in Vitro Study in Pre-Cavitated Lesions.” Lasers in Medical Science 32(3): 543–548.
91. Baffi M., Rodrigues J. A., and Lussi A. (2012). “Traditional and Novel Caries Detection Methods.” Contemporary Approach to Dental Caries.
92. Longbottom C. and Huysmans M. C.D.N.J.M. (2004). “Electrical Measurements for Use in Caries Clinical Trials.” Journal of Dental Research 83(SPEC. ISS. C).
93. Korkut, B., Tağtekin D. A., 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.
94. Adeola A. A., Jarad F., Pender N. and Higham S. M. (2007). “Assessing the Efficacy of Denture Cleaners with Quantitative Light-Induced Fluorescence (QLF).” The European journal of prosthodontics and restorative dentistry 15(4): 165–170.
95. Kühnisch J., Ifland S., Tranæus S., Mansson B. A., Hickel R., Stösser L., Weltzien R. H. (2006). “Establishing Quantitative Light-Induced Fluorescence Cut-Offs for the Detection of Occlusal Dentine Lesions.” European Journal of Oral Sciences 114(6): 483–488.
96. Pereira A. C., Eggertsson H., Cabezas C. G., Zero D. T., Eckert G. J., Mialhe F. L. (2011). “Quantitative Light-Induced Fluorescence (QLF) in Relation to Other Technologies and Conventional Methods for Detecting Occlusal Caries in Permanent Teeth.” Brazilian Journal of Oral Sciences 10(1): 27–32.
97. Mattousch T. J.H., Van Der Veen M. H., and Zentner A. (2007). “Caries Lesions after Orthodontic Treatment Followed by Quantitative Light-Induced Fluorescence: A 2-Year Follow-Up.” European Journal of Orthodontics 29(3): 294–298.
98. Neuhaus K. W., Longbottom C., Ellwood R., and Lussi A. (2009). “Novel Lesion Detection Aids.” Monographs in Oral Science 21: 52–62.
99. Yanıkoğlu F.C., Öztürk F., Hayran O., Analoui M., Stookey G. K. (2000). “Detection of Natural White Spot Caries Lesions by an Ultrasonic System.” Caries Research 34(3): 225–232.
100. 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.
101. Ergin Ç. İlkit M., Gök Y, Özel M.Z., Çon A.H., Kabay N., Söyleyici S., Döğen A.(2013). “Fourier Transform Infrared Spectral Evaluation for the Differentiation of Clinically Relevant Trichophyton Species.” Journal of Microbiological Methods 93(3): 218–223.
102. Ghauch A., Deveau P. A., Jacob V. and Baussand P. (2006). “Use of FTIR Spectroscopy Coupled with ATR for the Determination of Atmospheric Compounds.” Talanta 68(4): 1294–1302.
103. Ogunyinka A., Palin W. M., Shortall A.C. and P. M. Marquis P. M. (2007). “Photoinitiation Chemistry Affects Light Transmission and Degree of Conversion of Curing Experimental Dental Resin Composites.” Dental Materials 23(7): 807–813.
104. Jürgen S and Flemming H. C. (1998). “FTIR-Spectroscopy in Microbial and Material Analysis.” International Biodeterioration and Biodegradation 41(1): 1–11.
105. Equilibria J.P. (2006). “Nanocrystalline Apatites: The Fundamental Role of Water.” Mineralogy Meets Medicine 508: 621–628.
106. Vernon-Parry K. D. 2000. “Microscopy : An Introduction.” III-Vs Review 13(4): 40–44.
107. Jälevik B., Dietz W. and J. G. Norén J. G. (2005). “Scanning Electron Micrograph Analysis of Hypomineralized Enamel in Permanent First Molars.” International Journal of Paediatric Dentistry 15(4): 233–240.
108. Zoran A. , Keros J., Buković D. and Azinović A. (2003). “SEM Analysis of Tooth Enamel.” Collegium Antropologicum 27(1): 381–386.
109. Worawongvasu R. (2015). “A Scanning Electron Microscopic Study of Enamel Surfaces of Incipient Caries.” Ultrastructural Pathology 39(6): 408–412.
110. Joiner A. (2004). “Tooth Colour: A Review of the Literature.” Journal of Dentistry 32(SUPPL.): 3–12.
111. Benson P. E., Shah A. A., and Willmot D. R. (2008). “Polarized versus Nonpolarized Digital Images for the Measurement of Demineralization Surrounding Orthodontic Brackets.” Angle Orthodontist 78(2): 288–293.
112. 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.
113. Ballard R. W., Hagan J. L., Phaup A. N., Sarkar N.,d Townsend J. A. and Armbruster P. C. (2013). “Evaluation of 3 Commercially Available Materials for Resolution of White Spot Lesions.” American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 143(4 SUPPL): 78–84.
114. Paravina R. D. (2009). “Performance Assessment of Dental Shade Guides.” Journal of Dentistry 37(SUPPL. 1): 15–20.
115. Dozi A., Kleverlaan C.J. ;Zohairy A.E, Feilzer A.J. and Khashayar G (2007). “Performance of Five Commercially Available Tooth Color-Measuring Devices.” Journal of Prosthodontics 16(2): 93–100.
116. Sproull R. C. (2001). “Color Matching in Dentistry. Part I. The Three-Dimensional Nature of Color.” Journal of Prosthetic Dentistry 86(5): 453–457.
117. Powers J.M., Paravina R.D. (2004). Esthetic Color Training in Dentistry. Elsevier Mosby.
118. Westland S. (2003). “Review of the CIE System of Colorimetry and Its Use in Dentistry.” Journal of Esthetic and Restorative Dentistry 15(SUPPL. 1): 5–12.

119. Toshihiro I., Tanimotob Y., Minamia N., Yamaguchia M., Kasaia K. (2015). “Color Stability of Laboratory Glass-Fiber-Reinforced Plastics for Esthetic Orthodontic Wires.” Korean Journal of Orthodontics 45(3): 130–135.
120. Qianqian P. and Westland S. (2018). “Tooth Color and Whitening – Digital Technologies.” Journal of Dentistry 74(April): S42–46.
121. Khurana R., Tredwin C. J., Weisbloom M. and Moles D. R. (2007). “A Clinical Evaluation of the Individual Repeatability of Three Commercially Available Colour Measuring Devices.” British Dental Journal 203(12): 675–680.
122. Kielbassa A. M., Schwarzbach N. J. B., Neumann K., rNat R. and Zantner C.,(2009). “In Vitro Comparison of Visual and Computer-Aided Pre- and Post-Tooth Shade Determination Using Various Home Bleaching Procedures.” Journal of Prosthetic Dentistry 101(2): 92–100.
123. Cochrane N. J., Cai F., Huq N. L., Burrow M. F., and Reynolds E. C. (2010). “Critical Review in Oral Biology & Medicine: New Approaches to Enhanced Remineralization of Tooth Enamel.” Journal of Dental Research 89(11): 1187–1197.
124. Ten Cate J. M. (1999). “Current Concepts on the Theories of the Mechanism of Action of Fluoride.” Acta Odontologica Scandinavica 57(6): 325–329.
125. Ekambaram M. Said S. N. B. M. and Yiu C. K. Y. (2017). “A Review of Enamel Remineralisation Potential of Calcium- and Phosphate-Based Remineralisation Systems.” Oral Health & Preventive Dentistry 15(5): 415–420.
126. Karlinsey R. L., MacKey A. C., Walker E. R. and Frederick K. E. 2010. “Surfactant-Modified β-TCP: Structure, Properties, and in Vitro Remineralization of Subsurface Enamel Lesions.” Journal of Materials Science: Materials in Medicine 21(7): 2009–2020.
127. Memarpour M., Soltanimehr E. and Sattarahmady N. (2015). “Efficacy of Calcium- and Fluoride-Containing Materials for the Remineralization of Primary Teeth with Early Enamel Lesion.” Microscopy Research and Technique 78(9): 801–806.
128. Abdoli E., Javadinejhad S., Khosravanifard B. (2015). “Comparison of Fluoride Uptake into Dental Enamel from Two Types of Sodium Fluoride Varnishes (In Vitro).” Journal of Research in Dental & Maxillofacial Sciences Comparison 11(4): 209–213.
129. Rirattanapong P., Vongsavan K., Saengsirinavin C. and Pornmahala T. (2014). “Effect of Fluoride Varnishes Containing Different Calcium Phosphate Sources on Mineralization of Initial Primary Enamel Lesions.” Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 45(6): 1503–1510.
130. Hicks J., Godoy F. G. and Catherine F. (2004). “Fluoride in the Dynamic Process of Demineralization And.” Biological factors in dental caries 28(3): 203–214.
131. Cross K. J., Huq N. L., Stanton D. P., Sum M., EReynolds E. C. (2004). “NMR Studies of a Novel Calcium, Phosphate and Fluoride Delivery Vehicle-AS1-Casein(59-79) by Stabilized Amorphous Calcium Fluoride Phosphate Nanocomplexes.” Biomaterials 25(20): 5061–5069.
132. 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.
133. Oliveira P. R. A., Barboza C. M., Barreto L. S. C. and Tostes M. A. (2020). “Effect of CPP-ACP on Remineralization of Artificial Caries-like Lesion: An in Situ Study.” Brazilian Oral Research 34: 1–10.
134. Deyhle H., Dziadowiec I., Kind L., Thalmann P., Schulz G. and Müller B. (2015). “Mineralization of Early Stage Carious Lesions In Vitro—A Quantitative Approach.” Dentistry Journal 3(4): 111–122.
135. 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): 426–430.
136. Brunton P. A., Davies R.P.W., Burke J. L., Smith A., Aggeli A., Brookes S.J. and Kirkham J. Brunton, (2013). “Treatment of Early Caries Lesions Using Biomimetic Self-Assembling Peptides-A Clinical Safety Trial.” British Dental Journal 215(4): 1–6.
137. Takahashi F. , Kurokawa H., Shibasaki S., Kawamoto R., Murayama R. and Miyazaki M.(2016). “Ultrasonic Assessment of the Effects of Self-Assembling Peptide Scaffolds on Preventing Enamel Demineralization.” Acta Odontologica Scandinavica 74(2): 142–147.
138. Sousa J. P., Carvalho R. G., Barbosa-Martins L. F., Torquato R. J. S., Mugnol K. C. U., Nascimento F. D., Tersariol I. L. S. and Puppin-Rontani R. M. (2019). “The Self-Assembling Peptide P 11 -4 Prevents Collagen Proteolysis in Dentin.” Journal of Dental Research 98(3): 347–354.
139. Li L., Pan H., Tao J., Xu X., Mao C., Gub X. and Tang R. (2008). “Repair of Enamel by Using Hydroxyapatite Nanoparticles as the Building Blocks.” Journal of Materials Chemistry 18(34): 4079–4084.
140. Tschoppe P., Zandim D. L., Martus P. and Kielbassa A. M. (2011). “Enamel and Dentine Remineralization by Nano-Hydroxyapatite Toothpastes.” Journal of Dentistry 39(6): 430–437.

141. Kim M.Y., Kwon H. K., Choi C. H. and B.I. Kim B. I. (2007). "Combined Effects of Nano-Hydroxyapatite and NaF on Remineralization of Early Caries Lesion." Key Engineering Materials 330–332: 1347–1350.
142. Roveri N., Battistella E., Bianchi C. L., Foltran I., Foresti E., Iafisco M., Lelli M.,Naldoni A., Palazzo B. and Rimondini L. (2009). "Surface Enamel Remineralization: Biomimetic Apatite Nanocrystals and Fluoride Ions Different Effects." Journal of Nanomaterials.
143. Ruiz I. J.,Enriquez U.V., Sawada T., Yamaguchi R. , Vilchis R.J.S., Luckie R. A. M. (2020). "Silver Nanoparticles in Orthodontics, a New Alternative in Bacterial Inhibition: In Vitro Study." Progress in Orthodontics 21(1).
144. Rosenbloom R.G., and Tinanoff N. (1991). "Salivary Streptococcus Mutans Levels in Patients before, during, and after Orthodontic Treatment." American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 100(1): 35–37.
145. Farahani A. B., Borzabadi E. and Lynch E. (2014). "Nanoparticles in Orthodontics, a Review of Antimicrobial and Anti-Caries Applications." Acta Odontologica Scandinavica 72(6): 413–417.
146. Monteiro D. R., Gorup L. F., Takamiya A. S., Filho A. C. R., Camargo E. R., Barbosa D. B. (2009). "The Growing Importance of Materials That Prevent Microbial Adhesion: Antimicrobial Effect of Medical Devices Containing Silver." International Journal of Antimicrobial Agents 34(2): 103–110.
147. Djokić S. S., and Burrell R. E. (1998). "Behavior of Silver in Physiological Solutions." Journal of The Electrochemical Society 145(5): 1426–1430.
148. Quirynen M, Marecluil M, Busscher HJ, Weerkamp AH, Darius PL and Van Steenberghe D (1990). "The Influence of Surface Free Energy and Surface Roughness on Early Plaque Formation: An in Vivo Study in Man." Journal of Clinical Periodontology 17(3): 138–144.
149. Rosenblatt, A., Stamford T. C. M. and Niederman R. (2009). "Silver Diamine Fluoride: A Caries 'Silver-Fluoride Bullet.'" Journal of Dental Research 88(2): 116–125.
150. Zhi Q. H., Lo E. C. M. and Kwok A.C.Y. (2013). "An in Vitro Study of Silver and Fluoride Ions on Remineralization of Demineralized Enamel and Dentine." *Australian Dental Journal* 58(1): 50–56.
151. Mahendra R., Yadav A. and Gade A. (2009). "Silver Nanoparticles as a New Generation of Antimicrobials." Biotechnology Advances 27(1): 76–83.
152. Ferreira T. H., Marino A., Rocca A., Liakos I., Nitti S., Athanassiou A., Mattoli V., Mazzolai B., Sousa E. M. B., Ciofani G., (2015). "Folate-Grafted Boron Nitride Nanotubes: Possible Exploitation in Cancer Therapy." International Journal of Pharmaceutics 481(1–2): 56–63.
153. Cunha D. A., Rodrigues N.S., Souza L. C., Lomonaco D., Rodrigues F. B., Degrazia F. W., Fabrício M., Collares F. M., Sauro S. and Saboia V.P.A. (2018). "Physicochemical and Microbiological Assessment of an Experimental Composite Doped with Triclosan-Loaded Halloysite Nanotubes." Materials 11(7).
154. Ying C., Zou J., Campbell S. J. and Caer G. L. 2004. "Boron Nitride Nanotubes: Pronounced Resistance to Oxidation." Applied Physics Letters 84(13): 2430–2432.
155. Lahiri D., Singh V., Keshri A. K., Seal S. and Agarwal (2011). "Apatite Formability of Boron Nitride Nanotubes." Nanotechnology 22(20).
156. Kamal D., Hassanein H., Elkassas D. and Hamza H. (2020). "Complementary Remineralizing Effect of Self-Assembling Peptide (P11-4) with CPP-ACPF or Fluoride: An in Vitro Study." Journal of Clinical and Experimental Dentistry 12(2): 161–168.
157. Kumta P. N. Sfeir C., Lee D. H., Olton D.,Choi D.(2005). "Nanostructured Calcium Phosphates for Biomedical Applications: Novel Synthesis and Characterization." Acta Biomaterialia 1(1): 65–83.
158. Klemp T. J. and Scott G. D. (1996). "United States Patent (19)."
159. Albayrak O., Oncel C., Tefek M. and Altintas S. (2007). "Effects of Calcination on Electrophoretic Deposition of Naturally Derived and Chemically Synthesized Hydroxyapatite." Reviews on Advanced Materials Science 15(1): 10–15.
160. Albayrak Ö. (2008). "Hydroxyapatite Coating on Tİ and Tİ6AL4V Substrates by Using Electrophoretic Deposition Method." Boğaziçi University.
161. Albayrak Ö. and Uğurlu M. (2016). "Bor Katkili Hidroksiapatit Üretimi ve Karakterizasyonu: Bor Orani ve Sinterleme Sicakliğinin Yapi ve Mekanik Özellikler Üzerindeki Etkisi." Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University 31(3): 749–761.
162. Albayrak O. (2016). "Structural and Mechanical Characterization of Boron Doped Biphasic Calcium Phosphate Produced by Wet Chemical Method and Subsequent Thermal Treatment." Materials Characterization 113: 82–89.
163. Ezan E. (2019). "Bor Katkili Bifazik Kalsiyum Fosfat Üretiminde Sinterleme Süresinin Yapi ve Mekanik Özellikler Üzerindeki Etkisi Yüksek Lisans Tezi." Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
164. Polydorou O.,Wirsching M., Wokewitz M. and Hahn P. (2013). "Three-Month Evaluation of Vital Tooth Bleaching Using Light Units-a Randomized Clinical Study." Operative Dentistry 38(1): 21–32.

165. ParameswaranV., Anilkumar S., Lylajam S., Rajesh C., Narayan V. (2016). “Comparison of Accuracies of an Intraoral Spectrophotometer and Conventional Visual Method for Shade Matching Using Two Shade Guide Systems.” Journal of Indian Prosthodontist Society 16(4): 352–358.
166. Sanjukta D. and Chana S. (2015). “Biomaterials in Relation to Dentistry.” Frontiers of oral biology 17: 1–12.
167. Momeni A. J. and Gutenbrunner M. H. (2014). “Efficacy of the Self-Assembling Peptide P11-4 in Construct- Ing a Remineralization Scaffold on Artificially-Induced Enamel Lesions on Smooth Surfaces Wirksamkeit.” Journal of Orofacial Orthopedics 75(3): 175–190.
168. Schmidlin P., Zobrist K., Attin T. and Wegehaupt F. (2016). “In Vitro Re-Hardening of Artificial Enamel Caries Lesions Using Enamel Matrix Proteins or Self-assembling Peptides.” Journal of Applied Oral Science 24(1): 31–36.
169. Kwee B. J. and Mooney D. J. (2017). “Biomaterials for Skeletal Muscle Tissue Engineering.” Current Opinion in Biotechnology 47: 16–22.
170. Nebu P. (2019). “State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries Management.” Caries Research 53(3): 284–295.
171. Amaechi B. T. and Higham S. M. (2001). “In Vitro Remineralisation of Eroded Enamel Lesions by Saliva.” Journal of Dentistry 29(5): 371–376.
172. Furuse A. Y., Neto C. F., Guimarães G. M. F., Terrabuio B. R., Rizzante F. A. P.,Wang L. (2020). “Color Evaluation of White Spot Lesions Treated with Resin Infiltration after Water or Grape Juice Storage.” Brazilian Journal of Oral Sciences 19: 1–12.
173. Russotto F., Tirone F., Salzano S., Borga F. C. , Paolino D. , Ferraro A. and Botasso S. (2016). “Clinical Evaluation of Near-Infrared Light Transillumination (NIRT) as an Interproximal Caries Detection Tool in a Large Sample of Patients in a Private Practice.” Journal of Radiology and Imaging 1(1): 1–5.
174. Takorova M. M., Panov V. and Anastasova R. 2016. “Effectiveness of Near-Infrared Transillumination in Early Caries Diagnosis.” Biotechnology and Biotechnological Equipment 30(6): 1207–1211.
175. Simon J. C., Lucas S. A., Robert C. Lee, Darling C. L., Staninec M., Vaderhobli R., Pelzner R., Fried D. (2016). “Near-Infrared Imaging of Secondary Caries Lesions around Composite Restorations at Wavelengths from 1300-1700-Nm.” Dental Materials 32(4): 587–595.
176. Van der Veen M.H. (2015). “Detecting Short-Term Changes in the Activity of Caries Lesions with the Aid of New Technologies” Curr Oral Health Rep. 2:102-109
177. Stoll R., Klein B. U., Giacomin P., Loukas A., Momeni A. J. (2015). “In Vivo Assessment of Caries Excavation with a Fluorescence Camera Compared to Direct Bacteriological Sampling and Quantitative Analysis Using Flow Cytometry.” Lasers in Medical Science 30(2): 843–849.
178. Momeni A. J., Jablonski B. and Lippe N. (2017). “Clinical Performance of the Near-Infrared Imaging System VistaCam IX Proxi for Detection of Approximal Enamel Lesions.” Nature Publishing Group.
179. Milly H., Festy F., Watson T. F., Thompson I., Banerjee A., (2014). “Enamel White Spot Lesions Can Remineralise Using Bio-Active Glass and Polyacrylic Acid-Modified Bio-Active Glass Powders.” Journal of Dentistry 42(2).
180. 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 42(4): 466–474.
181. Sindhura V., Uloopi K.S., Vinay C., 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(September): 352–356.
182. Naveed N. and Sabapathy K. (2020). “Treatment Of White Spot Lesions Post Fixed Orthodontic Therapy.” European Journal of Molecular & Clinical Medicine 07(08): 2020.
183. Sundararaj D., Venkatachalapathy S., Tandon A. and Pereira A. (2015). “Critical Evaluation of Incidence and Prevalence of White Spot Lesions during Fixed Orthodontic Appliance Treatment: A Meta-Analysis.” Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry 5(6): 433.
184. Khalaf K. (2014). “Factors Affecting the Formation, Severity and Location of White Spot Lesions during Orthodontic Treatment with Fixed Appliances.” Journal of Oral and Maxillofacial Research 5(1): 1–10.
185. Richter A. E., Arruda A. O., Peters M. C., and Sohn W. (2011). “Incidence of Caries Lesions among Patients Treated with Comprehensive Orthodontics.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 139(5): 657–664.
186. Igiel C., Lehmann K. L. Ghinea R., Weyhrauch M., Hangx Y., Scheller H., Paravina R. D. (2017). “Reliability of Visual and Instrumental Color Matching.” Journal of Esthetic and Restorative Dentistry 29(5): 303–308.

187. Torres C. R. G. , Borges A. B., Torres L. M. S. ,Gomes I. S., 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.
188. Torlakovic L. ,Olsen I, Petzold C., Tiainen H., Øgaard B. (2012). "Clinical Color Intensity of White Spot Lesions Might Be a Better Predictor of Enamel Demineralization Depth than Traditional Clinical Grading." American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 142(2): 191–198.
189. Muntean A., Sava S., Delean A. G., Mihailescu A. M., Dumitrescu L. S.,Moldovan M. and Festila D. G. (2019). "Toothpaste Composition Effect on Enamel Chromatic and Morphological Characteristics: In Vitro Analysis." Materials 12(16): 1–14.
190. Kim Y., Son H. H. , Yi K., Kim H. Y., Ahn J., Chang J. (2013). "The Color Change in Artificial White Spot Lesions Measured Using a Spectroradiometer." Clinical Oral Investigations 17(1): 139–146.
191. Üstün N. and Aktören O. (2019). "Analysis of Efficacy of the Self-Assembling Peptide-Based Remineralization Agent on Artificial Enamel Lesions." Microscopy Research and Technique 82(7): 1065–1072.
192. Lo E. C. M., Zhi Q.H. and Itthagarun A. 2010. "Comparing Two Quantitative Methods for Studying Remineralization of Artificial Caries." Journal of Dentistry 38(4): 352–359.
193. Momeni A. J., Steiner H. K., Gutenbrunner M. H., Jablonski B., Jaquet W., 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.
194. Ferrazzano G. F., Cantile T., İngenito A., Chianese L., Quarto M. (2007). "New Strategies in Dental Caries Prevention: Experimental Study on Casein Phosphopeptides." European Journal of Paediatric Dentistry 8(4): 183–187.
195. Babaji P., Melkundi M., Bhagwat P. and Mehta V. (2019). "An in Vitro Evaluation of Remineralizing Capacity of Self-Assembling Peptide (SAP) P11-4 and Casein Phosphopeptides-Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP) on Artificial Enamel." Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada 19(1): 10–16.
196. Kamath P., Nayak R., Kamath S. U., Pai D. (2017). "A Comparative Evaluation of the Remineralization Potential of Three Commercially Available Remineralizing Agents on White Spot Lesions in Primary Teeth: An in Vitro Study." Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry | 13(December).
197. Lv K. L., Zhang J., Meng X. and Li X. (2007). "Remineralization Effect of the Nano-HA Toothpaste on Artificial Caries." Key Engineering Materials 330–332: 267–270.
198. Kamath P., Nayak R., Kamath S. U., Pai D. (2017). "A Comparative Evaluation of the Remineralization Potential of Three Commercially Available Remineralizing Agents on White Spot Lesions in Primary Teeth: An in Vitro Study." Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry | 13(December).
199. King N. M., Itthagarun A., and Cheung. M. (2006). "Remineralization by Nanohydroxyapatite-Containing Dentifrice: A PH Cycling Study Using Slurry." Journal of Dental Research 85
200. Sfeir C., Lee D., Li J., Zhang X., Boskey A. L. and Kumta P.N. (2011). "Expression of Phosphophoryn Is Sufficient for the Induction of Matrix Mineralization by Mammalian Cells." *Journal of Biological Chemistry* 286(23): 20228–20238.
201. Stookey G. K. (2008). "The Effect of Saliva on Dental Caries." *Journal of the American Dental Association* 139: 11-17.

EK

Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 07/05/2020-E.14529

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926-050.03.04
Konu : Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu (20/139)

Sayın Prof. Dr. Şeniz Karaçay

Kurulumuza değerlendirilmek üzere sunulan, 20/139 kayıt numaralı, ***"Ortodontik Tedavi Sırasında Görülen Beyaz Nokta Lezyonlarının Biyomimetik Materyallerle Tedavisinin De erlendirilmesi"*** başlıklı proje önerisi kurulumuzun 24.04.2020 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve etik açıdan uygun bulunmuştur. İlgili kurul kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN
Başkan

Ek: Kurul Kararı

06/05/2020 Sekreter — Arş.Gör. Ronayı COŞKUN
07/05/2020 Başkan Yardımcısı — Prof. Dr. Günseli GÜVEN POLAT

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon:0216 346 36 38 Faks0216 346 36 40
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Arş.Gör.Ronayı COŞKUN
Unvanı: Sekreter

ÖZ GEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Esra Tunalı

Doğum yeri ve tarihi uyruğu:Ankara, 02.03.1979, Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Yabancı dili: İngilizce

E-posta adresi: esrauclertunali@gmail.com

II- Eğitimi

2017-2021: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Ana Bilim Dalı Doktora Öğrencisi

2010-2012: Beykent Üniversitesi İletişim Fakültesi Sağlık Yöneticiliği Yüksek Lisansı

1997-2002: Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

III- Ünvanları

2016-2017: Benimle Gülümse Projesi Koordinatörü ve Yürütücüsü

2014-2016: Kalite Koordinatörü, Sağlık Bakanlığı Kalite Değerlendiricisi (Ekip Sorumlusu), AR-GE Birimi Sorumlu Uzmanı, Yoğun Bakım Hizmetleri Birimi Sorumlu Uzmanı, Yatırım Planlama Birimi Sorumlu Uzmanı, Strateji Planlama ve Geliştirme Birimi Sorumlu Uzmanı, Ağız ve Diş Sağlığı Hizmetleri Sorumlu Uzmanı, Engellilere Yönelik Sağlık Hizmetleri Sorumlu Uzmanı

2012-2014: Kalite Koordinatörü, Engellilere Yönelik Sağlık Hizmetleri Sorumlu Uzmanı, Sağlık Bakanlığı Kalite Değerlendiricisi

2010-2012: Kartal Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi Başhekim Yardımcısı, Kalite Direktörü

2002-2009: Klinisyen diş hekimi

IV- Mesleki Deneyimi

2016-2017: 2016 Yılı Çocuklar ve Gençler Mali Destek Programı kapsamında İstanbul Kalkınma Ajansının 584.000 TL hibe destekli (TR10/16/ÇGE/0062) Benimle Gülümse Projesi yürütücülüğü ve koordinatörü,

2014-2016: Pendik Diş Hastanesi (101 diş üniti, 1 genel anestezi ameliyathanesi ve 5 hasta yatağı) kurucu diş hekimi, Sağlık Bakanlığı Kalite Değerlendiriciliği, Kalite Koordinatörlüğü, Engelli Hastaların Ağız ve Diş Sağlığı

2012-2014: Sultanbeyli Derviş Ali Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi kurucu diş hekimi (20 diş üniti), Kalite Değerlendiriciliği, Kalite Koordinatörlüğü, Engelli Hastaların Ağız ve Diş Sağlığı

2011-2012: Satın alma, kalite ve hasta hakları

2010-2011: Kalite ve hasta hakları

2004-2009: İç kalite tetkikçisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Ortodonti Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Uluslararası makale:

Evaluation of children with disabilities: BMI indicators and difficulties, experienced by parents; ESCI 2021, 'Annals of Clinical and Analytical Medicine'

Uluslararası Bildiri:

TOD 2021 sözel bildiri, 'Serebral Palsi'li Çocuklarda Koruyucu ve Durdurucu Ortodontik Tedavinin Önemi'

TOD 2021 sözel bildiri, 'Beyaz Nokta Lezyonlarının Tedavisinde P11-4 ve CPP-ACP'nin Etkinliğinin İncelenmesi'

IAPD 2018 sözel bildiri, 'Special Oral Health Management in Babies and Children with Disabilities'

7.Uluslararası Cerebral Palsy ve Gelişimsel Bozukluklar Kongresi 2018, davetli konuşmacı

Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi 2014, 'Protez Hizmetleri Kalitesi İle Performansa Dayalı Ek Ödeme Sisteminin İlişkisi'

Uluslararası Sağlıkta Performans ve Kalite Kongresi, 2014, ‘Kartal Ağız Ve Diş Sağlığı Merkezinde Yeni Bir İndikatör Sisteminin Bulunması, Geliştirilmesi ve Klinik Uygulaması’

IADR 2012 Brezilya, sözel bildiri, ‘Internet as an Area of Application for Preventive Dentistry’

IADR 2011 Seattle, sözel bildiri, Effectiveness of Infant Oral Health Care Education for Parents’

Ulusal Bildiri:

8. Cerebral Palsy ve Gelişimsel Bozukluklar Kongresi 2021, Serebral Palsi (SP) ile Ortodontik Bozukluklar Arasındaki Çift Yönlü İlişki

8. Cerebral Palsy ve Gelişimsel Bozukluklar Kongresi 2021,Serabral Palsi’li (SP) Çocuklarda Kişiye Özel Ağız Bakım Planı ve Eğitimi

Poster:

2019, TDB Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, ‘Surgical Management of Odontogenic Myxoma Associated with Impacted Teeth’

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Ödüller Projeler Patentler:

4. Sağlıkta Kalite ve Güvenlik Ödüllleri; SKS (Sağlıkta Kalite Standartları) En İyi Araştırma ve Bilimsel Yayın Ödülü, 2014 ‘Protez Hizmetleri Kalitesi İle Performansa Dayalı Ek Ödeme Sisteminin İlişkisi’,

TOD 2021 Orhan Okyay Sözel Bildiri 2.’lik Ödülü ‘Serebral Palsi’li Çocuklarda Koruyucu ve Durdurucu Ortodontik Tedavinin Önemi’

Davetli Konuşmacı ve Panelist

İstanbul Sağlık ve Sosyal Hizmetler Daire Başkanlığı Engelliler Müdürlüğü, ‘Down Sendromlular için Geleceği Planlama Çalıştayı’, ‘Tanı ve Tedavi Masası’ 2015, davetli konuşmacı,

İstanbul Sağlık ve Sosyal Hizmetler Daire Başkanlığı Engelliler Müdürlüğü, ‘Zihinsel Engelliler için Geleceği Planlama Çalıştayı’, ‘Tanı ve Tedavi Masası’ 2014, davetli konuşmacı

Sağlık Bakanlığı Kamuda Ağız ve Diş Sağlığı Hizmetleri Çalıştayı 2014, davetli konuşmacı

VIII- Diğer Bilgiler

2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

2016 Avrupa Birliği Projesi Yazma ve Yürütme Eğitimi, (Uygulamalı Proje Döngü Eğitimi)

2016 Kalkınma Ajansı Projesi Yazma ve Yürütme Eğitimi, (Uygulamalı Proje Döngü Eğitimi)

2016 Tübitak Projesi Yazma ve Yürütme Eğitimi, (Uygulamalı Proje Döngü Eğitimi)

2015 Cleveland Clinic 'Patient Experience Summit'eğitimi

2013 Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlğı, 'Sağlıkta Kalite Değerlendirici Eğitimi'

2012 Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlğı, Hastane Kalite Standartları Okul Programı Eğitimi

2011 Sağlık Bakanlığı Hastane Kalite Değerlendirici Eğitimi
2010 ISO 9001 Eğitimi
2009 ISO 9001 Kalite Yönetim Sistemi Kuruluş İçi Kalite Tetkikçisi Eğitimi
2006 TSE Kalite Yönetim Sistemi Temel Eğitimi, Dökümantasyon Eğitimi, İç Kalite Tetkik Eğitimi

2004 TSE 9000, Kalite Yönetim Sistemi Eğitimi