

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**KENDİLİĞİNDEN BİRLEŞEN PEPTİDLERİN KAVİTASYONSUZ
ARAYÜZ ÇÜRÜK LEZYONLARININ İLERLEMESİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ
Dt. Gizem GENÇ DANIŞMAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Merve AKÇAY

İZMİR
2021

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**KENDİLİĞİNDEN BİRLEŞEN PEPTİDLERİN KAVİTASYONSUZ
ARAYÜZ ÇÜRÜK LEZYONLARININ İLERLEMESİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ
Dt. Gizem GENÇ DANIŞMAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Merve AKÇAY

Bu tez çalışması İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2019-TDU-DİŞF-0001 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
2021

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

TEZ ADI
KENDİLİĞİNDEN BİRLEŞEN PEPTİDLERİN KAVİTASYONSUZ
ARAYÜZ ÇÜRÜK LEZYONLARININ İLERLEMESİNE ETKİSİ:
RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA

TEZİ HAZIRLAYAN
Dt. Gizem GENÇ DANIŞMAN

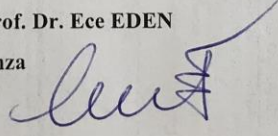
Pedodonti Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma
aşağıdaki jüri tarafından “Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/02/2021

BAŞKAN

Prof. Dr. Ece EDEN

İmza

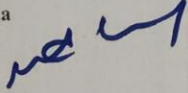


Ege Üniversitesi
Diş Hekimliği Faköltesi

ÜYE

Doç. Dr. Merve AKÇAY

İmza



İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Diş Hekimliği Faköltesi

ÜYE

Doç. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ

İmza



İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Diş Hekimliği Faköltesi

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, bu tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesi sürecinde büyük katkısı ve emeği olan, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve kendisini her yönüyle örnek aldığım çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Merve AKÇAY’a,

Eğitimim süresince bilimsel anlamda ufkumu açan, problem çözme becerisine hayranlık duyduğum, danıştığım her konuda büyük bir özveri ile bana yardımcı olan saygıdeğer hocam Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ’a,

Yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Funda ÇAĞIRIR DİNDAROĞLU’na,

Uzmanlık eğitim sürecimin her anında yanımda olan, birlikte güzel anılar paylaştığımız, tüm zor zamanlarımda bana destek olan, sevgilerini tüm kalbimle hissettiğim biricik yol arkadaşlarım Ece YILMAZ ve Zeynep Ekin KILINÇ’a,

Bu tez çalışmasının hasta seçimi aşamasında yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili bölüm arkadaşlarıma ve ayrıca tüm bölüm personeline,

Hayatım boyunca yanımda olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmadan her koşulda beni destekleyen, sevgilerini ve bana duydukları güveni her zaman hissettiren en değerli varlıklarım canım annem Sevtap GENÇ ve canım babam Sadi GENÇ’e,

Son olarak; hayatıma girdiği günden beri her an olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da bana güç veren, desteği ve sevgisi ile her daim yanımda olan, hayatımda olduğu için kendimi çok şanslı hissettiğim sevgili eşim Salih DANIŞMAN’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Şubat, 2021

Dt. Gizem GENÇ DANIŞMAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
RESİMLER DİZİNİ.....	VII
TABLOLAR DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diş Çürüğü.....	3
2.1.1. Diş çürüğü oluşumunda etiyolojik faktörler	3
2.1.2. Diş çürüğünün oluşum süreci ve mekanizması.....	8
2.1.3. Mine çürüğü	12
2.1.4. Dentin çürüğü.....	16
2.1.5. Klinikte başlangıç çürüğünün görüldüğü bölgeler.....	17
2.2. Çürük Teşhis Yöntemleri.....	18
2.2.1. Görsel-dokunsal muayene.....	19
2.2.2. Separasyon yöntemi	20
2.2.3. Radyografik muayene	21
2.3. Başlangıç Çürük Lezyonlarının Önlenmesi.....	24
2.3.1. Ağız hijyeninin sağlanması ve diyetin düzenlenmesi	25
2.3.2. Klorheksidin glukonat kullanımı	25
2.4. Başlangıç Çürük Lezyonlarının Remineralizasyonu	26
2.4.1. Mineral ve iyonlar	26
2.4.2. Şeker alkolleri	28
2.4.3. Bitkisel kaynaklı ajanlar	30
2.4.4. Biyoaktif materyaller ve nanoteknolojik ajanlar.....	32
2.4.5. Diğer kalsiyum ve fosfat içerikli ajanlar.....	36
2.4.6. Lazer uygulamaları	38
2.4.7. Ozon uygulamaları.....	38
2.4.8. Biyomimetik peptid içerikli ajanlar	39
2.4.9. Resin infiltrasyon tekniği.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Etik Kurul Onayı.....	50

3.2. Hasta Seçim Kriterleri	51
3.2.1. Hastaların dâhil edilme kriterleri	51
3.2.2. Hastaların dâhil edilmeme kriterleri	51
3.3. Çalışmanın Uygulama Basamakları	52
3.3.1. Arayüz çürüklerinin saptanması.....	52
3.3.2. Çürük risk değerlendirmesi.....	57
3.3.3. Elastik separatör uygulaması	63
3.3.4. Randomizasyon ve çalışma grupları	64
3.3.5. Çalışmada kullanılan materyaller	67
3.3.6. Klinik uygulamalar	69
3.3.7. Klinik ve radyografik değerlendirme.....	74
3.3.8. İstatistiksel analiz.....	80
4. BULGULAR.....	81
4.1. Demografik Bulgular	81
4.2. Klinik ve Radyografik Bulgular	84
4.2.1. Demografik, klinik ve radyografik özelliklere ait değişkenler değerlendirildiğinde lezyonların ilerleme oranlarının materyal bazında dağılımına ilişkin bulgular.....	86
4.2.2. Farklı radyografik değerlendirme yöntemleri için lezyonların ilerleme oranlarının çalışma grubu bazında incelenmesine ilişkin bulgular.....	93
4.2.3. Tüm radyografik değerlendirme yöntemleri için uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde lezyonların ilerleme oranlarının çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin incelenmesine ilişkin bulgular	103
4.2.4. İki farklı değerlendirme yöntemine göre çürük lezyonlarının ilerleme oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin bulgular	107
4.3. Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arası Güvenilirliğin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	109
5. TARTIŞMA	113
6. SONUÇLAR	148
ÖZET.....	150
SUMMARY	152
KAYNAKLAR	154
EKLER.....	176
ÖZGEÇMİŞ	187

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
<	Küçük
>	Büyük
≤	Küçük eşit
=	Eşit
±	Artı eksi
µm	Mikrometre
ACP	Amorf kalsiyum fosfat
ADA	Amerikan Diş Hekimleri Birliği
ALARA	Makul olarak gerçekleştirilebilecek ölçüde düşük
APF	Asidüle fosfat florür
Ark.	Arkadaşları
Bkz.	Bakınız
Ca	Kalsiyum
CaCO ₃	Kalsiyum karbonat
CaGP	Kalsiyum gliserofosfat
CO ₂	Karbondiyoksit
CPP	Kazein fosfopeptid
CPP-ACFP	Kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat
DCPD	Dikalsiyum fosfat dihidrat
deft	Çürük, kayıp ve dolgulu süt dişleri toplamı
DMFT	Çürük, kayıp ve dolgulu daimi dişler toplamı
DSR	Dijital fark radyografisi
DSS	Aspartat-Serin-Serin
ELP	Elastin-benzeri protein
Er: YAG	Erbiyum katkılı Yitrium Alüminyum Garnet
F	Flor
<i>G. chinensis</i>	<i>Galla chinensis</i>
H ⁺	Hidrojen
HAP	Hidroksiapatit

ICCMS	Uluslararası Çürük Sınıflaması ve Yönetim Sistemi
ICDAS	Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi
kVp	Kilovolt piki
LRAP	Lösinden zengin amelogenin peptid
mA	Miliamper
Min-Max	Minimum-Maksimum
ml	Mililitre
MMP-20	Matriks Metalloproteinaz-20
<i>n</i>	Birim sayısı
Na	Sodyum
NaF	Sodyum florür
Nd: YAG	Neodimyum katkılı Yitriyum Alüminyum Garnet
NSS	Asparajin-Serin-Serin
OH ⁻	Hidroksil
P	Fosfor
P ₁₁₋₄	11 aminoasitli kendiliğinden birleşen oligopeptid
pH	Asitlik derecesi
PO ₄	Fosfat
POs-Ca	Kalsiyum fosforil oligosakkaritleri
ppm	Milyonda bir birim
PRP	Prolinden zengin protein
RGDS	Arjinin-Glisin-Aspartat-Serin
<i>S. mutans</i>	Streptokokkus mutans
sTMP	Sodyum trimetafosfat
STNA15	Statherinin N terminal dizisi
TCP	Trikalsiyum fosfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Çürük risk faktörleri	4
Şekil 2. Diş çürüğünde demineralizasyon-remineralizasyon döngüsü	10
Şekil 3. Mine çürüğü tabakalarının polarize ışık mikroskopunda incelenmesi	15
Şekil 4. Mine çürüğü lezyonunun kendiliğinden birleşen peptid P ₁₁ -4 tarafından desteklenen rejenerasyonu	47
Şekil 5. Çalışma gruplarına ve materyal gruplarına ait hasta/lezyon dağılımlarını ve materyal uygulama sıklıklarını gösteren akış şeması.....	66
Şekil 6. Çalışmanın akış şeması.....	83
Şekil 7. 12 aylık takip sonrası birinci çalışma grubuna dâhil edilen hastalara ait çürük lezyonlarının dijital fark radyografisinde (DSR) ilerleme oranları.....	98
Şekil 8. 12 aylık takip sonrası ikinci çalışma grubuna dâhil edilen hastalara ait çürük lezyonlarının DSR'de ilerleme oranları.....	100
Şekil 9. 12 aylık takip sonrası üçüncü çalışma grubuna dâhil edilen hastalara ait çürük lezyonlarının DSR'de ilerleme oranları.....	102
Şekil 10. 12 aylık takip periyodu sonrası çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kümülatif olarak değerlendirilen materyallerin uygulandığı lezyonlara ait ilerleme oranlarının kullanılan radyografik değerlendirme yöntemi bazında dağılımı.....	106

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1. Çalışmada kullanılan Marquis Color-Coded sondu	53
Resim 2. Çalışmada kullanılan film tutucu ve yardımcı araçlar.....	54
Resim 3. Standardize ısırma radyografilerinin elde edilmesi.....	54
Resim 4. Radyografik muayene bulgularına göre mezial yüzeyinde E1 skoruna sahip çürük lezyonu bulunan 16 numaralı daimi azı dişin görüntüsü	55
Resim 5. Radyografik muayene bulgularına göre mezial yüzeyinde E2 skoruna sahip çürük lezyonu bulunan 26 numaralı daimi azı dişin görüntüsü	56
Resim 6. Radyografik muayene bulgularına göre mezial yüzeyinde D1 skoruna sahip çürük lezyonu bulunan 16 numaralı daimi azı dişin görüntüsü	56
Resim 7. Çalışmada kullanılan dental plak belirleme jeli (Tri Plaque ID Gel™)	57
Resim 8. Dental plak belirleme jelinin uygulanmadan önceki (a) ve uygulandıktan sonraki (b) ağız içi görüntüsü.....	58
Resim 9. Çalışmada kullanılan Saliva-Check BUFFER kiti	59
Resim 10. Saliva-Check BUFFER kitinin içeriği.....	59
Resim 11. Tükürük pH'nın belirlenmesi.....	60
Resim 12. Saliva-Check BUFFER kitinin içerisinde yer alan pH değerlendirme renk skalası.....	61
Resim 13. Uyarılmış tükürük akış hızı ölçümü	61
Resim 14. Tükürük tamponlama kapasitesinin belirlenmesi.....	62
Resim 15. Saliva-Check BUFFER kitinin içerisinde yer alan tamponlama kapasitesi renk skalası.....	62
Resim 16. Elastik separatör uygulaması.....	64
Resim 17. Çalışmada kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P ₁₁ -4 (Curodont™ Repair) materyali.....	67
Resim 18. Çalışmada kullanılan %35'lik fosforik asit (Scotchbond™ Universal Etchant)	68
Resim 19. Çalışmada kullanılan kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat vernik (MI Varnish™) materyali.....	68
Resim 20. Çalışmada kullanılan sodyum florür vernik (Profluorid® Varnish) materyali.....	68
Resim 21. Curodont™ Repair materyalinin uygulanması	70
Resim 22. Profluorid® Varnish materyalinin uygulanması	71
Resim 23. MI Varnish™ materyalinin uygulanması	72

Resim 24. 44 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde yer alan lezyona ait başlangıç radyografisinin ImageJ programı aracılığı ile görüntülenmesi.	78
Resim 25. 44 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde yer alan lezyona ait başlangıç radyografisine göre Adobe Photoshop® programı kullanılarak önceden hizalanmış olan 12 aylık takip radyografisinin ImageJ aracılığı ile görüntülenmesi.	79
Resim 26. 44 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde yer alan lezyona ait ilerlemenin ImageJ programı kullanılarak elde edilen dijital fark radyografisi (DSR) ile tespit edilmesi.	79
Resim 27. Birinci çalışma grubuna dâhil edilen bir hastaya ait lezyon çiftinin başlangıç, 12 aylık takip ve DSR görüntüleri	99
Resim 28. İkinci çalışma grubuna dâhil edilen bir hastaya ait lezyon çiftinin başlangıç, 12 aylık takip ve DSR görüntüleri	101
Resim 29. Üçüncü çalışma grubuna dâhil edilen bir hastaya ait lezyon çiftinin başlangıç, 12 aylık takip ve DSR görüntüleri	103

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. ICDAS II kriterleri	20
Tablo 2. R0, RA1-RA3, RB4 ve RC5-RC6 ICDAS/ICCMS™ radyografik skorlama sistemi	23
Tablo 3. E0-E2, D1-D3 radyografik skorlama sistemi.....	24
Tablo 4. Minenin biyomimetik remineralizasyonunda kullanılan protein/peptid içerikli materyaller	40
Tablo 5. Çalışmada kullanılan materyallerin içerik ve üretici firma bilgileri	67
Tablo 6. Çalışmaya dâhil edilen hastalara ait demografik veriler	84
Tablo 7. Çalışmaya dâhil edilen çürük lezyonlarına ait klinik ve radyografik bulgular	85
Tablo 8. Çürük lezyonlarına ait klinik ve radyografik özelliklerin materyal bazında dağılımı	86
Tablo 9. Çürük lezyonlarına uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların DSR’de ilerleme oranlarının hastanın yaş aralığı, çürük riski, lezyonun derinliği ve tipine göre dağılımı	88
Tablo 10. Çürük lezyonlarına uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların DSR’de ilerleme oranlarının lezyonun bulunduğu dişin tipi, çene yerleşimi, diş yüzeyi ve lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanına göre dağılımı	90
Tablo 11. Hastalara ait çürük riski, lezyon tipi, diş tipi, dişin çene yerleşimi, diş yüzeyi, lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı ve uygulanan materyal grubu değişkenlerinin çürük lezyonlarının ilerlemesine olan bağımsız etkisinin incelenmesi	92
Tablo 12. 12 aylık takip periyodu sonrası çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının bağımsız görsel okuma yöntemine göre radyografik skorlamalarındaki değişiklik oranlarına ait karşılaştırmanın grup bazında incelenmesi	94
Tablo 13. 12 aylık takip periyodu sonrası çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının ikili görsel okuma yöntemine göre radyografik ilerleme oranlarına ait karşılaştırmanın grup bazında incelenmesi.....	95
Tablo 14. 12 aylık takip periyodu sonrası çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının dijital fark radyografisi yöntemine göre ilerleme oranlarına ait karşılaştırmanın grup bazında incelenmesi	97
Tablo 15. Çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kümülatif olarak değerlendirilen materyallerin uygulandığı arayüz çürük lezyonlarına ait sırasıyla başlangıç ve 12. ay lezyon derinliklerinin karşılaştırılması sonucunda belirlenen lezyon değişim seviyelerinin materyal bazında dağılımı	104

Tablo 16. Tüm radyografik değerlendirme yöntemleri için ilgili çürük lezyonuna uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların ilerleme oranlarına ilişkin verilerin incelenmesi	107
Tablo 17. Çürüğün ilerleme durumuna ilişkin skorlamalar üçlü değişken bazında ve materyal/çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların iki farklı değerlendirme yöntemine göre ilerleme durumları arasındaki ilişkinin incelenmesi	108
Tablo 18. Çürüğün ilerleme durumuna ilişkin skorlamalar ikili değişken bazında ve materyal/çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların iki farklı değerlendirme yöntemine göre ilerleme durumları arasındaki ilişkinin incelenmesi	109
Tablo 19. Kappa istatistiğinin yorumlanmasına ilişkin değer aralıkları.....	109
Tablo 20. Tüm değerlendirme yöntemlerine ait iki farklı gözlemci için elde edilen gözlemci içi uyum yüzdesi, kappa ve standart hata değerlerine ilişkin veriler.....	111
Tablo 21. Tüm değerlendirme yöntemlerine ait birinci ve ikinci okuma için elde edilen gözlemciler arası uyum yüzdesi, kappa ve standart hata değerlerine ilişkin veriler	112

1. GİRİŞ

Diş çürüğü, dünyada en yaygın görülen kronik hastalıklardan biridir.^{1,2} Son yıllarda, diş çürüğünün oluşmadan engellenmesi ve henüz kaviteasyon oluşmamış başlangıç aşamasındaki çürüklerin remineralizasyonunun sağlanması prensibine dayanan minimal invaziv tedavi yaklaşımı büyük önem kazanmıştır.³

Diş çürüğü oluşumunun en erken safhası olan başlangıç çürük lezyonları mine ile sınırlıdır. Nemli ortamda inspeksiyon ile sağlıklı mine dokusundan ayrılamayan bu lezyonlar, kurutulduklarında opak tebeşirimsi bir görüntü verirler. Diş hekimliği literatüründe bu görüntü ‘beyaz nokta lezyonları’ olarak tanımlanmaktadır.⁴ Bu dönemde, mine dokusunda meydana gelmiş olan lezyon mineralize olarak sağlıklı diş yapılarına dönüşebilir. Demineralizasyonun devam etmesi halinde çürük lezyonu ilerleyerek kaviteasyon oluşturur ve remineralizasyon ihtimali ortadan kalkar.^{5,6} Başlangıç çürük lezyonları arayüzlerde de sıklıkla görülmektedir. Fakat remineralizasyon sürecinin mümkün olduğu ilk aşamada lezyonlar sıklıkla klinik belirti vermedikleri için genellikle gözden kaçmakta, sadece radyografilerin kullanıldığı durumlarda teşhis edilebilmektedir. Diğer yandan birçok diş hekimi, arayüz çürüklerinin radyografilerde gözlemlenmesiyle daha derin tabakalara ulaşan bir aşamaya geldiği, bu aşamada lezyonun ilerlemesini durdurmanın zor olduğu ve bu tür lezyonların nihayetinde restore edileceği kanaatindedir.⁷ Başlangıç aşamasındaki arayüz çürük lezyonu dentine ulaştığında kaviteasyon oluşma ihtimali önemli ölçüde artar ve restoratif tedavi kaçınılmaz olur.⁸ Bir arayüz çürüğünün restoratif tedavisi, önemli miktarda sağlıklı diş dokusunun uzaklaştırılması problemini de beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda restoratif yaklaşımdan kaçınmak için çürüğün dentine ilerlemesini önlemede etkili stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Çürüğün ilerlemesini önlemeye yönelik yaklaşımlardan biri, lezyonun remineralize edici bir ajan ile tedavi edilmesidir.

Florürler çürük önleme konusunda oldukça etkilidir ve altın standart olarak kabul edilmektedirler.^{9,10} Ancak florun mineyi koruma potansiyeli yaklaşık olarak dişin 30 mikron dışı ile sınırlıdır ve lezyonun yüzey altı tabakasındaki mineralizasyonun veya rejenerasyonun bu tür tedavilerle tam olarak

gerçekleştirilemediği bildirilmiştir.^{11,12} Bununla birlikte gerçek bir rejeneratif yaklaşım, tükürük aracılığıyla doğal remineralizasyon sürecini kullanarak lezyon gövdesinde hidroksiapatit kristallerinin yeniden oluşturulmasını amaçlamalıdır.¹³ Bu amaçlar doğrultusunda kullanılmak üzere son yıllarda biyomimetik remineralizasyon terimi gündeme gelmiştir. Konu ile ilgili yapılan araştırmalar, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün başlangıç mine çürüğünün yüzey altı tabakasında, mine matriks proteinlerinin hidroksiapatit oluşturma yeteneğini taklit eden 3 boyutlu bir matriks oluşturabildiğini göstermiştir.^{13,14} Yapılan literatür taraması sonucunda, kendiliğinden birleşen peptidlerin etkinlikleri ile ilgili yapılmış çok sayıda *in-vitro* çalışma olmakla birlikte *in-vivo* çalışmaların sınırlı sayıda olduğu belirlenmiştir. Bununla beraber kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) içerikli ajanların etkinliklerini değerlendiren ve florürlü ajanlar ile karşılaştıran pek çok çalışma mevcut olmasına rağmen kendiliğinden birleşen peptidlerin, CPP-ACP içeren florürlü vernikler ile klinik olarak karşılaştırıldığı bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Bu tez çalışmasının amacı; kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ solüsyonu uygulaması ardından yapılan %5'lik sodyum florür (NaF) içerikli vernik uygulamasının kavitasjonsuz arayüz çürük lezyonlarının ilerlemesine olan etkisinin değerlendirilmesi ve bu amaçla elde edilen sonuçların CPP-ACP ve %5'lik NaF kombinasyonundan oluşan bir vernik ve sadece %5'lik NaF içeren bir vernik (kontrol) ile karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada test edilecek olan sıfır hipotezi şu şekilde oluşturulmuştur:

H₀: Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ solüsyonu uygulaması ardından yapılan %5'lik NaF içerikli vernik uygulaması, CPP-ACP içerikli %5'lik NaF vernik uygulaması ve sadece %5'lik NaF vernik uygulamasının klinik ve radyografik olarak kavitasjonsuz arayüz çürüklerinin ilerlemesine olan etkileri arasında herhangi bir farklılık yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

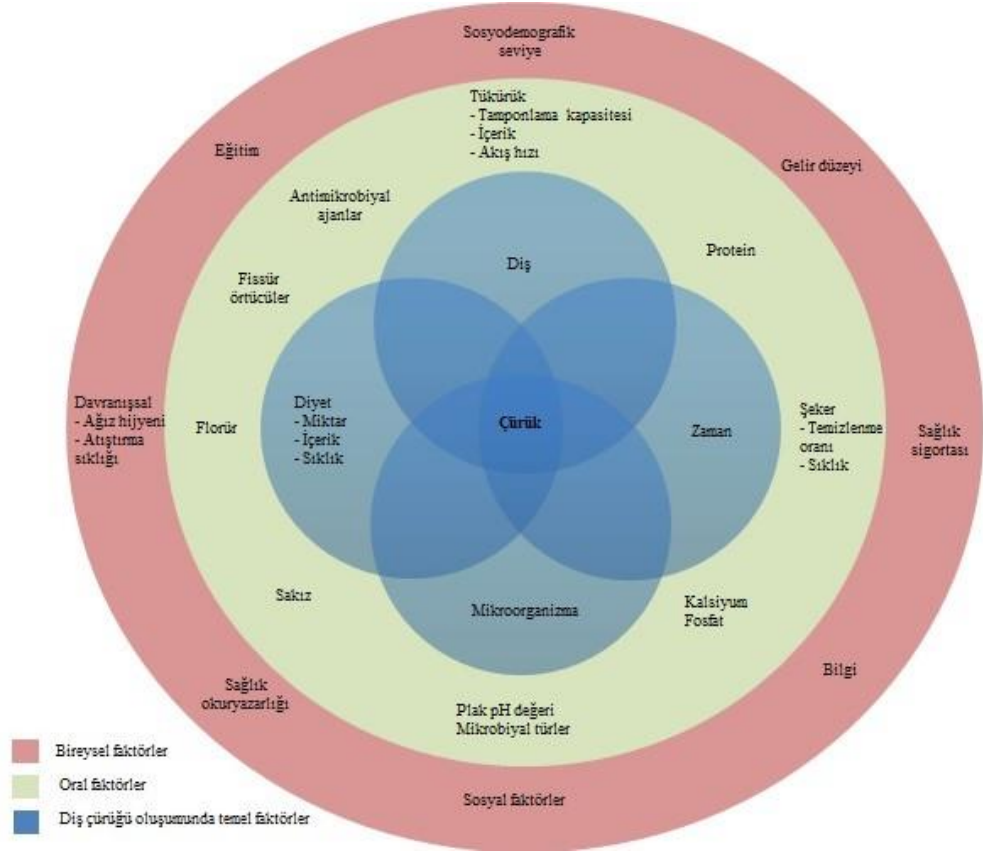
2.1. Diş Çürüğü

Dünya çapında en yaygın hastalık olan diş çürüğü, asidojenik bakterilerin karbonhidratları organik asitlere metabolize etmesi sonucunda diş sert dokularının organik ve inorganik yıkımı ile karakterize davranışsal bir hastalıktır.^{15,16}

Diş çürüğü; konak, diyet, mikroorganizma ve zamandan oluşan dört faktörün karşılıklı etkileşimi sonucunda ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır.^{17,18}

2.1.1. Diş çürüğü oluşumunda etiyolojik faktörler

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile dört temel faktörün bir araya gelmesiyle ortaya çıkan diş çürüğünün oluşumunda ve çürük yatkınlığında etkili olan daha fazla risk faktörü tespit edilmiştir (Şekil 1).^{18,19} Dolayısıyla diş çürüğünün etiyolojisinde, biyolojik faktörler kadar sosyal, davranışsal ve psikolojik faktörler de oldukça önem arz etmektedir.²⁰



Şekil 1. Çürük risk faktörleri.

Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Lancet 2007;369:51-59.

Dişe ilişkin faktörler

Dişlere ilişkin birçok faktörün çürük gelişiminde önemli rol oynadığı uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Dişin dental arktaki dizilimi, morfolojik ve yapısal özellikleri, ağız ortamına sürdükten sonra geçen süre dişe ilişkin faktörler olarak özetlenebilir.²⁰ Dişin dental arktaki yeri; temizlenebilirlik, plak retansiyonu ve asit ataklarına maruz kalma sıklığı açısından önem teşkil etmektedir.¹⁹ Plak retansiyonunun yüksek olduğu alanlarda çürük oluşumunun daha kolay gerçekleşmesi nedeniyle azı dişlerinin okluzal yüzeyleri en yüksek, alt kesici dişlerin lingual yüzeyleri ise en düşük çürük riskine sahip bölgelerdir.²¹

Dişlerin okluzal yüzeylerinde bulunan derin ve karmaşık fissür morfolojileri gıda artıkları ve mikroorganizmalar için retantif alanlar oluşturmakta; minede

bulunan hidroksiapatit kristallerinin tipi, boyutu ve kristallerin dizilimi gibi yapısal özellikler ise minenin asit atakları karşısındaki çözünürlüğünü etkilemektedir.^{19,22,23}

Dişler ilk sürdükleri dönemde henüz tam olarak olgunlaşmadıklarından mine dokusunun geçirgenliği fazladır ve bu durum, yeni sürmüş dişlerin çürüğe yatkın olmalarına sebep olmaktadır.²⁰ Sürme sonrası geçen süre ile minenin mineralizasyonu artmakta ve dişler çürüğe karşı daha dayanıklı hale gelmektedir.^{20,23}

Diyete ilişkin faktörler

Çürük oluşum sürecinde ağza alınan besinlerin plak mikroorganizmaları tarafından fermentasyonu sonucu metabolik asitlerin oluşumu önemli bir yere sahiptir.²³ Besinler temelde karyojenik ve non-karyojenik olma özelliklerine göre sınıflandırılabilir. Ağza alındıktan 30 dakika sonra ortamın pH'ını kritik pH olan 5.5'in altına düşüren gıdalar karyojenik olarak kabul edilmektedir.^{24,25} Bu bağlamda çürük prevalansı ile karbonhidrat alımı arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Günlük diyetle yaygın olarak kullanılan karbonhidratlar arasındaki sükröz, plak mikroorganizmalarının birbirine ve dolayısıyla dişe tutunmasını artıran dekstrana dönüştürülmektedir. Bu nedenle sükröz, diğer karbonhidratlara kıyasla karyojenik özelliği en fazla olan şekerdir.²⁶

Yapılan çalışmalarda besinlerin fiziksel özellikleri, tüketim zamanı ve miktarı ile çürük arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapışkan ve zor çözünen yapıdaki şekerlerin likit yapıdaki şekerlere kıyasla daha yüksek karyojenik potansiyele sahip oldukları belirtilmiştir. Bununla birlikte normal öğünlerde tükürük üretiminin daha fazla olması nedeniyle bu öğünlerde tüketilen yiyeceklerin, ara öğünlerde tüketilen yiyeceklerle göre daha az karyojenik etki gösterdiği bildirilmiştir.²⁷⁻³⁰ Ayrıca fazla çiğnemeyi gerektiren besinlerin karyojeniteleri, tükürük salgısını uyarmaları sebebiyle daha düşüktür.²⁰

Mikroorganizmalara ilişkin faktörler

Mikroorganizmalar, diş çürüğünün oluşumu ve ilerleme sürecinde en etkili faktörlerden biridir. İnsan ve hayvan dişlerinin kullanıldığı *in-vitro* çalışmalarda, mikroorganizma içermeyen ortamda çürük gelişmediği tespit edilmiştir.^{23,31,32}

Diş yüzeyi 'pelikül' adı verilen, yapısında tükürük proteinleri ve diğer makromoleküllerin de bulunduğu hücresiz bir tabaka ile kaplıdır. Normal şartlarda diş yüzeyini çeşitli çevresel faktörlerden koruyan bu tabakaya bakterilerin adezyonu ve bunun sonucunda oluşan bakteriyel ürünlerin birikmesi ile dental plak oluşmaktadır. Çürük oluşum süreci, diş yüzeyini tamamen örten bu dental plak tabakasında başlamaktadır.^{33,34} Dental plak içinde kolonize olan ve aside dayanıklı olmasının yanı sıra asit üreten bütün bakteriler karyojenik sayılmakta ve karyojenitesi en yüksek bakterinin *Streptokokkus mutans* (*S. mutans*) olduğu kabul edilmektedir.^{24,35} Bu mikroorganizmanın, fermente edilebilen karbonhidratları metabolize ederek asit üretebildiği ve bu sayede ortamın pH'ını düşürebildiği, bunun sonucunda da dişte mineral kaybı meydana geldiği belirtilmektedir. Ayrıca *S. mutans* asidik ortamda yaşayabilme ve üreyebilme özelliğine sahiptir.³⁶⁻³⁸ Karyojenitesi yüksek olan dental patojenlerden bir diğeri laktobasillerdir ve özellikle derin dentin çürüklerinde kolonize olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada, *S. mutans*'ın kolonizasyonu ile diş çürüğünün oluşum sürecinin başladığı ve laktobasillerin yardımıyla ilerlediği gösterilmiştir.^{23,38}

Dental plağın içeriğinin yanı sıra plağın kalınlığı, tamponlama kapasitesi, ortamda bulunan florür konsantrasyonu, tükürük miktarı ve kalitesi de ortamın pH'ını etkilemekte ve dolayısıyla dişte oluşacak mineral kaybı ihtimalini ve derecesini belirlemektedir.³³

Tükürüğe ilişkin faktörler

Majör ve minör tükürük bezlerinden salgılanan, yaklaşık %99'unu su ve %1'ini çeşitli komponentlerin oluşturduğu serömüköz bir salgı olan tükürük, dişler ve oral mukoza ile temas halinde bulunmakta ve diş çürüklerine karşı doğal koruyucu etki göstermektedir.^{39,40}

Dişlerin çürükten korunmasında tükürüğün başlıca etkileri şu şekilde özetlenebilir:

1. Tükürük, içeriğinde bulunan su ve glikoprotein yapılar sayesinde dişler üzerinde kaygan bir biyofilm tabakası oluşturmakta ve bakterilerin diş yüzeyine tutunmasını engellemektedir.^{41,42}
2. Tükürüğün önemli fonksiyonlarından biri de tamponlama sistemidir. Tükürüğün fizyolojik pH'ı normal şartlarda 6.7-7.4 arasındadır. Fermente olabilen karbonhidratların alımından bir süre sonra bakterilerin oluşturduğu asitlerin etkisi sonucu tükürük pH'ı düşmektedir.⁴³ Bikarbonat ve fosfat (PO₄) iyonları ise karyojenik bakterilerin ürettiği bu asitleri nötralize etmektedir.^{40,44} Ayrıca tükürük bileşiminde yer alan sialin ve arjinin gibi proteinler bakteriler tarafından metabolize edilerek amonyak ve poliaminler oluşmakta; bu bileşenler de plak pH'ını yükseltmektedir.^{45,46}
3. Tükürüğün kalsiyum (Ca), PO₄ ve flor (F) iyonlarına doygunluk derecesinin artması ile başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu kolaylaşmaktadır.^{40,47}
4. Tükürük içerisinde bulunan immünglobulinler, laktoferrin proteini, lizozim ve peroksidaz enzimleri ise antimikrobiyal etki göstermektedir.^{40,47,48}

Ayrıca tükürük akış hızı ve mekanik temizleme etkisi de oldukça önemlidir. Tükürük akış hızının azalması çürük insidansını artırmaktadır.⁴⁹

Zamana ilişkin faktörler

Çürüğün oluşabilmesi için diş dokusu, diyet ve karyojenik bakterilerin belli bir süre etkileşim içinde bulunması gerekmektedir. Karyojenik besinlerin ağızda kalma süresi arttıkça diş dokusu daha uzun süre aside maruz kalmakta ve tamponlama kapasitesinin yetersiz kalması sonucunda çürük riski artmaktadır.^{19,23}

2.1.2. Diş çürüğünün oluşum süreci ve mekanizması

Dental plakta bulunan asidojenik bakteriler, ağız ortamındaki karbonhidratları fermente ederek asit üretirler. Bu asitler, plağın yapısındaki hidrojen (H^+) iyonu konsantrasyonunu artırarak ortamın pH'ını düşürürler. Ağız ortamının pH'ı kritik pH değerinin altına düştüğünde ise mine yapısındaki mineraller çözünmeye başlar.^{20,50}

Kritik pH değeri, belirli bir minerale doymuş olan çözeltinin pH değerini ifade etmektedir. Çözeltinin pH'ı kritik pH değerinin üzerinde ise çözelti minerale fazlasıyla doymuş anlamına gelir ve bu durumda fazla mineral çökelme eğilimi gösterir. Bunun aksine çözeltinin pH'ı kritik pH değerinin altında ise çözelti doymamış demektir ve doymuş hale gelene kadar temasta olduğu dokudaki mineral çözünme eğilimi gösterir. Kritik pH kavramı, sadece mine dokusunun yapısında olduğu gibi belirli minerallerle temas eden çözeltiler için geçerlidir. Örneğin, mine ile temasta olan tükürük ve dental plak sıvısı, normal şartlarda mine dokusuna kıyasla Ca ve PO_4 iyonlarına aşırı doymuştur; çünkü bu sıvıların pH değeri kritik pH'tan daha yüksektir. Diş dokusunun tükürük veya plak içerisinde çözünmemesinin nedeni bu şekilde açıklanmaktadır.⁵¹

Minenin yapısında yer alan hidroksiapatitlerin çözünebilmesi için gerekli olan kritik pH değeri 5.5 olarak kabul edilmekle birlikte; bu değer kişiden kişiye göre değişebilmektedir. Maruz kalınan asidin tipi ve konsantrasyonu, ortamda bulunan Ca , PO_4 ve F konsantrasyonu, bireyin tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesi kritik pH'ı etkileyen faktörler arasındadır. Dental plak pH'ının kritik pH değerinin altına düşmesi çürük oluşum sürecinin ilk aşamasını oluşturmaktadır.^{20,51}

Demineralizasyon

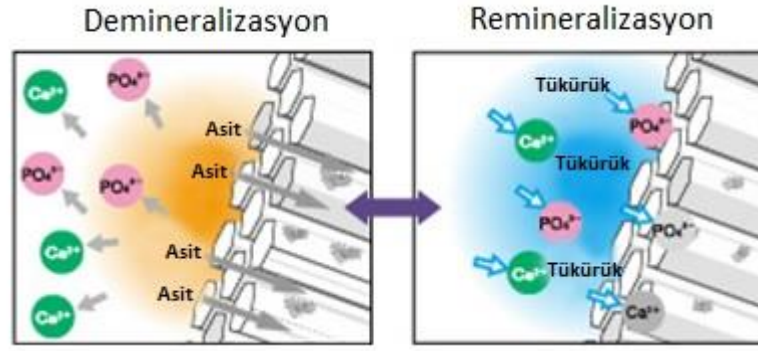
Dental çürüklerin dişin en dış katmanında bulunan mine dokusunun hasar görmesiyle başladığı bilinmektedir. Minenin yüzeyinde bulunan bakteriler tarafından üretilen organik asitlerin etkisi ile hidroksiapatit örgüsünden minerallerin kaybedilmesi 'demineralizasyon' olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2).⁵² Demineralizasyon süreci; diyetle birlikte alınan karbonhidratların bakteriler tarafından fermentasyonu sonucu dental plakta konsantrasyonu artan H^+ iyonlarının

diş yüzeyine, mineden çözünen mineral iyonlarının ise dental plak ve tükürük içerisine geçmesi ile özetlenebilir.⁵³

Mine yapısındaki minerallerin çözünmesi, dental plak sıvısındaki asitlerin mine içerisine difüze olabilecek kadar yoğun konsantrasyonda olması ile mümkün olmaktadır. Böyle bir durumda, plak sıvısının çözünmüş olan mineralleri minenin dış yüzeyine difüze edebilmesi için hidroksiapatitten doymuş bir çözelti haline gelmiş olması gerekmektedir.⁵⁴ Normal şartlarda, tükürük ve dental plak sıvıları hidroksiapatit ve florapatite aşırı doymuş durumdadır. Ağız ortamının pH'ı kritik pH'ın altına düştüğünde, florapatite kıyasla daha hızlı çözünmesi nedeniyle hidroksiapatitin çözünürlüğü önemli oranda artmaktadır. Bunun sonucunda mine yüzeyinde florapatit yapısı korunurken yüzey altı tabakada hidroksiapatit çözünmeye başlamaktadır.^{51,55} Ortam pH'ı kritik değerin altına doğru düşmeye devam ettikçe mine yüzeyinde demineralizasyon süreci ilerlemekte ve bununla beraber plağın yapısında bulunan asitler mine içerisine penetre olabilecek bir konsantrasyon seviyesine ulaşmaktadır.²⁰ Dolayısıyla çürüğün ilerleme sürecinde, diş yüzeyinin yüzlerce mikron aşağısına uzanan tabakalarda aktif mineral kaybı meydana gelmektedir.⁵³

Remineralizasyon

Demineralizasyon sürecinde kaybedilen iyonların mine yüzeyine çökerek hidroksiapatit kristallerinin yapısına tekrar katılması 'remineralizasyon' olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2).⁵⁶ Demineralizasyon sonrası diş yüzeyinden çözünen iyonlar, minenin yapısında bulunan kristaller arası boşluklarda birikmekte ve bu durum mineral kaybı sürecinin yavaşlamasına neden olmaktadır. Ortam pH'ı tükürüğün tamponlama etkisi ile nötr hale geldiğinde ise plak sıvısı ve tükürük Ca ve PO₄ iyonlarına doymuş bir hal almakta ve çözünmüş mineraller diş yüzeyine çökerek yeniden kristalize olmaktadır. Bu olay, mine yüzeyinde remineralizasyon sürecinin başladığını göstermektedir.^{53,55}



Şekil 2. Diş çürüğünde demineralizasyon-remineralizasyon döngüsü.

SANGI CO., LTD. / CONSUMER BENEFITS. Available at: https://www.sangi-co.com/en/technology/consumer_benefits/index.html. Accessed Dec 16, 2020.

Demineralizasyondan farklı olarak remineralizasyon süreci; H^+ iyonlarının geçişi ile değil, Ca ve PO_4 iyonlarının dental plak ve tükürükten lezyon gövdesine doğru pasif difüzyonu ile yürütülmektedir. Ancak difüzyonun yavaş gerçekleşmesine bağlı olarak lezyon gövdesinde remineralizasyon elde etmek güçtür.⁵³ Başlangıç seviyesindeki kavitsiyonsuz mine çürüğü lezyonlarının yüzeyel tabakasında meydana gelen değişim oldukça az olmasına karşın lezyon gövdesinde %20-50 oranında mineral kaybı olduğu; ancak tükürüğün minerale doymun olduğu noktada remineralizasyon gerçekleşeceği için bu mineral kaybının geri dönüşümsüz olmadığı belirtilmiştir.⁵⁷

Ortamda bulunan Ca ve PO_4 iyonlarının lezyon gövdesine difüzyonunda katalizör etki gösteren F iyonunun varlığı, remineralizasyon oluşumunda önemli bir yere sahiptir. F iyonunun hidroksiapatitin yapısındaki hidroksil (OH^-) iyonu ile yer değiştirmesi sonucu florapatit bileşiği oluşmakta ve hidroksiapatite kıyasla daha az çözünür olması nedeniyle aside daha dirençli bir mine yapısı ortaya çıkmaktadır.⁵⁸

Florürler çürük önleme konusunda oldukça etkilidir ve küresel çapta çürüklerin azalması çoğunlukla kullanımlarına atfedilmektedir.^{9,59} Ancak florun mineyi koruma potansiyeli yaklaşık olarak dişin 30 mikron dışı ile sınırlıdır.¹¹ Plagin uzaklaştırılması ve florür uygulamasının kombine kullanımı ile birlikte kavitsiyonlu lezyonlar bile durdurulabilmekle birlikte florürler etkisini en fazla başlangıç mine çürüklerinde göstermekte; belirgin çürüklü lezyonlarda ise bu etki giderek azalmaktadır.⁶⁰⁻⁶² Alkilzy ve ark.¹² bu durumun florürün hidroksiapatite olan yüksek

afinitesine bağılı olduğunu ve lezyonun yüzey altı tabakasındaki mineralizasyonun/rejenerasyonun florürler ile tam olarak gösterilemediğini öne sürmüşlerdir. Bununla birlikte gerçek bir rejeneratif yaklaşım, tükürük aracılığıyla doğal remineralizasyon sürecini kullanarak lezyon gövdesinde hidroksiapatit kristallerinin yeniden oluşturulmasını amaçlamalıdır.¹³ Bu amaçlar doğrultusunda kullanılmak üzere son yıllarda biyomimetik remineralizasyon terimi gündeme gelmiştir.

Biyomimetik remineralizasyon

Odontogenezis sırasında mine matriksi, mineyi oluşturacak olan hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu mümkün kılmaktadır.^{63,64} Ancak mine matriksi çoğunlukla mine maturasyonunun son aşamasında parçalanmakta; bu sebeple olgunlaşmasını tamamlayan bir diş dokusunda meydana gelen büyük defektlerin rejenerasyonunu destekleyemez hale gelmektedir.⁶⁵ Bu nedenle fizyolojik fonksiyonu taklit eden biyomimetik bir yaklaşımın yeniden (*de-novo*) hidroksiapatit kristalleri oluşturma olanağı sunacağı bildirilmiştir.^{66,67}

‘Biyomimetik’ terimi, Yunanca ‘*bios*’ (hayat) ve ‘*mimesis*’ (taklit) kelimelerinden gelmekte ve insan yaşamını iyileştirmek için doğayı kullanan veya taklit eden yaratıcı bir teknoloji biçimi olarak tanımlanmaktadır.⁶⁸ Biyomimetik yaklaşımın kimya, biyoloji, mimarlık, mühendislik, tıp, diş hekimliği ve biyomedikal mühendisliği gibi pek çok kullanım alanı vardır. Biyomimetik remineralizasyon ise doğal mineralizasyon sürecini taklit eden bir metot olmakla birlikte mine, dentin, sement ve kemik gibi benzersiz biyolojik dokuları oluşturmak için organik matriks içindeki inorganik nanokristal çökeltilerinin kontrol edilmesini sağlayan, yaşam boyu devam edecek olan, dinamik ve karmaşık bir süreci tanımlamaktadır.^{56,69}

Sonuç olarak, oral kavitede bakteri asitlerinin neden olduğu demineralizasyon dönemleri ve tükürük ile kolaylaştırılan remineralizasyon dönemleri bulunmaktadır.⁷⁰ Demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri birlikte gözlenmekte; ancak patolojik koşullarda, demineralizasyon remineralizasyona baskın olmakta ve bunun sonucunda diş çürüğü meydana gelmektedir.⁶⁹

2.1.3. Mine çürüğü

Diş çürüğü oluşumunun en erken safhası olan başlangıç çürük lezyonları mine ile sınırlıdır. Minede meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinin daha iyi kavranabilmesi için öncelikle sağlıklı mine dokusunun sahip olduğu özellikler iyi bilinmelidir.

Ektoderm tabakasından köken alan ameloblast hücreleri tarafından üretilen, dişin kron kısmını en dıştan çevreleyen ve koruyan mine dokusu, yüksek mineral içeriği sayesinde insan vücudundaki en sert doku olma özelliğine sahiptir. Yüksek elastisite modülü ve yüksek aşınma direnci sergileyen minenin gerilme dayanıklılığı düşüktür ve kırılgan bir yapıdadır.⁵⁷ Mine dokusu ağırlıkça %94-96 inorganik materyal, %2-4 organik materyal ve %2 su içermektedir. Organik yapının yarısından fazlasını protein kompleksleri ve lipitler, geri kalan kısmını ise serbest aminoasitler ve karbonhidratlar oluşturmaktadır. Enamelin ve amelogenin, mine formasyonundan sorumlu olan önemli proteinlerdir.^{19,71} Minedeki suyun büyük bir kısmı apatit kristallerine bağlı olarak bulunmakta; diğer kısmı ise organik yapı içerisine katılmaktadır.^{72,73}

İnorganik yapının büyük kısmı; temel bileşenlerini Ca, PO₄ ve OH⁻ iyonlarının oluşturduğu hekzagonal yapıdaki hidroksiapatit kristallerinden meydana gelmektedir.⁷² Yaklaşık 1000 adet hidroksiapatit kristali bir araya gelerek ‘mine prizması’ adını almakta ve bu yapı, mine dokusunun histolojik olarak temel birimini oluşturmaktadır. Prizmalar arasındaki boşluklarda organik materyal ve sudan oluşan interprizmatik matriks yer almaktadır.^{74,75} Prizmalar arasında yer alan bu boşlukların birleşmesi ile ‘por’ olarak adlandırılan bir difüzyon ağı meydana gelmekte ve bu da minenin çeşitli iyonların geçişine izin veren poröz bir doku olmasına yol açmaktadır.⁷⁶ Bu yapısı nedeniyle mine, demineralizasyon ve remineralizasyon potansiyeline sahip bir dokudur.^{74,75}

Diş çürüğü, mine dokusunun yüzey altı tabakasında meydana gelen demineralizasyon ile başlamakta ve klinikte ilk kez opak tebeşirimsi bir görüntü şeklinde gözlenmektedir. Literatürde bu görüntü ‘beyaz nokta lezyonları’ olarak tanımlanmaktadır.^{4,13} Lezyonun beyaz görünmesinin nedeni mine yüzeyinde

meydana gelen optik değişimlerdir. Minede oluşan mineral kaybı sonucunda dokunun porözitesi artmakta ve kaybolan mineralin yerine su geçmekte; bu durum da sağlam yüzey ve demineralize tabaka arasındaki kırılma indeksinde değişikliğe neden olmaktadır. Dişle ulaşan ışık fotonları, mine yapısı sağlam olduğunda dentinden geri yansırken; çürük nedeniyle yapı bozulduğunda büyük oranda dentine ulaşmadan saçılmaktadır. Bu saçılmaya bağlı olarak lezyon beyaz bir görüntü vermektedir.⁷⁷ Başlangıç çürüğüne bağlı opak lezyonlar, benzer klinik görünüme sahip gelişimsel orijinli hipokalsifiye defektlerden ayırt edilmelidir. Başlangıç çürük lezyonlarının gelişimsel orijinli hipokalsifikasyonlardan farkı, opak görünümün mine yüzeyi ıslatıldığında kısmen veya tamamen kaybolmasıdır.^{73,78}

Dentinin aksine yüzey altı demineralizasyon ile başlayan mine çürüğünde, lezyon gövdesinde mineral içeriği oldukça düşmüş; buna karşın yüzeyel mine tabakasının bütünlüğü makroskobik olarak henüz bozulmamıştır.^{13,79,80} Mine dokusu, yüzey altı tabakasından çözünen minerallerin yanı sıra plak sıvısında artış gösteren Ca ve PO₄ iyonlarından da faydalanmaktadır. Bu nedenle minenin yüzey altı bölgesi yüzeyel bölgesine kıyasla daha çok demineralize olmaktadır.^{20,39}

Başlangıç çürüğü ilerleyerek mine çürüğüne dönüştüğünde apeksi dentin bölgesinde olan koni şeklinde bir demineralizasyon sahası oluşmaktadır.^{78,81} Yapılan mikroskobik incelemeler sonucunda mine çürüğü lezyonlarının 4 tabakadan oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 3).^{79,82} Bu tabakalar, dış yüzeyden lezyonun en derin bölgesine doğru şu şekilde sıralanmaktadır:

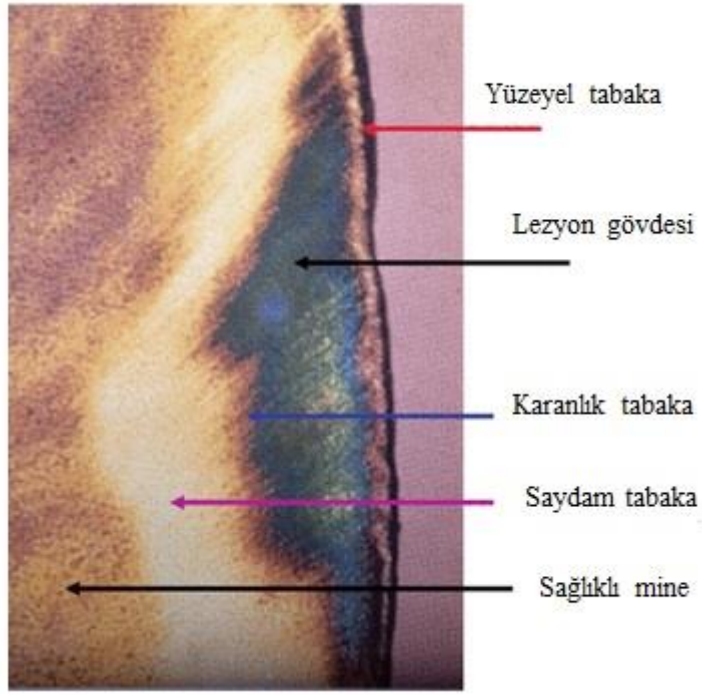
Yüzeyel tabaka: Mine çürüğünün en dış tabakasını oluşturan ve derinliği 20-100 µm arasında değişebilen yüzeyel tabakanın mineral içeriği, sağlıklı mineye kıyasla %5-10 oranında azalmıştır.²³ Radyoopasitesi sağlam mine ile benzerlik gösteren bu tabaka, mikroradyografiler aracılığıyla alt tabakadaki radyolüsent bölgelerden ayırt edilebilmekte ve çürük lezyonu ilerleyip kavitasyon oluşturan kadar varlığını sürdürebilmektedir.^{23,83} Ağız ortamında bulunan iyonların ve yüzey altı tabakadan çözünen minerallerin çökelmesine bağlı olarak hipermineralize yapıdadır; bu nedenle kavitasyon oluşmadan önce yüzeyel tabakanın korunması

önem arz etmektedir.⁸³ Bu tabakanın mekanik olarak uzaklaştırılması halinde remineralizasyon ihtimali ortadan kalkar ve restoratif tedavi kaçınılmaz olur.⁵

Lezyon gövdesi: Yüzeyel tabakanın altında bulunan ve sağlıklı mineye kıyasla %24-60 oranında mineral kaybı ile demineralizasyonun en fazla meydana geldiği lezyon gövdesi, mine çürüğünün en geniş bölgesini oluşturmaktadır. Mikroradyografide radyolüsent görüntü veren bu tabakada Retzius çizgileri belirgin halde izlenmekte ve çürük bu anatomik çizgiler boyunca ilerlemektedir.^{23,73} Porözitenin çok arttığı bu tabakadaki por genişliği bakteri penetrasyonuna izin verecek boyutlara ulaşırsa lezyon gövdesinde mikroorganizma gözlenebilmektedir.⁷⁹

Karanlık tabaka: Işığı geçirmemesi nedeniyle mikroskopta karanlık olarak izlenen ve adını bu görünümünden alan karanlık tabakadaki demineralizasyon miktarı lezyon gövdesine kıyasla daha az, yüzeyel tabakayla kıyaslandığında ise daha fazladır.^{78,84,85} Lezyon gövdesinde bulunan porlar bu tabakada mikroporlara dönüşmektedir.^{84,85} Bu bölgedeki porların farklı genişliklerde olması ve öncesinde karanlık tabakanın izlenmediği çürük lezyonlarında remineralizasyon sonrası bu tabakanın görülmesi, oluşumunda remineralizasyonun etkili olabileceğini düşündürmektedir.^{58,86,87} Karanlık tabaka hızlı ilerleyen çürük lezyonlarında daha ince, yavaş ilerleyen lezyonlarda ise daha geniş olarak gözlenmektedir.^{23,88}

Saydam tabaka: Mine çürüğünün en derin tabakasını oluşturan ve bu bağlamda lezyonun ilerleme yönünü gösteren saydam tabaka, yapısal farklılıkları nedeniyle sağlıklı mine dokusundan ayrılan ilk tabakadır.^{58,89} Bu bölgenin sağlıklı mine ile karşılaştırıldığında 10 kat daha poröz bir yapıda olduğu gösterilmiştir.^{58,89} Sağlam mine ile aynı kırılma indeksine sahip olan bu tabaka, polarize ışık mikroskobunda saydam bir görüntü oluşturması nedeniyle ‘saydam tabaka’ olarak adlandırılmıştır.⁷⁶ Bu bölgede minenin yalnız inorganik yapısı değil, organik yapısı da deformasyona uğramıştır.⁵⁸



Şekil 3. Mine çürüğü tabakalarının polarize ışık mikroskopunda incelenmesi.

The Early Enamel Carious Lesion | Pocket Dentistry. Available at: <https://pocketdentistry.com/the-early-enamel-carious-lesion>. Accessed Feb 09, 2021.

Mine dokusunda meydana gelmiş olan lezyon yeniden mineralize olarak sağlıklı diş yapılarına dönüşebilmekte; ancak bu durum, aynı dişin farklı tabakalarında değişkenlik gösterebilmektedir. Ten Cate ve ark.⁹⁰ remineralizasyonun en fazla minenin dış yüzeyinde gerçekleştiğini, minenin daha derin kısımlarında ve dentinde ise remineralizasyon sürecinin yavaşladığını bildirmişlerdir.

Kavitasyonlu lezyonlar çeşitli koruyucu yöntemlerle durdurulabilse de hasarlı mine dokusunun remineralize olabilmesi için sağlam yüzeyin bütünlüğünü kaybetmemiş olması gerekmektedir. Kavitasyonlu başlangıç çürüğü lezyonlarında, henüz geri dönüşümsüz bir şekilde bozulmamış olan yüzeyin dental plak ve tükürükteki iyonların geçişine izin verdiği ve bunun sonucunda mine kristallerinin tamir sürecine girerek organize olabildiği belirtilmiştir.⁹¹

Demineralizasyonun devam etmesi halinde çürük lezyonu ilerleyerek mineden dentine geçmekte ve bu aşamadan sonra daha hızlı bir şekilde devam eden demineralizasyon süreci, kavitasyon oluşma ihtimalini önemli ölçüde artırmaktadır.

2.1.4. Dentin çürüğü

Dentin dokusu yapısal özellikleri bakımından mineden farklıdır. Dolayısıyla dentin çürüğünün ilerleyişi de daha farklı ve mine çürüğüne kıyasla daha komplekstir.⁹² Dentinin yaklaşık olarak %20 organik materyal içermesi sebebiyle, bakterilerin ürettiği organik asitler ile parçalanan inorganik yapının yanı sıra organik yapı da yıkıma uğramaktadır.⁹³ Ayrıca dentinin mine dokusundan daha poröz olan yapısı, bakteri ve bakteri ürünlerinin derin dokulara penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır.⁹⁴ Dentinin daha düşük mineral içeriğine sahip olması ve asit atakları karşısında daha zayıf direnç göstermesine bağlı olarak çürük lezyonu, dentinde mineye kıyasla daha hızlı ilerlemektedir.⁹²

Dentin dokusu asit ataklarına maruz kaldığında ilk olarak dentin tübüllerine mineral çökelmektedir. Bu olay ‘tübüler skleroz’, ortaya çıkan yapı ise ‘sklerotik dentin’ olarak adlandırılmaktadır. Sklerotik dentin, normal dentine göre daha yüksek mineral içeriğine sahiptir. Dentinin geliştirdiği ilk savunma mekanizması olan tübüler skleroz, lezyonun mine-dentin sınırına ulaşmasından önce gözlenebilmektedir.⁹⁵⁻⁹⁷ Çürük ilerleyerek mine-dentin sınırına ulaştığında sınır hattı boyunca oluşan kahverengimsi renklenme ise dentin dokusunda meydana gelen demineralizasyonun ilk göstergesidir.^{33,98} Yapılan mikroskobik incelemeler sonucunda dentin çürüğü lezyonlarının 4 tabakadan oluştuğu gösterilmiştir.³³ Bu tabakalar, dış yüzeyden lezyonun en iç kısmına doğru şu şekilde sıralanmaktadır:

Enfekte dentin tabakası: Dentin çürüğünün en dış bölgesini oluşturan ve çok sayıda mikroorganizma içeren bu tabakada, organik ve inorganik yapı geri dönüşü olmayan bir şekilde harap olmuştur. Bu sebeple enfekte dentin tabakasının kendini tamir edebilmesi ve dolayısıyla remineralize olabilmesi mümkün değildir.³³

Bulanık (turbid) dentin tabakası: Dentin tübülleri bakteriler tarafından istilaya uğramış ve yapısı bozulmuş olduğundan bu tabaka ‘bakteriyel invazyon tabakası’ olarak da bilinmektedir. Bu bölgede mineral içerik oldukça azalmış; organik içeriğin büyük bir kısmını oluşturan kollajen yapı ise denatüre olmuştur. Dolayısıyla bu tabakanın da remineralize olma şansı yoktur.⁷³

Transparan (saydam) dentin tabakası: Mineral kaybının fazla miktarda olduğu ve dentin tübüllerine büyük boyutlarda kristallerin çökeldiği bu tabakada mikroorganizma bulunmamaktadır. Buna karşın mikroorganizmaların ürettiği organik asitler dentinin mineral yapısı ve organik içeriğinde harabiyet oluşturmaktadır. Ancak kollajen iskeletin sağlam kalmasından dolayı bu tabaka kendini tamir edebilmektedir.⁹²

Subtransparan dentin tabakası: Mikroorganizma içermeyen bu tabakada, intertübüler dentinde demineralize sahalar mevcuttur ve tübüllerin lümeninde küçük boyutlarda kristaller oluşmuştur. Odontoblast uzantıları kısmen zarar görmüş olmasına rağmen mevcudiyetini devam ettirmektedir. Transparan tabaka gibi bu tabakanın da remineralizasyon yeteneği bulunmaktadır.³³

2.1.5. Klinikte başlangıç çürüğünün görüldüğü bölgeler

Başlangıç çürükleri klinik olarak dişin üç farklı bölgesinde görülebilmektedir. Bunlar; pit ve fissür bölgeleri, düz yüzeyler ve kök yüzeyleridir. Kök yüzeyi lezyonları dentin ya da sement dokusundan, pit ve fissürler ile düz yüzey lezyonları ise mine dokusundan başlamaktadır.³³

Pit ve fissürler

Başlangıç mine çürüğü lezyonlarının en sık görüldüğü bölgeler pit ve fissürlerdir.³³ Bu anatomik yapılar, azı dişlerin okluzal yüzeyi ve üst kesici dişlerin palatinal yüzeyinde bulunmaktadır. Yeni sürmüş dişlerin ağız ortamına ilk olarak açılan okluzal yüzeyleri çürüğe oldukça yatkındır. Bunun nedeni, dişlerin okluzalinde bulunan derin ve karmaşık fissür morfolojilerinin plak birikimi için retantif alanlar oluşturmasıdır.⁹⁹ Karşı arktaki dişlerin eksik olması veya farklı sebeplerden ötürü okluzal temasın yetersiz olması, fissürlerin mekanik temizliğinin tam olarak sağlanamamasına ve dolayısıyla okluzal yüzeylerdeki gıda retansiyonunun artmasına neden olmaktadır.^{100,101}

Düz yüzeyler

Düz yüzey çürükleri dişlerin bukkal, lingual ve arayüz bölgelerinde görülmektedir. Arayüz bölgeleri, başlangıç mine çürüğünün en sık görüldüğü alanlardan ikincisidir. Çiğneme etkisinden, dil hareketlerinden ve tükürük akışından uzakta konumlanan bu bölgelerde plak birikimi daha kolay gerçekleşmektedir.³³ Arayüz çürük lezyonları genellikle dişeti yakınında ve kontak noktasının hemen altında oluşmaktadır.^{102,103} Tabanı minede, tavanı mine-dentin birleşimi yönünde olan bir üçgen şeklinde oluşan lezyon, dişeti konturunu takip edecek şekilde dişin bukkal ve lingual yüzeylerine doğru yayılmaktadır.^{104,105} Arayüz mine bölgelerinin bukkolingual dişeti konturu, genellikle diş fırçası ile tam olarak temizlenememekte ve çürüğün oluşumunda etkili olan olgun plak için ekolojik ortam yaratmaktadır. Bu alanlarda bulunan çürük lezyonu genellikle çürüğün aktivitesinin bir göstergesidir.³⁸ Arayüz çürüklerinin teşhisinde sıklıkla ısırma radyografileri kullanılmaktadır. Ancak lezyonun radyografide görüntü verebilmesi için minede yaklaşık %30 oranında demineralizasyon meydana gelmiş olması gerekmektedir.^{102,103}

2.2. Çürük Teşhis Yöntemleri

Son yıllarda oldukça benimsenmiş olan minimal invaziv diş hekimliği yaklaşımı göz önünde bulundurulduğunda, uygun koruyucu tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için diş çürüğünün erken aşamada teşhis edilmesi gerekmektedir. Lezyonların erken tanısı, başlangıç mine çürüklerinin dentine ulaşmadan ve kavite oluşmadan önce tedavi edilebilmesine olanak sağlamaktadır.

Başlangıç mine çürükleri, özellikle de kavitesiz arayüz çürükleri klinik olarak saptanabilmesi güç lezyonlardır. Günümüzde bu çürüklerin teşhisinde, klinik ve radyografik muayene temeline dayanan geleneksel yöntemlerin yanı sıra farklı teknolojiler kullanılarak geliştirilen güncel yöntemlerden de yararlanılmaktadır.¹⁰⁶ Mevcut güncel yöntemler, dayandıkları çalışma prensibine göre şu şekilde kategorize edilebilmektedir: Elektriksel iletkenlik yöntemi, transillüminasyon esaslı yöntemler, floresans esaslı yöntemler, optik koherens tomografi, mikro bilgisayarlı tomografi, ultrasonik görüntüleme sistemi.

Geliştirilen tüm bu teknolojik sistemlerin en büyük avantajı, elde edilen sonuçların objektif verilere dayanmasıdır. Ancak sistemlere ait cihazların pahalı olması, klinik rutinde kullanımlarını sınırlayan en önemli faktördür. Bu bağlamda geleneksel muayene yöntemleri, uygun endikasyon varlığında ve doğru şekilde kullanıldıklarında klinik pratiğinin vazgeçilmez bir basamağı haline gelmektedirler. Geleneksel yöntemler; görsel-dokunsal muayene, separasyon yöntemi ve radyografik muayene olmak üzere üç başlık altında incelenebilir.

2.2.1. Görsel-dokunsal muayene

Görsel-dokunsal muayene, dişlerin herhangi bir yüzeyinde bulunan çürük lezyonlarını tespit etmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem; dental ayna, sond, hava-su spreyi ve iyi bir aydınlatma gerektirmektedir. Muayene temel olarak bütünlük, doku, translüsensi/opasite, konum ve renk gibi yüzey özelliklerinin subjektif olarak yorumlanmasına dayanmaktadır.¹⁰⁷ Ancak diş çürüklerinin dokunsal muayenesi, karyojenik mikroorganizmaları bir bölgeden diğerine transfer etme olasılığı ve bunun sonucunda hastalığın aynı ağız boşluğunda daha geniş alana yayılması riski nedeniyle eleştirilmiştir. Bunun yanı sıra özellikle keskin uçlu sond kullanımının demineralize diş yapısında iatrojenik olarak geri dönüşü olmayan hasara neden olabildiği bildirilmiştir.^{50,101,107,108}

Bu sorunların çözümüne yönelik olarak görsel muayenede standardizasyonu sağlamak amacıyla farklı çürük sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir.¹⁰⁷ Bu sistemlerden biri olan Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sistemi (International Caries Detection and Assessment System, ICDAS) en güncel görsel muayene yöntemidir.¹⁰⁹ Daha sonra bu yöntem modifiye edilerek kullanımı daha kolay bir hale getirilmiş ve geliştirilen bu yeni sistem 'ICDAS II' olarak adlandırılmıştır.¹¹⁰ ICDAS II kriterleri doğrultusunda lezyonlar, klinik olarak çürüğün derecesine göre 0-6 arasında kodlanmaktadır (Tablo 1).¹⁰⁹

Tablo 1. ICDAS II kriterleri

ICDAS II kriterleri						
ICDAS 0	ICDAS 1	ICDAS 2	ICDAS 3	ICDAS 4	ICDAS 5	ICDAS 6
Sağlam diş yüzeyi	Minde gözle görülen ilk değişiklik	Minde gözle görülen belirgin değişiklik	Opak ya da renklenmiş görüntü veren lokalize mine yıkımı	Dentinden yansıyan karanlık gölge görünümü	Dentinin açığa çıktığı gözle görülen belirgin kavitasyon	Dentinin açıkta olduğu belirgin geniş kavitasyon
						

Tablo 1 içerisinde yer alan görüntüler; Young DA, Nový BB, Zeller GG, Hale R, Hart TC, Truelove EL. *J Am Dent Assoc* 2015;146(2):79-86'dan alınmıştır.

2.2.2. Separasyon yöntemi

Dişlerin birbirinden geçici olarak ayrılması, arayüz bölgesindeki şüpheli bir alanın incelenmesi için bir yöntem olarak kullanılabilmektedir. Bu teknik, şüphelenilen dişin ortodontik elastik separatörler yardımıyla komşu dişten uzaklaştırılması prensibine dayanmaktadır.^{111,112} Bu amaçla kullanılan elastik separatörler, interproksimal alanlara 2-3 gün boyunca uygulanabilmekte ve bu sayede radyografik olarak gözlenebilen kavitasyonsuz arayüz çürükleri görsel olarak da saptanabilmektedir.^{113,114} Hasta için biraz rahatsızlık yaratabilmesine ve ekstra bir seans gerektirmesine rağmen separasyon yöntemi, çocuklar tarafından kabul gören bir uygulamadır.¹¹⁵ Çalışmalar, separasyon tekniğinin ısıрма radyografisi kullanılmadan yapılan görsel-dokunsal muayeneye kıyasla daha fazla kavitasyonsuz mine lezyonu tespit ettiğini göstermiştir.^{112,116}

2.2.3. Radyografik muayene

Geleneksel radyografik muayene

Radyografi, X ışınlarının mineral kaybı oluşan diş sert dokularından sağlıklı diş dokularına göre daha fazla geçmesinden dolayı diş çürüklerinin teşhisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.¹¹⁷ İncelemede görülmeyen veya güçlükle görülebilen çürük lezyonlarının derinliğinin saptanması ve değerlendirilmesi için ısıрма radyografileri kullanılmaktadır. Bu nedenle radyografiler esas olarak arayüz çürüklerinin teşhisi için kullanılmakta; bununla birlikte okluzal çürüklerin teşhisinde de bir tamamlayıcı olarak önerilmektedir.¹¹⁸ Ancak çürük lezyonunun radyografik olarak tespit edilebilmesi için diş dokusunda %30-40 oranında demineralizasyon olması gerekmektedir. Bunun yanı sıra radyografide görünen bir lezyon, genellikle tahmin edilenden daha geniş sınırlara sahiptir. Bu bağlamda radyografik muayene, arayüz çürükleri ve kaviteye sahip çürüklerin tanısında başarılı sonuç vermekte; fakat başlangıç mine çürük lezyonları ile erken dönem okluzal çürüklerin tanısında yeterli olmamaktadır.^{117,119,120} Diğer yandan çürük teşhisinde yanlış pozitif yanıt da alınabileceği göz ardı edilmemelidir. Radyografi diğer tespit yöntemleriyle birlikte kullanıldığında ise teşhis doğruluğunu artırmakta ve çürük lezyonlarının erken evrede saptanmasına olanak sağlamaktadır.¹⁰¹

Dijital radyografik muayene

Diş hekimliği alanında yeni geliştirilen teknolojiler ile birlikte geleneksel radyografiler yerini dijital radyografi yöntemine bırakmaya başlamıştır.^{50,121} Geleneksel radyografi sistemlerinde görüntü direkt film üzerinde oluşmakta; dijital sistemlerde ise sensörler tarafından algılanan sinyal dijitalize edilerek görüntü bu sayısal değerlerden oluşmaktadır. Dijital radyografi tekniği aracılığıyla elde edilen görüntüler 'imaj', her bir görüntü elemanı da 'piksel' olarak adlandırılmaktadır.¹²² Her piksel, 0'dan (siyah) 255'e (beyaz) uzanan bir sayıya karşılık gelmekte ve 256 gri renk tonundan meydana gelen bir skala oluşturmaktadır. Dolayısıyla her sayı, görüntü üzerinde temsil ettiği pikselin açıklık veya koyuluk seviyesini göstermektedir.¹²³

Dijital radyografi sisteminin geleneksel radyografiler ile karşılaştırıldığında daha düşük radyasyon dozu gerektirmesi, görüntünün elde edilme hızının artması, banyo işleminin olmaması, kontaminasyona bağlı çapraz enfeksiyon riskinin en aza indirilmesi, elde edilen görüntülerin bilgisayar ortamında iyileştirilebilmesi ve arşivlenebilmesi gibi avantajları bulunmaktadır.¹¹⁹

Gelişen teknoloji ile birlikte çürük lezyonlarının teşhis ve takibini kolaylaştırmak amacıyla temelde dijital radyografi yöntemine dayanan, ancak ilave yazılımlar aracılığıyla elde edilebilen farklı radyografik teknikler kullanıma sunulmuştur. Dijital fark radyografisi geliştirilen yeni tekniklerden biridir. Bu yöntem, farklı zaman aralıklarında elde edilen aynı dişe ait iki dijital radyografinin piksel değerlerinin birbiri ile karşılaştırılması prensibine dayanmaktadır.^{124,125} Film tutucu kullanılarak standart koşullarda alınan radyografilerden elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında kaydedildiğinde ve özel bir yazılım aracılığıyla iki görüntüye ait piksel değerleri gri skala değerlerinden çıkarıldığında uniform, farklı bir görüntü ortaya çıkmaktadır. İki radyografi arasındaki farkları temsil eden bu yeni görüntüde, başlangıç ve takip radyografileri arasında bir değişiklik varsa radyografiler arasında değişiklik olmayan tüm anatomik yapılar nötr gri arka plan olarak gösterilirken; mineral kaybı olan bölgeler daha koyu renkte, mineral kazanımı olan bölgeler ise daha açık renkte gösterilmektedir.^{126,127} Çalışmalar, dijital fark radyografisinin çürük lezyonlarının ilerlemesi, durması veya gerilemesinin değerlendirilmesinde etkili olabildiğini göstermiştir.¹²⁸⁻¹³¹ Ancak bu yöntem, karşılaştırılacak radyografilerin aynı açılama ile alınmasının zorluğu nedeniyle yaygın olarak kullanılamamaktadır.¹³²

Çürük lezyonlarının teşhisine yönelik görsel muayenede standardizasyonu sağlamak amacıyla geliştirilen çürük sınıflandırma sistemleri, ağız içerisinde görsel olarak erişimi mümkün olmayan arayüz çürüklerinin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu bağlamda kullanılan dijital radyografilerin incelenmesinde yanlılığın azaltılarak standardize değerlendirmelerin yapılabilmesi, bununla birlikte klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen sonuçların karşılaştırılabilmesi amacıyla skorlama sistemlerinin kullanımı fikri ortaya atılmıştır.^{133,134} Bu amaçla kullanılan skorlama sistemlerinden biri, Pitts ve ark.'nın¹³³ ICDAS/ICDAS II kriterlerini baz alarak geliştirdikleri 'R0, RA1-RA3, RB4 ve RC5-RC6 ICDAS/ICCMS™

radyografik skrolama sistemi'dir. Bu skrolama sistemi doğrultusunda arayüz lezyonları, radyografik olarak çürüğün derecesine göre sağlıklı (R0), başlangıç seviyesi (RA), orta seviye (RB) ve ileri seviye (RC) şeklinde kategorize edilmekte; çürüğün radyografik derinliğine göre ise 0-6 arasında kodlanmaktadır (Tablo 2).¹³³

Tablo 2. R0, RA1-RA3, RB4 ve RC5-RC6 ICDAS/ICCMS™ radyografik skrolama sistemi

R0, RA1-RA3, RB4 ve RC5-RC6 ICDAS/ICCMS™ radyografik skrolama sistemi			
Sağlıklı	R0		Radyolüsensi yok
RA: Başlangıç seviyesi	RA1		Minerin dış ½'sinde radyolüsensi
	RA2		Minerin iç ½'si ± mine-dentin sınırında radyolüsensi
	RA3		Dentinin dış 1/3'ü ile sınırlı radyolüsensi
RB: Orta seviye	RB4		Dentinin orta 1/3'üne uzanan radyolüsensi
RC: İleri seviye	RC5		Dentinin iç 1/3'üne uzanan radyolüsensi, klinik olarak kavitasyon
	RC6		Pulpaya uzanan radyolüsensi, klinik olarak kavitasyon varlığı

Tablo 2 içerisinde yer alan görüntüler; Pitts NB, Ismail AI, Martignon S, Ekstrand K, Douglas GAV, Longbottom C. ICCMS™ Guide for Practitioners and Educators. December, 2014. Available at: <https://www.iccms-web.com/content/iccms-usage/clinical-practice>. Accessed Jan 27, 2021.

Radyografik incelemelerde kullanılmak üzere geliştirilen bir diğer skrolama sistemi, Anusavice'nin¹³⁴ tanımlamış olduğu 'E0-E2, D1-D3 skrolama sistemi'dir. Bu sistemde arayüz lezyonları, radyografik olarak çürüğün yer aldığı diş dokusuna göre sağlıklı (E0), mine lezyonu (E) ve dentin lezyonu (D) şeklinde kategorize edildikten sonra çürüğün mezio-distal yöndeki radyografik derinliğine göre mine

lezyonu için 1-2 arasında, dentin lezyonu için ise 1-3 arasında kodlanmaktadır (Tablo 3).¹³⁴

Tablo 3. E0-E2, D1-D3 radyografik skorlama sistemi

E0-E2, D1-D3 radyografik skorlama sistemi			
Sağlıklı	E0		Radyolüsensi bulunmayan sağlıklı diş dokusu
Mine	E1		Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi
	E2		Minenin iç yarısını içeren radyolüsensi
Dentin	D1		Dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi
	D2		Dentinin orta üçlüsünde radyolüsensi
	D3		Dentinin iç üçlüsünde radyolüsensi

Tablo 3 içerisinde yer alan görüntüler; Young DA, Nový BB, Zeller GG, Hale R, Hart TC, Truelove EL. J Am Dent Assoc 2015;146(2):79-86'dan alınmıştır.

2.3. Başlangıç Çürük Lezyonlarının Önlenmesi

Son yıllarda büyük önem kazanan minimal invaziv diş hekimliğinin amacı; diş çürüğünün oluşmadan önlenmesi ve henüz kavitasyon oluşmamış başlangıç aşamasındaki mine çürüğünün remineralizasyonunu sağlayarak bu çürük lezyonlarının ilerlemesinin durdurulmasıdır.³ Bu amaç doğrultusunda uygulanan çeşitli koruyucu yöntemler mevcuttur. Bunlar; ağız hijyeninin sağlanması, diyetin düzenlenmesi, klorheksidin glukonat kullanımı ve lezyonun remineralize edici bir ajan ya da rezin infiltrasyon tekniği ile tedavi edilmesidir.

2.3.1. Ağız hijyeninin sağlanması ve diyetin düzenlenmesi

Diş yüzeyini tamamen örten dental plak tabakası düzenli olarak uzaklaştırılmadığında demineralizasyon-remineralizasyon dengesi demineralizasyon tarafına kaymakta ve bunun sonucunda başlangıç mine çürüğü meydana gelmektedir.¹³⁵ Başlangıç lezyonlarının oluşması ve ilerlemesinin kontrolü, dental plağın diş yüzeyinden uzaklaştırılması ile sağlanabilmektedir. Dişlerin florür içerikli diş macunları ile günlük olarak fırçalanması ve diş ipi kullanımı, kavitasyonsuz başlangıç mine çürüklerinin kontrolünde en etkili yöntem olmakla birlikte tek başına yeterli değildir.⁵²

Çürük lezyonlarının gelişiminde etkili olan temel faktörlerden bir diğeri ise bireylerin karyojenik içerikli beslenme alışkanlıklarıdır. Bakteriler tarafından fermente edilebilen karbonhidratların sık tüketilmesi ile çürük arasında anlamlı bir ilişki olduğu bilinmektedir.¹³⁶ Bu nedenle hastaların çürük riskini azaltmaya yönelik yöntemler arasında diyetin düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır.

2.3.2. Klorheksidin glukonat kullanımı

Başlangıç lezyonlarının önlenmesi ve tedavisinde, diş fırçalama ve diş ipi kullanımı gibi mekanik plak kontrolünün yanı sıra kemoterapötik etkili antimikrobiyal ajanlardan da yararlanılması gerektiği ifade edilmektedir.¹³⁷ Klorheksidin glukonat, kimyasal plak kontrolünde kullanılan ve *S. mutans* üzerinde oldukça etkili bir antimikrobiyal ajandır. Ağız mukozasına, plak mikroorganizmalarına ve pelikula bağlanmakta; aynı zamanda dental plak içerisindeki metabolik aktiviteyi azaltmaktadır.¹³⁸ Klorheksidin glukonat gargara, jel veya vernik formunda uygulanabilmektedir. Klorheksidin ve florür içeren verniklerin remineralizasyon etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmalarda, bu ajanların birlikte kullanılmasının başlangıç lezyonlarının remineralizasyonunda daha başarılı olduğu gösterilmiştir.^{139,140} Ancak klorheksidin glukonat içeren ürünlerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak dişlerde, dilde ve restorasyonlarda renklenme, ağız mukozasında deskuamasyon ve tat almada değişiklik gibi yan etkiler gözlemlenebileceği bildirilmiştir.¹⁴¹

2.4. Başlangıç Çürük Lezyonlarının Remineralizasyonu

Başlangıç aşamasındaki çürük lezyonlarının patolojik süreci, yeni geliştirilen teknolojiler ile birlikte daha iyi anlaşılabilir. Bunun sonucunda demineralizasyonu oluşmadan engelleyen veya demineralize olmuş mine dokusunda henüz kavite oluşmadan remineralizasyonu teşvik eden ajanların kullanımı ön plana çıkmıştır.^{142,143}

Çürüğü önlemeye ve remineralize etmeye yönelik ajanlar, yapısında bulunan aktif bileşiğe veya üretiminde kullanılan yöntemlere göre sınıflandırılmaktadır.

2.4.1. Mineral ve iyonlar

Günümüzde remineralize edebilme yeteneği kanıtlanmış başlıca mineral ve iyonlar arasında flor ve gümüş iyonları yer almaktadır.

Flor ve flor içerikli bileşikler

Flor, diş çürüğünün oluşumu ve ilerlemesinin önlenmesi amacıyla en çok kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış bir remineralizasyon ajanıdır.¹⁴⁴ Ağız ortamında bulunan flor iyonu; plak formasyonunu önlemesi, plaktaki mikroorganizmaların asit üretimini engellemesi, minenin yapısındaki hidroksiapatit ile reaksiyona girerek çürüğe karşı daha dirençli florapatit bileşiğinin oluşumunda etkili olması, plak içerisindeki Ca ve PO₄ iyonlarının diş yüzeyine çökmesini sağlaması gibi özellikleri sayesinde çürük önleyici ve remineralize edici etkiye sahiptir.^{145,146} Flor etkisini sistemik veya topikal olarak gösterebilmekle birlikte topikal florür uygulamalarının daha etkili olduğu bilinmektedir.¹⁴⁶ En sık tercih edilen topikal florür uygulamaları arasında yer alan florürlü diş macunları, diş ipleri ve ağız gargaraları bireysel; florürlü solüsyonlar, jeller ve vernikler ise profesyonel kullanıma uygun preparatlardır.

Literatürde tek başına flor ya da flor ile kombine kullanılan birçok materyalin başlangıç seviyesindeki çürük lezyonlarını azaltmada oldukça etkili olduğunu kanıtlayan birçok çalışma mevcuttur. Marinho ve ark.¹⁴⁷ yaptıkları sistematik

derleme çalışmasında, okul çağındaki çocuklarda başlangıç çürük lezyonu gelişiminin topikal florür uygulamaları ile önlenebildiği sonucuna varmışlardır. Profesyonel ve bireysel florür uygulamalarındaki güncel yaklaşımları kapsayan başka bir derlemede, florür içeren diş iplerinin arayüz çürüklerini azaltmada etkili olduğu belirtilmiştir.¹⁴⁸ Konu ile ilgili yapılan *in-vivo* çalışmalarda, florürlü diş macunlarının içerdikleri flor konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak çürük oluşumunu anlamlı derecede azalttığı ve remineralizasyonu artırdığı bildirilmiştir.^{149,150} Asidüle fosfat florür (APF) jelinin başlangıç çürüklerinin ilerlemesine olan etkisinin araştırıldığı bir *in-situ* çalışmada, florür içeren diş macunu ile birlikte kullanıldığında APF jelinin yapay çürük lezyonlarını remineralize edebildiği gösterilmiştir.¹⁵¹

Florürlü vernikler, diğer ajanlara kıyasla diş yüzeyinde daha uzun süre kalmaları ve bu bağlamda yavaş salınımlı flor rezervuarı olarak görev yapmaları nedeniyle özellikle yüksek çürük riskli bireyler için profesyonel kullanıma en uygun topikal florür ajanları olarak tanımlanmaktadır.^{152,153} Ayrıca 6 yaşından küçük çocuklarda, florürlü jel ve gargaraların yutulma riskinden ötürü vernik kullanımının daha avantajlı olduğu ifade edilmektedir.¹⁵⁴ Florürlü verniklerin etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, ön dişlerinde başlangıç çürüğü bulunan 5-7 yaş arası çocuklara bir yıl boyunca düzenli aralıklarla NaF ve gümüş diamin florür vernikleri uygulandığında demineralizasyonun önemli ölçüde inhibe edildiği ve lezyonların remineralizasyonunun sağlandığı rapor edilmiştir.¹⁵⁵

Çürük önleme konusunda oldukça etkili olan ve altın standart olarak kabul edilen flor ve flor bileşiklerinin kullanımını kısıtlayan bazı faktörler de mevcuttur.^{9,10} Florun mineyi koruma potansiyeli yaklaşık olarak dişin 30 mikron dışı ile sınırlıdır ve lezyonun yüzey altı tabakasındaki mineralizasyonun veya rejenerasyonun bu tür tedavilerle tam olarak gerçekleştirilemediği bildirilmiştir.^{11,12} Bu nedenle son yıllarda araştırmacılar, remineralizasyon özelliği bulunan daha etkin ve güvenilir farklı ajanların geliştirilmesine yönelik çalışmalara odaklanmışlardır.

Gümüş ve gümüş içerikli bileşikler

Gümüş bileşikleri, antibakteriyel özellikleri sayesinde demineralizasyonu önlemesi ve mineral kazanımı sağlaması nedeniyle diş hekimliğinde popülerlik kazanmıştır. Öncelikle gümüş nitrat formunda süt dişlenmedeki çürük insidansını azaltmak için kullanılan gümüş iyonunun, topikal olarak uygulandığında başlangıç aşamasındaki mine çürüğünde mineral depozisyonu sağladığı gösterilmiştir.^{156,157} Daha sonra remineralizasyonu teşvik etmek amacıyla flor ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Mei ve ark.¹⁵⁸ %38'lik gümüş diamin florür bileşiğinin demineralizasyonu engellediğini, mineral kaybını önemli ölçüde azalttığını ve antibakteriyel özelliğinin yanı sıra karyojenik bakteriler üzerinde bakterisit etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bu avantajlarına rağmen dişlerde renklenmeye yol açması, remineralizasyon ajanı olarak kullanımını kısıtlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁵⁶

2.4.2. Şeker alkolleri

Karyojenik özelliği fazla olan karbonhidratlara alternatif olarak antikaryojenik etkili şeker alkollerinin kullanımı ile ağız ortamındaki *S. mutans* sayısının azaldığı, dental plak pH'nın arttığı, dolayısıyla tükürüğün tamponlama kapasitesinin de arttığı ve bu sayede çürük riskinin minimal seviyeye indirildiği bildirilmiştir.¹⁵⁹

Çürüğü remineralize etmek amacıyla en sık kullanılan şeker alkolleri; ksilitol, izomalt ve sorbitol olarak sıralanabilmektedir.

Ksilitol

Bitkilerden elde edilen kimyasal olarak 5 karbonlu doğal bir şeker alkolü olan ksilitol; uzun yıllardır kullanılan, antibakteriyel ve çürük önleyici etkinliği ispatlanmış bir remineralizasyon ajanıdır.¹⁶⁰ Sakız, diş macunu, ağız gargarası, pastil ve ilaçlar gibi pek çok ürün içerisine eklenerek çocuklar tarafından kabul edilebilir nitelikte oluşu, çürük gelişimini önlemede etkin rol oynamasını sağlayabilmektedir.¹⁶¹ Ksilitol, antikaryojenik etkisini bakterilerin diş yüzeyine

yapışmasına engel olarak ve *S. mutans*'ın metabolik aktivitesini azaltarak göstermektedir.¹⁶² Bunun yanı sıra ksilitol içerikli sakız tüketimi tükürük akışını önemli ölçüde artırmakta ve bu durum, tükürüğün tamponlama kapasitesini artırarak remineralizasyonu teşvik etmektedir.^{163,164} Söderling ve ark.¹⁶⁵ yaptıkları uzun dönem takipli *in-vivo* çalışmalarında, ksilitollü sakız kullanımı ile annelerden çocuklarına *S. mutans* geçişinin anlamlı seviyede azaldığını gözlemlemişlerdir. Konu ile ilgili yapılan bir başka *in-vivo* çalışmada, ksilitol ve NaF içeren diş macunlarının tek başına ve kombine kullanımlarının remineralizasyon üzerine etkileri incelenmiş; ksilitol+NaF kombinasyonunun bu ajanları tek başına içeren diş macunlarına kıyasla anlamlı derecede daha fazla remineralizasyon potansiyeli ortaya koyduğu sonucuna ulaşılmıştır.¹⁶⁶

İzomalt

İzomalt, sakız ve şekerlemelerde sıklıkla kullanılan şeker alkollerinden biridir. Dental plak mikroorganizmaları tarafından fermentasyonu gerçekleştirilemediğinden non-asidojenik ve non-karyojenik olma özelliğine sahiptir.¹⁶⁷ Ayrıca Ca iyonu bağlayıcı etki göstermesi sayesinde demineralizasyonu önleyebilmekte ve remineralizasyona yardımcı olabilmektedir.¹⁶⁸ İzomalt içeren diş macunu ve ağız gargaralarının mine remineralizasyonuna olan etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, izomaltın remineralizasyonu teşvik ettiği, ancak florür içerikli ürünler ile birlikte kullanıldığında daha etkili sonuç verdiği bildirilmiştir.¹⁶⁹

Sorbitol

Tatlandırıcı olarak birçok üründe yaygın kullanım alanı bulan bir diğer şeker alkolü sorbitoldür. *S. mutans* tarafından fermente edilebilmekle birlikte sükröz, glikoz ve fruktoz gibi şekerlere kıyasla anlamlı derecede daha az asit üretimine yol açması nedeniyle sorbitol, non-karyojenik şekerler sınıfına girmektedir.^{170,171} Diğer bir ifadeyle, sükröz ve fruktoza göre bakteriler tarafından daha uzun sürede metabolize edildiğinden tatlandırıcı olarak sorbitol içeren ürünlerin çürük yapıcı etkisi bulunmamaktadır.¹⁷¹ Ancak yapılan çalışmalar, sorbitolün metabolizasyon

süreci açısından ksilitol ile benzerlik göstermesine rağmen çürük önleyici etkisinin ksilitole oranla daha az olduğunu ortaya koymuştur.^{172,173}

2.4.3. Bitkisel kaynaklı ajanlar

Son yıllarda, koruyucu ve iyileştirici özellikleri nedeniyle bitkiler ve özlerinden elde edilen ürünler büyük ilgi görmektedir. Bu bağlamda bitkisel kaynaklı antimikrobiyal ajanların, dental çürüklerin tedavisinde sıklıkla kullanılan kimyasal bileşiklere alternatif olarak tercih edilebileceği ileri sürülmektedir.¹⁷⁴

Bitkisel kaynaklı ürünlerde etkin rol oynayan bileşiklerin polifenoller olduğu ifade edilmektedir.¹⁷⁵ Doğal ürünlerin dış sert dokuları üzerine etkilerinin araştırıldığı bir *in-vitro* çalışmada, polifenolik bileşiklerin bakterisit etki gösterdiği, ayrıca demineralizasyonu inhibe edebildiği ve remineralizasyon sürecini destekleyebildiği gösterilmiştir.¹⁷⁶ Bu özellikleri nedeniyle kitosan, *Galla chinensis*, teobromin, üzüm çekirdeği ekstresi ve propolis gibi bitkisel kaynaklı ajanlar farklı remineralizasyon araştırmalarına konu olmuştur.¹⁷⁷

Kitosan

Kitinin deasetilasyonu sonucu oluşan bir biyopolimer olan kitosan, antibakteriyel etkisi ve plak bakterilerinin oluşturduğu asitleri nötralize ederek ağız ortamının pH'ını dengeleyebilmesi nedeniyle dental çürüklerin önlenmesinde kullanılabilmektedir.¹⁷⁸ Fujiwara ve ark.¹⁷⁹ kitosanın %2'lik konsantrasyonda kullanıldığında *S. mutans* sayısını önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Bae ve ark.¹⁸⁰ kitosanın ağız gargaralarına eklendiğinde antibakteriyel etki göstermesinin yanı sıra plak miktarında azalma da sağladığını ifade etmişlerdir. Konu ile ilgili yapılan bir *in-vitro* çalışmada, kitosanın minede oluşan mineral kaybını engelleyerek demineralizasyon sürecini inhibe ettiği rapor edilmiştir.¹⁸¹

Bu çalışmaların ışığında, kitosanın çürük önleyici ajan olarak kullanılabilir nitelikte olduğu, ancak remineralizasyon yeteneğine dair yeterli bilginin bulunmadığı anlaşılmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda, amelogenin ile birlikte kullanımının daha etkili sonuç verdiği ileri sürülmektedir.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Galla chinensis

Galla chinensis (*G. chinensis*) ilaç üretiminde kullanılan bir bitki türü olup son yıllarda, çürük önleyici etkisi nedeniyle diş hekimliğinde kullanım alanı bulmuştur. Xie ve ark.¹⁸⁵ *G. chinensis*'in oral mikroorganizmaların büyümesini inhibe ederek antibakteriyel etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra yapılan araştırmalarda, *G. chinensis*'in minede meydana gelen demineralizasyon sürecini yavaşlattığı, mine kristallerinin yapı ve morfolojisini etkileyerek remineralizasyona katkı sağladığı gösterilmiştir.^{186,187} Diğer taraftan flordan farklı olan etki mekanizması sayesinde *G. chinensis*, lezyonun yüzey altı tabakasındaki remineralizasyonu desteklemede flora göre daha başarılı bulunmuştur.¹⁸⁸ Bununla birlikte *G. chinensis*'in flor ve nanohidroksiapatit ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki ortaya çıkardığı ve lezyon gövdesinde daha fazla mineral kazanımı sağladığı vurgulanmıştır.^{189,190}

Teobromin

Kakao bitkisinden elde edilen teobromin, teofilin ve kafein ile birlikte ksantin alkaloidi olarak sınıflandırılmaktadır. Amaechi ve ark.¹⁹¹ göre teobromin, hidroksiapatit kristallerinin yeniden oluşturulmasına katkı sağlamakta ve bu sayede flor ile kıyaslanabilir seviyede remineralizasyon etkisi ortaya koymaktadır. Kargül ve ark.¹⁹² yaptıkları *in-vitro* çalışmada, teobrominin minenin yüzey sertliğini artırarak doku bütünlüğünün korunmasında oldukça etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Üzüm çekirdeği ekstresi

Üzüm çekirdeği ekstresi, üzüm çekirdeklerinin kurutularak saflaştırılması ile elde edilen ve antikaryojenik etkinliği kanıtlanmış polifenol içerikli bir bileşiktir.¹⁹³ Yapılan çalışmalarda, üzüm çekirdeği ekstresinin yapısına katılan proantosiyanidinlerin *S. mutans*'in metabolik aktivitesini azalttığı, demineralizasyonu inhibe ederek remineralize edici etki oluşturabildiği bildirilmiştir. Başlangıç çürüklerinin yüzeyel mine tabakasında mineral depozisyonu sağlayabildiği, bunun yanı sıra florür ile beraber kullanıldığında dental plak birikimini engellediği gösterilmiştir.^{194,195}

Propolis

Bal arıları tarafından üretilen propolis; flavonoidler, fenoller, organik asitler gibi temel bileşenlerin yanı sıra çeşitli enzim, mineral ve vitaminleri de içeren reçineli bitkisel bir ajandır.¹⁹⁶ Son yıllarda diş hekimliği alanında popülerlik kazanmış olup sakız, diş macunu, diş ipi ve ağız gargaralarına eklenerek diş çürüğü ve periodontal hastalıkların önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır.¹⁹⁷ Kouidhi ve ark.¹⁹⁸ propolisin oral mikroorganizmaların enzimatik aktivitesini azalttığını ve üremelerini durdurarak antikaryojenik ve antibiyofilm etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

2.4.4. Biyoaktif materyaller ve nanoteknolojik ajanlar

Biyoaktif materyaller ve nanoteknolojik ajanlar, kemik dokunun onarımı ve rejenerasyonu alanında başarılı sonuçlar ortaya koyması nedeniyle farklı remineralizasyon araştırmalarına konu olmuştur.

Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat

Çürük önleyici özellikleri bilinen süt ve süt ürünlerinin günlük diyetle tüketildikleri miktar ile bu etkiyi gösterebilmeleri oldukça güçtür. Bu nedenle günümüze kadar yapılmış pek çok araştırma, çürük gelişimini engellemek amacıyla sütün yapısında bulunan koruyucu faktörleri ayrıştırarak çeşitli diş ve ağız bakım ürünlerinin içerisine eklemek konusu üzerine odaklanmıştır. Bu koruyucu faktörlerden biri olan kazein, inek sütü proteinlerinin yaklaşık %80'ini meydana getiren önemli bir fosfoproteindir ve yapısındaki üçlü fosfopeptid bağları ile Ca ve PO₄ iyonlarını kendisine bağlayabilmektedir. Amorf kalsiyum fosfat (ACP) ise trikalsiyum fosfat türevi bir bileşiktir. Yapısındaki Ca ve PO₄ iyonları sayesinde hızlı bir şekilde hidroksiapatit veya oktakalsiyum fosfat gibi stabil kristalin bir yapıya dönüşebilmekte ve böylece asit atakları karşısında minenin demineralizasyonunu azaltabilmektedir.¹⁹⁹

Kazein fosfopeptidler (CPP), ACP'yi bağlayarak stabilize etme ve solüsyon içerisinde çökmesini engelleme yeteneğine sahiptir.²⁰⁰ Bu şekilde oluşan CPP-ACP

nanokompleksi, dental plakta Ca ve PO₄ rezervuarı olarak görev yapmaktadır. Asidik koşullar altında ayrışarak plaktaki serbest Ca ve PO₄ iyon seviyesini artırmakta ve bu sayede demineralizasyonu önlemektedir.²⁰¹ Çürük mine yüzeyine uygulandığında ise lezyon gövdesinde bulunan poröz alanlara ulaşarak hidroksiapatite bağlanmakta ve bu sırada, yapısındaki Ca ve PO₄ iyonları serbest bırakılarak demineralize sahaların remineralizasyonuna katkı sağlamaktadır.²⁰⁰ Bunun yanı sıra diş üzerinde bakteriyel kolonizasyonu önleyerek antikaryojenik etki göstermektedir.²⁰¹

Günümüzde CPP-ACP; bireysel kullanıma uygun sakız, diş macunu, ağız gargarası ve profesyonel kullanıma uygun florürlü jel, florürlü vernik gibi birçok ürün içerisine ilave edilerek başlangıç çürük lezyonlarının remineralize edilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. CPP-ACP içeren ajanların çürük gelişimini önlemede ve başlangıç çürük lezyonlarını remineralize etmede başarılı olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. CPP-ACP içerikli sakızların erozyona karşı koruma sağladığı ve minenin remineralizasyonunu artırdığı bildirilmiştir.²⁰² Yapılan *in-vitro* çalışmalarda, CPP-ACP preparatı uygulanan yapay çürük lezyonlu mine örneklerinin daha yüksek yüzey mikro sertliği gösterdiği ve materyale maruz kalma süresi ile doğru orantılı bir şekilde daha fazla remineralize olduğu gözlenmiştir.^{203,204} Memarpour ve ark.²⁰⁵ yaptıkları *in-vivo* çalışmada, ön dişlerinde beyaz nokta lezyonu bulunan 1-3 yaş arası çocuklara düzenli aralıklarla CPP-ACP içerikli diş macunu ve florürlü vernik uygulamasının etkilerini karşılaştırmışlar ve 12 ayın sonunda en az deft indeksi artışı ve en fazla lezyon gerilemesi gösteren çocukların CPP-ACP grubunda olduğunu rapor etmişlerdir. Zhou ve ark.²⁰⁶ ise CPP-ACP ve florun başlangıç mine çürükleri üzerinde benzer remineralize edici etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır. Diğer taraftan CPP-ACP ve florun kombine kullanımlarının, tek başına kullanımları ile karşılaştırıldığında demineralizasyonu önleme ve remineralizasyonu artırmada daha etkili olduğu yönünde fikir birliğine varan çalışmalar da mevcuttur.^{207,208}

Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum florofosfat

Reynolds ve ark.²⁰⁹ CPP-ACP içerikli solüsyonun antikaryojenik etkisini araştırdıkları hayvan çalışmalarında; elde edilen sonuçları kazein + fosforillenmemiş

peptid içerikli solüsyon, sentetik oktapeptid + ACP içerikli solüsyon, 500 ppm florür içerikli solüsyon ve CPP-ACP + 500 ppm florür içerikli solüsyon ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar çalışmalarının sonucunda, CPP-ACP + 500 ppm florür solüsyonu uygulanan grupta, florürün yaklaşık %50'sinin CPP-ACP'ye bağlandığını gözlemlemişler ve yeni oluşan bu bileşiği kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat (CPP-ACFP) nanokompleksi olarak tanımlamışlardır. Bununla birlikte CPP-ACP + 500 ppm florür kombinasyonu uygulanan hayvanlarda, yalnız CPP-ACP veya yalnız florür uygulanan hayvanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük çürük aktivitesi saptamışlar; bu bulguya dayanarak CPP-ACP ve florür materyallerinin birlikte kullanıldıklarında daha yüksek antikaryojenik etki ortaya çıkardıkları sonucuna varmışlardır. Bu bulgular, aynı konuyu araştıran *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalar ile desteklenmiştir.²¹⁰⁻²¹²

Trikalsiyum fosfat

Trikalsiyum fosfat (TCP) bileşiğinin yapısında bulunan Ca ve P iyonları aracılığıyla dental plağın düşük değerdeki pH seviyesini yükselterek remineralizasyon sağladığı bilinmektedir.²¹³ Elkassas ve Arafa²¹⁴ TCP'nin remineralize edici etkisini değerlendirdikleri *in-vitro* çalışmalarında, TCP'nin yüksek remineralizasyon etkisi ortaya koyduğunu ve asit atakları karşısında yüksek direnç gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Konu ile ilgili yapılan bir derlemede, TCP'nin florür ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki ortaya çıkardığı ve oluşan remineralizasyon tabakasının asit atakları karşısında yüksek direnç gösterdiği rapor edilmiştir.²¹⁵ Buna karşın literatürde, florür ile kombine kullanılan TCP'nin florür ile kombine kullanılan CPP-ACP, amorf kalsiyum fosfat ve kalsiyum florür bileşiklerine kıyasla anlamlı derecede daha düşük iyon salınımı gösterdiğini ve TCP'nin tek başına kullanıldığında florüre oranla daha düşük remineralizasyon potansiyeli ortaya koyduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{216,217}

Kalsiyum sodyum fosfosilikat (Biyoaktif cam)

Yüksek biyouyumluluk özelliğine bağlı olarak diş hekimliği alanında kullanımı giderek artan biyoaktif camlar, biyoseramikler sınıfına girmektedir.²¹⁸

Tükürük gibi vücut sıvıları ile temas ettiğinde yapısında bulunan sodyum (Na), Ca ve fosfor (P) iyonları açığa çıkmakta ve yapısal olarak hidroksiapatitle benzerlik gösteren ‘hidroksikarbonat apatit’ oluşmaktadır. Bu sayede biyoaktif camlar minenin remineralizasyonunu teşvik edebilmekte ve partikül boyutlarının nano düzeyde olması, iyon salınımını hızlandırarak daha belirgin bir biyoaktivite ortaya çıkmasını sağlamaktadır.^{218,219} Yapılan *in-vitro* çalışmalarda, biyoaktif cam ile florür içerikli bileşiklerin başlangıç aşamasındaki çürük lezyonlarına olan etkileri incelenmiş ve biyoaktif camın apatit formasyonu oluşturabilmesi nedeniyle florüre alternatif bir remineralize edici ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.^{220,221} Ayrıca biyoaktif camın *S. mutans* üzerinde önemli ölçüde antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.²²²

Trikalsiyum silikat

Biyoaktif materyaller arasında yer alan trikalsiyum silikat, vücut sıvıları ile teması sonucunda apatit formuna dönüşebilmektedir.²²³ Trikalsiyum silikatın simüle edilmiş vücut sıvısı ve insan tükürüğü kullanılarak remineralizasyon süreci üzerine etkisinin incelendiği *in-vitro* çalışmalarda, trikalsiyum silikatın uygulandığı mine yüzeyinde apatit tabakası oluştuğu ve 1 haftalık inkübasyon süresinin ardından bu tabakanın kalınlığı ve homojenitesinde artış meydana geldiği gözlenmiştir. Aynı zamanda, oluşan bu apatit kristallerinin yapısal olarak hidroksiapatit ile benzerlik gösterdiği vurgulanmıştır.^{224,225} Konu ile ilgili yapılan bir başka *in-vitro* çalışmada, trikalsiyum silikat ve 1000 ppm florür içeren diş macunu ile muamele edilmesinin ardından pH döngüsüne tabi tutulan demineralize mine yüzeyinde, her iki ajanın da benzer oranlarda remineralizasyon oluşturduğu; ancak trikalsiyum silikatın florür ile kombine kullanımının sinerjik etki ortaya çıkardığı ve remineralizasyonun anlamlı derecede arttığı rapor edilmiştir.²²⁶

Nanohidroksiapatit

Minenin remineralizasyonunu sağlamak için sentetik olarak elde edilen mikro boyutlu hidroksiapatit partiküllerinin, kalsiyum ve fosfat içerikli diğer ajanlara göre daha düşük çözünürlüğe sahip olduğu anlaşılmış ve bu sorunun üstesinden gelmek amacıyla nano boyutlu hidroksiapatit partikülleri geliştirilmiştir.²²⁷ Yüksek

çözünürlüğe sahip olan nanohidroksiapatitler, ağız ortamının pH'ı kritik pH değerinin altına düştüğünde daha hızlı bir şekilde Ca ve P iyon salınımı gerçekleştirmekte ve bu sayede, çürük lezyonuna daha yüksek afinite göstererek daha başarılı bir remineralizasyon etkisi ortaya koymaktadır.^{228,229} Yapılan çalışmalarda, nanohidroksiapatitlerin mineral kaybını azalttığı ve remineralizasyona katkı sağladığı; ancak asıl etkisini düşük pH değerlerinde gösterdiği, nötral koşullarda ise remineralizasyonu tam olarak destekleyemediği bildirilmiştir.²³⁰⁻²³²

2.4.5. Diğer kalsiyum ve fosfat içerikli ajanlar

Dikalsiyum fosfat dihidrat

Dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD), florürün remineralizasyon etkinliğini artırmak için diş macunlarına ve solüsyonlara eklenerek kullanılmaktadır. Zhang ve ark.²³³ yaptıkları *in-vivo* çalışmada, DCPD ve florürün kombine kullanıldığında aralarında pozitif bir etkileşim meydana geldiğini, daha fazla florapatit formasyonu geliştiğini ve dolayısıyla remineralizasyonun arttığını belirtmişlerdir. Konu ile ilgili yapılan bir derlemede, DCPD içeren diş macunlarının dental plak ve tükürükte bulunan serbest Ca ve PO₄ seviyesini artırdığı ifade edilmiş; bu bağlamda diş macunlarına DCPD ilavesinin başlangıç aşamasındaki mine çürüğünün remineralizasyonunu teşvik ettiği sonucuna varılmıştır.²³⁴

Kalsiyum fosforil oligosakkaritleri

Patates nişastasından elde edilen kalsiyum fosforil oligosakkaritleri (POs-Ca), çözünebilir formda Ca içermesi nedeniyle şekersiz sakızlara ilave edilmektedir.²³⁵ POs-Ca ve florür ile kombine POs-Ca içerikli sakızların remineralizasyon üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir *in-situ* çalışmada, POs-Ca'nın ağız ortamında bulunan serbest Ca seviyesini artırarak remineralizasyona katkı sağladığı ve mine lezyonlarının yüzey altı tabakasında hidroksiapatit kristallerinin yeniden oluşumuna olanak tanıdığı bildirilmiştir.²³⁶ Ayrıca POs-Ca ve florür kombinasyonundan oluşan materyallerin, tek başına POs-Ca içeren materyallere göre daha fazla remineralize edici etki gösterdiği ve bu etkinin ortaya çıkan sinerjik etkiden kaynaklandığı vurgulanmıştır.

Kalsiyum karbonat

Kalsiyum karbonat (CaCO_3), diş macunlarında sıklıkla aşındırıcı olarak kullanılan, alkali yapıda ve tamponlayıcı özellik gösteren bir ajandır. Diş macunları içerisinde genellikle sodyum monoflorofosfat ile birlikte kullanılmaktadır.²³⁵ CaCO_3 partiküllerinin mine yüzeyine iyi bir adezyon gösterdiği, buna ek olarak yavaş çözünmesi nedeniyle Ca iyonunun diş yüzeyinde uzun süre salınımına olanak tanıdığı ve bu sayede remineralizasyonu artırdığı iddia edilmektedir.²³⁴ Benzer şekilde CaCO_3 içerikli diş macunlarının plak biyofilminde Ca oranını anlamlı derecede artırdığı, florürlü ve florürsüz diş macunlarına göre demineralize mine dokusunda anlamlı derecede daha yüksek remineralizasyon oluşturduğu belirtilmiştir.²³⁷

Kalsiyum gliserofosfat

Kalsiyum gliserofosfat (CaGP), antikaryojenik etkiye sahip organik fosfat türevi bir bileşiktir.²³⁸ CaGP'nin pH tamponlama kapasitesine sahip olduğu, dental plaktaki Ca ve PO_4 konsantrasyonunda artış sağladığı ve bunun yanı sıra plak miktarını azalttığı belirtilmektedir.²³⁹ Lynch ve Ten Cate²⁴⁰ CaGP'nin minenin demineralizasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Konu ile ilgili yapılan *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalardan elde edilen veriler, CaGP'nin düşük dozda florür içeren diş macunlarına eklendiğinde geleneksel diş macunları ile benzer antikaryojenik aktivite gösterdiğini ortaya koymaktadır.^{239,241}

Sodyum trimetafosfat

Florürlü diş macunlarının, diş çürüklerinin azaltılmasında etkili olduğu bilinmekte ve bu etkiyi artırmak amacıyla diş macunlarının içerisine çeşitli fosfat tuzları eklenmektedir. Sodyum trimetafosfat (sTMP), bu amaç doğrultusunda kullanımı en çok tercih edilen bileşiklerden biridir.²⁴² Yapılan çalışmalarda, farklı konsantrasyonlarda florür içeren diş macunlarına sTMP ilave edildiğinde hidroksiapatit kristallerinin çözünürlüğünün azaldığı ve başlangıç mine çürüklerinin daha yüksek oranda remineralize olduğu gösterilmiştir.²⁴³⁻²⁴⁵ Gonçaves ve ark.²⁴⁶ ise sTMP'nin dentin dokusuna olan etkilerini araştırdıkları *in-vitro* çalışmalarının

sonucunda, sTMP'nin matriks metalloproteinazlar üzerine antiproteolitik etki gösterdiğini ve dentin remineralizasyonunu desteklediğini bulmuşlardır.

2.4.6. Lazer uygulamaları

Lazer, minenin asit direncini artırarak çürük önleyici etki göstermesi nedeniyle koruyucu diş hekimliği alanında kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda kullanılan başlıca lazer sistemleri arasında karbondioksit (CO₂), argon, Neodimyum katkılı Yitrium Alüminyum Garnet (Nd:YAG) ve Erbiyum katkılı Yitrium Alüminyum Garnet (Er:YAG) lazerler yer almaktadır.²⁴⁷

Yapılan çalışmalarda, lazer kullanımının minenin yüzey yapısında değişikliğe yol açarak hidroksiapatit kristallerinin yeniden oluşmasını sağladığı, aynı zamanda kristallerde erime ve kaynaşmaya sebep olarak minenin asit atakları karşısındaki çözünürlüğünü azalttığı ve demineralizasyon sırasında kaybedilen iyonların dış yüzeyine tekrar çökmesine olanak tanıyarak remineralizasyonu teşvik ettiği bildirilmiştir.²⁴⁸⁻²⁵⁰ Argon lazer ve APF jelinin minede oluşturulmuş yapay çürük lezyonları üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, lezyon derinliğinin argon lazer tek başına uygulandığında %34 oranında, APF jeli ile kombine olarak uygulandığında ise %50'den daha fazla bir oranda azalma gösterdiği gözlenmiştir.²⁵⁰ CO₂ lazerin mine dokusu üzerine koruyucu etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda ise, CO₂ lazerin mine lezyonlarının yüzey altı tabakasında demineralizasyonu inhibe edici etki gösterdiği ve florür ile kombine kullanımı sonucunda bu etkinin arttığı rapor edilmiştir.^{251,252}

2.4.7. Ozon uygulamaları

Ozonun başlangıç seviyesindeki çürük lezyonlarının ilerlemesini durdurabildiği ve yeni çürük oluşumuna karşı dişin daha dirençli olmasını sağladığı öne sürülmektedir.²⁵³ Çürük dokuya nüfuz ederek bakterilerin metabolik aktivitesini azalttığı ve bu sayede asit üretimini önlediği, aynı zamanda mikroorganizmalar üzerinde bakterisit etki gösterdiği belirtilmektedir. Ozon uygulaması sonrasında oluşan alkali ortama bağlı olarak mine çürüğünün yüzeyel tabakasında mineral depozisyonu gerçekleştiği, bu nedenle remineralizasyonun kolaylaştığı

bildirilmektedir.^{254,255} Konu ile ilgili yapılan bir *in-vitro* çalışmada, ozonun hem tek başına hem de remineralizasyon ajanları ile kombine kullanımı sonucunda remineralizasyonun arttığı gösterilmiştir.²⁵⁶ Bununla birlikte yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında solunum problemlerine neden olabileceği hususunda dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.²⁵⁴

2.4.8. Biyomimetik peptid içerikli ajanlar

Dental mine, omurgalılarda en fazla mineralize olan dokudur ve en az %95 inorganik madde içermektedir. Kristalin örgü şeklindeki hidroksiapatit, minenin yapısına en fazla katılan mineral bileşendir ve hacimce %90-92 arasındadır. Mine maturasyonunun tamamlanmasının ardından ameloblast ve ekstrasellüler matriksten oluşan, mine kristalini meydana getiren birimler ortamdan uzaklaşmakta ve bu nedenle hasarlı minenin rejenerasyonu imkansız hale gelmektedir.²⁵⁷ Biyomimetik yaklaşım ise herhangi bir primer etkene gereksinim duyulmadan *de-novo* hidroksiapatit kristalleri oluşturma olanağı sunmaktadır.^{66,67}

Demineralize diş minesinin yüzeyi üzerinde yönlendirilmiş ve düzenli apatit kristalleri ile remineralizasyonun sağlanması, böylece mineye benzer tatmin edici mekanik özelliklerin geri kazandırılması diş hekimleri için hala bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle son yıllarda, mine benzeri yapıların sentezi için biyomimetik yaklaşımlar kullanılmaya başlanmıştır.^{13,184,257-259} Proteinlerin, yapılarında bulunan peptidler aracılığıyla kristal yüzeylere bağlanarak kristallerin büyümesini hızlandırıcı veya inhibe edici etki gösterebildiği bildirilmiştir.²⁶⁰ Bu bağlamda minenin biyomimetik remineralizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı türde peptidlerin kullanıldığı göze çarpmaktadır. Demineralize minenin remineralizasyonuna ilişkin günümüze kadar yapılmış olan araştırmalarda kullanılan başlıca peptid materyalleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Minenin biyomimetik remineralizasyonunda kullanılan protein/peptid içerikli materyaller

Biyomimetik yapıdaki protein/peptid içerikli materyaller
Aspartat-serin-serin peptidleri
Asparajin-serin-serin peptidleri
Arjinin-glisin-aspartat-serin epitopları
Amelogenin
Lösinden zengin amelogenin peptid
Amelogenin-kitosan hidrojeni
Amorf kalsiyum fosfatın biyomimetik formülasyonları
Tükürük proteinleri
Kendiliğinden birleşen peptidler

Aspartat-serin-serin peptidleri

Dental remineralizasyon, serbest iyonlara sahip diş yüzeyi ve biyomimetik peptidler arasındaki etkileşimler aracılığı ile sağlanabilmektedir.²⁶¹ Dentin fosfoprotein, dentinde en fazla bulunan non-kollajenöz ekstrasellüler matriks bileşenidir ve dişlerin mineralizasyonunda kritik rol oynamaktadır. İnsanda bulunan dentin fosfoprotein, hidroksiapatit oluşumunu desteklediği düşünülen Aspartat-Serin-Serin (DSS) peptidlerinin çok sayıda tekrarlayan nükleotid dizisini içermektedir.²⁶²

Hsu ve ark.²⁶¹ yaptıkları *in-vitro* çalışmada, dentin fosfoproteinindeki nükleotid dizisine dayalı farklı peptid kombinasyonları geliştirmişler ve Aspartat-Serin-Serin'in sekizli tekrarlarından (8DSS) oluşan bu peptidlerin, Ca ve PO₄ içeren bileşiklere yüksek afinite ile bağlandığını göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar 8DSS peptidinin minenin nano-mekanik özellikleri üzerine etkisini değerlendirdikleri bir başka *in-vitro* çalışmada, 8DSS peptid uygulamasının demineralize mine yüzeyi üzerinde mineral depozisyonunu teşvik ettiğini ve yüzey pürüzlülüğünü azalttığını, ayrıca mine dokusundan elde edilen sertlik ve elastisite modülü değerlerini anlamlı derecede artırdığını göstermişlerdir.²⁶³ 8DSS peptidi ve NaF içerikli solüsyonların remineralizasyon üzerine etkilerinin incelendiği *in-vitro* çalışmalarda, 8DSS peptid uygulanmış mine örneklerinde, tükürükte saklanmış örneklerle kıyasla mineral kaybı ve lezyon derinliğinin belirgin olarak daha az olduğu, mineral birikiminin ise çok

daha fazla olduğu gözlenmiş; ancak 8DSS peptidi ve NaF grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir.^{264,265} Bununla birlikte NaF ile kombine kullanılan 8DSS peptidinin, minenin demineralizasyonunu inhibe etmede daha etkili olduğu ve NaF'ın çürük önleyici etkisini artırma potansiyeline sahip olduğu öne sürülmüştür.²⁶⁵

Asparajin-serin-serin peptidleri

DSS peptidlerini araştıran Chung ve ark.²⁶⁶ yaptıkları bir başka *in-vitro* çalışmada, apatit kristallerinin oluşumunu desteklemek amacıyla diş dokusunda az miktarda bulunan, Asparajin-Serin-Serin peptidlerinin üçlü tekrarlarından (3NSS) oluşan bir remineralizasyon ajanı geliştirmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonucunda, 3NSS peptid solüsyonundaki iyon yüklü kısımların, mine çürüklerinde hidroksiapatit kristalleri oluşturmak üzere yapay tükürükteki iyonlara büyük ölçüde çekim kuvveti uyguladığını ve bu durumun yüzey pürüzlülüğünde hafif bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda yeni oluşan bu hidroksiapatit kristallerinin küçük boyutlarda olduğuna ve bu sayede 3NSS peptidinin, elde edilen nanosertlik ve elastisite modülü değerlerindeki artış açısından daha başarılı sonuçlar verdiğine dikkat çekmişlerdir.

Arjinin-glisin-aspartat-serin epitopları

Mine oluşumunu destekleyen sentetik stratejilerden biri de Arjinin-Glisin-Aspartat-Serin (RGDS) epitoplarıdır. Bazal membranda yer alan ve ekstrasellüler matriks proteinlerinden biri olan fibronektinin yapısında, RGDS peptidlerinden oluşan bir kısım bulunmaktadır.²⁶⁷ Sadece mezenşim kökenli hücreler tarafından üretilen fibronektinin, *in-vitro* koşullarda ameloblastların farklılaşmasını indüklediği gösterilmiştir.²⁶⁸

Huang ve ark.²⁶⁹ mine oluşumunda yer alan biyolojik olayları tetiklemek için biyoaktif nanoyapıları kullanarak yapay bir matriks geliştirmeyi ve hücre bazlı bir strateji elde etmeyi amaçladıkları bir çalışma yapmışlardır. Geliştirdikleri bu yapay matriksin, RGDS epitopunu yüksek yoğunlukta içeren kendiliğinden birleşen nanofiberlerden oluştuğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları bu hayvan

çalışmasının sonucunda, geliştirdikleri kendiliğinden birleşen biyoaktif matriksin, fare kesici dişlerinde ameloblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarak minenin ektopik oluşumunu teşvik ettiğini göstermişlerdir. Elde edilen yeni dokudaki hidroksiapatit kristallerinin, doğal mine ile benzer yapıda ve düzende olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmanın bulguları bir arada değerlendirildiğinde, RGDS epitopu içeren matriks yapısının, mineral depozisyonuna katkı sağladığı ve diş çürüklerinin tedavisinde hücre bazlı materyallerin geliştirilmesi için bir yol gösterici olabileceği sonucuna ulaşılabilir.

Amelogenin

Mine matriks proteinleri, mine gelişimi sırasında mineralizasyonun ve kristal organizasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Amelogenin, minede en fazla bulunan ve hiyerarşik olarak organize hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu kontrol eden bir ekstrasellüler matriks proteinidir.²⁷⁰ Yapılan bir hayvan çalışmasında, amelogenin eksikliğinde düzensiz hipoplastik mine oluşumu ile karakterize anormal diş formasyonunun meydana geldiği gözlenmiş ve bu proteinin sağlıklı mine gelişimi için gerekli olduğu ifade edilmiştir.²⁷¹ Benzer şekilde yapılmış birçok *in-vitro* ve *ex-vivo* çalışma da, amelogeninin Ca ve PO₄ iyonlarından oluşan nanokristal yapının düzenleyicisi ve mineralizasyon sürecinin destekleyicisi olduğunu göstermiştir.²⁷²⁻²⁷⁴

Lösinden zengin amelogenin peptid

Lösinden zengin amelogenin peptid (LRAP), tam uzunluktaki amelogenin aminoasitlerinin N-terminali ve C-terminali dizilimlerinden oluşmaktadır.²⁷⁵ Amelogenin türevi peptidlerin en küçük olanıdır; diş germi gelişimini ve sert doku mineralizasyonunu etkileyen bir sinyal molekülü olarak kabul edilmektedir.^{276,277}

Literatürde, LRAP'nin hidroksiapatitten oluşan kristal yüzeye bağlanabildiğini kanıtlayan çalışmalar mevcuttur.^{278,279} Le Norcy ve ark.²⁸⁰ LRAP'nin mineralizasyonu düzenlediğini göstermişlerdir. Benzer şekilde Kirkham ve ark.¹⁴ da LRAP ile muamele edilmiş mine örneklerinde Ca ve PO₄ tutulumunun arttığını bildirmişlerdir. Shafiei ve ark.²⁵⁷ ise LRAP'nin, hidroksiapatit demetlerinin

oluşturduğu düzen ve mine defektlerinin remineralizasyonu üzerine etkisini değerlendirdikleri *in-vitro* çalışmada, LRAP'nin hidroksiapatit oluşumunu düzenlediğini ve asitlenmiş minenin remineralizasyonunu artırdığını gözlemlemişler; bu bağlamda remineralizasyon ajanı olarak kullanımının umut verici olduğunu belirtmişlerdir.

Amelogenin-kitosan hidrojel

Ruan ve ark.¹⁸² yaptıkları *in-vitro* çalışmada, yüzeysel minenin remineralizasyonunu sağlamak amacıyla biyomimetik bir ajan olan amelogenin içeren kitosan hidrojelini geliştirmişlerdir. Kitosan, kitinin deasetilasyonu ile elde edilen bir aminopolisakkarittir. Biyouyumlu ve biyoçözünür olmasının yanı sıra dental uygulama pratiğinde oldukça önemli olan antimikrobiyal etkiye ve adezyon özelliğine sahiptir.¹⁸¹ Çalışmanın sonucunda, kitosan hidrojelinde taşınan amelogenin sistemlerinin kalsiyum fosfat kümelerini stabilize edebildiği gösterilmiştir. Bir taşıyıcı olarak kullanılan kitosanın, kristal oryantasyonunu etkilemediği; ancak antimikrobiyal özelliği ve pH'a duyarlı yapısından dolayı onarılan mine dokusunu sekonder çürüklere ve erozyona karşı koruma potansiyeli gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁸² Ancak araştırmacılar yaptıkları bu çalışmada, pH'ın sabit olduğu yapay tükürük kullanmışlardır. Buna karşın doğal tükürük, pH koşullarındaki düzenli değişimler nedeniyle minenin remineralizasyonu için daha karmaşık bir ortamdır.

Bu nedenle aynı araştırmacılar, amelogenin-kitosan hidrojelinin minenin rejenerasyonu üzerine etkisini değerlendirdikleri başka bir çalışmada, klinik araştırmalar için güvenilir veriler elde etmek amacıyla daha gerçekçi *in-vitro* koşullar oluşturmayı hedeflemişler ve bu bağlamda pH-döngüsü sistemlerini kullanmışlardır.¹⁸⁴ Çalışmanın sonucunda, pH döngüsüne tabi tutulan ve amelogenin-kitosan hidrojel ile muamele edilen demineralize mine yüzeyi üzerinde, yönlendirilmiş apatit kristallerinden oluşan sentetik bir tabaka oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Aynı zamanda amelogenin-kitosan hidrojelinin, başlangıç lezyonlarının derinliğini %70'e kadar azalttığını bildirmişlerdir. Prajapati ve ark.²⁸¹ ise asitlenmiş mine yüzeyi üzerindeki kristallerin büyümesi sırasında amelogeninin parçalanmasını sağlamak amacıyla rekombinant insan Matriks Metalloproteinaz-20

(MMP-20) enzimini amelogenin-kitosan hidrojeline eklemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, amelogeninin kitosan varlığında MMP-20 tarafından kademeli olarak parçalandığını gözlemlemişler ve onarılan mine dokusundan elde edilen elastisite modülü ve sertlik değerlerinin, MMP-20/amelogenin-kitosan hidrojeli kombinasyonunun kullanımı ile önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca MMP-20/amelogenin-kitosan hidrojeli kombinasyonu ile muamele edilen örneklerdeki yeni büyüyen kristallerin, sadece amelogenin-kitosan hidrojeli ile muamele edilen örneklerle kıyasla daha düzgün bir oryantasyon ve daha yüksek kristalite gösterdiği araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir.

Amorf kalsiyum fosfatın biyomimetik formülasyonları

Son yıllarda, çürük lezyonlarının kalsiyum fosfat materyallerinin uygulanması aracılığıyla biyomimetik tedavisi büyük ilgi görmüştür. ACP, kalsiyum fosfatın kristalimsi polimorflarından daha fazla çözünür özelliktedir; bu nedenle sulu çözeltide kolayca hidroksiapatite dönüşmektedir. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için ACP'yi stabilize etmek ve taşımak amacıyla, minenin remineralizasyonunda kullanılmak üzere ACP veya hidroksiapatit (HAP) nanopartiküllerini içeren çeşitli biyomimetik sistemler geliştirilmiştir.^{282,283}

Wang ve ark.²⁵⁸ yaptıkları *in-vitro* çalışmada, glisin aminoasiti tarafından yönlendirilen HAP/ACP nanopartiküllerinin, asitlenmiş mine yüzeyi üzerinde yönlendirilmiş sıralı bir düzen oluşturabildiğini ve daha sonra bu partiküllerin amorf fazdan, belirli bir düzende sıralanmış çubuk benzeri apatit kristallerine dönüşebildiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar yaptıkları diğer bir çalışmada, kimerik peptidler tarafından yönlendirilen ACP nanopartiküllerinin, minenin biyomimetik remineralizasyonu üzerine olan etkilerini araştırmışlardır.²⁸⁴ Kimerik peptidleri, ACP nanopartiküllerinin düzenlenmesine rehberlik etmek ve ACP nanopartiküllerini demineralize mine yüzeyine spesifik olarak bağlamak için uyguladıklarını belirtmişlerdir. Kimerik, genetik anlamda farklı kökenleri olan hücrelerin aynı organizmada bulunması durumuna verilen isimdir. Çalışmanın sonucunda, kimerik peptidlerin yönlendirmesi sonrası ACP nanopartiküllerinin sıralı diziler halinde düzenlendiği, kristal haline dönüştüğü ve mine benzeri kristallerin

demineralize yüzey üzerine sıkıca bağlandığı gözlenmiştir. Yeni oluşan mine benzeri kristallerin güçlü mekanik özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir.

Tükürük proteinleri

Tükürük, diş çürüklerinin ilerlemesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Tükürüğün temizleyici etkisi, tamponlama kapasitesi ve diş mineraline göre süper doygunluk derecesi gibi birçok özelliği diş çürüklerinin önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra tükürük ve pelikül içindeki birçok proteinin diş çürüklerinin önlenmesine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir.^{285,286} Pelikülde bulunan proteinler ile tükürükte bulunan prolinden zengin proteinler (PRP) ve statherinin kalsiyum iyonlarını çekerek remineralizasyonu teşvik ettiği, buna karşın sistatin gibi aside dirençli proteinlerin demineralizasyonu azaltabildiği belirtilmiştir.^{286,287}

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, mineralize dokuyu yeniden oluşturmak amacıyla statherinin N terminal dizisi (STNA15) ile benzer dizilime sahip elastin-benzeri protein (ELP) kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla laboratuvar ortamında gerçekleştirilen bir çalışmada, florürlü solüsyon içerisine kontrollü olarak STNA15 içeren ELP ilavesi ile florapatit mineralinin oluşturulabileceği gösterilmiştir.²⁸⁸ Çalışmanın sonucunda, bu protein sisteminin kullanılmasının yeni, biyolojik tabanlı, akıllı mine terapötiklerinin geliştirilmesine katkı sağlayabileceği bildirilmiştir.

Kendiliğinden birleşen peptidler

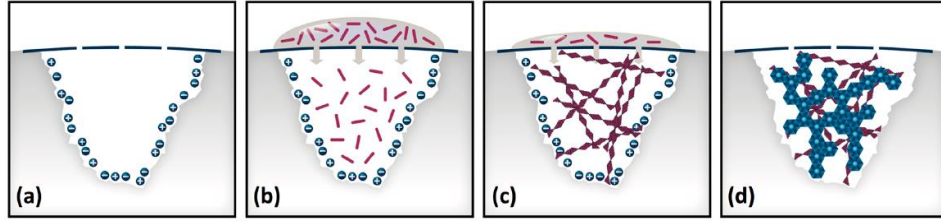
Doku mühendisliği hasarlı doku ve organların yeniden restore edilmesini amaçlayan bir bilim dalıdır. Bu mühendislik alanı, hücrelerin doğal veya sentetik yapı iskeletlerine spesifik sinyallerle entegre edilmesi üzerine kurulmuştur. Doku mühendisliği stratejilerinin diş hekimliğinde kullanımı ile kök hücreler, morfojenler ve yapı iskeletleri olmak üzere üç temel anahtar unsurun etkileşimi aracılığıyla fonksiyonel bir diş dokusunun yeniden oluşturulması amaçlanmaktadır.²⁸⁹

Kemiklerin ve dişlerin oluşumu gibi biyomineralizasyon süreçleri, kontrollü mineral depozisyonunun yanı sıra kendiliğinden birleşme özelliğine sahip biyomateryallerin kullanımını gerektirmektedir.²⁹⁰ Günümüzde, doğal ekstrasellüler

matriksi taklit etmeyi amaçlayan ve kendiliğinden birleşme mekanizmasına dayanan sentetik nanoyapılar, doku mühendisliği uygulamalarında substrat olarak kullanılmaktadır. Peptidler, hem kimyasal hem de biyolojik olarak kolayca sentezlenebilmeleri nedeniyle kendiliğinden birleşme işlemi için oldukça uygun materyallerdir.²⁹¹ Kendiliğinden organize olabilen ‘akıllı peptidler’; konsantrasyon, pH ve sıcaklık gibi fiziko-kimyasal tetikleyicilere cevap verebilmekte, bu nedenle doku mühendisliği uygulamalarında yapı iskeleti olarak işlev görebilmektedirler.²⁹²

Yapısında 11 aminoasit bulunan P₁₁₋₄ peptidi, fizyolojik koşullar altında konsantrasyona bağlı olarak kendiliğinden birleşme özelliğine sahiptir. Kendiliğinden organize olabilen bu peptid formu, kimyasal olarak sentezlenen peptid ile benzer fiziko-kimyasal özelliklere sahip kendinden destekli bir hidrojel oluşturmaktadır.²⁹¹ P₁₁₋₄, hidroksiapatite karşı yüksek afinite gösterme ve hidroksiapatitin çekirdekleşme potansiyelini indüklemeye gibi remineralizasyona uygun özellikler için tasarlanmıştır.¹⁴ Yüzeyindeki Ca bağlayıcı bölgeler sayesinde, hidroksiapatit kristal yapısı içindeki Ca iyonları ile tam olarak uyum sağlamaktadır.²⁵⁹ Ca iyonu ile uygun bir şekilde bağlanması sonucunda, hidroksiapatit çekirdekleşmesinin aktivasyon enerjisinin azaldığı, yeni hidroksiapatit kristallerinin oluşumunun hızlandığı ve bu sayede remineralizasyonun arttığı gösterilmiştir.^{14,259}

Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄, başlangıç mine çürüğünün yüzey altı tabakasında 3 boyutlu bir matriks oluşturabilmekte ve mine matriks proteinlerini taklit edebilmektedir.^{13,14} Bu durum, kayıp mine dokusunun bir rehber eşliğinde rejenerasyonunu kolaylaştıran *de-novo* hidroksiapatit kristal formasyonunu mümkün kılmaktadır (Şekil 4).²⁹³ P₁₁₋₄, saniyeler içinde bantlar ve şeritler oluşturarak organize olmakta; takip eden 24 saat içinde ise fibril ve lif yapısı meydana getirmektedir.^{259,294,295} P₁₁₋₄, Curodont™ Repair (Credentis AG, Windisch, İsviçre) ticari preparatı ile klinik olarak uygulama imkanı olan bir materyaldir.



Şekil 4. Mine çürüğü lezyonunun kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ tarafından desteklenen rejenerasyonu: (a) Çürük lezyonu. Kesikli mavi çizgi, mineralize yüzey tabakasını ve lezyon gövdesini ağız boşluğuna bağlayan gözenekleri; altındaki mavi daireler ise lezyon gövdesindeki serbest iyonları temsil etmektedir. (b) Lezyon yüzeyine bir damla monomerik P₁₁₋₄ solüsyonu uygulaması sonrası monomerlerin lezyonun içine doğru yayılım göstermesi. (c) Yüksek iyonik kuvvet ve asidik pH ile aktif hâle gelen P₁₁₋₄ peptidinin çürük lezyonu içinde kendiliğinden birleşme sonucu üç boyutlu bir yapı iskelesi oluşturması. (d) Üç boyutlu iskelenin çevresinde *de-novo* hidroksiapatit kristallerinin (mavi altıgenler) oluşması.

Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoedel J, Splieth CH. Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. *Adv Dent Res* 2018;29(1):42-47.

Kirkham ve ark.¹⁴ yaptıkları *in-vitro* çalışmada, deneysel koşullarda tasarlanmış kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün, *de-novo* hidroksiapatit kristalleri oluşturma ve yapay çürük lezyonlarına infiltrasyonu sonrası minenin rejenerasyonunu sağlama potansiyeli gösterdiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Kind ve ark.¹³ da P₁₁₋₄'ün etki mekanizmasını araştırdıkları *in-vitro* çalışmalarında bir laboratuvar formülasyonu kullanmışlardır. Çalışmanın sonuçları; P₁₁₋₄'ün lezyonun yüzey altı tabakasına yayıldığını, lezyonun tüm hacmi boyunca agregat halinde birleştiğini, hidroksiapatit kristallerinin çekirdeklenmesini desteklediğini ve dolayısıyla çürük lezyonunun yüzey altı tabakasında mineral yoğunluğunun artmasına olanak tanıdığını göstermiştir. Bu verilerin ışığında, P₁₁₋₄ uygulaması sonucunda mine dokusunun doğal formasyonuna benzer bir etki ile mineralizasyonun desteklendiği ve mine lezyonunun yüzey altı tabakasındaki remineralizasyonun kolaylaştığı araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. P₁₁₋₄ içerikli ticari preparatın kullanıldığı *in-vitro* çalışmalar da bu bulguları destekler niteliktedir.²⁹⁶⁻²⁹⁸ Demineralize mine yüzeyleri üzerinde kullanılan P₁₁₋₄'ün remineralizasyon etkinliğinin farklı ajanlar ile karşılaştırıldığı *in-vitro* çalışmalarda ise P₁₁₋₄ uygulamasının, diğer ajanlara göre daha yüksek remineralizasyon potansiyeli ortaya koyduğu gösterilmiştir.²⁹⁹⁻³⁰¹

Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün güvenilirliği ve klinik etkinliği ilk olarak, Brunton ve ark.²⁵⁹ tarafından yapılan klinik çalışmada incelenmiştir.

Çalışmanın sonucunda, bir laboratuvar formülasyonunun kullanıldığı P₁₁-4 uygulaması ile beyaz nokta lezyonlarının büyüklüğünde önemli ölçüde azalma meydana geldiği ve aktif lezyonların bile remineralize olabildiği gösterilmiş; bununla birlikte materyalin herhangi bir yan etki oluşturmadığı rapor edilmiştir. P₁₁-4 içerikli ticari preparatın kullanıldığı klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar da bu bulguları desteklemektedir.^{131,302-304} Schlee ve ark.¹³¹ kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün kavitasjonsuz başlangıç arayüz çürüklerinin iyileşmesine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, materyalin arayüz çürük lezyonlarının remineralizasyonuna katkı sağlayabileceği sonucuna varmışlardır. Alkilzy ve ark.³⁰² başlangıç seviyesindeki okluzal çürükler üzerinde yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ü, florür ile kombine edildiğinde göstereceği remineralizasyon kapasitesi açısından değerlendirmişler ve bu bağlamda elde edilen sonuçları florürlü vernik uygulaması ile karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, florür ile kombine bir şekilde uygulanan P₁₁-4 materyalinin, florürlü verniklere kıyasla anlamlı derecede daha fazla remineralize edici etki ortaya koyduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca P₁₁-4 uygulanan lezyonların aktivitesinde de gerileme meydana geldiği araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün, başlangıç aşamasındaki bukkal çürüklerin iyileşmesine olan etkisinin incelendiği klinik çalışmalarda da bahsi geçen araştırmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.^{303,304}

2.4.9. Rezin infiltrasyon tekniği

Son yıllarda popülerlik kazanan rezin infiltrasyon tekniği, başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinde remineralizasyon ajanları ile başarı sağlanamadığında alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak karşımıza çıkmaktadır. Işıkla sertleşen düşük viskoziteli rezinlerin kullanıldığı bu tekniğin amacı; mineralden zengin yüzeyel mine tabakasının asit uygulanarak porözitesinin artırılması ile rezinin mine çürüğünün alt tabakalarına penetre olmasını sağlamaktır. Bu sayede lezyon gövdesinde bulunan porlar kapatılarak lezyonun ilerlemesi engellenebilmektedir. Buna ek olarak rezinin ışıkla sertleştirilmesi, zayıflamış mine dokusuna mekanik destek sağlamakta ve dolayısıyla kavitasyon oluşumu için bir engel oluşturmaktadır.³⁰⁵ Yapılan uzun dönem takipli *in-vivo* çalışmalar, rezin infiltrasyon tekniğinin kavitasjonsuz

başlangıç çürüğü lezyonlarının ilerlemesinin durdurulmasında oldukça etkili bir tedavi yaklaşımı olduğunu göstermiştir.¹²⁸⁻¹³⁰ Ancak bu teknik uygulanırken özellikle arayüz bölgesinde artık rezin bırakılması, plak retansiyonu ve buna bağlı olarak sekonder çürük gelişimine yol açabilmektedir.³⁰⁶



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Randomize kontrollü, bölünmüş ağız (*split-mouth*) tasarımı olarak yapılması ve aynı zamanda 3 kollu olarak yürütülmesi planlanan tez çalışmasında, kavitsyonsuz arayüz çürük lezyonlarının tedavisi amacıyla kendiliğinden birleşen peptid (P₁₁-4) ve kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) + %5'lik sodyum florür (NaF) içeren vernikten oluşan iki farklı deney materyalinin ve kontrol grubu olarak %5'lik NaF içeren vernik materyalinin kullanılması amaçlandı. Bu doğrultuda yapılan literatür taraması sonucunda, bahsi geçen materyaller kullanılarak yapılan ve planlanan çalışma tasarımına sahip bir klinik araştırmaya rastlanmaması nedeniyle güç analizi gerçekleştirilemedi. Her bir gruba, sağ çenesinde bir adet ve sol çenesinde bir adet olmak üzere ağızda toplam iki adet kavitsyonsuz arayüz çürüğü bulunan daimi azı dişe sahip çocuk hastalar dâhil edilecek şekilde üç ana çalışma grubu oluşturuldu. Daha sonra her hastanın sahip olduğu iki adet kavitsyonsuz arayüz çürüklü daimi azı dişe iki farklı materyal uygulandı.

Bu doğrultuda bu çalışma; her bir çalışma grubu için ağızda iki adet kavitsyonsuz arayüz çürüğü bulunan daimi azı dişe sahip 50 çocuk hastaya ait 100 diş, toplamda ise üç ana çalışma grubu için 150 çocuğa ait 300 diş (P₁₁-4 materyali: 100 diş, CPP-ACP + %5 NaF materyali: 100 diş, %5 NaF materyali: 100 diş) dâhil edilerek gerçekleştirildi. Bu çalışmanın, gelecek klinik araştırmalar için yapılacak olan güç analizi belirlenmesi aşamasına temel teşkil edebileceği düşünülmektedir.

Bu bağlamda araştırma; İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı kliniğine başvuran ve herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan, yaşları 7-13 arasında değişen (ortalama 11,48±1,14) ve radyolojik değerlendirmeye göre iki adet kavitsyonsuz arayüz çürüğü bulunan daimi azı dişe sahip toplam 150 hasta ile gerçekleştirildi.

3.1. Etik Kurul Onayı

Randomize kontrollü, *split-mouth* tasarımı, çift kör olarak yapılması ve 3 kollu olarak yürütülmesi planlanan bu araştırma için gerekli olan etik kurul onayı, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan

(Karar No: 90; Karar Tarihi: 12.09.2019) ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan (Sayı: 68869993-511.06-E.219915; Karar Tarihi: 19.12.2019) alındı. Çalışmaya katılan çocuklara ve velilerine gerekli bilgiler verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formları imzalatıldı.

Veliler ve çocuklar için ayrı olarak düzenlenmiş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formları sırasıyla EK-1 ve EK-2’de sunulmuştur.

3.2. Hasta Seçim Kriterleri

3.2.1. Hastaların dâhil edilme kriterleri

Klinik ve radyografik incelemeler sonucunda;

- Ağızda sağ ve sol çenesinde birer adet olmak üzere toplam 2 adet kavitsyonsuz arayüz çürüğü bulunan ve komşu dişler ile kontak hâlinde daimi azı dişine sahip,
- Uygulama yapılacak dişin arayüzünde E0-E2, D1-D3 skarlama sistemi¹³⁴ (Bkz. Tablo 3) dâhilinde E1, E2 veya D1 seviyesinde kavitsyonsuz başlangıç çürük lezyonu bulunan,
- Uygulamaya mani herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan,
- Planlanan uygulamaları yaptıracak seviyede koopere olan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

3.2.2. Hastaların dâhil edilmeme kriterleri

Klinik ve radyografik incelemeler sonucunda;

- Kavitsyonsuz arayüz çürüklü dişin farklı yüzeylerinde çürük/restorasyon bulunan,
- Uygulama yapılacak dişe komşu olan dişin kontak yüzeyinde çürük/restorasyon bulunan,

- Uygulama yapılacak dişin arayüzünde E0-E2, D1-D3 radyografik skorlama sistemi (Bkz. Tablo 3) dâhilinde D2 veya D3 seviyesinde derin dentin çürüğü bulunan,
- İlgili arayüz çürüklü daimi azı dişi kavitasyon içeren,
- Planlanan uygulamaları yaptıracak seviyede koopere olmayan,
- Kontrol randevularına katılım konusunda uyum göstermeyecek hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.3. Çalışmanın Uygulama Basamakları

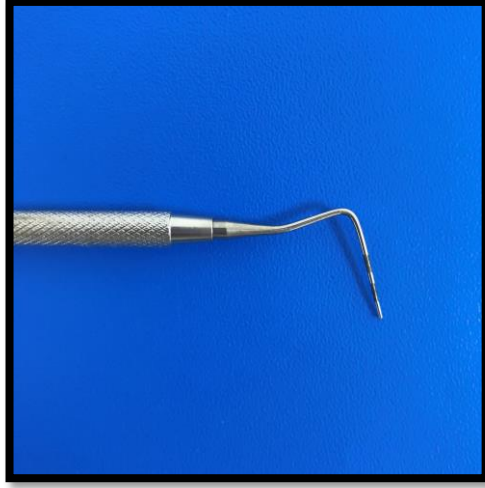
Çalışmaya dâhil edilen bütün hastalardan anamnez alındıktan sonra demografik veriler kayıt altına alındı. Hastalar yaş aralıklarına göre 6-9 yaş aralığında olanlar ya da 10-13 yaş aralığında olanlar şeklinde gruplandırıldı. Daha sonra uygulama yapılması planlanan arayüz çürüklerinin saptanması amacıyla gerekli klinik ve radyografik muayeneler gerçekleştirildi.

Bu çalışmada kullanılmış olan klinik ve radyografik incelemelere ait verilerin kaydedildiği olgu rapor formu EK-3'te sunulmuştur.

3.3.1. Arayüz çürüklerinin saptanması

Klinik muayene

Klinik muayene öncesinde gıda artıkları ve plağın uzaklaştırılması amacıyla dişler polisaj fırçası (Stoddard Manufac. Co. Ltd., Hertfordshire, İngiltere) ve pomza yardımı ile su soğutması altında düşük devirde temizlendi. Ağız içi muayene, reflektör ışığı altında ağız aynası, Marquis Color-Coded sondu (Medentra Manufac. LLC, Pakistan) ve hava-su spreyi ile yapıldı (Resim 1). Dişlerin muayenesinde, başlangıç çürük lezyonlarının yüzeyindeki mine dokusunun bütünlüğünü bozma riskine karşın keskin uçlu bir sondun kullanımından kaçınıldı.

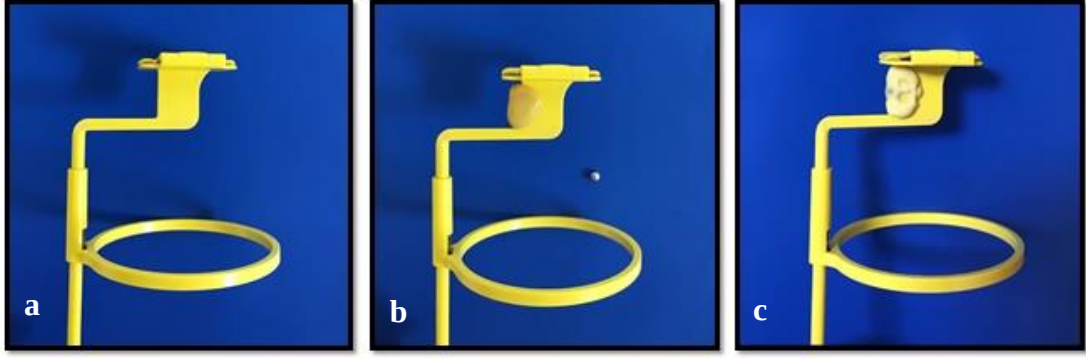


Resim 1. Çalışmada kullanılan Marquis Color-Coded sondu (Medentra Manufac. LLC, Pakistan)

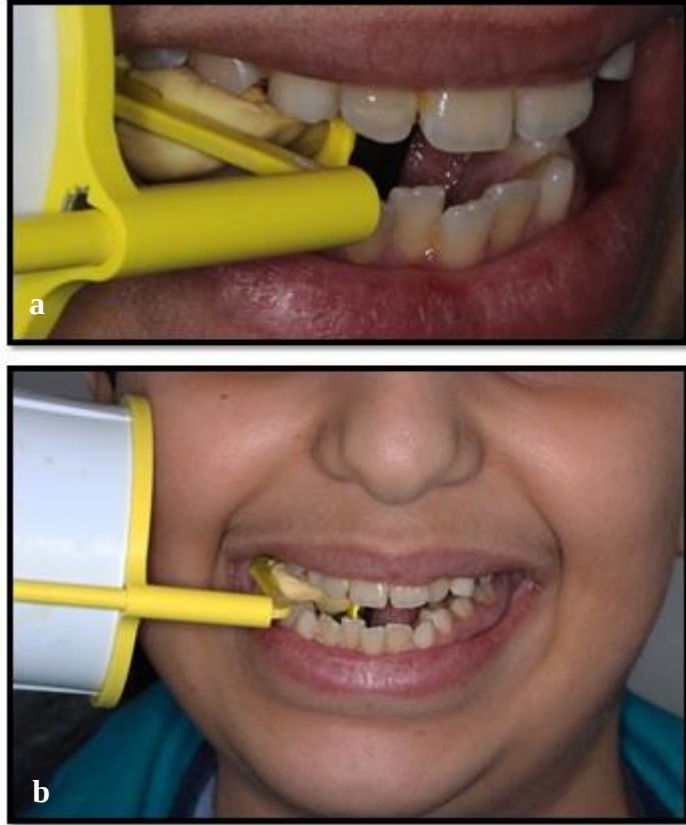
Klinik muayene sonucunda çalışmaya dâhil edilen çürük lezyonlarına ait; bulunduğu dişin tipi (premolar/molar), çene yerleşimi (maksilla/mandibula), diş yüzeyi (mezial/distal) ve lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı (Premolar-Premolar: Dar, Premolar-Molar: Orta, Molar-Molar: Geniş) verileri kaydedildi.

Radyografik muayene

Radyografik muayene için 70 kVp ve 7 mA gücündeki röntgen cihazında (Myray RXDC Hypersphere, İtalya) 2 numara fosfor plak (Dürr Dental, Almanya) ve Kwik-Bite film tutucu (Kerr, Bioggoi, İsviçre) kullanılarak ısıрма radyografileri alındı. Işın dozu 0,5 saniye olarak belirlendi. Radyografik değerlendirmede standardizasyonu sağlamak için her hastadan, içine standart boyutlarda bir metal bilye (çapı 4,5 milimetre) gömülmüş silikon ölçü maddesi (Siloflex Plus, Pentron, ABD) kullanılarak ısıрма kayıtları alındı ve başlangıç radyografisine karşılık gelen bir açılama ile takip radyografileri elde etmek amacıyla her diş için ayrı olarak saklandı (Resim 2, Resim 3).



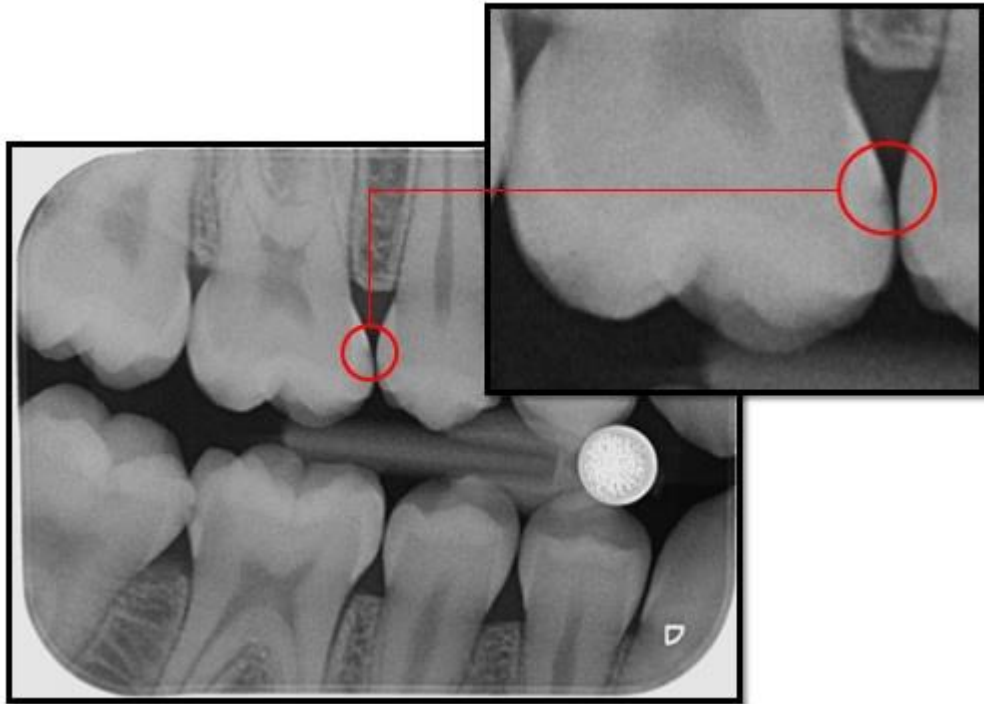
Resim 2. Çalışmada kullanılan film tutucu ve yardımcı araçlar: a) Çalışmada kullanılan Kwik-Bite film tutucu (Kerr, İsviçre) b) Her hastaya özgü kişiselleştirilmiş ısırma kaydı hazırlamak amacıyla film tutucu üzerine silikon ölçü maddesinin yerleştirilmesi ve ölçü içine gömülmek üzere hazırlanmış olan metal bilye c) İçine metal bilye gömülmüş silikon ölçü maddesi kullanılarak elde edilen ısırma kaydı.



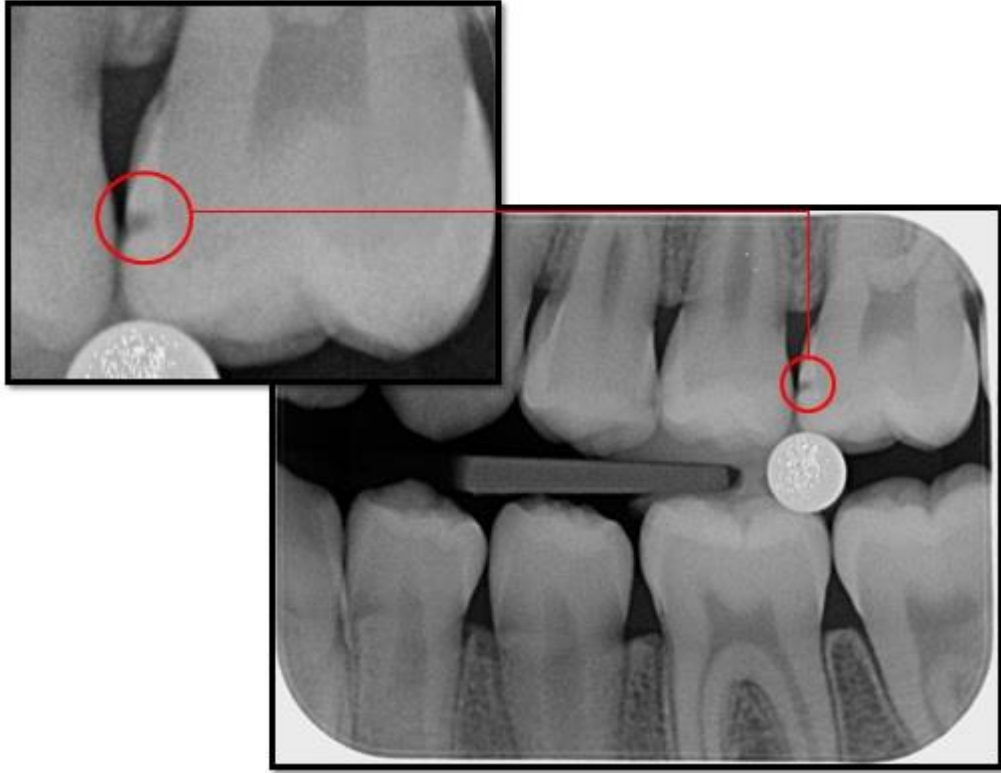
Resim 3. Standardize ısırma radyografilerinin elde edilmesi: a) İçine metal bilye gömülmüş silikon ölçü maddesi kullanılarak film tutucu ile ısırma kaydı oluşturulması, b) Konun pozisyonlandırılması.

Işınlamanın ardından fosfor plak, tarama cihazında (Vistascan, Dürr Dental, Almanya) taranarak METASOFT yazılımında görüntüler elde edildi ve 'jpg' formatı

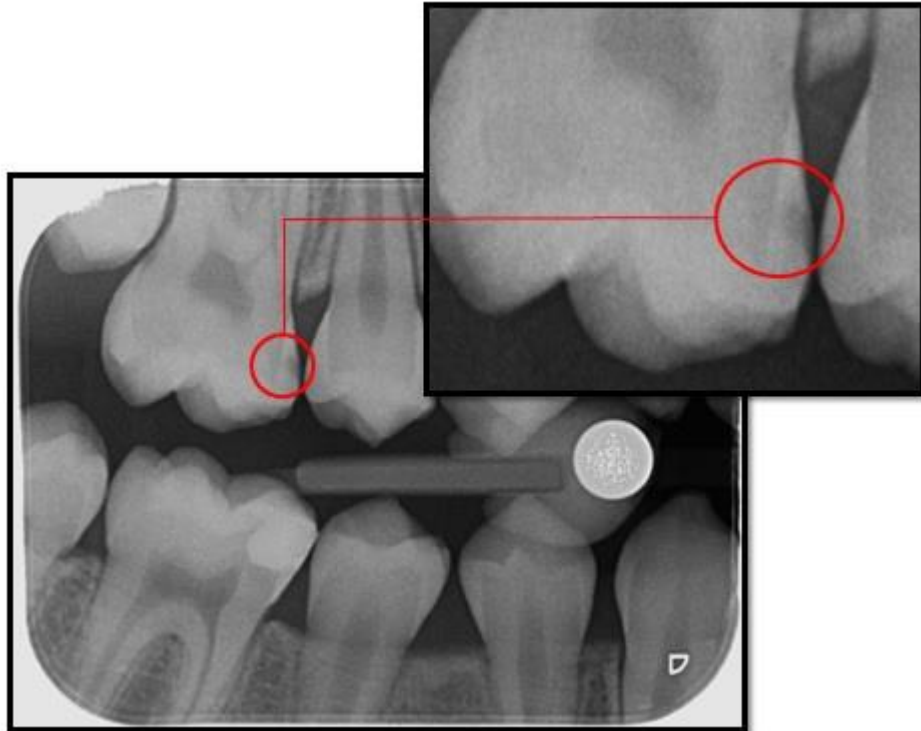
ile kaydedildi. Elde edilen görüntüler yardımıyla ilgili lezyon tipine (mine/dentin) ve lezyon derinliğine ilişkin veriler kayıt altına alındı. Lezyon derinliği ‘E0-E2, D1-D3 skorlama sistemi’ (E0: Radyolüsensi bulunmayan sağlıklı diş dokusu, E1: Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi, E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsensi, D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi, D2: Dentinin orta üçlüsünde radyolüsensi, D3: Dentinin iç üçlüsünde radyolüsensi)¹³⁴ kullanılarak skorlandı. Sadece E1, E2 veya D1 radyografik skoruna sahip dişler çalışmaya dâhil edildi (Resim 4, 5, 6).



Resim 4. Radyografik muayene bulgularına göre mezial yüzeyinde E1 (Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi) skoruna sahip çürük lezyonu bulunan 16 numaralı daimi azı dişin görüntüsü.



Resim 5. Radyografik muayene bulgularına göre mezial yüzeyinde E2 (Minerin iç yarısını içeren radyolüsen) skoruna sahip çürük lezyonu bulunan 26 numaralı daimi azı dişin görüntüsü.



Resim 6. Radyografik muayene bulgularına göre mezial yüzeyinde D1 (Dentinin dış üçlüsünde radyolüsen) skoruna sahip çürük lezyonu bulunan 16 numaralı daimi azı dişin görüntüsü.

3.3.2. Çürük risk değerlendirmesi

Çürük risk değerlendirmesi yapılması amacıyla ilk olarak hastaların ne sıklıkta dişlerini fırçaladıkları, diyet alışkanlıkları ve florür alım şekli ve sıklığı sorgulandı; DMFT/deft hesaplaması yapıldı. Ardından plak miktarı, tükürük pH'ı, akış hızı ve tamponlama kapasitesi belirlendi. Daha sonra Cariogram (Versiyon 3.0, Malmö Üniversitesi, İsveç) programı kullanılarak hastaların çürük risk değerlendirmesi tamamlandı.³⁰⁷ Elde edilen tüm veriler kayıt altına alındı.

Bu çalışmada kullanılmış olan; plak miktarı ve tükürük ile ilgili parametrelerin belirlenmesine ilişkin verilerin, çürük riski değerlendirmesine ilişkin verilerin kaydedildiği olgu rapor formları sırasıyla EK-4 ve EK-5'te sunulmuştur.

Dental plak miktarının belirlenmesi

Dental plak miktarını belirlemek amacıyla Tri Plaque ID Gel™ (GC America Inc., Alsip, IL, ABD) kullanıldı (Resim 7).

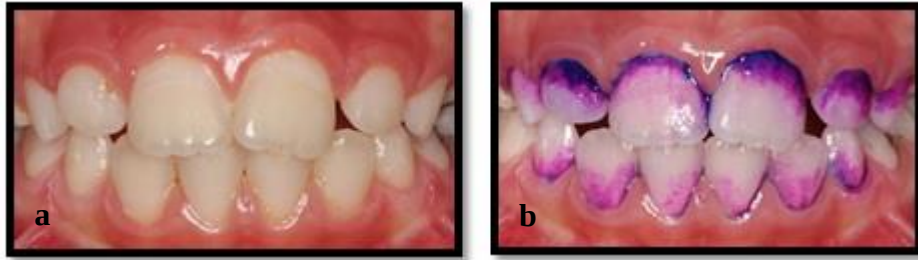


Resim 7. Çalışmada kullanılan Tri Plaque ID Gel™ (GC America Inc., ABD)

Pamuk tamponlar ve standart tükürük emici kullanılarak nem ve tükürük izolasyonunun sağlanmasının ardından Tri Plaque ID Gel™ (GC America Inc., ABD) materyali üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda üst ve alt kesici dişlerin vestibül yüzeyine bir mikro fırça yardımı ile uygulandı. Daha sonra diş yüzeyi suyla yıkanıp hava ile kurutuldu. Ardından diş yüzeyindeki renk değişimi görsel olarak incelenerek plak değerlendirmesi şu şekilde yapıldı:

- Pembe/kırmızı; yeni plak,
- Mavi/mor; eski plak (>48 saat),
- Açık mavi; yüksek riskli plak.

Dental plak belirleme jeline (Tri Plaque ID Gel™, GC America Inc., ABD) ilişkin uygulama öncesi ve sonrasına ait ağız içi görüntüleri Resim 8’de gösterilmiştir.



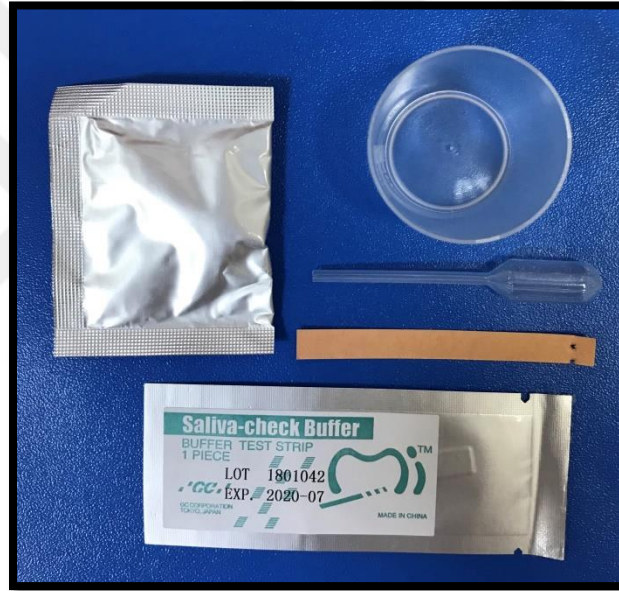
Resim 8. Dental plak belirleme jelinin uygulanmadan önceki (a) ve uygulandıktan sonraki (b) ağız içi görüntüsü

Tükürük ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi

Tükürük ile ilgili alt dudak labial bez sekresyonu, tükürük viskozitesi, pH’ı, akış hızı ve tamponlama kapasitesi parametrelerini belirlemek amacıyla Saliva-Check BUFFER kiti (GC America Inc., Alsip, IL, ABD) kullanıldı (Resim 9, Resim 10).



Resim 9. Çalışmada kullanılan Saliva-Check BUFFER kiti (GC America Inc., ABD)



Resim 10. Saliva-Check BUFFER kitinin içeriği

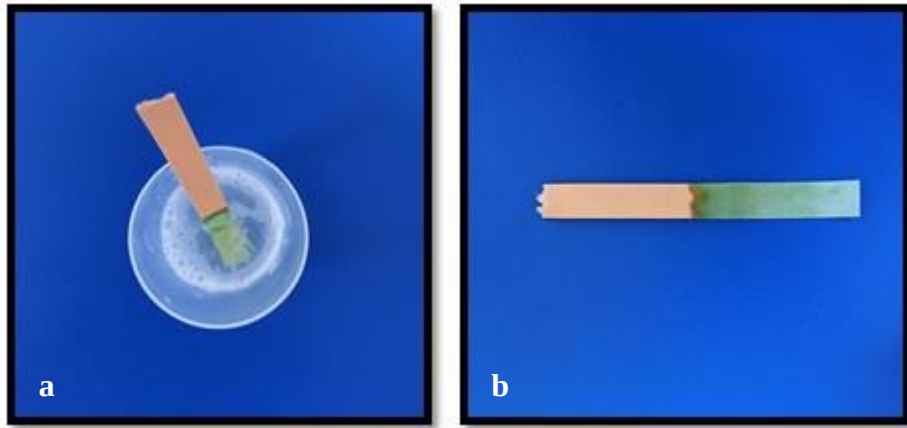
Alt dudağın labial mukoza bölgesindeki tükürük sekresyonunu görsel olarak değerlendirmek amacıyla üretici firmanın önerileri doğrultusunda, hastaların labial mukozaları bir gazlı bez ile kurulandı. Daha sonra reflektör ışığı altında gözlemlenerek minör tükürük bezlerinin, alt dudağın iç kısmında damlacıklar şeklinde tükürük oluşturması beklandı. Ardından gözle görülür tükürük oluşum süresine ilişkin değerlendirme, firmanın tavsiyeleri göz önünde bulundurularak şu şekilde yapıldı:

- >60 saniye; düşük,
- 30-60 saniye; normal,
- <30 saniye; yüksek.

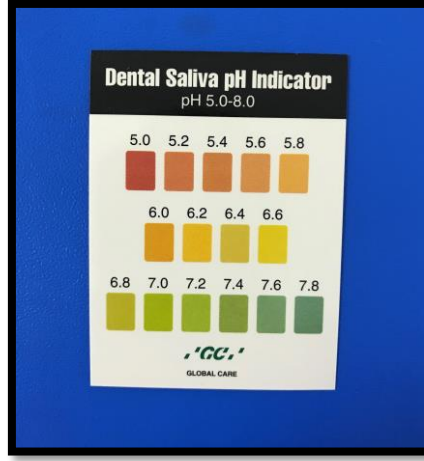
Tükürük viskozitesini belirlemek amacıyla üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda, hastaların ağız boşluğundaki uyarılmamış tükürük kıvamı görsel olarak incelendi. Ardından ağız boşluğunda göllenen tükürük, görüntüsüne göre viskozite açısından firmanın önerileri göz önünde bulundurularak şu şekilde değerlendirildi:

- Yapışkan köpüklü tükürük; artan viskozite,
- Köpüklü kabarcıklı tükürük; artan viskozite,
- Sulu berrak tükürük; normal viskozite.

Tükürük pH'ını belirlemek amacıyla kitin içeriğinde bulunan pH indikatör stripleri, üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda tükürük toplama kabındaki uyarılmamış tükürük örnekleri ile temas ettirilerek 10 saniye bekletildi (Resim 11a). Ardından pH indikatör stribinin aldığı renk (Resim 11b), kit içerisindeki renk skalası (Resim 12) ile karşılaştırılarak pH ölçümü gerçekleştirildi.



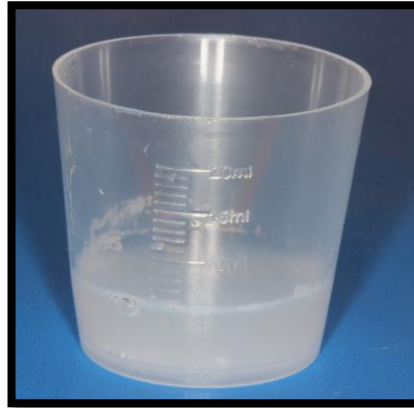
Resim 11. Tükürük pH'ının belirlenmesi: a) pH indikatör stribinin 10 saniye bekleme görüntüsü, b) pH indikatör stribinin renk değişimi görüntüsü.



Resim 12. Saliva-Check BUFFER kitinin (GC America Inc., ABD) içerisinde yer alan pH değerlendirme renk skalası

Tükürük akış hızını belirlemek amacıyla üretici firmanın önerileri doğrultusunda hastalardan, kitin içeriğinde bulunan parafin sakızı 5 dakika boyunca çiğnemeleri ve her 30 saniyede bir ağızlarında biriken tükürüğü toplama kabına tükürmeleri istendi. Bu uygulamanın sonunda toplanan tükürük miktarı, kap üzerinde yer alan mililitre (ml) işaretlerine göre ölçüldü (Resim 13). Ardından 5 dakikadaki uyarılmış tükürük akış hızı değerlendirmesi firmanın tavsiyeleri göz önünde bulundurularak şu şekilde yapıldı:

- <3,5 ml; çok düşük,
- 3,5-5,0 ml arası; düşük,
- >5,0 ml; normal.



Resim 13. Uyarılmış tükürük akış hızı ölçümü

- 10-12 arası; normal/yüksek.



-

Conversion table

Test pad colour at 2 minutes

Green	4 points
Green/Blue	3 points*
Blue	2 points
Red/Blue	1 point *
Red	0 points

Examples



*Where a colour combination provides an unclear result, use intermediate scores.

62

Çürük riskinin belirlenmesi

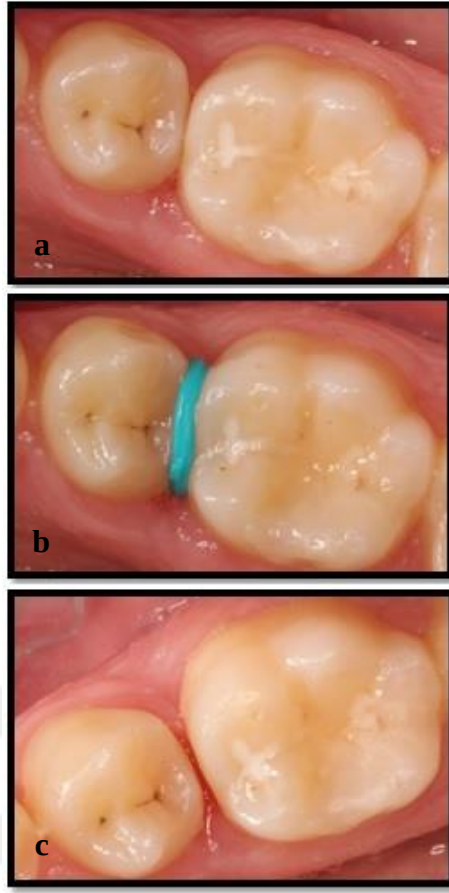
Dental plak miktarı, tükürük pH'ı, akış hızı ve tamponlama kapasitesi verilerinin değerlendirilmesini takiben, Cariogram (Versiyon 3.0, İsveç) programı kullanılarak hastaların çürük risk düzeyleri belirlendi. Verilerin programa girilmesinin ardından her hasta için çürükten korunma şansı, yüzdelik dilim olarak kaydedildi. Daha sonra çürük riskine ilişkin değerlendirme, programın önerileri dikkate alınarak şu şekilde yapıldı:

- ≤ 25 ; yüksek risk,
- $26-75$ arası; orta risk,
- > 75 ; düşük risk.

3.3.3. Elastik separatör uygulaması

Isırma radyografisinde E1, E2 veya D1 radyografik skoruna (E1: Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsen, E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsen, D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsen) sahip kavitsiyonsuz başlangıç arayüz çürüğü saptanan dişlere, iki gün süre ile ortodontik elastik separatör (X-Ring Separators, American Orthodontics Corp., ABD) uygulanarak komşu diş ile kontağının azaltılması amaçlandı. İki gün sonunda, elastik separatörün çıkarılmasını takiben diş yüzeyleri polisaj fırçası (Stoddard Manufac. Co. Ltd., Hertfordshire, İngiltere) ve pomza yardımı ile su soğutması altında düşük devirde temizlendi. Aproksimal bölgedeki dış kaynaklı birikintiler diş ipi kullanılarak uzaklaştırıldı.

Elastik separatör (X-Ring Separators, ABD) kullanımına ilişkin uygulama öncesine, separatör uygulandıktan hemen sonrasına ve iki günü takiben separatör çıkarıldıktan hemen sonrasına ait ağız içi görüntüleri Resim 16'da gösterilmiştir.



Resim 16. Elastik separatör uygulaması: a) Tedavi uygulanacak kavitasyonsuz arayüz çürüklü bir dişin separatör uygulanmadan önceki ağız içi görüntüsü. b) Separatör uygulamasından hemen sonraki ağız içi görüntüsü. c) İki gün sonunda separatörün çıkarılmasından hemen sonraki ağız içi görüntüsü.

3.3.4. Randomizasyon ve çalışma grupları

Randomizasyonda yanlılığı önlemek amacıyla başlangıç risk faktörleri dikkate alınarak tabakalı randomizasyon yöntemi kullanıldı. Araştırmaya dâhil edilme kriterlerine uygun olan hastalar, çürük risklerine göre gruplandırıldıktan sonra rastgele olarak katılımcılara açıklanmayan 3 çalışma grubundan birine tahsis edildi. Bir sonraki aşamada her hastanın sahip olduğu ve çalışma kapsamına alınan çürük lezyonları, uygulanacak olan materyale göre rastgele olarak iki alt gruba ayrıldı. Hangi hastanın hangi çalışma grubuna dâhil edileceği ve bir hastada bulunan her bir çift çürük lezyonundan hangisinin hangi materyal grubuna dâhil edileceği, Research Randomizer® (Versiyon 4.0, Urbaniak ve Plous) yazılımı aracılığıyla bilgisayar tarafından oluşturulan bir rastgele ayırma dizisi ve sıralı olarak numaralandırılmış

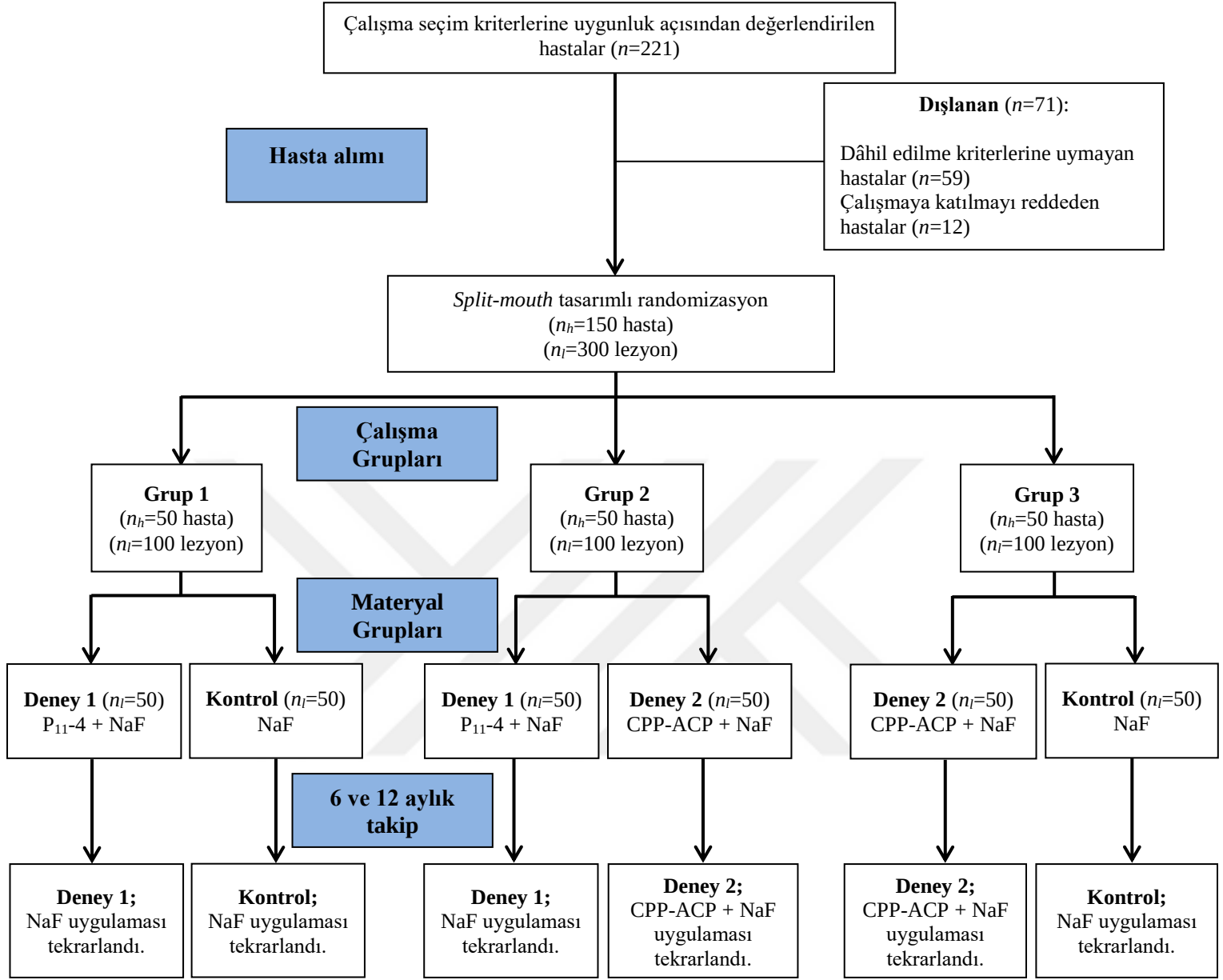
opak mühürlü zarflar aracılığıyla rastlantısal olarak seçildi. Çalışma grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

Grup 1: Bir lezyona kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ solüsyonu (Curodont™ Repair, Credentis AG, İsviçre) uygulamasının ardından %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish, VOCO, Almanya) (Deney 1), diğer lezyona sadece %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish) (Kontrol) uygulandı. Bu gruba 50 hastaya ait 100 adet daimi azı dişi dâhil edildi.

Grup 2: Bir lezyona kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ solüsyonu (Curodont™ Repair) uygulamasının ardından %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish) (Deney 1), diğer lezyona CPP-ACP ve %5 NaF içerikli vernik (MI Varnish™, GC America Inc., ABD) (Deney 2) uygulandı. Bu gruba 50 hastaya ait 100 adet daimi azı dişi dâhil edildi.

Grup 3: Bir lezyona CPP-ACP ve %5 NaF içerikli vernik (MI Varnish™) (Deney 2), diğer lezyona sadece %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish) (Kontrol) uygulandı. Bu gruba da 50 hastaya ait 100 adet daimi azı dişi dâhil edildi.

Çalışma gruplarına ve materyal gruplarına ait hasta/lezyon dağılımlarını ve materyal uygulama sıklıklarının gösteren akış şeması Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5. Çalışma gruplarına ve materyal gruplarına ait hasta/lezyon dağılımlarını ve materyal uygulama sıklıklarını gösteren akış şeması.

3.3.5. Çalışmada kullanılan materyaller

Çalışmada kullanılan tüm materyallerin (Resim 17-20) içerik ve üretici firma bilgileri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışmada kullanılan materyallerin içerik ve üretici firma bilgileri

MATERYAL	İÇERİK	ÜRETİCİ FİRMA
Curodont™ Repair	Oligopeptid P ₁₁₋₄ , su, trehaloz dihidrat, hidroksipropil metil selüloz	Credentis AG, Windisch, İsviçre
Scotchbond™ Universal Etchant	%35 ortofosforik asit, su, sentetik amorf silika, polietilen glikol, alüminyum oksit	3M ESPE, St.Paul, MN, ABD
MI Varnish™	%5 sodyum florür, kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat, polivinil asetat, hidrojenlenmiş rosin, etanol, silikon dioksit	GC America Inc., Alsip, IL, ABD
Profluorid® Varnish	50 mg/ml sodyum florür, kolofon reçine, etanol, ksilitol	VOCO GmbH, Cuxhaven, Almanya



Resim 17. Çalışmada kullanılan Curodont™ Repair materyali (Credentis AG, İsviçre)



Resim 18. Çalışmada kullanılan %35'lik fosforik asit (Scotchbond™ Universal Etchant, 3M ESPE, ABD)



Resim 19. Çalışmada kullanılan MI Varnish™ materyali (GC America Inc., ABD)



Resim 20. Çalışmada kullanılan Profluorid® Varnish materyali (VOCO, Almanya)

3.3.6. Klinik uygulamalar

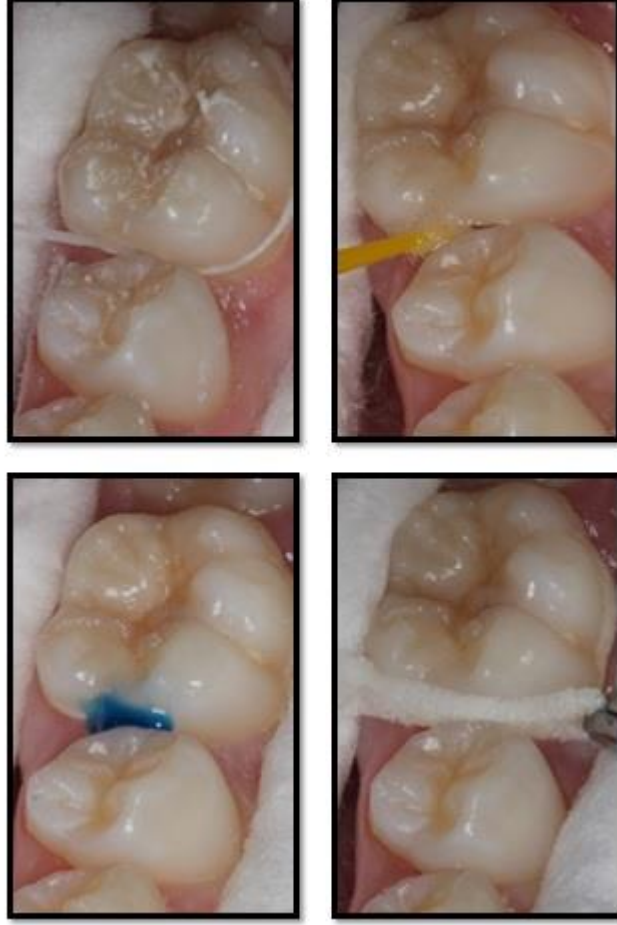
Çalışmada kullanılan tüm el aletleri ve pamuk tamponlar otoklav cihazında (Nüve OT 430D, Ankara, Türkiye) steril edildi. Bunu takiben prosedürler her bir çalışma grubuna uygun olarak tek bir hekim tarafından aşağıdaki şekilde yürütüldü.

Grup 1 klinik uygulamaları

Bahsedilen ilk aşamaları takiben bu gruptaki bir lezyona (Deney 1), uygulanacak kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 (Curodont™ Repair, Credentis AG, İsviçre) materyali için firma tavsiyeleri doğrultusunda öncelikle polisaj fırçası, pomza ve diş ipi kullanılarak profesyonel diş temizliği yapıldı (Resim 21a). Ardından 20 saniye %2'lik sodyum hipoklorit uygulaması yapılarak pelikül uzaklaştırıldı (Resim 21b). Sodyum hipoklorit uygulamasını takiben diş yüzeyi suyla yıkayıp ardından hava ile kurutuldu. Daha sonra 20 saniye %35'lik fosforik asit (Scotchbond™ Universal Etchant, 3M ESPE, ABD) kullanılarak inorganik tortular uzaklaştırıldı (Resim 21c). Fosforik asit uygulamasını takiben diş yüzeyi suyla yıkayıp hava ile kurutuldu. Pamuk tamponlar ve standart tükürük emici kullanılarak ilgili bölge nem ve tükürükten izole edildi. Firmanın önerileri doğrultusunda kendi aplikatörü kullanılarak solüsyon formundaki kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 materyali uygulandı ve 5 dakika boyunca uygulanan bölgede bırakıldı (Resim 21d). Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 materyalinin uygulama basamaklarının tamamlanmasının ardından aynı lezyona %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish, VOCO, Almanya) materyali uygulama fırçası yardımı ile ince bir tabaka şeklinde uygulandı. Firmanın tavsiyeleri göz önünde bulundurularak, materyalin uygulanan bölgeye tutunmasını sağlamak için pamuk tamponlar hasta ağzından uzaklaştırılarak diş yüzeyinin tükürük ile nemlendirilmesi sağlandı. Aynı zamanda deney 1 lezyonuna ait tüm bu uygulamalar sırasında oluşabilecek çapraz etki riskini en aza indirebilmek amacıyla diğer materyalin uygulanacağı kontrol lezyonu, pamuk rulolar kullanılarak izole edildi.

Deney 1 grubuna dâhil edilen 36 numaralı daimi azı dişin mezial yüzeyinde yer alan lezyona kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 (Curodont™ Repair, Credentis

AG, İsviçre) materyalinin uygulanmasına ilişkin ağız içi görüntüleri Resim 21a- Resim 21d’de gösterilmiştir.



Resim 21. Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ (Curodont™ Repair) materyalinin uygulanması: a) Profesyonel diş temizliği b) 20 saniye boyunca %2’lik sodyum hipoklorit uygulaması yapılarak pelikülün uzaklaştırılması c) 20 saniye boyunca %35’lik fosforik asit uygulaması yapılarak inorganik tortuların uzaklaştırılması d) 36 numaralı daimi azı dişin mezial yüzeyinde yer alan lezyona Curodont™ Repair materyalinin uygulanması.

Pamuk tamponlar ve standart tükürük emici kullanılarak uygulama yapılacak bölgenin nem ve tükürükten izole edilmesinin ardından, bu gruba ait diğer lezyona (Kontrol), sadece %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish, VOCO, Almanya) firma tavsiyeleri doğrultusunda uygulandı (Resim 22). Uygulamanın tamamlanmasının ardından, materyalin ilgili bölgeye tutunmasını sağlamak için

pamuk tamponlar hasta ağzından uzaklaştırılarak diş yüzeyinin tükürük ile nemlendirilmesi sağlandı.



Resim 22. Kontrol grubuna dâhil edilen 35 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde yer alan lezyona %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish, VOCO, Almanya) materyalinin uygulanması.

Tedaviyi takiben hastalara 4 saat boyunca herhangi bir gıda ya da sıvı tüketmemeleri, dişlerini fırçalamamaları ve diş ipi kullanmamaları gerektiği bildirildi. Tüm hastalara ağız hijyeni ve diyet düzenlenmesi konusunda eğitim verildi.

Grup 2 klinik uygulamaları

Bahsedilen ilk aşamaları takiben bu gruptaki bir lezyona (Deney 1), uygulanacak kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ (Curodont™ Repair, Credentis AG, İsviçre) materyali için firma tavsiyeleri doğrultusunda 20 saniye %2'lik sodyum hipoklorit uygulaması yapılarak pelikül uzaklaştırıldı. Sodyum hipoklorit uygulamasını takiben diş yüzeyi suyla yıkanıp hava ile kurutuldu. Ardından 20 saniye %35'lik fosforik asit (Scotchbond™ Universal Etchant, 3M ESPE, ABD) kullanılarak inorganik tortular uzaklaştırıldı. Fosforik asit uygulamasını takiben diş yüzeyi suyla yıkanıp hava ile kurutuldu. Pamuk tamponlar ve standart tükürük emici kullanılarak ilgili bölge nem ve tükürükten izole edildi. Firmanın önerileri doğrultusunda kendi aplikatörü kullanılarak solüsyon formundaki kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyali uygulandı ve 5 dakika boyunca uygulanan bölgede bırakıldı. Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyalinin uygulama basamaklarının

tamamlanmasının ardından, aynı lezyona %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish, VOCO, Almanya) materyali uygulama fırçası yardımı ile ince bir tabaka şeklinde uygulandı. Firmanın tavsiyeleri göz önünde bulundurularak, materyalin uygulanan bölgeye tutunmasını sağlamak için pamuk tamponlar hasta ağzından uzaklaştırılarak diş yüzeyinin tükürük ile nemlendirilmesi sağlandı. Aynı zamanda deney 1 lezyonuna ait tüm bu uygulamalar sırasında oluşabilecek çapraz etki riskini en aza indirebilmek amacıyla diğer materyalin uygulanacağı ikinci deney (Deney 2) lezyonu, pamuk rulolar kullanılarak izole edildi.

Bu gruptaki diğer lezyon (Deney 2), pamuk tamponlar ve standart tükürük emici kullanılarak nem ve tükürükten izole edildi. Ardından CPP-ACP ve %5 NaF içerikli vernik (MI Varnish™, GC America Inc., ABD) materyali firma tavsiyeleri doğrultusunda tek kullanımlık bir fırça ile eşit kalınlıkta olacak şekilde ince bir tabaka halinde uygulandı (Resim 23). Materyalin uygulanan bölgeye tutunmasını sağlamak için pamuk tamponlar hasta ağzından uzaklaştırılarak diş yüzeyinin tükürük ile nemlendirilmesi sağlandı. Deney 2 lezyonuna ait tüm uygulamalar sırasında oluşabilecek çapraz etki riskini en aza indirebilmek amacıyla birinci deney (Deney 1) lezyonu, pamuk rulolar kullanılarak izole edildi.



Resim 23. Deney 2 grubuna dâhil edilen 26 numaralı daimi azı dişin mezial yüzeyinde yer alan lezyona CPP-ACP ve %5 NaF içerikli vernik (MI Varnish™, GC America Inc., ABD) materyalinin uygulanması.

Tedaviyi takiben hastalara 4 saat boyunca herhangi bir gıda ya da sıvı tüketmemeleri, dişlerini fırçalamamaları ve diş ipi kullanmamaları gerektiği bildirildi. Tüm hastalara ağız hijyeni ve diyet düzenlenmesi konusunda eğitim verildi.

Grup 3 klinik uygulamaları

Bahsedilen ilk aşamaları takiben bu gruptaki bir lezyona (Deney 2), pamuk tamponlar ve standart tükürük emici kullanılarak ilgili bölgenin nem ve tükürükten izole edilmesinin ardından, CPP-ACP ve %5 NaF içerikli vernik (MI Varnish™, GC America Inc., ABD) materyali firma tavsiyeleri doğrultusunda tek kullanımlık bir fırça ile eşit kalınlıkta olacak şekilde ince bir tabaka halinde uygulandı. Firmanın tavsiyeleri göz önünde bulundurularak, materyalin uygulanan bölgeye tutunmasını sağlamak için pamuk tamponlar hasta ağzından uzaklaştırılarak diş yüzeyinin tükürük ile nemlendirilmesi sağlandı. Aynı zamanda deney 2 lezyonuna ait tüm bu uygulamalar sırasında oluşabilecek çapraz etki riskini en aza indirebilmek amacıyla kontrol lezyonu da pamuk rulolar kullanılarak izole edildi.

Bu gruptaki diğer lezyon (Kontrol), pamuk tamponlar ve standart tükürük emici kullanılarak nem ve tükürükten izole edildi. Ardından bu lezyona %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish, VOCO, Almanya) firma tavsiyeleri doğrultusunda uygulandı. Materyalin uygulanan bölgeye tutunmasını sağlamak için pamuk tamponlar hasta ağzından uzaklaştırılarak diş yüzeyinin tükürük ile nemlendirilmesi sağlandı. Kontrol lezyonuna ait tüm uygulamalar sırasında oluşabilecek çapraz etki riskini en aza indirebilmek amacıyla ikinci deney (Deney 2) lezyonu da pamuk rulolar kullanılarak izole edildi.

Tedaviyi takiben hastalara 4 saat boyunca herhangi bir gıda ya da sıvı tüketmemeleri, dişlerini fırçalamamaları ve diş ipi kullanmamaları gerektiği bildirildi. Tüm hastalara ağız hijyeni ve diyet düzenlenmesi konusunda eğitim verildi.

3.3.7. Klinik ve radyografik değerlendirme

Hastalar uygulamaların tamamlanmasının ardından 6. ve 12. aylarda kontrollere çağırıldı. Kontrol randevularında, hastalar genel sağlık durumu ve olası istenmeyen yan etkiler açısından değerlendirildikten sonra ağız içi muayeneleri yapıldı. Lezyonlar kavitasyon oluşumu açısından değerlendirildi. 6 ve 12 aylık kontrollerde, her üç çalışma grubu için; Deney 1 ve kontrol lezyonları üzerine %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish, VOCO, Almanya) uygulaması, Deney 2 lezyonları üzerine ise CPP-ACP ve %5 NaF içerikli vernik (MI Varnish™, GC America Inc., ABD) uygulaması tekrarlandı. Tüm hastalara tekrar ağız hijyeni ve diyet düzenlenmesi konusunda eğitim verildi.

Altı ve 12 aylık takip randevularında klinik muayeneye ek olarak arayüz çürük lezyonlarının ilerlemesini değerlendirmek için her hastadan, başlangıç aşamasında elde edilip saklanmış olan silikon ısırma kayıtları kullanılarak başlangıç radyografisine karşılık gelen bir açılama ile standart ısırma radyografileri alındı. Elde edilen radyografik görüntüler “jpg” formatı ile kaydedildi. Herhangi bir lezyonun takip süresi boyunca klinik olarak kavitasyon oluşumu gösterdiği ve/veya radyolojik olarak D2 (dentinin orta üçlüsünde radyolüsensi) veya D3 (dentinin iç üçlüsünde radyolüsensi) aşamasına ilerlediği tespit edildiğinde restoratif tedavi yapılması planlandı. Çalışma kapsamında yapılan tüm radyografik değerlendirmeler, iki farklı araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız ve habersiz olarak gerçekleştirildi (gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirlik değerlendirildi). Değerlendirmelere başlamadan bir hafta önce tüm radyografik inceleme yöntemleri için standardizasyon sağlamak amacıyla kalibrasyon ve eğitim çalışmaları yapıldı. Gözlemciler arasında farklı yorumların olması durumunda, tam bir fikir birliği sağlanıp elde edilen bir ortak değer kabul edildi. Gözlemci içi tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesi için her iki araştırmacı da, ilk okumadan 2 hafta sonra her üç yöntem için de radyografi okumalarının tamamını tekrarladı. Değerlendirme öncesinde tüm radyografik görüntüler, ImageJ (Versiyon 1.41o, Wayne Rasband, NIH, ABD) programı aracılığıyla histogram eşitleme tekniği kullanılarak kontrast açısından kalibre edildi.³⁰⁸ Ardından radyografik değerlendirmeler; karanlık odada, 15.6 inch bilgisayar ekranında, Microsoft Office Picture Manager programı aracılığıyla

(standart görüntü ayarlarında) üç farklı yöntem kullanılarak gerçekleştirildi: (1) Bağımsız görsel okuma, (2) İkili görsel okuma, (3) Dijital fark radyografisi.

Bağımsız görsel okuma

Bağımsız görsel okuma yönteminde; seçilen her bir lezyonun derinliği, tek tek (başlangıç ve 12 aylık takip radyografisi eşleştirilmeden ve inceleme sırasında hangisi olduğu belirtilmeden) ve grup ayrımı gözetmeksizin randomize olacak şekilde iki farklı araştırmacı (klinik araştırmacı ve harici araştırmacı) tarafından birbirinden bağımsız ve habersiz olarak değerlendirildi. Bu yöntem kullanılarak yapılan değerlendirmeler, 12 aylık takip randevularının tamamlanmasından yaklaşık 3 ay sonra gerçekleştirildi. Bu nedenle uygulamaları yapan klinik araştırmacının, başlangıçta lezyonların dâhil edildiği materyal ve çalışma grubu konusunda kör olmamasına rağmen, radyografik değerlendirme aşamasında hafıza faktörü göz önünde bulundurulduğunda körleştiği düşünüldü. Harici araştırmacı ise incelenen radyografinin başlangıç mı yoksa takip mi olduğu, lezyonun deney materyali mi yoksa kontrol materyali mi olduğu ve hangi çalışma grubuna ait olduğu konusunda körleştirildi.

Radyografik incelemeler sonucunda araştırmaya dâhil edilen lezyonların derinliği, diş çürüklerinin mine ve dentin dokularındaki ilerlemesinin radyolojik olarak tespit ve değerlendirilmesini sağlayan E0-E2, D1-D3 skarlama sistemi (E0: Radyolüsensi bulunmayan sağlıklı diş dokusu, E1: Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi, E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsensi, D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi, D2: Dentinin orta üçlüsünde radyolüsensi, D3: Dentinin iç üçlüsünde radyolüsensi)¹³⁴ kullanılarak skorlandı. Elde edilen veriler, analiz aşamasında lezyonların 12 ay sonunda radyografik skorlarındaki değişiklik oranlarını belirlemek amacıyla kullanıldı. Radyografik skorlamadaki değişiklik bulgularına göre; ‘artma’ skoru alan lezyonların radyografik olarak ilerleme gösterdiği (E0-E2, D1-D3 skarlama sistemine göre en az bir birim ilerleme), ‘değişiklik yok’ skoru alan lezyonların ilerleme durumu açısından herhangi bir değişiklik göstermediği (E0-E2, D1-D3 skarlama sistemine göre değişiklik olmaması, stabilizasyon), ‘azalma’ skoru alan lezyonların ise radyografik olarak gerileme gösterdiği (E0-E2, D1-D3 skarlama

sistemine göre en az bir birim gerileme) sonucuna varıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde lezyonlara ait skorlamalar; derinliği tanımlayan başlangıç ve 12. ay skorlarındaki değişim dikkate alınarak ‘artma’, ‘değişiklik yok’ veya ‘azalma’ olarak üçlü değişken şeklinde kaydedildi. Aynı zamanda elde edilen bu skorlamalar, ‘artma var’ (artma) ya da ‘artma yok’ (değişiklik yok/azalma) olarak ikili değişken şeklinde de yapılacak olan diğer istatistiksel analizler için kaydedildi. Bağımsız görsel okuma yöntemine göre gerileme gösteren ve herhangi bir değişiklik göstermeden stabil kalan çürük lezyonları ‘başarılı’, ilerleme gösteren çürük lezyonları ‘başarısız’ olarak kabul edildi.

İkili görsel okuma

Bağımsız görsel okuma yöntemi kullanılarak yapılan incelemeden 2 gün sonra lezyonların zaman içerisindeki aktivitesi değerlendirilerek çürüğün ilerleme gösterip göstermediği belirlendi. Bu amaçla kullanılan ikili görsel okuma yöntemi, aynı araştırmacılar tarafından birbirinden bağımsız ve habersiz olacak şekilde, sırasıyla başlangıç ve 12 aylık takip radyografilerinin bir arada okunması ile değerlendirildi. Bu yöntemde, her iki araştırmacı da incelenen radyografinin başlangıç mı yoksa takip mi olduğunu biliyordu. Buna karşın klinik araştırmacının, başlangıçta lezyonların dâhil edildiği materyal ve çalışma grubu konusunda kör olmamasına rağmen, uygulamaların tamamlanmasından aylar sonra yapılan radyografik değerlendirme aşamasında hafıza faktörü dikkate alındığında körleştiği düşünüldü. Harici araştırmacı ise incelenen lezyonun deney materyali mi yoksa kontrol materyali mi olduğu ve hangi çalışma grubuna ait olduğu konusunda körleştirildi.

Araştırmaya dâhil edilen lezyonların zaman içerisindeki aktivitesi; sırasıyla başlangıç ve 12 aylık takip radyografilerinin bir arada okunması sonucunda görsel olarak ‘ilerleme’, ‘stabilizasyon (değişiklik yok)’ veya ‘gerileme’ olarak üçlü değişken şeklinde skorlandı. Aynı zamanda elde edilen bu skorlamalar, ‘ilerleme var’ (ilerleme) ya da ‘ilerleme yok’ (değişiklik yok/gerileme) olarak ikili değişken şeklinde de yapılacak olan diğer istatistiksel analizler için kaydedildi. İkili görsel okuma yöntemine göre gerileme gösteren ve herhangi bir değişiklik göstermeden

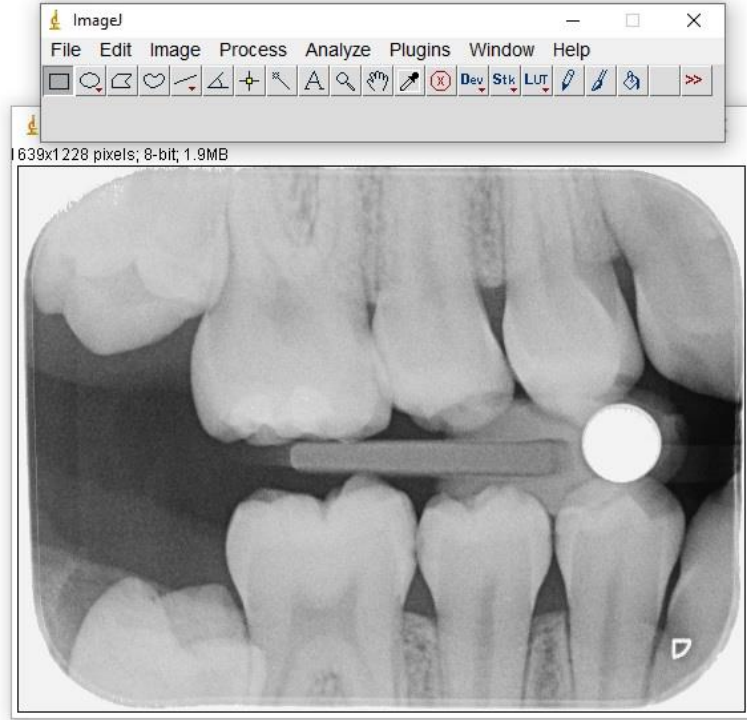
stabil kalan çürük lezyonları ‘başarılı’, ilerleme gösteren çürük lezyonları ‘başarısız’ olarak kabul edildi.

Dijital fark radyografisi

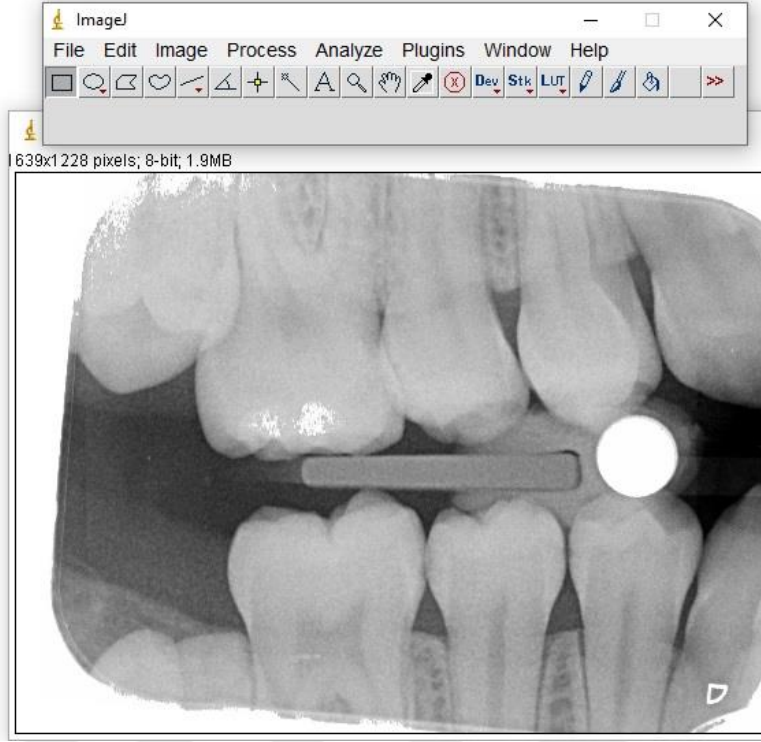
Dijital fark radyografisi yöntemine göre yapılan değerlendirmeler ise yine aynı araştırmacılar tarafından ikili görsel okuma yönteminden 10 gün sonra gerçekleştirildi. Bu yöntemde, klinik araştırmacı tarafından ImageJ (Versiyon 1.41o, ABD) programı kullanılarak her lezyonun 12 aylık takip görüntülerinden başlangıç görüntülerinin çıkarılması ile dijital fark radyografileri elde edildi (Resim 24, 25, 26). Bu aşamada ilk olarak, aralarındaki farkı en aza indirebilmek için kontrast açısından önceden kalibre edilen iki görüntü Adobe Photoshop® (CS6 Extended, Versiyon 13.0 x64) programı yardımı ile otomatik olarak hizalandı. Sonra iki görüntü arasındaki yoğunluk farkı normalize edildi, görüntülerin çıkarılması gerçekleştirildi ve elde edilen Dijital Fark Radyografisi (Digital Subtraction Radiography, DSR) görüntüleri kontrast artırılarak ‘jpg’ formatı ile (8 bit, 300 çözünürlük) kaydedildi. Bu yeni radyografilerin incelendiği aşamada, DSR görüntülerini elde eden klinik araştırmacı başlangıçta lezyonların dâhil edildiği materyal ve çalışma grubu konusunda kör olmamasına rağmen, uygulamaların tamamlanmasından aylar sonra yapılan radyografik değerlendirme aşamasında hafıza faktörü göz önünde bulundurulduğunda araştırmacının körleştiği düşünüldü. Harici araştırmacı ise incelenen lezyonun deney materyali mi yoksa kontrol materyali mi olduğu ve hangi çalışma grubuna ait olduğu konusunda körleştirildi. Bununla birlikte, her iki araştırmacı da lezyonun bulunduğu aproksimal yüzeydeki dikey konumunun doğrulanması amacıyla başlangıç radyografisine erişebilmekteydi.

İkili görsel okumada olduğu gibi DSR yönteminde de, lezyonların zaman içerisindeki aktivitesi değerlendirilerek çürüğün ilerleme gösterip göstermediği belirlendi. Bu amaçla; DSR görüntülerindeki mevcut lezyon bölgesinde artefakt olarak tanımlanmayan lezyonun derinliğine veya genişliğine doğru uzanan siyah (radyolüsent) alanların varlığı ‘ilerleme’, beyaz (radyoopak) alanların varlığı ‘gerileme’ ve görüntüdeki diğer alanlarla eşit grilikte bir görünüm ise ‘stabilizasyon (değişiklik yok)’ olarak üçlü değişken şeklinde skorlandı. Aynı zamanda elde edilen

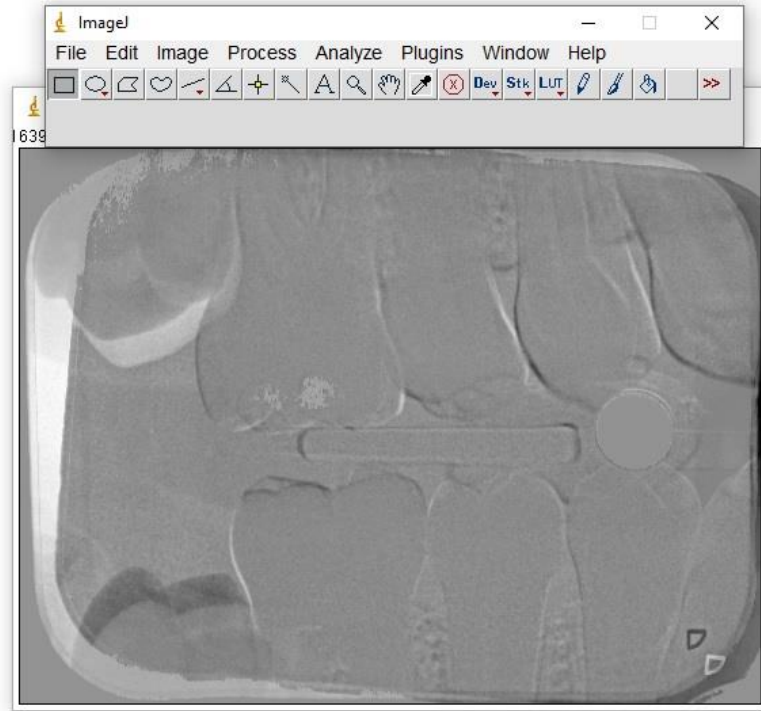
bu skorlamalar, ‘ilerleme var’ (ilerleme) ya da ‘ilerleme yok’ (değişiklik yok/gerileme) olarak iki değişken şeklinde de yapılacak olan diğer istatistiksel analizler için kaydedildi. DSR yöntemine göre gerileme gösteren ve herhangi bir değişiklik göstermeden stabil kalan çürük lezyonları ‘başarılı’, ilerleme gösteren çürük lezyonları ‘başarısız’ olarak kabul edildi.



Resim 24. 44 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde yer alan lezyona ait başlangıç radyografisinin ImageJ (Versiyon 1.41o, ABD) programı aracılığı ile görüntülenmesi.



Resim 25. 44 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde yer alan lezyona ait başlangıç radyografisine göre Adobe Photoshop® (CS6 Extended, Versiyon 13.0 x64) programı kullanılarak önceden hizalanmış olan 12 aylık takip radyografisinin ImageJ (Versiyon 1.41o, ABD) programı aracılığı ile görüntülenmesi.



Resim 26. 44 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde yer alan lezyona ait ilerlemenin ImageJ (Versiyon 1.41o, ABD) programı kullanılarak elde edilen dijital fark radyografisi ile tespit edilmesi.

Araştırmanın birincil sonuçları, 12 aylık takip periyodu sonunda lezyonların DSR’de ilerleme göstermesi olarak belirlendi. İkincil sonuçlar ise sırasıyla; (1) 12 aylık takip periyodu sonunda lezyonların ikili görsel okumada ilerleme göstermesi ve (2) 12 aylık takip periyodu sonunda lezyonların bağımsız görsel okumada radyografik skorlamadaki değişiklik bulgularına göre E0-E2, D1-D3 skarlama sistemi bazında en az bir birim ilerleme göstermesi olarak belirlendi.

3.3.8. İstatistiksel analiz

Araştırmada elde edilen verilerin analizi İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı’nda IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli yapıya sahip değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), kategorik yapıya sahip değişkenler için ise birim sayısı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Nicel değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Çalışmaya dâhil edilen çürük lezyonlarına ait klinik ve radyografik özelliklerin materyal bazında dağılımı ile deney ve kontrol lezyonlarına ait ilerleme oranlarının demografik, klinik ve radyografik özellikler bazında dağılımı Pearson Ki-Kare testi ile incelendi. Ayrıca lezyonların 12 aylık takip sonrası kullanılan değerlendirme yöntemine göre ilerleme durumları ile materyal gruplarına göre dağılımları arasındaki ilişkinin incelenmesinde de Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Hastalara ait çürük riski ve ilgili lezyona ait derinlik, lezyonun bulunduğu dişin tipi, çene yerleşimi, diş yüzeyi, lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı ve uygulanan materyalin çürük lezyonlarının ilerlemesine olan bağımsız etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının 12 aylık takip sonrası kullanılan değerlendirme yöntemine göre radyografik ilerleme oranları, üçlü değişken ve ikili değişken bazında olacak şekilde sırasıyla McNemar-Bowker ve McNemar testleri ile değerlendirildi. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde Cohen’in Kappa istatistiği kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel önem aralığı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

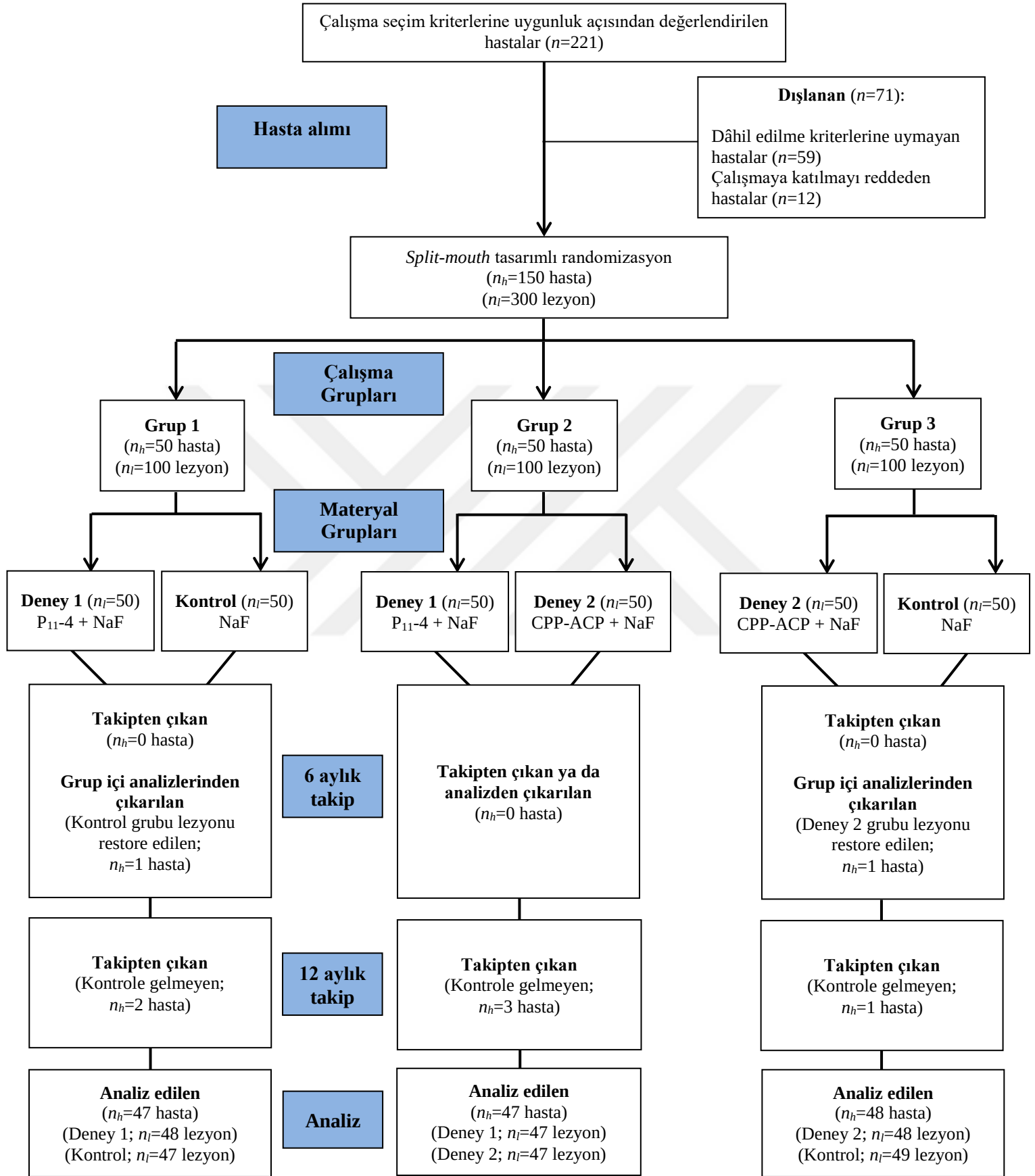
4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastalar İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı kliniğine başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan çocuklar arasından seçildi. Çalışmaya, yaşları 7-13 arasında değişen (ortalama $11,48 \pm 1,14$) toplam 150 hasta dâhil edildi. P₁₁₋₄ + NaF (Deney 1) ve NaF (Kontrol) materyallerinin kullanıldığı birinci çalışma grubuna (Grup 1) 50 hasta, P₁₁₋₄ + NaF (Deney 1) ve CPP-ACP + NaF (Deney 2) materyallerinin kullanıldığı ikinci çalışma grubuna (Grup 2) 50 hasta, CPP-ACP + NaF (Deney 2) ve NaF (Kontrol) materyallerinin kullanıldığı üçüncü çalışma grubuna (Grup 3) da 50 hasta dâhil edildi. Bu bağlamda, her bir çalışma grubu iki alt grup içeren ve toplam üç materyal grubundan oluşturulan araştırmaya; deney 1 (P₁₁₋₄ + NaF) grubunda 100, deney 2 (CPP-ACP + NaF) grubunda 100 ve kontrol (NaF) grubunda 100 diş olmak üzere, toplam 300 diş dâhil edildi.

Hastalar uygulamaların tamamlanmasının ardından 6. ve 12. aylarda kontrollere çağırıldı. Her hastadan başlangıç, 6 ve 12 aylık takip randevularında, standart ısırma radyografileri alındı. Uygulamalar sırasında, sonrasında ya da kontrol randevularında hastalar tarafından herhangi bir istenmeyen yan etki belirtilmedi. Altı aylık takip sonucunda hastaların tümü kontrol randevularına geldi ve 300 arayüz çürük lezyonunun tamamı klinik ve radyografik olarak değerlendirildi. Ancak birinci çalışma grubundaki 1 hastanın sahip olduğu lezyon çiftinden bir lezyonun (kontrol, NaF) ve üçüncü çalışma grubundaki 1 hastanın sahip olduğu lezyon çiftinden bir lezyonun (deney 2, CPP-ACP + NaF) radyolojik olarak D2 (dentinin orta üçlüsünde radyolüsensi) skoruna ilerlediği tespit edildi ve bu iki lezyon kompozit rezin ile restore edildi. Bu doğrultuda, 6 aylık takip süreçlerinin tamamlanmasının ardından restore edilen birinci çalışma ve üçüncü çalışma grubuna ait birer adet lezyon çifti 12 aylık takip sonucunda yapılan grup içi analizlerine dâhil edilmedi. Ayrıca 12 aylık takip sürecinde, birinci çalışma grubundaki 2 hasta, ikinci çalışma grubundaki 2 hasta ve üçüncü çalışma grubundaki 1 hasta Koronavirüs Enfeksiyonu Hastalığı-2019 (COVID-19) kaynaklı pandemi süreci nedeniyle kontrol randevusuna gelmeyi

reddetti; ikinci çalışma grubundaki 1 hastaya ise ulaşamadı. Bu bağlamda 12 aylık takip sonucunda yapılan grup içi analizleri kapsamındaki istatistiksel değerlendirmelerde; birinci çalışma grubunda 47 hasta, ikinci çalışma grubunda 47 hasta ve üçüncü çalışma grubunda 48 hasta olacak şekilde toplam 142 hasta analiz edildi. İlgili lezyonlara uygulanan materyalleri, çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kümülatif olarak değerlendirebilmek için yapılan değerlendirmelerde ise $P_{11-4} + NaF$ (deney 1) materyali için 95 lezyon (Grup 1; 48 lezyon + Grup 2; 47 lezyon), CPP-ACP + NaF (deney 2) materyali için 95 lezyon (Grup 2; 47 lezyon + Grup 3; 48 lezyon) ve NaF (kontrol) materyali için 96 lezyon (Grup 1; 47 lezyon + Grup 3; 49 lezyon) olacak şekilde toplam 286 lezyon analiz edildi (Şekil 2).

Çalışma gruplarına ve materyal gruplarına ait hasta/lezyon dağılımları ile 12 aylık takip periyodu boyunca restorasyon yapılması gereken lezyon sayısı, kontrol randevularına gelmeyen hasta/lezyon sayıları ve bu doğrultuda analiz edilen hasta/lezyon sayılarını bir arada gösteren çalışmanın akış şeması Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Çalışmanın akış şeması

Çalışmaya katılan hastalara ait demografik veriler Tablo 6’da gösterilmiştir. Hastaların %42,7’sinin (n=64) erkek ve %57,3’ünün (n=86) kız olduğu tespit edildi. Hastalar çürük risk düzeylerine göre gruplandırıldığında, orta düzey çürük riskine sahip olan hastaların (n=96, %64) büyük çoğunluğu oluşturduğu belirlendi.

Tablo 6. Çalışmaya dâhil edilen hastalara ait demografik veriler (n=150)

Değişkenler	Ortalama $\pm$ SS* (Min-Max)
Yaş (yıl)	11,48 $\pm$ 1,14 (7-13)
n (%)	
Cinsiyet	
Erkek	64 (42,7)
Kız	86 (57,3)
Çürük riski	
Düşük	22 (14,7)
Orta	96 (64,0)
Yüksek	32 (21,3)
Çalışma grubu	
Grup 1 (Deney 1-Kontrol) [#]	50 (33,3)
Grup 2 (Deney 1-Deney 2) [#]	50 (33,3)
Grup 3 (Deney 2-Kontrol) [#]	50 (33,3)

*SS: Standart sapma.

[#]Deney 1: P₁₁₋₄ + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, hastaların cinsiyet ve çürük riski parametrelerine göre gruplar arasında normal dağılım gösterdiği tespit edildi ($p>0,05$).

4.2. Klinik ve Radyografik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen tüm çürük lezyonlarına ait klinik ve radyografik özellikler ve bu özellikler değerlendirildiğinde lezyonların materyal bazında dağılımı sırasıyla Tablo 7 ve Tablo 8’de gösterilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen 300 adet kavitsyonsuz arayüz çürük lezyonunun %47,3’ünün (n=142) premolar ve %52,7’sinin (n=158) daimi molar dişlerde

bulunduğu tespit edildi. Lezyonların %52,7'sinin (n=158) maksillada ve %47,3'ünün (n=142) mandibulada yer aldığı belirlendi. Lezyonların %63,7'sinin (n=191) mezial ve %36,3'ünün (n=109) distal yüzeyde yer aldığı saptandı. Lezyonlar başlangıç derinliklerine göre gruplandırıldığında, çalışmaya dâhil edilen tüm lezyonlardan E1 (minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi) radyografik skoruna sahip olanların (n=134, %44,6) sayısının diğer radyografik skorlar ile karşılaştırıldığında en yüksek oranda olduğu tespit edildi (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya dâhil edilen çürük lezyonlarına ait klinik ve radyografik bulgular (n=300)

		Diş Yüzeyi		Başlangıç Lezyon Derinliği		
	Diş	Mezial	Distal	E1 [#]	E2 [#]	D1 [#]
Tipi	Yerleşimi	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Premolar	Maksilla	26 (8,7)	49 (16,3)	28 (9,3)	29 (9,7)	18 (6,0)
	Mandibula	18 (6,0)	49 (16,3)	46 (15,3)	17 (5,7)	4 (1,3)
Molar	Maksilla	80 (26,7)	3 (1,0)	19 (6,3)	34 (11,3)	30 (10,0)
	Mandibula	67 (22,3)	8 (2,7)	41 (13,7)	21 (7,0)	13 (4,4)
Lezyon Dağılımı (%)		191 (63,7)	109 (36,3)	134 (44,6)	101 (33,7)	65 (21,7)
Toplam (%)		300 (100)		300 (100)		

*Toplam içindeki yüzde dağılımları verilmiştir.

[#]E1: Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi; E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsensi; D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi.

Çalışmaya dâhil edilen tüm çürük lezyonlarına ait klinik ve radyografik özelliklerin materyal bazında dağılımı incelendiğinde, materyal grupları ile ilgili lezyonun bulunduğu dişin tipi, çene yerleşimi, diş yüzeyi, lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı ve radyografik olarak lezyonun başlangıç derinliği dağılımları arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Çürük lezyonlarına ait klinik ve radyografik özelliklerin materyal bazında dağılımı (n=100)

Lezyonlara ait klinik ve radyografik özellikler	Materyal grubu			p değeri*
	Deney 1 [#]	Deney 2 [#]	Kontrol [#]	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Diş tipi</i>				
1. premolar	20 (20)	22 (22)	16 (16)	0,175
2. premolar	34 (34)	27 (27)	23 (23)	
1. molar	45 (45)	49 (49)	55 (55)	
2. molar	1 (1)	2 (2)	6 (6)	
<i>Dişin çene yerleşimi</i>				
Maksilla	51 (51)	56 (56)	51 (51)	0,716
Mandibula	49 (49)	44 (44)	49 (49)	
<i>Diş yüzeyi</i>				
Mezial	57 (57)	63 (63)	71 (71)	0,119
Distal	43 (43)	37 (37)	29 (29)	
<i>Lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı</i>				
Dar	33 (33)	38 (38)	29 (29)	0,348
Orta	63 (63)	56 (56)	61 (61)	
Geniş	4 (4)	6 (6)	10 (10)	
<i>Materyalin uygulandığı lezyonun başlangıç derinliği</i>				
E1 [‡]	45 (45)	49 (49)	40 (40)	0,752
E2 [‡]	33 (33)	30 (30)	38 (38)	
D1 [‡]	22 (22)	21 (21)	22 (22)	

*Pearson ki-kare testi ($p<0,05$).

[#]Deney 1: P₁₁-4 + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

[‡]E1: Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsen; E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsen; D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsen.

Sütun yüzdesi verilmiştir.

4.2.1. Demografik, klinik ve radyografik özelliklere ait değişkenler değerlendirildiğinde lezyonların ilerleme oranlarının materyal bazında dağılımına ilişkin bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastalara ait demografik özellikler ve çürük lezyonlarına ait radyografik özellikler değerlendirildiğinde, lezyonların ilerleme

oranlarının materyal bazında dağılımının incelenmesine ilişkin bulgular Tablo 9’da gösterilmiştir.

Demografik özellikler incelendiğinde, yapılan Pearson ki-kare testi bulgularına göre hastanın yaş aralığı (6-9/10-13) ve çürük riski tipi ile materyallerin uygulandığı lezyonun dijital fark radyografisinde (DSR) ilerleme durumu arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Benzer şekilde lezyonun derinliği (E1: Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi, E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsensi, D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi) ve lezyonun mine ya da dentin dokusunda yer alması ile materyallerin uygulandığı lezyonun DSR’de ilerleme durumu arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çürük lezyonlarına uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların dijital fark radyografisinde ilerleme oranlarının hastanın yaş aralığı, çürük riski, lezyonun derinliği ve tipine göre dağılımı

	Deney 1 [#] (n=95)			Deney 2 [#] (n=95)			Kontrol [#] (n=96)		
	İlerleme var	İlerleme yok		İlerleme var	İlerleme yok		İlerleme var	İlerleme yok	
Hastanın yaş aralığı	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
6-9	1 (3,3)	4 (6,2)	1,000	3 (7,5)	2 (3,6)	0,647	4 (8,5)	4 (8,2)	1,000
10-13	29 (96,7)	61 (93,8)		37 (92,5)	53 (96,4)		43 (91,5)	45 (91,8)	
Çürük riski	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Düşük	4 (13,3)	12 (18,5)	0,429	6 (15,0)	9 (16,4)	0,753	4 (8,5)	9 (18,4)	0,368
Orta	17 (56,7)	41 (63,0)		25 (62,5)	37 (67,2)		33 (70,2)	31 (63,2)	
Yüksek	9 (30,0)	12 (18,5)		9 (22,5)	9 (16,4)		10 (21,3)	9 (18,4)	
Lezyon derinliği	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
E1 [‡]	16 (53,3)	28 (43,1)	0,617	17 (42,5)	30 (54,5)	0,362	17 (36,2)	23 (46,9)	0,557
E2 [‡]	8 (26,7)	23 (35,4)		13 (32,5)	17 (31,0)		19 (40,4)	17 (34,7)	
D1 [‡]	6 (20,0)	14 (21,5)		10 (25,0)	8 (14,5)		11 (23,4)	9 (18,4)	
Lezyon tipi	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Mine	24 (80,0)	51 (78,5)	1,000	30 (75,0)	47 (85,5)	0,308	36 (76,6)	40 (81,6)	0,722
Dentin	6 (20,0)	14 (21,5)		10 (25,0)	8 (14,5)		11 (23,4)	9 (18,4)	

*Pearson ki-kare testi ($p < 0,05$).

[#]Deney 1: P₁₁-4 + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

[‡]E1: Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsenzi; E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsenzi; D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsenzi.

Sütun yüzdeleri verilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen çürük lezyonlarına ait klinik özellikler değerlendirildiğinde, lezyonların ilerleme oranlarının materyal bazında dağılımının incelenmesine ilişkin bulgular Tablo 10’da gösterilmiştir.

Lezyonlara ait klinik özellikler incelendiğinde, yapılan Pearson ki-kare testinin sonuçları; ilgili lezyonun bulunduğu dişin tipi, çene yerleşimi, diş yüzeyi ve lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı ile materyallerin uygulandığı lezyonun DSR’de ilerleme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını gösterdi ($p>0,05$) (Tablo 10).



Tablo 10. Çürük lezyonlarına uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların dijital fark radyografisinde ilerleme oranlarının lezyonun bulunduğu dişin tipi, çene yerleşimi, diş yüzeyi ve lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanına göre dağılımı

	Deney 1 [#] (n=95)			Deney 2 [#] (n=95)			Kontrol [#] (n=96)		
	İlerleme var	İlerleme yok		İlerleme var	İlerleme yok		İlerleme var	İlerleme yok	
Diş tipi	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Premolar	21 (70,0)	31 (47,7)	0,070	21 (52,5)	27 (49,1)	0,904	20 (42,6)	18 (36,7)	0,708
Molar	9 (30,0)	34 (52,3)		19 (47,5)	28 (50,9)		27 (57,4)	31 (63,3)	
Dişin çene yerleşimi	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Maksilla	16 (53,3)	33 (50,8)	0,991	23 (57,5)	29 (52,7)	0,801	26 (55,3)	22 (44,9)	0,414
Mandibula	14 (46,7)	32 (49,2)		17 (42,5)	26 (47,3)		21 (44,7)	27 (55,1)	
Diş yüzeyi	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Mezial	14 (46,7)	40 (61,5)	0,255	21 (52,5)	37 (67,3)	0,213	29 (61,7)	38 (77,6)	0,142
Distal	16 (53,3)	25 (38,5)		19 (47,5)	18 (32,7)		18 (38,3)	11 (22,4)	
Lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Dar	13 (43,3)	19 (29,2)	1,000	14 (35,0)	23 (41,8)	0,755	16 (34,0)	12 (24,5)	0,057
Orta	16 (53,3)	43 (66,2)		23 (57,5)	29 (52,7)		23 (48,9)	35 (71,4)	
Geniş	1 (3,3)	3 (4,6)		3 (7,5)	3 (5,5)		8 (17,1)	2 (4,1)	

*Pearson ki-kare testi ($p < 0,05$).

[#]Deney 1: P₁₁₋₄ + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

Sütun yüzdeleri verilmiştir.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hastanın çürük riski, ilgili lezyonun bulunduğu dişin tipi, çene yerleşimi, diş yüzeyi, lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı, lezyonun mine ya da dentin dokusunda yer alması ve uygulanan materyal grubu değişkenlerinin lezyonun DSR’de ilerleme göstermesine olan bağımsız etkileri değerlendirildi. Analizin sonuçları, uygulanan materyal grubu haricindeki diğer bağımsız değişkenler ile lezyonun DSR’de ilerleme göstermesi arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki olmadığını gösterdi ($p>0,05$). Elde edilen bulgulara göre, P₁₁₋₄ + NaF (deney 1) materyali uygulanan arayüz çürüklü dişler için lezyonların ilerleme gösterme olasılığı, sadece NaF (kontrol) materyali uygulananlara göre 0,44 kat daha az bulundu ($p=0,009$; %95 GA: 1,22-4,21). CPP-ACP + NaF (deney 2) materyali uygulanan arayüz çürüklü dişler için ise lezyonların ilerleme gösterme olasılığı, sadece NaF (kontrol) materyali uygulananlar ile benzer bulundu ($p=0,278$). Lojistik regresyon analizine ilişkin bulgular Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Hastalara ait çürük riski, lezyon tipi, diş tipi, dişin çene yerleşimi, diş yüzeyi, lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı ve uygulanan materyal grubu değişkenlerinin çürük lezyonlarının ilerlemesine olan bağımsız etkisinin incelenmesi

Lezyonların dijital fark radyografisinde ilerleme göstermesi			
Değişkenler	OR*	%95 GA*	p değeri [#]
Çürük riski			
Düşük	1,00		
Orta	0,77	0,37-1,58	0,479
Yüksek	0,53	0,23-1,24	0,146
Lezyon tipi			
Mine	1,00		
Dentin	0,72	0,38-1,34	0,301
Diş tipi			
Premolar	1,00		
Molar	1,28	0,44-3,73	0,649
Dişin çene yerleşimi			
Maksilla	1,00		
Mandibula	1,37	0,81-2,30	0,235
Diş yüzeyi			
Mezial	1,00		
Distal	0,59	0,27-1,28	0,186
Lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı			
Dar	1,00		
Orta	0,97	0,42-2,22	0,948
Geniş	0,39	0,09-1,72	0,215
Materyal grubu			
Kontrol [‡]	1,00		
Deney 1 [‡]	2,27	1,22-4,21	0,009 [#]
Deney 2 [‡]	1,38	0,76-2,51	0,278

*OR: Olasılıklar Oranı, GA: Güven Aralığı.

[#]Binary Lojistik Regresyon Analizi ($p < 0,05$).

[‡]Deney 1: P₁₁-4 + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

Çürük riski, Düşük; Lezyon tipi, Mine; Diş tipi, Premolar; Dişin çene yerleşimi, Maksilla; Diş yüzeyi, Mezial; Lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı, Dar; Materyal grubu, Kontrol referans kategori olarak belirlenmiştir.

4.2.2. Farklı radyografik değerlendirme yöntemleri için lezyonların ilerleme oranlarının çalışma grubu bazında incelenmesine ilişkin bulgular

Bağımsız görsel okuma yöntemine ilişkin bulgular

Çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının bağımsız görsel okuma yöntemine göre eşleştirilmeden ve kör bir şekilde elde edilen radyografik skorlamalarındaki değişiklik oranları üçlü değişken bazında (artma/değişiklik yok/azalma) değerlendirildiğinde, 12 aylık takip periyodu sonunda yapılan McNemar-Bowker testi bulgularına göre, her üç çalışma grubunda da lezyonların radyografik skorlamalarındaki değişiklik oranları açısından uygulanan materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Aynı değerlendirme yöntemi için radyografik skorlamadaki değişiklik oranları ikili değişken bazında (artma var/artma yok) incelendiğinde, yapılan McNemar testi sonuçlarına göre; Grup 1 için P₁₁₋₄ + NaF (deney 1) ile NaF (kontrol) materyalleri ($p=0,815$), Grup 2 için P₁₁₋₄ + NaF (deney 1) ile CPP-ACP + NaF (deney 2) materyalleri ($p=0,629$) ve Grup 3 için CPP-ACP + NaF (deney 2) ile NaF (kontrol) materyalleri ($p=0,359$) arasında lezyonların radyografik skorlamalarındaki değişiklik oranları açısından istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı. Bu durum Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. 12 aylık takip periyodu sonrası çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının bağımsız görsel okuma yöntemine göre radyografik skorlamalarındaki değişiklik oranlarına ait karşılaştırmanın (İkili değişken şeklinde: Artma var/Artma yok) grup bazında incelenmesi

<u>Grup 1</u>	Deney 1 [#]			
	Artma var	Artma yok	Toplam	
Kontrol[#]	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Artma var	3 (6,4)	10 (21,3)	13 (27,7)	0,815
Artma yok	8 (17,0)	26 (55,3)	34 (72,3)	
Toplam	11 (23,4)	36 (76,6)	47 (100)	

<u>Grup 2</u>	Deney 2 [#]			
	Artma var	Artma yok	Toplam	
Deney 1[#]	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Artma var	4 (8,5)	7 (14,9)	11 (23,4)	0,629
Artma yok	10 (21,3)	26 (55,3)	36 (76,6)	
Toplam	14 (29,8)	33 (70,2)	47 (100)	

<u>Grup 3</u>	Deney 2 [#]			
	Artma var	Artma yok	Toplam	
Kontrol[#]	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri*
Artma var	2 (4,2)	12 (25,0)	14 (29,2)	0,359
Artma yok	7 (14,6)	27 (56,2)	34 (70,8)	
Toplam	9 (18,8)	39 (81,2)	48 (100)	

*McNemar testi ($p < 0,05$).

[#]Deney 1: P₁₁₋₄ + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

İkili görsel okuma yöntemine ilişkin bulgular

Çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının ikili görsel okuma yöntemine göre radyografik ilerleme oranları üçlü değişken bazında (ilerleme/değişiklik yok/gerileme) değerlendirildiğinde, 12 aylık takip periyodu sonunda yapılan McNemar-Bowker testi bulgularına göre, her üç çalışma grubunda da lezyonların radyografik ilerleme oranları açısından uygulanan materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Aynı değerlendirme yöntemi için radyografik ilerleme oranları ikili değişken bazında (ilerleme var/ilerleme yok) incelendiğinde, yapılan McNemar testi

sonuçlarına göre; Grup 1 için P₁₁₋₄ + NaF (deney 1) ile NaF (kontrol) materyalleri ($p=0,629$), Grup 2 için P₁₁₋₄ + NaF (deney 1) ile CPP-ACP + NaF (deney 2) materyalleri ($p=0,454$) ve Grup 3 için CPP-ACP + NaF (deney 2) ile NaF (kontrol) materyalleri ($p=1,000$) arasında lezyonların radyografik ilerleme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi. Bu durum Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. 12 aylık takip periyodu sonrası çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının ikili görsel okuma yöntemine göre radyografik ilerleme oranlarına ait karşılaştırmanın (İkili değişken şeklinde: İlerleme var/İlerleme yok) grup bazında incelenmesi

<u>Grup 1</u>	Deney 1[#]			<i>p</i> değeri*
	İlerleme var	İlerleme yok	Toplam	
Kontrol[#]	n (%)	n (%)	n (%)	0,629
İlerleme var	6 (12,7)	10 (21,3)	16 (34)	
İlerleme yok	7 (14,9)	24 (51,1)	31 (66)	
Toplam	13 (27,6)	34 (72,4)	47 (100)	

<u>Grup 2</u>	Deney 2[#]			<i>p</i> değeri*
	İlerleme var	İlerleme yok	Toplam	
Deney 1[#]	n (%)	n (%)	n (%)	0,454
İlerleme var	7 (14,9)	6 (12,7)	13 (27,6)	
İlerleme yok	10 (21,3)	24 (51,1)	34 (72,4)	
Toplam	17 (36,2)	30 (63,8)	47 (100)	

<u>Grup 3</u>	Deney 2[#]			<i>p</i> değeri*
	İlerleme var	İlerleme yok	Toplam	
Kontrol[#]	n (%)	n (%)	n (%)	1,000
İlerleme var	4 (8,3)	11 (22,9)	15 (31,2)	
İlerleme yok	10 (20,9)	23 (47,9)	33 (68,8)	
Toplam	14 (29,2)	34 (70,8)	48 (100)	

*McNemar testi ($p<0,05$).

[#]Deney 1: P₁₁₋₄ + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

Dijital fark radyografisi yöntemine ilişkin bulgular

Çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının dijital fark radyografisi (DSR) yöntemine göre ilerleme oranları üçlü değişken bazında (ilerleme/değişiklik yok/gerileme) değerlendirildiğinde, 12 aylık takip periyodu sonunda yapılan McNemar-Bowker testi bulgularına göre, her üç çalışma grubunda da lezyonların ilerleme oranları açısından uygulanan materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Aynı değerlendirme yöntemi için ilerleme oranları ikili değişken bazında (ilerleme var/ilerleme yok) incelendiğinde ise McNemar testi sonuçlarına göre, çalışma gruplarından Grup 1’de (Deney 1-Kontrol, $p=0,041$) ve Grup 2’de (Deney 1-Deney 2, $p=0,049$) lezyonların ilerleme oranları açısından uygulanan materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna karşın Grup 3 için CPP-ACP + NaF (deney 2) ile NaF (kontrol) materyalleri arasında lezyonların ilerleme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ($p=0,678$). Bu durum Tablo 14’te sunulmuştur.

Tablo 14. 12 aylık takip periyodu sonrası çalışma gruplarında yer alan deney ve kontrol lezyonlarının DSR yöntemine göre radyografik ilerleme oranlarına ait karşılaştırmanın (İkili değişken şeklinde: İlerleme var/İlerleme yok) grup bazında incelenmesi

<u>Grup 1</u>	Deney 1[#]			p değeri*
	İlerleme var	İlerleme yok	Toplam	
Kontrol[#]	n (%)	n (%)	n (%)	
İlerleme var	11 (23,4) ^a	15 (32,0) ^b	26 (55,4)	0,041*
İlerleme yok	5 (10,6) ^a	16 (34,0) ^b	21 (44,6)	
Toplam	16 (34,0)	31 (66,0)	47 (100)	

<u>Grup 2</u>	Deney 2[#]			p değeri*
	İlerleme var	İlerleme yok	Toplam	
Deney 1[#]	n (%)	n (%)	n (%)	
İlerleme var	10 (21,3) ^a	4 (8,5) ^b	14 (29,8)	0,049*
İlerleme yok	13 (27,6) ^a	20 (42,6) ^b	33 (70,2)	
Toplam	33 (48,9)	24 (51,1)	47 (100)	

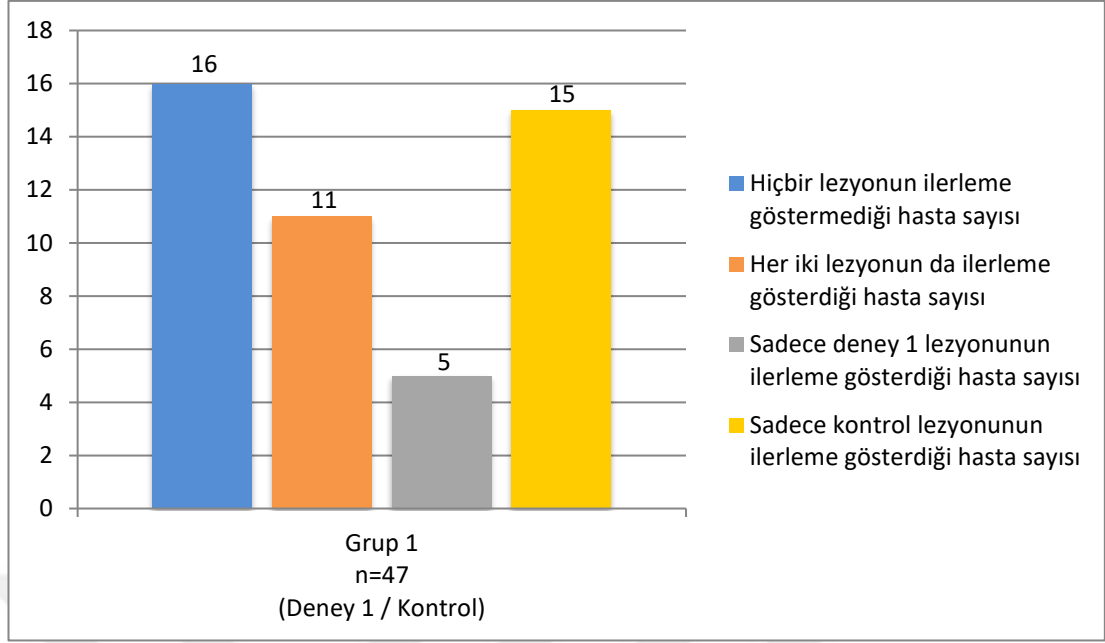
<u>Grup 3</u>	Deney 2[#]			p değeri*
	İlerleme var	İlerleme yok	Toplam	
Kontrol[#]	n (%)	n (%)	n (%)	
İlerleme var	7 (14,6)	13 (27,1)	20 (41,7)	0,678
İlerleme yok	10 (20,8)	18 (37,5)	28 (58,3)	
Toplam	17 (35,4)	31 (64,6)	48 (100)	

*McNemar testi bulgularına göre, aynı satırda farklı harfi taşıyan dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

*Aynı sütunda aynı harfi taşıyan dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

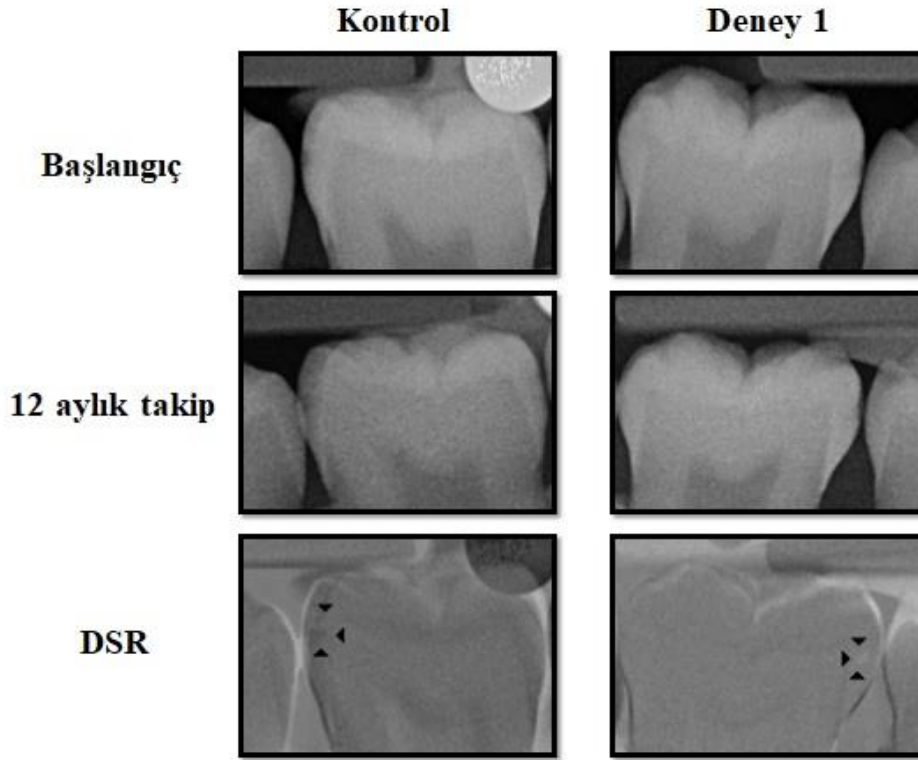
[#]Deney 1: P₁₁₋₄ + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

Analiz sonuçlarına göre birinci çalışma grubu (Grup 1, n=47) için; sadece kontrol (NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilen hastaların oranı %32 (n=15), hem kontrol (NaF) hem de deney 1 (P₁₁₋₄ + NaF) lezyonlarında ilerleme tespit edilen hastaların oranı %23,4 (n=11) ve sadece deney 1 (P₁₁₋₄ + NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilen hastaların oranı %10,6 (n=5) olarak belirlendi (Şekil 7) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).



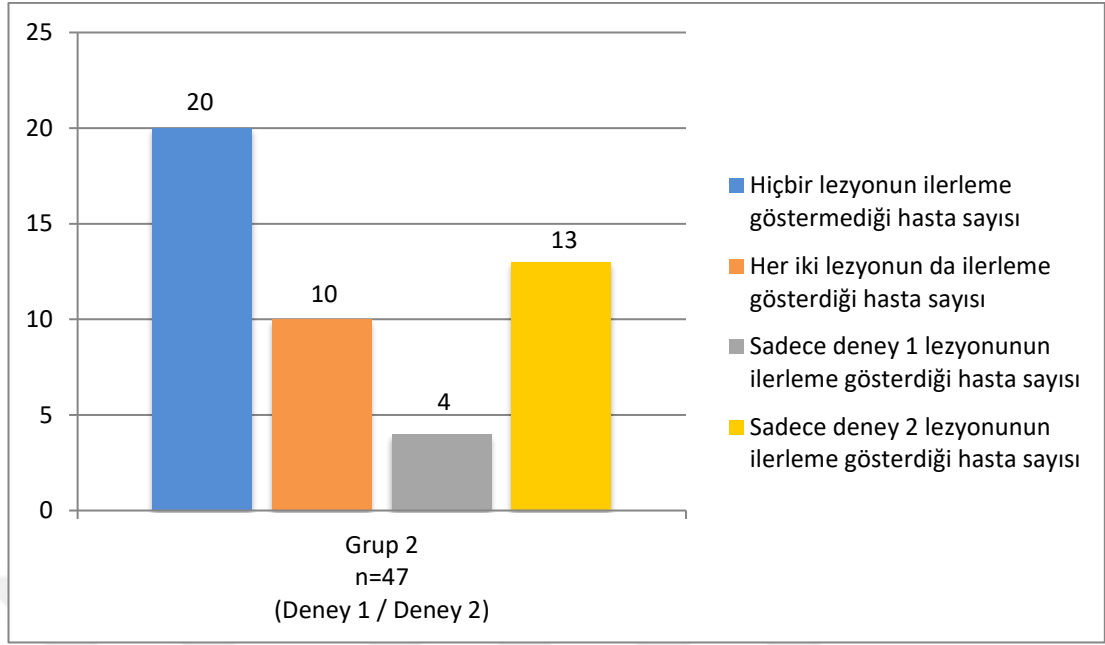
Şekil 7. 12 aylık takip sonrası birinci çalışma grubuna dâhil edilen hastalara ait çürük lezyonlarının DSR'de ilerleme oranları.

Birinci çalışma grubuna ait bir hastanın, kontrol (NaF) lezyonunun ilerleme gösterdiği, deney 1 (P₁₁-4 + NaF) lezyonunun ise gerileme gösterdiği bir lezyon çiftine ait başlangıç radyografileri, 12 aylık takip radyografileri ve DSR görüntüleri Resim 27'de gösterilmiştir.



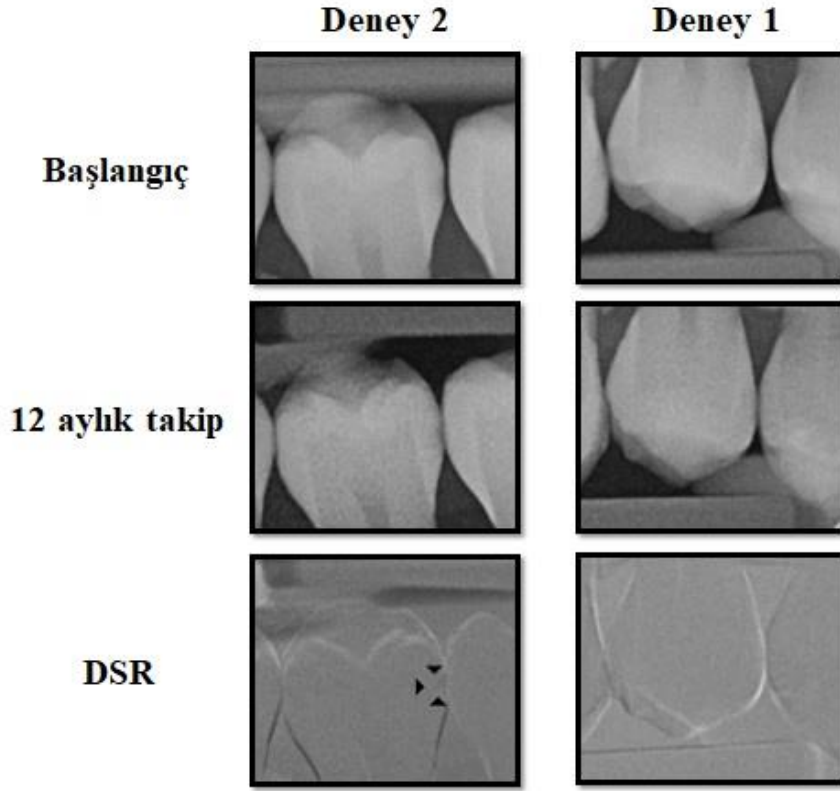
Resim 27. Birinci çalışma grubuna dâhil edilen bir hastaya ait lezyon çiftinin başlangıç, 12 aylık takip ve DSR görüntüleri: DSR değerlendirmesinde 36 numaralı daimi azı dişin mezial yüzeyinde bulunan kontrol (NaF) lezyonunda ilerleme (oklar ile gösterilen radyolüsent alanlar), 46 numaralı daimi azı dişin mezial yüzeyinde bulunan deney 1 (P_{11-4} + NaF) lezyonunda ise gerileme (oklar ile gösterilen radyoopak alanlar) tespit edilmesi.

İkinci çalışma grubu (Grup 2, $n=47$) için; sadece deney 1 (P_{11-4} + NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilen hastaların oranı %8,5 ($n=4$), hem deney 1 (P_{11-4} + NaF) hem de deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonlarında ilerleme tespit edilen hastaların oranı %21,3 ($n=10$) ve sadece deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilen hastaların oranı %27,6 ($n=13$) olarak belirlendi (Şekil 8) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).



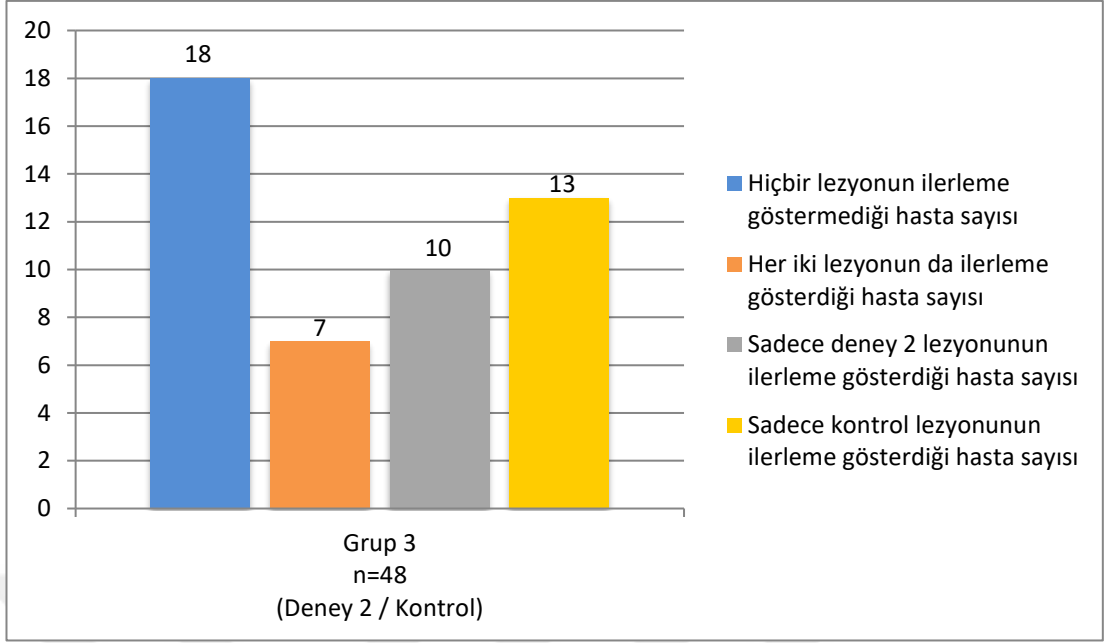
Şekil 8. 12 aylık takip sonrası ikinci çalışma grubuna dâhil edilen hastalara ait çürük lezyonlarının DSR'de ilerleme oranları.

İkinci çalışma grubuna ait bir hastanın, deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonunun ilerleme gösterdiği, deney 1 (P₁₁-4 + NaF) lezyonunun ise stabilizasyon gösterdiği bir lezyon çiftine ait başlangıç radyografileri, 12 aylık takip radyografileri ve DSR görüntüleri Resim 28'de gösterilmiştir.



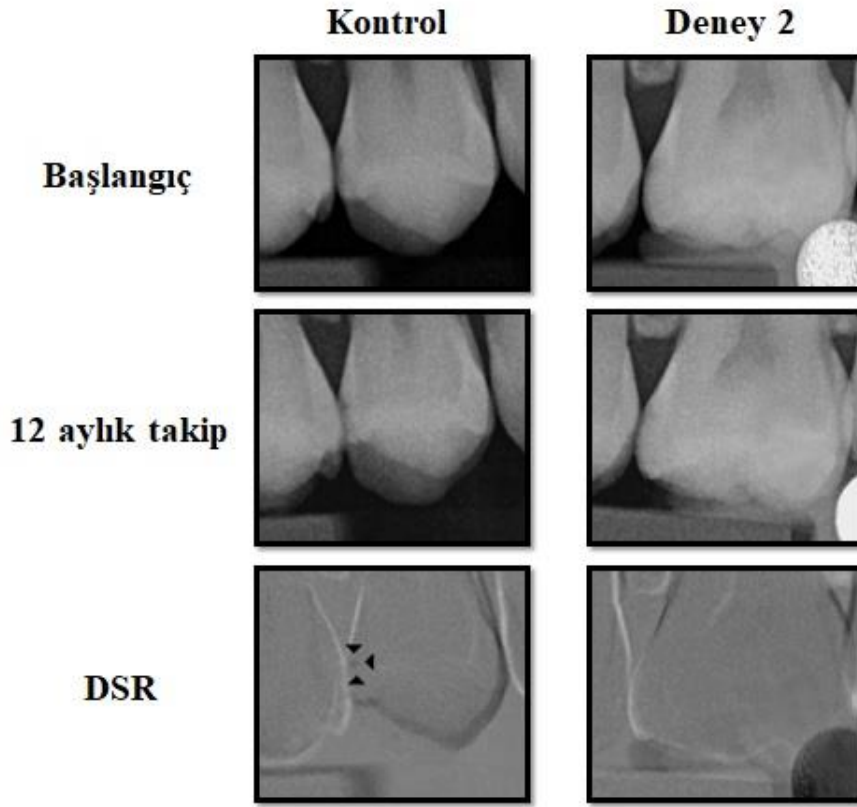
Resim 28. İkinci çalışma grubuna dâhil edilen bir hastaya ait lezyon çiftinin başlangıç, 12 aylık takip ve DSR görüntüleri: DSR değerlendirmesinde 35 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde bulunan deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonunda ilerleme (oklar ile gösterilen radyolüsent alanlar), 15 numaralı daimi azı dişin mezial yüzeyinde bulunan deney 1 (P₁₁-4 + NaF) lezyonunda ise stabilizasyon (görüntüdeki diğer alanlarla eşit grilikte bir görünüm) tespit edilmesi.

Üçüncü çalışma grubu (Grup 3, n=48) için; sadece kontrol (NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilen hastaların oranı %27,1 (n=13), hem kontrol (NaF) hem de deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonlarında ilerleme tespit edilen hastaların oranı %14,6 (n=7) ve sadece deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilen hastaların oranı %20,8 (n=10) olarak belirlendi (Şekil 9) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 9. 12 aylık takip sonrası üçüncü çalışma grubuna dâhil edilen hastalara ait çürük lezyonlarının DSR'de ilerleme oranları.

Üçüncü çalışma grubuna ait bir hastanın, kontrol (NaF) lezyonunun ilerleme gösterdiği, deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonunun ise stabilizasyon gösterdiği bir lezyon çiftine ait başlangıç radyografileri, 12 aylık takip radyografileri ve DSR görüntüleri Resim 29'da gösterilmiştir.



Resim 29. Üçüncü çalışma grubuna dâhil edilen bir hastaya ait lezyon çiftinin başlangıç, 12 aylık takip ve DSR görüntüleri: DSR değerlendirmesinde 14 numaralı daimi azı dişin distal yüzeyinde bulunan kontrol (NaF) lezyonunda ilerleme (oklar ile gösterilen radyolüsent alanlar), 26 numaralı daimi azı dişin mezial yüzeyinde bulunan deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonunda ise stabilizasyon (görüntüdeki diğer alanlarla eşit grilikte bir görünüm) tespit edilmesi.

4.2.3. Tüm radyografik değerlendirme yöntemleri için uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde lezyonların ilerleme oranlarının çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin incelenmesine ilişkin bulgular

Bağımsız görsel okuma yöntemine ilişkin bulgular

Bağımsız görsel okuma yöntemi için, öncelikle çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kümülatif olarak değerlendirilen materyallerin uygulandığı arayüz çürük lezyonlarına ait daha önceden eşleştirilmeden bağımsız ve kör bir şekilde verileri elde edilen başlangıç ve 12. ay lezyon derinlikleri belirlendi. Ardından belirlenen başlangıç ve 12. ay lezyon derinlikleri karşılaştırılarak arayüz çürüklerine ait lezyon değişim seviyeleri değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda, kontrol (NaF) grubundaki 96 lezyonun; 10 tanesinin E1 seviyesinden E2 seviyesine, 14 tanesinin E2 seviyesinden D1 seviyesine ve 3 tanesinin D1 seviyesinden D2

seviyesine ilerlediği tespit edildi. Deney 1 (P₁₁-4 + NaF) grubundaki 95 lezyondan; 14'ünde E1 seviyesinden E2 seviyesine, 7'sinde E2 seviyesinden D1 seviyesine ve 1'inde D1 seviyesinden D2 seviyesine ilerleme kaydedildi. Deney 2 (CPP-ACP + NaF) grubundaki 95 lezyonun ise; 11 tanesinin E1 seviyesinden E2 seviyesine, 9 tanesinin E2 seviyesinden D1 seviyesine ve 3 tanesinin D1 seviyesinden D2 seviyesine ilerlediği belirlendi. Bu durum Tablo 15'te gösterilmiştir (E0: Radyolüsensi bulunmayan sağlıklı diş dokusu, E1: Minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi, E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsensi, D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi, D2: Dentinin orta üçlüsünde radyolüsensi, D3: Dentinin iç üçlüsünde radyolüsensi).

Tablo 15. Çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kümülatif olarak değerlendirilen materyallerin uygulandığı arayüz çürük lezyonlarına ait sırasıyla başlangıç ve 12. ay lezyon derinliklerinin karşılaştırılması sonucunda belirlenen lezyon değişim seviyelerinin materyal grubu bazında dağılımı

		Kontrol		Deney 1		Deney 2	
		Başlangıç	12. ay	Başlangıç	12. ay	Başlangıç	12. ay
	E0		9		7		3
	E1	40	24	45	29	49	40
	E2	38	31	33	37	30	27
	D1	22	29	22	21	21	22
	D2/ Restore		3		1		3
	Kayıp		4		5		5

Tablo 15 içerisinde yer alan resimler; Soviero VM. Caries infiltration. Kaynak: Coelho Leal S, Takeshita EM. Pediatric restorative dentistry. 1st ed. Cham: Springer; 2019:132-133'ten alınmıştır.

Bağımsız görsel okuma yöntemine göre lezyon değişim seviyelerinin belirlenmesinin ardından lezyonlara ait radyografik skorlamadaki değişiklik oranları üçlü değişken bazında (artma/değişiklik yok/azalma) incelendiğinde, 12 aylık takip periyodu sonunda yapılan Pearson ki-kare testi bulgularına göre, lezyonların radyografik skorlamalarındaki değişiklik oranları (Şekil 10) açısından materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Aynı değerlendirme yöntemi için radyografik skorlamadaki değişiklik oranları ikili değişken bazında (artma var/artma yok) incelendiğinde ise Pearson ki-kare testi sonuçları, materyaller arasında lezyonların radyografik skorlamalarındaki değişiklik oranları açısından istatistiksel olarak önemli bir ilişki olmadığını gösterdi ($p=0,706$). Bu durum Tablo 16’da sunulmuştur.

İkili görsel okuma yöntemine ilişkin bulgular

İkili görsel okuma yöntemi için, çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kümülatif olarak değerlendirilen materyallerin uygulandığı lezyonlara ait radyografik ilerleme oranları üçlü değişken bazında (ilerleme/değişiklik yok/gerileme) incelendiğinde, 12 aylık takip periyodu sonunda yapılan Pearson ki-kare testi bulgularına göre, lezyonların radyografik ilerleme oranları (Şekil 10) açısından materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

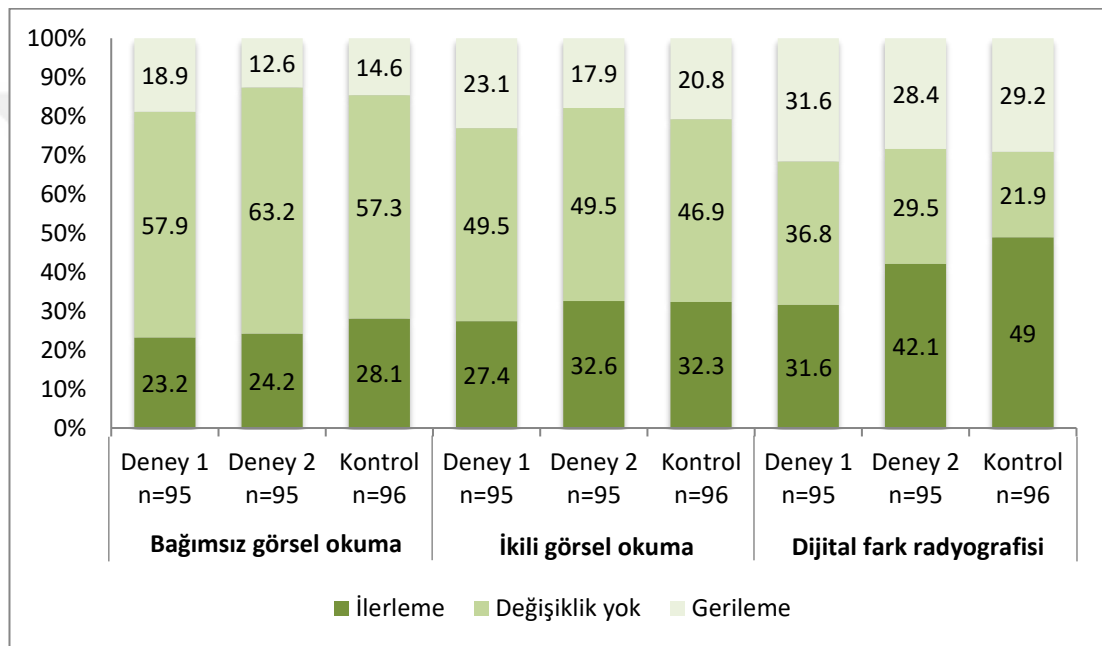
Aynı değerlendirme yöntemi için radyografik ilerleme oranları ikili değişken bazında (ilerleme var/ilerleme yok) incelendiğinde ise Pearson ki-kare testi sonuçları, materyaller arasında lezyonların radyografik ilerleme oranları açısından istatistiksel olarak önemli bir ilişki olmadığını gösterdi ($p=0,679$). Bu durum Tablo 16’da sunulmuştur.

Dijital fark radyografisi yöntemine ilişkin bulgular

Dijital fark radyografisi (DSR) yöntemi için, çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kümülatif olarak değerlendirilen materyallerin uygulandığı lezyonlara ait ilerleme oranları üçlü değişken bazında (ilerleme/değişiklik yok/gerileme) incelendiğinde, 12 aylık takip periyodu sonunda yapılan Pearson ki-kare testi bulgularına göre, lezyonların ilerleme oranları (Şekil 10) açısından materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Aynı değerlendirme yöntemi için radyografik ilerleme oranları ikili değişken bazında (ilerleme var/ilerleme yok) incelendiğinde ise Pearson ki-kare testi sonuçları, materyaller arasında lezyonların ilerleme oranları açısından istatistiksel olarak önemli bir ilişki olduğunu gösterdi ($p=0,049$). Lezyonların DSR yöntemine göre

ilerleme oranı, kontrol (NaF) grubunda deney 1 (P₁₁-4 + NaF) grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Deney 1 (P₁₁-4 + NaF) grubunda yer alan 95 lezyondan 30'unda (%31,6) ilerleme meydana geldiği, kontrol (NaF) grubunda ise 96 lezyondan 47'sinde (%49) ilerleme meydana geldiği belirlendi. Buna karşın deney 1 (P₁₁-4 + NaF) ile deney 2 (CPP-ACP + NaF) grupları ve deney 2 (CPP-ACP + NaF) ile kontrol (NaF) grupları arasında lezyonların DSR yöntemine göre ilerleme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu durum Tablo 16'da sunulmuştur.



Şekil 10. 12 aylık takip periyodu sonrası çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kümülatif olarak değerlendirilen materyallerin uygulandığı lezyonlara ait ilerleme oranlarının (Üçlü değişken şeklinde: İlerleme/Değişiklik yok/Gerileme) kullanılan radyografik değerlendirme yöntemi bazında dağılımı.

Tablo 16. Tüm radyografik değerlendirme yöntemleri için ilgili çürük lezyonuna uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların ilerleme oranlarına ilişkin verilerin ikili değişken bazında (ilerleme var/ilerleme yok) incelenmesi

	Deney 1 [#] (n=95)	Deney 2 [#] (n=95)	Kontrol [#] (n=96)	
Bağımsız görsel okuma[‡]	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri [*]
İlerleme var [‡]	22 (23,2)	23 (24,2)	27 (28,1)	0,706
İlerleme yok [‡]	73 (76,8)	72 (75,8)	69 (71,9)	
İkili görsel okuma	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri [*]
İlerleme var	26 (27,4)	31 (32,6)	31 (32,3)	0,679
İlerleme yok	69 (72,6)	64 (67,4)	65 (67,7)	
Dijital fark radyografisi	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i> değeri [*]
İlerleme var	30 (31,6) ^a	40 (42,1) ^{a,b}	47 (49,0) ^b	0,049 [*]
İlerleme yok	65 (68,4) ^a	55 (57,9) ^{a,b}	49 (51,0) ^b	

*Pearson ki-kare testi bulgularına göre, aynı satırda farklı harfi taşıyan dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

*Aynı sütunda aynı harfi taşıyan dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

[#]Deney 1: P₁₁-4 + NaF; Deney 2: CPP-ACP + NaF; Kontrol: NaF.

[‡]Bağımsız görsel okuma yöntemi için ‘ilerleme var’ ifadesi radyografik skorlamada artma olduğunu, ‘ilerleme yok’ ifadesi ise radyografik skorlamada artma olmadığını göstermektedir.
Sütun yüzdesi verilmiştir.

4.2.4. İki farklı değerlendirme yöntemine göre çürük lezyonlarının ilerleme oranlarının karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

Arayüz çürüklerinin teşhisi ve takibinde farklı değerlendirme yöntemlerinin klinik etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dâhil edilen lezyonlara ait ilerleme oranları, materyal ya da çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kullanılan radyografik yöntem bazında (ikili görsel okuma/DSR) istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bağımsız görsel okuma yöntemi ise başlangıç ve 12 aylık takip radyografilerinin eşleştirilmeden ve kör bir şekilde okunması nedeniyle, temelde lezyonların ilerleme oranlarından ziyade radyografik skorlamalarının belirlenmesine dayanan bir yöntem olduğu için değerlendirme yöntemlerinin kıyaslanması analizlerine dâhil edilmedi.

Çürüğün radyografik olarak ilerleme durumu üçlü değişken bazında (ilerleme/değişiklik yok/gerileme) ve ikili değişken bazında (ilerleme var/ilerleme yok) değerlendirildiğinde, 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların iki farklı değerlendirme yöntemine göre (ikili görsel okuma ve DSR) ilerleme oranları arasındaki ilişkinin materyal ya da çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin incelenmesi ile elde edilen veriler sırasıyla Tablo 17 ve Tablo 18’de gösterilmiştir.

Radyografik ilerleme durumu üçlü değişken bazında (ilerleme/değişiklik yok/gerileme) değerlendirildiğinde, yapılan McNemar-Bowker testi sonucunda, lezyonların ikili görsel okuma yöntemine göre ilerleme durumu ile DSR yöntemine göre ilerleme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 17).

Tablo 17. Çürüğün ilerleme durumuna ilişkin skorlamalar üçlü değişken bazında (ilerleme/değişiklik yok/gerileme) ve materyal/çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların iki farklı değerlendirme yöntemine göre ilerleme durumları arasındaki ilişkinin incelenmesi

<u>Dijital fark radyografisi</u>					
	İlerleme	Değişiklik yok	Gerileme	Toplam	
<u>İkili görsel okuma</u>	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p değeri*
İlerleme	88 (30,8) ^a	0 (0,0) ^b	0 (0,0) ^b	88 (30,8)	<0,001
Değişiklik yok	29 (10,1) ^a	84 (29,4) ^b	26 (9,1) ^a	139 (48,6)	
Gerileme	0 (0,0) ^a	0 (0,0) ^a	59 (20,6) ^b	59 (20,6)	
Toplam	117 (40,9)	84 (29,4)	85 (29,7)	286 (100)	

*McNemar-Bowker testi bulgularına göre, aynı satırda ve aynı sütunda farklı harfi taşıyan dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Radyografik ilerleme durumu ikili değişken bazında (ilerleme var/ilerleme yok) değerlendirildiğinde de yapılan McNemar testi sonucunda, lezyonların ikili görsel okuma yöntemine göre ilerleme durumu ile DSR yöntemine göre ilerleme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Analizin sonuçlarına göre, 12 aylık takip periyodu sonucunda değerlendirilen 286 lezyondan 29’unun ikili görsel okuma yöntemine göre ilerleme göstermezken DSR yöntemine göre ilerleme gösterdiği belirlendi; buna karşın DSR yöntemine göre

ilerleme göstermezken ikili görsel okuma yöntemine göre ilerleme gösteren herhangi bir lezyon kaydedilmedi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Çürüğün ilerleme durumuna ilişkin skorlamalar ikili değişken bazında (ilerleme var/ilerleme yok) ve materyal/çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin değerlendirildiğinde 12 aylık takip periyodu sonrası lezyonların iki farklı değerlendirme yöntemine göre ilerleme durumları arasındaki ilişkinin incelenmesi

<u>Dijital fark radyografisi</u>				
	İlerleme var	İlerleme yok	Toplam	
<u>İkili görsel okuma</u>	n (%)	n (%)	n (%)	p değeri*
İlerleme var	88 (30,8) ^a	0 (0,0) ^b	88 (30,8)	
İlerleme yok	29 (10,1) ^a	169 (59,1) ^b	227 (69,2)	<0,001
Toplam	117 (40,9)	169 (59,1)	286 (100)	

*McNemar testi bulgularına göre, aynı satırda farklı harfi taşıyan dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

*Aynı sütunda aynı harfi taşıyan dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

4.3. Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arası Güvenilirliğin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde Cohen'in Kappa istatistiği kullanıldı. Elde edilen kappa değerleri doğrultusunda uyumun gücü, Landis ve Koch³⁰⁹ tarafından bildirilen kriterler dikkate alınarak belirlendi (Tablo 19).

Tablo 19. Kappa istatistiğinin yorumlanmasına ilişkin değer aralıkları

Kappa Değeri	Uyumun Gücü
<0,00	Zayıf
0,00–0,20	Önemsiz
0,21–0,40	Düşük
0,41–0,60	Orta
0,61–0,80	Önemli
0,81–1,00	Çok Yüksek

Tüm radyografik değerlendirme yöntemlerine ait iki farklı gözlemci için elde edilen gözlemci içi uyum yüzdesi, kappa ve standart hata değerlerine ilişkin veriler Tablo 20’de gösterilmiştir.

Başlangıç ve 12 aylık takip randevularında elde edilen radyografik görüntülerin, bağımsız görsel okuma yöntemi ile değerlendirilmesine ait birinci okuma ve ikinci okuma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda uyum yüzdesi ve kappa değerleri sırasıyla, birinci gözlemci (klinik araştırmacı) için lezyonun başlangıç derinliğine ait skorlamalar bazında %91 ve 0,85, lezyonun 12. ay derinliğine ait skorlamalar bazında %86 ve 0,80; ikinci gözlemci (harici araştırmacı) için lezyonun başlangıç derinliğine ait skorlamalar bazında %89 ve 0,83, lezyonun 12. ay derinliğine ait skorlamalar bazında %83,2 ve 0,76 olarak bulundu. Elde edilen verilere göre bağımsız görsel okuma yöntemi için gözlemci içi uyumun ‘önemli’ ile ‘çok yüksek’ düzey arasında değiştiği sonucuna varıldı.

Radyografik görüntülerin, ikili görsel okuma yöntemi ile değerlendirilmesine ilişkin birinci okuma ve ikinci okuma sonuçları dikkate alındığında uyum yüzdesi ve kappa değerleri sırasıyla, birinci gözlemci için %91,6 ve 0,86; ikinci gözlemci için %89,5 ve 0,83 olarak hesaplandı. Elde edilen veriler sonucunda ikili görsel okuma yöntemi için gözlemci içi uyumun ‘çok yüksek’ düzeyde olduğu belirlendi.

Lezyonların DSR yöntemi ile değerlendirilmesine ait birinci okuma ve ikinci okuma sonuçları göz önünde bulundurulduğunda ise uyum yüzdesi ve kappa değerleri sırasıyla, birinci gözlemci için %93,3 ve 0,89; ikinci gözlemci için %93 ve 0,89 olarak hesaplandı. Elde edilen verilere göre DSR yöntemi için gözlemci içi uyumun ‘çok yüksek’ düzeyde olduğu sonucuna varıldı.

Tablo 20. Tüm değerlendirme yöntemlerine ait iki farklı gözlemci için elde edilen gözlemci içi uyum yüzdesi, kappa ve standart hata değerlerine ilişkin veriler

Değerlendirme Yöntemleri	I. Gözlemci			II. Gözlemci		
	Uyum Yüzdesi (%)	Kappa Değeri* (κ)	Standart Hata	Uyum Yüzdesi (%)	Kappa Değeri* (κ)	Standart Hata
<i>Bağımsız görsel okuma</i>						
Lezyon başlangıç derinliği	91,0	0,85	0,02	89,0	0,83	0,03
Lezyon 12. ay derinliği	86,0	0,80	0,03	83,2	0,76	0,03
<i>İkili görsel okuma</i>						
<i>Dijital fark radyografisi</i>	91,6	0,86	0,02	89,5	0,83	0,03
	93,3	0,89	0,02	93,0	0,89	0,02

*Cohen'in Kappa istatistiği ($p<0,001$).

Tüm radyografik değerlendirme yöntemlerine ait birinci ve ikinci okuma için elde edilen gözlemciler arası uyum yüzdesi, kappa ve standart hata değerlerine ilişkin veriler Tablo 21’de gösterilmiştir.

Başlangıç ve 12 aylık takip randevularında elde edilen radyografik görüntülerin, bağımsız görsel okuma yöntemi ile değerlendirilmesine ait birinci gözlemci ve ikinci gözlemci sonuçları dikkate alındığında uyum yüzdesi ve kappa değerleri sırasıyla, birinci okuma için lezyonun başlangıç derinliğine ait skorlamalar bazında %90,3 ve 0,84, lezyonun 12. ay derinliğine ait skorlamalar bazında %86,7 ve 0,81; ikinci okuma için lezyonun başlangıç derinliğine ait skorlamalar bazında %88,3 ve 0,81, lezyonun 12. ay derinliğine ait skorlamalar bazında %80,4 ve 0,72 olarak hesaplandı. Bu verilere göre bağımsız görsel okuma yöntemi için gözlemciler arası uyumun ‘önemli’ ile ‘çok yüksek’ düzey arasında değiştiği sonucuna varıldı.

Radyografik görüntülerin, ikili görsel okuma yöntemi ile değerlendirilmesine ilişkin birinci gözlemci ve ikinci gözlemci sonuçları göz önünde bulundurulduğunda uyum yüzdesi ve kappa değerleri sırasıyla, birinci okuma için %87,4 ve 0,79; ikinci okuma için %88,1 ve 0,80 olarak bulundu. Elde edilen veriler sonucunda ikili görsel okuma yöntemi için gözlemciler arası uyumun ‘önemli’ düzeyde olduğu belirlendi.

Lezyonların DSR yöntemi ile değerlendirilmesine ait birinci gözlemci ve ikinci gözlemci sonuçları dikkate alındığında ise uyum yüzdesi ve kappa değerleri sırasıyla, birinci okuma için %91 ve 0,86; ikinci okuma için %93,0 ve 0,89 olarak hesaplandı. Elde edilen verilere göre DSR yöntemi için gözlemciler arası uyumun ‘çok yüksek’ düzeyde olduğu sonucuna varıldı.

Tablo 21. Tüm değerlendirme yöntemlerine ait birinci ve ikinci okuma için elde edilen gözlemciler arası uyum yüzdesi, kappa ve standart hata değerlerine ilişkin veriler

Değerlendirme Yöntemleri	I. Okuma			II. Okuma		
	Uyum Yüzdesi (%)	Kappa Değeri* (κ)	Standart Hata	Uyum Yüzdesi (%)	Kappa Değeri* (κ)	Standart Hata
<i>Bağımsız görsel okuma</i>						
Lezyon başlangıç derinliği	90,3	0,84	0,02	88,3	0,81	0,03
Lezyon 12. ay derinliği	86,7	0,81	0,03	80,4	0,72	0,03
<i>İkili görsel okuma</i>	87,4	0,79	0,03	88,1	0,80	0,03
<i>Dijital fark radyografisi</i>	91,0	0,86	0,02	93,0	0,89	0,02

*Cohen’in Kappa istatistiği ($p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Diş çürüğü, halen dünyada en yaygın görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir.² Günümüzde başlangıç aşamasındaki çürük lezyonlarının geleneksel restoratif yöntemler kullanılarak tedavi edilmesi yaklaşımı, yerini henüz kavitasyon oluşmamış mine çürüğünün remineralize edilerek düzenli aralıklarla kontrolü prensibine dayanan minimal invaziv tedavi yaklaşımına bırakmıştır.³

Mine dokusunda meydana gelmiş olan başlangıç çürük lezyonu, mineralize olarak sağlıklı diş yapılarına dönüşebilmektedir. Demineralizasyonun devam etmesi halinde lezyon ilerleyerek kavitasyon oluşturmakta; bu durum remineralizasyon ihtimalini ortadan kaldırarak restoratif tedavi gereksinimini kaçınılmaz kılmaktadır.⁶ Bununla birlikte çürüğün ilerlemesini ve kavitasyon oluşmasını önlemeye yönelik geliştirilen etkili stratejiler ile restoratif yaklaşımdan kaçınmak mümkündür. Çürük lezyonlarının ilerlemesini önlemeye yönelik yaklaşımlardan biri, lezyonun remineralize edici bir ajan kullanılarak tedavi edilmesidir. Bu bağlamda başlangıç aşamasındaki çürük lezyonlarının remineralizasyonu üzerine yapılan araştırmalar güncelliğini korumaktadır.

Mine çürüğü lezyonlarını remineralize etmek amacıyla en sık kullanılan ajanlar arasında flor ve flor bileşikleri yer almaktadır. Flor, diş çürüğünün oluşumu ve ilerlemesinin önlenmesinde etkinliği kanıtlanmış bir remineralizasyon ajanıdır.^{9,146} Ağız ortamında bulunan flor iyonu; minenin yapısındaki hidroksiapatit ile reaksiyona girerek çürüğe karşı daha dirençli florapatit bileşiğinin oluşumunda etkili olması, plak içerisindeki Ca ve PO₄ iyonlarının diş yüzeyine çökmesini sağlaması gibi özellikleri sayesinde remineralize edici etkiye sahiptir.^{145,146} Flor etkisini sistemik veya topikal olarak gösterebilmekle birlikte topikal florür uygulamalarının daha etkili olduğu bilinmektedir.¹⁴⁶ Klinik ortamda en sık tercih edilen topikal florür uygulamaları arasında florürlü jeller, vernikler ve solüsyonlar yer almaktadır. Florürlü vernikler, diğer ajanlara kıyasla diş yüzeyinde daha uzun süre kalması ve bu bağlamda yavaş salınımlı flor rezervuarı olarak görev yapması nedeniyle özellikle yüksek çürük riskli bireyler için profesyonel kullanıma en uygun topikal florür ajanı olarak tanımlanmaktadır.¹⁵³ Bu amaçla kullanılan sodyum florür

(NaF) bileşiği ise antikaryojenik özellik göstermekte ve %5'lik formu (22.600 ppm) başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda altın standart olarak kabul edilmektedir.⁹ Ancak yapılan araştırmalar, florun mineyi koruma potansiyelinin yaklaşık olarak dişin 30 mikron dışı ile sınırlı olduğunu, bu nedenle lezyonun yüzey altı tabakasındaki mineralizasyonun florür içerikli bileşiklerle tam olarak gerçekleştirilemediğini ortaya koymuştur.^{11,12} Bu nedenle son yıllarda remineralizasyon özelliği bulunan farklı ajanların kullanımı gündeme gelmiştir.

Kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) nanokompleksi, florüre alternatif olarak geliştirilen remineralizasyon ajanlarından biridir. Bu nanokompleks; dental plakta Ca ve PO₄ rezervuarı olarak görev yapmakta, asidik koşullar altında ayrışarak plaktaki serbest Ca ve PO₄ iyon seviyesini artırmakta, bu sayede de demineralizasyonu önlemektedir.²⁰⁰ Çürük mine yüzeyine uygulandığında ise lezyon gövdesinde bulunan poröz alanlara ulaşarak hidroksiapatite bağlanmakta ve bu sırada yapısındaki Ca ve PO₄ iyonları serbest bırakılarak demineralize sahaların remineralizasyonuna katkı sağlamaktadır.²⁰⁰ Bunun yanı sıra diş üzerinde bakteriyel kolonizasyonu önleyerek antikaryojenik etki göstermektedir.²⁰⁰ Günümüzde CPP-ACP; topikal jel, topikal vernik, şekersiz sakız, diş macunu ve ağız gargarası gibi ürünlerin içerisine ilave edilerek başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda kullanılabilmektedir. CPP-ACP içeren ajanların çürük gelişimini önlemede ve başlangıç lezyonlarını remineralize etmede başarılı olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır.²⁰²⁻²⁰⁴ CPP-ACP ile florun başlangıç mine çürükleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, CPP-ACP'nin florürlü verniklere kıyasla remineralizasyon açısından daha yüksek başarı gösterdiği bildirilmiştir.^{205,206} CPP-ACP'nin flor ile kombine kullanıldığında ise sinerjik etki oluştuğu ve bu sayede remineralizasyonu artırmada daha etkili sonuçlar ortaya koyduğu belirtilmiştir.^{207,208} Flor iyonunun yaklaşık %50 oranında CPP-ACP'ye bağlanması sonucu oluşan bu yeni bileşik, kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat (CPP-ACFP) nanokompleksi olarak tanımlanmıştır.²⁰⁹ Literatür incelendiğinde, CPP-ACFP nanokompleksinin, başlangıç çürüklerinin tedavisi üzerine etkinliğini araştıran *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalarda çoğunlukla diş macunu^{210,211,310} veya ağız gargarası²¹² preparatlarının kullanıldığı görülmektedir. Buna karşın CPP-ACFP içerikli verniklerin remineralize edici etkisini değerlendiren

klirik çalışmaların ise kısıtlı sayıda olduğu göze çarpmaktadır.³¹¹ Konu ile ilgili yapılan tüm bu araştırmalarda, CPP-ACFP uygulamasının, yalnız CPP-ACP ve yalnız florür uygulamalarına kıyasla remineralizasyon açısından daha etkili sonuç verdiği gösterilmiştir. Bahsedilen alışmalar, CPP-ACFP materyalinin remineralizasyon kapasitesi bakımından dikkat çekici olduğunu; ancak yeni geliştirilmiş remineralizasyon ajanları ile karşılaştırılabilmesi amacıyla daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bahsi geçen materyallerin remineralizasyon açısından etkinlikleri kanıtlanmış olmakla birlikte demineralize diş minesinin yüzeyi üzerinde yönlendirilmiş ve düzenli apatit kristalleri ile remineralizasyonun sağlanması, böylece mineye benzer tatmin edici mekanik özelliklerin geri kazandırılması diş hekimleri için hala bir sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle son yıllarda mine benzeri yapıların sentezi için biyomimetik yaklaşımlar kullanılmaya başlanmıştır.^{13,259} Proteinlerin, yapılarında bulunan peptidler aracılığıyla kristal yüzeylere bağlanarak kristallerin büyümesini hızlandırıcı veya inhibe edici etki gösterebildiği bilinmektedir.²⁶⁰ Bu bağlamda minenin biyomimetik remineralizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı türde peptidlerin kullanıldığı göze çarpmaktadır.^{184,265,266,269,274,280,284,288,291} Bunların arasında son dönemde popülerlik kazanan peptid türü ise kendiliğinden birleşme özelliğine sahip olan P₁₁₋₄ peptididir. Kendiliğinden organize olabilen ‘akıllı peptidler’; konsantrasyon, pH ve sıcaklık gibi fiziko-kimyasal tetikleyicilere cevap verebilmekte, bu nedenle doku mühendisliği uygulamalarında yapı iskeleti olarak işlev görebilmektedir.²⁹¹ Deneysel koşullarda tasarlanmış bir peptid olan P₁₁₋₄, yapısında 11 aminoasit bulundurmaktadır. Fizyolojik koşullar altında konsantrasyona bağlı olarak kendiliğinden birleşme özelliğine sahiptir.²⁹¹ Kendiliğinden organize olabilen bu peptid formu, başlangıç rk lezyonunun yüzey altı tabakasında 3 boyutlu bir matriks oluşturabilmekte ve mine matriks proteinlerini taklit edebilmektedir.^{13,14} Bu 3 boyutlu matriksin, kayıp mine dokusunda ve hatta dentin dokusunda bile *de-novo* hidroksiapatit kristal formasyonunu mümkün kılabildeği; bu sayede ilgili dokunun rejenerasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir.¹⁴ Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄’n laboratuvar formülasyonunun kullanıldığı *in-vitro*^{13,14} ve *in-vivo*²⁵⁹ alışmalar, P₁₁₋₄ uygulaması sonucunda mine dokusunun doğal formasyonuna benzer bir etki ile mineralizasyonun desteklendiğini ve mine

lezyonunun yüzey altı tabakasındaki remineralizasyonun kolaylaştırdığını göstermiştir. Remineralizasyon açısından sergilediği olumlu etkiler neticesinde P₁₁-4 materyali, Curodont™ Repair (Credentis AG, İsviçre) ticari preparatı ile klinik kullanıma sunulmuştur. P₁₁-4 içerikli ticari preparatın kullanıldığı *in-vitro* çalışmalar da laboratuvar formülasyonunun kullanıldığı çalışmalarda elde edilen bulguları destekler niteliktedir.²⁹⁶⁻²⁹⁸ Demineralize mine yüzeyleri üzerinde kullanılan P₁₁-4'ün remineralizasyon etkinliğinin farklı ajanlar ile karşılaştırıldığı *in-vitro* çalışmalarda, P₁₁-4 uygulamasının diğer ajanlara göre daha yüksek remineralizasyon potansiyeli ortaya koyduğu gösterilmiştir.²⁹⁹⁻³⁰¹ Yapılan az sayıdaki *in-vivo* çalışmada ise P₁₁-4'ün başlangıç seviyesindeki kavitasyonsuz çürük lezyonlarının iyileşmesine önemli ölçüde katkı sağladığı bildirilmiştir.^{131,302-304,312} Bu çalışmalar incelendiğinde, P₁₁-4'ün klinik etkinliğinin çoğunlukla dişin okluzal^{302,312} ya da bukkal^{303,304} yüzeylerindeki kavitasyonsuz çürük lezyonları üzerinde değerlendirildiği; buna karşın başlangıç çürük lezyonlarının sıklıkla görüldüğü aproksimal yüzeylerin değerlendirildiği klinik çalışma¹³¹ sayısının ise bir adet olduğu görülmektedir. Diğer yandan remineralizasyonun değerlendirildiği bu çalışmalara dâhil edilen lezyonların, henüz kavitasyon oluşmamış başlangıç aşamasındaki çürüklerden seçilmiş olması önem taşımaktadır. Çünkü minedeki veya dentindeki geniş görünür kavitasyonların tedavisinde mevcut biyomimetik yaklaşımların klinik uygulamasının henüz mümkün olmadığı bilinmektedir.³¹³

Bu bilgiler doğrultusunda bahsi geçen materyallerin çürük önleyici ve remineralize edici etkilerinin, günümüz diş hekimliğinde büyük önem arz eden minimal invaziv tedavi yaklaşımı açısından ümit verici olduğu söylenebilir. Ancak yapılan literatür taraması sonucunda, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün etkinliğini değerlendiren çok sayıda *in-vitro* çalışma olmakla birlikte *in-vivo* çalışmaların sınırlı sayıda olduğu belirlendi. Materyalin düz yüzey çürüklerindeki etkinliğinin değerlendirildiği klinik çalışmalar incelendiğinde, sadece florürlü vernikler ile kıyaslama yapıldığı; bununla birlikte P₁₁-4'ün aproksimal yüzeylerdeki etkinliğinin araştırıldığı tek klinik çalışmada ise sadece materyalin kendi remineralizasyon potansiyelinin değerlendirildiği gözlemlendi. Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün CPP-ACP içeren florürlü vernikler ile klinik olarak karşılaştırıldığı bir çalışmaya ise rastlanmadı. Literatürdeki bu eksikliği gidermek amacıyla

planlanan bu tez çalışmasında, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 (Curodont™ Repair) solüsyonu uygulaması ardından yapılan %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish) uygulamasının, kavitasjonsuz arayüz çürük lezyonlarının ilerlemesine olan etkisinin değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların CPP-ACP ve %5'lik NaF kombinasyonundan oluşan bir vernik (MI Varnish™) ve sadece %5'lik NaF içeren bir vernik (Profluorid® Varnish) ile karşılaştırılması amaçlandı.

Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda kullanılan materyallerin etkinlikleri *in-vitro*,^{13,14,210,296-301} *in-situ*^{151,236,314} ya da *in-vivo*^{211,212,302,303} koşullarda değerlendirilebilmektedir. *In-vitro* çalışma modelleri, birey katılımını gerektirmemesi ve bu bağlamda çalışmanın birey kaynaklı oluşabilecek herhangi bir faktörden etkilenmemesi, kolay uygulanabilir olması ve ucuz olması gibi avantajlara sahip olsa da bu modelde ağız içi koşulların tam olarak yansıtılamıyor olması, materyallerin klinik etkinliğinin belirlenmesini güçleştirmektedir.³¹⁵ *In-situ* çalışma modelleri, ağız-içi apareyler yardımıyla doğal ağız ortamının kullanıldığı bir deney ortamı oluşturabilmek amacıyla geliştirilmiştir. Çürük sürecinin gerçeğe oldukça yakın bir şekilde taklit edilebilmesine olanak tanınması ve çalışmada kullanılan değişkenlerin kontrol edilebilmesi modelin başlıca avantajları arasında sayılmaktadır.³¹⁶ Diğer yandan etik onay almanın zorluğu, örneklem büyüklüğünün belli bir sayıda tutulması kısıtlılığı, her katılımcıya özgü aparey hazırlama aşamasının maliyeti artırması ve elde edilen sonuçların katılımcıların çalışmaya gösterdiği uyumdan etkilenmesi ise modelin dezavantajlarıdır.³¹⁶ *In-vivo* çalışmalar ise etik onay almanın zor olması, uzun takip periyotlarına ihtiyaç duyulması ve katılımcıların uyumuna bağlı olması gibi dezavantajlarına rağmen kullanılan materyallerin direkt olarak ağız ortamında değerlendirilmesi sebebiyle materyallerin klinik performanslarına dair daha gerçekçi sonuçlar elde edilmesine imkan sunmakta ve bu bağlamda araştırmanın bilimsel değerini artırmaktadır.³⁰² Bahsedilen nedenlerden ötürü bu tez çalışması, 1 yıllık takip periyoduna sahip bir klinik çalışma olarak planlandı.

Son yıllarda, diş hekimliği alanında hem materyal hem de tanı ve tedavi yöntemleri kapsamında yaşanan hızlı gelişmeler nedeniyle klinik uygulanabilirliğin belirlenmesi güçleşmektedir. Bu bağlamda kanıta dayalı diş hekimliği ön plana

çıkılmaktadır. Amerikan Diş Hekimleri Birliği (American Dental Associations, ADA) kanıta dayalı diş hekimliği kavramını, “kliniğe dair güncel bilimsel kanıtların sistematik olarak değerlendirilmesine ilişkin bulgular, hastanın ağız sağlığı ve genel sağlık durumu, diş hekiminin klinik tecrübesi, hastanın tedavi gereksinimi ve istekleri parametrelerinin akılcı bir şekilde entegre edilmesi” olarak tanımlamıştır.³¹⁷ Bu bilgiler doğrultusunda bir araştırma yaparken bilimsel basamakları izlemek önemlidir. Araştırmaların bilimsel kanıt düzeyleri; yöntemin güçlüğü ve güvenilirlik seviyesi gibi kriterler göz önünde bulundurularak saptanmaktadır.³¹⁸ Bilimsel araştırmalara ilişkin kanıt piramidi incelendiğinde, meta analizler ve sistematik derlemelerden sonra kanıt derecesi en yüksek olan araştırmaların randomize kontrollü çalışmalar olduğu görülmektedir.³¹⁸ Bu sebeple bu tez çalışmasının randomize kontrollü olarak gerçekleştirilmesi planlandı.

Randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği değerlendirilecek olan materyaller birbirleri ile ya da herhangi bir uygulamanın yapılmadığı plasebo gruplar ile karşılaştırılabilmekle birlikte; etkinliği kanıtlanmış ve alanında altın standart olarak kabul görmüş bir materyalin kullanıldığı kontrol grubu ile de karşılaştırılabilmektedirler.³¹⁹ Bu tez çalışmasında kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ (Curodont™ Repair) materyali ve CPP-ACP ve %5’lik NaF kombinasyonundan oluşan vernik (MI Varnish™) materyali deney, çürük oluşumunu önlemede altın standart olarak kabul edilen %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish) materyali ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Randomize kontrollü çalışmaların güvenilirliğini ve sunacağı kanıt düzeyini daha fazla artırabilmek amacıyla araştırmanın planlanması aşamasında çeşitli yöntemlerin kullanımı tercih edilebilmektedir. Bu amaçla bu tez çalışmasında; katılımcıların uygulanan tedaviden habersiz oldukları, bunun yanı sıra radyografik değerlendirmeyi yapan hekimlerin ve istatistiksel analizleri yapan araştırmacının incelenen radyografiler, çalışma grupları ve uygulanan materyal grupları açısından körleştirildiği çift kör yöntem kullanıldı. Aynı zamanda materyallerin etkinliğini değerlendirmede bireyler arası değişkenlik gösteren ağız içi pH değeri, tükürük özellikleri, ağız hijyeni, beslenme ve genetik gibi faktörleri ortadan kaldırdığı ve bu sayede randomize kontrollü çalışmalardan daha etkili sonuç alınmasını sağladığı

belirtilen bölünmüş ağız (*split-mouth*) tasarımı tercih edildi.³²⁰ Bahsedilen avantajlarına rağmen bu tasarımla ilgili temel sınırlılık, tedavi etkisinin ağızın bir bölgesinden diğer bölgesine olası kontaminasyonu, diğer bir ifadeyle ‘geçiş etkisi’ (çapraz etki) riskidir.³²¹ Bu riski en aza indirmek için araştırmalarda *split-mouth* tasarım kapsamında karşılaştırılacak dişlerin, ağız boşluğunu santral kesici dişler arasından geçen orta sagittal düzlem aracılığıyla anatomik olarak sağ ve sol yarıya bölecek şekilde seçilmesi önerilmektedir.^{320,322} Bu literatür bilgisine dayanarak bu tez çalışmasında, üç farklı remineralizasyon ajanının aynı ağızdaki çürük lezyonlara uygulanması ile çapraz etki riskinin artacağı göz önünde bulundurularak olası riski en aza indirebilmek amacıyla bir hastaya, sağ çenesinde yer alan bir çürük lezyonu için bir adet ve sol çenesinde yer alan bir çürük lezyonu için bir adet olmak üzere toplam iki adet materyal uygulanmasına karar verildi. Dolayısıyla her bir gruptaki çocuk hastalara, bahsedilen koşullar doğrultusunda toplam iki adet materyalin uygulanacağı üç farklı çalışma grubu oluşturuldu. Bu doğrultuda *split-mouth* tasarımlı olarak yapılması planlanan bu tez çalışmasının, aynı zamanda 3 kollu olarak yürütülmesi kararlaştırıldı.

Diş çürüğü oluşumunun en erken safhası olan başlangıç çürük lezyonları mine ile sınırlıdır. Bu safhada, mine dokusunda meydana gelmiş olan lezyon mineralize olarak sağlıklı diş yapılarına dönüşebilmektedir. Demineralizasyonun devam etmesi halinde lezyon ilerleyerek kavitasyon oluşturmakta; bu durum remineralizasyon ihtimalini ortadan kaldırarak restoratif tedavi gereksinimini kaçınılmaz kılmaktadır.⁶ Başlangıç çürük lezyonları, dişin okluzal ve bukkal yüzeylerinin yanı sıra arayüzlerde de sıklıkla görülmektedir. Fakat remineralizasyon sürecinin mümkün olduğu ilk aşamada, arayüz çürükleri sıklıkla klinik belirti vermedikleri için genellikle gözden kaçmakta ve sadece radyografilerin kullanıldığı durumlarda teşhis edilebilmektedir. Bu nedenle birçok diş hekimi, arayüz çürüklerinin radyografilerde gözlemlenmesiyle daha derin tabakalara ulaşan bir aşamaya geldiği, bu aşamada lezyonun ilerlemesini durdurmanın zor olduğu ve bu tür lezyonların nihayetinde restore edileceği kanaatindedir.⁷ Diğer yandan Mejare ve ark.³²³ başlangıç çürüklerinin dentine ulaşması halinde ilerleme oranları ve buna bağlı olarak kavitasyon oluşma ihtimali önemli ölçüde artmasına rağmen radyografik olarak dentinin dış üçlüsünde konumlanan lezyonların operatif olmayan tedaviler ile

yönetilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu bağlamda daha önce farklı materyallerin etkinliklerinin değerlendirildiği benzer dizayna sahip çalışmalarda da radyografik olarak dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi tespit edilen arayüz lezyonlarının araştırma kapsamına alındığı gözlenmektedir.^{128,129,324-328} Bu literatür bilgisine dayanarak bu tez çalışmasına; E0-E2, D1-D3 radyografik skorlama sistemi¹³⁴ dâhilinde E1 (minenin dış yarısı ile sınırlı radyolüsensi), E2 (minenin iç yarısını içeren radyolüsensi) ve D1 (dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi) seviyesinde kavitasyonsuz arayüz çürük lezyonları dâhil edildi.

Diş çürüğü, dünyada tüm yaş gruplarındaki bireylerde yaygın görülmekle birlikte şeker tüketiminin arttığı çocuklarda daha sık karşılaşılan bir hastalıktır.³²⁹ Özellikle komşu dişler ile kontak halinde olan daimi azı dişlerinde arayüz çürüğü görülme sıklığı artmaktadır. Bu durum; ağzın arka bölgesinde yer alan dişlerin temizlenmesinin, ön bölgede yer alan dişlere kıyasla daha zor olması ve arka bölgede bulunan daimi azı dişlere ait aproksimal temas alanında oluşan karyojenik mikrofloranın, sıkı kontaklı dişlerde açık kontaklı dişlere göre daha kolay tutunması ile açıklanmaktadır.³³⁰ Bahsi geçen nedenlerden dolayı bu tez çalışması; yaşları 7-13 arasında değişen, klinik ve radyolojik değerlendirmeye göre iki adet kavitasyonsuz arayüz çürüğü bulunan ve komşu dişler ile kontak halinde olan daimi azı dişe sahip çocuk hastalar ile gerçekleştirildi.

Diş çürüğü dünya çapında görülen en yaygın hastalık olmasının yanı sıra asidojenik bakterilerin karbonhidratları organik asitlere metabolize etmesi sonucunda diş sert dokularının organik ve inorganik yıkımı ile karakterize, kronik enfeksiyöz bir hastalıktır.¹⁶ Dolayısıyla bir dişin bir yüzeyinde mevcut olan çürük lezyonu, aynı dişin farklı yüzeylerini de etkileyebilmekte; ayrıca bir dişin aproksimal yüzeyinde bulunan çürük, temas halinde olduğu komşu dişin de aproksimal yüzey yapısını değiştirebilmektedir. Bu bağlamda bu tez çalışmasına, uygulama yapılacak dişin farklı yüzeylerinde çürük/restorasyon bulunan ve ilgili dişe komşu olan dişin kontak yüzeyinde çürük/restorasyon bulunan daimi azı dişleri dâhil edilmedi.

Minimal invaziv diş hekimliği yaklaşımı göz önünde bulundurulduğunda, uygun koruyucu tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için diş çürüğünün erken

aşamada teşhis edilmesi gerekmektedir. Lezyonların erken tanısı, başlangıç mine çürüklerinin dentine ulaşmadan ve kavitasyon oluşmadan önce tedavi edilebilmesine olanak sağlamaktadır. Başlangıç seviyesindeki çürükler, özellikle de kavitasyonsuz arayüz çürükleri klinik olarak saptanabilmesi güç lezyonlardır. Günümüzde bu çürüklerin teşhisi amacıyla klinik ortamda yaygın olarak görsel-dokunsal muayene ve radyografik muayeneyi kapsayan geleneksel yöntemler kullanılmaktadır. Görsel-dokunsal muayene temel olarak bütünlük, doku, translüsensi/opasite, konum ve renk gibi yüzey özelliklerinin subjektif olarak yorumlanmasına dayanmaktadır.¹⁰⁷ Ancak diş çürüklerinin dokunsal muayenesi, karyojenik mikroorganizmaları bir bölgeden diğerine transfer etme olasılığı ve bunun sonucunda hastalığın aynı ağız boşluğunda daha geniş alana yayılması riski nedeniyle eleştirilmiştir.¹⁰¹ Bunun yanı sıra özellikle keskin uçlu sond kullanımının, demineralize diş yapısında iatrojenik olarak geri dönüşü olmayan hasara neden olabildiği bildirilmiştir.^{107,108} Bu nedenlerden ötürü bu tez çalışmasında, arayüz çürüklerinin klinik muayenesi için künt uçlu bir periodontal sond olan Marquis Color-Coded sondu (Medentra Manufac. LLC, Pakistan) kullanıldı. Böylece muayene sırasında, başlangıç çürük lezyonlarının yüzeyindeki mine dokusunun bütünlüğünü bozma riskinin en aza indirilmesi hedeflendi.

Dişin okluzal ve düz yüzeylerinde bulunan çürüklerden farklı olarak başlangıç arayüz çürükleri, dişlerin aproksimal temas alanlarında yer almaları nedeniyle görsel muayene sırasında gözle teşhis edilememektedir. Bu nedenle arayüz çürüklerinin doğru bir şekilde tespit edilebilmesi için görsel-dokunsal muayenenin radyografik muayene yöntemi ile desteklenmesi önerilmektedir.³³¹ Yapılan çalışmalarda, dental çürüklerin saptanmasında en etkili radyografi tekniğinin ısıрма radyografisi olduğu belirtilmiştir.^{331,332} Çürüklerin teşhisinde radyografilerin kullanımına ilişkin yayınlanan araştırmaları sentezleyen bir derlemede; tek başına klinik muayenenin aproksimal lezyonların %50'sinden daha azını tespit ettiği, ısıрма radyografisi kullanılarak yapılan muayenede ise bu oranın genellikle %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir.³³² Bahsi geçen nedenlerden dolayı bu tez çalışmasında, başlangıç seviyesindeki kavitasyonsuz arayüz çürük lezyonlarının saptanabilmesi amacıyla görsel-dokunsal muayene yöntemi ve ısıрма radyografisinin birlikte kullanımı tercih edildi.

Literatürdeki başlangıç arayüz çürükleri üzerinde yapılan kısa takip periyotlu klinik çalışmalar incelendiğinde, lezyonların zaman içerisindeki aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla alınan ısırma radyografilerinin 6 ayda bir tekrarlandığı görülmektedir.^{131,328,333,334} Lezyonlara ilişkin zaman içerisindeki değişimin radyografik olarak doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için başlangıç ve takip randevularında alınan ısırma radyografilerinin, geometrik açıdan standardize koşullarda elde edilmesi büyük önem arz etmektedir. Radyografik film konumu, X ışını açılması ve odak noktası-film/obje-film arası mesafe gibi geometrik parametrelerin standardizasyonunu sağlamak bir radyografik film tutucusu kullanımı ile mümkün olmaktadır.³³⁵ Chadwick ve ark.³³⁶ ısırma radyografilerinde kullanılan farklı X ışını açılama tekniklerinin, radyografik görüntüde izlenen aproksimal kavite genişliği üzerindeki etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında; ışının farklı açılar ile yönlendirilmesi sonucunda, görüntüde izlenen kavite genişliğinin %400'e varan oranlarda farklılık gösterebildiğini belirtmişlerdir. Bu nedenler doğrultusunda 12 aylık takip periyoduna sahip bu tez çalışmasında, her hastadan 6. ve 12. aylarda alınan ısırma radyografilerinin geometrik standardizasyonunu sağlamak amacıyla Kwik-Bite film tutucu (Kerr, Bioggoi, İsviçre) kullanıldı.

Radyografik görüntülerin geometrik standardizasyonu, farklı zaman aralıklarında elde edilen radyografilerin karşılaştırmalı olarak incelenmesinde kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte ısırma radyografisi tekniğinin uygulanmasındaki ve hasta kooperasyonunun sağlanmasındaki zorluklara bağlı olarak film tutucuların tek başına kullanımı ile tatmin edici radyografik görüntülerin elde edilmesi ve takip döneminde tekrarlanabilirliğin sağlanması her zaman mümkün olmamaktadır.³³⁷ Bu da radyografilerin karşılaştırmalı olarak incelenmesi sırasında hatalı yorumlamalara neden olabilmektedir. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla standardizasyon sağlayan film tutucuların bazı yardımcı araçlar ile birlikte kullanılarak kişiselleştirilmesi fikri ortaya atılmıştır.³²⁴ Bu amaçla kullanımı en çok tercih edilen yardımcı araçlar, her hastaya özgü olacak şekilde hazırlanan akrilik okluzal plak veya dental ölçü maddelerinden elde edilen ısırma kayıtlarıdır.^{338,339} Ancak akrilik okluzal plaklar ile elde edilen ısırma kayıtlarının, klinik rutinde kullanımının zor ve hazırlanma aşamasına bağlı olarak zaman alıcı olduğu belirtilmiştir.³³⁸ Rudolph ve ark.³³⁸ film tutucu ile birlikte kullanılan 6 farklı ölçü maddesinin ısırma

rad-yografilerinin tekrarlanabilirliğine olan etkisini değ-erlendirdikleri ç-alışmanın sonuçlarına göre, en yüksek oranda tekrarlanabilirliği sağ-layan ölç-ü maddesinin elastomerik yapıdaki silikon olduğunu rapor etmişlerdir. Güncel literatür incelendiğinde, bu bulguları destekleyen birçok ç-alışma olduğu gör-ölmektedir.^{129,131,324,325,333} Bu literatür bilgisinden yola çıkılarak bu tez ç-alışmasında, radyografik tekrarlanabilirliği sağlamak amacıyla her hastadan, elastomerik yapıdaki silikon ölç-ü maddesi kullanılarak ısırma kayıtları alındı ve başlangıç radyografisine karşılık gelen bir açılama ile takip radyografileri elde etmek amacıyla her diş için ayrı olarak saklandı. Hastaların mevcut okluzal ilişkilerinin değ-işmemesi ve böylece silikon ısırma kayıtlarının uyumunda herhangi bir bozulma meydana gelmemesi için hastalara gereken tüm dental tedavilerin ç-alışma öncesinde tamamlanmasına dikkat edildi.

Radyografilerin geometrik standardizasyonunda önemli olan diğ-er bir faktör, görüntülerde oluşabilecek magnifikasyon ve distorsiyon riskini en aza indirmektir. Magnifikasyon, bir objenin radyografide gerçek boyutundan daha büyük boyutlu gör-ünmesi durumudur ve odak noktası-film/obje-film arası mesafe ile ilişkilidir. Aynı objenin farklı noktalarında meydana gelen magnifikasyon sonucunda oluş-an distorsiyon ise bir objenin radyografide, gerçekte olduğundan daha kısa ya da daha uzun gör-ünmesi durumudur.³⁴⁰ Bu radyografik hataların oluşmasını en aza indirmek amacıyla radyografilerin alınması sırasında paralel teknik kullanılması önerilmektedir.^{339,340} Standardize radyografiler elde edebilmek için tüm koşullar iyileştirilmeye ç-alışılsa da magnifikasyon ve distorsiyonun oluşmasını tamamen önlemek genellikle mümkün değildir. Bu bağlamda bir radyografik görüntüde izlenen belirli bir alanın gerçek boyutunu hesaplayabilmek için radyografi alınırken ilgili alana yakın bir yerde konumlandırılacak olan ve referans oluşturması açısından boyutları bilinen bir metal bilyenin kullanılması fikri ortaya atılmıştır.³⁴¹ Schropp ve ark.³⁴² referans metal bilye kullanımının implant boyutu seçimi üzerine etkisini değ-erlendirdikleri *in-vivo* ç-alışmalarında; belirli boyutlara sahip bir metal bilye kullanımının, radyografi sırasında meydana gelen magnifikasyon oranının hesaplanmasında oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir. Lenhard ve ark.³⁴¹ ise ç-ürük lezyonlarının ilerlemesini radyografik olarak değ-erlendirmek amacıyla yaptıkları *in-vitro* ç-alışmalarında, radyografilerin alınmasında referans olarak

boyutları bilinen bir metal bilye kullanmışlardır. Araştırmacılar, bilye ve lezyon alanının radyografik görüntüde aynı oranlarda magnifikasyona uğramaları sebebiyle metal bilye kullanımının, çürüğün ilerlemesinin radyografik olarak değerlendirilmesini kolaylaştırdığı sonucuna varmışlardır. Bahsi geçen sebeplerle bu tez çalışmasında; film tutucuların kişiselleştirilmesi amacıyla hazırlanacak ısırma kayıtları, silikon ölçü maddesi tekniği ve referans olarak metal bilye tekniğinin birleştirilmesi ile elde edildi. Bu bağlamda paralel teknik kullanılarak elde edilen radyografilerin değerlendirilmesinde standardizasyonu sağlamak için her hastadan, içine standart boyutlarda bir metal bilye gömülmüş silikon ölçü maddesi kullanılarak ısırma kayıtları alındı.

Çürük lezyonlarının saptanması ve takibi amacıyla gerçekleştirilen radyografik incelemelerde, yanlışlığı azaltmak ve standardize değerlendirmeler yapabilmek için skorlama sistemlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. ADA'nın 2015 yılında klinik uygulamalar için rehber olabilecek çürük sınıflandırma sistemleri hakkında yayınladığı rapor, çürük lezyonlarının yönetiminde hangi klinik tedavilerin veya terapötik müdahalelerin uygun olduğunu belirleyebilmek için çürük lezyonlarına ait konum, derinlik ve zaman içerisindeki aktivite parametrelerinin tutarlı bir şekilde kategorize edilmesi ve bu bağlamda skorlama sistemlerinin kullanılması gerekliliğini ortaya koymuştur.³⁴³ Bu doğrultuda bir dişin farklı yüzeylerinde oluşabilecek çürük lezyonlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan radyografik incelemelerde kullanılmak üzere çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. ADA, arayüz çürük lezyonlarının radyografik kategorizasyonunda kullanılmak üzere Anusavice'nin¹³⁴ tanımlamış olduğu 'E0-E2, D1-D3 skorlama sistemi' ve Pitts ve ark.'nın¹³³ tanımlamış olduğu 'R0, RA1-RA3, RB4 ve RC5-RC6 ICDAS/ICCMS™ skorlama sistemi'ni önermektedir.³⁴³ Güncel literatür incelendiğinde, bu amaçla kullanımı en çok tercih edilen sistemin E0-E2, D1-D3 skorlama sistemi olduğu görülmektedir.^{131,325-328,333,344,345} Bu nedenle bu tez çalışmasında da başlangıç arayüz çürük lezyonlarının radyografik olarak kategorize edilmesi ve lezyonların mine ve dentin dokularındaki ilerlemesinin radyografik olarak belirlenmesi amacıyla E0-E2, D1-D3 skorlama sistemi kullanıldı.

Son yıllarda yapılan çalışmalar; konak, diyet, mikroorganizma ve zaman faktörlerinin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan diş çürüğünün oluşumunda etkili olan daha fazla risk faktörü olduğunu göstermiştir.¹⁸ Bu bağlamda bireye özgü çürük risk değerlendirmesi yapılması fikri gündeme gelmiştir. Bir bireye ait çürük risk düzeyini belirleyebilmek için birçok risk faktörü birlikte ele alınmalıdır. Ancak bu faktörlerin irdelenmesi klinik rutininde zaman alıcı olabilmektedir. Bu doğrultuda pratik uygulanabilirliği kolaylaştırmak amacıyla 1996 yılında Bratthall³⁴⁶ tarafından bilgisayar tabanlı bir çürük risk değerlendirme modeli olan ‘Cariogram’ geliştirilmiştir. Literatürde, yeni başlayan çürük lezyonlarının başarılı bir şekilde yönetilmesinde çürük risk değerlendirmesinin belirleyici olduğunu ve bu bağlamda Cariogram programının oldukça başarılı sonuçlar verdiğini bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{129,324-326,344} Bu literatür bilgisinden yola çıkılarak bu tez çalışmasında da Cariogram (Versiyon 3.0) programı kullanılarak her hasta için çürük risk değerlendirmesi yapıldı.

Çürük risk seviyesi ve lezyon derinliğinin, başlangıç çürük lezyonlarının ilerlemesinde belirleyici faktörler olduğu bilinmektedir. Yüksek çürük riskli bireye ait bir lezyonun ilerleme olasılığı, düşük riskli bireye ait bir lezyona göre daha fazladır. Benzer şekilde dentin dokusunda yer alan bir lezyon, dentinin daha düşük mineral içeriğine sahip olması ve asit atakları karşısında daha zayıf direnç göstermesi nedeniyle mine dokusunda yer alan bir lezyona kıyasla çürüğün ilerleme ihtimali açısından daha yüksek risk altındadır.^{92,130} Literatür incelendiğinde, başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinde farklı remineralizasyon ajanlarının ve tekniklerin etkinliğini değerlendiren *split-mouth* tasarımlı klinik çalışmaların çoğunda, lezyonların deney veya kontrol grubuna seçilmesi aşamasında randomizasyon yöntemi kullanıldığı görülmektedir.^{129,324-328,333,344,345} Bu bilgiler doğrultusunda bu tez çalışmasında, dâhil edilme kriterlerine uygun olan hastalar, öncelikle çürük risklerine ve sahip oldukları lezyon çiftlerinin mine ya da dentin dokusunda bulunmasına göre kategorize edildi. Ardından her hasta, her kategori için ayrı ve randomize olacak şekilde, her bir lezyon çiftine uygulanacak olan iki farklı materyale göre üç ana çalışma grubundan birine tahsis edildi. Daha sonra her hastanın sahip olduğu iki adet kavitsiyonsuz arayüz çürük lezyonu, yine randomize olacak şekilde, uygulanacak olan materyale göre oluşturulan iki alt gruptan birine tahsis edildi.

Randomizasyon, Research Randomizer® (Versiyon 4.0) yazılımı aracılığıyla bilgisayar tarafından oluşturulan bir rastgele ayırma dizisi ve sıralı olarak numaralandırılmış opak mühürlü zarflar kullanılarak gerçekleştirildi. Böylece çürüklerin ilerlemesi üzerine etkisi olduğu düşünülen çürük risk düzeyi ve lezyon derinliği parametreleri kaynaklı oluşabilecek yanlılığın önüne geçilmesi amaçlandı.

Henüz kavitasyon oluşturmamış ve komşu dişle kontak halinde olan arayüz çürüklerinin görsel muayene sırasında gözle teşhis edilememesi klinik pratiğinde önemli bir sorundur. Bu sorunu ortadan kaldırmak amacıyla separasyon yönteminin kullanılması fikri gündeme gelmiştir. Bu yöntem, arayüz çürüğü açısından şüphelenilen dişin ortodontik elastik separatörler yardımıyla komşu diştten uzaklaştırılması prensibine dayanmaktadır.¹¹² Bu amaçla kullanılan elastik separatörler, interproksimal alanlara 2-3 gün boyunca uygulanabilmekte ve bu sayede sıkı kontaklı aproksimal bölgede bulunan kavitasyonsuz arayüz çürükleri bile gözle saptanabilmektedir.^{112,114} Hasta için biraz rahatsızlık yaratabilmesi ve ekstra bir seans gerektirmesi gibi dezavantajlarına rağmen separasyon yönteminin, çocuklar tarafından kabul gören bir uygulama olduğu bildirilmiştir.¹¹⁵ Konu ile ilgili yapılan çalışmalar, separasyon yönteminin, ısırma radyografisi kullanılmadan yapılan görsel-dokunsal muayeneye kıyasla daha fazla başlangıç aşamasındaki arayüz çürük lezyonu tespit ettiğini göstermiştir.^{112,116} Ayrıca arayüzdeki başlangıç lezyonlarının tespitinde, separasyon sonrası yapılan görsel muayenede %50 daha fazla kavitasyon varlığı gözlenebildiği belirtilmiştir.³³⁴ Diğer yandan literatürde, separasyon yönteminin ısırma radyografisi ile beraber kullanıldığında arayüz çürüklerinin teşhisinde daha etkili sonuç verdiği rapor edilmiştir.¹¹³ Isırma radyografisinin, ortodontik elastik separatörlerin çıkarılmasını takiben alındığında süperpozisyonun önlenmesine bağlı olarak aproksimal yüzeylerin daha net bir şekilde görüntülenebilmesine olanak tanıdığı bildirilmiştir.^{113,334} Ancak bu tez çalışmasında, separasyon yönteminin ekstra bir seans daha gerektirmesi göz önünde bulundurulduğunda dâhil edilme kriterleri açısından uygunluğu değerlendirilen hastalarda, teşhis aşamasında etik nedenlerle separasyon lastiği uygulanmadı. Literatür incelendiğinde, arayüz çürüğü bulunan sıkı kontaklı dişlere ilişkin koruyucu uygulamalar öncesi ilgili dişin ortodontik separasyon lastiği aracılığıyla komşu diştten uzaklaştırılması yaklaşımının, koruyucu tedavi kapsamında uygulanacak

remineralizasyon ajanlarının etkinliğini artırmada oldukça etkili olduğunu kanıtlayan birçok çalışma olduğu görülmektedir.^{129,324,327,347} Bu bağlamda bu tez çalışmasında, ısıрма radyografisinde başlangıç arayüz çürüğü saptanan ve kavitasyon içermeyen çalışma kapsamındaki dişlere, iki gün süre ile ortodontik elastik separatör (X-Ring Separators, American Orthodontics Corp., ABD) uygulanarak komşu diş ile kontağının azaltılması amaçlandı. Böylece çürük lezyonlarına solüsyon ya da vernik bazlı remineralizasyon ajanlarının uygulanması sırasında oluşabilecek, materyalin sıkı aproksimal kontak sebebiyle ilgili bölgeye ulaşamaması riskinin ortadan kaldırılması hedeflendi.

Diş hekimliği uygulamaları sırasında iyi bir izolasyonun sağlanması, başarıya ulaşmada anahtar rol oynamaktadır. Lastik örtü (*rubber-dam*) kullanımının, pamuk tampon ve standart tükürük emici kullanımına kıyasla daha iyi bir izolasyon sağladığı bilinmektedir.³⁴⁸ Bununla birlikte *rubber-dam* kullanımının hasta için rahatsızlık oluşturması ve buna bağlı olarak özellikle çocuklarda uyumun bozulabilmesi gibi dezavantajları olduğu bildirilmiştir.³²⁴ Diğer yandan birçok remineralizasyon ajanının minimal tükürük kontaminasyonu altında bile lezyon alanına yeterli seviyede tutunabildiğini, bu nedenle pamuk tampon ve tükürük emicinin kullanıldığı izolasyon prosedürlerinin de remineralizasyon ajanlarının etkinliği açısından yeterli kabul edildiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.³⁴⁹ Ayrıca üretici firmalar, vernik materyallerinin ilgili bölgeye daha iyi tutunmasını sağlamak için uygulamanın tamamlanmasından hemen sonra pamuk tamponların hasta ağızından uzaklaştırılmasını ve diş yüzeyinin tükürük ile nemlendirilmesini tavsiye etmektedir. Bu nedenlerden ötürü bu tez çalışmasında, klinik uygulamalar sırasında pamuk tamponlar ve standart tükürük emici kullanılarak ilgili bölge nem ve tükürükten izole edildi. *Rubber-dam* kullanımı ise çalışmada kullanılan materyallerin klinik uygulama basamaklarına engel teşkil etmesinin yanı sıra uzaklaştırılması sonrası dişetinde kanama yaratma riski ve bu bağlamda uygulanan remineralizasyon ajanlarının etkinliğini azaltma riski sebebiyle tercih edilmedi.

Remineralizasyon ajanlarının kullanıldığı *split-mouth* tasarımlı klinik çalışmalarda dikkat edilmesi gereken bir diğer faktör ise uygulamalar sırasında oluşabilecek çapraz etki riskidir. Bu riski en aza indirmek amacıyla bu tez

çalışmasında; dâhil edilme kriterlerini karşılayan lezyon çiftleri, hastanın sağ çenesinde bir adet ve sol çenesinde bir adet olacak şekilde seçildi. Bu şartlar altında da bir lezyona yapılan uygulama sırasında, aynı ağızda yer alan ve farklı içeriğe sahip başka bir materyalin uygulanacağı diğer lezyonun etkilenme ihtimali vardır. Bröseler ve ark.³⁰³ başlangıç çürüklerinin ilerlemesine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla deney materyali olarak kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 solüsyonu ve kontrol materyali olarak florürlü vernik kullandıkları *split-mouth* tasarımlı, randomize kontrollü çalışmalarında; olası bir çapraz etki riskini en aza indirmek için uygulamalar esnasında, tedavisi yapılmayan lezyonun bir pamuk rulo yardımıyla örtüldüğünü belirtmişlerdir. Bu literatür bilgisi doğrultusunda bu tez çalışmasında da remineralizasyon ajanlarının uygulanması sırasında, oluşabilecek çapraz etki riskini en aza indirebilmek amacıyla diğer ajanın uygulanacağı lezyon pamuk rulolar kullanılarak izole edildi.

Florür içeren verniklerin diş çürüklerinin önlenmesinde kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Kanıta dayalı kılavuzlar, diş çürüğü gelişme riskine sahip çocuklara yılda en az iki kez profesyonel olarak florür vernik uygulanmasını önermektedir.³⁵⁰ Diğer yandan teknolojinin gelişmesiyle birlikte son yıllarda, çürük diş dokularının remineralizasyonunda/rejenerasyonunda biyomimetik yaklaşımların kullanımı gündeme gelmiştir. Bu amaçla geliştirilen biyomimetik materyallerden biri olan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4, güncel literatürde yer alan umut vaat edici bir materyal olarak göze çarpmaktadır. Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün başlangıç çürük lezyonlarının ilerlemesine olan etkisinin, altın standart olarak kabul edilen florürlü vernikler ile karşılaştırıldığı *in-vivo* çalışmalar; florürlü vernik ile kombine kullanılan P₁₁-4 materyalinin, tek başına florürlü verniğe kıyasla çürüğün ilerlemesini önlemede daha üstün sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir.^{302-304,312} İlgili çalışmalar incelendiğinde, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 materyalinin florürlü vernik ile kombine edilmesi aşamasının, başlangıç randevusunda ve/veya takip randevularında gerçekleştirilebildiği görülmektedir. Alkilzy ve ark.³⁰² yaptıkları klinik çalışmalarında; deney grubu olarak belirlenen P₁₁-4 materyalinin başlangıç seansında bir kez uygulandığını, uygulama sonrası firmanın önerileri doğrultusunda materyalin yüzey altı tabakaya tam olarak yayılabilmesi için 5 dakika boyunca P₁₁-4'ün uygulanan bölgede bırakıldığını, ardından aynı lezyona florürlü vernik

uygulaması yapıldığını ve takip seanslarında florürlü vernik uygulamasının tekrarlandığını belirtmişlerdir. Aynı zamanda kontrol grubu olarak belirlenen florürlü vernik uygulamasının da takip seanslarında tekrarlandığını ifade etmişlerdir. Bu literatür bilgisine dayanarak bu tez çalışmasında da kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 içerikli solüsyon ve NaF içerikli vernik materyalleri, bahsi geçen araştırmadaki basamaklar izlenerek başlangıç seansında kombine bir şekilde uygulandı; ayrıca yapılan 6 ve 12 aylık kontrollerde deney 1 (P₁₁-4 + NaF) ve kontrol (NaF) lezyonları üzerine %5 NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish) uygulaması, deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonları üzerine ise CPP-ACP ve %5 NaF içerikli vernik (MI Varnish™) uygulaması tekrarlandı.

Araştırmaların bilimsel kanıt düzeyini belirleyen en önemli faktörlerden biri araştırmanın sahip olduğu güvenilirlik seviyesidir.³¹⁸ Bu doğrultuda elde edilecek güvenilirlik katsayısını hesaplamak amacıyla farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri, gözleme dayalı çalışmalarda kullanılan sayısal veya kategorik skorlamaların tutarlılığını belirlemektir.³⁵¹ Bu amaçla ilgili skorlamalar birden fazla araştırmacı tarafından gerçekleştirilmekte; daha sonra istatistiksel analizler aracılığıyla, ‘gözlemci’ olarak nitelendirilen bir araştırmacının kendi içindeki uyumu ve araştırmacılar arasındaki uyum tespit edilmektedir.³⁵¹ Kategorik skorlamalara ait gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen analiz yöntemi, Cohen’in Kappa istatistiğidir.³⁰⁹ Bu nedenle bu tez çalışmasında; yapılan tüm radyografik değerlendirmeler, iki farklı araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız ve habersiz olarak gerçekleştirildi. Radyografik değerlendirme yöntemlerinin güvenilirliğini belirleyebilmek için gözlemcilerin her yöntem açısından standardizasyonunun sağlanması gerektiğine karar verildi. Bu kapsamda değerlendirmelere başlamadan bir hafta önce tüm radyografik inceleme yöntemleri için kalibrasyon ve eğitim çalışmaları yapıldı. Gözlemciler arasında farklı yorumların olması durumunda, tam bir fikir birliği sağlanıp elde edilen bir ortak değer kabul edildi. Gözlemci içi tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesi için her iki araştırmacı da ilk okumadan 2 hafta sonra tüm inceleme yöntemlerine ait radyografi okumalarının tamamını tekrarladı. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ise Cohen’in Kappa istatistiği kullanılarak değerlendirildi.

Son yıllarda geleneksel radyografilerin yerini alan dijital radyografi tekniği aracılığıyla elde edilen görüntülerin, 256 gri renk tonundan oluştuğu bilinmektedir. Dolayısıyla her gri renk tonu, görüntü üzerindeki ilgili alanın açıklık veya koyuluk seviyesini göstermektedir.¹²³ Radyografik görüntüdeki farklı gri tonlarını ayırt edebilme kapasitesi ‘kontrast çözünürlük’ olarak adlandırılmaktadır. Kontrast çözünürlük ise gözlemcinin görüntüdeki farklılıkları tanıyabilme yeteneği ile ilişkili bir kavramdır.¹²³ Başarılı bir radyografik değerlendirme için geometrik standardizasyonun sağlanmasının yanı sıra karşılaştırılacak radyografilerin özdeş kontrast çözünürlüğüne sahip olması gerekmektedir.³⁵² Dijital radyografiler, ışıın dozu ve pozlama süresi açısından standardize koşullarda elde edilse de yaşanabilecek bir teknik aksaklık, radyografilerin kontrast çözünürlüğünü etkileyebilmektedir. Böyle bir durumda, “radyasyondan korunmak amacıyla mümkün olan en düşük dozun alınmasının sağlanması” anlamına gelen ALARA (As Low As Reasonably Achievable) prensibi göz önünde bulundurularak radyografinin tekrarlanması olabildiğince kaçınılmalıdır.³⁵³ Bu bağlamda dijital radyografi sisteminin en önemli avantajlarından biri olan, elde edilen görüntülerin bilgisayar ortamında iyileştirilebilmesi ve arşivlenebilmesi özelliği ön plana çıkmaktadır.¹¹⁹ Morgan ve ark.³⁰⁸ CPP-ACP’nin başlangıç arayüz çürükleri üzerindeki antikaryojenik etkisini ısıрма radyografisi ile değerlendirdikleri çalışmalarında, yapılacak skorlamalar öncesi radyografilerin kontrast değerlerinde ImageJ (Wayne Rasband, ABD) programı aracılığıyla histogram eşitleme tekniği kullanılarak düzeltmeler yapıldığını ifade etmişlerdir. Bu tez çalışmasında da etik kaygılar sebebiyle hastalarda, ilgili çene bölgesi için aynı seansta radyografi tekrarı yapılmamasına dikkat edildi. Bu nedenle radyografik değerlendirme öncesinde tüm görüntüler, bahsi geçen literatür bilgisinden yola çıkılarak aynı teknik ile ImageJ (Versiyon 1.41o) programı kullanılarak kontrast açısından kalibre edildi.

Çürük lezyonlarının teşhis ve takibine yönelik farklı zaman aralıklarında elde edilen dijital radyografilerin incelenmesinde kullanılabilecek çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu yöntemlerden biri olan bağımsız görsel okuma yönteminde, başlangıç ve takip radyografileri eşleştirilmeden ve randomize sırayla olacak şekilde incelenmektedir. Bir diğer yöntem olan çoklu görsel okumada ise sırasıyla başlangıç ve takip radyografileri eşleştirilerek bir arada incelenmektedir. Literatür

incelendiğinde, kavitsyonsuz arayüz çürüklerinin takibine yönelik klinik çalışmalarda bu yöntemlerin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir.^{128,129,131,324-326,333}

Dental ve maksillofasiyal lezyonların genellikle yavaş ilerlemesinden dolayı bağımsız/çoklu görsel okuma gibi geleneksel yöntemler ile bu lezyonlarda meydana gelen değişimin kolayca izlenemediği bildirilmektedir.³⁵⁴ Bunun yanı sıra incelenecek alanın haricinde yer alan anatomik yapının görsel karışıklık yaratması, küçük boyutlu lezyonların mevcut geleneksel yöntemler ile saptanabilmesini kısıtlamaktadır.³⁵⁴ Bu bağlamda gelişen teknoloji ile birlikte temelde dijital radyografi tekniğine dayanan farklı radyografik teknikler kullanıma sunulmuştur. Geliştirilen bu yeni tekniklerden biri olan ve çürük lezyonlarının zaman içerisindeki aktivitesini değerlendirmede kullanılabilen Dijital Fark Radyografisi (Digital Subtraction Radiography, DSR) yöntemi, farklı zaman aralıklarında elde edilen aynı dişe ait iki dijital radyografinin piksel değerlerinin birbiri ile karşılaştırılması prensibine dayanmaktadır.¹²⁵ Film tutucu kullanılarak standart koşullarda alınan radyograflardan elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında kaydedildiğinde ve özel bir yazılım aracılığıyla iki görüntüye ait piksel değerleri gri skala değerlerinden çıkarıldığında uniform, farklı bir görüntü ortaya çıkmaktadır. İki radyografi arasındaki farkları temsil eden bu yeni görüntüde, radyograflar arasında değişiklik olmayan tüm anatomik yapılar nötr gri arka plan olarak gösterilirken; mineral kaybı olan bölgeler daha koyu renkte, mineral kazanımı olan bölgeler ise daha açık renkte gösterilmektedir.¹²⁷ DSR yöntemi ile elde edilen radyografik görüntülerde, karmaşık yapıdaki anatomik arka plan ortadan kalkmakta ve bu sayede kemik veya diş dokularında meydana gelen minimal değişiklikler daha hassas bir şekilde saptanabilmektedir.³⁵⁵ Literatür incelendiğinde, arayüz çürüklerinin aktivite açısından zaman içerisindeki değişimini radyografik olarak izlemek amacıyla DSR yöntemini kullanan ve çürük lezyonlarına ilişkin minimal opasite değişikliklerini bile tespit edebilmesi bakımından yöntemin oldukça başarılı olduğunu bildiren klinik çalışmalar olduğu gözlenmektedir.^{128,131,324,356} Bu bilgiler doğrultusunda bu tez çalışmasında, başlangıç seviyesindeki kavitsyonsuz arayüz çürük lezyonlarının ilerlemesini belirlemeye yönelik radyografik değerlendirmeler, bağımsız görsel okuma ve ikili görsel okuma yöntemlerine ek olarak DSR yöntemi kullanılarak

gerçekleştirildi. Bu bağlamda elde edilen sonuçların, yöntem bazında da birbirleri ile karşılaştırılması hedeflendi.

Bahsi geçen kriterler ve koşullar doğrultusunda gerçekleştirilen bu tez çalışmasında, 12 aylık takip periyodu sonunda *split-mouth* tasarım göz önünde bulundurularak yapılan grup içi analizlerde; NaF ile kombine kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyalinin, NaF içerikli CPP-ACP vernik ve NaF içerikli vernik ile karşılaştırıldığında kavitasyonsuz başlangıç arayüz çürüklerinin ilerlemesinin durdurulması açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı olduğu bulundu. Ayrıca 12 aylık takip periyodu sonunda çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin uygulanan materyallerin kümülatif olarak değerlendirildiği analizlere göre; NaF materyali uygulanan arayüz çürük lezyonlarında, NaF ile kombine edilerek uygulanan P₁₁₋₄ materyaline kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla ilerleme tespit edildi. Bu bulgulara dayanarak; kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ solüsyonu uygulaması ardından yapılan %5'lik NaF içerikli vernik uygulaması, CPP-ACP içerikli %5'lik NaF vernik uygulaması ve sadece %5'lik NaF vernik uygulamasının klinik ve radyografik olarak kavitasyonsuz arayüz çürüklerinin ilerlemesine olan etkileri arasında herhangi bir farklılık yoktur, şeklinde oluşturulan sıfır hipotezi reddedildi.

Literatürde, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün kavitasyonsuz başlangıç arayüz çürük lezyonlarının radyografik olarak ilerlemesine olan etkisinin farklı ajanlar ile karşılaştırıldığı *in-vivo* bir çalışma mevcut değildir ve bu bağlamda çalışmamızın bu konuyu araştıran ilk çalışma olması, mevcut literatür ile yapılacak olan kıyaslamaları sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte P₁₁₋₄'ün aproksimal yüzeylerdeki etkinliğinin klinik olarak değerlendirilmesi bakımından çalışmamız ile benzerlik gösteren araştırmada, bizim bulgularımızla uyumlu olarak materyalin başlangıç aşamasındaki kavitasyonsuz arayüz çürüklerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹³¹ Materyalin düz yüzey çürüklerindeki etkinliğinin incelenerek farklı ajanlar ile kıyaslandığı ve bu doğrultuda çalışma gruplarımızı tam olmasa da kısmi olarak içeren klinik araştırmalarda da bizim bulgularımıza benzer şekilde kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyali başlangıç çürük lezyonlarının yönetilmesi açısından başarılı bulunmuştur.^{302-304,312}

Bu tez çalışmasında, farklı içerikli remineralizasyon ajanlarının başlangıç seviyesindeki kavitasyonsuz arayüz çürük lezyonlarının ilerlemesine olan etkisinin klinik koşullarda değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla farklı radyografik inceleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilen lezyonlara ait ilerleme oranları; ilk aşamada ‘ilerleme’, ‘stabilizasyon (değişiklik yok)’ veya ‘gerileme’ olarak üçlü değişken bazında incelendi. Bu doğrultuda 12 aylık takip periyodu sonunda *split-mouth* tasarım göz önünde bulundurularak üçlü değişken bazında yapılan grup içi analizlerin sonuçlarına göre, her üç çalışma grubunda da tüm radyografik inceleme yöntemleri için lezyonların gerileme oranları açısından uygulanan materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bununla birlikte 12 aylık takip periyodu sonunda çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin uygulanan materyallerin kümülatif olarak değerlendirildiği analizlerde de tüm radyografik inceleme yöntemleri için uygulanan materyaller arasında lezyonların gerileme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durumun üç sebepten kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Remineralizasyonun radyografik olarak bulgu verebilmesi bakımından mevcut tez çalışmasına ait takip periyodunun kısa olması, kullanılan materyallerin remineralize edici etkisine dair elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Diğer yandan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4’ün başlangıç çürük lezyonunun derin tabakalarına nüfuz ederek remineralize edici etki gösterdiği bilinmektedir.¹⁴ Bu etkisini en fazla yüzeyi poröz yapıda olan aktif çürük lezyonları üzerinde gösterdiği; buna karşın inaktif lezyonlarda yüzey porözitesinin azalmasına bağlı olarak P₁₁-4’ün derin tabakalara yayılımının sınırlandığı ve bu nedenle inaktif lezyonlarda remineralizasyon etkisinin azaldığı öne sürülmektedir.³⁰⁴ Ancak P₁₁-4’ün etkinliğinin komşu dişler ile kontak halindeki başlangıç arayüz çürükleri üzerinde radyografik olarak değerlendirildiği bu tez çalışmasında, ağız içerisinde görsel olarak erişimi mümkün olmayan lezyonlara ilişkin çürük aktivitesi parametresi belirlenemedi. Bu doğrultuda ikinci olarak çalışmamıza hem aktif hem de inaktif lezyonların dâhil edildiği varsayıldığında bu durum, P₁₁-4’ün remineralize edici etkisine dair elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca dentin lezyonlarının mine lezyonlarına göre daha hızlı ilerleme eğiliminde olduğu bilinmektedir.^{92,130} Bu nedenle üçüncü sebep olarak çalışmamıza, mine seviyesindeki başlangıç arayüz

lezyonlarının yanı sıra dentin seviyesindeki lezyonların da dâhil edilmiş olmasının üçlü değişken bazında elde edilen sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu tez çalışmasında, 12 aylık takip periyodu sonunda çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin uygulanan materyaller kümülatif olarak değerlendirildiğinde, arayüz çürük lezyonlarının E0-E2, D1-D3 radyografik skorlama sistemi dâhilinde belirlenen derinlik seviyelerine ait değişimin bağımsız görsel okuma yöntemi ile incelenmesi sonucu elde edilen verilere göre; tüm materyaller için lezyonların gerilemeye kıyasla daha fazla oranda stabilizasyon gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte uygulanan farklı materyallerin arayüz çürüklerinin remineralizasyonu üzerine etkileri radyografik derinlik seviyelerindeki değişim açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Mevcut tez çalışmasında arayüz çürüklerinin stabilizasyon yönünde eğilim göstermesinin, mine-dentin sınırına yakın veya dentinde konumlanan lezyonların remineralizasyonunun genellikle yüzeyel tabakada sınırlı kalması³⁵⁷ ve yüzeyel tabakadaki bu mineral artışının radyografiler aracılığıyla gözlemlenebilirliğinin güç olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda nispeten derin çürük lezyonlarının derinlik seviyelerindeki değişim açısından gerilemeden ziyade stabilizasyon göstermesi beklenebilir bir sonuçtur. Bu sonuç, Paris ve ark.'nın¹²⁸ kavitasyonsuz arayüz çürüklerinde farklı materyallerin etkinliklerini değerlendirdikleri ve mevcut tez çalışması ile benzer dizayna sahip klinik çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile uyumludur. Bununla beraber bu tez çalışmasında, 12 aylık takip periyodu sonunda, uygulanan materyal fark etmeksizin değerlendirilen dentin seviyesindeki (D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi) toplam 65 lezyondan 9'unda çürüğün mine seviyesine (E2: Minenin iç yarısını içeren radyolüsensi) gerilediği tespit edildi. Elde edilen düşük gerileme oranına rağmen bu sonuç, başlangıç mine çürüklerinin yanı sıra radyografik olarak dentinin dış üçlüsünde konumlanan lezyonların da operatif olmayan tedaviler ile iyileştirilebileceği görüşünü³²³ kanıtlar niteliktedir. Ayrıca mevcut tez çalışmasının, literatürde kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün birden fazla sayıdaki dentin lezyonu üzerinde etkinliğinin değerlendirildiği ilk çalışma olması, bu yönde elde edilen bulgular yorumlanırken dikkate alınması gereken bir faktördür.

Literatür incelendiğinde, başlangıç aşamasındaki kavitsiyonsuz arayüz çürüklerinin tedavisinde kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün etkinliğinin değerlendirildiği bir adet *in-vivo* çalışma bulunduğu görülmektedir. Bu çalışma Schlee ve ark.¹³¹ tarafından gerçekleştirilmiştir. 2018 yılında yayınlanan kontrolsüz, prospektif, klinik vaka serisi özelliğindeki çalışmada; yaşları 18-65 arasında değişen 26 hastaya ait kavitsiyonsuz başlangıç arayüz çürüğü bulunan 35 adet diş yüzeyine kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ uygulaması gerçekleştirilmiş ve materyalin 12 aylık takip periyodu sonundaki remineralizasyon etkisi, standardize ısırma radyografilerinin ikili görsel okuma ve DSR yöntemleri kullanılarak okunması ile değerlendirilmiştir. Her iki yöntemde de radyografiler üzerinde yapılan değerlendirmelerin karşılaştırılmış iki araştırmacı tarafından ilerleme, stabilizasyon veya gerileme olarak skorlandığı; daha sonra iki araştırmacıya ait skorlamaların toplanarak bir skala oluşturulduğu ve değerlendirmelerin bu skalaya göre yapıldığı yazarlar tarafından ifade edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, analiz edilen 28 lezyondan hiçbirinin derinlik seviyesinde, kullanılan E0-E2, D1-D3 skora göre bir artış meydana gelmediği; 4 lezyona ait derinlik seviyelerinde ise aynı skora göre en az bir birim azalma meydana geldiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte bu verilere dair elde edilen gözlemler arası uyumun zayıf olduğu vurgulanmıştır. Çalışma kapsamındaki diğer bir radyografik inceleme yöntemi olan DSR sonuçlarına göre ise opasite açısından değerlendirilen lezyonların %25'inde çürüğün ilerlediği saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda araştırmacılar, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün arayüz çürük lezyonlarının tedavisine katkı sağlayabileceği sonucuna varmışlardır. Bu sonuç, bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak bu tez çalışmasında DSR yöntemi baz alınarak yapılan analizlerde, NaF ile kombine edilmesine rağmen P₁₁₋₄ uygulanan tüm lezyonlardan %31,6'sında çürüğün ilerlediği belirlendi. Bu bağlamda bu tez çalışmasında daha yüksek oranda çürük ilerlemesinin gözlenmesi iki sebep ile açıklanabilir. Bahsedilen araştırmaya dâhil edilen arayüz çürüklerinin neredeyse tamamının mine seviyesinde olmasına karşın mevcut tez çalışmasına daha fazla sayıda dentin (D1: Dentinin dış üçlüsünde radyolüsensi) seviyesinde kavitsiyonsuz arayüz çürüğü dâhil edilmiş olmasının elde edilen sonuçları etkilemiş olabileceği kanaatindeyiz. İkinci sebep olarak bu tez çalışmasında, hastaların ağız hijyeni ve diş

ipi kullanımı talimatlarına yetersiz uyum göstermeleri elde edilen sonuçları etkilemiş olabilir. Tüm bu faktörlere ek olarak bahsi geçen araştırmada P₁₁₋₄'ün farklı remineralizasyon ajanları ile karşılaştırılmaması ve örneklem sayısının az olması gibi farklılıkların yanı sıra gözlemciler tarafından farklı skorlamalar yapılması durumunda değerlendirmeye ilişkin izlenen tutumun, araştırma tasarımının ve uygulama yapılan hastaların yaş grubunun farklı olması, kıyaslama yapılmasını büyük ölçüde sınırlandırmaktadır.

Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün remineralize edici etkisinde en büyük öneme sahip 3 boyutlu matriks yapısı belli bir süre içerisinde oluşmaktadır.¹³ P₁₁₋₄ peptidi, bu yapının oluşumunu takiben üzerine tükürükten gelen Ca ve PO₄ iyonlarının ve/veya farklı remineralizasyon ajanlarından salınan F iyonunun birikimi ile etki göstermektedir.¹⁴ Bu bilgiler ışığında mevcut tez çalışmasında, arayüz lezyonlarına dair üçlü değişken bazında elde edilen sonuçlara göre materyaller arasında istatistiksel bir fark ortaya çıkmaması, P₁₁₋₄ materyalinin NaF içerikli vernik gibi bir çürük önleyici ajan ile kombine edildiğinde artması beklenen iyileştirici etkisinin radyografik olarak gözlenebilmesi için daha fazla zamana ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Bu açıdan kısa takip periyoduna sahip bu tez çalışmasında, 12 ayın sonunda gerileme gösteren çürük lezyonlarının yanı sıra stabilizasyon gösteren lezyonlar da uygulanan materyal açısından başarılı kabul edildi.^{128,324} Bu nedenle farklı radyografik inceleme yöntemleri ile incelenen lezyonlara ait ilerleme oranları, her üç yöntem için 'ilerleme var' ve 'ilerleme yok' olarak ikili değişken bazında da ayrıca değerlendirildi.^{325,328,356} Bu yönde elde edilen sonuçlar uygulanan materyal açısından değerlendirildiğinde; radyografik olarak ilerleme tespit edilmeyen çürük lezyonları klinik başarı, radyografik olarak ilerleme gösteren lezyonlar ise klinik başarısızlık olarak yorumlandı. Diğer yandan bizim çalışmamız ile benzer takip süresine sahip klinik çalışmalarda, kavitasyonsuz arayüz çürüklerine ait ilerlemenin kısa vadede radyografik olarak değerlendirilebilmesi için geleneksel radyografik okuma yöntemlerine kıyasla daha hassas bir teknik olan dijital fark radyografisinin (DSR) kullanımı önerilmektedir.^{128,129} Bu literatür bilgisine dayanarak bu tez çalışmasının birincil sonuçları, 12 aylık takip periyodu sonunda lezyonların DSR'de ilerleme göstermesi olarak belirlendi.¹²⁸ İkincil sonuçlar ise sırasıyla; 12 aylık takip periyodu sonunda lezyonların ikili görsel okumada

ilerleme göstermesi ve 12 aylık takip periyodu sonunda lezyonların bağımsız görsel okumada radyografik skorlamadaki değişiklik bulgularına göre E0-E2, D1-D3 skorlama sistemi bazında en az bir birim ilerleme göstermesi olarak belirlendi.

Belirtilen hususlar göz önünde bulundurularak DSR yöntemine göre yapılan değerlendirmeler doğrultusunda bu tez çalışmasında, 12 aylık takip periyodu sonunda *split-mouth* tasarım ve ikili değişken bazında gerçekleştirilen grup içi analizlerde; birinci çalışma grubundaki hastalardan sadece kontrol (NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilenlerin oranı, sadece deney 1 (P₁₁₋₄ + NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilenlerin oranından daha yüksek bulundu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Bu verilerin ışığında, florürlü vernik ile kombine kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyalinin tek başına kullanılan florürlü verniklere kıyasla başlangıç çürük lezyonlarının ilerlemesini önlemede daha etkili olduğu sonucuna varıldı. Bu sonuç, P₁₁₋₄ materyali ve florürlü verniğin farklı parametreler üzerinden karşılaştırıldığı *in-vitro* çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.^{11,299,301,358-360} Literatür incelendiğinde, daha önce de belirtildiği gibi P₁₁₋₄ materyalinin arayüz lezyonlarında karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte materyalin başlangıç çürüklerinin tedavisinde etkinliğinin değerlendirilerek florürlü ajanlar ile karşılaştırıldığı *in-vivo* çalışmaların ise sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu çalışmalardan biri Alkilzy ve ark.³⁰² tarafından gerçekleştirilmiştir. 2018 yılında yayınlanan paralel tasarıma sahip randomize kontrollü çalışmada, başlangıç seansında florür ile kombine bir şekilde uygulanan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün, yaşları 7-13 arasında değişen çocuklara ait sürmekte olan daimi büyük azı dişlerin okluzal yüzeyinde yer alan gözle görünür, aktif, başlangıç çürükleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar, kontrol grubu olarak belirlenen tek başına florür vernik uygulaması ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, florür ile kombine bir şekilde uygulanan P₁₁₋₄ materyalinin başlangıç çürüklerinin tedavisinde florürlere kıyasla daha üstün başarı sergilediği bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonucu, daha çok çürüğün yüzeyel tabakasında mineral kazanımı sağlayan florür ve yüzeyden difüze olarak lezyon gövdesinde mineral artışı teşvik eden kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyallerinin kombine kullanıldıklarında

tamamlayıcı etki göstermiş olmalarına ve bu doğrultuda remineralizasyonun daha başarılı bir şekilde gerçekleşmiş olmasına bağlamışlardır.

Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 uygulamasının başlangıç okluzal çürükleri üzerine etkisini değerlendiren paralel tasarıma sahip diğer bir randomize kontrollü çalışmada ise yaşları 6-15 arasında değişen 90 hasta tedavi edilmiştir.³¹² Araştırmacılar, çalışma kapsamına alınan lezyonlara P₁₁-4 içerikli Curodont™ Repair materyalinin başlangıçta florür ile kombine bir şekilde uygulandığını, 6. ayda florürlü vernik uygulamasının tekrarlandığını; kontrol grubu olarak belirlenen lezyonlara ise başlangıçta florürlü vernik materyalinin uygulandığını ve 6. ayda ilgili lezyona florürlü vernik uygulamasının tekrarlandığını ifade etmişlerdir. 12 ayın sonunda elde edilen bulgulara göre florürlü vernik ile kombine kullanılan Curodont™ Repair materyalinin başlangıç okluzal çürüklerinin tedavisinde florürlü verniğe göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileştirici etki gösterdiği gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün yılda iki kez florürlü vernik uygulaması ile desteklendiğinde başlangıç çürüklerinin yönetilmesi açısından florürlü verniklere kıyasla daha başarılı sonuçlar sergilediği bildirilmiştir.

Mevcut tez çalışması, yukarıda bahsedilen araştırmalardan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir. Ancak her iki araştırma için de çalışma gruplarının bu tez çalışması ile tam olarak aynı olmaması, bunun yanı sıra çalışma tasarımının, değerlendirilen çürük diş yüzeyinin ve lezyonların takibinde kullanılan değerlendirme yöntemlerinin farklı olması, elde edilen bulguların çalışmamız ile daha ayrıntılı olarak karşılaştırılmasını kısıtlamaktadır.

Güncel literatür incelendiğinde, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün başlangıç aşamasındaki bukkal çürük lezyonları üzerine olan etkisinin değerlendirildiği *in-vivo* çalışmaların da bulunduğu görülmektedir. Bröseler ve ark.³⁰³ yaşları 13-36 arasında değişen 37 hasta ile randomize kontrollü ve *split-mouth* tasarımlı olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün başlangıç aşamasındaki bukkal çürük lezyonları üzerine olan etkisini florürlü vernik ile karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar, deney grubu olarak belirlenen

lezyonlara P₁₁-4 materyalinin başlangıçta herhangi bir materyal ile kombine edilmeksizin uygulandığını, 3. ay takip seansında P₁₁-4 uygulamasının tekrarlandığını, 6. ay takip seansında ise ilgili lezyona florürlü vernik uygulandığını; kontrol grubu olarak belirlenen lezyonlara ise başlangıçta, 3. ve 6. ay takip seanslarında florürlü vernik uygulaması yapıldığını belirtmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, P₁₁-4 ve takip seanslarında florürlü vernik kombinasyonu ile tedavi edilen bukkal çürük lezyonlarının boyutunda, tek başına florürlü vernik ile tedavi edilen lezyonlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek değerlerde azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu bulgulara dayanılarak kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün, florürlü verniklere göre daha üstün remineralizasyon sonuçları ortaya koyduğu rapor edilmiştir. Bahsedilen araştırma ile benzer parametreler içeren Sedlakova ve ark.'nın³⁰⁴ kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4'ün bukkal yüzeydeki beyaz nokta lezyonları üzerine olan etkisini florürlü vernik ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, çürük lezyonlara P₁₁-4 materyalinin başlangıçta herhangi bir materyal ile kombine edilmeksizin uygulandığı, 3. ayda ise ilgili lezyona florürlü vernik uygulandığı; kontrol grubu lezyonlarına ise başlangıçta plasebo tedavisi uygulandığı, 3. ayda ise ilgili lezyona florürlü vernik uygulaması yapıldığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda araştırmacılar, florürlü vernik ile geç kombine edilen P₁₁-4'ün florürlü verniğe kıyasla beyaz nokta lezyonlarının iyileşmesinde daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte bahsi geçen her iki çalışmada da farklı diş yüzeyinde bulunan çürüklerin değerlendirilmesi, buna bağlı olarak radyografik yerine görsel değerlendirme yöntemlerinin kullanılması ve araştırmalara dâhil edilen hastaların yaş gruplarının farklı olması, elde edilen verilerin çalışmamız ile daha detaylı olarak kıyaslanmasına engel oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında, 12 aylık takip periyodu sonunda *split-mouth* tasarım göz önünde bulundurularak ikili değişken bazında yapılan grup içi analizlerin sonuçlarına göre; ikinci çalışma grubundaki hastalardan sadece deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilenlerin oranı, sadece deney 1 (P₁₁-4 + NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilenlerin oranından daha yüksek bulundu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu bulgular neticesinde florürlü vernik ile kombine kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 materyalinin, florür

içerikli CPP-ACP verniklerine kıyasla başlangıç çürüklerinin tedavisinde daha başarılı olduğu gözlemlendi. Bu sonuç, bahsi geçen iki materyalin etkinliklerinin farklı parametrelerle kıyaslandığı *in-vitro* çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyumludur.^{358,359,361,362} Kamal ve ark.³⁵⁸ kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ü remineralizasyon kapasitesi açısından CPP-ACFP ile karşılaştırdıkları *in-vitro* çalışmalarında, başlangıç lezyonlarına ait yüzey mikrosertlik değerleri açısından CPP-ACFP materyaline kıyasla daha yüksek değerler gösteren P₁₁₋₄ materyalinin daha fazla remineralizasyon potansiyeli ortaya koyduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu durumu, CPP-ACFP'den farklı olan etki mekanizması sayesinde kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün lezyonun yüzey altı tabakasındaki remineralizasyonu daha fazla teşvik edebilmesi ile açıklamışlardır. Benzer şekilde bu tez çalışmasından elde edilen sonuçların da bu durumdan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Literatürde, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün başlangıç çürük lezyonları üzerine olan etkisinin CPP-ACP ya da CPP-ACFP materyalleri ile kıyaslandığı bir *in-vivo* çalışma ise bulunmamaktadır. Bu bağlamda mevcut tez çalışmasının bu konuyu araştıran ilk klinik çalışma olması, literatür ile karşılaştırma yapılamamasına neden olmaktadır. Çalışmamızda bu kapsamda elde edilen sonuçların, gelecek klinik araştırmalar için yön verici nitelikte olabileceği kanaatindeyiz.

Florür ile kombine kullanılan P₁₁₋₄ peptidi ile ilgili bu veriler, materyalin başlangıç aşamasındaki kavitasyonsuz arayüz çürüklerinin yönetilmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu durum, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün etki mekanizması ile açıklanabilir. P₁₁₋₄ peptidi başlangıç çürük lezyonuna monomerik sıvı formda uygulandığında, düşük viskozitesi sayesinde yüzeydeki mikroporlardan difüze olarak lezyon gövdesi ve daha derin tabakalara penetre olabilmektedir.²⁵⁹ Bununla birlikte izotropik bir sıvı olan P₁₁₋₄ materyali, ortam pH'ının 7.4'ten düşük olduğu durumlarda form değiştirerek elastomerik bir jele dönüşmektedir.^{14,291} Bunun sonucunda lezyonun yüzey altı tabakasında 3 boyutlu bir matriks oluşturabilmekte ve bu yapı üzerine tükürükten gelen Ca ve PO₄ iyonlarının birikimi için bir iskelet olarak işlev görmektedir.^{13,14} Bu sayede P₁₁₋₄ peptidi, *de-novo* hidroksiapatit kristal formasyonunu teşvik ederek biyomimetik remineralizasyonu mümkün kılmaktadır.²⁹³ P₁₁₋₄'ün üzerine florürlü vernik materyali uygulandığında ise oluşan üç boyutlu

matriks yapı üzerine tükürükteki iyonlara ek olarak materyalden salınan F iyonunun da birikim göstermesi ile remineralizasyon etkisinin arttığı iddia edilmektedir.³⁰² Bu bağlamda çalışmamızdan elde edilen sonuçların, bu iddiayı kanıtlar nitelikte olduğu düşüncesindeyiz.

Bu tez çalışmasında, 12 aylık takip periyodu sonunda *split-mouth* tasarım göz önünde bulundurularak ikili değişken bazında yapılan grup içi analizlerin sonuçlarına göre; üçüncü çalışma grubundaki hastalardan sadece kontrol (NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilenlerin oranı, sadece deney 2 (CPP-ACP + NaF) lezyonunda ilerleme tespit edilenlerin oranından daha yüksek bulundu; ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Bu bulgular doğrultusunda, florür içerikli CPP-ACP verniklerin, başlangıç çürük lezyonlarının ilerlemesini durdurmada florürlü vernikler ile benzer etkiye sahip olduğu kanısına varıldı. Bu sonuç, aynı konuyu araştıran *in-vitro*^{210,301,358,359,363} ve *in-vivo*²⁰⁵ çalışmalardan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir. Ancak Peric ve ark.³⁶⁴ tarafından yapılan *in-vitro* araştırmada ve Krithikadatta ve ark.³⁶⁵ tarafından yapılan *in-vivo* araştırmada, CPP-ACFP materyali başlangıç çürüklerinin remineralizasyonu açısından florüre kıyasla anlamlı derecede daha üstün bulunmuştur. Bu tez çalışmasında kontrol grubu olarak %5'lik NaF verniği kullanılmasına karşın bahsedilen araştırmalarda, CPP-ACFP materyalinin daha düşük konsantrasyona sahip %0,05'lik NaF solüsyonu³⁶⁴ ve %0,5'lik NaF solüsyonu³⁶⁵ ile karşılaştırıldığı görülmektedir. Bu bağlamda ilgili araştırmalardan elde edilen sonuçların, bu tez çalışmasının sonuçları ile uyumluluk göstermemesinin, kullanılan NaF materyalinin yapısı ve florür konsantrasyonu bakımından farklı olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, yüksek florür konsantrasyonunun remineralizasyonu artırdığı; aynı zamanda florürlü verniklerin, solüsyonlara kıyasla yapışkan özelliğinden dolayı çürük yüzey ile daha uzun süre temas ettiği ve bu sayede remineralize edici etkisinin daha uzun süre devam ettiği şeklinde yorumlanabilir.

Bu tez çalışması kapsamında ikincil sonuçlar olarak belirlenen bağımsız ve ikili görsel okuma yöntemlerine göre 12 aylık takip periyodu sonunda *split-mouth* tasarım ve ikili değişken bazında yapılan grup içi analizlerde ise tüm çalışma grupları için lezyonların radyografik ilerleme oranları açısından uygulanan materyaller

arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum, kısa takip periyoduna bağlanabilir. Literatürde, arayüz çürüklerinin ilerlemesini saptamada DSR tekniğinin ikili görsel okuma yöntemi karşısında gösterdiği üstün başarının kısa dönem sonuçlar açısından önemli olduğu; buna karşın uzun vadede bu başarının her iki yöntemle de benzer oranlarda elde edilebildiği rapor edilmiştir.¹²⁹ Bu veriler uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu tez çalışmasında, 12 aylık takip periyodu sonunda ikili değişken bazında yapılan ve çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin uygulanan materyallerin kümülatif olarak değerlendirildiği analizlerde; grup içi analizleriyle uyumlu olarak tedavi aşamalarının gerçekleştirilmesi sonrası en düşük ilerleme oranlarının, P₁₁₋₄ ile NaF materyallerinin kombine edilerek uygulandığı lezyonlara ait olduğu saptandı; en yüksek oranda ilerleme ise NaF materyalinin uygulanan lezyonlarda tespit edildi. Bu açıdan materyallerin birbirleri ile olan ilişkileri incelendiğinde kümülatif bazda yapılan analizlerde de arayüz çürüklerinin radyografik ilerleme oranları açısından NaF ile kombine kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyali ve NaF materyali arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılığını korudu. NaF içerikli CPP-ACP materyali ve NaF materyali arasındaki fark da grup içi değerlendirmelerde olduğu gibi kümülatif bazda değerlendirilen analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Buna karşın arayüz lezyonlarının ilerleme oranları açısından NaF ile kombine kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyali ve NaF içerikli CPP-ACP materyali arasındaki fark; kümülatif bazda yapılan analizlerde, grup içi analizlerden farklı olarak istatistiksel anlamlılığını korumadı. Literatürde, başlangıç çürüklerinin tedavisi amacıyla kullanılan P₁₁₋₄ materyalinin CPP-ACP veya CPP-ACFP materyalleri ile karşılaştırıldığı bir klinik çalışmanın bulunmaması kıyaslama yapılmasını engellemektedir. Başlangıç çürüklerini önlemede kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ ve CPP-ACFP materyallerinin etkilerinin farklı parametreler üzerinden karşılaştırıldığı *in-vitro* çalışmalarda ise materyaller arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın bulunmadığını belirten çalışmalar olmakla birlikte^{300,301} P₁₁₋₄ materyalinin daha üstün sonuçlar sergilediğini belirten çalışmalar da mevcuttur.^{358,359,361,362} Literatürde bu konuda klinik bir çalışmanın olmaması ve var olan *in-vitro* çalışmaların tutarsız olması, bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu tez çalışmasında, NaF ile kombine

kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 materyali ve NaF içerikli CPP-ACP materyalinin karşılaştırılmasına dair *split-mouth* ve kümülatif verilerde tutarsız bulgular elde edilmesi, öncelikli olarak kısa takip periyoduna bağlanabilir. Bu bağlamda uzun dönem takipli olacak şekilde planlanan gelecek klinik araştırmaların, bu konuyu aydınlatması açısından faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Literatürde, *split-mouth* tasarımının uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirmede bireyler arası değişkenlik gösteren faktörleri ortadan kaldırdığı ve bu sayede araştırma kapsamına alınan hasta kaynaklı oluşabilecek yanlılığın önüne geçilebileceği rapor edilmiştir.^{320,322} Bu noktada mevcut tez çalışmasında, farklı ajanlar uygulanan çürüklerin ilerlemesini etkileyebileceği düşünülen bireysel faktörleri elimine etmesi açısından *split-mouth* bazda yapılan grup içi analiz sonuçlarının klinik anlamda daha önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Bu tez çalışmasına dâhil edilen hastalara ait çürük riski, çürük lezyonun bulunduğu dişin tipi, çene yerleşimi, diş yüzeyi, lezyon yüzeyinin komşu dişle temas alanı, lezyonun mine ya da dentin dokusunda yer alması ve uygulanan materyal grubu değişkenlerinin, arayüz çürüklerinin DSR’de ilerleme göstermesine olan bağımsız etkilerinin değerlendirildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, uygulanan materyal grubu parametresi istatistiksel olarak anlamlılığını korudu. Elde edilen bulgulara göre; yukarıda verilen sonuçlarla uyumlu olarak P₁₁-4 + NaF materyali uygulanan arayüz çürüklü dişler için lezyonların ilerleme olasılığı, sadece NaF materyali uygulananlara göre 0,44 kat daha az bulundu. Buna karşın diğer bağımsız değişkenler ile arayüz çürüklerinin DSR’de ilerleme göstermesi arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmadı. Bu durum mevcut tez çalışmasında, dâhil edilme kriterlerine uygun olan hastaların, çürüğün ilerlemesini etkileyebileceği düşünülen çürük riski ve lezyon çiftlerinin mine ya da dentin dokusunda bulunması parametrelerine göre kategorize edilmesinin ardından *split-mouth* tasarımlı randomizasyonun gerçekleştirilmesine bağlanabilir. Aynı zamanda *split-mouth* tasarımıyla, katılımcılar arası farklılık gösteren bireysel değişkenlerin dikkate alınmasından dolayı farklı remineralizasyon ajanları için seçilen lezyonlar arasında çürüğün ilerlemesi açısından farklılıklar olabileceği endişesinin ortadan kaldırıldığı kanaatindeyiz.

Bu tez çalışmasında, farklı radyografik inceleme yöntemlerinin arayüz çürüklerinin takibi açısından klinik etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla 12 aylık takip periyodu sonunda lezyonlara ait ilerleme oranlarının, materyal ya da çalışma grubu ayrımı gözetmeksizin kullanılan radyografik yöntem bazında karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgulara göre; DSR yönteminin ilerleme ya da gerileme gösteren çürük lezyonlarını ikili görsel okuma yöntemine kıyasla daha yüksek oranlarda tespit ettiği belirlendi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lezyonlara ait ilerleme oranlarının üçlü ve ikili değişken bazında değerlendirilmesi sonucunda elde edilen verilerin birbirleri ile tutarlılık gösterdiği ve her iki bazda yapılan analizlerde de istatistiksel açıdan yüksek güçte anlamlılık saptandı. Diğer yandan gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliğin değerlendirilmesine ilişkin bulgular incelendiğinde, DSR yöntemi için elde edilen tüm uyum yüzdeleri ve kappa değerlerinin ikili görsel okuma yöntemine göre daha yüksek olduğu belirlendi. Bu bulgular, DSR'nin geleneksel bir radyografik inceleme yöntemi olan ikili görsel okumaya kıyasla arayüz çürüklerinin takibi açısından daha hassas ve daha az subjektif bir yöntem olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda DSR yönteminin, geleneksel radyografi yöntemleri ile karşılaştırıldığında daha tekrar edilebilir sonuçlar verdiği söylenebilir. Bu bulgular, konu ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda elde edilen bulguları destekler niteliktedir.^{128,129,324,356} Martignon ve ark.¹²⁹ DSR tekniğinin kavitasyonsuz arayüz çürüklerinin ilerlemesini saptamada ikili görsel okuma yöntemi karşısında gösterdiği başarının özellikle kısa dönem sonuçlarda belirleyici olduğuna dikkat çekmişlerdir. Paris ve ark. arayüz çürüklerinin takibine ilişkin 2010 yılında yayınlanan 18 ay takipli klinik çalışmalarında¹²⁸ DSR'nin önemini vurgularken; aynı çalışmanın 7 yıllık sonuçlarını sundukları 2020 yılında yayınlanan klinik çalışmalarında³⁴⁴ ise uzun vadeli sonuçlarda ikili görsel okuma yönteminin ilerleme gösteren lezyonların tespiti açısından yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, kavitasyonsuz arayüz çürüklerine ait ilerlemenin kısa vadede radyografik olarak değerlendirilmesinde, geleneksel radyografik okuma yöntemlerinden ziyade DSR tekniği kullanılmasının tedavi planlaması açısından daha doğru bir yaklaşım olacağını düşündürmektedir. Bununla birlikte Paris ve ark.³⁴⁴ uzun dönem sonuç verdikleri çalışmalarında, DSR'nin zaman alıcı bir yöntem olması nedeniyle klinik rutinde yaygın kullanım alanı bulamadığını ve özellikle

takip radyografilerinin alınması sırasında hastaların kullanılan film tutucuları her seferinde farklı ısırabilmesine bağı olarak radyografilerin yanlış yorumlanması açısından DSR yönteminin daha riskli olduğunu öne sürmüşler; bu bağlamda aproksimal çürüklerin ilerlemesinin değerlendirileceği gelecek klinik araştırmalar için başlangıç ve takip radyografilerinin ikili görsel okuma yöntemi ile karşılaştırılmasını önermişlerdir. Buna karşın bu tez çalışmasında, ısırma radyografilerinin alınması aşamasında her hastadan film tutucu ile birlikte silikon ölçü maddesi kullanılarak ısırma kayıtları alındı ve bu kayıtlar, başlangıç radyografisine karşılık gelen bir açılama ile takip radyografileri elde etmek amacıyla kullanıldı. Böylece bahsi geçen araştırmada DSR yöntemine ilişkin öne sürülen olası riskin, bizim çalışmamızda en aza indirildiği düşüncesindeyiz.

Bu tez çalışmasının bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Temel sınırlılık, çürük lezyonlarının ilerlemesini değerlendirmeye yönelik kullanılan yöntemlerin subjektif olmasıdır. Bu durum, radyografik incelemelerde yanlışlığa sebep olmuş olabilir. Bu bağlamda gelecekte yapılacak klinik araştırmalarda, görsel-dokunsal ve radyografik muayene yöntemleri kullanılarak elde edilen bulguların aynı zamanda lazer floresans gibi objektif çürük teşhis yöntemleri ile desteklenmesi faydalı olabilir. Bununla birlikte bu tez çalışmasında; radyografik değerlendirmelerin incelenen radyografiler, çalışma grupları ve uygulanan materyal grupları açısından karşılaştırılan iki farklı araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız ve habersiz olarak gerçekleştirilmesi, standardizasyon sağlamak amacıyla değerlendirmelere başlamadan bir hafta önce tüm radyografik inceleme yöntemleri için kalibrasyon ve eğitim çalışmaları yapılması ve gözlemci içi tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesi için her iki araştırmacının da ilk okumadan 2 hafta sonra her üç yöntem için radyografi okumalarının tamamını tekrarlaması tercih edildi. Böylece bahsedilen kısıtlılık kaynaklı oluşabilecek yanlışlık riskinin en aza indirilmesi hedeflendi. Çalışmanın kappa istatistiği sonuçlarına göre kullanılan tüm radyografik inceleme yöntemleri için belirlenen yüksek uyum gücü, elde edilen bulguların güvenilirliğini desteklemektedir.

Diğer bir sınırlılık, mevcut çalışma kapsamında ağız içerisinde görsel olarak erişimi mümkün olmayan arayüz lezyonlarına ilişkin çürük aktivitesi parametresinin

değerlendirilememiş olmasıdır. Bu doğrultuda bu tez çalışmasına dâhil edilen lezyonların büyük olasılıkla aktif ve inaktif lezyonların bir karışımından oluşması, yüzeyel tabakadan lezyon gövdesine difüzyon yoluyla etki gösteren çürük önleyici ajanların remineralize edici etkisini kısıtlamış olabilir. Bu bağlamda gelecek klinik araştırmalarda yapılacak lezyon bazlı bir çürük aktivite değerlendirmesinin, özellikle kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄'ün başlangıç seviyesindeki arayüz çürüklerine olan etkisi bakımından ortaya koyduğu klinik sonucu anlamada yararlı olabileceği kanaatindeyiz. Diğer yandan literatür incelendiğinde, kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ ile ilgili yapılan sınırlı sayıda klinik araştırmaların bir kısmında, materyalin remineralizasyon kapasitesinin zamana bağlı değişim açısından da değerlendirildiği görülmektedir.^{259,303} Araştırmaların sonuçları, P₁₁₋₄'ün remineralize edici etkisinin esas olarak uygulama sonrası ilk 3 ay içinde meydana geldiğini göstermiştir. Bu bağlamda bu tez çalışmasında, uygulanan materyallerin başlangıç çürüklerini iyileştirme açısından zamana bağlı etkilerinin değerlendirilmemesi, çalışmanın sınırlılığı olarak dikkate alınması gereken bir faktördür. Bununla birlikte mevcut tez çalışmasında, bahsi geçen araştırmalardan farklı olarak ilgili remineralizasyon ajanlarının çocuk hastalara ait arayüz çürükleri üzerine etkisi radyografik olarak değerlendirildi. Bu doğrultuda etik nedenlerle hastalardan, 6 aydan daha kısa aralıklarla takip radyografisi alınmaması kararlaştırıldı. Bir başka sınırlılık ise dişin yüzeyel tabakasında meydana gelen mineral artışının radyografiler aracılığıyla gözlemlenebilirliği açısından mevcut tez çalışmasına ait takip periyodunun kısa olmasıdır. Bu bağlamda uzun takip periyoduna sahip gelecek klinik araştırmaların, bu tez çalışmasının eksik yönlerine ışık tutabileceği kanaatindeyiz. Ek olarak, mevcut tez çalışmasının bir üniversite ortamında ve çocuk hastalar ile yürütülmesi ve bulguların dişin aproksimal yüzeyinde yer alan başlangıç çürüklerine dayanması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Çalışmamız bir bütün olarak ele alındığında; florürlü vernik ile kombine kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁₋₄ materyalinin, başlangıç seviyesindeki kavitasyonsuz arayüz çürüklerinin tedavisinde florür içerikli CPP-ACP vernik ve florürlü vernik materyallerine kıyasla daha etkili olduğu görülmektedir. Bu sonuç, P₁₁₋₄'ün farklı çürük önleyici ajanlar ile kombine edilmesiyle yüzey altı lezyon tabakasında oluşturduğu matriks yapısı üzerine mineral birikiminin daha hızlı

gerçekleştirdiğini göstermekte ve bu doğrultuda materyalin, beyaz nokta lezyonlarının iyileşmesinde kullanılmasının yanı sıra başlangıç arayüz çürüklerinin ilerlemesini durdurmak amacıyla da tercih edilebileceğini akla getirmektedir. Bununla birlikte florür içerikli CPP-ACP verniklerin, kavitasyonsuz arayüz çürüklerinin ilerlemesini önlemede florürlü vernikler ile benzer etkiye sahip olduğu görülmektedir. Bu bağlamda karşılaştırılan materyallerin içeriğinde bulunan florür konsantrasyonlarının iyileştirici etki açısından belirleyici olduğu söylenebilir. Ayrıca materyallerin uygulama formlarının çürük yüzey ile temas süresi üzerinden remineralizasyonu etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir. Diğer taraftan başlangıç mine çürüklerinin yanı sıra radyografik olarak dentinin dış üçlüsünde konumlanan lezyonların da operatif olmayan tedaviler ile yönetilebileceği anlaşılmaktadır. Ayrıca dijital fark radyografisinin, arayüz çürüklerinin teşhisi ve takibi açısından geleneksel radyografik inceleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında daha hassas, daha az subjektif ve daha tekrar edilebilir bir yöntem olduğu görülmekte; bu anlamda gösterdiği başarı özellikle kısa vadede ön plana çıkmaktadır. Fakat bu sonuçların kesinlik gösterebilmesi için daha uzun takip periyoduna sahip klinik ve radyografik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasının sınırları dâhilinde elde edilen bulgulara göre;

- Çalışmanın birincil sonuçları, 12 ayın sonunda lezyonların dijital fark radyografisinde ilerleme göstermesi olarak belirlendi. Bu doğrultuda florürlü vernik ile kombine kullanılan kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 içerikli solüsyonun, başlangıç aşamasındaki kavitasyonsuz arayüz çürüklerinin tedavisinde florür içerikli CPP-ACP vernik ve florürlü vernik materyallerine kıyasla daha etkili olduğu görüldü.
- P₁₁-4 peptidinin farklı çürük önleyici ajanlar ile kombine edildiğinde biyomimetik remineralizasyon kapasitesinin arttığı ve bu açıdan materyalin, başlangıç arayüz çürüklerinin ilerlemesini önlemek amacıyla klinik pratiğinde kullanılabileceği düşünülmektedir.
- Çalışma kapsamında ikincil sonuçlar olarak belirlenen bağımsız ve ikili görsel okuma yöntemlerine göre 12 aylık takip periyodu sonunda yapılan grup içi analizlerde, lezyonların radyografik ilerleme oranları açısından materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Arayüz çürüklerinin ilerlemesini saptamada bağımsız ve ikili görsel okuma yöntemlerinin uzun dönemde daha belirleyici sonuçlar sergileyebileceği kanısına varıldı.
- Florür içerikli CPP-ACP verniklerin, kavitasyonsuz arayüz lezyonlarının ilerlemesini durdurmada florürlü vernikler ile benzer etkiye sahip olduğu görüldü. Bu bağlamda CPP-ACFP içerikli materyallerin uygulama formlarının yanı sıra yapılarına katılan florür konsantrasyonlarının da iyileştirici etki açısından önem teşkil ettiği düşünülmektedir.
- Başlangıç mine çürüklerinin yanı sıra radyografik olarak dentinin dış üçlüsünde konumlanan lezyonların da operatif olmayan tedaviler ile yönetilebileceği sonucuna varıldı. Bu sonuç, radyografide saptanan dentin seviyesindeki arayüz çürüklerinin kavitasyon içermediği durumlarda geleneksel restoratif yaklaşım yerine koruyucu yaklaşım

tercih edilerek iyileşmelerine şans verilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

- Ek olarak dijital fark radyografisinin, arayüz çürüklerinin teşhisi ve takibi açısından geleneksel radyografik inceleme yöntemlerine kıyasla daha hassas sonuç verdiği belirlendi. Ancak bu açıdan gösterdiği başarının özellikle kısa vadede ön plana çıkmış olabileceği düşünülmektedir.
- Bununla birlikte çalışma kapsamında elde edilen tüm bu sonuçların kesinlik gösterebilmesi ve çocuk diş hekimliği açısından klinik pratiğine adapte edilebilmesi için daha uzun takip süreli ve daha kapsamlı klinik ve radyografik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

KENDİLİĞİNDEN BİRLEŞEN PEPTİDLERİN KAVİTASYONSUZ ARAYÜZ ÇÜRÜK LEZYONLARININ İLERLEMESİNE ETKİSİ: RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA

Amaç: Bu çalışmanın amacı, florürlü vernikle kombine edilen kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4 solüsyonunun (Curodont™ Repair) kaviteyonsuz arayüz çürüklerinin ilerlemesine etkisinin sodyum florür (NaF) içerikli kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) vernik (MI Varnish™) ve NaF içerikli vernik (Profluorid® Varnish) materyalleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu randomize kontrollü, çift kör, bölünmüş ağız tasarımlı çalışmaya yaşları 7-13 arasında değişen ve ağızda iki adet kaviteyonsuz arayüz çürüğü bulunan 150 hastaya ait 300 adet daimi azı dişi dâhil edildi. Arayüz çürüklerinin saptanmasında kullanılan radyografik muayene sonucu E1 (minenin dış yarısında radyolüensi), E2 (minenin iç yarısında radyolüensi) ve D1 (dentinin dış üçlüsünde radyolüensi) seviyesindeki arayüz lezyonları araştırma kapsamına alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastalar, her grupta 50 birey olacak şekilde üç ana gruba ayrıldıktan sonra her hastada bulunan arayüz lezyonları, uygulanacak ajana göre iki alt gruba ayrıldı: Grup 1; P₁₁-4+NaF/NaF, Grup 2; P₁₁-4+NaF/CPP-ACP+NaF, Grup 3; CPP-ACP+NaF/NaF. Bu bağlamda P₁₁-4+NaF kombinasyonu deney 1, CPP-ACP+NaF vernik uygulaması deney 2, NaF vernik uygulaması ise kontrol grubu olarak belirlendi. Klinik uygulamalar sonrası 6. ve 12. aylarda deney 1 ve kontrol lezyonlarına Profluorid® Varnish uygulaması, deney 2 lezyonlarına ise MI Varnish™ uygulaması tekrarlandı. 12 ayın sonunda lezyonlar radyografik olarak bağımsız görsel okuma, ikili görsel okuma ve dijital fark radyografisi (DSR) yöntemleri ile değerlendirildi. Çalışmanın birincil sonuçları, 12 ayın sonunda lezyonların DSR’de ilerleme göstermesi olarak belirlendi. Çalışma kapsamında yapılan tüm radyografik değerlendirmeler, körleştirilmiş iki farklı araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız ve habersiz olarak gerçekleştirildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi ($\alpha=0,05$).

Bulgular: Çalışmanın DSR sonuçları incelendiğinde; Grup 1'deki hastalardan sadece kontrol (NaF) lezyonu ilerleyenlerin oranı %32, sadece deney 1 (P₁₁-4+NaF) lezyonu ilerleyenlerin oranı ise %10,6 olarak belirlendi ($p=0,041$). Grup 2'deki hastalardan sadece deney 1 (P₁₁-4+NaF) lezyonu ilerleyenlerin oranı %8,5, sadece deney 2 (CPP-ACP+NaF) lezyonu ilerleyenlerin oranı ise %27,6 olarak belirlendi ($p=0,049$). Grup 3'teki hastalardan sadece kontrol (NaF) lezyonu ilerleyenlerin oranı %27,1, sadece deney 2 (CPP-ACP+NaF) lezyonu ilerleyenlerin oranı ise %20,8 olarak belirlendi ($p=0,678$). Bağımsız ve ikili görsel okuma sonuçlarına göre tüm gruplar için lezyonların ilerleme oranları açısından materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bununla birlikte uygulanan materyal fark etmeksizin değerlendirilen D1 seviyesindeki 65 lezyondan 9'unda çürüğün E2 seviyesine gerilediği gözlemlendi. Farklı değerlendirme yöntemlerine göre lezyonların ilerleme oranları karşılaştırıldığında, DSR'nin ilerleme veya gerileme gösteren çürük lezyonlarını ikili görsel okumaya kıyasla daha yüksek oranda tespit ettiği belirlendi ($p<0,001$). Ayrıca gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirliğin değerlendirilmesine ilişkin bulgular incelendiğinde, DSR yöntemi için elde edilen kappa değerlerinin (0,86-0,89) bağımsız ve ikili görsel okuma yöntemlerine (0,72-0,86) göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Florürlü vernikle kombine kullanılan P₁₁-4 içerikli solüsyonun, başlangıç seviyesindeki kavitasjonsuz arayüz çürüklerinin tedavisinde florür içerikli CPP-ACP vernik ve florürlü vernik materyallerine kıyasla daha etkili olduğu görüldü. Florürlü CPP-ACP verniğinin ise florürlü verniklere benzer etki gösterdiği gözlemlendi. Ayrıca arayüz çürüklerinin kısa vadeli takibinde dijital fark radyografisi kullanılmasının geleneksel yöntemlere göre daha hassas sonuç verdiği belirlendi.

Anahtar kelimeler: Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4, CPP-ACFP, florürlü vernik, arayüz çürüğü, dijital fark radyografisi

SUMMARY

EFFECT OF SELF-ASSEMBLING PEPTIDES ON THE PROGRESSION OF NON-CAVITATED PROXIMAL CARIES: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Objective: The aim of this study is to evaluate the efficacy of self-assembling peptide P₁₁-4 solution (Curodont™ Repair) combined with fluoride varnish on the progression of non-cavitated proximal caries compared to casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) with fluoride varnish (MI Varnish™) and sodium fluoride (NaF) varnish (Profluorid® Varnish).

Materials and Methods: This randomized controlled, double-blinded, split-mouth clinical trial included 300 permanent molars belonging to 150 children, aged between 7 to 13 years old, who had two non-cavitated proximal carious lesions radiographically extending into either the outer half of the enamel (E1), the inner half of the enamel (E2) or the outer third of the dentin (D1). First, the subjects were randomly allocated to three main groups with 50 individuals in each. Then the carious lesions belonging to each subject were randomly assigned to two subgroups based on different treatment agents used: Group 1; P₁₁-4+NaF/NaF, Group 2; P₁₁-4+NaF/CPP-ACP+NaF, Group 3; CPP-ACP+NaF/NaF. Accordingly, test 1 lesions received P₁₁-4+NaF combination, test 2 lesions received CPP-ACP+NaF varnish, and control lesions received NaF varnish alone. At the 6th and 12th months after the clinical applications, Profluorid® Varnish application was repeated for test 1 and control lesions, and MI Varnish™ application was repeated for test 2 lesions. At the end of the 12 months, carious lesion progression status was evaluated radiographically, by using independent visual reading, pair-wise visual reading, and digital subtraction radiography (DSR) methods. The primary outcome of the study was the assessment of lesion progression by DSR, at 12th month. All radiographic evaluations were performed by two blinded observers. The data were statistically analyzed ($\alpha=0.05$).

Results: Based on the DSR results of this study, within Group 1, only control (NaF) lesion progressed in 32% of the patients, whereas only test 1 (P₁₁-4+NaF) lesion progressed in 10.6% of the patients ($p=0.041$). Among Group 2, only test 1 (P₁₁-4+NaF) lesion progressed in 8.5% of the patients, while only test 2 (CPP-ACP+NaF) lesion progressed in 27.6% of the patients ($p=0.049$). Within Group 3, only test 2 (CPP-ACP+NaF) lesion progressed in 20.8% of the patients, whereas only control (NaF) lesion progressed in 27.1% of the patients ($p=0.678$). According to independent and pair-wise visual reading results, for all groups, there were no significant differences between the materials in terms of their effect on the progression rates of the lesions ($p>0.05$). However, regardless of the material used, it was observed that in 9 of 65 lesions had regressed from stage D1 to E2. When the lesion progression rates measured with different assessment methods were compared, it was determined that DSR detected the lesion progression or regression at a higher rate than pair-wise visual reading ($p<0.001$). Furthermore, both inter- as well as intra-rater reliability of the obtained kappa values were higher for DSR (0.86-0.89), compared to independent and pair-wise visual readings (0.72-0.86).

Conclusion: This study has shown that P₁₁-4 solution in combination with fluoride varnish is more effective compared to both fluoride containing CPP-ACP and fluoride varnishes, for the treatment of initial, non-cavitated proximal caries. It was also assessed that fluoride containing CPP-ACP varnish has similar effect as fluoride varnish alone. In addition, it was determined that digital subtraction radiography in the short-term follow-up of proximal caries is a more sensitive technique, when compared to conventional methods.

Key words: Self-assembling peptide P₁₁-4, CPP-ACFP, fluoride varnish, proximal caries, digital subtraction radiography

KAYNAKLAR

1. Petersen PE. The world oral health report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO global oral health programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31(Suppl. 1):3-23.
2. Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray C, Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res* 2015;94(5):650-658.
3. Murdoch-Kinch CA, McLean ME. Minimally invasive dentistry. *J Am Dent Assoc* 2003;134(1):87-95.
4. Kidd E, editor. Clinical and histological features of carious lesions. Kaynak: Essentials of dental caries: the disease and its management. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005:22.
5. Yıkılğan İ, Kılıç HS. Diş çürüğü ve diş sert dokuları. *Türkiye Klinikleri J Restor Dent-Special Topics*. 2016;2(1):5-8.
6. Featherstone JD. Remineralization, the natural caries repair process--the need for new approaches. *Adv Dent Res* 2009;21(1):4-7.
7. Do Valle D, Ekstrand KR. The fate of approximal lesions in young adults during an 8–12-year period: a radiographic examination. *Caries Res* 1999;33:228.
8. Akbari M, Zarch HH, Movagharipour F, Ahrari F. A pilot study of a modified radiographic technique for detecting early proximal cavities. *Caries Res* 2013;47(6):612-616.
9. Marinho VC. Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *Eur Arch of Paediatr Dent* 2009;10(3):183-191.
10. Pitts NB. Are we ready to move from operative to non-operative/preventive treatment of dental caries in clinical practice? *Caries Res* 2004;38(3):294-304.
11. Schmidlin P, Zobrist K, Attin T, Wegehaupt F. In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix proteins or self-assembling peptides. *J Appl Oral Sci* 2016;24(1):31-36.
12. Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoekkel J, Splieth CH. Treatment of carious lesions using self-assembling peptides. *Adv Dent Res* 2018;29(1):42-47.
13. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide. *J Dent Res* 2017;96(7):790-797.
14. Kirkham J, Firth A, Vernals D, et al. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *J Dent Res* 2007;86(5):426-430.
15. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197-2223.
16. Schwendicke F. Contemporary concepts in carious tissue removal: a review. *J Esthet Restor Dent* 2017;29(6):403-408.
17. Evans RW, Lo EC, Darvell BW. Determinants of variation in dental caries experience in primary teeth of Hong Kong children aged 6-8 years. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21(1):1-3.

18. Werneck RI, Mira MT, Trevilatto PC. A critical review: an overview of genetic influence on dental caries. *Oral Dis* 2010;16(7):613-623.
19. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007;369(9555):51-59.
20. Zero DT. Dental caries process. *Dent Clin North Am* 1999;43(4):635-664.
21. Harris JC, Coley-Smith A. An overview of dental care for the young patient: 2. early diagnosis. *Dent Update* 1998;25(3):116-123.
22. Konig KG. Dental morphology in relation to caries resistance with special reference to fissures as susceptible areas. *J Dent Res* 1963;2:461-476.
23. Newbrun E. Dental research: problems, progress, and prognosis. *J Dental Res* 1989;68(10):1377-1378.
24. Pinkham J, Casamassimo P, Fields H, Mc Tigue D, Nowak A. Pediatric dentistry infancy through adolescence. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999:174-176.
25. Jegier M, Smalc A, Jegier A. Selected dental concerns in sports medicine. *Medicina Sportiva*. 2005;9(2):53-59.
26. Mellberg JR, Ripa LW. Fluorides in preventive dentistry: theory and clinical applications. Chicago: Quintessence Publishing Co.; 1983.
27. Shetty NS, Tandon S. Prevalence of dental caries as related to risk factors in schoolchildren of South Kanara. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 1988;6(1):30-37.
28. Gupta A, Tewari A, Chawla HS. Relationship of dental caries and diet--an epidemiological study in Andhra Pradesh. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 1988;6(1):1-11.
29. Kalsbeek H, Verrips GH. Consumption of sweet snacks and caries experience of primary school children. *Caries Res* 1994;28(6):477-483.
30. Szpunar SM, Eklund SA, Burt BA. Sugar consumption and caries risk in schoolchildren with low caries experience. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995;23(3):142-146.
31. Radford JR, Ballantyne HM, Nugent ZJ, et al. Does social deprivation in 1, 2, 3 and 4-year-old Scottish infants influence the frequency isolation of caries-associated micro-organisms? *J Dent* 2001;29(5):325-332.
32. Beighton D. The complex oral microflora of high-risk individuals and groups and its role in the caries process. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005;33(4):248-255.
33. Kidd EA, Fejerskov O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *J Dent Res* 2004;83 Spec No C:C35-38.
34. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health* 2006;6(Suppl. 1):14.
35. Harris R, Nicoll AD, Adair PM, Pine CM. Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community Dent Health* 2004;21(Suppl. 1):71-85.
36. Caufield PW, Griffen AL. Dental caries. An infectious and transmissible disease. *Pediatr Clin North Am* 2000;47(5):1001-1019.
37. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res* 2004;38(3):182-191.

38. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev* 1986;50(4):353-380.
39. Fejerskov O, Kidd E. Dental caries: the disease and its clinical management. 2nd ed. UK: Blackwell Munksgaard; 2008:3-8.
40. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001;85(2):162-169.
41. van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *J Dent Res* 1994;73(3):672-681.
42. Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Ecder T, Yildiz A, Ark E. Stimulated salivary flow rate in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 2002;91(2):210-214.
43. Bardow A, Lagerlöf F, Nauntofte B, Tenovuo J. Dental caries in a biological context: the role of saliva. Kaynak: Fejerskov O, Kidd E. Dental caries: the disease and its clinical management. Copenhagen, Denmark: Blackwell Munksgaard; 2003:189-209.
44. Mandel ID. Relation of saliva and plaque to caries. *J Dent Res* 1974;53(2):246-266.
45. Vratsanos SM, Mandel ID. Polyamines of dental plaque in caries-resistant vs. caries-susceptible adults. *J Dent Res* 1985;64(3):422-424.
46. Kleinberg I, Craw D, Komiyama K. Effect of salivary supernatant on the glycolytic activity of the bacteria in salivary sediment. *Arch Oral Biol* 1973;18(7):787-798.
47. Dodds MW, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005;33(3):223-233.
48. Hyyppä T, Karhuvaara L, Tenovuo J, Lumikari M, Vilja P. Antimicrobial factors in whole saliva of human infants: a longitudinal study. *Pediatr Dent* 1989;11(1):30-36.
49. Seow WK. Biological mechanisms of early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;26(Suppl. 1):8-27.
50. Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of dental caries. Chicago: Quintessence Publishing Co.; 2000:179-247.
51. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *J Can Dent Assoc* 2003;69(11):722-724.
52. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent* 2003;28(1):47-52.
53. Chow LC, Vogel GL. Enhancing remineralization. Management Alternatives for the Carious Lesion, Proceedings from the International Symposium, Charleston, South Carolina, September 15-17, 2000, p.27-38.
54. Gray JA. Kinetics of the dissolution of human dental enamel in acid. *J Dent Res* 1962;41:633-645.
55. Cury JA, Tenuta LM. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Braz Oral Res* 2009;23(Suppl. 1):23-30.
56. Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, et al. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine* 2016;11:4743-4763.
57. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ (eds). Enamel. Kaynak: Oral anatomy, histology and embryology. 3rd ed. UK: Mosby Ltd.; 2002:101-118.

58. Featherstone JD. Dental caries: a dynamic disease process. *Austr Dent J* 2008;53(3):286-291.
59. Bratthall D, Hansel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? *Eur J Oral Sci* 1996;104[4(Pt. 2)]:416-422.
60. Lo EC, Schwarz E, Wong MC. Arresting dentine caries in Chinese preschool children. *Int J Paediatr Dent* 1998;8(4):253-260.
61. Altenburger MJ, Gmeiner B, Hellwig E, Wrbas KT, Schirrmeister JF. The evaluation of fluorescence changes after application of casein phosphopeptides (CPP) and amorphous calcium phosphate (ACP) on early carious lesions. *Am J Dent* 2010;23(4):188-192.
62. Divaris K, Preisser JS, Slade GD. Surface-specific efficacy of fluoride varnish in caries prevention in the primary dentition: results of a community randomized clinical trial. *Caries Res* 2013;47(1):78-87.
63. Goldberg M, Septier D, Lecolle S, et al. Dental mineralization. *Int J Dev Biol* 1995;39(1):93-110.
64. Kirkham J, Zhang J, Brookes SJ, et al. Evidence for charge domains on developing enamel crystal surfaces. *J Dent Res* 2000;79(12):1943-1947.
65. Brookes SJ, Kirkham J, Shore RC, Wood SR, Slaby I, Robinson C. Amelin extracellular processing and aggregation during rat incisor amelogenesis. *Arch Oral Biol* 2001;46(3):201-208.
66. Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. *Nat Nanotechnol* 2010;5(8):565-569.
67. Carneiro KM, Zhai H, Zhu L, et al. Amyloid-like ribbons of amelogenins in enamel mineralization. *Sci Rep* 2016;6:23105.
68. Hwang J, Jeong Y, Park JM, Lee KH, Hong JW, Choi J. Biomimetics: forecasting the future of science, engineering, and medicine. *Int J Nanomedicine* 2015;10:5701-5713.
69. Cao CY, Mei ML, Li QL, Lo EC, Chu CH. Methods for biomimetic remineralization of human dentine: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2015;16(3):4615-4627.
70. Hara AT, Zero DT. The caries environment: saliva, pellicle, diet, and hard tissue ultrastructure. *Dent Clin North Am* 2010;54(3):455-467.
71. Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. 9th ed. St. Louis, USA: Elsevier; 2018:70-94.
72. Ten Cate JM, Featherstone JDB. Physicochemical aspects of fluoride enamel interactions. Kaynak: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA (eds). Fluoride in dentistry. 2nd ed. Copenhagen, Munksgaard; 1996:252-269.
73. Roberson TM, Heymann HO, Swift EJ. Sturdevant's art and science of operative dentistry. 5th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2006:17-64.
74. Cengiz T. Endodonti. 4th ed. İzmir: Barış Yayınları; 1996.
75. Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, Shore RC (eds). Chemistry of mature enamel. Kaynak: Dental enamel formation to destruction. Florida: CRC Pres.; 1995:167-187.
76. Thylstrup A, Fejerskov O (eds). Clinical and pathological features of dental caries. Kaynak: Textbook of clinical cariology. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1994:111-157.
77. Benson P. Evaluation of white spot lesions on teeth with orthodontic brackets. *Semin Orthod* 2008;14(3):200-208.

78. Pinkham J, Casamassimo P, Fields H, McTigue D, Nowak A. Pediatric dentistry: infancy through adolescence. 4th ed. Missouri, USA: Elsevier Saunders; 2005:199-203.
79. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood SR, Kirkham J. The chemistry of enamel caries. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11(4):481-495.
80. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc* 2000;131(7):887-899.
81. Tantradi P, Sreenivasan V, Kadaganche H. Role of bitewing in enhancing the assessment of DMFS index in a group of Indian adolescents. *Indian J Dent Res* 2010;21(2):266-269.
82. Silverstone LM. Structure of carious enamel, including the early lesion. *Oral Sci Rev* 1973;3:100-160.
83. Holmgren CJ, Roux D, Domejean S. Minimal intervention dentistry: part 5. Atraumatic restorative treatment (ART)--a minimum intervention and minimally invasive approach for the management of dental caries. *Br Dent J* 2013;214(1):11-18.
84. Larsen MJ. Chemical events during tooth dissolution. *J Dent Res* 1990;69:575-580.
85. Becker MR, Paster BJ, Leys EJ, et al. Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *J Clin Microbiol* 2002;40(3):1001-1009.
86. Iijima Y, Takagi O, Ruben J, Arends J. In vitro remineralization of in vivo and in vitro formed enamel lesions. *Caries Res* 1999;33(3):206-213.
87. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3). *J Clin Pediatr Dent* 2004;28(3):203-214.
88. LeGeros R, editor. Calcium phosphates in dental calculus and dental caries. Kaynak: Calcium phosphates in oral biology and medicine. Basel: Karger; 1991:130-153.
89. Kotsanos N, Darling AI. Influence of post-eruptive age of enamel on its susceptibility to artificial caries. *Caries Res* 1991;25(4):241-250.
90. ten Cate JM. Remineralization of caries lesions extending into dentin. *J Dent Res* 2001;80(5):1407-1411.
91. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res* 2001;80(12):2066-2070.
92. Ritter AV, Eidson RS, Donovan TE. Dental caries: etiology, clinical characteristics, risk assessment, and management. Kaynak: Heymann HO, Swift EJ, Ritter AV. Sturdevant's art and science of operative dentistry. 6th ed. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2012:41-89.
93. Mazzoni A, Tjaderhane L, Checchi V, et al. Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability. *J Dent Res* 2015;94(2):241-251.
94. Lee YL, Liu J, Clarkson BH, Lin CP, Godovikova V, Ritchie HH. Dentin-pulp complex responses to carious lesions. *Caries Res* 2006;40(3):256-264.
95. Magloire H, Bouvier M, Joffre A. Odontoblast response under carious lesions. *Proc Finn Dent Soc* 1992;88(Suppl. 1):257-274.

96. Arnold WH, Konopka S, Gaengler P. Qualitative and quantitative assessment of intratubular dentin formation in human natural carious lesions. *Calcif Tissue Int* 2001;69(5):268-273.
97. Bjorndal L, Mjor IA. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 4: Dental caries--characteristics of lesions and pulpal reactions. *Quintessence Int* 2001;32(9):717-736.
98. Kidd EA, Banerjee A, Ferrier S, Longbottom C, Nugent Z. Relationships between a clinical-visual scoring system and two histological techniques: a laboratory study on occlusal and approximal carious lesions. *Caries Res* 2003;37(2):125-129.
99. Harris NO, Christen AG. Primary preventive dentistry. 4th ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1995:95-125.
100. Dodds MW, Suddick RP. Caries risk assessment for determination of focus and intensity of prevention in a dental school clinic. *J Dent Educ* 1995;59(10):945-956.
101. Lussi A. Comparison of different methods for the diagnosis of fissure caries without cavitation. *Caries Res* 1993;27(5):409-416.
102. Hayes M, Allen E, da Mata C, McKenna G, Burke F. Minimal intervention dentistry and older patients part 2: minimally invasive operative interventions. *Dent Update*. 2014;41(6):500-505.
103. Banerjee A. Minimal intervention dentistry: part 7. Minimally invasive operative caries management: rationale and techniques. *Br Dent J* 2013;214(3):107-111.
104. Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Res* 1999;33(4):252-260.
105. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Res* 2008;42(6):409-418.
106. Amaechi BT. Emerging technologies for diagnosis of dental caries: The road so far. *J Appl Phys* 2009;105(10):102047.
107. Ekstrand KR, Ricketts DN, Kidd EA. Reproducibility and accuracy of three methods for assessment of demineralization depth of the occlusal surface: an in vitro examination. *Caries Res* 1997;31(3):224-231.
108. McComb D, Tam LE. Diagnosis of occlusal caries: Part I. Conventional methods. *J Can Dent Assoc* 2001;67(8):454-457.
109. Ismail AI, Sohn W, Tellez M, et al. The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007;35(3):170-178.
110. Shivakumar K, Prasad S, Chandu G. International Caries Detection and Assessment System: A new paradigm in detection of dental caries. *J Conserv Dent* 2009;12(1):10-16.
111. Rimmer PA, Pitts NB. Temporary elective tooth separation as a diagnostic aid in general dental practice. *Br Dent J* 1990;169(3-4):87-92.
112. Mialhe FL, Pereira AC, Pardi V, de Castro Meneghim M. Comparison of three methods for detection of carious lesions in proximal surfaces versus direct visual examination after tooth separation. *J Clin Pediatr Dent* 2003;28(1):59-62.

113. Hintze H, Wenzel A, Danielsen B, Nyvad B. Reliability of visual examination, fibre-optic transillumination, and bite-wing radiography, and reproducibility of direct visual examination following tooth separation for the identification of cavitated carious lesions in contacting approximal surfaces. *Caries Res* 1998;32(3):204-209.
114. Gomez SS, Basili CP, Emilson CG. A 2-year clinical evaluation of sealed noncavitated approximal posterior carious lesions in adolescents. *Clin Oral Investig* 2005;9(4):239-243.
115. Novaes TF, Matos R, Raggio DP, Braga MM, Mendes FM. Children's discomfort in assessments using different methods for approximal caries detection. *Braz Oral Res* 2012;26(2):93-99.
116. De Araujo FB, Rosito DB, Toigo E, dos Santos CK. Diagnosis of approximal caries: radiographic versus clinical examination using tooth separation. *Am J Dent* 1992;5(5):245-248.
117. Wenzel A, Fejerskov O, Kidd E, Joyston-Bechal S, Groeneveld A. Depth of occlusal caries assessed clinically, by conventional film radiographs, and by digitized, processed radiographs. *Caries Res* 1990;24(5):327-333.
118. Hintze H, Wenzel A. A two-film versus a four-film bite-wing examination for caries diagnosis in adults. *Caries Res* 1999;33(5):380-386.
119. Kidd E, Nyvad B. Clinical and radiographical diagnosis. Kaynak: Fejerskov O, Kidd E, eds. Dental caries: the disease and its clinical management. UK: Blackwell Munksgaard; 2003:111-127.
120. Dove SB. Radiographic diagnosis of dental caries. *J Dent Educ* 2001;65(10):985-990.
121. van der Stelt PF. Principles of digital imaging. *Dent Clin North Am* 2000;44(2):237-248.
122. Harorlı A. Ağız, diş ve çene radyolojisi. 2nd ed. Erzurum: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014:191-205.
123. Versteeg CH, Sanderink GC, van der Stelt PF. Efficacy of digital intra-oral radiography in clinical dentistry. *J Dent* 1997;25(3-4):215-224.
124. Webber RL, Ruttimann UE, Grondahl HG. X-ray image subtraction as a basis for assessment of periodontal changes. *J Periodontal Res* 1982;17(5):509-511.
125. Gröndahl HG, Gröndahl K, Webber RL. A digital subtraction technique for dental radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55(1):96-102.
126. Wenzel A, Anthonisen PN, Juul MB. Reproducibility in the assessment of caries lesion behaviour: a comparison between conventional film and subtraction radiography. *Caries Res* 2000;34(3):214-218.
127. Eberhard J, Hartman B, Lenhard M, Mayer T, Kocher T, Eickholz P. Digital subtraction radiography for monitoring dental demineralization. An in vitro study. *Caries Res* 2000;34(3):219-224.
128. Paris S, Hopfenmuller W, Meyer-Lueckel H. Resin infiltration of caries lesions: an efficacy randomized trial. *J Dent Res* 2010;89(8):823-826.
129. Martignon S, Ekstrand KR, Gomez J, Lara JS, Cortes A. Infiltrating/sealing proximal caries lesions: a 3-year randomized clinical trial. *J Dent Res* 2012;91(3):288-292.

130. Meyer-Lueckel H, Bitter K, Paris S. Randomized controlled clinical trial on proximal caries infiltration: three-year follow-up. *Caries Res* 2012;46(6):544-548.
131. Schlee M, Schad T, Koch JH, Cattin PC, Rathe F. Clinical performance of self-assembling peptide P(11) -4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. *J Investig Clin Dent* 2018;9(1).
132. Pretty IA. Caries detection and diagnosis: novel technologies. *J Dent* 2006;34(10):727-739.
133. Pitts NB, Ismail AI, Martignon S, Ekstrand K, Douglas GAV, Longbottom C. ICCMS™ guide for practitioners and educators. Available at: <https://www.iccms-web.com/content/iccms-usage/clinical-practice>. Accessed Jan 27, 2021.
134. Anusavice KJ. Present and future approaches for the control of caries. *J Dent Educ* 2005;69(5):538-554.
135. Holmen L, Mejare I, Malmgren B, Thylstrup A. The effect of regular professional plaque removal on dental caries in vivo. A polarized light and scanning electron microscope study. *Caries Res* 1988;22(4):250-256.
136. Peker K, Bermek G. Diş çürüklerinin etiyolojisinde ve önlenmesinde fermente olabilen karbonhidratların önemi. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2008;42(3-4):1-9.
137. Attin R, Tuna A, Attin T, Brunner E, Noack MJ. Efficacy of differently concentrated chlorhexidine varnishes in decreasing Mutans streptococci and lactobacilli counts. *Arch Oral Biol* 2003;48(7):503-509.
138. Walsh TF, Unsal E, Davis LG, Yilmaz O. The effect of irrigation with chlorhexidine or saline on plaque vitality. *J Clin Periodontol* 1995;22(3):262-264.
139. de Amorim RG, Leal SC, Bezerra AC, de Amorim FP, de Toledo OA. Association of chlorhexidine and fluoride for plaque control and white spot lesion remineralization in primary dentition. *Int J Paediatr Dent* 2008;18(6):446-451.
140. Schaeken MJ, Keltjens HM, Van Der Hoeven JS. Effects of fluoride and chlorhexidine on the microflora of dental root surfaces and progression of root-surface caries. *J Dent Res* 1991;70(2):150-153.
141. McCoy LC, Wehler CJ, Rich SE, Garcia RI, Miller DR, Jones JA. Adverse events associated with chlorhexidine use: results from the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Am Dent Assoc* 2008;139(2):178-183.
142. Ehrlich H, Koutsoukos PG, Demadis KD, Pokrovsky OS. Principles of demineralization: modern strategies for the isolation of organic frameworks. Part II. Decalcification. *Micron* 2009;40(2):169-193.
143. Rethman MP, Beltrán-Aguilar ED, Billings RJ, et al. Nonfluoride caries-preventive agents: executive summary of evidence-based clinical recommendations. *J Am Dent Assoc* 2011;142(9):1065-1071.
144. Hutton WL, Linscott BW, Williams DB. The Brantford fluorine experiment. Interim report after five years of water fluoridation. *Can J Public Health* 1951;42(3):81-87.
145. Moi GP, Tenuta LM, Cury JA. Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. *Braz Dent J* 2008;19(2):91-96.

146. Groeneveld A, Van Eck AA, Backer Dirks O. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? *J Dent Res* 1990;69:751-755.
147. Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:1-4.
148. Uçar Gündoğar Z, Yıldız E. Diş hekimliğinde fluoridler. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Dent-Special Topics*. 2015;1(1):111-117.
149. Biesbrock AR, Gerlach RW, Bollmer BW, Faller RV, Jacobs SA, Bartizek RD. Relative anti-caries efficacy of 1100, 1700, 2200, and 2800 ppm fluoride ion in a sodium fluoride dentifrice over 1 year. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001;29(5):382-389.
150. Tavss EA, Mellberg JR, Joziak M, Gambogi RJ, Fisher SW. Relationship between dentifrice fluoride concentration and clinical caries reduction. *Am J Dent* 2003;16(6):369-374.
151. Jardim JJ, Pagot MA, Maltz M. Artificial enamel dental caries treated with different topical fluoride regimes: an in situ study. *J Dent* 2008;36(6):396-401.
152. Ogard B, Seppä L, Rølla G. Professional topical fluoride applications--clinical efficacy and mechanism of action. *Adv Dent Res* 1994;8(2):190-201.
153. Mishra P, Fareed N, Battur H, Khanagar S, Bhat MA, Palaniswamy J. Role of fluoride varnish in preventing early childhood caries: A systematic review. *Dent Res J* 2017;14(3):169-176.
154. Brown JP, Dodds MW. Dental caries and associated risk factors. Kaynak: Cappelli D, Mobley C, eds. Prevention in clinical oral health care. St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2007:45-55.
155. Chu CH, Lo EC. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. *J Dent* 2008;36(6):387-391.
156. Peng JJ, Botelho MG, Matinlinna JP. Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *J Dent* 2012;40(7):531-541.
157. Zhi QH, Lo EC, Kwok AC. An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Aust Dent J* 2013;58(1):50-56.
158. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013;12:4.
159. Rodrigues JA, Lussi A, Seemann R, Neuhaus KW. Prevention of crown and root caries in adults. *Periodontol 2000* 2011;55(1):231-249.
160. Hedberg M, Hasslöf P, Sjöström I, Twetman S, Stecksén-Blicks C. Sugar fermentation in probiotic bacteria--an in vitro study. *Oral Microbiol Immunol* 2008;23(6):482-485.
161. Murthykumar K. The impact of milk with xylitol on dental caries: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2013;5(9):178-180.
162. Janakiram C, Deepan Kumar CV, Joseph J. Xylitol in preventing dental caries: A systematic review and meta-analyses. *J Nat Sci Biol Med* 2017;8(1):16-21.
163. Maguire A, Rugg-Gunn AJ. Xylitol and caries prevention--is it a magic bullet? *Br Dent J* 2003;194(8):429-436.

164. Steinberg LM, Odusola F, Mandel ID. Remineralizing potential, antiplaque and antigingivitis effects of xylitol and sorbitol sweetened chewing gum. *Clin Prev Dent* 1992;14(5):31-34.
165. Söderling E, Isokangas P, Pienihäkkinen K, Tenovuo J. Influence of maternal xylitol consumption on acquisition of mutans streptococci by infants. *J Dent Res* 2000;79(3):882-887.
166. Gaffar A, Blake-Haskins JC, Sullivan R, Simone A, Schmidt R, Saunders F. Cariostatic effects of a xylitol/NaF dentifrice in vivo. *Int Dent J* 1998;48(1):32-39.
167. van der Hoeven JS. Cariogenicity of disaccharide alcohols in rats. *Caries Res* 1980;14(2):61-66.
168. Imfeld TN, editor. Non-nutritive sweeteners, sugar substitutes, and confectionery products. Kaynak: Identification of low caries risk dietary components. Basel: Karger; 1983:117-141.
169. Takatsuka T, Exterkate RA, ten Cate JM. Effects of Isomalt on enamel de- and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study. *Clin Oral Investig* 2008;12(2):173-177.
170. Hayes ML, Roberts KR. The breakdown of glucose, xylitol and other sugar alcohols by human dental plaque bacteria. *Arch Oral Biol* 1978;23(6):445-451.
171. Birkhed D, Edwardsson S, Kalfas S, Svensäter G. Cariogenicity of sorbitol. *Swed Dent J* 1984;8(3):147-154.
172. Roberts MW, Wright JT. Nonnutritive, low caloric substitutes for food sugars: clinical implications for addressing the incidence of dental caries and overweight/obesity. *Int J Dent* 2012;2012:625701.
173. Runnel R, Mäkinen KK, Honkala S, et al. Effect of three-year consumption of erythritol, xylitol and sorbitol candies on various plaque and salivary caries-related variables. *J Dent* 2013;41(12):1236-1244.
174. Moore JP, Le NT, Brandt WF, Driouich A, Farrant JM. Towards a systems-based understanding of plant desiccation tolerance. *Trends Plant Sci* 2009;14(2):110-117.
175. Yoo S, Murata RM, Duarte S. Antimicrobial traits of tea- and cranberry-derived polyphenols against *Streptococcus mutans*. *Caries Res* 2011;45(4):327-335.
176. Ferrazzano GF, Amato I, Ingenito A, Zarrelli A, Pinto G, Pollio A. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review. *Molecules* 2011;16(2):1486-1507.
177. Gupta D, Bhaskar DJ, Gupta RK, et al. Effect of *Terminalia chebula* extract and chlorhexidine on salivary pH and periodontal health: 2 weeks randomized control trial. *Phytother Res* 2014;28(7):992-998.
178. Shibasaki K, Sano H, Matsukubo T, Takaesu Y. Effects of low molecular chitosan on pH changes in human dental plaque. *Bull Tokyo Dent Coll* 1994;35(1):33-39.
179. Fujiwara M, Hayashi Y, Ohara N. Inhibitory effect of water-soluble chitosan on growth of *Streptococcus mutans*. *New Microbiol* 2004;27(1):83-86.
180. Bae K, Jun EJ, Lee SM, Paik DI, Kim JB. Effect of water-soluble reduced chitosan on streptococcus mutans, plaque regrowth and biofilm vitality. *Clin Oral Investig* 2006;10(2):102-107.

181. Arnaud TM, de Barros Neto B, Diniz FB. Chitosan effect on dental enamel de-remineralization: an in vitro evaluation. *J Dent* 2010;38(11):848-852.
182. Ruan Q, Zhang Y, Yang X, Nutt S, Moradian-Oldak J. An amelogenin-chitosan matrix promotes assembly of an enamel-like layer with a dense interface. *Acta Biomater* 2013;9(7):7289-7297.
183. Ruan Q, Siddiqah N, Li X, Nutt S, Moradian-Oldak J. Amelogenin-chitosan matrix for human enamel regrowth: effects of viscosity and supersaturation degree. *Connect Tissue Res* 2014;55(Suppl. 1):150-154.
184. Ruan Q, Liberman D, Bapat R, Chandrababu KB, Phark JH, Moradian-Oldak J. Efficacy of amelogenin-chitosan hydrogel in biomimetic repair of human enamel in pH-cycling systems. *J Biomed Eng Inform* 2016;2(1):119-128.
185. Xie Q, Li J, Zhou X. Anticaries effect of compounds extracted from galla chinensis in a multispecies biofilm model. *Oral Microbiol Immunol* 2008;23(6):459-465.
186. Chu JP, Li JY, Hao YQ, Zhou XD. Effect of compounds of galla chinensis on remineralisation of initial enamel carious lesions in vitro. *J Dent* 2007;35(5):383-387.
187. Cheng L, Li JY, Huang S, Zhou XD. Effect of galla chinensis on enhancing remineralization of enamel crystals. *Biomed Mater* 2009;4(3):034103.
188. Xie Q, Li JY, Zuo YL, Zhou XD. The effect of galla chinensis on the growth of cariogenic bacteria in vitro. *West China Journal of Stomatology* 2005;23(1):82-84.
189. Cheng L, Li J, Hao Y, Zhou X. Effect of compounds of galla chinensis on remineralization of enamel surface in vitro. *Arch Oral Biol* 2010;55(6):435-440.
190. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Combined effects of nano-hydroxyapatite and galla chinensis on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *J Dent* 2010;38(10):811-819.
191. Amaechi BT, Porteous N, Ramalingam K, et al. Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine. *Caries Res* 2013;47(5):399-405.
192. Kargul B, Özcan M, Peker S, Nakamoto T, Simmons WB, Falster AU. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral Health Prev Dent* 2012;10(3):275-282.
193. Yano A, Kikuchi S, Takahashi T, Kohama K, Yoshida Y. Inhibitory effects of the phenolic fraction from the pomace of Vitis coignetiae on biofilm formation by streptococcus mutans. *Arch Oral Biol* 2012;57(6):711-719.
194. Furiga A, Roques C, Badet C. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *J Appl Microbiol* 2014;116(4):761-771.
195. Cheng L, Li J, He L, Zhou X. Natural products and caries prevention. *Caries Res* 2015;49(Suppl. 1):38-45.
196. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol* 1998;36(4):347-363.
197. Botushanov PI, Grigorov GI, Aleksandrov GA. A clinical study of a silicate toothpaste with extract from propolis. *Folia Med* 2001;43(1-2):28-30.

198. Kouidhi B, Zmantar T, Bakhrouf A. Anti-cariogenic and anti-biofilms activity of Tunisian propolis extract and its potential protective effect against cancer cells proliferation. *Anaerobe* 2010;16(6):566-571.
199. Cross KJ, Huq NL, Palamara JE, Perich JW, Reynolds EC. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J Biol Chem* 2005;280(15):15362-15369.
200. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *J Dent Res* 1997;76(9):1587-1595.
201. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Spec Care Dentist* 1998;18(1):8-16.
202. de Oliveira AF, de Oliveira Diniz LV, Forte FD, Sampaio FC, Ccahuana-Vásquez RA, Tochukwu Amaechi B. In situ effect of a CPP-ACP chewing gum on enamel erosion associated or not with abrasion. *Clin Oral Investig* 2017;21(1):339-346.
203. Hegde MN, Moany A. Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: a quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy: an in vitro study. *J Conserv Dent* 2012;15(1):61-67.
204. Mettu S, Srinivas N, Reddy Sampath CH, Srinivas N. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (cpp-acp) on caries-like lesions in terms of time and nano-hardness: an in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2015;33(4):269-273.
205. Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, Vossoughi M. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial. *Med Princ Pract* 2015;24(3):231-237.
206. Zhou C, Zhang D, Bai Y, Li S. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions. *J Dent* 2014;42(1):21-29.
207. Tuloglu N, Bayrak S, Tunc ES, Ozer F. Effect of fluoride varnish with added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on the acid resistance of the primary enamel. *BMC Oral Health* 2016;16(1):103.
208. Gopalakrishnan V, Anthonappa RP, King NM, Itthagaran A. Remineralizing potential of CPP-ACP applied for 1 min in vitro. *Eur Arch Paediatr Dent* 2016;17(4):231-237.
209. Reynolds EC, Cain CJ, Webber FL, et al. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *J Dent Res* 1995;74(6):1272-1279.
210. Shetty S, Hegde MN, Bopanna TP. Enamel remineralization assessment after treatment with three different remineralizing agents using surface microhardness: an in vitro study. *J Conserv Dent* 2014;17(1):49-52.
211. Llena C, Leyda AM, Forner L. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions: a prospective study. *Eur J Paediatr Dent* 2015;16(3):181-186.
212. Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res* 2008;87(4):344-348.

213. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Preparation, characterization and in vitro efficacy of an acid-modified beta-TCP material for dental hard-tissue remineralization. *Acta Biomater* 2010;6(3):969-978.
214. Elkassas D, Arafa A. Remineralizing efficacy of different calcium-phosphate and fluoride based delivery vehicles on artificial caries like enamel lesions. *J Dent* 2014;42(4):466-474.
215. Karlinsey RL, Pfarrer AM. Fluoride plus functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res* 2012;24(2):48-52.
216. Cochrane NJ, Shen P, Yuan Y, Reynolds EC. Ion release from calcium and fluoride containing dental varnishes. *Aust Dent J* 2014;59(1):100-105.
217. Shen P, Manton DJ, Cochrane NJ, et al. Effect of added calcium phosphate on enamel remineralization by fluoride in a randomized controlled in situ trial. *J Dent* 2011;39(7):518-525.
218. Ceyhan T, Günay V, Capoğlu A, Sayrak H, Karaca C. Production and characterization of a glass-ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(4):307-313.
219. Kumar C, editor. Nanoscale bioactive silicate glasses in biomedical applications. Kaynak: Nanostructured oxides. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2009:203-216.
220. Diamanti I, Koletsi-Kounari H, Mamai-Homata E, Vougiouklakis G. In vitro evaluation of fluoride and calcium sodium phosphosilicate toothpastes, on root dentine caries lesions. *J Dent* 2011;39(9):619-628.
221. Vahid Golpayegani M, Sohrabi A, Biria M, Ansari G. Remineralization effect of topical novamin versus sodium fluoride (1.1%) on caries-like lesions in permanent teeth. *J Dent (Tehran)* 2012;9(1):68-75.
222. Prabhakar AR, Arali V. Comparison of the remineralizing effects of sodium fluoride and bioactive glass using bioerodible gel systems. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2009;3(4):117-121.
223. Zhao W, Wang J, Zhai W, Wang Z, Chang J. The self-setting properties and in vitro bioactivity of tricalcium silicate. *Biomaterials* 2005;26(31):6113-6121.
224. Dong Z, Chang J, Deng Y, Joiner A. In vitro remineralization of acid-etched human enamel with Ca_3SiO_5 . *Applied Surface Science* 2010;256(8):2388-2391.
225. Dong Z, Chang J, Joiner A, Sun Y. Tricalcium silicate induces enamel remineralization in human saliva. *J Dent Sci* 2013;8(4):440-443.
226. Wang Y, Li X, Chang J, Wu C, Deng Y. Effect of tricalcium silicate (Ca_3SiO_5) bioactive material on reducing enamel demineralization: an in vitro pH-cycling study. *J Dent* 2012;40(12):1119-1126.
227. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Dent* 2011;39(6):430-437.
228. Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomed Mater* 2009;4(3):034104.

229. Lee JJ, Lee YK, Choi BJ, et al. Physical properties of resin-reinforced glass ionomer cement modified with micro and nano-hydroxyapatite. *J Nanosci Nanotechnol* 2010;10(8):5270-5276.
230. Mielczarek A, Michalik J. The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on enamel surface remineralization: an in vitro study. *Am J Dent* 2014;27(6):287-290.
231. Al-Janabi SZ, Al-Dahan ZA. The effects of nano-hydroxyapatite and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate in preventing loss of minerals from teeth after exposure to an acidic beverage (an in vitro study). *Journal of Baghdad College of Dentistry* 2015;27(4):132-137.
232. Pepla E, Besharat LK, Palaia G, Tenore G, Migliau G. Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Ann Stomatol (Roma)* 2014;5(3):108-114.
233. Zhang YP, Din CS, Miller S, Nathoo SA, Gaffar A. Intra-oral remineralization of enamel with a MFP/DCPD and MFP/silica dentifrice using surface microhardness. *J Clin Dent* 1995;6(2):148-153.
234. Goswami M, Saha S, Chaitra TR. Latest developments in non-fluoridated remineralizing technologies. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2012;30(1):2-6.
235. To-o K, Kamasaka H, Nishimura T, Kuriki T, Saeki S, Nakabou Y. Absorbability of calcium from calcium-bound phosphoryl oligosaccharides in comparison with that from various calcium compounds in the rat ligated jejunum loop. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003;67(8):1713-1718.
236. Kitasako Y, Tanaka M, Sadr A, Hamba H, Ikeda M, Tagami J. Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ. *J Dent* 2011;39(11):771-779.
237. Joiner A, Schäfer F, Hornby K, et al. Enhanced enamel benefits from a novel fluoride toothpaste. *Int Dent J* 2009;59(4):244-253.
238. Lynch RJ. Calcium glycerophosphate and caries: a review of the literature. *Int Dent J* 2004;54(5 Suppl. 1):310-314.
239. Zaze AC, Dias AP, Sassaki KT, Delbem AC. The effects of low-fluoride toothpaste supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization. *Clin Oral Investig* 2014;18(6):1619-1624.
240. Lynch RJ, ten Cate JM. Effect of calcium glycerophosphate on demineralization in an in vitro biofilm model. *Caries Res* 2006;40(2):142-147.
241. Freire IR, Pessan JP, Amaral JG, Martinhon CC, Cunha RF, Delbem AC. Anticaries effect of low-fluoride dentifrices with phosphates in children: a randomized, controlled trial. *J Dent* 2016;50:37-42.
242. Pancote LP, Manarelli MM, Danelon M, Delbem AC. Effect of fluoride gels supplemented with sodium trimetaphosphate on enamel erosion and abrasion: in vitro study. *Arch Oral Biol* 2014;59(3):336-340.
243. Souza JA, Amaral JG, Moraes JC, Sassaki KT, Delbem AC. Effect of sodium trimetaphosphate on hydroxyapatite solubility: an in vitro study. *Braz Dent J* 2013;24(3):235-240.
244. de Castro LP, Delbem AC, Danelon M, Passarinho A, Percinoto C. In vitro effect of sodium trimetaphosphate additives to conventional toothpastes on enamel demineralization. *Clin Oral Investig* 2015;19(7):1683-1687.

245. Danelon M, Pessan JP, Neto FN, de Camargo ER, Delbem AC. Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: in situ study. *J Dent* 2015;43(7):806-813.
246. Gonçalves RS, Scaffa PMC, Giacomini MC, Vidal CMP, Honório HM, Wang L. Sodium trimetaphosphate as a novel strategy for matrix metalloproteinase inhibition and dentin remineralization. *Caries Res* 2018;52(3):189-198.
247. Olivi G, Genovese MD, Caprioglio C. Evidence-based dentistry on laser paediatric dentistry: review and outlook. *Eur J Paediatr Dent* 2009;10(1):29-40.
248. Tagomori S, Morioka T. Combined effects of laser and fluoride on acid resistance of human dental enamel. *Caries Res* 1989;23(4):225-231.
249. Steiner-Oliveira C, Rodrigues LK, Soares LE, Martin AA, Zezell DM, Nobre-dos-Santos M. Chemical, morphological and thermal effects of 10.6-microm CO₂ laser on the inhibition of enamel demineralization. *Dent Mater J* 2006;25(3):455-462.
250. Flaitz CM, Hicks MJ, Westerman GH, Berg JH, Blankenau RJ, Powell GL. Argon laser irradiation and acidulated phosphate fluoride treatment in caries-like lesion formation in enamel: an in vitro study. *Pediatr Dent* 1995;17(1):31-35.
251. Esteves-Oliveira M, Zezell DM, Meister J, et al. CO₂ laser (10.6 microm) parameters for caries prevention in dental enamel. *Caries Res* 2009;43(4):261-268.
252. Rodrigues LK, Nobre Dos Santos M, Featherstone JD. In situ mineral loss inhibition by CO₂ laser and fluoride. *J Dent Res* 2006;85(7):617-621.
253. Arigbede AO, Dosumu OO, Shaba OP. Ozone therapy and restorative dentistry: a literature review. *Nigerian Dental Journal* 2010;18(1):10-14.
254. Jingrwar MM, Bajwa NK, Pathak A. Minimal intervention dentistry – a new frontier in clinical dentistry. *J Clin Diagn Res* 2014;8(7):ZE04-ZE08.
255. Samuel SR, Dorai S, Khatri SG, Patil ST. Effect of ozone to remineralize initial enamel caries: in situ study. *Clin Oral Investig* 2016;20(5):1109-1113.
256. Srinivasan S, Prabhu V, Chandra S, Koshy S, Acharya S, Mahato K. Does ozone enhance the remineralizing potential of nanohydroxyapatite on artificially demineralized enamel? A laser induced fluorescence study. Proceedings Volume 8929, Lasers in Dentistry XX, SPIE BiOS, San Francisco, California, United States, February 18, 2014, p.892903.
257. Shafiei F, Hossein BG, Farajollahi MM, Fathollah M, Marjan B, Tahereh JK. Leucine-rich amelogenin peptide (LRAP) as a surface primer for biomimetic remineralization of superficial enamel defects: an in vitro study. *Scanning* 2015;37(3):179-185.
258. Wang H, Xiao Z, Yang J, et al. Oriented and ordered biomimetic remineralization of the surface of demineralized dental enamel using HAP@ACP nanoparticles guided by glycine. *Sci Rep* 2017;7:40701.
259. Brunton PA, Davies RP, Burke JL, et al. Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides--a clinical safety trial. *Br Dent J* 2013;215(4):E6.

260. Shiraga H, Min W, VanDusen WJ, et al. Inhibition of calcium oxalate crystal growth in vitro by uropontin: another member of the aspartic acid-rich protein superfamily. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89(1):426-430.
261. Hsu CC, Chung HY, Hagerman EM, Shi W, Yang JM, Wu B. Effects on hardness and elastic modulus for DSS-8 peptide treatment on remineralization of human dental tissues. *Mater Res Soc Symp Proc* 2008;1132.
262. George A, Bannon L, Sabsay B, et al. The carboxyl-terminal domain of phosphophoryn contains unique extended triplet amino acid repeat sequences forming ordered carboxyl-phosphate interaction ridges that may be essential in the biomineralization process. *J Biol Chem* 1996;271(51):32869-32873.
263. Hsu CC, Chung HY, Yang JM, Shi W, Wu B. Influence of 8DSS peptide on nano-mechanical behavior of human enamel. *J Dent Res* 2011;90(1):88-92.
264. Yang Y, Lv XP, Shi W, et al. 8DSS-promoted remineralization of initial enamel caries in vitro. *J Dent Res* 2014;93(5):520-524.
265. Yang Y, Lv X, Shi W, Zhou X, Li J, Zhang L. Synergistic inhibition of enamel demineralization by peptide 8DSS and fluoride. *Caries Res* 2016;50(1):32-39.
266. Chung HY, Li CC. Microstructure and nanomechanical properties of enamel remineralized with asparagine-serine-serine peptide. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2013;33(2):969-973.
267. Fukumoto S, Yamada Y. Review: extracellular matrix regulates tooth morphogenesis. *Connect Tissue Res* 2005;46(4-5):220-226.
268. Tabata MJ, Matsumura T, Fujii T, Abe M, Kurisu K. Fibronectin accelerates the growth and differentiation of ameloblast lineage cells in vitro. *J Histochem Cytochem* 2003;51(12):1673-1679.
269. Huang Z, Newcomb CJ, Bringas P Jr, Stupp SI, Snead ML. Biological synthesis of tooth enamel instructed by an artificial matrix. *Biomaterials* 2010;31(35):9202-9211.
270. Margolis HC, Beniash E, Fowler CE. Role of macromolecular assembly of enamel matrix proteins in enamel formation. *J Dent Res* 2006;85(9):775-793.
271. Gibson CW, Yuan ZA, Hall B, et al. Amelogenin-deficient mice display an amelogenesis imperfecta phenotype. *J Biol Chem* 2001;276(34):31871-31875.
272. Iijima M, Moradian-Oldak J. Control of octacalcium phosphate and apatite crystal growth by amelogenin matrices. *J Mater Chem* 2004;14:2189-2199.
273. Wen HB, Moradian-Oldak J. Modification of calcium-phosphate coatings on titanium by recombinant amelogenin. *J Biomed Mater Res A* 2003;64(3):483-490.
274. Fan Y, Nelson JR, Alvarez JR, Hagan J, Berrier A, Xu X. Amelogenin-assisted ex vivo remineralization of human enamel: effects of supersaturation degree and fluoride concentration. *Acta Biomater* 2011;7(5):2293-2302.
275. Habelitz S, DenBesten PK, Marshall SJ, Marshall GW, Li W. Self-assembly and effect on crystal growth of the leucine-rich amelogenin peptide. *Eur J Oral Sci* 2006;114(Suppl. 1):315-319.
276. Veis A, Tompkins K, Alvares K, et al. Specific amelogenin gene splice products have signaling effects on cells in culture and in implants in vivo. *J Biol Chem* 2000;275(52):41263-41272.

277. Warotayanont R, Frenkel B, Snead ML, Zhou Y. Leucine-rich amelogenin peptide induces osteogenesis by activation of the wnt pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;387(3):558-563.
278. Tarasevich BJ, Lea S, Shaw WJ. The leucine rich amelogenin protein (LRAP) adsorbs as monomers or dimers onto surfaces. *J Struct Biol* 2010;169(3):266-276.
279. Masica DL, Gray JJ, Shaw WJ. Partial high-resolution structure of phosphorylated and non-phosphorylated leucine-rich amelogenin protein adsorbed to hydroxyapatite. *J Phys Chem C Nanomater Interfaces* 2011;115(28):13775-13785.
280. Le Norcy E, Kwak SY, Wiedemann-Bidlack FB, et al. Leucine-rich amelogenin peptides regulate mineralization in vitro. *J Dent Res* 2011;90(9):1091-1097.
281. Prajapati S, Ruan Q, Mukherjee K, Nutt S, Moradian-Oldak J. The presence of MMP-20 reinforces biomimetic enamel regrowth. *J Dent Res* 2018;97(1):84-90.
282. Zhang X, Li Y, Sun X, et al. Biomimetic remineralization of demineralized enamel with nano-complexes of phosphorylated chitosan and amorphous calcium phosphate. *J Mater Sci Mater Med* 2014;25(12):2619-2628.
283. Weir MD, Chow LC, Xu HH. Remineralization of demineralized enamel via calcium phosphate nanocomposite. *J Dent Res* 2012;91(10):979-984.
284. Xiao Z, Que K, Wang H, et al. Rapid biomimetic remineralization of the demineralized enamel surface using nano-particles of amorphous calcium phosphate guided by chimaeric peptides. *Dent Mater* 2017;33(11):1217-1228.
285. Buzalaf MA, Hannas AR, Kato MT. Saliva and dental erosion. *J Appl Oral Sci* 2012;20(5):493-502.
286. Van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004;38(3):247-253.
287. Delecrode TR, Siqueira WL, Zaidan FC, et al. Identification of acid-resistant proteins in acquired enamel pellicle. *J Dent* 2015;43(12):1470-1475.
288. Shuturminska K, Tarakina NV, Azevedo HS, et al. Elastin-Like Protein, with Statherin Derived Peptide, Controls Fluorapatite Formation and Morphology. *Front Physiol* 2017;8:368.
289. Malhotra N, Kundabala M, Acharya S. Current strategies and applications of tissue engineering in dentistry--a review part 2. *Dent Update* 2009;36(10):639-642.
290. George A, Ravindran S. Protein templates in hard tissue engineering. *Nano Today* 2010;5(4):254-266.
291. Kyle S, Aggeli A, Ingham E, McPherson MJ. Recombinant self-assembling peptides as biomaterials for tissue engineering. *Biomaterials* 2010;31(36):9395-9405.
292. Kyle S, Aggeli A, Ingham E, McPherson MJ. Production of self-assembling biomaterials for tissue engineering. *Trends Biotechnol* 2009;27(7):423-433.
293. Deyhle H, Dziadowiec I, Kind L, Thalmann P, Schulz G, Müller B. Mineralization of early stage carious lesions in vitro-a quantitative approach. *Dent J (Basel)* 2015;3(4):111-122.

294. Aggeli A, Fytas G, Vlassopoulos D, McLeish TC, Mawer PJ, Boden N. Structure and dynamics of self-assembling beta-sheet peptide tapes by dynamic light scattering. *Biomacromolecules* 2001;2(2):378-388.
295. Davies RP, Aggeli A, Beevers AJ, et al. Self-assembling β -sheet tape forming peptides. *Supramol Chem* 2006;18(5):435-443.
296. Ceci M, Mirando M, Beltrami R, Chiesa M, Colombo M, Poggio C. Effect of self-assembling peptide p11-4 on enamel erosion: AFM and SEM studies. *Scanning* 2016;38(4):344-351.
297. Silvertown JD, Wong BPY, Sivagurunathan KS, Abrams SH, Kirkham J, Amaechi BT. Remineralization of natural early caries lesions in vitro by p(11)-4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. *J Invest Clin Dent* 2017;8(4).
298. Suda S, Takamizawa T, Takahashi F, et al. Application of the self-assembling peptide p11-4 for prevention of acidic erosion. *Oper Dent* 2018;43(4):E166-E172.
299. Savas S, Kucukyilmaz E, Celik EU. Effects of remineralization agents on artificial carious lesions. *Pediatr Dent* 2016;38(7):511-518.
300. Soares R, De Ataide IN, Fernandes M, Lambor R. Assessment of enamel remineralisation after treatment with four different remineralising agents: a scanning electron microscopy (SEM) study. *J Clin Diagn Res* 2017;11(4):ZC136-ZC141.
301. Üstün N, Aktören O. Analysis of efficacy of the self-assembling peptide-based remineralization agent on artificial enamel lesions. *Microsc Res Tech* 2019;82(7):1065-1072.
302. Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH. Self-assembling peptide p(11)-4 and fluoride for regenerating enamel. *J Dent Res* 2018;97(2):148-154.
303. Bröseler F, Tietmann C, Bommer C, Drechsel T, Heinzl-Gutenbrunner M, Jepsen S. Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide p(11)-4 in the treatment of early caries. *Clin Oral Investig* 2020;24(1):123-132.
304. Sedlakova Kondelova P, Mannaa A, Bommer C, et al. Efficacy of p(11)-4 for the treatment of initial buccal caries: a randomized clinical trial. *Sci Rep* 2020;10(1):20211.
305. Kielbassa AM, Muller J, Gernhardt CR. Closing the gap between oral hygiene and minimally invasive dentistry: a review on the resin infiltration technique of incipient (proximal) enamel lesions. *Quintessence Int* 2009;40(8):663-681.
306. Paris S, Dörfer CE, Meyer-Lueckel H. Surface conditioning of natural enamel caries lesions in deciduous teeth in preparation for resin infiltration. *J Dent* 2010;38(1):65-71.
307. Bratthall D, Allander L, Lybegard K-O. Cariogram. Internet version. Version 3.00. Res. 1024*768. 2008; <http://www.mah.se/fakulteter-ochomraden/Odontologiska-fakulteten/Avdelning-och-kansli/Cariologi/Cariogram/>. Accessed Feb 27, 2019.
308. Morgan MV, Adams GG, Bailey DL, Tsao CE, Fischman SL, Reynolds EC. The anticariogenic effect of sugar-free gum containing CPP-ACP

- nanocomplexes on approximal caries determined using digital bitewing radiography. *Caries Res* 2008;42(3):171-184.
309. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-174.
 310. Chandak S, Bhondey A, Bhardwaj A, Pimpale J, Chandwani M. Comparative evaluation of the efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate in reducing streptococcus mutans counts in dental plaque of children: an in vivo study. *J Int Soc Prev Commun Dent* 2016;6(5):423-429.
 311. Rechmann P, Bekmezian S, Rechmann BMT, Chaffee BW, Featherstone JDB. MI Varnish and MI Paste Plus in a caries prevention and remineralization study: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig* 2018;22(6):2229-2239.
 312. Doberdoli D, Bommer C, Begzati A, Haliti F, Heinzl-Gutenbrunner M, Juric H. Randomized clinical trial investigating self-assembling peptide p(11)-4 for treatment of early occlusal caries. *Sci Rep* 2020;10(1):4195.
 313. Ruan Q, Moradian-Oldak J. Amelogenin and enamel biomimetics. *J Mater Chem B* 2015;3:3112-3129.
 314. Jablonski-Momeni A, Korbmacher-Steiner H, Heinzl-Gutenbrunner M, Jablonski B, Jaquet W, Bottenberg P. Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix p11-4 in the prevention of artificial caries lesions. *Sci Rep* 2019;9(1):269.
 315. Amaechi BT, Higham SM. In vitro remineralisation of eroded enamel lesions by saliva. *J Dent* 2001;29(5):371-376.
 316. DeLong R, Douglas WH. An artificial oral environment for testing dental materials. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991;38(4):339-345.
 317. Last updated: August 29, 2013. ADA Policy on Evidence-Based Dentistry. Available at: <https://www.ada.org/en/about-the-ada/ada-positions-policies-and-statements/policy-on-evidence-based-dentistry>. Accessed Jan 27, 2021.
 318. Sutherland SE. Evidence-based dentistry: part IV. Research design and levels of evidence. *J Can Dent Assoc* 2001;67(7):375-378.
 319. Hickel R, Roulet JF, Bayne S, et al. Recommendations for conducting controlled clinical studies of dental restorative materials. *Clin Oral Investig* 2007;11(1):5-33.
 320. Lesaffre E, Philstrom B, Needleman I, Worthington H. The design and analysis of split-mouth studies: what statisticians and clinicians should know. *Stat Med* 2009;28(28):3470-3482.
 321. Hujoel PP. Design and analysis issues in split mouth clinical trials. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;26(2):85-86.
 322. Pozos-Guillén A, Chavarría-Bolaños D, Garrocho-Rangel A. Split-mouth design in paediatric dentistry clinical trials. *Eur J Paediatr Dent* 2017;18(1):61-65.
 323. Mejäre I, Källest I C, Stenlund H. Incidence and progression of approximal caries from 11 to 22 years of age in Sweden: a prospective radiographic study. *Caries Res* 1999;33(2):93-100.
 324. Martignon S, Ekstrand KR, Ellwood R. Efficacy of sealing proximal early active lesions: an 18-month clinical study evaluated by conventional and subtraction radiography. *Caries Res* 2006;40(5):382-388.

325. Ammari MM, Jorge RC, Souza IPR, Soviero VM. Efficacy of resin infiltration of proximal caries in primary molars: 1-year follow-up of a split-mouth randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2018;22(3):1355-1362.
326. Meyer-Lueckel H, Balbach A, Schikowsky C, Bitter K, Paris S. Pragmatic RCT on the efficacy of proximal caries infiltration. *J Dent Res* 2016;95(5):531-536.
327. Peters MC, Hopkins AR, Jr., Zhu L, Yu Q. Efficacy of proximal resin infiltration on caries inhibition: results from a 3-year randomized controlled clinical trial. *J Dent Res* 2019;98(13):1497-1502.
328. Sarti CS, Vizzotto MB, Filgueiras LV, Bonifácio CC, Rodrigues JA. Two-year split-mouth randomized controlled clinical trial on the progression of proximal carious lesions on primary molars after resin infiltration. *Pediatr Dent* 2020;42(2):110-115.
329. Chi DL, Scott JM. Added sugar and dental caries in children: a scientific update and future steps. *Dent Clin North Am* 2019;63(1):17-33.
330. Pitts NB, Rimmer PA. An in vivo comparison of radiographic and directly assessed clinical caries status of posterior approximal surfaces in primary and permanent teeth. *Caries Res* 1992;26(2):146-152.
331. Abogazalah N, Ando M. Alternative methods to visual and radiographic examinations for approximal caries detection. *J Oral Sci* 2017;59(3):315-322.
332. Pitts NB. The use of bitewing radiographs in the management of dental caries: scientific and practical considerations. *Dentomaxillofac Radiol* 1996;25(1):5-16.
333. Bagher SM, Hegazi FM, Finkelman M, et al. Radiographic effectiveness of resin infiltration in arresting incipient proximal enamel lesions in primary molars. *Pediatr Dent* 2018;40(3):195-200.
334. Hintze H, Wenzel A, Danielsen B. Behaviour of approximal carious lesions assessed by clinical examination after tooth separation and radiography: a 2.5-year longitudinal study in young adults. *Caries Res* 1999;33(6):415-422.
335. Caldeira EJ, Camilli JA, Cagnon VHA. Experimental holder for periapical radiographic technic. *Rev Gauch Odontol* 2004;2:124-126.
336. Chadwick BL, Dummer PM, van der Stelt PF. The effect of alterations in horizontal X-ray beam angulation and bucco-lingual cavity width on the radiographic depth of approximal cavities. *J Oral Rehabil* 1999;26(4):292-301.
337. Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M. Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 2004;31(8):643-647.
338. Rudolph DJ, White SC. Film-holding instruments for intraoral subtraction radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65(6):767-772.
339. Hamanaka EF, Poi WR, Salzedas LM, et al. A method for the geometric standardization of intraoral radiographs for long-term follow up of replanted teeth: a case report. *Dent Traumatol* 2013;29(2):121-126.
340. Duckworth JE, Judy PF, Goodson JM, Socransky SS. A method for the geometric and densitometric standardization of intraoral radiographs. *J Periodontol* 1983;54(7):435-440.

341. Lenhard M, Mayer T, Pioch T, Eickholz P. A method to monitor dental demineralisation in vitro. *Caries Res* 1996;30(5):326-333.
342. Schropp L, Stavropoulos A, Gotfredsen E, Wenzel A. Calibration of radiographs by a reference metal ball affects preoperative selection of implant size. *Clin Oral Investig* 2009;13(4):375-381.
343. Young DA, Nový BB, Zeller GG, Hale R, Hart TC, Truelove EL. The American dental association caries classification system for clinical practice: a report of the American dental association council on scientific affairs. *J Am Dent Assoc* 2015;146(2):79-86.
344. Paris S, Bitter K, Krois J, Meyer-Lueckel H. Seven-year-efficacy of proximal caries infiltration - randomized clinical trial. *J Dent* 2020;93:103277.
345. Arslan S, Kaplan MH. The Effect of Resin infiltration on the progression of proximal caries lesions: a randomized clinical trial. *Med Princ Pract* 2020;29(3):238-243.
346. Bratthall D. Dental caries: intervened--interrupted--interpreted. Concluding remarks and cariography. *Eur J Oral Sci* 1996;104[4(Pt. 2)]:486-491.
347. Peters MC, Hopkins AR, Jr., Yu Q. Resin infiltration: an effective adjunct strategy for managing high caries risk-a within-person randomized controlled clinical trial. *J Dent* 2018;79:24-30.
348. Marshall K. Dental workspace contamination and the role of rubber dam. *CPD Dentistry* 2001;2:48-50.
349. Simonsen RJ. Pit and fissure sealant: review of the literature. *Pediatr Dent* 2002;24(5):393-414.
350. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo TT, et al. Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. *J Am Dent Assoc* 2013;144(11):1279-1291.
351. Kundel HL, Polansky M. Measurement of observer agreement. *Radiology* 2003;228(2):303-308.
352. Christgau M, Hiller KA, Schmalz G, Kolbeck C, Wenzel A. Quantitative digital subtraction radiography for the determination of small changes in bone thickness: an in vitro study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(4):462-472.
353. Berkhout WE. The ALARA-principle: backgrounds and enforcement in dental practices. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2015;122(5):263-270.
354. Heo MS, Lee SS, Lee KH, Choi HM, Choi SC, Park TW. Quantitative analysis of apical root resorption by means of digital subtraction radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(3):369-373.
355. Hekmatian E, Sharif S, Khodaian N. Literature review: digital subtraction radiography in dentistry. *Dent Res J* 2005;2:2-9.
356. Al-Sane M, Ricketts DN, Mendes FM, et al. Reproducibility of subtraction radiography in monitoring changes in approximal carious lesions in children: an in vivo study. *Int J Paediatr Dent* 2020;30(5):587-596.
357. Bergman G, Lind PO. A quantitative microradiographic study of incipient enamel caries. *J Dent Res* 1966;45(5):1477-1484.
358. Kamal D, Hassanein H, Elkassas D, Hamza H. Comparative evaluation of remineralizing efficacy of biomimetic self-assembling peptide on artificially induced enamel lesions: an in vitro study. *J Conserv Dent* 2018;21(5):536-541.

359. Kamal D, Hassanein H, Elkassas D, Hamza H. Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: an in vitro study. *J Clin Exp Dent* 2020;12(2):e161-e168.
360. Lena Sezici Y, Yetkiner E, Aykut Yetkiner A, Eden E, Attin R. Comparative evaluation of fluoride varnishes, self-assembling peptide-based remineralization agent, and enamel matrix protein derivative on artificial enamel remineralization in vitro. *Prog Orthod* 2021;22(1):4.
361. Babaji P, Melkundi M, Bhagwat P, Mehta V. 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 Clínica Integrada* 2019;19.
362. Sindhura V, Uloopi KS, Vinay C, Chandrasekhar R. Evaluation of enamel remineralizing potential of self-assembling peptide p(11)-4 on artificially induced enamel lesions in vitro. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2018;36(4):352-356.
363. Mohd Said SN, Ekambaram M, Yiu CK. Effect of different fluoride varnishes on remineralization of artificial enamel carious lesions. *Int J Paediatr Dent* 2017;27(3):163-173.
364. Peric TO, Markovic DL, Radojevic VJ, Heinemann RM, Petrovic BB, Lamovec JS. Influence of pastes containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on surface of demineralized enamel. *J Appl Biomater Funct Mater* 2014;12(3):234-239.
365. Krithikadatta J, Fredrick C, Abarajithan M, Kandaswamy D. Remineralisation of occlusal white spot lesion with a combination of 10% CPP-ACP and 0.2% sodium fluoride evaluated using Diagnodent: a pilot study. *Oral Health Prev Dent* 2013;11(2):191-196.

EKLER

EK-1. Veliler için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 15)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürece vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Çocuğumuzun daimi azı dişlerindeki yeni başlamış çürüklerin iyileştirilmesi ve/veya ilerlemesinin önlenmesidir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya çocuğumuzun dahil edilebilmesi için, 6-13 yaşları arasında, en az iki tane daimi azı dişinin yan yüzeyinde yeni başlamış çürük olması, sistemik bir hastalığının olmaması ve çocuğumuzun klinik prosedürlere izin verecek ölçüde uyumlu olması gerekmektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Diş çürükleri, çiğneyici yüzeylerin yanı sıra yan yüzeylerde de oluşabilmektedir. Bu aşamada, dişin en dış tabakası olan minerde oluşmuş olan çürük geri dönüşümlüdür ve yeniden mineralleşerek sağlıklı diş yapılarına dönüşebilir. Fakat mineral kaybı devam ederse çürük ilerleyerek geri dönüşümsüz hale gelebilir. Çürüğün döner aletler yardımıyla temizlenerek, oluşan boşluğun geleneksel dolgu materyalleri ile doldurulması sonucunda dişler yapısal olarak zayıflamakta ve bu durum uzun vadede diş kaybıyla sonuçlanmaktadır. Yeni tedavi yaklaşımları, başlangıç aşamasındaki çürük dokumun yeniden mineralleşerek iyileşmesi üzerine odaklanmaktadır. Uygulama için çalışmaya dahil edilecek dişlerin yan yüzeyinde bulunan çürüklere vernik formunda iyileştirici bir materyal uygulanacaktır. Hastalar 3 ay aralıklarla klinik kontrole çağırılarak, çürüklerin ilerleyip ilerlemediği kontrol edilecektir.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak uygulama süresi boyunca araştırmacının oral hijyen sağlama konusunda önerilerine uyma ve rutin klinik kontrollere gelmek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 70'tir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 6 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar; öncelikle geri döndürülebilir bir aşamada çürüğü bulunan çocuğumuzdaki çürüğün dolgu yapılmasına gerek kalmadan iyileştirilmesi ya da en azından çürüğün ilerlemesinin durdurulması ve çürük oluşumu açısından risk grubu altındaki

EK-1. Veliler için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (devam)

çocuğunuzda çürük oluşumunun engellenmesidir. Çalışmamızda bu yararlar birkaç şekilde sağlanmaktadır. İlk olarak yukarıda uygulama bölümünde anlatıldığı gibi tarafımızdan yapılan iyileştirici/koruyucu vernik uygulaması çürüğün ilerleme riskini azaltmaktadır. Rutin kontrollere çağrılan ve her kontrolde ağız diş sağlığı eğitimi verilen çocuğumuz, ağız hijyeni kontrolü açısından bilinçlenmektedir. Ayrıca sürekli diş hekimi kontrolü altına giren çocuğunuzun ağız içi muayeneleri de yapıldığı için erken müdahale ile daha ileri boyutta yaşayabileceği ağız-diş sağlığı problemlerinden korunacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Çocuğumuzun başlangıç aşamasında çürük bulunan daimi dişlerinin yan yüzeylerine bu araştırmada vernik uygulanacaktır. Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin sonucunda hastanın karşılaşılabileceği hiçbir risk ve rahatsızlık bulunmamaktadır.

GEBELİK

Araştırmamıza dahil edilecek hastaların yaş aralığı 6-13 olduğundan bu yaş çocuklarda hamilelik durumuyla karşılaşılabileceği düşünülmektedir. Yine de bilinmelidir ki gebe ve emziren kadınlar bu araştırmaya katılamazlar.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCA LI OLDUĞU BİLİ NEN İLA ÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaçlar ve besinler yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, kontrollerinizi aksatmanız, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Yukarıda belirtilen tedaviden başka yapılacak herhangi bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜ LÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Fakat araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Doç. Dr. Merve AKÇAY, Dr. Gizem GENÇ tarafından karşılanacaktır. Uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasar ya da masraflar sorumlu araştırmacılar tarafından karşılanacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0533 568 60 69 no.lu telefonda Doç. Dr. Merve AKÇAY'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

EK-1. Veliler için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (devam)

Çalışmayı destekleyen kurum İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'dür.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MIDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formu imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		
VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		

EK-1. Veliler için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (devam)

TEL. veya FAKS		
TARİH		
ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI ve SOYADI		
TARİH		
GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI ve SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK-2. Çocuklar için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

ÇOCUKLAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışma sizin dişlerinde oluşmuş çürüklerin iyileştirilmesi ya da ilerlemesinin önlenmesi için yapılmaktadır.

NEDEN BEN SEÇİLDİM?

Çünkü sizin dişlerin yan yüzeyinden çürümeye başlamış ama boşluk oluşummadığı için sen göremiyorsun. Bu aşamada dişlerin dolgu yapılmadan iyileşebilir, ancak iyi bakmazsan daha fazla çürüyebilir. Onun için yeni çürümeye başlamış dişlerini iyileştirecek ya da daha fazla çürümmesini engelleyecek ve takip eden kontrollerde dişlerine daha iyi nasıl bakacağını öğrenmeni sağlayacağız.

KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılmak zorunda değilsin, istemediğinde çalışmadan çıkabilirsin. Bunun için kimse sana kızmaz veya küsmez. Bu seninle ilgili yaklaşımlarımızı ve diğer yapılacak tedavilerini değiştirmez.

KATILIRSAM BANA NE OLACAK?

Bu çalışmada ilk aşamada bir fırça ile dişlerini fırçaladıktan sonra dişlerini güzelce yıkayıp kurutacağız. Daha sonra dişlerinin üzerine diş macunu gibi bir madde süreceğiz. 3 ay sonra ise uyguladığımız macunun işe yarayıp yaramadığını değerlendirmek için seni tekrar çağıracağız. Bu işlemler sırasında canın hiç acımayacak.

NE YAPMAM GEREKECEK?

Çalışma boyunca dişlerini güzel fırçalamalısın ve verdiğim randevulara zamanında gelmelisin.

TEST EDİLEN İLAÇ NE İLACI?

Senin dişlerinde yeni oluşmuş çürükleri iyileştirmek ya da daha fazla çürümmesini engellemek için dişlerinin yan yüzeylerinde koruyucu bir macun kullanacağız.

TANILAMA YA DA TEDAVİ ALTERNATİFLERİ NELER?

Dişlerin çürümeye yeni başladığı için bu anlattığımız tedaviden başka yapılabilecek bir tedavi alternatifi yoktur.

EK-2. Çocuklar için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (devam)

KATILMANIN OLASI ZARAR YA DA RİSKLERİ NELER?

Yaptığımız tedavilerin sonucunda karşılaşılabileceğin hiçbir risk ve rahatsızlık yoktur.

UYGULANACAK TEDAVİLERİN KATILIMCILAR ÜZERİNDE NE GİBİ YAN ETKİLERİ OLUR?

Yaptığımız tedavilerin hiçbir yan etkisi yoktur.

KATILMANIN OLASI FAYDALARI NELER?

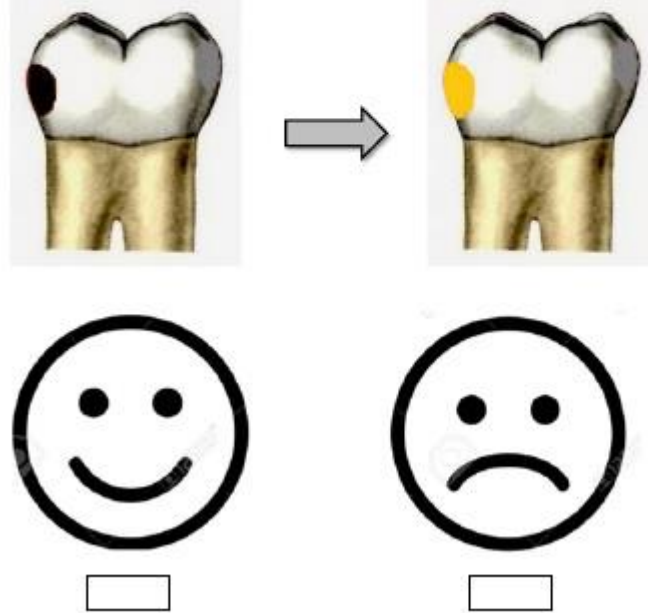
Bu tedavinin en büyük faydası yeni çürümeye başlamış dişlerini iyileştirmek ya da daha fazla çürümelerini engellemektir. Çünkü bu dişlerin bu aşamada korunmazsa, daha fazla çürür ve derin dolgu tedavileri yapmanız gerekebilir. Ayrıca her çağırdığımız kontrolde dişlerini nasıl fırçalamam gerektiğini tekrar anlatacağız ve eksik yaptığın yönleri düzelteceğiz. Böylece daha sağlıklı bir ağıza sahip olacaksın.

ARAŞTIRMA DURDURULURSA NE OLUR?

Araştırma durdurulsa bile senin yapılması gereken başka tedavilerin varsa devam edeceğiz.

ARAŞTIRMAYI SÜRDÜRMEK İSTEMEZSEM NE OLUR?

Bu çalışmaya katılman senin isteğine bağlıdır. Sürdürmek istemezsen çalışmadan istediğin aşamada ayrılabilirsin.



EK-2. Çocuklar için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (devam)

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Akılma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın kabul ediyorum

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI ve SOYADI		
ADRESİ		
TEL. veya FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI ve SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI ve SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

EK-3. Klinik ve Radyografik Değerlendirmeye İlişkin Olgu Rapor Formu

KLİNİK VE RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRMEYE İLİŞKİN OLGU RAPOR FORMU

HASTA BİLGİLERİ

Adı-Soyadı:
Doğum tarihi:
Yaşı:
Cinsiyeti:
İletişim telefonu:
Sistemik durumu:
Kooperasyonu:

Takip eden doktor:

Hastanın dâhil edildiği çalışma grubu:

Grup 1 ☐

Grup 2 ☐

Grup 3 ☐

Klinik Muayene	1. Lezyon	2. Lezyon
Diş tipi		
Çene yerleşimi		
Komşu dişle temas alanı		
Diş no		
Diş yüzeyi		

Değerlendirme Kriterleri	Lezyon No	Başlangıç	6. Ay	12. Ay
Uygulanan materyal				
E0-E2, D1-D3 skoru (Çürük varlığı)				
Bağımsız görsel okuma (Artma/Stabilizasyon/Azalma)				
İkili görsel okuma (İlerleme/Stabilizasyon/Gerileme)				
Dijital fark radyografisi (İlerleme/Stabilizasyon/Gerileme)				
Klinik başarı				

EK-4. Plak Miktarı ve Tükürük Parametrelerine İlişkin Olgu Rapor Formu

PLAK MİKTARI VE TÜKÜRÜK PARAMETRELERİNE İLİŞKİN OLGU RAPOR FORMU

HASTA BİLGİLERİ

Adı-Soyadı:
Doğum tarihi:
Yapı:
Cinsiyeti:
İletişim telefonu:
Sistemik durumu:
Kooperasyonu:

SALIVA CHECK-BUFFER

DİNLENME HALİNDE TÜKÜRÜK TESTİ

1. Test Alt Dudak Labial Bez Sekreasyonu Değerlendirmesi

60 sn'dan daha uzun sürede (düşük) → 
30-60 sn (normal) → 
30 sn'dan daha az (yüksek) → 

2. Test Tükürük Yoğunluğu

Yapışkan köpüklü tükürük kalınları (artan viskozite) → 
Köpüklü kabarcıklı tükürük (artan viskozite) → 
Sulu berrak tükürük (normal viskozite) → 

3. Test pH Ölçümü

Yüksek asidik (pH 5.0-5.5) → 
Orta asidik (pH 6.0-6.5) → 
Sağlıklı tükürük (pH 6.5-7.5) → 

Simüle Tükürükte pH Ölçümü

→ 
→ 
→ 

UYARILMIŞ TÜKÜRÜK TESTİ

4. Test Tükürük Kalitesi

< 3,5 ml (çok düşük) → 
3,5 ml-5 ml arası (düşük) → 
> 5 ml (normal) → 

5. Test Tamponlama Kapasitesi

0-5 (çok düşük) → 
6-9 (düşük) → 
10-12 (normal) → 

Yeşil = 4 puan Yeşil/Mavi = 3 puan Mavi = 2 puan Mavi/Kırmızı = 1 puan Kırmızı = 0 puan

TRI PLAK ID GEL

Yeni plak (pembe-kırmızı) → 
48 saatlik eski plak (mavi-mor) → 
Olgun plak ve güçlü asit üretimi → 

EK-5. Çürük Risk Değerlendirmesine İlişkin Olgu Rapor Formu

ÇÜRÜK RİSK DEĞERLENDİRMESİNE İLİŞKİN OLGU RAPOR FORMU

HASTA BİLGİLERİ

Adı-Soyadı:
Doğum tarihi:
Yaşı:
Cinsiyeti:
İletişim telefonu:
Sistemik durumu:
Kooperasyonu:

1. Mevcut çürük durumu

- 0: def/DMFT = 0
1: def/DMFT = 1
2: def/DMFT = 2
3: def/DMFT ≥ 3

2. İlgili hastalıklar

- 0: Sağlıklı
1: Çürük üzerinde
eşisi az olan hastalık
2: Çürük üzerinde
eşisi fazla olan hastalık

3. Diyet içeriği (Laktobasiller)

- 0: $\leq 10^3$ CFU/ml
1: 10^3 - 10^4 CFU/ml
2: 10^4 - 10^5 CFU/ml
3: $\geq 10^5$ CFU/ml

4. Diyet alım sıklığı

- 0: Günde en fazla 3 öğün
1: Günde 4-5 öğün
2: Günde 6-7 öğün
3: Günde >7 öğün

5. Plak miktarı (Tri Plak ID Gel)

- 0: Ağız hijyeni çok iyi/Plak yok
1: Ağız hijyeni iyi/Yeni plak (Pembe-kırmızı)
2: Ağız hijyeni kötü/48 sa'lik eski plak (Mavi-mor)
3: Ağız hijyeni çok kötü/Matür plak ve güçlü asit üretimi

EK-5. Çürük Risk Değerlendirmesine İlişkin Olgu Rapor Formu (devam)

6. Mutam: streptokoklar

- 0: $\leq 10^3$ CFU/ml
1: 10^3 - 10^4 CFU/ml
2: 10^4 - 10^5 CFU/ml
3: $\geq 10^5$ CFU/ml

7. Florür programı

- 0: Topikal florür, ≥ 2 /yıl
1: Topikal florür, 1-2/yıl
2: Sadece florürlü diş macunu
3: Hiç florür alması yok

8. Tükürük akış hızı (Saliva-Check Buffer)

- 0: > 5.0 ml/5 dk
1: 3.5 - 5.0 ml/5 dk
2: < 3.5 ml/5 dk

9. Tükürük tamponlama kapasitesi (Saliva-Check Buffer)

- 0: 0-5 (çok düşük)
1: 6-9 (düşük)
2: 10-12 (normal/yüksek)

10. Klinik karar

Otomatik olarak 1 skoru

- Şeker tüketiliyor mu?
- Dişler günde kaç kere fırçalanıyor?
- Hangi diş macunu kullanılıyor (florür içeriği açısından)?

Çürükten korunma planı:

- $\leq \%25$ $\longrightarrow$ Yüksek risk
 $\%26$ - 75 $\longrightarrow$ Orta risk
 $> \%75$ $\longrightarrow$ Düşük risk

ÖZGEÇMİŞ

EĞİTİM DÜZEYİ

Uzmanlık: İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı (2017-2021)

Yüksek Lisans: Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2010-2015)

Lise: İzmir Atatürk Lisesi (2006-2010)

YABANCI DİL

İngilizce

BİLİMSEL YAYINLAR

Genç G, Kavruk F, Sözmen MK, Küçükyılmaz E. Pediatrik dental problemlerde antibiyotik kullanımı: kesitsel bir çalışma. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2020;26(3):354-361.

BİLİMSEL ETKİNLİKLER

Sözlü Bildiriler

Genç G, Kavruk F, Sözmen MK, Küçükyılmaz E. Pediatrik dental problemlerde antibiyotik kullanımı: kesitsel bir çalışma. Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi, Aydın, Türkiye, 23-25 Kasım 2018.

Poster Bildiriler

Genç G, Akçay M, Baysal A. Lüksasyon yaralanması sonrası daimi maksiller kesici dişlerin tedavisi: 12 aylık takip. Türk Dişhekimleri Birliği 25. Uluslararası Diş Hekimliği Kongresi, İstanbul, Türkiye, 4-7 Eylül 2019.