

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**RADYASYONA MARUZ BIRAKILAN MİNERİN
REMİNERALİZASYON AJANLARI UYGULAMASI
SONRASI FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ VE MİNERAL
İÇERİĞİNDEKİ DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Merve Pelin DUR

**Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nilgün SEVEN**

**ERZURUM
2021**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

RADYASYONA MARUZ BIRAKILAN MİNENİN
REMİNERALİZASYON AJANLARI UYGULAMASI SONRASI
FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ VE MİNERAL İÇERİĞİNDEKİ
DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Merve Pelin DUR

Tez Savunma Tarihi : 09.04.2021

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nilgün SEVEN (Atatürk Üniversitesi)

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÇELİK (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Yusuf Ziya BAYINDIR (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mehmet YILDIZ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Muhammet KARADAŞ (Recep Tayyip Erdoğan Üni)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Abdolvahit ERDEM

Fakülte Dekanı

Uzmanlık Tezi
ERZURUM – 2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLOLAR DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ.....	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Baş-Boyun Kanserlerine Genel Bakış	14
2.2. Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi Prensipleri	14
2.2.1. Cerrahi Uygulamalar	15
2.2.2. Kemoterapi	15
2.2.3. Radyoterapi.....	15
2.2.3.1. Radyoterapide Kullanılan Megavoltaj Cihazları.....	17
2.3. Baş-Boyun Radyoterapisinin Oral Komplikasyonları.....	18
2.4. Mine Dokusunun Yapısı	23
2.5. Mine Çürüğü.....	23
2.6. Demineralizasyon.....	24
2.7. Remineralizasyon.....	26
2.7.1. Remineralizasyon Ajanları ve Çürük Önleyici Ajanlar.....	28
2.7.1.1. Florit.....	30
2.7.1.2. Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP).....	34
2.7.1.3. Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Florid Fosfat (CPP-ACFP)	36

2.7.1.4. Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat (Novamin/ biyoaktif cam)	37
2.7.1.5. Kitosan.....	40
2.8. Yüzey Analiz ve Mine Mineral Yapısını İnceleme Yöntemleri	42
2.8.1. Yüzey Pürüzlülüğü Ölçme Yöntemleri	42
2.8.2. Yüzey Sertlik Ölçme Yöntemleri	43
2.8.3. Mine Mineral Yapısını İnceleme Yöntemleri – Kimyasal Analiz.....	46
3. MATERYAL VE METOT.....	49
3.1. Çalışmanın Deney Akışı.....	49
3.2. Çalışmada Kullanılacak Dişlerin Hazırlanması.....	49
3.3. Dişlere Radyoterapi Uygulanması.....	50
3.4. Dişlere Remineralize Edici Ajanların Uygulanması	52
3.5. Dişlerin Mikrosertlik, Yüzey Pürüzlülüğü ve Elementer Analizlerinin Yapılması .	54
3.5.1. Mikrosertlik Ölçümü	54
3.5.2. Pürüzlülük Ölçümü	55
3.5.3. SEM EDX ile Elementer Analizin Yapılması	56
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	57
4. BULGULAR	58
4.1. Mikrosertlik ve Pürüzlülük Testi Bulguları.....	58
4.2. SEM EDX Bulguları	62
4.2.1. Uygulama Öncesi ve Sonrası Elementer İçeriğın Grup İçi Değerlendirilmesi.....	62
4.2.2. Elementlerin Fark Değerlerine Göre Gruplar Arası Değerlendirilmesi (Δ)	67
4.3. SEM Görüntülerinin Değerlendirilmesi.....	71
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	94
KAYNAKLAR.....	96

EKLER	132
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	132
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	133
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	134
EK-4. PROJE ÖZET RAPORU	135



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince her konuda yardımcı olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, ilgisi ve sabrıyla hep yanımda olan, hoş muhabbetini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nilgün SEVEN'e ve her daim güler yüzle ve sabrıyla bana yardımcı olan eş danışmanım Dr. Öğr. Ü. Neslihan ÇELİK'e

Mesleki tecrübesinden faydalandığım ve kendisini örnek aldığım klinik anlamda kendisinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Yusuf Ziya BAYINDIR'a, desteğini, sevgisini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Pınar GÜL'e, akademik alanda bana kattıklarıyla Prof. Dr. Mehmet YILDIZ, Doç. Dr. Nurcan ÖZAKAR İLDAY, Doç. Dr. Ömer SAĞSÖZ, Dr. Öğr. Ü. Merve İŞCAN YAPAR'a,

Tez jüri komitemde yer alan Doç. Dr. Muhammet KARADAŞ'a,

Uzmanlık süresince beraber çalışmanın ötesinde kardeşliğini, dostluğunu hissettiğim, unutulmayacak anlarımın ortakları, sevgili kıdemdaşlarım Dt. Merve Nur YILMAZ, Dt. Seyit Bilal ÖZDEMİR ve Dt. Büşra ÖZDEMİR'e

Birlikte geçirdiğimiz süre boyunca muhteşem anılar biriktirdiğimiz uzmanlık eğitimimi güzelleştiren, Dt. Buket KARALAR, Dt. Zeynep Sümeyye KAPTİ, Dt. Kübra CANTÜRK, Dt. Selin NACAK ve aileleri olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışma hayatımızda her daim yardımcımız olan tüm bölüm çalışanlarımıza,

Beni bugünlere getiren, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayıp bana bu hayat olanaklarını sunan, dünyaya yine gelsem evlatları olmak isteyeceğim canım anneme ve babama, varlıklarıyla hayatıma anlam katan kardeşlerime,

Ailemin eksikliğini hissettirmeyen geniş aileme,

Ve yine yeniden her zaman, varlık sebebim anneme ve babama...

Nihayetsiz teşekkür ederim...

Dt. Merve Pelin DUR

ÖZET

Radyasyona maruz bırakılan minenin remineralizasyon ajanları uygulaması sonrası fiziksel özellikleri ve mineral içeriğindeki değişiminin değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı radyasyon uygulanan minede kullanılan farklı remineralize edici ajanların minenin fiziksel özelliklerine ve elementer içeriğine olan etkisini incelemektir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada çekilmiş gömülü yirmi yaş dişleri kullanılmıştır. Dişlerin mine yüzeyleri ayrılmış ve altı çalışma grubu oluşturulmuştur (n=6). Tüm gruplara 60 Gy radyasyon uygulanmıştır. Uygulama seansları arasında kontrol grubu hariç her gruba farklı remineralize edici ajanlar (Sodyum Florür, CPP-ACP , CPP-ACFP, biyoaktif cam, kitosan) uygulanmıştır. Radyasyon uygulaması öncesi ve sonrası örneklerin mikrosertlik, pürüzlülük ve elementer içerik analizleri yapılmıştır. Ulaşılan veriler radyasyon öncesi, sonrası ve iki değer arasındaki fark olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin analizinde radyasyon öncesi ve sonrası değerlendirmelerde Paired Samples T testi, gruplar arası değerlendirmede One-way ANOVA, post hoc Tukey, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Yapılan mikrosertlik ölçümlerinde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir düşüş görülmüştür. Gruplar arası değerlendirmede sodyum florür ve biyoaktif cam uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Uygulama sonrası CPP -ACFP ve kitosan uygulanan gruplar pürüzlülük değerinde anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Pürüzlülük ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Elementer içerik karşılaştırmasında Ca/P oranı, O₂, K ve Mg elementi ışınlama öncesi sonrası anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

Sonuç: Radyasyonun minede mikrosertlik değerleri ve element içeriğinde anlamlı değişiklikler gösterdiği ancak pürüzlülük değerleri üzerinde anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Uygulanan remineralize edici ajanların radyasyonun negatif etkileri üzerine kısmi etki gösterdiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Radyoterapi, remineralizasyon, pürüzlülük, mikrosertlik, SEM-EDX, kitosan.

ABSTRACT

Evaluation of the changes in physical properties and mineral content of enamel exposed to radiation after treating with remineralization agent

Aim: The aim of this study is to investigate the effect of different remineralization agents on the physical properties and elementary content of enamel which was exposed to radiation.

Material and method: Impacted third molar teeth were used in this study. Enamel surfaces of teeth were taken and six study groups were created (n=6). 60 Gy radiation was applied to each group. Between the applications, each group except the control group was treated with different remineralization agent (Sodium flouride, CPP-ACP, CPP-ACFP, bioactive glass, chitosan). The results were evaluated as before and after radiation and the difference between two values. Paired Sample T test was used to evaluate before and after radiation analysis, One-way ANOVA, Tukey's post-hoc test, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U tests were used for inter-group evaluation.

Results: A statistically significant decrease was observed in all groups in microhardness measurements. In intra-groups evaluation, statistically significant difference was observed between NaF and bioactive glass groups ($p<0,05$). There was no statistically significant difference between groups in roughness measurements ($p<0,05$). In inter-group evaluation of surface roughness, there was statistically significant difference in CPP-ACFP and chitosan groups ($p<0,05$). In elementary comparison before and after radiation levels of oxygen, magnesium, potassium elements and Ca/P rates were statistically different ($p<0,05$).

Conclusion: It was observed that radiation caused statistically significant difference in microhardness and elementary content of enamel however; there wasn't statistically significant difference in roughness of enamel. It has been observed that the applied remineralizing agents have a partial effect on the negative effects of radiation.

Keywords: Radiotherapy, remineralization, surface roughness, microhardness, SEM-EDX, chitosan

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
μm	: Mikrometre
μm	: Mikrometre
μs	: Mikrosaniye
$^{\circ}\text{C}$	: Derece
Δ	: Delta, fark
ACP	: Amorf kalsiyum fosfat
AFM	: Atomik kuvvet mikroskobu
APF	: Asidüle Fosfat Florid
AT	: Atomik
C	: Karbon elementi
Ca	: Kalsiyum elementi
CaCO_3	: Kalsiyum karbonat
CaF_2	: Kalsiyumflorid
CaO	: Kalsiyum oksit
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	: Fluoroapatit
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	: Hidroksiapatit
cGY/dk	: Santigray / dakika
Cl	: Klor elementi
cm	: Santimetre
Co-60	: Kobalt 60
CPP-ACFP	: Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum florid fosfat
CPP-ACP	: Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat
Cu	: Bakır

DCPD	: Dikalsiyum fosfat dihidrat
DEJ	: Dentino enamel junction
dk	: Dakika
EDS (EDX,EDAX)	: Enerji Dağılımsal X-Işını Spektroskopi Analizi
F	: Flor elementi
FT	: Fourier Transform Raman Spektroskopisi
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
gr	: Gram
Gy	: Gray
H ⁺	: Hidrojen iyonu
ICDAS	: International Caries Detection and Assessment System
K	: Potasyum elementi
KHN	: Knoop sertlik değeri
K ₂ HPO ₄	: Dipotasyum fosfat
KV	: Kilovolt
LA-ICP-MS	: Lazer Ablasyon İdükleyiciÇift Plazma Kütle Spektrometresi
Lot No	: Seri numarası mm: milimetre
MeV	: Megaelektron volt
Mg	: Magnezyum elementi
MV	: Megavolt
nm	: Nanometre
N	: Azot
Na	: Sodyum elementi
Na ₃ AlF ₆	: Kriyolit
NaCl	: sodyum klorür
NaF	: Sodyum Florür
Na ₂ O	: Sodyum Oksit

Na_2SiF_6	: Fluorosilikat
O_2	: Oksijen elementi
OH^-	: Hidroksil iyonu
p	: İstatistiksel anlamlılık düzeyi
P	: Fosfor
Pchi-ACP	: Fosforile kitosan- amorf kalsiyum fosfat
pH	: Bir çözeltinin asidik veya alkalinite derecesi
PO_4	: Fosfat
P_2O_5	: Fosfor Pentoksit
ppm	: Bir karışımda toplam madde miktarının milyonda 1 birimlik maddesi
Ra	: Yüzeyin ortalama pürüzlülüğü
Rpm	: Ard arda gelen beş yüzeydeki en derin noktaların ortalamaları
RW3	: Katı su
Rz	: Ard arda gelen beş yüzeydeki en yüksek sivri uçların ortalamaları
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
SnF_2	: Stannöz Florid
Si	: Silisyum
SiO_2	: Silisyum dioksit
sn	: Saniye
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
sTMP	: Sodyum trimetafosfat
TCP	: Trikalsiyum fosfat
VHN	: Vickers sertlik değeri
W	: Weight- ağırlık
XRD	: X-ray Powder Diffraction
YUTAM	: Yüksek Teknoloji Uygulamave Araştırma Merkezi
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Karbonhidrat tüketimi, asit üretimi ve pH'ının düşüşü (<5.5) ile demineralizasyonun ortaya çıkması.....	26
Şekil 2.2. Tükürükle asidin dilüe edilmesi ve nötralizasyonu; pH'nın normale dönüşü, hidroksiapatitin çözünen kısımlarının geri kazanılması	28
Şekil 2.3. Çürük Denge Şeması	30
Şekil 2.4. Sertlik Ölçüm Testleri	44
Şekil 3.1. Lineer akselatör cihazı (Varion Trilogy, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) ve mine örneklerinin ışınlama uygulaması.....	51
Şekil 3.2. Uygulanan Remineralizasyon Ajanları	54
Şekil 3.3. a-) Vickers mikrosertlik ölçüm cihazı. b-) Örneklerin tabla paralel yerleştirilmesi.	55
Şekil 3.4. Optik Profilometre Cihazı.....	56
Şekil 3.5. SEM-EDX Cihazı.....	57
Şekil 4.1. Mikrosertlik Ölçümlerinde En Yüksek ve En Düşük Değer Veren Gruplardan Örnekler.....	59
Şekil 4.2. Pürüzlülük Ölçümlerinde En Yüksek ve En Düşük Değer Veren Grupların İki ve Üç boyutlu Profilometre Görüntü Örnekleri	61
Şekil 4.3. Örnekler Radyasyon ve Remineralize Edici Ajan Uygulanması Sonrası Yapılmış EDX Analizi Örneği	70
Şekil 4.4. Örneklerin x1000 altında radyasyon öncesi ve sonrası görüntüler.....	71

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Remineralize Edici Ajanlar ve İçerikleri.....	53
Tablo 3.2. Çalışmada Kullanılan Remineralize Edici Ajanlar ve Endikasyonları.....	53
Tablo 4.1. Radyasyon öncesi ve sonrası mikrosertlik değerlerinin (VHN ÖNCE– VHN SONRA) ve iki değer arasındaki farkın (Δ VHN) ortalama ve standart sapmaları.	58
Tablo 4.2. Radyasyon öncesi ve sonrası, yüzey pürüzlülüğü değerlerinin (Ra ÖNCE – Ra SONRA) ve iki değer arasındaki farkın (Δ Ra) ortalama ve standart sapmaları.	59
Tablo 4.3. A. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerine İlişkin, Elementlerin Grup İçeri Ağırlıkça Yüzdelilerinin Karşılaştırma Sonuçları	63
Tablo 4.3. B. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerine İlişkin, Elementlerin Grup İçeri Ağırlıkça Yüzdelilerinin Karşılaştırma Sonuçları	64
Tablo 4.4. A. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerine İlişkin, Elementlerin Grup İçeri Atomik Yüzdelilerinin Karşılaştırma Sonuçları	65
Tablo 4.4. B. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerine İlişkin, Elementlerin Grup İçeri Atomik Yüzdelilerinin Karşılaştırma Sonuçları	66
Tablo 4.5. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerinde Farklılık Tespit Edilen Elementlerin Ağırlık ve Atomik Yüzdelilerinin Gruplar Arası Karşılaştırma Sonuçları	68

1. GİRİŞ

Radyoterapi kanser tedavisinde güncel ve gelişen bir tedavi yöntemi olup; sıklıkla, solid tümörler ve bazı hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır.¹ İyonizan radyasyon, tedavi edici özelliğinin yanı sıra radyasyon uygulanan alanda lokalize olan normal dokularda da hasara neden olmaktadır. Bu komplikasyon özellikle baş boyun bölgesinde daha belirgindir. Bölgenin; deri örtüsü, mukozal örtü, subkutan bağ doku, tükürük bezleri, dişler, kemik ve kıkırdak gibi radyasyona farklı reaksiyonlar veren birçok dokudan oluşması bu sonucun temel nedenidir.² Baş boyun bölgesinde radyoterapiye bağlı en sık görülen yan etkiler; oral mukozitis, infeksiyonlar, tükürük bezi disfonksiyonu, tat alma bozuklukları, diş çürükleri, osteoradyonekroz, trismus ve dental anomalilerdir.³ Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyondan 3 ay sonra diş sert dokularındaki değişikliklerin ilk işaretleri olarak, minede yaygın gözenekli alanlar, krater oluşumu, mine ve dentinde renk değişimleri görülebilmektedir.⁴ Radyasyon sonrası oluşan çürüklerin etyopatogenezi tartışmalıdır.⁵ Radyasyon çürüklerinin oluşumuna, tükürük bezlerinin atrofisinden kaynaklı tükürük azalmasının neden olduğu bildirilmektedir.⁶ Radyoterapiye maruz kalmış dişlerin elementer içeriklerinin nasıl değiştiği ve bu durumun çürük oluşumundaki rolü üzerinde görüş birliği yoktur.⁵

Günümüzde önem kazanan koruyucu diş hekimliği uygulamaları, oral hijyenin iyileştirilmesini, çürüğün erken teşhisini, koruyucu uygulamaları ve çürük yönetimindeki girişimsel olmayan yöntemleri kapsamaktadır. Kavitasyon görülmeyen defektlerde remineralizasyonun sağlanması oldukça önemlidir.^{7, 8} Çürük yüksek risk grubunda olan radyoterapi gören hastalarda koruyucu diş hekimliği uygulamalarının hastaların konforunu pozitif yönde etkileyeceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda; florid, kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat, kalsiyum sodyum fosfosilikat (biyoaktif cam, novamin) ve kitosan içeren diş macunlarının mine demineralizasyonunu önleme etkinliğinin olduğu bildirilmektedir.^{9, 10}

Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde radyasyonun ve remineralize edici ajanların diş minesi üzerinde oluşturdukları etkileri ayrı ayrı inceleyen çalışmalar mevcuttur. Fakat radyasyonun minede oluşturduğu yıkıcı etkilere karşı remineralize edici ajanların bir çoğunun tek bir çalışmada kullanılarak, minenin hem fiziksel hem de kimyasal özelliklerinin değişiminin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, radyoterapi uygulanan minede uygun remineralize ajan tercihi sayesinde olması muhtemel radyasyon çürüklerinin henüz başlangıç aşamasında elimine edilebilmesi için bu ajanların etkisini karşılaştırmalı olarak incelemektir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın sıfır hipotezleri:

1. Radyasyon uygulanan minenin radyasyon öncesi ve sonrası mikrosertlik, pürüzlülük ve element içeriği değerlerinde fark yoktur.
2. Radyasyon uygulanan minede kullanılan remineralize edici ajanlar arasında minenin mikrosertlik, pürüzlülük değerleri ve element içeriğinde oluşturduğu etkiler arasında fark yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş-Boyun Kanserlerine Genel Bakış

Kanser tüm dünyada en çok ölüme yol açan ikinci sağlık problemi olup, dünya genelinde kayıpların da yaklaşık % 12'sinden sorumludur.^{11, 12} Dünya genelinde kanserlerin görülme sıklığı sıralamasında akciğer, meme, uterus, prostat ve kolorektal kanserleri ve ardından baş-boyun kanserleri gelmektedir.^{13, 14} Baş-boyun kanserleri; paranazal sinüsler (maksiller, ethmoid, sfenoid ve frontal sinüsler), oral kavite (dudak, dilin ön kısmı, diş eti, yanak mukozası, ağız tabanı, sert damak ve retromolar üçgen), tükürük bezleri, nazal kavite, farinks, larinks, tiroid bezi ve boyun üst lenf nodüllerinde görülen maligniteleri içeren kanser grubudur.^{15, 16}

Baş boyun kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık % 3-5'ini oluştururken; skuamöz hücreli karsinom bu grubun % 90'ından fazlasını oluşturur.^{17, 18} Baş-boyun kanserlerinin % 25'ini larinks kanserleri oluşturur, oral kavite kanserleri bu listede ikinci sırada izlenir.^{16, 19} Oral kavite kanserlerinin en yaygın görülen tipi ise bu grup kanserlerin % 30'unu oluşturan dudak kanserleridir.²⁰ Tükürük bezi kanserleri, baş-boyun kanserlerinin % 5-10'unu meydana getirir.²¹

Erkeklerde en sık görülen baş-boyun kanseri türü oral kavite kanseridir ve hemen ardından larinks kanseri gelmektedir. Kadınlarda ise orofarinks ve hipofarinks kanserleri en yaygın tip olup, bunları oral kavite kanserleri takip etmektedir.^{19, 22}

2.2. Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi Prensipleri

Kanser tedavisinde, çevre sağlıklı dokular korunarak ya da bu dokularda olabildiğince az hasar oluşturularak kanser hücrelerinin hepsinin ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır.²²

Baş-boyun kanseri teşhisi konulan hastaların temel tedavisinde genellikle cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleri kullanılmaktadır.^{12, 23} Bu tedavi

teknikleri tek başına ya da farklı kombinasyonlarla beraber uygulanabilmektedir.^{14, 24} Her tedavi yönteminin avantaj ve dezavantajları bulunmakta ve tedavi türünün seçimi; bu avantaj dezavantajların yanısıra; kanserin bulunduğu bölgeye, türüne, evresine, hastanın yaşına ve genel sağlık durumuna göre yapılmaktadır.¹⁹

2.2.1. Cerrahi Uygulamalar

Baş-boyun kanserlerinde cerrahi uygulamalar çoğu zaman hızlı şekilde tedavi amacıyla ve radikal biçimde tümörün çıkarılma işlemi olarak yapılmaktadır.^{14, 22} Cerrahi tedavide, primer tümör rezeksiyonu ile birlikte bölgesel lenf nodlarının çıkarılması esastır.¹⁴ Ama tümörün anatomik uzanımı ve çevre normal dokuları koruma isteği nedeniyle cerrahi sınırlar kısıtlanabilir.¹⁴ Bu limitasyonlar nedeni ile ileri evre kanser tedavilerinde tek kullanılabileceği gibi bazen de postoperatif radyoterapi veya kemoterapi ile de kullanılabilir.²²

2.2.2. Kemoterapi

Kemoterapi palyatif tedavi amacıyla uygulanmaktadır.¹⁴ Ayrıca radyoterapi ile eş zamanlı olarak definitif, adjuvant ya da palyatif olarak kullanılabilir. Tedavide farklı gruplardan sitotoksik ilaçlar ve bunların kombinasyonları kullanılır. Bu ilaçlar; alkilleyici ajanlar, antibiyotikler, antimetabolitler, hormonlar, topoizomeras inhibitörleri ve bitki alkaloidleridir.²⁵ Kemoterapi ile baş-boyun kanserlerinin tedavisinde lokal kontrolü sağlamak mümkündür ve bu uygulamalar ile hastaların ölüm oranlarında azalma olduğu görülmektedir.^{14, 20}

2.2.3. Radyoterapi

X-ışınları (1895) ve radyoaktivitenin (1896) keşiflerinden sonra, 1898 yılında Madam Curie radyumu keşfetmiştir. Bu keşifleri takiben radyoterapi kavramı ilk kez 1906 yılında Bergonie ve Tribondeau tarafından dile getirilmiş ve kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.^{22, 26}

Radyoterapi klinik olarak, 1920'lere kadar lezyonları yakıcı bir ajan olarak kullanılmış, fakat komplikasyonlar nedeniyle önemi iyi anlaşılamamıştır. 1934'de Cautard, günümüzde de radyoterapinin temel uygulama tekniği olan uzun süreli fraksiyone tedavi tekniğini geliştirmiştir.²² Radyoterapi, 1943'de betatron (yüksek enerjili X-ışını ve elektronlar veren dairesel elektron hızlandırıcısı), 1951'de Kobalt-60 (Co-60) teleterapi ünitesi, 1952'de lineer hızlandırıcı gibi yüksek enerji üreten makinelerin kullanıma girmesiyle teknolojik ve bilimsel anlamda gelişmeler göstermiştir.²²

1980'li yılların başında radyoterapi tekniklerinin geliştirilmesiyle yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) yöntemi ortaya çıkmıştır. Bu yöntem, 90'lı yıllarda daha da geliştirilerek ilk kez 1994 yılında radyoterapi amaçlı kullanılmış ve 2000'li yıllarda da birçok kanserin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.^{22, 27}

Radyoterapi veya radyasyon tedavisi, kanserli hücreleri yok etmek veya kanserin ilerlemesini yavaşlatmak için tek başına veya diğer yöntemlerle kombine edilerek iyonize radyasyonun kullanıldığı bir yöntemdir. ^{12, 16} Radyoterapiye primer tedavi, cerrahiye destek, kemoterapi ile kombine veya invaziv baş-boyun kanseri vakalarının çoğunda palyatif ve küratif olarak ihtiyaç duyulur.¹⁴ Radyoterapide amaç, tümör hedef hacmine ideal maksimum dozu verirken, radyasyon alanı içinde kalan sağlıklı dokuları olabildiğince koruyarak fonksiyonlarını korumak ve tümörün elimine edilmesini sağlamaktır.¹⁴ Ayrıca radyoterapi hayat kalitesinin ve süresinin artırılmasını da hedeflenmektedir.^{16, 22} Hastalara uygulanan tedavi dozları, tümörün evresine, hedef hacmine, metastaz durumuna, yerleşimine ve tedavi planına göre değişmektedir.^{28, 29}

Klinik radyoterapide radyasyon, günlük dozlar şeklinde uygulanır ve tanımlanırken “fraksiyon” terimi kullanılır.¹⁶ Tümörü kontrol altına almak için gereken total doz belirlenmesinde, fraksiyon dozu, fraksiyon sayısı ve toplam süre

değerlendirilir.²⁶ Kanserli dokularca absorbe edilen ve fraksiyon dozu olarak kullanılan radyasyon birimi günümüzde Gray (Gy) olarak tanımlanmıştır.²⁵ Günümüzde baş-boyun kanseri hastalarının tedavisinde standart olarak 50-70 Gy fraksiyonel dozlar (haftanın 5 günü, günlük doz 2 Gy şeklinde), 5-7 haftada uygulanır.^{17, 28}

2.2.3.1. Radyoterapide Kullanılan Megavoltaj Cihazları

Radyoterapide kullanılan cihazlar enerjileri 1000 Kilovolt (KV)'tan büyük olan yüksek enerjili cihazlardır. Mega voltaj makineler, radyasyon onkoloğunun yeterli doz vererek vücudun içindeki tümörleri tedavi etmesini sağlarlar. En çok kullanılan türler Co-60 ve lineer hızlandırıcılarıdır. Ek olarak, radyoterapi uygulamalarından önce simülasyon cihazı kullanılarak hedef hacmin bulunduğu tedavi alanı görüntülenir.³⁰

Simülasyon Cihazı

Simülatör, bir tedavi cihazının mekanik, geometrik ve optik özelliklerini üreten özel bir X-ışını cihazıdır. Simülasyon cihazı, radyoterapi planlamasında çok önemli hassasiyet ve kolaylık sağlar.³⁰

Simülatör cihazının temel fonksiyonu; ³⁰

- Target volümün saptanması, target volümün ve çevre dokuların ilişkisinin belirlenmesi,
- Tedavi planının ve koruma alanlarının radyografik ve floroskopik olarak görüntülenmesidir.

Co-60 Cihazı

1950'li yılların başında tanıtılan Co-60 bugün de kullanılmaktadır. Co-60 kaynağı doğal Co-59 elementinin nötronlar ile bombardıman edilmesi sonucu yapay olarak elde edilen radyoaktif bir elementtir. Kaynağı; 2 cm çapında ve 2 cm yüksekliğinde silindir şeklinde olup ortalama 1.25 MeV enerjiye sahiptir. Ortalama ömrü ise 5.27 yıldır. Tedavi esnasında, Co-60 kaynak koruyucu bloktan çıkar ve açma-

kapama penceresi önüne gelir. Kolimatör ise, pencerenin açılıp, γ -ışınının koruyucu bloktan yayınlanması durumunda, ışın sahasının genişliğini ayarlamaya yarar.³⁰

Lineer Hızlandırıcı (LINAC)

Lineer hızlandırıcılar, (6 MV - 25 MV) lineer bir tüp içinde yüklü parçacıkları hızlandırarak yüksek enerji seviyelerine çıkarmak için yüksek frekansta elektromagnetik dalgalar kullanan cihazlardır. Konvansiyonel X-ışını tüplerinden farklı olarak elektronların 400 KV'den fazla hızlandırılmaları için lineer hızlandırıcı cihazlarında yüksek frekanslı manyetik dalga odacıkları kullanılır. Böylece elektronlar manyetik alandan etkilenerek hızlanır ve yüksek kinetik enerji kazanırlar. Hızlandırılmış yüksek enerjili elektronlar direkt tedavide kullanılabilir ya da bir hedefe çarptırılarak yüksek enerjili X-ışınları elde edilebilir. Bu şekilde 4.0–25.0 MV enerjisinde X-ışınları elde edilir.³¹

Lineer akseleratörler X-ışınları ile toraks, batin, pelvis içindeki derin organ tümörlerinin kanserleri, meme kanserli hastaların göğüs duvarı, baş boyun kanserli hastaların boyun lenf zincirleri, cilt altı doku ve yüzeysel lenf bezlerinden köken alan tümörlerin tedavilerinde başarılı bir şekilde kullanılırlar. Bu cihazlarda fokus-cilt arası mesafe genellikle 100 cm kadardır. Co-60 cihazlarına göre daha keskin kenarlı, daha büyük boyutlu alan elde edilir. Ayrıca, cilt koruyucu özellikleri Co-60'a göre daha fazladır.³¹

2.3. Baş-Boyun Radyoterapisinin Oral Komplikasyonları

Radyoterapi, uygulanması amaçlanan dokulara olan etkisi dışında o alana komşuluğu olan dokularda da yan etkiler görülmesine neden olmaktadır.¹⁶ Bu yan etkiler özellikle baş-boyun bölgesinde daha şiddetli ve beyin, beyin sapı, omurilik, kranial sinirler, bazal kafatası, deri, damarlar, temporomandibular eklem, oral mukoza, dişler,

larinks, tiroid ve tükürük bezi gibi çeşitli dokularda yapısal ve fonksiyonel problemler olarak görülebilir.³²

Ortaya çıkan komplikasyonlar; hastanın genel sağlık durumu ve yaşı, kanserin evresi ve tedavi planlaması (radyoterapinin tipi, tedavi alanının sınırları, total radyasyon dozu, fraksiyon dozu, tedavi süresi ve kemoterapi / cerrahi kombinasyonları) gibi değişkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir.²⁸

Radyoterapi sonucu görülen komplikasyonlar gelişme zamanlarına göre akut (erken) ve kronik (geç) olarak sınıflandırılabilir.²¹ Radiation Therapy Oncology Group ve National Cancer Institute Common Toxicity Criteria'ya göre; radyoterapi sırasında ya da radyoterapinin bitiminden sonraki birkaç haftada (ilk 3 ay içinde) gelişen yan etkiler akut, radyoterapinin bitiminden aylar ya da yıllar sonra (ilk 3 aydan sonra) gelişen yan etkiler ise kronik etkiler olarak tanımlanmaktadır.^{26, 33} Bu etkiler, proliferatif hücrelerin kalıcı yıkımına bağlı olarak reversibl, irreversibl, progresif olabilir.³⁴ Akut yan etkiler reversibl iken kronik yan etkiler genellikle irreversibldir ve daha yavaş tarzda gelişir.²⁸ Sistemik komplikasyonların yanı sıra oral komplikasyonlar da görülmektedir, bu durum günümüzde yaşam süresinin artmasıyla da önem kazanmış olup, yaşam kalitesini artırmak açısından dikkat çekmektedir.^{11, 35}

Tedavi aşamasında ve bitiminden sonra oluşan oral komplikasyonlar arasında, tükürük bezi disfonksiyonu, trismus, kserostomi, oral mukozit, yutkunma zorluğu (disfaji), tat alma bozuklukları, osteoradyonekroz, radyasyon çürükleri, oral mukozal enfeksiyonlar, diş hassasiyeti ve ağrıyı saymak mümkündür.^{11, 36} Ağız kuruluğu, oral mukozit ve kandidiyazis en sık görülen komplikasyonlardır.³⁶

Tükürük Bezi Disfonksiyonu: Radyoterapiden etkilenen tükürük bezlerinde problemler görülür ve bu baş-boyun radyoterapisi tedavisi alan hastaların % 60'ından fazlasında görülen ciddi bir yan etkidir.³⁷ İlk fraksiyondan sonra, birkaç saat içerisinde

geçici bir hassasiyet görülür. Bazen tükürük bezlerinde şişme meydana gelir ve sıklıkla birkaç gün içinde azalır.³⁷ Bu zaman diliminde tükürük bezlerinde atrofi, fibrozis ve dejenerasyon devam eder.²⁸ Toplam 60 Gy'den fazla radyasyon uygulandığında tükürük bezi fonksiyonlarında % 80'e ulaşan kayıplar olur. Bu durumun bir yıldan uzun sürdüğü durumlar çoğunlukla irreversibldir.³⁸ Klinik olarak tükürük yoğunluğunda artış, parotitis ve ağız kuruluğu görülür.²⁸

Ağız Kuruluğu (Kserostomi): Baş-boyun radyoterapisi sonrası majör tükürük bezleri etkilenir, tükürük yapımı azalır ve en yaygın komplikasyonlardan biri olan ağız kuruluğu ortaya çıkar.^{37, 39}

Radyoterapiye bağlı ağız kuruluğu, ilk kez 1911'de tanımlanmış ve uyarılmamış tükürük miktarının 0.1 ml/dk' nın altına düşmesi olarak değerlendirilmiştir.¹⁶ Ağız kuruluğu klinik olarak, tükürük bezlerindeki asiner hücrelerin kaybıyla ışınlamanın birinci veya ikinci haftasında başlar.³⁸ Bu durum tedavi sonrasında da görülebilir ve çoğunlukla irreversibldir.³⁷Yapılan çalışmalarda, ağız kuruluğunda parotis bezleri için ortalama 26 Gy'lik (20 Gy ile 40 Gy arası) bir eşik doz değeri belirtilmiştir.^{40, 41} İrreversible ağız kuruluğu için ise 60 Gy'in üzerinde bir ortalama dozdan bahsedilmektedir.⁴⁰ Ağız kuruluğu, beraberinde tat alma bozukluklarına, çiğneme, yutkunma ve konuşma güçlüğüne, mukozada ülserlere, ağız kokusuna, ağızda yanma hissine, diş çürüğüne ve periodontal hastalıklara da sebep olmakta ve hastanın konforunu düşürmektedir. ¹⁴ Tükürük bezlerindeki değişim sırasıyla ilk haftalarda tükürük akışının azalması, ikinci ve üçüncü haftalarda tükürük viskozite artışı, renginin koyulaşması ve daha sonra ise bikarbonat konsantrasyonu azalması ile tamponlama kapasitesindeki azalma ile kendini göstermektedir.^{37, 42}

Yutkunma Zorluğu (Disfaji): Yutkunma zorluğu, tükürük akışındaki azalma dışında radyoterapi nedeniyle farinks kaslarında atrofi ve fibrozis sonucu oluşan fakat çok yaygın görülmeyen bir komplikasyondur.⁴³

Oral Mukozit: Oral mukozit, orofaringeal mukozanın ülserasyonu ve akut enflamasyonu ile belirti veren ve baş-boyun radyoterapilerinde en sık gelişen önemli bir komplikasyondur.⁴⁴

Ödem ve eritematöz sahalarla başlayan klinik belirtiler sonraki dönemde mukozanın ülserleşip pseudomembran ile örtülmesi ile devam eder.⁴³ Hastalarda ağrı, yanma ve karıncalanma gibi şikâyetler görülür ve şiddetli mukozit semptomları tedavinin doz düşürülmesi ile devamına ya da plansız sonlandırılmasına sebebiyet verebilir.^{43, 45} Mukozitisin bulguları 10 Gy doz alımı ile başlamaktadır ve 30 Gy dozundan sonra şiddetli bulgular ortaya çıkıp tedavi bitiminden sonra yaklaşık bir ay kadar devam edebilmektedir.⁴⁶

Trismus: Trismus radyoterapi sonrası görülen geç yan etkilerdendir ve tedavi sonrası altı ay içinde gelişir.³⁴ Baş-boyun radyoterapilerinde, radyasyona maruziyet nedeniyle çiğneme kaslarında fibrozis oluşmakta, bu durum spazm ve trimusla sonuçlanmaktadır.¹³

Tat Alma Bozuklukları: Baş-boyun radyoterapisinin erken dönemde en sık görülen komplikasyonlarından biri tat duyusunda azalmadır. Radyoterapiyi takiben iki haftalık bir sürede tat tomurcuklarının etkilenmesi sonucu tat duyusunda kısmen azalma ya da tat duyusunda kayıp görülür.^{25, 46} Tedavi sonrası yaklaşık iki ayda kısmen düzelme söz konusu iken tamamen iyileşme iki ile dört ay kadar bir sürede gerçekleşebilir.⁴⁶

Osteoradyonekroz: Radyoterapinin sık olmayan fakat en ciddi komplikasyonudur. Radyasyon kemikteki vaskülarizasyonu, osteoblastik aktiviteleri

etkileyerek kemik iyileşme kapasitesini düşürür ve sağlıklı bir kemik dokusu oluşur. Osteoradyonekroz sıklıkla diş çekimi, derin periodontal tedavi ya da mekanik travma gibi durumlarda kemik ortaya çıkınca meydana gelir.^{34, 47, 48}

Oral Mukozal Enfeksiyonlar: Radyoterapi sırasında veya sonrasında immünitinin baskılanması, mukoza bariyerinin bozulması, tükürük miktarının azalması ve kötü oral hijyen nedeniyle oral mukozal enfeksiyonlar görülmektedir ve en sık görülen oral enfeksiyon kandidiyazistir.⁴⁹

Diş Hassasiyeti: Tükürük akışının azalması ve düşük tükürük pH'sındaki artış nedeniyle oluşmaktadır.¹¹

Radyasyon Çürükleri: Radyasyon çürükleri, radyasyonun dişlere doğrudan etkisiyle değil radyoterapi sonucu olan birçok multifaktoriyel değişimlere bağlı ortaya çıkar. Radyoterapi sonucu, tükürük içeriğinin değişimi, hiposalivasyon ve diyet değişiklikleri en önemli etyolojik faktörler olarak düşünülmektedir. Radyasyon çürükleri hızlı gelişir ve dişin düz ve oklüzal yüzeylerinde şiddetli yıkıma sebep olurlar. Ayrıca radyasyon dentin kollajenlerinde hasara neden olmaktadır.⁵⁰ Apatit ve oktakalsiyum fosfatlarda görülen değişiklikler ışınlamanın direkt etkisi olarak belirtilmiştir.^{50, 51} Yapılan çalışmalarda ışınlanmış dentinin ve minenin mikrosertliğini etkilediği rapor edilmiştir; bu durum, ışınlanmış dentinin aşınma direncinin azalmasına ve kişinin çürüğe daha yatkın hale gelmesine neden olabilir.⁵²⁻⁵⁴ Radyoterapinin geç komplikasyonları içinde olan radyasyon çürükleri radyoterapiden sonraki üçüncü ayda görülebilir. Radyoterapiden sonraki bir yılda da şiddetli hasar görülür.⁵⁵

Oral hijyen, dental bakım ve florid uygulamaları en iyi düzeyde yapılırsa da 60 Gy ve üzerindeki dozlarda radyoterapi uygulanan bölgede bulunan dişler radyasyon çürüğü bakımından risk taşımaktadır.⁵⁶

2.4. Mine Dokusunun Yapısı

Diş minesi % 95 kalsiyum hidroksiapatit, % 4 su, % 1 organik materyal içerir. Organik yapının yaklaşık % 58'ini proteinler, % 40'ını lipidler aynı zamanda karbonhidratlar, sitrat ve laktozlar oluşturmaktadır.

Mine, lifsel bir organik matriks üzerine çökelmiş kristaller yığıdır. Organik matriks ameloblast hücreleri tarafından yapılır ve bu organik iskelet üzerine kristaller belli bir düzen içinde yığılır.³¹ Mine yapısını oluşturan başlıca yapı kristal kalsiyum fosfat moleküllerinden oluşan hidroksiapatittir ve formülü $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ dir. Mine, dentin ve kemik dokusu gibi kollajen içermez. Bunun yerine, kristal yapıda çok az miktarda amalogenin ve enamelin denilen proteinler bulunur ve bu proteinlerin iskelet oluşturarak kristal oluşumunu desteklediği düşünülmektedir.⁵⁷

Minenin temel yapısı olan mine prizmaları, ameloblastlar tarafından sentezlenir. Her bir prizma baş ve kuyruk kısmından oluşur. Anahtar deliği şeklindeki kristallerin arasında çok az miktarda organik matriks vardır. Minenin geçirgenliğini bu organik matriks belirler. Her bir mine prizması, kristal boyunca uzanan hegzagonal şekilde düzenlenmiş hidroksiapatit kristalinden oluşmuştur.⁵⁷

Hidroksiapatit kristallerini, bazı intrensek faktörler nedeniyle diziliminde oluşan farklılıklar gösterir. Bu sayede çeşitli karyojenik ajanların saldırılarında ortamda bulunan flor ile floroapatit oluşturur ve daha dirençli bir yapı ortaya çıkar.⁵⁷

2.5. Mine Çürüğü

Mine, genellikle çürüğün ilk başlangıç bölgesidir. Başlangıçta mikroskobik boyutlarda olan lezyon ilerledikçe gözle görülebilir hale gelir ve bu aşamada beyaz, opak nokta şeklindedir. Kuru ve temiz düz mine yüzeyinde çürüğün en erken klinik belirtisi white spot (beyaz leke) lezyonudur. Dişlerin düz yüzeylerinde tebeşirimsi mat beyaz renkte görülen ve beyaz nokta lezyonları olarak isimlendirilen bu lokalize

alanların varlığı çürük nedeniyle yıkımın başladığını göstermektedir. Kuru diş yüzeyinde belirginleşen bu lezyonlar başlangıç çürüğü olarak isimlendirilir.⁵⁸

Minede belirli bir seviyede yeni oluşmuş çürüğün remineralize olabileceği in vitro ve in vivo çalışmalarda kanıtlanmıştır.⁵⁹ Minede kavitasyon meydana gelmemiş lezyonlarda, bozulan hidroksiapatit kristallerindeki hidroksil iyonları yerine geçen florür ile aside dayanıklı florapatit oluşur ve remineralize olan mine çürüğe daha dayanıklı hale gelir.⁶⁰ Remineralize lezyonların renkleri kahverengiden siyaha kadar değişen noktalar biçiminde görülebilirler fakat asit ataklarına karşı sağlam mine ve komşuluğundaki alanlarından daha dayanıklıdır. Bu alanların hastaların estetik kaygısı nedeniyle restorasyon talepleri olmadıkça restorasyonu düşünülmemelidir.⁶¹

2.6. Demineralizasyon

Ağız ortamı pH'sının kritik değeri altına düşmesi sonucu diş dokusunda, özellikle kalsiyum (Ca) ve fosfat (PO₄) minerallerindeki çözünme olayı demineralizasyon olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1.). Mikrobiyal dental plakta bulunan mikroorganizmalar asit üretirler ve sonuç olarak minenin yapısındaki mineral içeriği çözünmeye başlar.⁶² Diyetle alınan karbonhidratların, diş plağındaki bakteriler tarafından metabolize edilmesiyle oluşan organik asit ürünlerinin plak pH'sını düşürdüğü belirlenmiştir.⁶³ Bunun sonucunda plak sıvısı ve mine yüzeyinde hidroksiapatite göre daha az doymuş bir ortam görüldüğü bildirilmiştir. Bu ortamda apatit kristallerinde mineral kaybı olduğu ve minede demineralizasyonun başladığı görülmüştür. Demineralizasyon ve remineralizasyon arasında denge bozulduğunda çürük lezyonunun oluşması kaçınılmazdır.⁶⁴

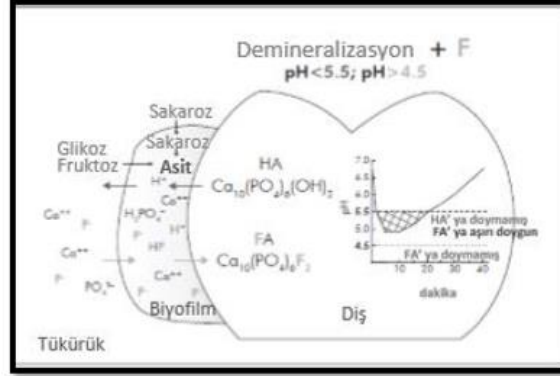
Beyaz nokta lezyonu (white spot), başlangıç çürük lezyonudur. Demineralizasyon sürecinin ilerlemesi demineralizasyon ve remineralizasyon fazları arasındaki dengenin kurulamaması sonucu oluşur.⁶⁵ Bu durumu etkileyen faktörler ağız

içi pH, tükürük, ağızdaki bakteriler, sükröz alım sıklığı, florür ve diğer kimyasalların varlığı olarak sıralanabilir. Demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri ağız içinde aynı zamanda fakat farklı ortamlarda meydana gelmektedir. Yüksek bakteriyel aktivite ve düşük pH, ortamı demineralizasyon yönünde değiştirmektedir.⁶⁶ Karyojenik koşullarda, diş yüzey direnci çürük oluşumuna engel olamamaktadır. Belli bir zaman diliminde diştten kaybedilen mineral miktarı ile kazanılan mineral miktarı kayıp yönünde artarsa mine yüzeyinde çürük lezyonunun gelişmeye başladığı belirtilmiştir. Çürük lezyonunu, güçlü asitlerin neden olduğu dental erozyon benzeri diğer demineralizasyonlardan ayıran özellik, tabaka tabaka kaybedilen mine dokusunun görülmesidir.⁶⁷

Demineralizasyon sürecinde florit iyonunun diş yapısı için koruyucu bir etki yaptığı bilinmektedir. Kalsiyum florapatit, kalsiyum fosfatlar arasında en düşük çözünürlüğe sahip gruptur.⁶⁸ Demineralize olmuş mine yüzeyinin, sağlam mine yüzeyine göre daha az interprizmatik mineral içerdiği bildirilmiştir. Mine demineralizasyonunun ilk aşaması interprizmatik mineral kaybıdır. Sonraki aşamalarda erken çürük lezyonunu meydana getiren yüzey katmanı oluştuğu belirtilmiştir.⁶⁹ Lokal pH 5,5'ten yüksek olduğunda Ca^{+2} ve PO_4^{-3} varlığında demineralizasyon süreci, hasar görmüş minenin yüzey tabakasının remineralizasyonuna baskın hale gelebilir. Lezyonun yüzey tabakası, altında bulunan lezyon gövdesini sadece demineralizasyondan değil aynı zamanda remineralizasyondan da korumaktadır.⁷⁰

Difüzyonun yavaş olması yüzünden lezyon sıvılarında önemli miktarda aşırı doygunluk oluşmadığı için lezyon gövdesinin remineralizasyonu sağlanamamaktadır. Lezyon gövdesinin remineralizasyonu yüzey tabakası kalktığında ya da plak kontrolü sağlandığında gerçekleşebilir. Tükürük kaynaklı Ca^{+2} , PO_4^{-3} ve F^- rahatlıkla geçerek lezyon üzerine çöker. Ancak yüzey tabakasının kaybıyla birlikte lezyon gövdesine

aynı zamanda karyojenik asitlerin geçişi de kolaylaşır. Bunun sonucunda demineralizasyon sürecinin artması durumu göz önüne alınmalıdır.^{71, 72}



Şekil 2.1. Karbonhidrat tüketimi, asit üretimi ve pH'nın düşüşü (<5.5) ile demineralizasyonun ortaya çıkması

2.7. Remineralizasyon

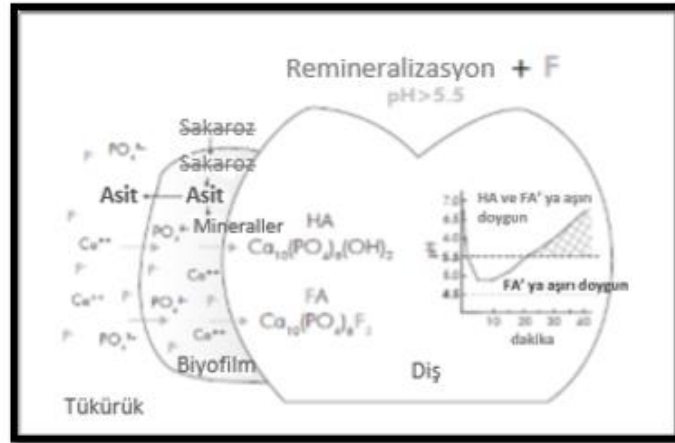
Kavite görülmeyen mine lezyonlarının doğal onarım süreci remineralizasyon, demineralizasyona bağlı iyon kaybı sonucu mine kristalleri arasında görülen boşluklara kalsiyum, fosfat ve olası flor iyonlarının çökmesi ile bütünlüğü yeniden sağlanması olarak tanımlanmaktadır⁷³(Şekil 2.2.). Kalsiyum ve fosfat iyonlarının ağız sıvılarında (tükürük, plak sıvısı) doymuş hale gelince mine yüzeyinde depolanabildiği ve mineral kaybı olan bölgelerde tekrar birikebildiği bildirilmiştir.⁷⁴ Demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri arasındaki denge, ağız sıvılarının (tükürük ve plak) doygunluğu ile belirlenmektedir. Çürük lezyonunun tamiri, ağız sıvılarının kalsiyum veya florid bakımından doymuş hale getirilmesi ile gerçekleştirilebilmektedir.^{75, 76} Fizyolojik şartlarda tükürükte Ca ve P doymuş orandadır ve sürekli mine yüzeyi ve tükürük arasında dengeli bir şekilde yer değiştirmektedir. Bu sayede, tükürük mine dokusunun mineral yapısına doğal bir koruma süreci sağlar.⁷⁴

Uzun süredir erken çürük lezyonlarının remineralizasyonunun; diş çürüğü, diş kaybı ve restorasyon sayısındaki dramatik düşüşün ana sebebi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca floridli diş macunu kullanımının diş çürüğü ile karşılaşma sıklığını azalttığı

saptanmıştır.⁷⁷ Çürük oluşumunu azaltıcı yönde uygulanacak girişimlerle beraber çürük etyolojisine yönelik uygulamalar sayesinde çoğu zaman minede beyaz opak bir leke halinde başlayan demineralizasyonun durdurabileceği başka bir deyişle submikroskopik düzeyde olmasa da minenin yeniden yapılanabileceği yani remineralize olabileceği belirtilmiştir.⁷⁸ Mine çürüğünün yeniden remineralize olabilmesi için, ilk şart yüzeyde kavite oluşmamasıdır. Henüz kavite oluşmamış, beyaz, opak mine lezyonlarında, mine prizmaları orjinal kristal yapısını kaybetmemiştir. Seçici geçirgen özelliği sayesinde iyon geçişinde rolü olan mine yüzeyindeki dış dış zarından, mine yüzeyi ile ilişkili olan tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonlarının çürük lezyonunun reaktif kristal yüzeyine çökdikleri ve başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunu sağladıkları bildirilmiştir.⁷⁸⁻⁸⁰ Remineralizasyonun, kalsiyum ve fosfat varlığında olabildiği ve florid varlığının remineralizasyonu artırdığı bildirilmiştir. Remineralizasyon meydana gelmesinde tükürüğün kalsiyum ve fosfat iyonları bakımından doygunluğunun yanı sıra ortamdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının yeniden çökmesinde katalizör etki gösterecek olan florid iyonunun da ortamda bulunması önemli bir faktördür. Laboratuvar sonuçları göstermiştir ki, kavite oluşmamış çürük lezyonunun remineralizasyonu için gereken florid miktarını, çürük oluşumunun önlenmesi için gereken florid miktarından daha fazla olmalıdır.^{78, 81}

Yüksek konsantrasyonlarda florid uygulamasının, demineralize minenin yüzeyel tabakasında hızlı bir remineralizasyon sağladığı fakat daha derin tabakalarda işe yaramadığı gözlenmiştir. Bu yüzden, beyaz nokta lezyonu görülen bireylerde, tükürükten kalsiyum ve flor iyonlarının emilimini daha yavaş sağlayan düşük konsantrasyonda florid uygulamalarının yapılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra, floride alternatif remineralizasyon ajanları da bulunmaktadır. CPP-ACP içeren ürünlerle yapılan remineralizasyon tedavilerinin başarılı sonuçlar verdiği gözlenmiştir.^{82, 83, 84}

Çürük önleme ve hipersensitivitenin giderilmesinde, florid içeren ve kalsiyum bazlı remineralizasyon ajanları kullanılmaktadır. Esas olarak, kalitatif özellikteki bu defektlerde amaç, erüpsiyon sonrası demineralizasyon bölgelerini remineralize etmek değil, esas mineral eksikliğini gidermektir.^{85 86} Daha düz yüzeyler, daha yoğun bir yapı ve ek olarak özellikle fluoroapatit veya florohidroksiapatit formundaki ek mineral içeriğinin; diş çürüğü ve mine kaybı riskini azalttığı düşünülmektedir.⁸⁵



Şekil 2.2. Tükürükle asidin dilüe edilmesi ve nötralizasyonu; pH'nın normale dönüşü, hidroksiapatitin çözünen kısımlarının geri kazanılması

2.7.1. Remineralizasyon Ajanları ve Çürük Önleyici Ajanlar

1. Mineral ve İyon Teknolojileri

- F iyonu
- Gümüş iyonu
- Demir iyonu

2. Şeker Alkolleri

- Ksilitol
- İzomalt
- Sorbitol

3. Bitkisel Kaynaklı Ürünler

- Kitosan

- *Galla chiansis*
- Üzüm çekirdeği ekstresi (polifenoller)
- Teobromin

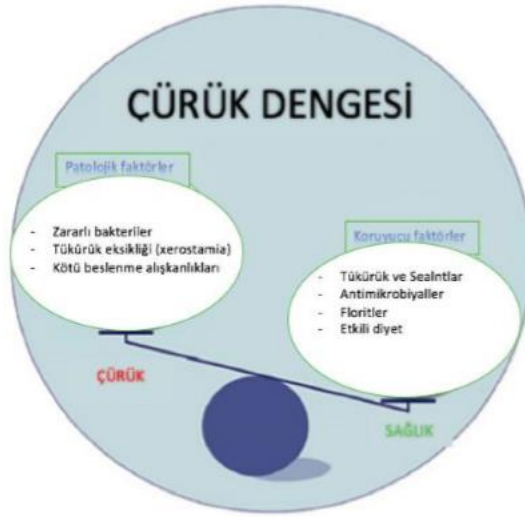
4. Biyoaktif Materyaller ve Nanoteknolojik Ürünler

- NovaMin (Kalsiyum sodyum fosfosilikat biyoaktif cam)
- Trikalsiyum silikat
- Nano hidroksiapatit
- Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)
- Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Florid Fosfat (CPP-ACFP)
- Trikalsiyum fosfat (TCP) - Kendiliğinden birleşen peptitler

5. Diğer Kalsiyum ve Fosfat Kaynaklı Ürünler

- Dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD)
- Kalsiyum fosforil oligosakkaritleri
- Kalsiyum karbonat (CaCO_3)
- Sodyum trimetafosfat (sTMP)
- Kalsiyum gliserofosfat ^{87, 88}

Araştırmacılar diş çürüğü insidansının azalması adına çürük mikrobiyolojisi, biyofilm tabakası, demineralizasyon-remineralizasyon, florit uygulamaları, beslenme, tükürük, florit salınımı yapan dental materyaller gibi konular üzerinde yoğunlaşsalar da popülasyondaki çürük basamaklarını tamamen azaltmak mümkün olamamıştır^{89, 90} (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Çürük Denge Şeması

Mekanik plak kontrolü plağın uzaklaştırılması ve bu sayede çürüğü önlemede kullanılan en önemli yöntemdir. Bu amaçla başta diş fırçaları ve diş ipi olmak üzere plak boyayıcı ajanlar, ağız içerisindeki yiyecek artıklarını temizlemek için yüksek basınçta su püskürten cihazlar ve dil temizleyicileri kullanılmaktadır.⁹¹

Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinin temel amacı remineralizasyon demineralizasyon sürecinde remineralizasyonun daha etkin olmasını sağlamaktır. Bu amaçla;

- Diyet ve oral hijyen kontrolü ile plak oluşumunun en aza indirgenmesi,
- Plak içerisindeki biyofilmin asit oluşturma kapasitesinin azaltılması (selektif plak hipotezi),
- Floridlerle mineden mineral kaybının önlenmesi ve
- Remineralizasyonun desteklenmesi önemlidir.⁹²

2.7.1.1. Florit

Dişlerin florid içerdiğini ilk defa Morichini (1803) bildirmiş ve bunu takip eden yıllarda birçok araştırmacı dişlerdeki florid miktarının diş sağlığını olumlu yönde etkilediğini savunmuştur. Diş hekimliği literatürüne floridin girişi 1800’lü yıllara kadar uzanmaktadır. Erhardt (1874) çocuklarda ve hamilelerde diş sağlığının daha iyi hale

getirilmesi amacıyla potasyum florid haplarını önermiştir. Sir James Crichton-Browne (1892), çürükteki artışa florid elementinden bol miktarda yararlanmamanın ve diyet değişikliklerin sebep olduğunu bildirmiştir. Florid (F^-), yedi eser elementten biridir ve insan bedeni için yaşamsal değeri vardır. Genel olarak kriyolit (Na_3AlF_6), fluorosilikat (Na_2SiF_6), fluoroapatit ($Ca_{10}(PO_4)_6F_2$) veya kalsiyumflorid (CaF_2) gibi formlarda minerallerde ve mika, hornblende, pegmatit gibi formlarda kayalarda bulunmaktadır.⁹³

94

Flor içerdiği bilinen en yaygın mineral kalsiyum floriddir (CaF_2). Sodyumflorit (NaF) ise diş macunlarında ve ağız bakım solüsyonlarında sık kullanılan bir bileşiktir. Ayrıca suların florlanması için kullanılan florosilik asit ve sodyum florosilikat floridlere verilebilecek diğer örneklerdir.⁹⁵

Koruyucu diş hekimliği kapsamında, günümüzde, diş çürüklerini önlemek amacıyla en sık kullanılan materyal olan florid, farklı birçok mekanizma ile demineralizasyonu engelleyici ve remineralizasyonu artırıcı etkiye sahiptir. Ana başlıklar altında florid iyonunun mine dokusu üzerinde çürük engelleyici etkisini; mineral yapının çözünürlüğünü azaltarak/ engelleyerek, bakterilerin asit üretimini engelleyerek, remineralizasyonu artırarak gösterdiği belirtilmiştir.⁹⁶

Hidroksiapatit (HA) yapısına katılan F^- ile oluşan florapatit, asit ataklarında daha dirençli bir yapı gösterir ve HA'ye göre daha az çözünür.⁹⁷ Florapatit yapısının tükürük ve plak sıvısında bulunan Ca^{+2} ve PO_4^{-3} doygunluğu hidroksiapatite oranla daha fazladır. Bu sayede mine yüzeyinde minerallerin çökmesi için gereken negatif gücü sağlar.⁹⁸ Bu sayede fluoroapatit dişte demineralizasyonun önlenmesinde ve remineralizasyonun oluşmasında görev almakta, dişi asit atağına karşı daha dirençli hale getirmektedir.⁹⁹

Minenin florit konsantrasyonu yüzeyde en yüksektir, dentine doğru tabaka tabaka azalır. Dentinde ise mineden fazla olan florit konsantrasyonu dışın derinlerine gittikçe artmaktadır. Minenin dış yüzeyindeki florit seviyesi posterüptif dönemdeki kimyasal ve mekanik değişimlere bağlıdır. Bu minenin oluşumu sırasında alınan floritin mine dış yüzeyinde bulunan floritle ilişkisi olmadığını kanıtlar.¹⁰⁰

Floritin mine apatitlerine karşı güçlü afinitesi, iyonik boyutunun küçük olması ve elektronegatif karakterinden ileri gelmektedir. Florit solüsyonlarıyla apatit kristallerinin asit çözünürlüğü başlamadan önce karşılaşması, asit ataklarında apatit kristallerinin çözünürlüğüne karşı direncini önemli derecede arttırmaktadır. Mine yüzeyinden florit alımı iki şekilde gerçekleşir. Bunlardan ilki spesifik olmayan bağlanma; florit iyonlarının kristal yüzey tarafından hiçbir kimyasal reaksiyon olmadan absorbe edilmesi şeklindedir. İkinci ise iyon değişimi sayesinde florit iyonlarının kristal yüzeyle etkileşimi şeklindedir.¹⁰¹ İyon değişimi ile mine yüzeyinde kalsiyum florit (CaF_2) benzeri ürünler oluşur ve çürük önleme mekanizmasındaki ilk basamak bu ürünler sayesinde gerçekleşir.¹⁰² CaF_2 'in ağız sıvıları içindeki düşük çözünme oranının sebebi, nötral pH'da tükürük proteinleri ve fosfat ile kaplanmış olmasıdır. Karyojenik ortamlardaki daha düşük pH derecelerinde, fosfat ve protein bağlı çözünme inhibisyonu ortadan kaybolarak kalsiyum floritin çözünürlüğü artar. Bu nedenle, CaF_2 'in flor rezervi olarak görev yapması pH'a bağlıdır ve pH'ın 6'dan düşük olduğu ortamlarda bu özellik görülür.¹⁰³

Florün dış çürüğünü engellemedeki etkisinin; sistemik alınan florit etkisinden ziyade topikal olarak uygulanmasında daha etkili olduğu bildirilmektedir.¹⁰¹ Floritin dentisyon üzerindeki etkisi alınan doza bağlıdır. Normalde fayda amaçlı kullanılan bu mineral fazla alımda zararlı etkiler göstermektedir. Florün dış çürüğüne olan yararlı etkileri dışın sürmesi ile topikal uygulamalarla olmaktadır. Zararlı etkileri ise dış

gelişimi sırasında florün sistemik olarak absorpsiyonundan meydana gelmektedir. Zararlı etkilerin engellenmesi dişin gelişimi sırasında sistemik emilimin minimize edilmesi ile sağlanabilecekken, diş sürdükten sonra flor ile dişin topikal etkileşimiyle floritin çürük önleyici etkisinden maksimum fayda sağlanabilir.^{101, 104}

İçme suyunun florlanması, tuz ve sütün florlanması, florit tabletleri kullanımı sistemik florit uygulamalarına örnek olarak verilebilir. Topikal floritlerin sadece mineden mineral çözünmesini azaltmadığı ayrıca Ca^{+2} ve PO_4^{-3} 'ün iyon mekanizmasını düzenleyerek bu minerallerin mineden çözünmesi ya da çökmesinde aktif bir etkiye neden olduğu gösterilmiştir.⁹⁸ Topikal florit uygulamaları klinik ortamda uygulanan ve ev ortamında uygulanan uygulamalar olarak iki ana başlık altında incelenmektedir. Klinik ortamda uygulanan topikal florit uygulamaları içerisinde florit içeren solüsyonlar, jeller, proflaksi patları, vernikler, kontrollü florit salan sistemler ve dental materyallere florit ilavesi yer almaktadır. Ev ortamında uygulanan topikal florit uygulamalarına örnek olarak da florit içeren gargaralar, diş ipleri ve diş macunları sayılabilir.^{105, 106} Floritin, günümüzde ideal ve kabul edilen uygulama yöntemi topikal olanıdır. Dolayısıyla, tükürük ve dental plakta florid mevcudiyeti, çürük oluşumunun engellenmesi ve mevcut dekalsifiye alanların remineralizasyonu için oldukça önemlidir.^{87, 107, 108}

Floritin çürük prevalansını düşürmesine karşın çürüğü tam olarak önleyemediği bir gerçektir. Ayrıca florit kullanımının artışıyla florozis önemli bir sorun olarak gündeme gelmiştir. Bu yüzden floritlerin yanı sıra diğer çürük önleyici yöntemlerle ilgili arayışlar devam etmektedir ve araştırmalar floritlerin diğer çürük önleyici ajanlarla birlikte kullanımına yoğunlaşmaktadır.¹⁰⁹

2.7.1.2. Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)

Kazein süt, yoğurt, çikolata gibi besinlerde bulunan ve inek sütündeki proteinlerin yaklaşık % 78'ini oluşturan 30-300 nm çapında partiküller halde bulunan bir proteindir.¹¹⁰ CPP-ACP remineralizasyon ajanı olarak ilk olarak 1998' de tanıtılmıştır.¹¹¹ Remineralizasyon çalışmalarında floritlerden sonra üzerinde en fazla çalışma yapılan ajan kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP)'dır. Reynolds ve ark.¹¹² in situ çürük modeli kullanarak, kazeinin triptik peptidlerinin mine yüzeyinin demineralizasyonunu önemli ölçüde azalttığını rapor etmiştir. Çalışmada %1'lik CPP-ACP'nin, 500 ppm florid solüsyonuna benzer şekilde düz yüzey çürüklerinde ve fissür çürük aktivitesinde sırasıyla %55 ve %46'lık azalma sağladığını rapor etmişlerdir. Reynolds¹¹³ yaptığı başka bir çalışmada CPP-ACP' ın topikal etkisi olduğunu ve doza bağlı olarak etkisinin arttığını bildirmiştir. %0,1' lik CPP-ACP solüsyonu düz yüzey çürüklerini %14 oranında azaltırken, %1' lik solüsyonu %55 oranında azaltmıştır.

CPP-ACP nanokompleksinin antikaryojenik etkisi, 3 farklı mekanizmayla açıklanmaktadır; CPP-ACP dental plağın yapısına katılarak plağın kalsiyum ve fosfat iyon seviyesini arttırmaktadır. Bu mekanizma demineralizasyonun engellenmesinde ideal bir mekanizmadır. Çünkü plak kalsiyum ve fosfat seviyesiyle çürük oluşumu arasında ters bir ilişki mevcuttur. Aynı zamanda diş yüzeyine lokalize olan CPP-ACP plaktaki serbest kalsiyum ve fosfatı da bağlayarak diş yüzeyini aşırı doygun hale getirmektedir. Böylece demineralizasyonu önleyip remineralizasyonu arttırmaktadır. Aynı zamanda plaktaki bakteri hücrelerinin yüzeylerine bağlanarak bakterilerin diş üzerinde kolonize olmalarını da engellemektedir.^{114, 115}

Antikaryojenik özelliğinin ispat edildiği CPP-ACP nanokomplexleri yüksek risk grubu hastalarda kullanımın yanı sıra gastrit, reflü veya diğer hastalıklardan ötürü

oluşan dental erozyonu azaltmak, ortodonti hastalarında dekalsifikasyonu azaltmak, beyaz nokta lezyonlarında mineyi onarmak, bleaching (diş beyazlatma) öncesi veya sonrasında, florozisde ve hassas dişlerde de (örneğin, beyazlatma sonrası oluşan hipersensitivitenin azaltılması, dental erozyonlu hastalarda hassas dentinin tedavisi ve profesyonel diş temizliğinden sonra açık kök yüzeyinden kaynaklanan hassasiyetin azaltılması için) kullanılabilir.^{80, 112, 116, 117}

CPP-ACP'nin antikaryojenik etkisi yiyeceklere ya da diş macunlarına ilave edildiğinde, kazeine oranla 10 kat artmaktadır. Kazeinin yiyeceklerde, diş macunlarında ve içme suları içerisinde kullanılmasının biyolojik etkileri konusundaki bilgiler sınırlıdır. Buna rağmen günümüzde CPP-ACP'nin kullanımı ile ilgili bir sınırlama görülmemiştir.¹¹⁸

Topikal etkinin artması amacıyla CPP-ACP farklı ürünlere eklenmektedir. Bunlar; şekersiz sakız, naneli şeker, topikal jel (Tooth Mousse™; GC Corp., Japan), spor içeceği ve cam iyonomer simandır.^{80, 113, 119} CPP-ACP içeren şekersiz çiğneme sakızı ve pastil etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, CPP-ACP'nin günlük topikal uygulamasının yapay olarak demineralize edilen yüzeyel mine remineralizasyonunda, doza bağlı bir artışa sebep olduğu ve kontrol grubuna göre mineralizasyonda %78 ile %176 arasında artış gözlemlendiği bildirilmiştir.^{119, 120} Sakız ve pastil tüketimi uyarılmış tükürük salgısında artışa sebep olmaktadır. Uyarılmış tükürük ile uyarılmamış tükürük karşılaştırıldığında, uyarılmış tükürüğün remineralizasyonda önemli olan artmış kalsiyum ve fosfat iyonlarına sahip olduğu görülmüştür.¹²¹ Iijima ve ark.¹²² CPP-ACP içeren şekersiz sakızın demineralizasyona karşı koruyuculuğunun yanı sıra remineralizasyonu da artırdığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, CPP uygulamasının bakterilerin diş yüzeyine kolonizasyonunu engellediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹²³ Topikal CPP-ACP ile remineralize olan mine lezyonları, normal mineye

göre asit ataklarına karşı daha dayanıklıdır.¹²⁴ Hastaların her gece fırçalama sonrası 3 ile 5 dakika arasında CPP-ACP içerikli bir ürün olan MI Paste Plus kullandığı randomize kontrollü bir çalışmada, kontrol grubuna göre daha az sayıda ve daha düşük şiddette beyaz nokta lezyonu görülmüştür.¹²⁵ Yine yapılan bir başka çalışmada da CPP-ACP'nin 900 ppm florla beraber kullanıldığında remineralizasyon etkisinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir.¹⁰⁹ CPP-ACP ve flor karışımının, mine yüzeyinde yer alan kalsiyum, fosfat ve flor iyonlarının lokalize olmasına yardımcı olabildiği ve CPP-ACP formuna dönüştüğü düşünülmektedir.¹²⁶

CPP-ACP' nin kontrendikasyonlar¹¹⁸;

- Süt proteinine alerjisi veya hassasiyeti olan bireyler,
- Benzoat türevlerine alerjisi olan bireyler,
- Flor kullanımının tavsiye edilmediği durumlar,
- 6 yaş altındaki bireylerde kullanımıdır.

2.7.1.3. Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Florid Fosfat (CPP-ACFP)

CPP-ACP içeren ürünlere flor ilave edilince, uygulanan ajan plaktaki kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla beraber sinerjik etki göstermekte ve flor iyonu düzeyini de arttırarak remineralizasyona katkı sağlamaktadır. CPP-ACP nanokompleksinin florid ile birleşimi sonucu Ca , PO_4^{3-} ve florid iyonları içeren yeni kümeler CPP-amorf kalsiyum florid fosfat (CPP-ACFP) oluşmaktadır. -Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- molekül düzenine sahip kazein fosfopeptidler, kalsiyum ve fosfat iyonlarının yanı sıra flor iyonlarını da bağlayarak, çözünebilir kalsiyum florür ve fosfat makro moleküllerini stabilize eder.¹²⁷

CPP-ACP ve florun anti karyojenik etkisi, yeni kalsiyum, flor ve fosfat iyonlarının CPP-ACP sayesinde diş yüzeyine kümeler şeklinde yerleşmesi ve floroapatit oluşturmak için doğru molar oranı sağlayacak şekilde dizilmeleri olarak

açıklanabilmektedir.¹²⁷ Floridin CPP-ACP ile birlikte kullanımının tek başına CPP-ACP kullanımına göre mine yüzeyi mikrosertlik değerlerinde de daha olumlu etki yarattığı bildirilmiştir.¹²⁸ CPP-ACP ile floridin sinerjistik etkisinin, ayrı ayrı kullanımlarındansa, CPP-ACFP formunda kullanılmasının daha fazla remineralizasyon yapacağı bilinmektedir. Reynolds¹¹³ çalışmasında pH'ı 7 olan %1' lik CPP solüsyonu ile 500 ppm F içeren solüsyonu kombine olarak kullanmış, F'un yaklaşık %50' sinin CPP-ACP ile bağlandığını göstermiştir. Reynolds¹²⁷ F ve CPP-ACP kombinasyonunu diş macunu ve gargara içerikli ürünlerde de değerlendirmiş; her iki üründe de CPP-ACP ve F'un birlikte kullanımının tek başlarına kullanımından daha fazla remineralizasyona neden olduğunu göstermiştir. Silva ve ark.¹²⁹ CPP-ACP, F ve bunların kombinasyonunu içeren fissür örtücüleri değerlendirmiş, tüm fissür örtücülerin anlamlı derecede remineralizasyon sağladığını belirtmişlerdir.

Başlangıç mine lezyonlarında, 4 hafta süreyle 4 dakikalık CPP-ACFP uygulamasının, Lazer floresans değerlerini anlamlı düzeyde düşürerek remineralizasyonda etkin rol oynadığı gösterilmiştir.¹³⁰ Deneysel kök yüzey çürüklerinde, proantosiyanit ile CPP-ACFP'nin birlikte kullanımının sinerjistik etki yaratarak remineralizasyon sağladığı ve kök yüzeylerinin sertliğini artırdığı da belirtilmiştir.¹³¹ Llena ve ark.¹³² yaptığı bir çalışmada; erken çürük lezyonları üzerinde florid verniklerin, CPP-ACP ve CPP-ACFP'nin etkilerini lazer floresans yöntemiyle değerlendirmiş; 4 hafta sonunda değerlerdeki düşüşün CPP-ACFP'de anlamlı düzeyde fazla olduğu göstermiştir. Aynı çalışmada, CPP-ACP ile florid vernikleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

2.7.1.4. Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat (Novamin/ biyoaktif cam)

1969 tarihinde Hench tarafından biyoaktif camların keşfi biyomateryallerin fonksiyonlarının sınırlarını genişletmiştir. Biyoaktif cam silika, kalsiyum, sodyum ve

fosfattan oluşan inorganik bir bileşendir. Tüm bu elementler vücutta doğal halde bulunmaktadır. Biyoaktif camlar hem biyoyumlu hem de dokulara kimyasal olarak bağlanma eğilimindedirler.¹³³

Günümüzde diş hekimliğinde kullanım alanı genişleyen biyoaktif camlar, biyomateryal ailesindendir. Biyomateryallerin önemli bir bölümünü teşkil eden seramikler doku ile reaksiyonlarına göre 3 grupta incelenmektedir; eylemsiz olanlar, rezorbe olanlar ve biyoaktif olanlar. Biyoaktif seramikler sınıfına giren biyoaktif camların spesifik özelliği, yüzey ile dokular arasında bağ oluşumunu sağlayan, 'hidroksikarbonapatit' tabakası oluşturmalarıdır. Bu özellik sayesinde, biyoaktif camlar sert dokuya ve bazen yumuşak dokuya kimyasal olarak bağlanabilmektedir.¹³⁴ Biyoaktif camların en önemli özellikleri; enzimatik faaliyetleri ve üç boyutlu vasküler yapı oluşumunu desteklemeleri, kemik dokudaki mezenkimal hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olmaları ve kemik doku ile organik bağlarla bağlanmalarıdır.

Standart biyoaktif cam formülü genel olarak 45S5 olarak bilinmektedir. Bu form ağırlık olarak %45 SiO₂, %24,5 Na₂O ve CaO ve %6 P₂O₅ içermektedir. Materyal modifiye edilirken SiO₂ bileşeni çeşitlendirilip, P₂O₅ bileşeni sabit tutulmaktadır. Materyal üretilirken silika oranının ağırlıkça %60'ın altında tutulması ve CaO/ P₂O₅ oranının yüksek tutulması, materyalin yüksek reaktif özellikte bir yüzeye sahip olmasını sağlamaktadır. Cam partiküllerinin reaktifliğinin artırılması amacıyla partikül büyüklüğü nano seviyelere düşürülerek hem materyalin performansı artırılmış hem de materyale yeni uygulama alanları kazandırılmıştır. Partikül boyutunun küçülmesi ile yüzeyden daha hızlı iyon salınımı gerçekleşirken aynı zamanda yüksek oranda protein adsorbsiyonu gerçekleşmektedir.¹³⁵

Biyoaktif camlar medikal olarak;

- Sentetik kemik greft materyali olarak,

- Koklear implant materyali olarak,
- Kemik doku mühendisliğinde yapı iskelesi olarak,
- Diş hekimliğinde; dentin hipersensitivitesinin tedavisinde ve mine remineralizasyonunun arttırılmasında kullanılmaktadır.¹³⁶

Tükürük ile temas sonrası, içerdiği nano partikülleri hızlı bir şekilde iyon salınımına uğratarak; sodyum, fosfor ve kalsiyumun salınımını gerçekleştiren biyoaktif camlar, son yıllarda diş hekimliğinde kullanım alanı bulmuştur. Yaptığı iyon salınımı sonucunda, minedeki hidroksiapatite benzer hidroksikarbonapatit kristalleri oluşmaktadır.^{137, 138} Bu yapıyı oluştururken plak Ca^{+2} ve PO_4^{-3} düzeyinde belirgin artış olmasına rağmen CPP tarafından stabilize edilen bu iyonlar diş yüzeyinde kristal forma geçmemekte ve diştaşı oluşturmamaktadır.⁷⁴

Esas olarak dentin hassasiyetinin tedavisi amacıyla geliştirilen teknolojinin, dentin demineralizasyonunu engelleyerek kök yüzeyi çürüklerini remineralize ettiği ve demineralize alanları doldurarak mine lezyonlarını iyileştirdiği gözlenmiştir.^{128, 139} Diş macunlarına eklendiklerinde NovaMin partikülleri dentin yüzeyini kaplayarak, dentin tübüllerini mekanik olarak tıkamaktadır.¹⁴⁰ Bu materyal aynı zamanda remineralizasyona katkı sağlarken demineralizasyonu engellemede önemli rol oynayabilir.¹³⁹

Diğer remineralize edici ajanlarla kıyaslandığında NovaMin içerikli diş macunları ile muamele edilen dişlerde fosfat iyon konsantrasyonu düşük olsa da demineralize yüzeylerde daha yüksek düzeyde remineralizasyon gösterdiği bildirilmiştir.¹⁴¹ Biyoaktif camların, floride alternatif bir remineralizasyon ajanı olabileceği bildirilmiştir.¹⁴² Bioaktif cam ile birlikte florid içeren macunların sadece florid içeren macunlara göre erken dönem mine lezyonlarında daha yüksek remineralizasyon yaptığı bildirilmiştir.¹⁴³

Araştırmacılar, biyoaktif cam kompozisyonlarının karyojenik patojenlerde (S. mutans, S. sanguis) anlamlı bir anti-mikrobiyal etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Biyoaktif camlar yüksek oranda iyon salınımı sayesinde lokal pH değerinde değişim sağlayarak antibakteriyel etki göstermektedir. Antikaryojenik etkinin de bu özellik sayesinde olduğu düşünülmektedir.¹⁴⁴

Yapay çürük oluşturulmuş insan minesı üzerinde biyoaktif cam ve CPP-ACP'nin remineralizasyon etkinliğinin değerlendirildiğı çalışmada demineralize dokunun yüzey sertliğı biyoaktif cam grubunda CPP-ACP' ye göre önemli miktarda daha fazla artmıştır. Araştırmacılar her iki ajanında remineralizasyonda etkili olduğunu fakat biyoaktif camın daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴⁵

Ortodontik tedavi sürecinde meydana gelen beyaz nokta lezyonlarının oluşmasını engellemek amacıyla yapılan in vitro çalışmada CPP-ACP, CPP-ACPF, F ve Novamin'nin etkinliğı incelenmiştir. Lezyon derinliğı en az F > CPPACPF > Novamin > CPP-ACP şeklinde sıralanırken tüm tedavi edici ajanlar kontrol grubuna istatistiksel olarak önemli oranda lezyon derinliğı azaltmıştır.¹⁴⁶

2.7.1.5. Kitosan

Kitosan, Henri Bracannot tarafından 1811 yılında keşfedilmiştir. Bracannot, mantarlardaki kitini sülfürik asitte çözmeye çalışmış ancak başarılı olamamıştır. 1894'de Hoppe-Seyler, kitini potasyum hidroksit içerisinde 180°C'de işleme sokmuş (deasetilasyon) ve asetil içeriğı azaltılmış olan "kitosan" ı elde etmiştir.^{147,148} Doğadaki kaynaklardan elde edilebilen bir biyopolimer olan kitosan, toksik olmaması, biyoyumluluğı, biyolojik olarak parçalanabilirliğı, kimyasal ve fiziksel özellikleri gibi avantajları sayesinde gıda, kozmetik, ziraat ve tıp gibi pek çok alanda kullanım yeri bulmuştur. ¹⁴⁹ Kitosanın alerjik olmayan, düşük toksisiteye sahip, sağlıklı veya enfeksiyonlu insan derisi için biyoyumlu bir madde olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁰ Aynı

zamanda antimikrobiyal, bakteriyostatik tipleri bulunan kitosan; bakterilerin hücre duvarına bağlanarak antimikrobiyal etki sağlarken; bakterilerin büyüme ve gelişimini engelleyerek bakteriyostatik etki de gösterir.¹⁵¹ Kitosan bu özelliklerinin yanında hemostazda ve iyileşmenin başlamasında da etkili bir materyaldir.^{152, 153}

Kitosanın Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Tıp ve ilaç sektöründe olduğu gibi diş hekimliğinde de kitosanın birçok kullanım alanı vardır. Kitosanın yara iyileşmesi üzerindeki etkileri cerrahi ve periodontal alanlarda kendine yer bulmasını sağlamıştır. Kitosan yara iyileşmesindeki anormal fibroblast artışını engelleyip, dokuların gelişimini, farklılaşmasını ve remodelling işlemini sağlayan doğal bir polimerdir.¹⁵⁴

Diş Macunlarında Kitosan

Bakterisidal ve bakteriyostatik özellikleri nedeniyle diş hekimliğinde yer bulan kitosan diş çürüklerinin önlenmesinde ve periodontitisin tedavisinde kullanılmaktadır.^{155, 156} Kitosan bakteriyel plak oluşumunu önler ve in vivo olarak tükürük salgısını uyarır.¹⁵⁵ Ayrıca düşük molekül ağırlıklı kitosanın S. mutans'ların canlılığını azalttığı ve hidroksiapatite S. mutans'ın adsorpsiyonu engellediği bildirilmiştir.^{156, 157} Böylece kitosan diş yüzeylerine bakterilerin tutunmasını ve kolonizasyonunu engellemektedir. Kitosan, antibakteriyel özelliği ile beraber diş macunlarının yapısında jelleştirici bir madde olarak kullanılmıştır. Kitosanın avantajlarından biri de herhangi bir koruyucu gerektirmemesidir. Araştırmacılar Streptococcus mutans ve Porphyromonas gingivalis büyümesini önlediği için ağız bakımında performansı arttırılmış kitosan esaslı polyherbal diş macunu geliştirmişlerdir. Bu diş macunu, diş çürüğünden ve dişeti iltihabından sorumlu mikroorganizmaların büyümesini engelleyen potansiyel bir oral hijyen ürünü olarak kabul edilmektedir.^{158, 159} Ayrıca bir in vitro çalışmada kitosanın mine demineralizasyonunu azalttığı bildirilmiş

ve bu koruyucu etkisinin mine üzerinde bariyer şeklinde bir tabaka oluşturmaları ile olduğu belirtilmiştir.⁹ Kitosanın ağız içinde demineralizasyonu inhibe ettiği ve tamir dentini oluşumunu stimüle ettiği ise bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.^{9, 160} Florid içermeyen kitosanın mine üzerindeki erozyonu ve doku kaybını azalttığını bildirilmiş ve bu etkinin sodyum stannöz flor içeren tooth paste ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir.¹⁶¹

2.8. Yüzey Analiz ve Mine Mineral Yapısını İnceleme Yöntemleri

Yüzey analiz yöntemlerinde değerlendirilecek özelliklere göre farklı yöntemlerden yararlanılır. Yöntemlerin çalışmamızda kullanılan ikisi “Yüzey Sertlik Analizi” ve “Yüzey Pürüzlülük Analizi” yöntemleridir.

2.8.1. Yüzey Pürüzlülüğü Ölçme Yöntemleri

Yüzey pürüzlülüğünün değerlendirebilmek amacıyla farklı cihazlar ve teknikler geliştirilmiştir. Yüzey profili analizi (profilometre), taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ile yüzey pürüzlülüğü ölçümü yapılabilmektedir.¹⁶²

Profilometre Analizi

• Konvansiyonel Profilometreler

Konvansiyonel profilometrelerde ölçüm iki boyutludur. Örnek yüzeyinde gezdirilen elmas tarayıcı uç yüzey pürüzlülüğü bulgularını kaydeder. Yüzey teması ile pürüzlülüğün değerlendirilmesi örneğin yüzeyine zarar verebilmektedir.¹⁶³ X eksenini boyunca hareket eden tarayıcı uç dikey eksenindeki yükseklik farklarını hesaplar.¹⁶⁴ Bu ölçümlerde doğru bir sonuç elde edebilmek için yüzeyin paralelliği hassasiyetle ayarlanmalıdır.

Cihazda elde edilebilen değerler; Ra, Rz ve Rpm'dir. Ra değeri yüzeyin ortalama pürüzlülüğünü, Rz değeri ard arda gelen beş yüzeydeki en yüksek sivri uçların

ortalamalarını, Rpm değeri ise ard arda gelen beş yüzeydeki en derin noktaların ortalamalarını ifade eder. Büyük Rpm değeri sivri ve keskin kenarlı yüzeyleri, küçük Rpm değeri ise geniş tepeli ve dar vadili yüzeyleri gösterir. Rpm/Rz oranı profil şekli hakkında önemli bilgiler verir. Bu oran 0,5 değerinin üzerinde ise keskin kenarlı profili, 0,5 değerinden daha küçük ise yuvarlak kenarlı profili gösterir.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷

• Optik Profilometreler

Optik profilometreler üç boyutlu ölçüm yaparlar. Örnek yüzeyi ile mekanik bir temas olmaksızın optik ışınlarla tarama yapılmaktadır. Cihaz ölçüm yaparken yüzey üzerinde belirlenen referans noktaları kullanır.¹⁶⁴ Yüzey topografisi 3 boyutlu görüntü sağlayabildiği için optik profilometreler ile yüzeyin özellikleri gösterilebilmektedir.¹⁶²

2.8.2. Yüzey Sertlik Ölçme Yöntemleri

Materyallerin yüzey sertliği; materyalin diğer mekanik özellikleri ile direkt bağlantılıdır.¹⁶⁸ Yüzey Sertlik Testleri, materyallerin plastik deformasyona karşı gösterdiği direnç olarak tanımlanır ve yüzeylerin karakterizasyonu ve analizi için en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Yüzey sertlik ölçümü , standart ve deforme olmayan bir batıcı ucun malzemeye batırılmasına karşı, materyalin gösterdiği direncin ölçülmesi prensibine dayanmaktadır.^{169, 170} Belirli bir zaman süresince ve belirli bir yük altında, materyale batırılan bilye, piramit veya koni biçimindeki batıcı uçların numune üzerinde bıraktığı kalıcı izin boyutlarının ölçülmesi ile yüzey sertliği değeri elde edilir.¹⁷¹

Mikrosertlik testinde, materyal sertlik ölçümü mikroskobik bir skala ile gerçekleştirilmektedir. Elmas bir uç, materyal üzerine belirlenen yük ile birlikte basılmaktadır. Test için uygulanması planlanan yük, doğrudan ağırlıklar kullanarak seçilebilmektedir. Mikrosertlik ölçümleri sıklıkla; Vickers sertlik skalası adı verilen kare bazlı piramit bir uç veya Knoop sertlik skalası adı verilen uzamış eşkenar dörtgen şekilli bir uç kullanılarak yapılmaktadır. Mikrosertlik cihazının ucunun cisim üzerinde

bıraktığı izin uzunluğu ışık mikroskopuyla veya bilgisayar yazılımı ile incelenmektedir. Mikrosertlik değeri ise, testte kullanılan yükün büyüklüğü ve test için kullanılan mikrosertlik ucunun şekli gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir.¹⁷² (Şekil 2.4.)

Sertlik ölçme yöntemleri şunlardır:

- Brinell sertlik ölçme yöntemi
- Rockwell sertlik ölçme yöntemi
- Shore sertlik ölçüm yöntemi
- Mohs sertlik ölçüm testi yöntemi
- Barcoll sertlik ölçüm yöntemi
- Vickers sertlik ölçme yöntemi
- Knoop sertlik ölçme yöntemi

Bu yöntemlerin en sık kullanılanları Brinell, Knoop ve Vickers sertlik testleridir. Her testte farklı iz şekilleri oluşturulur. Brinell ve Rockwell sertlik testleri; genelde metal-alaşım gibi büyük sertlik ölçümlerinde kullanılır. Düşük kuvvetlerle sertliği ölçülen, daha ince ve kırılgan materyallerin testlerinde ise Vickers ve Knoop yöntemleri kullanılır.¹⁷³

Test	Uç	İz şekilleri	Ölçüm	Sonuç birimi
Brinell	Küresel çelik uç		İz alanı	BHN
Knoop	Elmas uç		İz alanı	KHN
Rockwell	Küresel çelik uç		İz derinliği	Rockwell
Vickers	Elmas uç		İz alanı	VHN

Şekil 2.4. Sertlik Ölçüm Testleri

Vicker's Mikrosertlik Ölçüm Yöntemi

Vicker's Sertlik Testi, 1925 yılında İngiltere' de geliştirilmiştir.¹⁷⁴ Bu test yönteminde değerler, materyalin yüzeyine, tepe açısı 136° ve tabanı kare olan piramit biçiminde elmas uçların, belirli bir yükü uygulanması ve yük kaldırıldıktan sonra materyal yüzeyinde meydana gelen izin köşegenlerinin ölçülmesiyle elde edilmektedir. Ölçüm, cihazın içerisinde yer alan bir mikroskop yardımı ile yapılır. Mikroskop üzerindeki iki paralel çizgi, materyal yüzeyinde oluşan piramidin köşelerine teğet şekilde ayarlanır. Vickers sertlik değeri, kg olarak ifade edilen yükün mm² olarak ifade edilen izin alanına bölümüdür. Mikroskopta alt-üst köşenin ve sağ-sol köşenin ölçümleri ayrı ayrı yapılır ve elde edilen değerlerin ortalaması cihaz tarafından otomatik olarak alınarak "Vicker's yüzey sertlik değeri (VHN)" elde edilir.^{168, 174, 175} Elde edilen iz alanı küçüldükçe Vicker's sertlik değeri artmaktadır ve Vicker's sertlik değerinin yüksek olması materyalin daha sert olduğunun göstergesidir.^{168, 174} Sertlik ölçüm testi için kullanılan elmas uç zamanla bozulmamaktadır ve elde edilen değerler doğru ve güvenilirdir. Ancak test örneğinin bir yüzeyine uygulanan piramit ucun örneğin diğer yüzünde bir çıkıntı meydana getirmemesi için materyalin kalınlığının iyi ayarlanması gerekmektedir. Bunun yanı sıra yük bindirildiğinde, test örneklerinin alt ve üst yüzeylerinin, test örneğinin hareket etmesini ve kaymasını engellemek amacıyla, ölçülecek yüzeyin pürüzsüz, düz ve parlak olması da gerekmektedir.¹⁷⁶

Dişler, çiğneme esnasında değişik bölgelerde farklı miktarlarda basınçlara maruz kalmaktadırlar. Bu nedenle sertlik analizlerinin yapılması; çiğneme gerilimlerinin diş yüzeylerinde nasıl bir dağılım gösterdiğinin ve bu basınçların, restoratif prosedürlere, yaşa ve patolojilere bağlı olarak nasıl değişebileceğinin anlaşılması açısından da önemlidir. Dişlerin sertlik değerinin incelenmesi, mine ve dentinin farklı yapısal özellikler taşıması nedeniyle kolay değildir. Mine yüzeyindeki prizmalar mine-dentin

birleşimine kadar uzanmaktayken dentinde daha heterojen seyirlidir. Bu nedenle minenin ve dentinin sertlik değerlerinin her bölgede aynı değildir. Minenin Knoop mikrosertlik değerinin 270-350 KHN, dentinin ise 50-70 KHN arasında değiştiği rapor edilmiştir.¹⁷⁷ Craig ve Peyton¹⁷⁸ minenin yüzey mikro sertliğinin 344 ± 49 ile 418 ± 60 VHN değerleri arasında değiştiğini belirtmiştir. Collys ve ark.¹⁷⁹ ise 369 ± 25 ile 431 ± 35 VHN arasında değiştiğini, ayrıca okluzal minede 359 ile 424 VHN değerleri arasında iken, servikal minede 227 ile 342 VHN arasında olduğunu belirtmiştir.

2.8.3. Mine Mineral Yapısını İnceleme Yöntemleri – Kimyasal Analiz

Kimyasal analiz süreci fiziksel, kimyasal, matematiksel, biyokimyasal ve biyolojik özellikte farklı deneylerden oluşmaktadır. Örneğin hangi bileşenlerden (element veya bileşik) oluştuğu (nitel analiz), örnek içinde bulunan bileşenlerin miktarı ve yüzdesi (nicel analiz) verilen bileşikteki organik fonksiyonel grupların varlığı veya pozisyonu ve molekül içindeki atomların dizilişleri (yapısal analiz) kesin olarak belirlenebilmektedir.¹⁸⁰ Kimyasal analiz deneylerinde çekilmiş dişler kullanılmaktadır. Bu analizlerin yapılırken vital bir dişe ait dokular ile çekilmiş bir dişe dokuların farklı olduğu unutulmamalıdır. Çekilmiş bir diş ile vital bir diş arasındaki tüm farklılıklar günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır. Fonksiyondaki bir diş, birçok biyolojik uygulamaya ve travmaya, çekilmiş bir diştten farklı cevaplar verebilmektedir. Çalışmalarda rastlanan bu problem ise yeni çekilmiş dişlerin kullanımı ile kısmen önlenebilmektedir.¹⁸¹

Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (SEM-EDX)

Taramalı elektron mikroskobunun (SEM) ilk kullanımı 1965 yılındadır.¹⁸² SEM minenin topografik yapısının ve oluşan değişikliklerin detaylı incelenmesine sağlamaktadır. SEM’de görüntü, yüksek voltaj ile hızlandırılmış elektronların odaklanıp

örnek yüzeyine yollanması sırasında elektronlara ve örneğe ait atomlar arasındaki etkileşimin algılayıcılar vasıtasıyla toplanıp, sinyal güçlendiricilerinden geçirildikten sonra bir katot ışın tüpünün ekrana aktarmasıyla elde edilir. Modern sistemlerde algılayıcılardan gelen sinyaller dijital sinyallere çevrilmekte ve bilgisayara aktarılmaktadır.¹⁸³ SEM analizi ile örnek yüzeyinin pörözitesi ve yapısı hakkında bilgi edinilmektedir. Bu yöntemle minedeki demineralizasyon ve remineralizasyon sonucu olan mineral değişiklikleri belirlenememektedir. Bu nedenle SEM ile mikro analitik teknikler olan EDX ve EDAX yöntemleri de kullanılarak, minedeki minerallerin dağılımı ve miktarı incelenebilmektedir.¹⁸⁴ Enerji dağılımlı X ışını spektroskopisi (EDS, EDX veya XEDS) bir numunenin element analizi ya da kimyasal karakterizasyonu için kullanılan analitik bir tekniktir. Bu 54 sistemin karakterizasyon yetenekleri temel olarak büyük ölçüde her elementin X ışını spektrumunda tepe noktaları oluşumuna izin veren benzersiz atomik yapısından kaynaklanmaktadır.¹⁸⁵

EDX, elementin atomik analizi için SEM ile bağlantılı kullanılır. SEM sayesinde yapısal analiz yapılırken, EDX ile elementer analiz yapılır. EDX'in çalışma prensibi, dış kaynaklardan gelen elektronlar, materyalin atomları ile çarpıştığında X ışını fotonları formunda enerji yayılması şeklindedir. Böylece o elementin X ışını karakteristiği oluşur. Numune, SEM elektron ışını ile bombardıman edildiğinde, elektronlar numune yüzeyinde atomlardan uzaklaştırılır. Oluşan elektron boşluğu daha yüksek spektrumdaki elektronlar ile doldurulur ve bu iki elektron arasındaki enerji farkının dengelenmesi için X ışını yayılır. EDX, X-ışını dedektöründen yayılan X ışınlarının enerjilerini ölçer. X ışınının enerjisi kaynak aldığı elementin karakteristiğini gösterir. Enerji spektrumuyla tespit edilen X ışınlarının rölatif sayısı elde edilir ve nitel değerlendirilir. Elementlerin kantitatif verileri bilgisayar bazlı bir program ile yapılır.¹⁸⁶ Kantitatif X ışını analizi uygulamaları mineralizasyon araştırmaları için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu

yöntemin numuneyi hedefleyen odaklanmış elektron ışını ile iyi tanımlanmış morfolojik alanların mineral analizini sağlama gibi bir avantajı vardır. Böylece sınırlı bir alandaki mineral bileşiminin incelenmesi mümkün olmaktadır.¹⁸⁷ Bu yöntem örneklere zarar vermeden kimyasal analiz yapılmasına da izin vermektedir.



3. MATERYAL VE METOT

Bu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından desteklenmiş (TDH-2019-7260), Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulunda 28.03.2018 tarihli, 44 nolu karar ile olur raporu almıştır.

3.1. Çalışmanın Deney Akışı

- Çalışmada kullanılacak gömülü yirmi yaş dişlerinin toplanması
- Dişlerin kuronal yüzeylerinden plak ve kalıntıların temizlenmesi,
- Çalışmada kullanılacak olan dişlerin mezio distal yönde kesilerek mine örneklerinin elde edilmesi ve örneklerin akrilik içine gömülmesi
- Dişlerin radyoterapi öncesi mikrosertlik, pürüzlülük ölçümleri ve elementer analizlerinin yapılması
- Dişlere radyoterapi uygulanması,
- Kontrol grubu dışındaki dişlere radyoterapi seansları arası remineralize edici ajanların uygulanması
- Radyoterapi dozu tamamlandıktan sonra uygulama sonrası örneklerin mikrosertlik, pürüzlülük ölçümleri ve elementer analizlerinin yapılması
- SEM değerlendirmesi,
- İstatistiksel analiz.

3.2. Çalışmada Kullanılacak Dişlerin Hazırlanması

Çalışmada mine yüzeylerinde olan değişimi standardize ederek görebilmek için gömülü yirmi yaş dişi kullanılmıştır. Atatürk Üniversitesi cerrahi kliniğinde onam alınmış hastalardan çekilen dişler günlük solüsyonları değiştirilerek toplamıştır. Dişlerin üzerindeki doku eklentileri periodontal küret, polisaj fırçası ve pomza ile

uzaklaştırılmıştır. Dişler uygulama ve ölçümler yapılana kadar geçen sürede oda ısısındaki salin solüsyonu içerisinde bekletilmiş ve solüsyon her hafta tazelenmiştir.

Dişlerin kök ve kronları mine sement birleşimini yaklaşık 2 mm yukarısında olacak şekilde elmas separe ile su soğutması altında ayrılmıştır. Kron kısımları daha düz mine yüzeyleri kullanmak adına meziodistal yönde ikiye bölünmüştür. Elde edilen mine yüzeyleri 2 cm yüksekliğinde ve iç çeperi 1.5 cm çapında olan borulara örnekler tam orta alanda ve mine yüzeyleri düz olacak şekilde akrilik rezin ile gömülmüştür. Hazırlanan örnekler düzgün ve pürüzsüz bir yüzey elde etmek için sırasıyla 600, 800 ve 1200 gridlik silikon karbid kağıtlar kullanılarak zımparalanmıştır. Ölçüm yapılabilmesi için akrilik içindeki örnekler su soğutması altında düşük devirli hassas kesme cihazı (Isomet 1000, Buehler, Lake Bluff, IL, ABD) ve 127 mm çapındaki ve 0.4 mm kalınlığındaki elmas kesme diski (Buehler, Lake Bluff, IL, ABD) kullanılarak 4 mm kalınlığında kesilmiştir.

Dişler, randomize olarak altı gruba ayrılmıştır (n=6).

Grup 1: Radyasyon uygulanıp remineralize ajan uygulanmayan (negatif kontrol),

Grup 2: Sodyum florür (Sigma Aldrich, USA) (pozitif kontrol),

Grup 3: Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP, Tooth Mousse, GC, Japan),

Grup 4: Kazein fosfopetid amorf kalsiyum fosfat ile beraber florit (CPP-ACFP, MI Paste Plus, GC, Japan),

Grup 5: Bioaktif cam (Sensodyne F, Sensodyne,U.K),

Grup 6: Kitosan (Chitodent, Germany).

3.3. Dişlere Radyoterapi Uygulanması

Radyoterapi uygulamaları T.C. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda bulunan lineer hızlandırıcı cihazı (Varion Trilogy, Varian

Medical Systems, Palo Alto, CA) ile bir radyasyon onkoloğu gözetiminde bir teknisyen tarafından yapılmıştır (Şekil 3.1.). Dişlere uygulanacak olan doz baş boyun radyoterapisi gören hastaların dozu göz önüne alınarak maksimum (2 Gy x 30 fraksiyonel doz) 60 Gy olarak belirlenmiştir.

Lineer hızlandırıcıda her dişin yüzeyine doğrudan sıfır derece gantry açısıyla 6 MV X ışını verilmiştir. 6 MV lik X ışınının maksimum doz noktası dokuda 1.5 cm derinlikte oluşmaktadır. Bu nedenden dişler yüzeyden 1.5 cm derinlikte olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bundan sonra her dişe 6 MV enerji seviyesinde, 600 cGy/dk ve fraksiyon başına 200 cGy' lik doz günlük uygulanmıştır. Her ışınlamada kaynak ile örnekler arası mesafe 100 cm olarak ayarlanmıştır ve 20×20 alan açılmıştır. Tüm örnekler dozu aynı anda almıştır. Olası iyon değişimini en aza indirmek için örnekler 2.0 cm serum fizyolojik içinde daldırılmış olarak kalmıştır.¹⁸⁸



Şekil 3.1. Lineer akselator cihazı (Varian Trilogy, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) ve mine örneklerinin ışınlama uygulaması

Bu doz dişlere hafta içi 5 gün, günde 2 Gy olacak şekilde 6 haftada (30 Seans) uygulanmıştır. Uygulamalar esnasında dişlerin çevresindeki dokuların taklit edilebilmesi için dişler serum fizyolojik içinde ışınlanmıştır.¹⁸⁹ Uygulama esnasında serum fizyolojik hep aynı seviyede olacak şekilde belirlenmiştir. Radyasyonun ideal şekilde odaklanması için örneklerin yerleştirildiği kabın üzerine bir buçuk fantom kalınlığında plakalar (akrilik ve su eşdeğeri RW3 malzeme – Goettingen White Water) konularak diş çevre dokuları taklit edilmiştir. Örnekler ağız içi ortamın taklidi ve

remineralizasyona katkısı düşünülerek radyoterapi uygulamaları arasında yapay tükürük solüsyonu içinde ve 37°C etüvde bekletilmiştir.

3.4. Dişlere Remineralize Edici Ajanların Uygulanması

Başlangıç pürüzlülük, sertlik testleri ve elementer analiz ile ölçümleri yapılan örneklerle radyasyon uygulanan her seanstan (günlük 2 Gy lik radyoterapi uygulaması) sonra üretici firma talimatları doğrultusunda remineralize edici ajanlar uygulanmıştır (Şekil 3.2.).

Grup 1: Bu gruptaki örneklerle radyasyon uygulanıp seanslar arası herhangi bir remineralize edici ajan uygulanmamıştır. Dişler elektrikli fırça ile sadece yapay tükürük solüsyonuyla fırçalanmıştır.

Grup 2: Örneklerin yüzeyine üretici firma talimatları doğrultusunda distile su ile %4 lük konsantrasyona getirilen sodyum florür (Sigma Aldrick, USA) 4 dakika boyunca uygulanmıştır.

Grup 3: Örneklerin yüzeyine kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat içeren macun (CPP-ACP, Tooth Mousse, GC, Japan), üretici firmanın önerilerine göre 4 dakika boyunca uygulanmıştır.

Grup 4: Örneklerin yüzeyine kazein fosfopetid amorf kalsiyum fosfat ile beraber florit içeren macun (MI Paste Plus, GC, Japan), üretici firmanın önerilerine göre 4 dakika boyunca uygulanmıştır.

Grup 5: Örneklerin yüzeyine bioaktif cam içeren macun (Sensodyne F, Sensodyne ,U.K), üretici firmanın önerilerine göre 4 dakika boyunca uygulanmıştır.

Grup 6: Örneklerin yüzeyine kitosan içeren macun (Chitodent- Helmuth Focken Biotechnik, Sindelfingen, Germany), üretici firmanın önerilerine göre 4 dakika uygulanmıştır.

Kullanılan remineralize edici ajanlar Tablo 3.1’de sunulmuştur. Kullanılan remineralize edici ajanlar ve endikasyonlar Tab3o 2.2’de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Remineralize Edici Ajanlar ve İçerikleri

Kullanılan ajan	Üretici firma	LOT no	İçeriği
Sodyum florür	Sigma Aldrick	B1391349 821	Sodyum florür
Tooth mousse	GC, Japan	190306F	CPP-ACP
MI paste Plus	GC, Japan	180511F	CPP-ACP, Florit
Novamin	Sensodyne, U.K.	01005KWA	Bioaktif cam, Florit
Chitodent	Helmuth Focken Biotechnik e.K. , Germany	6208901	Kitosan

Tablo 3.2. Çalışmada Kullanılan Remineralize Edici Ajanlar ve Endikasyonları

REMİNERALİZE EDİCİ AJAN	KULLANIM ALANLARI
Florit	Demineralizasyonu engellemek Remineralizasyonu arttırmak Tükürük tamponlama kapasitesinin artırılması
Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)	Demineralizasyonu engellemek Dental erozyonu azaltmak Ortodonti hastalarında dekalsifikasyonu azaltmak Beyaz nokta lezyonlarında mineyi onarmak Bleaching öncesi veya sonrasında Florozisde Hipersensitivitenin tedavisinde Dental erozyonlu hastalarda
Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Florid Fosfat (CPP-ACFP)	CPP-ACP nin kullanıldığı tüm endikasyonlar
Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat (Novamin/ biyoaktif cam)	Dentin hipersensitivitesinin tedavisinde Mine remineralizasyonunun artırılmasında Kök yüzey çürüklerinde Ortodonti hastalarında dekalsifikasyonu azaltılması
Kitosan	Yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla Diş çürüklerinin önlenmesinde Periodontitisin tedavisinde Diş macunlarının yapısında jelleştirici bir madde olarak

Gruplar arasında standartizasyonun sağlanması için topikal ajanı uygulama süresi üretici talimatları doğrultusunda 4 dakika olarak belirlenmiştir. Uygulama sonrası örnek yüzeylerinde kalan fazla remineralizasyon ajanları basınç uygulanmadan fırça ile uzaklaştırılmıştır. Uygulamalarda standartizasyonu sağlamak için fırçalama prosedürü elektrikli diş fırçası (Oral-B TRUIMPH Professional Care) ile yapılmıştır. Her grup için ayrı diş fırçası başlığı kullanılmıştır.



Şekil 3.2. Uygulanan Remineralizasyon Ajanları

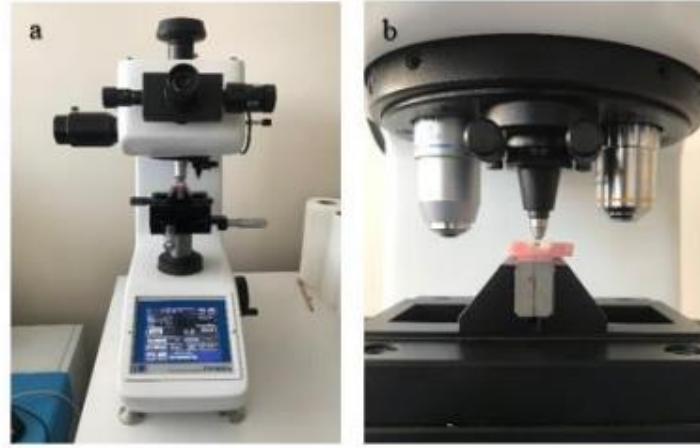
3.5. Dişlerin Mikrosertlik, Yüzey Pürüzlülüğü ve Elementer Analizlerinin Yapılması

Remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin anlaşılması için dişlere radyoterapi uygulanmadan önce ve 60 Gy radyasyonun tamamı alındıktan sonra mikrosertlik ölçümü, elementer analiz ve yüzey pürüzlülük ölçümü yapılmıştır.

3.5.1. Mikrosertlik Ölçümü

Mikrosertlik ölçümü, mikrosertlik cihazı (Vickers-Fm800, Tokyo/Japonya) kullanılarak yapılmıştır (Şekil 3.3.). Ölçüm yapılacak örneklerin alt ve üst yüzeyleri birbirine paralel olacak şekilde vickers cihazı tablasına yerleştirilmiştir. x10 büyütmede ölçüm yapılacak alan belirlendikten sonra vickers ucunun uygulanacağı alan x40 büyütmede belirlenmiştir. Örnekler standart olacak şekilde 100 Newton kuvvet 15 saniye uygulanmıştır. Her ölçüm sonrası cihaz kalibre edilmiştir. Ölçümlerin ardından

cihazda vickers ucu ile oluşan alan x40 büyütme altında belirlenip, oluşan izin yatay ve dikey çizgilerinin uzunluğu işaretlerek ölçüm yapılmıştır. Mikrosertlik değerleri bu lmlerin veri olarak kullanıldığı program ile cihaz tarafından hesaplanmıştır. Bir örnekte üç farklı alandan alınan lmlerin ortalaması alınarak örneklerin mikrosertlik sonuçları (VHN) kaydedilmiştir. Bu protokol radyoterapi uygulamadan önce ve radyoterapi seansları tamamlandıktan sonra yapılmıştır.

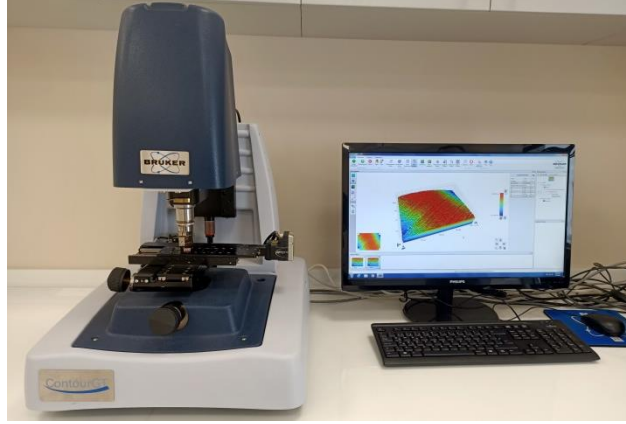


şekil 3.3. a-) Vickers mikrosertlik ölçüm cihazı. b-) rneklerin tabla paralel yerleştirilmesi.

3.5.2. Pürüzlülük lm

Hazırlanan örneklerin pürüzlülük lmleri YUTAM (Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi) bünyesinde bulunan optik profilometre cihazı (Bruker-ContourGT, Germany) ile yapılmıştır (şekil 3.4.). Akrilik içinde olan ve silikon karbid kağıtlarla zımparalanan örnekler tarama alanı 4x4 mm olarak belirlenmiş ve yukarıdan aşağı doğru (front up) lmler yapılmıştır. lmler tarama derinliği 150µm ve geri tarama derinliği 50µm olacak şekilde %5 tolerans aralığında gerçekleştirilmiştir. lmler vakumsuz, atmosfer basıncında gerçekleştirilmiştir. Nonkontakt profilometre cihazında VSI tarama proses metot ayarlanmıştır. Her bir örnekte  noktadan, her noktadan da 2 lm yapılarak Ra değerleri kaydedilmiş ve ortalaması alınmıştır. Bu

protokol radyoterapi uygulamadan önce ve radyoterapi seansları tamamlandıktan sonra yapılmıştır.



Şekil 3.4. Optik Profilometre Cihazı

3.5.3. SEM EDX ile Elementer Analizin Yapılması

Hazırlanan örneklerin elementer analizleri YUTAM (Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi) bünyesinde bulunan SEM-EDX cihazı (QUANTA FEG 250, FEI, USA) ile yapılmıştır. Her örnek için 250x- 500x ve 1000x büyütme oranında SEM görüntüleri ile eş zamanlı olarak EDX analizi yapılmıştır (Şekil 3.5). Düşük vakum (20 Pascal) altında bulunan örneklerin yüzeyine gönderilen elektron demetlerinden yansıyan verilerin cihazda bulunan dedektör yardımıyla toplanması sonucu elde edilen topografik ve elementer kompozisyon, grafik ve tablo olarak elde edilmiştir. X ışını detektör sistemi, 6.5 nm spot boyutu kullanılarak 15.0 kV’ de çalışan bir elektron mikroskobuna bağlanmıştır. Ölçümler 3 noktanın ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Nokta başına 15.0 kV enerji ile 10 μ s ölçüm yapılmıştır. Cihazdan C, O₂, Ca, P, Cl ve pik değerini aşan elementlerin ölçüm verileri kütlece ve ağırlıkça yüzde olarak elde edilmiştir. Yapılan incelemelerde radyoterapi öncesi ve sonrası minerallerin kütlece yüzdesi ve atomik oranlarının ve işlem sonrası-öncesi fark hesaplanması yapılmıştır.



Şekil 3.5. SEM-EDX Cihazı

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler SPSS 20 (IBM, Chicago, IL, ABD) istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. İlk olarak verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi, varyans homojenliği ise Levene's testi kullanılarak analiz edilmiştir. Her bir gruba ait örneklerden radyoterapi öncesi ve sonrasında elde edilen pürüzlülük ve sertlik değerlerinin karşılaştırılmasında Paired Samples T Test uygulanmıştır. Tüm gruplar VHN ve Ra değerleri normal dağılım göstermiştir. Elde edilen pürüzlülük ve sertlik değerleri açısından grupların karşılaştırılmasında One-way ANOVA ve post hoc Tukey testleri uygulanmıştır. Her bir gruba ait örneklerden radyoterapi öncesi ve sonrasında elde edilen ağırlık ve atomik element miktarlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks Testi uygulanmıştır. Elde edilen ağırlık ve atomik element miktarları açısından grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Mikrosertlik ve Pürüzlülük Testi Bulguları

Radyasyon uygulamasından önce ve sonra gruplardan elde edilen mikrosertlik değerleri ve bu değerlerin arasındaki farklar (ortalama $\pm$ standart sapma) Tablo 4.1.'de verilmiştir.

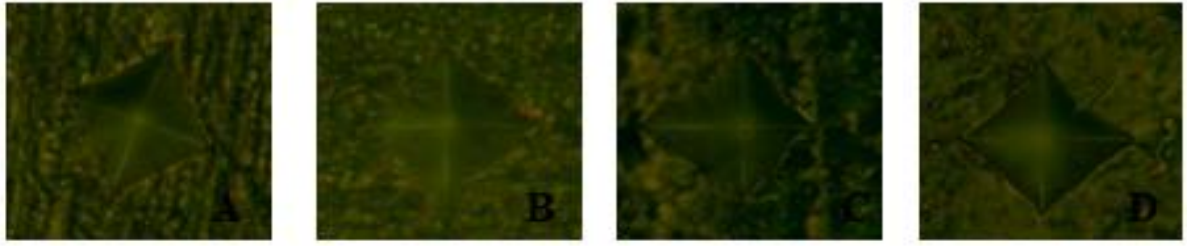
Tablo 4.1. Radyasyon öncesi ve sonrası mikrosertlik değerlerinin (VHN ÖNCE– VHN SONRA) ve iki değer arasındaki farkın (Δ VHN) ortalama ve standart sapmaları.

GRUPLAR	Δ VHN	VHN ÖNCE	VHN SONRA
KONTROL	-78,03 $\pm$ 28,41 ^{AB}	344,05 $\pm$ 11,71 ^a	266,02 $\pm$ 35,08 ^b
NaF	-98,86 $\pm$ 27,22 ^A	349,86 $\pm$ 7,67 ^a	251,00 $\pm$ 27,97 ^b
CPP-ACP	-55,92 $\pm$ 33,22 ^{AB}	353,44 $\pm$ 15,57 ^a	297,52 $\pm$ 21,97 ^b
CPP-ACFP	-56,68 $\pm$ 31,73 ^{AB}	358,10 $\pm$ 11,98 ^a	301,41 $\pm$ 30,80 ^b
B.CAM	-35,10 $\pm$ 31,10 ^B	354,47 $\pm$ 12,70 ^a	319,37 $\pm$ 24,51 ^b
KİTOSAN	-66,42 $\pm$ 12,66 ^{AB}	356,52 $\pm$ 11,34 ^a	290,09 $\pm$ 11,24 ^b
p	0,012	-	-

Farklı küçük harfler satırlardaki, farklı büyük harfler sütunlardaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir. (p<0,05)

Radyasyon uygulaması sonrası en düşük değer NaF uygulanan grupta (251,00 $\pm$ 27,97) elde edilirken, en yüksek değer biyoaktif cam uygulanan grupta (319,37 $\pm$ 24,51) elde edilmiştir(Şekil 4.1.). Bütün gruplarda radyasyon uygulaması sonrası mikrosertlik değerlerinin azaldığı görülmüştür.

Tüm gruplar radyasyon öncesi ve sonrası değerlerinin kendi içinde değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Δ VHN değerlerine bakıldığında en yüksek değişiklik NaF uygulanan grupta (-98,86 $\pm$ 27,22), en düşük değişiklik biyoaktif cam uygulanan grupta (-35,10 $\pm$ 31,10) tespit edilmiştir Δ VHN değerleri ile gruplar arası karşılaştırma yapıldığında NaF ile biyoaktif cam uygulanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05).



Şekil 4.1. Mikrosertlik Ölçümlerinde En Yüksek ve En Düşük Değer Veren Gruplardan Örnekler

A. Radyasyon öncesi en düşük değer veren kontrol grubu örneği **B.** Radyasyon öncesi en yüksek değer veren CPP-ACFP grubu örneği **C.** Radyasyon sonrası en düşük değer veren NaF grubu örneği **D.** Radyasyon sonrası en yüksek değer veren biyoaktif cam grubu örneği

Radyasyon uygulamasından önce ve sonra gruplardan elde edilen pürüzlülük değerleri ve bu değerlerin arasındaki farklar (ΔRa) Tablo 4.2.'de (ortalama $\pm$ standart sapma) verilmiştir.

Tablo 4.2. Radyasyon öncesi ve sonrası, yüzey pürüzlülüğü değerlerinin (Ra ÖNCE – Ra SONRA) ve iki değer arasındaki farkın (ΔRa) ortalama ve standart sapmaları.

GRUPLAR	ΔRa	Ra ÖNCE	Ra SONRA
KONTROL	$0,13 \pm 0,53^A$	$1,63 \pm 0,35^a$	$1,76 \pm 0,55^a$
NaF	$-0,18 \pm 1,19^A$	$2,01 \pm 0,72^a$	$1,86 \pm 0,50^a$
CPP-ACP	$-0,39 \pm 1,14^A$	$2,10 \pm 0,80^a$	$1,71 \pm 1,38^a$
CPP-ACFP	$-1,15 \pm 0,95^A$	$2,39 \pm 0,70^a$	$1,25 \pm 0,39^b$
B.CAM	$0,03 \pm 0,98^A$	$1,91 \pm 0,68^a$	$1,94 \pm 1,34^a$
KİTOSAN	$-0,58 \pm 0,42^A$	$2,26 \pm 1,23^a$	$1,68 \pm 1,10^b$
p	0,12	-	-

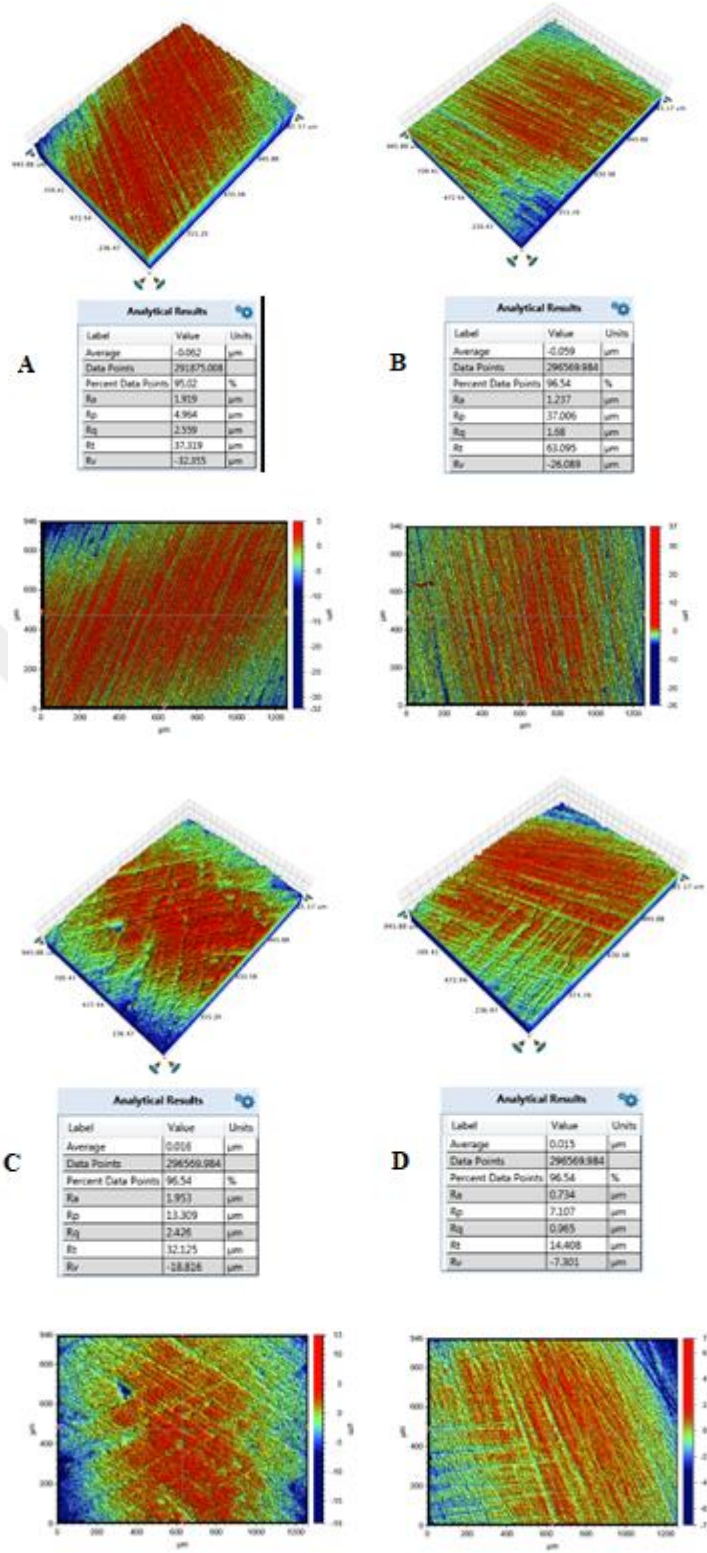
Farklı küçük harfler satırlardaki, farklı büyük harfler sütunlardaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir. ($p < 0,05$)

Radyasyon uygulaması sonrası en düşük değer CPP-ACFP uygulanan grupta ($1,25 \pm 0,39$) elde edilmiştir. En yüksek değerde biyoaktif cam uygulanan grupta ($1,94 \pm 1,34$) elde edilmiştir (Şekil 4.2.). Radyasyon öncesi ve sonrası değerler kıyaslandığında herhangi remineralize edici ajan uygulanmayan kontrol grubumuz ve biyoaktif cam uygulanan grubumuzda pürüzlülük değerleri artmıştır. NaF, CPP-ACP, CPP-ACFP ve kitosan uygulanan gruplarda ise radyasyon sonrası pürüzlülük değerleri

azalmıştır. Grupların kendi içinde radyasyon öncesi ve sonrası pürüzlülük değerlerinin karşılaştırılmasında CPP-ACFP ve kitosan uygulanan gruplar istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

ΔR_a değerlerine bakıldığında en düşük fark değeri biyoaktif cam uygulanan grupta ($0,03\pm0,98$), en yüksek fark değeri CPP-ACFP uygulanan grupta ($-1,15\pm0,95$) tespit edilmiştir. ΔR_a değerleri ile gruplar arası karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).





Şekil 4.2. Pürüzlülük Ölçümlerinde En Yüksek ve En Düşük Değer Veren Grupların İki ve Üç boyutlu Profilometre Görüntü Örnekleri

A. Radyasyon öncesi en yüksek değer veren CPP-ACFP grubuna ait görüntüler **B.** Radyasyon öncesi en düşük değer veren kontrol grubuna ait görüntüler **C.** Radyasyon sonrası en yüksek değer veren bioaktif cam grubuna ait görüntüler **D.** Radyasyon sonrası en düşük değer veren CPP-ACFP grubuna ait görüntüler

4.2. SEM EDX Bulguları

Radyasyon uygulaması öncesi ve sonrası örneklerin elementer içeriklerine ait veriler ağırlık (W) ve atomik yüzde (AT) değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma) sırasıyla Tablo 4.3 (A,B) ve Tablo 4.4 (A,B)' de verilmiştir.

Örneklerimizin canlı doku olması ve biyolojik farklılıklar göstermesi nedeniyle her element SEM-EDX cihazından istatistiksel analiz yapılacak kadar ölçüm vermemiştir. Elementlerden istatistiksel analize alınabilecek sayıda örnekte ölçüm verenler, radyasyon öncesi ve sonrası olacak şekilde grup içi, radyasyon öncesi ve sonrası arasındaki fark üzerinden gruplar arası değerlendirilmiştir.

4.2.1. Uygulama Öncesi ve Sonrası Elementer İçeriğin Grup İçi Değerlendirilmesi

Ölçümlerimizde;

Si; radyasyon öncesinde kontrol ve CPP-ACFP grubunda birer örnekte; radyasyon sonrası ise sadece kitosan uygulanan grupta bir örnekte tespit edilmiştir.

Al; sadece radyasyon öncesi kontrol grubunda bir örnekte tespit edilmiştir.

Zn, radyasyon öncesi sadece CPP-ACFP grubunda bir örnekte tespit edilmiştir.

İstatistiğe dâhil edilebilecek şekilde veriye ulaştığımız elementler, grup içinde radyasyon öncesi ve sonrası ağırlık ve atomik yüzdeleri olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Şekil 4.3).

Tablo 4.3. A. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerine İlişkin, Elementlerin Grup İçi Ağırlıkça Yüzdelerinin Karşılaştırma Sonuçları

GRUPLAR	Ca/P W ÖNCE	Ca/P W SONRA	Cl W ÖNCE	Cl W SONRA	C W ÖNCE	C W SONRA	O ₂ W ÖNCE	O ₂ W SONRA
KONTROL	2,20 ± 0,04 ^a	2,11 ± 0,04 ^b	0,60 ± 0,13 ^a	0,43 ± 0,12 ^a	3,18 ± 0,96 ^a	4,32 ± 0,26 ^a	38,68 ± 0,79 ^a	42,04 ± 1,22 ^b
NaF	2,21 ± 0,07 ^a	2,38 ± 0,16 ^b	0,94 ± 0,85 ^a	0,52 ± 0,09 ^a	3,10 ± 2,77 ^a	2,41 ± 0,64 ^a	38,55 ± 1,30 ^a	37,21 ± 1,08 ^a
CPP-ACP	2,21 ± 0,05 ^a	1,78 ± 0,87 ^a	0,68 ± 0,13 ^a	0,57 ± 0,12 ^a	2,12 ± 0,30 ^a	3,32 ± 1,63 ^a	38,71 ± 0,79 ^a	40,67 ± 1,60 ^a
CPP-ACFP	2,22 ± 0,05 ^a	2,19 ± 0,03 ^a	0,88 ± 0,39 ^a	0,46 ± 0,15 ^b	2,67 ± 0,73 ^a	1,81 ± 0,14 ^b	37,96 ± 1,08 ^a	39,91 ± 0,93 ^b
B.CAM	2,22 ± 0,03 ^a	2,20 ± 0,05 ^a	0,65 ± 0,12 ^a	0,54 ± 0,13 ^a	1,92 ± 0,24 ^a	2,24 ± 0,64 ^a	38,56 ± 1,16 ^a	39,9 ± 1,45 ^a
KİTOSAN	2,25 ± 0,06 ^a	2,18 ± 0,05 ^a	0,60 ± 0,11 ^a	0,52 ± 0,09 ^a	2,55 ± 0,78 ^a	3,34 ± 2,34 ^a	31,92 ± 15,66 ^a	40,43 ± 2,50 ^a

Farklı küçük harfler satırlardaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0,05).

Tablo 4.3. B. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerine İlişkin, Elementlerin Grup İçi Ağırlıkça Yüzdelerinin Karşılaştırma Sonuçları

GRUPLAR	Na W ÖNCE	Na W SONRA	K W ÖNCE	K W SONRA	F W ÖNCE	F W SONRA	Mg W ÖNCE	Mg W SONRA
KONTROL	1,12 ± 0,16 ^a	0,96 ± 0,25 ^a	TE	0,43 ± 0,16	TE	TE	TE	0,85±0,18
NaF	1,64 ± 0,97 ^a	1,24 ± 0,40 ^a	TE	0,43 ± 0,28	TE	3,92 ± 1,51	TE	0,68±0,19
CPP-ACP	1,12 ± 0,15 ^a	1,20 ± 0,09 ^a	TE	0,92 ± 0,20	TE	TE	0,39	0,86±0,43
CPP-ACFP	1,51 ± 0,50 ^a	1,08 ± 0,20 ^a	TE	TE	TE	TE	0,21	0,44±0,09
B.CAM	1,33 ± 0,25 ^a	1,10 ± 0,19 ^a	TE	TE	TE	TE	TE	0,47±0,06
KİTOSAN	0,99 ± 0,23 ^a	0,72 ± 0,26 ^a	TE	TE	TE	TE	0,19	0,59±0,20

Farklı küçük harfler satırlardaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0,05). TE: Tespit edilemedi.

Tablo 4.4. A. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerine İlişkin, Elementlerin Grup İçi Atomik Yüzdelerinin Karşılaştırma Sonuçları

GRUPLAR	Ca/P AT ÖNCE	Ca/P AT SONRA	Cl AT ÖNCE	Cl AT SONRA	C AT ÖNCE	C AT SONRA	O ₂ AT ÖNCE	O ₂ AT SONRA
KONTROL	1,70 ± 0,03 ^a	1,64 ± 0,04 ^b	0,39 ± 0,08 ^a	0,27 ± 0,07 ^a	6,16 ± 1,74 ^a	8,02±0,43 ^a	56,11± 0,56 ^a	58,66±1,08 ^b
NaF	1,71±0,05 ^a	1,84±0,12 ^b	0,60±0,50 ^a	0,34±0,06 ^a	5,88±4,90 ^a	4,67±1,19 ^a	56,30±2,86 ^a	53,98±1,41 ^a
CPP-ACP	1,85±0,31 ^a	1,37±0,67 ^b	0,46±0,09 ^a	0,37±0,08 ^a	4,18±0,58 ^a	6,24±2,85 ^a	57,22±0,73 ^a	58,05±0,65 ^a
CPP-ACFP	1,71±0,04 ^a	1,69±0,02 ^a	0,59±0,26 ^a	0,30±0,1 ^b	5,25±1,42 ^a	3,54±0,28 ^b	56,06±1,39 ^a	58,60±0,98 ^b
B.CAM	1,71±0,02 ^a	1,70±0,04 ^a	0,44±0,08 ^a	0,36±0,08 ^a	3,79±0,48 ^a	4,35±1,18 ^a	57,20±1,21 ^a	58,31±1,32 ^a
KİTOSAN	1,74±0,05 ^a	1,69±0,23 ^a	0,40±0,08 ^a	0,34±0,06 ^a	5,03±1,50 ^a	6,34±4,36 ^a	55,94±1,92 ^a	58,02±3,91 ^a

Farklı küçük harfler satırlardaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0,05). TE: Tespit edilemedi.

Tablo 4.4. B. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerine İlişkin, Elementlerin Grup İçi Atomik Yüzdelерinin Karşılaştırma Sonuçları

GRUPLAR	Na AT ÖNCE	Na AT SONRA	K AT ÖNCE	K AT SONRA	F AT ÖNCE	F AT SONRA	Mg AT ÖNCE	Mg AT SONRA
KONTROL	1,14 ± 0,15 ^a	0,93±0,24 ^a	TE	0,25±0,09	TE	TE	TE	0,78±0,16
NaF	1,63±0,88 ^a	1,25±0,39 ^a	TE	0,26±0,16	TE	4,82±1,87	TE	0,65±0,18
CPP-ACP	1,16±0,16 ^a	1,19±0,11 ^a	TE	0,52±0,10	TE	TE	0,38	0,81±0,38
CPP-ACFP	1,55±0,52 ^a	1,11±0,20 ^a	TE	TE	TE	TE	0,21±0,03 ^a	0,43±0,08 ^a
B.CAM	1,37±0,24 ^a	1,11±0,18 ^a	TE	TE	TE	TE	TE	0,45±0,06
KİTOSAN	1,02±0,22 ^a	0,71±0,27 ^a	TE	TE	TE	TE	0,20	0,45±0,25

Farklı küçük harfler satırlardaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0,05). TE: Tespit edilemedi.

Ca/P oranının ağırlıkça yüzdesinin değerlendirilmesinde kontrol ve NaF grubu, atomik yüzde değerlendirilmesinde bu iki guruba ek olarak CPP-ACP grubu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

Cl ve C elementlerinin ağırlıkça ve atomik yüzdelерinin değerlendirilmesinde CPP-ACFP grubu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

O₂ elementinin ağırlıkça ve atomik yüzdelерinin değerlendirilmesinde kontrol ve CPP-ACFP grupları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

Gruplarda istatistiğe dâhil edilebilecek örnek sayısında değеr alınabilen diğеr elementler potasyum, flor ve magnezyumdur. Radyasyon öncesi ölçümlerde K ve F ölçüm vermemiştir. Mg; radyasyon öncesi CPP-ACP, CPP-ACFP ve kitosan gruplarında birer örnekte; radyasyon sonrası tüm gruplarda ve her örnekte tespit edilmiştir. Radyasyon sonrası K kontrol grubunda, NaF ve CPP-ACP uygulanan gruplarda; F ise NaF uygulanan grupta tespit edilmiştir.

4.2.2. Elementlerin Fark Değеrlерine Göre Gruplar Arası Değеrlendirilmesi (Δ)

SEM-EDX' den elde edilen diğеr verilerin (C, Na, Cl, O₂, K, F, Mg elementleri ve Ca/P oranı) radyasyon öncesi ve sonrası farkları değеrlendirilmiş, yapılan istatistiksel analizde Ca/P oranı, O₂, K ve Mg elementlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). İlgili elementlerin ağırlık ve atomik yüzdeleri Tablo 4.5.'de (ortalama $\pm$ standart sapma) verilmiştir.

Tablo 4.5. Başlangıç ve Radyasyon Sonrası Yapılan Mineral Konsantrasyonu Ölçümlerinde Farklılık Tespit Edilen Elementlerin Ağırlık ve Atomik Yüzdelерinin Gruplar Arası Karşılaştırma Sonuçları

GRUPLAR	CaP ΔW	CaP ΔAT	O ₂ ΔW	O ₂ ΔAT	K W SONRA	K AT SONRA	Mg W SONRA	Mg AT SONRA
KONTROL	-0,09±0,05 ^a	-0,06±0,04 ^a	3,36±1,46 ^a	2,55±1,54 ^{ab}	0,43±0,16 ^a	0,25±0,09 ^a	0,85±0,18 ^a	0,78±0,16 ^a
NaF	0,16±0,18 ^b	0,13±0,14 ^b	-1,34±1,32 ^b	-2,32±3,19 ^b	0,29±0,31 ^a	0,17±0,18 ^a	0,68±0,19 ^{ab}	0,65±0,17 ^{ab}
CPP-ACP	-0,05±0,06 ^a	-0,18±0,30 ^a	1,83±2,20 ^a	0,75±1,00 ^{bc}	0,46±0,52 ^a	0,26±0,29 ^a	0,65±0,58 ^{ab}	0,60±0,53 ^{ab}
CPP-ACFP	-0,02±0,06 ^a	-0,02±0,04 ^a	1,95±0,94 ^a	2,54±1,01 ^a	TE	TE	0,26±0,18 ^b	0,25±0,17 ^b
B.CAM	-0,02±0,06 ^a	-0,02±0,04 ^a	1,40±1,85 ^a	1,11±1,60 ^{ab}	TE	TE	0,39±0,20 ^{ab}	0,37±0,19 ^{ab}
KİTOSAN	-0,07±0,11 ^a	-0,05±0,25 ^{ab}	2,57±2,42 ^a	2,23±2,84 ^{ac}	TE	TE	0,55±0,17 ^{ab}	0,41±0,21 ^{ab}

Farklı küçük harfler, elementlerin kendi içinde sütunlardaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0,05). TE: Tespit edilemedi.

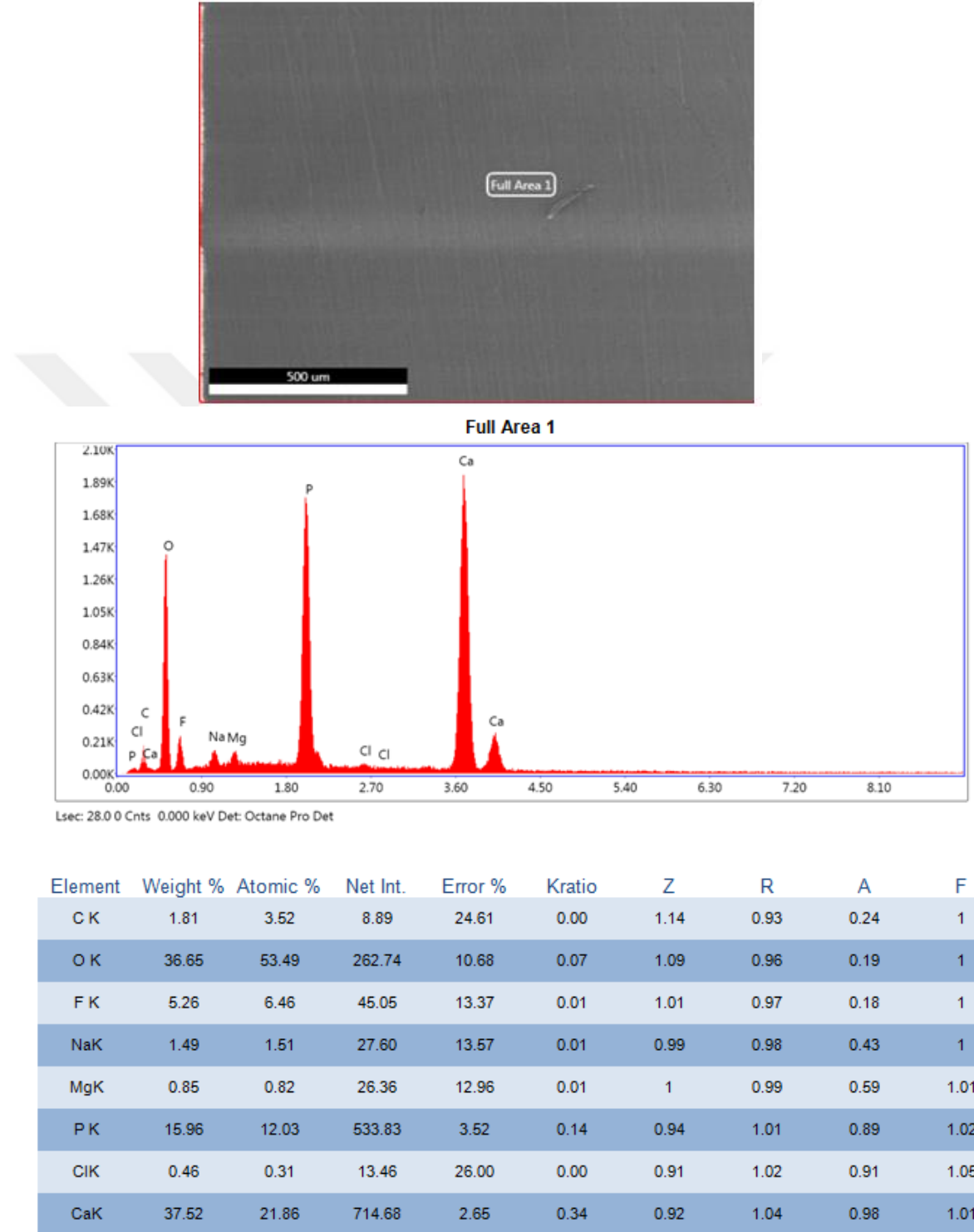
Ca/P oranının ağırlık yüzde farkı değerlerinde en yüksek değişim NaF uygulanan grupta ($0,16 \pm 0,18$), en düşük değişim CPP-ACFP ve biyoaktif cam uygulanan gruplarda ($-0,02 \pm 0,06$) tespit edilmiştir. NaF uygulanan grup diğer tüm gruplarla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Atomik yüzde farkı değerlerinde en yüksek değişimi CPP-ACP uygulanan grupta ($-0,18 \pm 0,30$), en düşük değişim CPP-ACFP ve biyoaktif cam uygulanan gruplarda ($-0,02 \pm 0,04$) tespit edilmiştir. NaF uygulanan grup kitosan uygulanan grup hariç diğer tüm gruplarla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$).

O₂ elementinin ağırlıkça yüzde farkında en yüksek değişim kontrol grubunda ($3,36 \pm 1,46$), en düşük değişim NaF ($-1,34 \pm 1,32$) uygulanan grupta tespit edilmiştir. Oksijen elementinin ağırlık yüzdesince değerlendirilmesinde NaF uygulanan grup diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Atomik yüzde farkında en yüksek değişim kontrol grubunda ($2,55 \pm 1,54$), en düşük değişim CPP-ACP uygulanan grupta ($0,75 \pm 1,00$) tespit edilmiştir. Atomik yüzdelерinin kıyaslanmasında NaF uygulanan grup; CPP-ACFP ve kitosan uygulanan grup ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). CPP-ACP uygulanan grup CPP-ACFP uygulanan grupla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0,05$).

K elementi başlangıçta ve radyasyon sonrası uygulamada kontrol, NaF ve CPP-ACP uygulanan gruplarda tespit edilmiştir. Ağırlık ve atomik yüzdelерinin farkında CPP-ACP uygulanan grupta ($0,46 \pm 0,52$) en yüksek değişim tespit edilmiş; CPP-ACFP, biyoaktif cam ve kitosan uygulanan gruplarda değer tespit edilmemiştir. Kontrol grubu, NaF ve CPP-ACP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).

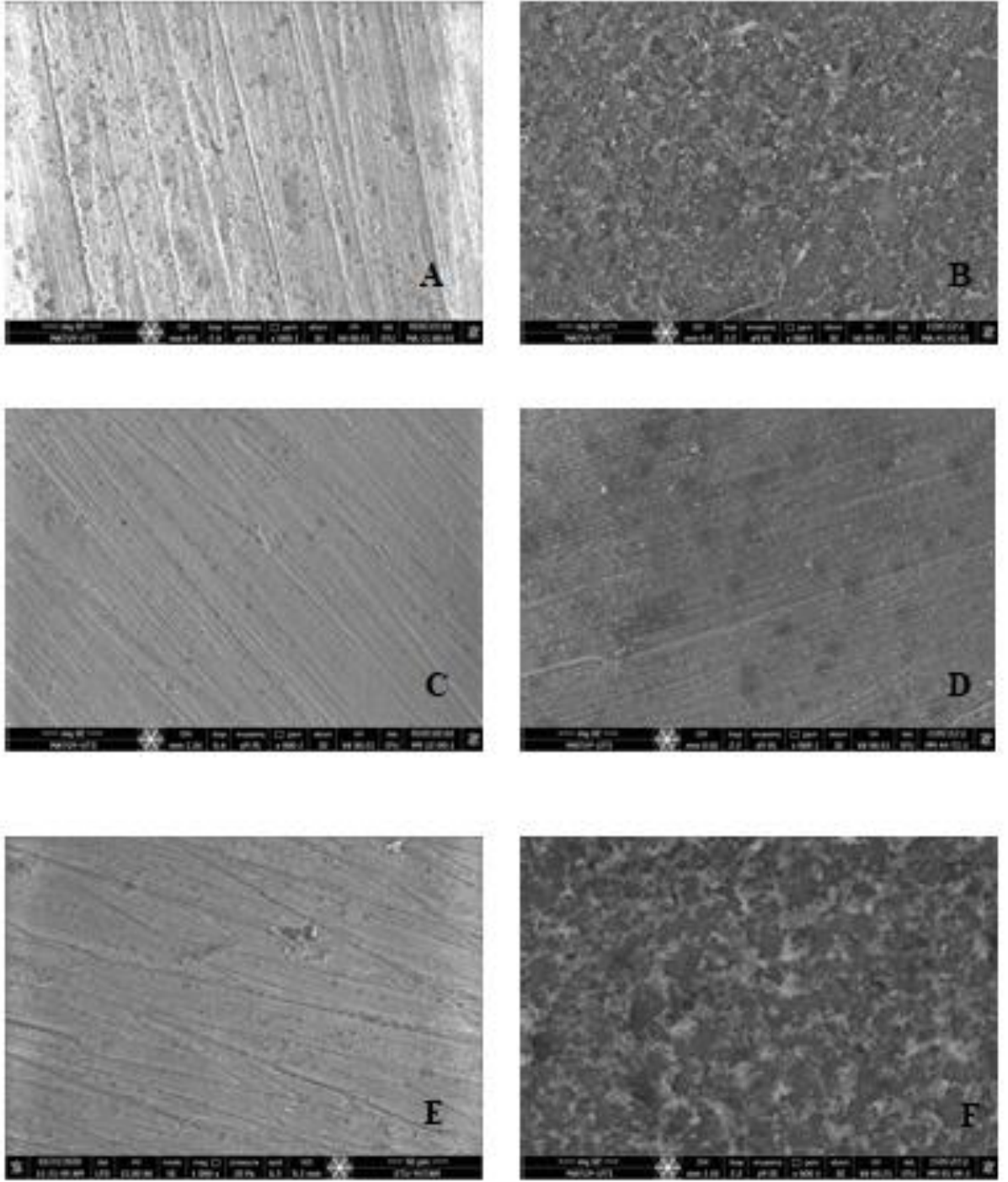
Mg elementi başlangıçta CPP-ACP, CPP-ACFP ve kitosan uygulanan gruplarda tespit edilmiştir. Radyasyon sonrasında her grupta görülen magnezyumun gruplar arası

değerlendirilmesinde kontrol grubu ile CPP-ACFP uygulanan grup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$).

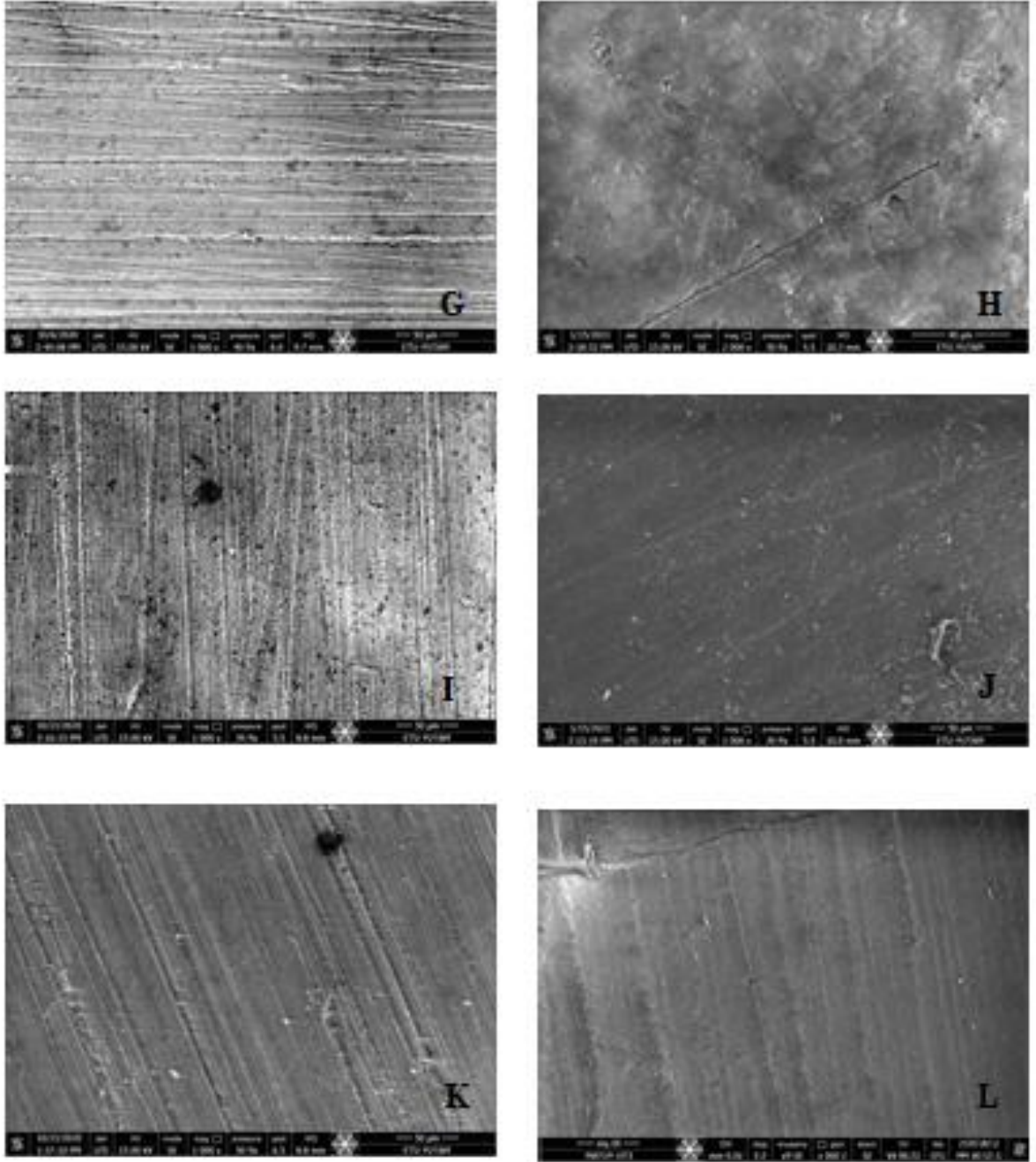


Şekil 4.3. Örneklerle Radyasyon ve Remineralize Edici Ajan Uygulanması Sonrası Yapılmış EDX Analizi Örneği

4.3. SEM Görüntülerinin Değerlendirilmesi



Şekil 4.4. Örneklerin x1000 altında radyasyon öncesi ve sonrası görüntüler
(A-B kontrol grubu, C-D NaF uygulanan grup, E-F CPP-ACP uygulanan grup, G-H CPP-ACFP uygulanan grup, I-J biyoaktif cam uygulanan grup, K-L kitosan uygulanan grup)



Şekil 4.4. Örneklerin x1000 altında radyasyon öncesi ve sonrası görüntüler (Devamı)
 (A-B kontrol grubu, C-D NaF uygulanan grup, E-F CPP-ACP uygulanan grup, G-H CPP-ACFP uygulanan grup, I-J biyoaktif cam uygulanan grup, K-L kitosan uygulanan grup)

SEM görüntüleri değerlendirildiğinde CPP-ACP uygulanan grupta amorf birikimler görülmektedir. Biyoaktif cam uygulanan grubun örneklerinde x2000 büyütme altında remineralizasyonun işareti olan birikim alanları görülmüştür. Başlangıç görüntülerinde standart bir pürüzlülük gösteren örneklerden uygulamalar sonrasında pürüzlülük artışı görülen kontrol grubunda düzensiz bir saha izlenmiştir. Pürüzlülükte azalma görülen kitosan grubunda başlangıç görüntüleri ile paralel ve daha düzenli görüntüler izlenmiştir.



5. TARTIŞMA

Diş hekimliğinde minimal invaziv teknik dişlerdeki problemlerin erken dönem teşhisi ve mikroskobik seviyede tedavi edilmesini amaçlamaktadır. Teknik, çürüğün daha iyi anlaşılması ve adeziv ve biyomimetik restoratif materyallerin klinikte edindiği yerin artmasıyla daha da gelişmiştir.¹⁹⁰ Tekniğin amaçları erken dönem çürük tespiti ve risk değerlendirilmesi, dentin ve minenin remineralizasyonu, optimum çürük koruyucu önlemler, minimal invaziv operatif yaklaşımlar ve restorasyonların yenilenmesinden çok tamirinin tercih edilmesi başlıkları altında toplanabilir.¹⁹¹ Bu çalışmada radyasyonun minedeki etkileri değerlendirilmiştir. Radyasyona maruz kalan mine yüzeyindeki değişikliklerinin kişilerde çürük prognozunu artırması nedeniyle; radyoterapi esnasında remineralize edici ajanların kullanımının mine dokusu üzerine etkisi incelenmiştir.

Başlangıç çürük lezyonlarının noninvaziv tedavisinde kullanılan remineralizasyon ajanlarının etkinliklerini incelerken kullanılan en uygun yöntem in vivo deneylerdir. Fakat katılımcı sayısının fazla olması, çalışmanın uzun sürmesi, katılımcıların devam etmesi ve etik nedenler bu çalışmaların başlıca zorluklarını oluşturmaktadır. İn vitro çalışmaların avantajları ise yüksek kontrollü olmaları, varyasyonların daha az olması ve numunelerin küçük seçilebilmesidir.¹⁹² İn vitro deneylerde klinik başarının göstergelerine ulaşılsa da klinik olarak istenilen sonuçlar her zaman tahmin edilemeyebilir.¹⁹³ İn vitro çalışmalarda, ağız içi koşulların mümkün olduğunca taklit edilebilmesi ve bulguları etkileyebilecek değişkenlerin en aza indirgenmesi hedeflenerek in vivo ve in situ koşullarda karşılaşılan dezavantajlar önlenmeye çalışılmaktadır. Literatürde, demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirildiği çalışmaların sıklıkla in vitro koşullarda planlandığı görülmektedir.¹⁹⁴⁻

¹⁹⁷ Bu avantajlar ve çalışmamızda birden fazla parametreye bakacak olmamız çalışmamızı in vitro dizayn etmemize neden olmuştur.

Remineralize edici ajanların etkinliği test edilirken yapılan in vitro çalışmalarda sığır minesini veya insan minesini kullanılmaktadır. Sığır minesini insan minesinden daha pörözlü ve yumuşaktır, daha çok karbonat ve daha az flor içerir. Ayrıca özellikle minenin alt üçte birlik bölümünde prizmaların düzenleri farklıdır, kristaller sığır minesinde daha büyüktür fakat prizmaların çapları daha küçüktür.¹⁹⁸ Klinik olarak in vivo şartlara daha yakın şartlar sağlamak adına çalışmamızda insan diş örnekleri tercih edilmiştir.

Kanserli hastaların tedavisinde önemli bir tedavi yöntemi olan radyoterapi sayesinde baş boyun bölgesindeki kanserli dokularda iyileşme sağlansa da bölgede yer alan oral dokularda yan etkiler görülmektedir.² Radyoterapiye bağlı gelişen oral komplikasyonlar, kanser tedavisinin aksamasına, tedavinin kesilmesine, tedavi maliyetinin artmasına ve hastanın yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir.¹⁹⁹ Tedavi sürecinde beklenen komplikasyonlara karşı önlem almak hastaların hayat kalitesi açısından önemlidir. Çalışmamız bu komplikasyonları minimize etmek ya da azaltmak için remineralizasyona yoğunlaşmıştır. Radyoterapi öncesi diş sert dokularında herhangi hasar olmadığı varsayılan hastalar düşünülerek demineralizasyon için herhangi deney aşaması yapılmamış, sağlam mine üzerinde ışınlama ve remineralizasyon prosedürleri uygulanmıştır.

Radyoterapinin dental sert dokular üzerine olan etkisinin incelendiği çalışmaların çoğunda molar dişler seçilmiştir.^{189, 200-202} Süt dişlerinde yapılan radyasyon çalışmaları da mevcuttur.²⁰³ Fakat elde edilen sonuçlar daimi dişlerle yapılan çalışmalarla paralellik göstermemiştir.^{200, 204} Karyojenik etkilerden ve asit ataklarından öncesinde etkilenmediğini varsayarak çalışmamızda gömülü yirmi yaş dişleri kullanılmıştır.

Dişlerin 6 aydan daha fazla süre saklanması sonucunda dişlerde protein dejenerasyonu görülebileceğinden, 6 aydan uzun süre beklemiş dişler çalışmamızda kullanılmamıştır.²⁰⁵

Remineralizasyonun incelendiği birçok çalışmada dişlerin yüzeyindeki hipermineralize yapıyı kaldırmak ve dişlerde uygun çalışma standardını yakalamak için polisaj yapılmıştır.^{206,207-209} Çalışmamızda mine örnekleri hem bu hipermineralize alanı uzaklaştırmak hem de Vickers Sertlik ölçümü için düzgün bir yüzey sağlamak amacıyla sırasıyla 600, 800 ve 1200 gridlik silikon karpid kağıtlarla zımparalanmıştır.

İn vitro çalışmalarda kullanılan dişlerin nasıl saklandığı önemlidir. Wood ve ark.²¹⁰ dişler kuru olarak saklandığında mine-dentin bağlantısındaki gerilimin arttığını ve bunun sonucunda mine dentin etkileşmesinin azalarak mine kırıkların oluşabileceğini bildirmişlerdir. Radyasyonun diş sert dokuları üzerindeki etkisinin araştırıldığı klinik çalışmaların çoğunda dişlerin saklanması için % 0.9 saline solüsyonunu kullanılırken^{5, 52, 189, 202} ringer solüsyonu^{51, 200} ve % 2'lik timol solüsyonu²¹¹ daha az kullanılmıştır.

İnsan vücudunun % 65'inden fazlasının sudan oluşması nedeniyle su, sıvı fantom malzemeleri içinde en çok kullanılan malzeme olmuştur. Çalışmaların çoğunda polimer esaslı bir taşıyıcı kap içinde su bulunduran elemanlar su fantomu olarak kullanılır.^{212, 213} Doz dağılım bilgisi, genellikle kas ve diğer yumuşak dokulardan radyasyonun absorpsiyonu ve saçılması özelliklerine en yakın olan su fantomunda ölçülür. Sıvıların içine farklı malzemeler eklenerek elde edilen çeşitli solüsyonlar da fantom malzemesi olarak kullanılmaktadır. En çok tercih edilen katkı maddesi tuzdur (NaCl). Farklı amaçlar için amonyum nitrat solüsyonu (N % 2.57, O₂ % 82, C % 2.2), üre solüsyonu (N % 5.14, O₂ % 82, C % 2.2) ve dipotasyum fosfatın (K₂HPO₄) sulu çözeltisi trabeküler kemiğin yoğun kısmının taklidi için kullanılır^{214, 215} Biz de çalışmamızda dişleri ışınlama esnasında serum fizyolojik içinde beklettik.

Literatürde diş örneklerinin ışınladığı çalışmalarda Kielbassa ve ark.^{51, 216} çalışmalarında diş minesini ıslak tutmuşken, Abdalla ve ark.²¹⁷ dişlerin ışınlanmasını vakum altında gerçekleştirmiştir. Vakum koşullarının radyasyonun tükürük bezinde neden olduğu kserostomia koşullarını daha ideal taklit ettiğini savunmuştur. Işınlama dişin yüzeyinden iyonizasyona neden olabilmektedir. Bu yüzden ıslak ortam ile minenin yüzey katmanlarının stabilizasyonun sağlanabileceği ve hafif asidik ortamdaki çözünme hızının azaltılabileceği düşünülmektedir.²¹⁸ Aksine, ışınlama vakum altında gerçekleştiğinde, minede meydana gelen yapısal değişiklikler geri döndürülemez olabilir. Baş ve boyun radyoterapisi gören hastaların çoğunda tedavi sırasında şiddetli kserostomi görülse de ağız içinde dişlerin tamamen dehidrate olduğu düşünülemez.²¹⁹ Bu nedenle, dişleri vakum altında ışınlamak, radyasyonun diş yapısı üzerindeki etkisini araştırmak için ideal bir koşulu temsil etmeyebilir. Çalışmamızda dişlerin ışınlaması esnasında mine ıslak tutulmuş, fantom maddesi olarak serum fizyolojik kullanılmış ve radyasyon onkoloji kliniğinde doku eş değeri madde olarak kullanılan fantom plakalarla (akrilik ve su eşdeğeri RW3 malzeme – Goettingen White Water) dişleri örten yumuşak doku kalınlığını taklit edilmiştir.

Genel olarak deneysel çalışmalarda insan tükürüğünün kullanılması, tükürük örneklerinin bireyden bireye değişkenlik gösterebilmesi ve deneylerde standardizasyonun sağlanamaması, ayrıca çok miktarda ara madde gerekeceği için yeterli miktara ulaşıncaya kadar bekletilen insan tükürüğünün özelliklerinin değişebilmesi nedenlerinden tercih edilmemektedir.^{220, 221} Yapay tükürük yerine distile suyun kullanıldığı çalışmalar olmasına rağmen, bu çalışmalar distile suyun aşınmayı artırdığı bildirmişlerdir.²²² Bu dezavantajlar göz önüne alınarak radyoterapi sonrasında mine örnekleri yapay tükürükte bekletilmiştir ve Klimek ve ark.’nın²²³ belirlemiş olduğu yapay tükürük formülü kullanılmıştır.

İyonizan radyasyon, radyoterapinin direkt diş etkisiyle veya indirekt etkisiyle oluşan hiposalivasyon sonucu ve kanserli hastaların oral hijyen değişiklikleri ve karbonhidrattan zengin beslenmesinin de eklenmesiyle diş sert dokularının (mine, dentin, mine-dentin bağlantısı) mekanik özelliklerinde değişiklikler oluşturmaktadır.⁴

²²⁴ Ancak radyoterapiye bağlı gelişen dişlerdeki yıkımın nedeninin hangi faktörlerden olduğu hala açık bir şekilde ortaya konmamıştır. Kielbassa ve ark.⁵² ve Soares ve ark.²¹¹ tarafından iyonizan radyasyonun diş sert dokularını etkilediği gösterilmesine karşın yine Kielbassa ve ark.^{51, 225} tarafından yapılan başka çalışmalarda bu etki gösterilememiştir. Minenin radyasyon uygulaması sonrası mekanik özelliklerindeki bozulmalar pek çok değişkene bağlıdır.²²⁶ Çalışmamızda, radyasyonun dişlerin pürüzlülük ve mikrosertlik değerlerine etkisinin yanı sıra elementer yapısı üzerine etkilerini de incelenmiştir.

de Siqueira Mellara ve ark.²⁰³ tarama elektron mikroskopisi kullanarak 30 Gy'den yüksek dozlarda mine ve dentinin morfolojik yapısında bozulmalar tespit etmişlerdir. Günümüzde baş boyun tümörlerinin tedavisinde, günlük 2 Gy'lik fraksiyone dozu haftanın 5 günü verilerek toplamda 64-70 Gy'lik geleneksel radyoterapi dozu uygulanmaktadır.²²⁷ İn vitro çalışmaların çoğunda klinik pratiğe uygun bir şekilde günde 2 Gy'lik radyasyon dozları haftanın 5 günü boyunca uygulanmıştır.^{52, 211, 228} Çalışmamızda da benzer şekilde günlük 2 Gy'lik fraksiyone dozlar haftada beş gün, altı hafta boyunca uygulanmıştır.

Sertlik ölçümü için en çok tercih edilen yöntemler; mikrosertlik ve nanosertlik ölçüm yöntemleridir.^{177, 229, 230} Sıklıkla Vickers, Knoop, Barcon, Brinell ve Wallace mikrosertlik testleri kullanılmaktadır. Knoop ve Vicker's sertlik değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki ölçüm metodunun birbiriyle pozitif korelasyon sergilediği gösterilse de Vickers sertlik testinin kırılma yapısındaki malzemelerin sertlik değerlerinin belirlenmesi için daha uygun bir yöntem olduğu kabul edilmiştir.¹⁷⁵

Araştırmacılar Vickers analiz ucunun kare şeklindeki kesitinden dolayı Knoop analiz ucundan daha kullanışlı olduğunu belirtmişlerdir.^{177, 179} Mikrosertlik ölçümlerinde farklı yük ve süre altında vickers ölçümlerinin yapıldığı çalışmalar mevcuttur. Literatürde uygulanan yük çok düşük olunca işaretleri okumanın zor olduğunu, kuvvet miktarının değişkenliğinin deneysel hatalardan daha az etki ettiğini yahut mikrosertlik testinde farklı kuvvet uygulamalarının istatistiksel olarak farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar vardır.^{179, 231, 232}

Kielbassa ve ark.⁵¹ ışınlanmış ve ışınlanmamış minenin mikrosertliğinin mikroradyografi ile korelasyonunu inceledikleri çalışmalarında Knoop sertlik cihazını ile 30 sn boyunca 30 gr yük uygulamışlardır. Abdalla ve ark.²¹⁷ ışınlanmış minede yaptıkları çalışmada Vickers sertlik testini kullanmış ve 20 sn 200 gr'lık bir yük uygulamışlardır. Çalışmamızda Vickers mikrosertlik testi tercih edilmiş ve literatürdeki diğer araştırmacıların uyguladıkları prosedürlere paralel olarak 15 sn süre ile 100 gr yük uygulanmıştır.²³³ Tekniğin hassas olması ve örneklerde standardizasyon sağlamak amacıyla için her örnekten üç ölçüm yapılmış ve ölçümler tek araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir.

Mikrosertlik testi aynı zamanda mekanik diş dokularının mineral içeriği hakkında da güvenilir bilgi veren bir yöntemdir. Demineralizasyon olduğunda mine kristalleri kimyasal olarak çözünür ve minede boşluklar oluştuğu için mine yumuşar ve minenin yüzey mikro sertliği azalır.²³⁴ Yüzey Mikro Sertlik testi kullanılarak mine demineralizasyonu ve remineralizasyonunun erken safhalarını incelemek mümkündür. Bu nedenle hem mekanik özellikleri hem demineralizasyonu değerlendirdiğimiz çalışmamızda mikrosertliğin azalması ile Ca/P oranında da azalma görülmesi radyasyon sonrası dejenerasyonunu göstermektedir. Sertlik değerlerinde en az değişim gösteren grup ile Ca/P oranında en az azalma görülen grup paralellik göstermiştir.

Mine yüzeyinin değerlendirilmesi hem nicel hem de nitel olarak tanımlanan mikroskopik ve profilometrik tekniklerle yapılabilir.²³⁵ Yüzey pürüzlülük değerlendirme yönteminde kontakt ve kontaktsız profilometre cihazları kullanılmaktadır. Kontakt profilometre cihazı yüzeyin 2 boyutlu parametresidir.^{236, 237} Yüzey topografisini 3 boyutlu gösteren optik profilometreler ise yüzeyin doğal karakterini gösterilebilmektedir.^{162, 238} Çalışmamızda da minenin kendi anatomik varyasyonları optimize edilmeye çalışılsa da yüzey karakterinin daha hassas yansıtılması amaçlanarak optik yüzey profilometre cihazı kullanılmıştır.

Diş sert dokularının elemental analizi; Fourier Transform Raman Spektroskopisi (FT), Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FTIR), Lazer Ablasyon İndükleyici Çift Plazma Kütle Spektrometresi (LA-ICP-MS) veya Enerji Dağılımsal X-Işını Spektroskopi Analizi (ED, EDX veya EDAX) gibi yöntemler ile yapılabilmektedir.¹⁸¹ EDX örneklerin elementer yapısının nitelik ve nicelik açısından değerlendirilebilmesini sağlamaktadır. Bu yöntem yardımıyla diş sert dokularının inorganik yapısındaki hidroksiapatitlerdeki kalsiyum (Ca), fosfor (P) miktarı ve kalsiyum-fosfor oranı (Ca/P) değerlendirilebilmesi mümkün olmaktadır.²³⁹ Organik ve inorganik kısımlar arasındaki oran değiştiğinde, Ca/P oranında değişiklikler diş dokularının geçirgenliğini, çözünürlüğünü ve adeziv karakterini etkileyebilmektedir.²⁴⁰ EDX yöntemi kullanılarak yapılan kimyasal analizlerin bazı teknik kısıtlamaları vardır. İlk olarak, yüksek penetrasyon gücüne sahip elektron problarının bazıları, alttaki mineralize dokuyu tespit ederek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. İkincisi, toplanan radyasyonun miktarı toplam yayılan X ışınının sadece % 1'i kadardır. Bu sorunun üstesinden gelmek için elektron dozu arttırılabilir; fakat bu da bazı hassas biyolojik numuneler üzerinde radyasyon hasarına neden olabilir.²⁴¹

Altundasar ve ark.²⁴² yaptıkları çalışmada dentinin mineral içeriğinin SEM-EDX cihazı ile belirlenmesinin ppm (mg/l) cinsinden moleküler düzeyde çok hassas ve güvenilir ölçümler yapabildiğini bildirmişlerdir. Kısıtlamalarda göz önüne alınarak uygulanan remineralize edici ajanların içeriğindeki elementleri cihaz değişikliği olmadan ölçebilmemize olanak sağladığı ve örneklerde herhangi yüzey işlemi gerektirmediği için SEM-EDX cihazı çalışmamızda elementer analiz için tercih edilmiştir. Diş minesinin mineral içeriği ve kullandığımız remineralize ajanların bileşenleri doğrultusunda C, O₂, Na, Cl, K, Mg ve Ca/P oranı değerlendirilmiştir. Fakat cihazın limitasyonları ve örneklerin ölçümünde uygulanan doz aynı olduğu için tüm örneklerde aynı elementlerin ölçümlerini görmek mümkün olmamıştır.

Dişin remineralizasyonunu sağlamak amacıyla mineral ve iyon teknolojileri (gümüş iyonu, demir iyonu), şeker alkoller (ksilitol, izomalt, sorbitol), bitkisel kaynaklı ajanlar (kitosan, galla chinensis, teobromin) biyoaktif materyaller ve nanoteknolojik ürünler (biyoaktif cam, trikalsiyum silikat, nano hidroksiapatit), kalsiyum-fosfat içerikli ajanlar (dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD)), kalsiyum fosforil oligosakkaritleri, kalsiyum karbonat (CaCO₃), sodyum trimetafosfat (sTMP), kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat, amorf kalsiyum fosfat başlıca olmak üzere pek çok ajan tek başlarına veya florid iyonu ile kombine edilerek sıklıkla kullanılmaktadır.²⁴³ Literatür incelendiğinde radyasyona maruz kalan diş sert dokularını inceleyen çalışmalarda remineralize edici ajanların sıklıkla NaF, kalay florür ya da CPP-ACP olduğu görülmüştür.^{51, 216, 244-247}

Güncellenen ve hızla yenilenen remineralizasyon prosedürlerinde tüm ajanların takip edilebilirliği zordur. Çalışmamızda hem ulaşılma imkânları hem de uygulama prosedürleri düşünülerek macun formundaki ajanlar (NaF hariç) tercih edilmiştir.

Literatürdeki araştırmalar doğrultusunda çalışmamızda NaF, CPP-ACP, CPP-ACFP, biyoaktif cam ve kitosan remineralize edici ajan olarak kullanılmıştır.

Çalışmalarda materyaller üretici talimatlarına göre kullanılabildikleri gibi deneysel olarak farklı sürelerde kullanılabilmektedirler. APF preparatlarının 4 dk süre ile uygulanmaları önerilmesine karşın, 1 dk ve 5 dk gibi farklı sürelerde uygulayan çalışmalar da mevcuttur.²⁴⁸⁻²⁵⁰ CPP-ACP için üretici talimatları materyalin en az 3 dk kullanılması yönündedir.²⁵¹ Ancak pek çok farklı çalışmada 4 dk ve 5 dk gibi farklı sürelerde de uygulanmıştır.^{252, 253} Polat ve ark.²⁵⁴ yaptıkları çalışmada mine örneklerine remineralize ajanları 4 dk uygulamışlardır. Çalışmamızda bu çalışma ile aynı süre seçilmiş ve standardizasyonunu sağlamak amacıyla örneklerin hepsi 4 dk fırçalanmıştır.

Radyasyonun diş sert dokularının kristalize yapısındaki etkileri; radyasyon sonrası minedeki birçok değişikliği açıklayabilir. Fakat bu açıklama diş hekimliği literatüründe tartışmalara neden olmuştur. Demineralizasyon derinliği ve çözünürlük üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda, ışınlanmış ve ışınlanmamış mine arasında hiçbir fark göstermediği sonucuna ulaşan araştırmalar bulunmaktadır.²⁵⁵⁻²⁵⁷ Fakat bu sonuçların aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bazı araştırmacılar ışınlamadan sonra mine çözünürlüğünün azaldığını, bazı araştırmacılar ise ışınlama sonrası mine çözünürlüğünün arttığını belirtmişlerdir.^{6, 188, 258, 259} Çalışmamızda herhangi bir ajan uygulamadığımız kontrol grubu mine çözünürlüğünün arttığına dair sonuçlar göstermiştir. Radyasyon uygulaması sonrası mine mikrosertliği, O₂ ve Ca/P oranındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Pürüzlülük değerlerinde de değişiklikler olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tüm bu bulgular ışığında çalışmamızın birinci hipotezi kısmen reddedilmiştir.

Yapılan çalışmalarda radyasyona maruz kalmış apatitlerde uygulama sonrası uzun süre görülen radikaller bulunmuştur.²⁶⁰⁻²⁶² Kielbassa ve ark.⁵¹ mine içeriğindeki

mineral kaybının ışınlama tamamlandığında bile devam etmesine, oluşan bu serbest radikallerin neden olabileceğini bildirmiştir. Işınlanmış ve ışınlanmamış mine arasında mikrosertlik açısından fark bulamadıkları çalışmalarında mineral kaybı miktarının birbirlerinden bağımsız olarak değiştiğini ve fırçalanmamış örneklerde mineral kaybının en yüksek oranda görüldüğünü belirtmişlerdir.⁵¹ Ayrıca mikrosertliğin, mineral içeriğindeki değişikliklerin doğrudan bir ölçüsü olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.⁵¹ Walker ve ark.²⁵⁵ yaptığı in vitro bir deneyde ışınlama sonrası mine proteinlerin bozulduğunu ve apatit kristalleri ile organik matris etkileşimin tahrip olduğunu belirtmiştir. Farklı araştırmacılar, ışınlamadan sonra mineral-organik etkileşimde bir azalmanın olduğunu ve bunun minede daha düşük kırılma direncine neden olacağını öne sürmüşlerdir.^{263, 264} Abdalla ve ark.²¹⁷ çalışmalarında radyasyonun, kullanılan ajanlar göz önüne alınmaksızın mine mikrosertliği azalttığını söylemiştir. Çalışmamızda remineralize edici ajan protokülüne bakılmaksızın mikrosertlik değerlerinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca mineral içeriğindeki değişimler mikrosertlik değerlendirmesi ile paralellik göstermektedir. Ca/P oranında en az kaybı gösteren gruplar mikrosertlik değişiminde de paralel sonuçlar göstermiş ve biyoaktif cam uygulanan grup olmuştur.

Qing ve ark.²⁶⁵ radyasyonun diş minesinde aşınma üzerinde doğrudan negatif bir etkisi olduğunu göstermiştir. Minenin kristal yapısını farklı kesitlerde incelediklerinde radyasyonun kristal yapıyı azalttığını ve kristal boyutunu büyüttüğünü, bu değişimin aşınma direncini azalttığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda radyoterapi sonrası pürüzlülük değerlerinde azalış ve artışlar görülmüştür. Aşınma direncindeki bu değişiklikler radyasyon sonrası fırçalamanın da neden olduğunu düşündüğümüz pürüzlülük değişimlerini açıklamaktadır. Artış görülen grupların kontrol grubu ve NaF ile biyoaktif cam uygulanan gruplar olması kullanılan ajanların amorf yapısının ve

formunun pürüzlülük değişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir. ΔRa değerleri ile gruplar arası karşılaştırma yapıldığında NaF literatürdeki çalışmalar²⁶⁶ gibi avantaj sağlayamamıştır. Aksine en çok pürüzlülük artışı gösteren grup olmuştur. Remineralize edici ajanların değerlendirilmesinde görülen bu sonucun radyasyonun yıkımı dışında, fırçalamada standardizasyon için 4 dk uygulama yapmamız nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Baş boyun kanserinin tedavisi için tipik bir doz diş sert dokularının mekanik özelliklerinin bozulmasına neden olur. Bu mine organik matrisinin, yan zincir karboksilat ve yüzey mineral fosfat gruplarının elektrostatik bağlanması ve kalsiyum iyonları aracılığıyla mineral apatit kristalleri ile etkileşime girmesi ile açıklanabilir. Işınlama, yan zincir dekarboksilasyonunu ve yeni kalsiyum iyonu köprülü fosfat gruplarının oluşumu ile asidik fosfat gruplarının kaybını teşvik eder. Apatit ve minenin organik bileşenleri arasındaki mineral-organik etkileşim azalır bu da hidroksiapatit kristallerinde mikro çatlaklara neden olur. Ekstraselüler matrisde değişimlerle sonuçlanan bu süreç her zaman kollajen makromoleküllerinin ana zincirinin bölünmesi ile ilişkilidir.²¹¹ Bu reaksiyonlar çalışmamızda azalış ve artış gösteren kimyasal içeriği ve mekanik özelliklerdeki değişiklikleri açıklamaktadır.

Lu ve ark.²⁶⁷ radyasyonun diş sert dokusunda yaptığı dejeneratif değişikliklerin 30 Gy' den sonra belirgin; 60 Gy' ye ulaşıldığında ise daha artmış şekilde görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla da paralellik göstermektedir.^{203, 268} Al-Nawas ve ark.¹⁸⁹ ise in vivo, in vitro ve in situ ışınlamadan sonra dişlerin mekanik özelliklerini incelemiş ve in vitro olarak dişlerin mekanik özelliklerinin sadece 500 Gy gibi yüksek dozlarda etkilendiğini bulmuşlardır.¹⁸⁹ İn vivo olarak 62 Gy'lik dozda etkilenme saptanmış ve in vivo ile in vitro deneyler arasındaki bu doz farkının dentin canlılığının yanında radyasyona bağlı hiposalivasyondan

olabileceğini belirtmişlerdir. İn vitro olan çalışmamız, Al-Nawas ve arkadaşlarının belirttiği dozun çok altında dişlerde harabiyet görüldüğünü göstermiştir.

Lopes ve ark.²⁴⁷ yaptıkları çalışmada radyasyon sonrası flor kullanımının minede mineral kaybını azalttığı ve minenin dış morfolojisini koruduğu sonucuna ulaşmıştır. Radyasyonun minede elastik modülü ve kimyasal bileşimi değiştirdiği fakat florun radyasyon uygulanan minede mekanik özellikleri korumada mineral kaybını engellemesine rağmen o kadar etkili olmadığını da belirtmişlerdir.²⁴⁷ Soares ve ark.²⁶⁶ tarafından yapılan bir çalışma % 0,05 sodyum florür ile gargara yapmanın ışınlanmış minenin mekanik özelliklerini iyileştireceği kanıtlamıştır. Kalsiyum fosfat içerikli ajanlardan, CPP-ACP patının florla birlikte kullanılmasının, plağa Ca ve PO₄⁻³ iyonları ile florid iyonlarının geçmesiyle remineralizasyonu arttırdığını, demineralizasyonu önlediğini ve çürük oluşumunu inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{124, 269-271} Farklı çalışmalarda baş boyun radyoterapisi gören hastalarda CPP-ACP 'nin sodyum florür ve SnF₂/NaF ile çürük önleyici etkinliği karşılaştırılmış; CPP-ACP daha başarılı bir ajan olarak görülmüştür.^{244,272-274} Fakat bu çalışmaların hepsinde ajanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamızda CPP-ACP ve CPP-ACFP uygulanan gruptaki mikrosertlik değerleri NaF uygulanan gruptan daha yüksek, pürüzlülük değerleri ise daha düşük tespit edilmiş, fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Ayrıca bu iki grup mikrosertlik değerlendirmesinde biyoaktif cam uygulanan gruptan sonra en yüksek mikrosertlik değerlerini gösteren iki grup olmuştur. Fakat yine diğer gruplarla aralarında istatistiksel olarak fark görülmemiştir.

Literatürde biyoaktif camın ışınlanan diş üzerindeki etkisine dair çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat remineralizasyon etkinliğinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Mohanty ve ark.²⁷⁵ yaptığı in vitro bir çalışmada novamin içerikli bir diş macununun

demineralize mine üzerindeki remineralizasyon etkisini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Sulu bir ortamda biyoaktif camlarda anında katyonların değişimi, silisyum oksit ağında çözülme (SiO_2) ve apatit tabakasının oluşturmak için kalsiyum ve fosfat çökmesi olmak üzere 3 fazlı yüzey reaksiyonu başlamaktadır.²⁷⁶ Biyoaktif cam uygulandığında; diş yüzeyini direkt olarak doğal diş mineraline kimyasal olarak benzeyen hidroksikarbonapatit minerali sarar. Bu partiküller diş yüzeyine sıkıca bağlanır, fırçalama ve yıkama ile de uzaklaştırılmaz. Ayrıca ilk uygulamadan sonra bile iyon salmaya devam ederek diş yüzeylerinin remineralize olmasını sağlar. İn vitro çalışmalarda bu partiküllerin 2 hafta boyunca iyon salmaya devam ettiği bildirilmektedir.¹³⁹ Biyoaktif cam içerikli bir macunun farklı ajanlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada mine yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturan bu ajanın çeşitli iyonların (F, Mg, Al, Si P, Cl, Ca, Cu ve Zn) seviyelerini artırdığı da gözlemlenmiştir.²⁷⁷ Yine birçok çalışma biyoaktif camın remineralizasyon etkinliğini diğer ajanlardan daha fazla bulmuştur.^{136,145,278}

Çalışmamızın sonuçlarında biyoaktif cam uygulanan grubun SEM görüntülerinde remineralizasyon başlangıcı amorf alanlar izlenmiştir. Ayrıca oksijen miktarının daha az artış gösterdiği ve Ca/P oranındaki kaybın az olduğu görülmüştür. Fakat biyoaktif cam, diğer çalışma grupları ile karşılaştırdığında Ca/P oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Biyoaktif camın ΔVHN ye göre diğer gruplarla karşılaştırılmasında mikrosertlik değerlerinde en düşük azalmayı gösteren grup olduğu görülmüştür. Pürüzlülük değerlendirmesinde ise macun formunda uygulanan ajanlar içinde pürüzlülük artışı görülen tek grup olmuştur. Fakat gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu artışın nedeninin ajanın remineralizasyona yardımcı olan, diş yüzeyini kaplayan ve uzaklaştırılmayan hidroksikarbonapatit minerali olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde biyoaktif cam gibi kitosanın da ısınlanan diş üzerindeki etkisine dair çalışmaya rastlanmamıştır. Fakat ısınlama prosedürü olmayan, antibakteriyel özelliklerinin remineralizasyon kapasitesinin veya taşıyıcı olarak kullanımının incelendiği araştırmalar mevcuttur.^{9, 279, 280} Yapılan birçok çalışmada kitosanın remineralizasyon kapasitesi yahut demineralizasyonu engellemesi florid ya da CPP-ACP ile kıyaslanmış ve kitosanın demineralizasyonu engelleyerek daha yüksek remineralizasyon etkinliği gösterdiği bildirilmiştir.^{161,281-283} Bazı araştırmacılar, amorf kalsiyum fosfat bileşiklerinin taşınmasında fosforlandırılmış kitosan nano molekülleri kullanmışlar, bu taşıyıcı sistemin mineye kalsiyum fosfat çökmesine katkısı olduğunu bildirmişlerdir.²⁸² Schlueter ve ark.²⁸⁴ flor (1400 ppm), kalay (3500ppm) ve kitosan (%0.5) içeren kendi hazırladıkları diş macununun eroziv ve abraziv mine kaybı üzerine etkilerinin yalnızca NaF içeren (1400 ppm) diş macunundan daha koruyucu olduğunu göstermişlerdir. Kitosan mine tarafından absorbe edilmiş ve koruyucu bir tabaka oluşturmuştur.²⁸⁴ Çalışmamızda kitosan uygulanan grup radyasyon öncesi ve sonrası pürüzlülüğün kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş ve Ra değerinde azalma gösteren gruplardan biri olmuştur. ΔRa ile gruplar arası kıyaslamada ise herhangi farklılık görülmemiştir. Pürüzlülük değerlerindeki bu azalmanın kitosanın mine tarafından absorbe edilmesi ve abrazyonu engelleme avantajları sayesinde olduğunu düşünmekteyiz.

Kamak²⁸⁵ yaptığı tez çalışmasında farklı içerikteki diş macunlarının mine demineralizasyonunu önlemedeki etkinliğini incelemiş, en yüksek floresans artışını kitosan içeren diş macununda tespit etmiştir. Mikrosertlik ölçümlerinde ise kitosan içeren diş macunu grubunda yüksek mikrosertlik değerleri ölçülse de demineralizasyonu önlemede diğer macun grupları kadar etkili olmadığı görülmüştür. Ayrıca mineral kaybı sonuçları incelendiğinde, diğer diş macunu gruplarında remineralizasyon meydana

gelmesine karşın kitosan içeren diş macunu grubunda remineralizasyonun meydana gelmediği, kontrol grubu ile kıyaslandığında ise demineralizasyonu engellediği saptanmıştır. Bizim çalışmamız mikrosertlik değerlerinde kitosan uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha az azalma olduğunu ama beklendiği kadar bir koruma sağlayamadığını göstermiştir.

Çalışmamızda mineralizasyon kriteri olarak kabul edebileceğimiz Ca/P oranı NaF uygulama grubu da hariç diğer tüm gruplarda azalmıştır. Fakat kitosan uygulanan grup ile kontrol grubu kıyaslandığında kitosanda daha az azalma olduğu bunun da istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği görülmüştür. Ayrıca radyasyon sonrası oranında artışın serbest radikallerden dolayı olduğunu düşündüğümüz oksijen miktarı kitosan uygulanan grupta diğer gruplardan ağırlık yüzdesi olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Radyasyon ve su arasındaki etkileşim yüksektir.²⁸⁶ Radyoliz meydana geldiğinde, H^+ ve OH^- salınır ve daha sonra yeni bileşikler üretmek için diğer iyonlarla etkileşime girebilir. Su, radyasyonun absorpsiyonu ile serbest hidrojen ve hidrojen peroksit radikalleri oluşturur. Bu radikaller, diş minesinin bütünlüğünü ve mekanik özelliklerini değiştiren organik bileşenlerin denatürasyonuna neden olur.¹⁸⁹ Ayrıca, radyasyon, serbest radikallerin oluşumuyla uzun süre devam eden zararlı kimyasal reaksiyonlara neden olur.²⁶¹ Bu durum diş sert dokularında organik ve inorganik bileşenlerin bileşimini ve dişin elementer kompozisyonunu etkilemektedir. Organik matris, diş minesinde çok düşük konsantrasyonlarda (% 1) bulunur, ancak önemli bir rol oynar.²⁸⁷ Organik matris, mine mineralizasyonu için şablon sağlar, iyonik difüzyonun kontrolünde önemli bir rol oynar ve mine demineralizasyonunu önler.²⁸⁸ Minenin organik ve interprizmatik içeriğinin hasar görmesi de difüzyon özelliklerini değiştiren su molekülleri ile kimyasal reaksiyonlara neden olarak radyoterapinin hasarının artmasına

neden olur.^{188, 189} Su minenin küçük bir kısmında bulunur, ancak mine fonksiyonunda önemli bir rol oynar çünkü dehidrasyon mine yapısının mekanik özelliklerini etkiler.^{268,}
²⁸⁹ Bu bilgiler ışığında çalışmamızda radyasyon sonrası hem mekanik özelliklerdeki değişimlerin hem de elementer içerikteki farklılıkların radyasyonun minenin organik içeriğine etkileri ve bununla hidroksiapatitle olan bağından kaynaklandığını savunmaktayız. Ayrıca fantom olarak su fantomu tercih etmemiz, ışınlama sonrası oluşan serbest radikaller nedeniyle dişin elementer içeriğini değişimini etkilemiş olabilir.

Ca konsantrasyonundaki değişiklikler minenin mekanik özellikleri ile doğrudan ilişkilidir.²⁹⁰ Ca/P ağırlık ve atomik oranı, önemli bir parametre olan hidroksiapatit mineralizasyon oranını belirler, çünkü hem diş substratının mekanik özellikleri hem de biyodegradasyon hızı buna büyük ölçüde bağlıdır.²⁹¹ de Sá Ferreira ve ark.²⁹² çalışmalarında radyoterapinin minenin organik içeriğini azalttığı; radyasyon uygulanan grupların Ca/P oranında artış ve karbonat ve fosfat bant alanlarında bir azalma olduğu bildirilmiştir. Zach ve ark.²⁹³ radyasyonun tedavi edici dozlarının, dişlerin hem kristal yapısı üzerinde hem de Ca ve P seviyeleri üzerinde hiçbir değişiklik yapmadığını belirtmiştir. Velo ve ark.²⁹⁴ radyasyonun dentinde dehidrasyonu tetiklediği ve Ca/P ağırlık oranında azalmaya neden olduğu tespit etmiştir. Radyasyon ile su etkileşimi sonrası oluşan radikallerin, C iyonlarındaki azalmayı ve Ca/P ağırlıkça oranındaki düşük değerleri açıkladığını savunmuşlardır. Her ne kadar dentin örneklerinde çalışılmış olsa da Velo ve ark.'nın çalışma sonuçları, çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda radyasyon öncesi ve sonrası kıyaslamalarda farklılıklar görülmüştür. Ca/P oranı, O₂, K, ve Mg element değişimleri radyoterapi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. NaF uygulanan grup hariç tüm

gruplarda Ca/P oran azalmıştır. Genel olarak oksijen oranında artış görülürken Ca/P oranında azalma tespit edilmiştir. Bu radyasyonun demineralizasyona neden olduğunu kanıtlamaktadır. NaF uygulanan grup oksijen oranında azalma gösteren tek grup olmuştur. Bu sonuç NaF' nin minede serbest radikal oluşumunu engellediğini düşündürmektedir. Gruplar arası değerlendirmede NaF uygulanan grup hem oksijen (ağırlıkça) hem de Ca/P (ağırlıkça) oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Ca/P oranında tek artış gösteren grubun NaF olması, klinik uygulamadaki yerinin önemini göstermektedir.

Radyoliz sonucu serbest radikal oluşumu, ışınlanmış dişlerde uzun süre devam etmektedir.²⁸⁶ Bu da çalışmamızda çalışma gruplarında artan oksijen oranını açıklamaktadır. Elementer içerikteki değişimde radyasyon sonrası oluşan serbest radikaller dışında diğer bir olasılık, diş yapısında bulunan kalsiyum fosfatın radyasyon sırasında olağanüstü bir su molekülü kaybına neden olmasıdır. Bu durumun diş yapısında geri dönüşü olmayan değişikliklere ve minede önemli mikromorfometrik farklılıklara neden olduğu bildirilmiştir.^{295,296} Kalsiyum fosfatın radyasyon nedeniyle su kaybına neden oluşu moleküller arasında boşluklar oluşturmaktadır. Bu değişiklikler dişleri asit saldırısına karşı daha savunmasız hale getirir ve biyomekanik özelliklerinde değişikliklere neden olur.^{189, 204, 268} Bu durum hidroksiapatitin yapısında bulunan fosfor molekülünün daha dışta yer alması ve dizilimin hidroksiapatiti daha kararsız ve hasara duyarlı hale getirmesi ile açıklanabilir.^{297, 298}

Çalışmamızda Ca/P oranında remineralize edici ajanlar arasında macun formunda olanların hepsinde azalma görülmüştür. En çok kontrol grubunda azalma tespit edilmiş olsa da kontrol grubu, macun formunda ajan uygulanan gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bu sonuç radyasyon

uygulanan dişlerde mine çözünürlüğünde ve çürük lezyonlarının derinliğinde hiçbir farklılık bildirmeyen diğer çalışmalarla tutarlı bulunmuştur.^{188, 200}

Velo ve ark.²⁹⁴ çalışmalarında 55 ve 70 Gy ışınlamadan sonra O₂ ve Mg birleşimini de göstermişlerdir. Bu sonuç, radyasyona maruz kaldıktan sonra suyla salınan ikincil iyonların apatit olmayan kalsiyum fosfat fazının oluşumunu indüklemesi ve bunun muhtemelen apatit kristallerinin bozunmaya daha duyarlı hale getirmesini açıklamaktadır.²³⁹ Mg' nin, kristal büyümesini engellediği ve apatiti amorf hale getirmiş olabilecek parametreleri etkilediği de belirtilmiştir.²⁹⁴ Bu sonuç çalışmamızda radyoterapi uygulaması sonrası her grupta artan magnezyum miktarını da açıklamaktadır. Uygulanan remineralize edici ajanlardan CPP-ACFP grubu Mg elementinin atomik ve ağırlıkça değişim verilerine göre, kontrol grubu ile istatistiksel olarak farklılık göstermiştir (p<0,05).

F ve K elementleri radyasyon öncesi hiçbir grupta değer vermemişken; K, uygulama sonrası kontrol, NaF ve CPP-ACP uygulanan gruplarda, F ise sadece NaF uygulanan gruplarda sayısal değer vermiştir. Bu şekilde sonuç almamızın nedenini, SEM-EDX analizindeki bazı teknik kısıtlamalar ve cihazda toplanan X ışınlarının yeterli pik değerine ulaşmaması olarak düşünmekteyiz. Florun ise sadece NaF uygulanan grupta görülmesi uygulama ajanının macunun kimyasal bileşiminden uzak sadece distile su ile hazırlanmış solüsyon olmasından kaynaklanabilir. Potasyum elementinin ise belli gruplarda tespit edilmesi dişlerin bekletildiği yapay tükürük solüsyonun bileşiminden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Tüm bu veriler ışığında ikinci hipotezimiz kısmen reddedilmiştir. Remineralize edici ajanlar mikrosertlik değerlerinde ve bazı elementlerde farklılık gösterirken; pürüzlülük değerlerinde farklılık göstermemiştir.

Thimmaiah ve ark.²⁹⁹ yaptıkları çalışmada farklı remineralize edici ajanların remineralizasyon potansiyelini SEM-EDX’ de kantitatif değerlendirmişlerdir. SEM görüntülerinde izledikleri amorf alanları remineralizasyon başlangıcı olarak kabul etmiş ve CPP-ACFP uygulanan grupta benzer alanların görüldüğünü belirtmişlerdir. Huang ve ark.³⁰⁰ ise novamin uyguladıkları dentinin SEM görüntülerinde hidroksiapatit benzeri, kristalize, kalsiyum ve fosfat elementlerinden oluşan bir tabaka izlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda deney sonrası SEM görüntülerinde amorf birikim alanlarının izlendiği örnekler mevcuttur. Özellikle CPP-ACP, CPP-ACFP ve biyoaktif cam uygulanan gruplarda bu amorf birikim alanları izlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçları diğer çalışmalarla kıyaslandığında radyoterapinin diş sert dokularındaki değişikliğini inceleyen çalışmaların sonuçlarının birbirinden farklı olduğu görülmüştür.^{52, 189, 211, 301} Araştırmalardaki bu farklı sonuçlar çalışma metodolojisindeki standardizasyon farklılıklarından doğmuş olabilir.²⁰³ Bu durum, dişlerin ışınlanma şekli, sıgır dişlerinin kullanılması, dişlerin saline solüsyonunda ya da kuru saklanması ve çalışmanın nasıl dizayn edildiği gibi farklılıklardan kaynaklanmaktadır.⁴ Mine, dentin ve DEJ'nin mekanik rolleri ve morfolojik değişikliklerindeki farklılıklar, organik-mineral bileşimlerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir.³⁰² Bu nedenle yapılan çalışmalarda ışılandıktan sonra diş sert dokularındaki değişimler hem incelenen diş sert doku kesitsel farklılıkları hem de aynı kesitteki örneklerin bileşimindeki biyolojik farklılıklar nedeniyle benzer sonuçlar göstermeyebilir.

Çalışmamızın sonuçları radyasyonun neden olduğu diş hasarını doğrulamıştır. Ancak, bu çalışmada bazı sınırlamalar söz konusudur. Bunlardan birincisi, çene kemiklerinin ve ağız yumuşak dokularının zayıflama etkisini radyasyona benzetmede yaşadığımız limitasyonlardır. Ağız boşluğundaki dişlerin klinik tedavi

dozundan daha küçük bir doz aldığı klinik olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, klinik doza bağlı etki tartışılırken, dişleri çevreleyen dokunun radyasyonu zayıflatma etkisi dikkate alınmalıdır. Bunu simüle etmek için kullandığımız fantom materyaller olsa da kişisel farklılıklar ve diş çevreleyen dokulardaki harabiyetinde etkisine dair kesin bir kanıya ulaşmamız mümkün olmamıştır. Bu nedenle geniş çalışma gruplarında ve koopere hastalarla diş dokusunda radyasyona bağlı hasar ile oral çevrenin radyasyona bağlı değişiklikleri arasındaki etkileşimi daha iyi araştırmak için in-vivo çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, radyoterapinin dental sert doku üzerindeki etkileri ile ilgili problemler artmaktadır, bu da çoğunlukla baş-boyun kanserlerinin artan prevalansı ve tedavilerinin yeni olasılıkları nedeniyle de tetiklenmektedir. Bu yüzden radyasyonun diş sert dokularındaki biyolojik, fiziksel, mekanik ve kimyasal reaksiyonları ve mekanizmaları ayrı ayrı araştırılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Radyasyon sonrası tüm çalışma gruplarında mikrosertlik değerleri azalmıştır. Mikrosertlik değerlerinin korunmasında en iyi grup biyoaktif cam uygulanan grup olmuştur.
- 2) Radyasyon sonrası pürüzlülük değerleri grupların kendi içinde değerlendirilmesinde CPP-ACFP ve kitosan uygulanan gruplarda farklılık göstermiştir. Gruplar arası karşılaştırmada pürüzlülük değeri değişiminde ajanlar fark göstermemiştir.
- 3) Radyasyon, sonrası Ca/P oranında grupların çoğunda azalma görülmüştür. Bu uygulanan ajanların, radyasyonun minedeki hidroksiapatit yapısındaki yıkıcı etkisini tamamen ortadan kaldıramadığını göstermiştir. Yalnızca NaF uygulanan grupta bu azalma görülmemiştir.
- 4) Radyasyon sonrası grupların çoğunda O₂ elementi hem atomik hem de ağırlık yüzdesi olarak artmıştır. Bu kullanılan ajanlarla radyasyon sonrası oluşan serbest radikal miktarının azaltılamadığını göstermektedir.
- 5) Bazı elementler her grupta tesbit edilememiştir. Bu durumun SEM-EDX limitasyonları ve mine örneklerinin gösterdiği farklılıklardan dolayı olduğu düşünülmektedir.
- 6) Mg elementi radyasyon öncesi üç grupta, radyasyon sonrası tüm gruplarda ölçüm vermiştir. Bu durum radyasyon sonrası görülen Mg ve O₂ birleşimin engellenemediğini göstermiştir.

Flor asitlere maruz kalan diş yüzeylerinin remineralizasyonu teşvik eder ve demineralizasyonunu inhibe eder.²¹⁷ Ancak florürün beraber kullanımında daha etkili olduğu bildirilen CPP-ACP ve çalışma sonuçlarımızda mekanik özelliklerdeki harabiyeti azaltmada etkili olan biyoaktif cam içeren ajanlar hastaların günlük

kullanımında yer almalıdır. Remineralize edici ajanların radyasyonun neden olduğu harabiyeti tamamen engelleyemediği fakat bu durumu azaltabildiği unutulmamalıdır. Çalışmamızda ışınlanmış minede kullanılan remineralize edici ajanlara yenileri eklenmiştir ve bunun ileride yapılacak olacak çalışmalara referans olacağı düşünölmektedir. Güncel kullanımdaki ve sürekli yenilen remineralize edici ajanların ışınlanmış diş sert dokularındaki etkinliğinin tam anlamıyla anlaşılması için literatürde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Zeman EM, Schreiber EC, Tepper JE. Basics of radiation therapy. *Abeloff's Clinical Oncology*, Elsevier, 2020: 431-460. e433.
2. Vissink A, Jansma J, Spijkervet F, Burlage F, Coppes R. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2003, 14: 199-212.
3. Belfield P, Dwyer A. Oral complications of childhood cancer and its treatment: current best practice. *European Journal of Cancer*, 2004, 40: 1035-1041.
4. Lieshout H, Bots C. The effect of radiotherapy on dental hard tissue—a systematic review. *Clinical oral investigations*, 2014, 18: 17-24.
5. Bekes K, Francke U, Schaller H-G, Kuhnt T, Gerlach R, Vordermark D, Gernhardt CR. The influence of different irradiation doses and desensitizer application on demineralization of human dentin. *Oral oncology*, 2009, 45: e80-e84.
6. Joyston-Bechal S. The effect of X-radiation on the susceptibility of enamel to an artificial caries-like attack in vitro. *Journal of Dentistry*, 1985, 13: 41-44.
7. Biondi AM, Cortese SG, Babino L, Fridman DE. Comparison of mineral density in molar incisor hypomineralization applying fluoride varnishes and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Acta Odontol Latinoam*, 2017 Dec;30(3):118-123.
8. Pasini M, Giuca MR, Scatena M, Gatto R, Caruso S. Molar incisor hypomineralization treatment with casein phosphopeptide and amorphous calcium phosphate in children. *Minerva stomatologica*, 2017, 67: 20-25.
9. Arnaud TMS, de Barros Neto B, Diniz FB. Chitosan effect on dental enamel remineralization: an in vitro evaluation. *Journal of Dentistry*, 2010, 38: 848-852.

10. Wang Z, Jiang T, Sauro S, Pashley DH, Toledano M, Osorio R, Liang S, Xing W, Sa Y, Wang Y. The dentine remineralization activity of a desensitizing bioactive glass-containing toothpaste: an in vitro study. *Australian dental journal*, 2011, 56: 372-381.
11. Kirzioğlu Z, Tasa T. Kanser tanisi alan çocuk hastalarda oral sağlığın sağlanması. *Cumhuriyet Dental Journal*, 2015, 18: 300-310.
12. Ahadian H, Yassaei S, Bouzarjomehri F, Targhi MG, Kheirollahi K. Oral complications of the oromaxillofacial area radiotherapy. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 2017, 18: 721-725
13. Bostanoglu K. Radyoterapi Alan Baş Boyun Kanserli Hastaların Yaşadıkları Semptomların Belirlenmesi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Programı. Yüksek Lisans tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi*, 2014.
14. Serel S. Baş Boyun Kanserli Hastalarda Radyoterapinin Yutma Fonksiyonuna Etkisinin İncelenmesi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı. Yüksek Lisans tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi*, 2011.
15. Shariff AK, Patil SR, Shukla PS, Sontakke AV, Hendre AS, Gudur AK. Effect of oral antioxidant supplementation on lipid peroxidation during radiotherapy in head and neck malignancies. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2009, 24: 307-311.
16. Aktan M. Baş Boyun Radyoterapisine Bağlı Tükürük Bezi Hasarının Önlenmesinde Çinko Sülfat Ve Amifostin'in Karşılaştırılması: Randomize Prospektif Bir Çalışma. Tıp Fakültesi, *Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi*, 2010.
17. Türkkan G. Radyoterapi Uygulanan Baş Boyun Kanserli Hastalarda Yutma Fonksiyonunun Klinik Ve Dozimetrik Parametrelerle Değerlendirilmesi. *Tıp*

- Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Edirne: Trakya Üniversitesi, 2016.*
18. Imanimoghaddam M, Rahrooh M, Tafakhori Z, Zahedanaraki S, Homaeieshandiz F. Changes of parotid and submandibular glands caused by radiotherapy—an ultrasound evaluation. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2012, 41: 379-384.
 19. Yıldırım Ö. Radyoterapi Yapılan Larenks Kanserli Hastaarda Prognostik Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2015.*
 20. Demir Ş.G. Baş Boyun Kanserlerinde Kilo Kaybına Bağlı Tümör Hacminin Ve Riskli Organların Doz Dağılımlarının Adaptif Radyoterapi Tekniği İle İncelenmesi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2015.*
 21. Özyar E. Tükrük Bezi Tümörlerinin Tedavisinde Radyoterapinin Rolü. *KBB ve BBC Dergisi*, 2004, 12 (1): 43–48.
 22. Doyuran M. Baş Boyun Radyoterapisinde Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) Ve Yoğunluk Ayarlı Ark Terapi (IMAT) Tekniklerinin Karşılaştırılması. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: Acıbadem Üniversitesi, 2012.*
 23. Arjmandi MK, Moslemi D, Zarrini AS, Gorji ME, Mosapour A, Haghhaghighi A, Halalkhor S, Bijani A, Parsian H. Pre and post radiotherapy serum oxidant/antioxidant status in breast cancer patients: Impact of age, BMI and clinical stage of the disease. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 2016, 21: 141-148.
 24. Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbs in oral mucositis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2017, 11: ZE05-ZE11

25. Dursun Çelik P. Radyoterapinin Farklı Dozlarının Keser Dişlerin Kronik Fraktür Ve Restorasyon Direnci Üzerine Etkisi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.*
26. Özer K, Belge A, Bakır B. Radyoterapi. *Yüzyüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 1991,2 (1-2) 165-175.
27. Levent A. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlarının Portal Dozimetre ile Kalite Kontrolünde Kullanılan PDIP ve GLAaS Algoritmalarının Karşılaştırılması *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: Acıbadem Üniversitesi, 2012.*
28. Özenci S. Baş Ve Boyun Bölgesine Radyoterapi Alan Hastaların Çekim Yapılan Dişlerinden Alınmış Olduğu Radyasyon Dozunun Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı. Doktora tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, 2011.*
29. Akmansu M. Nazofarenks Kanserlerinde Radyoterapinin Yeri Role of Radiotherapy in Nasopharyngeal Cancer. *KBB ve BBC Dergisi*, 2003, 11 (1): 42–49.
30. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussi  re M, Braun I, Hochberg FH. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *Journal of neurosurgery*, 1999, 91: 251-260.
31. Keleş S, Yılmaz Y. Radyoterapinin Farklı Dozlarının S  t Dişlerinin Mineral İ  eriğine ve Poliasit Modifiye Resin Kompozitin Bağlanma G  c     zerine Etkisi.

32. Juan C-J, Cheng C-C, Chiu S-C, Jen Y-M, Liu Y-J, Chiu H-C, Kao H-W, Wang C-W, Chung H-W, Huang G-S. Temporal evolution of parotid volume and parotid apparent diffusion coefficient in nasopharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy investigated by magnetic resonance imaging: a pilot study. *PLoS One*, 2015 ,10(8):e0137073.
33. Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, David SY, Yoshida EJ, Curran WJ, Liu T. Ultrasound histogram assessment of parotid gland injury following head-and-neck radiotherapy: a feasibility study. *Ultrasound in medicine & biology*, 2012, 38: 1514-1521.
34. Evlioğlu G, Ayşen A. Radyoterapi ve Ağız Sağlığı. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*,2005, 39: 1-8.
35. Pattanayak L, Panda N, Dash MK, Mohanty S, Samantaray S. Management of chemoradiation-induced mucositis in head and neck cancers with oral glutamine. *Journal of global oncology*, 2016, 2: 200-206.
36. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, *CA-a cancer journal for clinicians*, 2014, 64: 9-29.
37. Büyükköprü D, Dural S. Baş ve Boyun Radyoterapisinin Tükürük Akış Hızı ve Ph sına Olan Etkisinin İncelenmesi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2008, 32: 71-78.
38. Harrison JS, Dale RA, Haveman CW, Redding SW. Oral complications in radiation therapy. *General dentistry*, 2003, 51: 552-560; quiz 561.
39. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral oncology*, 2003, 39: 91-100.

40. Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology*, 2009, 97: 76-83.
41. Cheng S, Wu V, Kwong D, Ying M. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *The British journal of radiology*, 2011, 84: 393-402.
42. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers in medical science*, 2017, 32: 827-832.
43. Doğan F, Oktay İ, Saydam G. Baş-Boyun Bölgesine Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Ağız-Diş Sağlığının Korunması The Prevention Of Oral Health Of Patiens Undergoing Radiotherapy To The Head and Neck. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 1991, 25: 42-46.
44. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2007, 68: 1110-1120.
45. Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, de Lange J, Rozema FR, Raber-Durlacher JE. Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Current oral health reports*, 2015, 2: 202-211.
46. Delilbaşı AE. Onkolojik tedavi gören çocuklarda ağız ve diş sağlığı. *Acta Odontologica Turcica*, 2013, 30: 39-43.
47. Çakur B, Miloğlu Ö, Harorli A. Radyoterapi ve Kemoterapi Gören Hastalarda Oral Bakım. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2006, 16(3): 50-55.

48. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, 1996, 32: 281-292.
49. Yavas Ö, Hakkı S. Onkoloji hastalarında oral komplikasyonlar ve dental yaklaşım. *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 2005, 29: 58-67
50. Fisher B, Morgan R, Phillips G, Wardale H. Radiation damage in calcium phosphates and collagen: an interpretation of ESR spectra. *Radiation Research*, 1971, 46: 229-235.
51. Kielbassa A, Wrbas K-T, Schulte-Mönting J, Hellwig E. Correlation of transversal microradiography and microhardness on in situ-induced demineralization in irradiated and nonirradiated human dental enamel. *Archives of oral biology*, 1999, 44: 243-251.
52. Kielbassa AM, Beetz I, Schendera A, Hellwig E. Irradiation effects on microhardness of fluoridated and non-fluoridated bovine dentin. *European Journal of Oral Sciences*, 1997, 105: 444-447.
53. Davis W. Reduction in dentin wear resistance by irradiation and effects of storage in aqueous media. *Journal of dental research*, 1975, 54: 1078-1081.
54. Frank R, Herdly J, Philippe E. Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma. *The Journal of the American Dental Association*, 1965, 70: 868-883.
55. Pyykönen H, Malmström M, Oikarinen VJ, Salmo M, Vehkalahti M. Late effects of radiation treatment of tongue and floor-of-mouth cancer on the dentition, saliva secretion, mucous membranes and the lower jaw. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1986, 15: 401-409.
56. Marx RE, Stern D. *Oral and maxillofacial pathology: a rationale for diagnosis and treatment*. Hanover Park, IL: Quintessence Pub. Co., 2012.

57. Yılmaz T. Ağız ve Diş Biyokimyası. *Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi* 2012.
58. Valera FB, Fernandes TMF, de Souza RE, Valera RC, Mondelli J. Morphometric analysis of the occlusal surface: the influence on the prevalence of carious lesions. *Salustiva*, 2005, 24(2): 301-308.
59. Lynch R, Ten Cate J. The effect of lesion characteristics at baseline on subsequent de-and remineralisation behaviour. *Caries research*, 2006, 40: 530-535.
60. Lynch R, Mony U, Ten Cate J. The effect of fluoride at plaque fluid concentrations on enamel de-and remineralisation at low pH. *Caries research*, 2006, 40: 522-529.
61. Jima Y, Koulourides T. Mineral density and fluoride content of in vitro remineralized lesions. *Journal of dental research*, 1988, 67: 577-581.
62. Featherstone J. The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. *Journal of dental research*, 2004, 83: 39-42.
63. Van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *Journal of dental research*, 1994, 73: 672-681.
64. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community dentistry and oral epidemiology*, 1999, 27: 31-40.
65. Dickinson M, Wolf K, Mann A. Nanomechanical and chemical characterization of incipient in vitro carious lesions in human dental enamel. *Archives of oral biology*, 2007, 52: 753-760.
66. Fejerskov O, Kidd E. *Dental caries: the disease and its clinical management*. Baskı. John Wiley & Sons, 2009.
67. González-Cabezas C. The chemistry of caries: remineralization and demineralization events with direct clinical relevance. *Dental Clinics*, 2010, 54: 469-478.

68. Smith C, Issid M, Margolis H, Moreno E. Developmental changes in the pH of enamel fluid and its effects on matrix-resident proteinases. *Advances in Dental Research*, 1996, 10: 159-169.
69. Kudiyirickal MG, Ivančáková R. Early enamel lesion. Part II. Histo-morphology and prevention. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2008, 51: 151-156.
70. Roberson T, Heymann H, Swift E. Karyoloji: Lezyon, Etiyoloji, Önleme ve Kontrol. 1. Baskı. *Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri*, 2010: 187-265.
71. Ten Cate J, Larsen MJ, Pearce E, Fejerskov O, Kidd E. Chemical interactions between the tooth and the oral fluids. *Dental Caries: The Disease and its Clinical Management*. Oxford: Blackwell Publishing. 2003. 49–69.
72. Moreno E, Varughese K, Hay D. Effect of human salivary proteins on the precipitation kinetics of calcium phosphate. *Calcified tissue international*, 1979, 28: 7-16.
73. Cochrane N, Cai F, Huq N, Burrow M, Reynolds E. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of dental research*, 2010, 89: 1187-1197.
74. Cury JA, Tenuta LMA. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions *Brazilian oral research*, 2009, 23: 23-30.
75. Pearce E, Moore A. Remineralization of softened bovine enamel following treatment of overlying plaque with a mineral-enriching solution. *Journal of dental research*, 1985, 64: 416-421.
76. Margolis H, Varughese K, Moreno E. Effect of fluoride on crystal growth of calcium apatites in the presence of a salivary inhibitor. *Calcified tissue international*, 1982, 34: S33-40.

77. Featherstone J. Remineralization, the natural caries repair process—the need for new approaches. *Advances in Dental Research*, 2009, 21: 4-7.
78. Silverstone L. Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. Part 1. The dynamic nature of enamel caries. *Quintessence Int*, 1988, 19: 683-711.
79. Sjögren K, Birkhed D, Ruben J, Arends J. Effect of post-brushing water rinsing on caries-like lesions at approximal and buccal sites. *Caries research*, 1995, 29: 337-342.
80. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of dental research*, 2001, 80: 2066-2070.
81. Lammers P, Borggreven J, Driessens F. Influence of fluoride and pH on in vitro remineralization of bovine enamel. *Caries research*, 1992, 26: 8-13.
82. Behnan SM, Arruda AO, González-Cabezas C, Sohn W, Peters MC. In-vitro evaluation of various treatments to prevent demineralization next to orthodontic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2010, 138: 712. e711-712. e717.
83. Bergstrand F, Twetman S. A review on prevention and treatment of post-orthodontic white spot lesions—evidence-based methods and emerging technologies. *The open dentistry journal*, 2011;5:158-62
84. Lopatiene K, Borisovaite M, Lapenaite E. Prevention and treatment of white spot lesions during and after treatment with fixed orthodontic appliances: a systematic literature review. *Journal of oral & maxillofacial research*, 2016, 30;7(2):e1.

85. Crombie F, Cochrane N, Manton D, Palamara J, Reynolds E. Mineralisation of developmentally hypomineralised human enamel in vitro. *Caries research*, 2013, 47: 259-263.
86. Salman NR, ElTekeya M, Bakry N, Omar SS, El Tantawi M. Comparison of remineralization by fluoride varnishes with and without casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in primary teeth. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2019, 77: 9-14.
87. Savaş S, Küçükyılmaz E. Diş Hekimliğinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları ve Çürük Önleyici Ajanlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2014, 24: 113-125.
88. Philip N. State of the art enamel remineralization systems: the next frontier in caries management. *Caries research*, 2019, 53: 284-295.
89. Kaste LM, Selwitz RH, Oldakowski RJ, Brunelle J, Winn DM, Brown LJ. Coronal caries in the primary and permanent dentition of children and adolescents 1–17 years of age: United States, 1988–1991. *Journal of dental research*, 1996, 75: 631-641.
90. Winn DM, Brunelle JA, Selwitz RH, Kaste LM, Oldakowski RJ, Kingman A, Brown LJ. Coronal and root caries in the dentition of adults in the United States, 1988–1991. *Journal of dental research*, 1996, 75: 642-651.
91. Ulusoy AT. Pedodontide Güncel Koruyucu Yaklaşımlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2010, 2010(3): 28-37.
92. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. *Oral anatomy, embryology and histology*. Baskı. Mosby Incorporated, 2002.
93. Whitford GM. Intake and metabolism of fluoride. *Advances in Dental Research*, 1994, 8: 5-14.

94. Mellberg JR, Ripa LW. *Fluoride in preventive dentistry: theory and clinical applications*. Baskı. Quintessence Pub Co, 1983.
95. Gosselin R, Smith RP, Hodge HC. Iodine: Clinical Toxicology of Commercial Products. *Williams and Wilkins*, 5th ed. Baltimore, 1984.
96. Hellwig E, Lussi A. What is the optimum fluoride concentration needed for the remineralization process *Caries research*, 2001, 35: 57-59.
97. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2005, 28: 119-124.
98. Ten Cate J, Van Loveren C. Fluoride mechanisms. *Dental Clinics of North America*, 1999, 43: 713.
99. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Australian dental journal*, 2000, 45: 235-245.
100. Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, Shore RC. Chemistry of mature enamel. *Dental enamel formation to destruction*, CRC Press, 2017: 167-191.
101. Axelsson P. *An introduction to risk prediction and preventive dentistry*. Baskı. Quintessence Publishing (IL), 1999.
102. Ögaard b, Rølla G, Dijkman T, Ruben J, Arends J. Effect of fluoride mouthrinsing on caries lesion development in shark enamel: an in situ caries model study. *European Journal of Oral Sciences*, 1991, 99: 372-377.
103. Rolla G. Studies on the solubility of calcium fluoride in human saliva. Factors relating to demineralisation and remineralisation of the teeth, IRL Press, Oxford 1986: 45-50.

104. Ellwood R, Fejerskov O. Clinical use of fluoride. *Dental caries*, Blackwell Publishing, 2003: 189-222.
105. Scheifele E, Studen-Pavlovich D, Markovic N. Practitioner's guide to fluoride. *Dental Clinics of North America*, 2002, 46: 831-846, xi.
106. Duckworth R, Jones Y, Nicholson J, Jacobson A, Chestnutt I. Studies on plaque fluoride after use of F-containing dentifrices. *Advances in Dental Research*, 1994, 8: 202-207.
107. Groeneveld A, Van Eck A, Dirks OB. Fluoride in caries prevention: is the effect pre-or post-eruptive *Journal of dental research*, 1990, 69: 751-755.
108. Moi GP, Tenuta LMA, Cury JA. Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. *Brazilian dental journal*, 2008, 19: 91-96.
109. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan S. Comparison of the remineralization potential of CPP-ACP and CPP-ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: an in situ study. *Archives of oral biology*, 2010, 55: 541-544.
110. Aimutis WR. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *The Journal of nutrition*, 2004, 134: 989S-995S.
111. Chokshi K, Chokshi A, Konde S, Shetty SR, Chandra KN, Jana S, Mhambrey S, Thakur S. An in vitro comparative evaluation of three remineralizing agents using confocal microscopy. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2016, 10(6):ZC39-42
112. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Special Care in Dentistry*, 1998, 18: 8-16.

113. Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *Journal of dental research*, 1997, 76: 1587-1595.
114. Ardu S, Castioni NV, Benbachir-Hassani N, Krejci I. Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions. *Quintessence International*, 2007, 38: 633-636.
115. Çetin B, Avşar A, Ulusoy AT. Kazein içerikli besinler ve dental ürünler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2011, 2011(4): 24-31.
116. Reynolds E, Cain C, Webber E, Black C, Riley P, Johnson I, Perich J. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *Journal of dental research*, 1995, 74: 1272-1279.
117. Rose R. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. *Archives of oral biology*, 2000, 45: 569-575.
118. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. *The Journal of the American Dental Association*, 2008, 139: 915-924.
119. Cai F, Shen P, Morgan M, Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by sugar-free lozenges containing casein phosphopeptideamorphous calcium phosphate. *Australian dental journal*, 2003, 48: 240-243.
120. Reynolds E, Cai F, Shen P, Walker G. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of dental research*, 2003, 82: 206-211.
121. Dawes C, Macpherson L. Effects of nine different chewing-gums and lozenges on salivary flow rate and pH. *Caries research*, 1992, 26: 176-182.

122. Iijima Y, Cai F, Shen P, Walker G, Reynolds C, Reynolds E. Acid resistance of enamel subsurface lesions remineralized by a sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Caries research*, 2004, 38: 551-556.
123. Schüpbach P, Neeser J-R, Golliard M, Rouvet M, Guggenheim B. Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. *Journal of dental research*, 1996, 75: 1779-1788.
124. Sudjalim T, Woods M, Manton D. Prevention of white spot lesions in orthodontic practice: a contemporary review. *Australian dental journal*, 2006, 51: 284-289.
125. Robertson MA, Kau CH, English JD, Lee RP, Powers J, Nguyen JT. MI Paste Plus to prevent demineralization in orthodontic patients: a prospective randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2011, 140: 660-668.
126. Cross K, Huq N, Stanton D, Sum M, Reynolds E. NMR studies of a novel calcium, phosphate and fluoride delivery vehicle- α S1-casein (59–79) by stabilized amorphous calcium fluoride phosphate nanocomplexes. *Biomaterials*, 2004, 25: 5061-5069.
127. Reynolds E, Cai F, Cochrane N, Shen P, Walker G, Morgan M, Reynolds C. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of dental research*, 2008, 87: 344-348.
128. Neto FR, Maeda F, Turssi C, Serra M. Potential agents to control enamel caries-like lesions. *Journal of Dentistry*, 2009, 37: 786-790.
129. Silva Kg, Pedrini D, Delbem ACB, Ferreira L, Cannon M. In situ evaluation of the remineralizing capacity of pit and fissure sealants containing amorphous

- calcium phosphate and/or fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2010, 68: 11-18.
130. Yazicioğlu O, Yaman BC, Güler A, Koray F. Quantitative evaluation of the enamel caries which were treated with casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 2017, 20: 686-692.
 131. Epasinghe D, Yiu C, Burrow M. Synergistic effect of proanthocyanidin and CPP-ACFP on remineralization of artificial root caries. *Australian dental journal*, 2015, 60: 463-470.
 132. Llena C, Leyda A, 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: 181-186.
 133. Hench LL, West JK. *Biological applications of bioactive glasses*. Baskı. Harwood Academic Publishers, 1996.
 134. Andersson Ö, Kangasniemi I. Calcium phosphate formation at the surface of bioactive glass in vitro. *Journal of biomedical materials research*, 1991, 25: 1019-1030.
 135. Walsh LJ. Contemporary technologies for remineralization therapies: A review. *Int Dent SA*, 2009, 11: 6-16.
 136. Alauddin SS. In vitro remineralization of human enamel with bioactive glass containing dentifrice using confocal microscopy and nanoindentation analysis for early caries defense. University of Florida, 2004.
 137. Hassanein OE, El-Brolosy T. An investigation about the remineralization potential of bio-active glass on artificially carious enamel and dentin using Raman spectroscopy. *Egypt J Solids*, 2006, 29: 69-80.

138. Haghgoo R, Ahmadvand M, Moshaverinia S. Remineralizing Effect of Topical NovaMin and Nano-hydroxyapatite on caries-like Lesions in Primary teeth. *The journal of contemporary dental practice*, 2016, 17: 645-649.
139. Burwell A, Litkowski L, Greenspan D. Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin®): remineralization potential. *Advances in Dental Research*, 2009, 21: 35-39.
140. Litkowski L, Hack G, Sheaffer H, Greenspan D. Occlusion of dentin tubules by 45S5 Bioglass®. *Bioceramics*, 1997, 10: 411-414.
141. Job T, Narayana G, Venkappa K, Nathan B, Ahsan S, Jayakkodi H. Remineralization Potential of Three Different Dentifrices Using Raman Spectroscopy and Confocal Laser Scanning Microscope. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 2018, 19(4):420-425
142. 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. *Journal of Dentistry*, 2011, 39: 619-628.
143. Golpayegani MV, Sohrabi A, Biria M, Ansari G. Remineralization effect of topical NovaMin versus sodium fluoride (1.1%) on caries-like lesions in permanent teeth. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 2012, 9(1):68-75.
144. Stoor P, Söderling E, Salonen JI. Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral microorganisms. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1998, 56: 161-165.
145. Mehta AB, Kumari V, Jose R, Izadikhah V. Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: An in-vitro pH-cycling study. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 2014,17(1):3-7.

146. Bichu YM, Kamat N, Chandra P.K., Kapoor A, Razmus T, Aravind N K S
Prevention of enamel demineralization during orthodontic treatment: An in vitro comparative study. *Orthodontics (Chic.)*, 2013;14(1):e22-9
147. Demir A, Seventekin N. Chitin, chitosan and general application areas. *Electron. J. Textile. Techn*, 2009, 3: 92-103.
148. Singh DK, RAY AR. Biomedical applications of chitin, chitosan, and their derivatives. *Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews*, 2000, 40: 69-83.
149. Demir A, Seventekin N. Kitin, kitosan ve genel kullanım alanları. *Tekstil Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2009, 3: 92-103.
150. Dodane V, Vilivalam VD. Pharmaceutical applications of chitosan. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1998, 1: 246-253.
151. Carreno-Gomez B, Duncan R. Evaluation of the biological properties of soluble chitosan and chitosan microspheres. *International journal of pharmaceutics*, 1997, 148: 231-240.
152. Fukasawa M, Abe H, Masaoka T, Orita H, Horikawa H, Campeau JD, Washio M.
The hemostatic effect of deacetylated chitin membrane on peritoneal injury in rabbit model. *Surgery today*, 1992, 22: 333-338.
153. Klokkevold PR, Lew DS, Ellis DG, Bertolami CN. Effect of chitosan on lingual hemostasis in rabbits. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1991, 49: 858-863.
154. Muzzarelli R, Baldassarre V, Conti F, Ferrara P, Biagini G, Gazzanelli G, Vasi V.
Biological activity of chitosan: ultrastructural study. *Biomaterials*, 1988, 9: 247-252.

155. De Carvalho M, Stamford T, Pereira E, Dos Santos P, Sampaio F. Chitosan as an oral antimicrobial agent. *Formatex*, 2011, 2012: 13.
156. Kim J-S, Shin D-H. Inhibitory effect on Streptococcus mutans and mechanical properties of the chitosan containing composite resin. *Restorative dentistry & endodontics*, 2013, 38(1):36-42.
157. Pasquantonio G, Greco C, Prenna M, Ripa C, Vitali L, Petrelli D, Di Luca M, Ripa S. Antibacterial activity and anti-biofilm effect of chitosan against strains of Streptococcus mutans isolated in dental plaque. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2008, 21: 993-997.
158. Tanikonda R, Ravi RK, Kantheti S, Divella S. Chitosan: Applications in Dentistry. *Trends in Biomaterials & Artificial Organs*, 2014, 28(2):74-78
159. Mohire NC, Yadav AV. Chitosan-based polyherbal toothpaste: as novel oral hygiene product. *Indian Journal of Dental Research*, 2010;21(3):380-4
160. Li F, Liu X, Zhao S, Wu H, Xu HH. Porous chitosan bilayer membrane containing TGF- β 1 loaded microspheres for pulp capping and reparative dentin formation in a dog model. *Dental Materials*, 2014, 30: 172-181.
161. Ganss C, Lussi A, Grunau O, Klimek J, Schlüter N. Conventional and anti-erosion fluoride toothpastes: effect on enamel erosion and erosion-abrasion. *Caries research*, 2011, 45: 581-589.
162. Kakaboura A, Fragouli M, Rahiotis C, Silikas N. Evaluation of surface characteristics of dental composites using profilometry, scanning electron, atomic force microscopy and gloss-meter. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2007, 18: 155-163.

163. Nergiz I, Schmage P, Herrmann W, Özcan M. Effect of alloy type and surface conditioning on roughness and bond strength of metal brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2004, 125: 42-50.
164. Joniot S, Salomon JP, Dejou J, Grégoire G. Use of two surface analyzers to evaluate the surface roughness of four esthetic restorative materials after polishing. *Operative dentistry*, 2006, 31: 39-46.
165. Bourauel C, Fries T, Drescher D, Plietsch R. Surface roughness of orthodontic wires via atomic force microscope, laser specular reflectance, and profilometry. *The European Journal of Orthodontics*, 1998, 20: 79-92.
166. Martínez-Gomis J, Bizar J, Anglada JM, Samsó J, Peraire M. Comparative evaluation of four finishing systems on one ceramic surface. *International journal of prosthodontics*, 2003, 16(1):74-7.
167. Whitehead S, Shearer A, Watts D, Wilson N. Comparison of methods for measuring surface roughness of ceramic. *Journal of Oral Rehabilitation*, 1995, 22: 421-427.
168. Phillips RW, Anusavice KJ. *Phillips' science of dental materials*. Baskı. Elsevier/Saunders, 2013.
169. Attar N. The effect of finishing and polishing procedures on the surface roughness of composite resin materials. *J Contemp Dent Pract*, 2007, 8: 27-35.
170. Onaran K. Malzeme Bilimi, 13. *Baskı, Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul*, 2014, 383.
171. Caughman WF, Rueggeberg F. Shedding new light on composite polymerization. *Operative dentistry*, 2002, 27: 636-638.
172. Hanke L. Materials Evaluation and Engineering Inc. Plymouth. *Handbook of Analytical Methods for Materials*, 2001: 35-38.

173. Anusavice KJ, Shen C, Rawls HR. *Phillips' science of dental materials*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2012.
174. Callister WD. *Fundamentals of materials science and engineering*. Baskı. Wiley London, 2000.
175. Poskus LT, Placido E, Cardoso PEC. Influence of placement techniques on Vickers and Knoop hardness of class II composite resin restorations. *Dental Materials*, 2004, 20: 726-732.
176. Attin T, Kocabiyik M, Buchalla W, Hannig C, Becker K. Susceptibility of enamel surfaces to demineralization after application of fluoridated carbamide peroxide gels. *Caries research*, 2003, 37: 93-99.
177. Gutiérrez-Salazar MdP, Reyes-Gasga J. Microhardness and chemical composition of human tooth. *Materials Research*, 2003, 6: 367-373.
178. Craig R, Peyton F. Elastic and mechanical properties of human dentin. *Journal of dental research*, 1958, 37: 710-718.
179. Collys K, Slop D, Cleymaet R, Coomans D, Michotte Y. Load dependency and reliability of microhardness measurements on acid-etched enamel surfaces. *Dental Materials*, 1992, 8: 332-335.
180. Kellner R, Mermet J-M, Otto M, Valcarcel M, Widmer HM. *Analytical chemistry: a modern approach to analytical science*. Baskı. Wiley-Vch Weinheim, 2004.
181. Arvidsson A, Liedberg B, Möller K, Lyvén B, Sellén A, Wennerberg A. Chemical and topographical analyses of dentine surfaces after Carisolv™ treatment. *Journal of Dentistry*, 2002, 30: 67-75.
182. Hayat MA. *Principles and techniques of scanning elektron microscopy: biological applications*. Baskı. 1978.

183. Keleş K. Mine yüzeyindeki beyaz lezyonların “CPP-ACP” ile remineralizasyonu sonrası braket bağlanma dayanımlarının incelenmesi: İn vitro çalışma. *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ortodonti Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Adana, 2010.*
184. Arends J, Ten Bosch J. Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of dental research*, 1992, 71: 924-928.
185. Goldstein JI, Newbury DE, Echlin P, Joy DC, Lyman CE, Lifshin E, Sawyer L, Michael JR. Special topics in scanning electron microscopy. *Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis*, Springer, 2003: 195-270.
186. 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. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 2012, 15: 61.
187. Arnold W, Gaengler P. Quantitative analysis of the calcium and phosphorus content of developing and permanent human teeth. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 2007, 189: 183-190.
188. Jansma J, Buskes J, Vissink A, Mehta D. The effect of X-ray irradiation on the demineralization of bovine dental enamel. *Caries research*, 1988, 22: 199-203.
189. Al-Nawas B, Grötz K, Rose E, Duschner H, Kann P, Wagner W. Using ultrasound transmission velocity to analyse the mechanical properties of teeth after in vitro, in situ, and in vivo irradiation. *Clinical oral investigations*, 2000, 4: 168-172.
190. Jingarwar M, Bajwa N, Pathak A. Minimal intervention dentistry—a new frontier in clinical dentistry. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014, 8: ZE04.

191. Frencken JE, Peters MC, Manton DJ, Leal SC, Gordan VV, Eden E. Minimal intervention dentistry for managing dental caries—a review: report of a FDI task group. *International dental journal*, 2012, 62: 223-243.
192. De Munck Jd, Van Landuyt K, Peumans M, Poitevin A, Lambrechts P, Braem M, Van Meerbeek B. A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results. *Journal of dental research*, 2005, 84: 118-132.
193. Powers JM. In Vitro Testing of Restorative Materials—What's the Value? *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 2012, 6: 363-364.
194. Uysal T, Amasyali M, Koyuturk AE, Sagdic D. Efficiency of amorphous calcium phosphate-containing orthodontic composite and resin modified glass ionomer on demineralization evaluated by a new laser fluorescence device. *European journal of dentistry*, 2009, 3: 127-134
195. Ten Cate J, Exterkate R, Buijs M. The relative efficacy of fluoride toothpastes assessed with pH cycling. *Caries research*, 2006, 40: 136-141.
196. Puig-Silla M. Montiel-Company JM, Almerich-Silla JM. Comparison of the remineralizing effect of a sodium fluoride mouthrinse versus a sodium monofluorophosphate and calcium mouthrinse: an in vitro study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2009, 14: E257-E262.
197. Iijima Y, Takagi O, Ruben J, Arends J. In vitro remineralization of in vivo and in vitro formed enamel lesions. *Caries research*, 1999, 33: 206-213.
198. Lippert F, Juthani K. Fluoride dose-response of human and bovine enamel artificial caries lesions under pH-cycling conditions. *Clinical oral investigations*, 2015, 19: 1947-1954.
199. Yavas Ö HS. Onkoloji hastalarında oral komplikasyonlar ve dental yaklaşım. *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi*, 2005, 29: 58-67.

200. Kielbassa A. In situ induced demineralization in irradiated and non-irradiated human dentin. *European Journal of Oral Sciences*, 2000, 108: 214-221.
201. Soares C, Moura C, Soares P, Naves L. Scanning electric microscopy used to analyze the effect of gamma irradiation on enamel and dentin. *Microscopy: science, technology, application and education. A Mendez-Vilas and J Diaz*, 2010: 372-378.
202. Rodrigues LKA, Cury JA, dos Santos MN. The effect of gamma radiation on enamel hardness and its resistance to demineralization in vitro. *Journal of oral science*, 2004, 46: 215-220.
203. de Siqueira Mellara T, Palma-Dibb RG, de Oliveira HF, Paula-Silva FWG, Nelson-Filho P, da Silva RAB, da Silva LAB, de Queiroz AM. The effect of radiation therapy on the mechanical and morphological properties of the enamel and dentin of deciduous teeth—an in vitro study. *Radiation Oncology*, 2014, 9: 1-7.
204. Kielbassa AM, Munz I, Bruggmoser G, Schulte-Mönting J. Effect of demineralization and remineralization on microhardness of irradiated dentin. *The Journal of clinical dentistry*, 2002, 13: 104-110.
205. Lee JJ, Nettey-Marbell A, Cook Jr A, Pimenta LA, Leonard R, Ritter AV. Using extracted teeth for research: the effect of storage medium and sterilization on dentin bond strengths. *The Journal of the American Dental Association*, 2007, 138: 1599-1603.
206. Oliveira GM, Ritter AV, Heymann HO, Swift Jr E, Donovan T, Brock G, Wright T. Remineralization effect of CPP-ACP and fluoride for white spot lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, 2014, 42: 1592-1602.

207. Cochrane N, Walker G, Manton D, Reynolds E. Comparison of quantitative light-induced fluorescence, digital photography and transverse microradiography for quantification of enamel remineralization. *Australian dental journal*, 2012, 57: 271-276.
208. Gomez J, Pretty I, Santarpia Iii R, Cantore B, Rege A, Petrou I, Ellwood R. Quantitative light-induced fluorescence to measure enamel remineralization in vitro. *Caries research*, 2014, 48: 223-227.
209. Alhawij H, Lippert F, Martinez-Mier EA. Relative fluoride response of caries lesions created in fluorotic and sound teeth studied under remineralizing conditions. *Journal of Dentistry*, 2015, 43: 103-109.
210. Wood JD, Wang R, Weiner S, Pashley DH. Mapping of tooth deformation caused by moisture change using moire interferometry. *Dental Materials*, 2003, 19: 159-166.
211. Soares C, Castro C, Neiva N, Soares P, Santos-Filho P, Naves L, Pereira P. Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. *Journal of dental research*, 2010, 89: 159-164.
212. Köşe A. Su fantomu kullanılarak Co-60 radyoizotop kaynağı ile dış ışınlama şartları için farklı vücut bölgelerine ilişkin doz tayini. *Nükleer Bilimler Enstitüsü, İstanbul Teknik Üniveristesi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul*, 1999
213. Hill R, Brown S, Baldock C. Evaluation of the water equivalence of solid phantoms using gamma ray transmission measurements. *Radiation Measurements*, 2008, 43: 1258-1264.
214. Mitra S, Wolff J, Garrett R. Calibration of a prototype in vivo total body composition analyser using 14 MeV neutron activation and the associated particle technique. *Applied radiation and isotopes*, 1998, 49: 537-539.

215. Morgan H, Shakeshaft J, Lillicrap S. Gamma-ray backscatter for body composition measurement. *Applied radiation and isotopes*, 1998, 49: 555-557.
216. Kielbassa A, Schendera A, Schulte-Mönting J. Microradiographic and microscopic studies on in situ induced initial caries in irradiated and nonirradiated dental enamel. *Caries research*, 2000, 34: 41-47.
217. Abdalla R, Niazy MA, Jamil WE, Hazzaa HA, Elbatouti AA. The role of fluoride and chlorhexidine in preserving hardness and mineralization of enamel and cementum after gamma irradiation. *Radiation and environmental biophysics*, 2017, 56: 187-192.
218. Jansma J, Borggreven J, Driessens F. Effect of X-ray irradiation on the permeability of bovine dental enamel. *Caries research*, 1990, 24: 164-168.
219. Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS. Radiation-induced xerostomia. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 2007, 29: 58-63.
220. Kaidonis J, Richards L, Townsend G, Tansley G. Wear of human enamel: a quantitative in vitro assessment. *Journal of dental research*, 1998, 77: 1983-1990.
221. Wiegand A, Attin T. Design of erosion/abrasion studies—insights and rational concepts. *Caries research*, 2011, 45: 53-59.
222. Hara AT, González-Cabezas C, Creeth J, Zero DT. The effect of human saliva substitutes in an erosion–abrasion cycling model. *European Journal of Oral Sciences*, 2008, 116: 552-556.
223. Klimek J, Hellwig E, Ahrens G. Fluoride taken up by plaque, by the underlying enamel and by clean enamel from three fluoride compounds in vitro. *Caries research*, 1982, 16: 156-161.

224. Springer IN, Niehoff P, Warnke PH, Böcek G, Kovács G, Suhr M, Wiltfang J, Açıllı Y. Radiation caries—radiogenic destruction of dental collagen. *Oral oncology*, 2005, 41: 723-728.
225. Kielbassa A, Wrbas K-T, Dornfeld B, Hellwig E, Schade-Brittinger C. Zum einfluss der tumortherapeutischen bestrahlung auf die kariesentstehungen in menschlichem dentin. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 1999, 54: 31-37.
226. Baker DG. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation: a review. *Archives of Otolaryngology*, 1982, 108: 21-24.
227. Bourhis J, Etessami A, Lusinchi A. New trends in radiotherapy for head and neck cancer. *Annals of oncology*, 2005, 16: ii255-ii257.
228. Naves LZ, Novais VR, Armstrong SR, Correr-Sobrinho L, Soares CJ. Effect of gamma radiation on bonding to human enamel and dentin. *Supportive Care in Cancer*, 2012, 20: 2873-2878.
229. Koulourides T. Hardness testing and microradiography of enamel in relation to intraoral de-and remineralisation. *Demineralisation and Remineralisation of the Teeth*, 1983: 255-272.
230. Kinney J, Balooch M, Marshall S, Marshall Jr G, Weihs T. Hardness and Young's modulus of human peritubular and intertubular dentine. *Archives of oral biology*, 1996, 41: 9-13.
231. Fuentes V, Toledano M, Osorio R, Carvalho RM. Microhardness of superficial and deep sound human dentin. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2003, 66: 850-853.

232. Chuenarrom C, Benjakul P, Daosodsai P. Effect of indentation load and time on knoop and vickers microhardness tests for enamel and dentin. *Materials Research*, 2009, 12: 473-476.
233. Ekici MAG, Alkan F, Arısu HD, Kıvanç BH. Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) ve floridin ağartma ajanı uygulanmış mine mikrosertliği üzerine etkisi: ex vivo. *Acta Odontologica Turcica*, 2017, 34: 61-66.
234. Mandava J, Reddy YS, Kantheti S, Chalasani U, Ravi RC, Borugadda R, Konagala RK. Microhardness and penetration of artificial white spot lesions treated with resin or colloidal silica infiltration. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2017, 11: ZC142-ZC146
235. Mikulewicz M, Szymkowski J, Matthews-Brzozowska T. SEM and profilometric evaluation of enamel surface after air rotor stripping-an in vitro study. *Acta of bioengineering and biomechanics*, 2007;9(1):7-11.
236. Wan Bakar W, McIntyre J. Susceptibility of selected tooth-coloured dental materials to damage by common erosive acids. *Australian dental journal*, 2008, 53: 226-234.
237. Ganss C, Lussi A, Sommer N, Klimek J, Schlueter N. Efficacy of fluoride compounds and stannous chloride as erosion inhibitors in dentine. *Caries research*, 2010, 44: 248-252.
238. Demir F. Beyazlatıcı Diş Macunlarına Maruz Bırakılan Restoratif Materyalin Renk ve Yüzey Değişikliklerinin İncelenmesi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, 2018.

239. Çelik EU, Ergücü Z, Türkün LS, Türkün M. Effect of different laser devices on the composition and microhardness of dentin. *Operative dentistry*, 2008, 33: 496-501.
240. Rohanizadeh R, LeGeros R, Fan D, Jean A, Daculsi G. Ultrastructural properties of laser-irradiated and heat-treated dentin. *Journal of dental research*, 1999, 78: 1829-1835.
241. Hamama H, Yiu C, Burrow MF, King N. Chemical, morphological and microhardness changes of dentine after chemomechanical caries removal. *Australian dental journal*, 2013, 58: 283-292.
242. Altundasar E, Özçelik B, Cehreli ZC, Matsumoto K. Ultramorphological and histochemical changes after ER, CR: YSGG laser irradiation and two different irrigation regimes. *Journal of endodontics*, 2006, 32: 465-468.
243. Chandna P, Srivastava N, Ali S. Remineralizing Agents: The Next Frontier. *Current clinical pharmacology*, 2016, 11: 211-220.
244. Papas A, Russell D, Singh M, Kent R, Triol C, Winston A. Caries clinical trial of a remineralising toothpaste in radiation patients. *Gerodontology*, 2008, 25: 76-88.
245. Sim CP, Wee J, Xu Y, Cheung Y-B, Soong Y-L, Manton DJ. Anti-caries effect of CPP-ACP in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Clinical oral investigations*, 2015, 19: 1005-1011.
246. Chambers MS, Keene HJ, Toth BB, Lemon JC, Gallagher SC, Martin CG, Martin JW. Mutans streptococci in xerostomic cancer patients after pilocarpine therapy: A pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2005, 99: 180-184.

247. Lopes CdCA, Soares CJ, Lara VC, Arana-Chavez VE, Soares PB, Novais VR. Effect of fluoride application during radiotherapy on enamel demineralization. *Journal of Applied Oral Science*, 2019;27:e20180044
248. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003,(4):CD002782.
249. Costa JB, Mazur RF. Effects of new formulas of bleaching gel and fluoride application on enamel microhardness: an in vitro study. *Operative dentistry*, 2007, 32: 589-594.
250. Calvo A, Tabchoury C, Cury ADB, Tenuta L, Da Silva W, Cury J. Effect of acidulated phosphate fluoride gel application time on enamel demineralization of deciduous and permanent teeth. *Caries research*, 2012, 46: 31-37.
251. Pai D, Bhat S, Taranath A, Sargod S, Pai V. Use of laser fluorescence and scanning electron microscope to evaluate remineralization of incipient enamel lesions remineralized by topical application of casein phospho peptide amorphous calcium phosphate (CPP-aCP) containing cream. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 2008, 32: 201-206.
252. Jayarajan J, Janardhanam P, Jayakumar P. Efficacy of CPP-ACP and CPP-ACPF on enamel remineralization-An in vitro study using scanning electron microscope and DIAGNOdent®. *Indian Journal of Dental Research*, 2011, 22: 77-82.
253. Rahiotis C, Vougiouklakis G. Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *Journal of Dentistry*, 2007, 35: 695-698.
254. Polat YK, Ilday NO. The Effects of Different Anticavity Agents and Er: YAG Laser Usage on Enamel Surface Microhardness. *Oral Health Prev Dent*, 2020, 18: 601-606.

255. Walker R. Direct effect of radiation on the solubility of human teeth in vitro. *J Dent Res*, 1975;54(4):901-901.
256. Roessler R, Kreylos S, Klimek J, In *the effect of X-RAY irradiation on the demineralization of enamel and dentin*, Journal of dental research, Amer Assoc Dental Research, 1995; 536-536.
257. Shannon I, Wescott W, Starcke E, Mira J. Laboratory study of cobalt-60-irradiated human dental enamel. *Journal of oral medicine*, 1978, 33: 23-27.
258. Pioch T, Möller D, Staehle H, Hoppe W. Solubility of enamel and synthetic hydroxylapatite on irradiation. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, 1991, 46: 413-415.
259. Rössler R, Mitropoulos S, Klimek J. Quantification of mineral loss after in vitro demineralization of irradiated enamel by longitudinal microradiography. *Caries Res*, 1995, 29: 307.
260. Cevc P, Schara M, Ravník Č. Electron paramagnetic resonance study of irradiated tooth enamel. *Radiation Research*, 1972,51: 581-589.
261. Geoffroy M, Tochon-Danguy H. Long-lived radicals in irradiated apatites of biological interest: an esr study of apatite samples treated with $^{13}\text{CO}_2$. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 1985, 48: 621-633.
262. Zampetti G, Zanotti L. Primi risultati di spettroscopia a radiofrequenza sullo smalto di denti umani sani in condizioni normali e dopo irraggiamento con neutroni. *Rass Int Stomatol Prat*, 1973, 24: 61-65.
263. Fränzel W, Gerlach R, Hein H-J, Schaller H-G. Effect of tumor therapeutic irradiation on the mechanical properties of teeth tissue. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 2006, 16: 148-154.

264. Hübner W, Blume A, Pushnjakova R, Dekhtyar Y, Hein H-J. The influence of X-ray radiation on the mineral/organic matrix interaction of bone tissue: an FT-IR microscopic investigation. *The International journal of artificial organs*, 2005, 28: 66-73.
265. Qing P, Huang S, Gao S, Qian L, Yu H. Effect of gamma irradiation on the wear behaviour of human tooth enamel. *Scientific reports*, 2015, 5: 1-9.
266. Soares C, Neiva N, Soares P, Dechichi P, Novais V, Naves L, Marques M. Effects of chlorhexidine and fluoride on irradiated enamel and dentin. *Journal of dental research*, 2011, 90: 659-664.
267. Lu H, Zhao Q, Guo J, Zeng B, Yu X, Yu D, Zhao W. Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. *Radiation Oncology*, 2019, 14: 1-11.
268. Gonçalves LMN, Palma-Dibb RG, Paula-Silva FWG, de Oliveira HF, Nelson-Filho P, da Silva LAB, de Queiroz AM. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *Journal of Dentistry*, 2014, 42: 986-992.
269. Poggio C, Lombardini M, Dagna A, Chiesa M, Bianchi S. Protective effect on enamel demineralization of a CPP-ACP paste: an AFM in vitro study. *Journal of Dentistry*, 2009, 37: 949-954.
270. Manton D, Bhide R, Hopcraft M, Reynolds E. Effect of ozone and Tooth Mousse™ on the efficacy of peroxide bleaching. *Australian dental journal*, 2008, 53: 128-132.
271. Uysal T, Amasyali M, Ozcan S, Koyuturk A, Akyol M, Sagdic D. In vivo effects of amorphous calcium phosphate-containing orthodontic composite on enamel demineralization around orthodontic brackets. *Australian dental journal*, 2010, 55: 285-291.

272. Katsura K, Soga M, Abe E, Matsuyama H, Aoyama H, Hayashi T. Effects of casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate with sodium fluoride on root surface conditions in head and neck radiotherapy patients. *Oral Radiology*, 2016, 32: 105-110.
273. Hay KD, Thomson WM. A clinical trial of the anticaries efficacy of casein derivatives complexed with calcium phosphate in patients with salivary gland dysfunction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2002, 93: 271-275.
274. Sim C, Walker G, Manton D, Soong Y, Wee J, Adams G, Reynolds E. Anticariogenic efficacy of a saliva biomimetic in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Australian dental journal*, 2019, 64: 47-54.
275. Mohanty P, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. An in vitro evaluation of remineralization potential of Novamin® on artificial enamel sub-surface lesions around orthodontic brackets using energy dispersive x-ray analysis (EDX). *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014,8(11):ZC88-91.
276. Madan N, Madan N, Sharma V, Pardal D, Madan N. Tooth remineralization using bio-active glass-A novel approach. *Journal of Advanced Oral Research*, 2011, 2: 45-50.
277. Gjorgievska ES, Nicholson JW, Slipper IJ, Stevanovic MM. Remineralization of demineralized enamel by toothpastes: A scanning electron microscopy, energy dispersive X-ray analysis, and three-dimensional stereo-micrographic study. *Microscopy and Microanalysis*, 2013, 19: 587-595.
278. Narayana SS, Deepa VK, Ahamed S, Sathish ES, Meyappan R, Kumar KS. Remineralization efficiency of bioactive glass on artificially induced carious

- lesion an in-vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 2014;32(1):19-25.
279. Sano H, Shibasaki K-i, Matsukubo T, Takaesu Y. Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 2003, 44: 9-16.
 280. Muzzarelli R, Biagini G, Pugnaroni A, Filippini O, Baldassarre V, Castaldini C, Rizzoli C. Reconstruction of parodontal tissue with chitosan. *Biomaterials*, 1989, 10: 598-603.
 281. 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 biomaterialia*, 2013, 9: 7289-7297.
 282. Zhang X, Li Y, Sun X, Kishen A, Deng X, Yang X, Wang H, Cong C, Wang Y, Wu M. Biomimetic remineralization of demineralized enamel with nano-complexes of phosphorylated chitosan and amorphous calcium phosphate. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2014, 25: 2619-2628.
 283. Uysal T, Akkurt MD, Amasyali M, Ozcan S, Yagci A, Basak F, Sagdic D. Does a chitosan-containing dentifrice prevent demineralization around orthodontic brackets *The Angle Orthodontist*, 2011, 81: 319-325.
 284. Schlüter N, Klimek J, Ganss C. Randomised in situ study on the efficacy of a tin/chitosan toothpaste on erosive-abrasive enamel loss. *Caries research*, 2013, 47: 574-581.
 285. Kamak H. Farklı İçeriklerdeki Diş Macunlarının Mine Demineralizasyonunu Önleme Etkinliğinin İn vitro Olarak Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi ,Ankara: Gazi Üniversitesi*, 2015.

286. Cole T, Silver AH. Production of hydrogen atoms in teeth by X-irradiation. *Nature*, 1963, 200: 700-701.
287. LeGeros R, Myers H. Monographs in oral science. *Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine*. San Francisco: Karger, 1991: 15:1-201.
288. Liu Y, Hsu C-YS. Laser-induced compositional changes on enamel: a FT-Raman study. *Journal of Dentistry*, 2007, 35: 226-230.
289. Nalla RK, Kinney JH, Tomsia AP, Ritchie RO. Role of alcohol in the fracture resistance of teeth. *Journal of dental research*, 2006, 85: 1022-1026.
290. Simmer J, Fincham A. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1995, 6: 84-108.
291. Ślósarczyk A, Piekarczyk J. Ceramic materials on the basis of hydroxyapatite and tricalcium phosphate. *Ceramics International*, 1999, 25: 561-565.
292. de Sá Ferreira EM, Soares LES, Antunes HS, Uemura ST, da Silva Barbosa P, Salmon HA, de Sant'Anna GR. Effect of therapeutic doses of radiotherapy on the organic and inorganic contents of the deciduous enamel: an in vitro study. *Clinical oral investigations*, 2016, 20: 1953-1961.
293. Zach G. X-ray diffraction and calcium-phosphorous analysis of irradiated human teeth. *Journal of dental research*, 1976, 55: 907-909.
294. Velo MMdAC, Farha ALH, da Silva Santos PS, Shiota A, Sansavino SZ, Souza AT, Honório HM, Wang L. Radiotherapy alters the composition, structural and mechanical properties of root dentin in vitro. *Clinical oral investigations*, 2018, 22: 2871-2878.
295. Shulin W. Human enamel structure studied by high resolution electron microscopy. *Electron microscopy reviews*, 1989, 2: 1-16.

296. Grötz K, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W. Histotomographic study of the direct effects of radiation on dental enamel. *Mund Kiefer und Gesichtschirurgie*, 1998, 2: 85-90.
297. Oliveira M, Mansur HS. Synthetic tooth enamel: SEM characterization of a fluoride hydroxyapatite coating for dentistry applications. *Materials Research*, 2007, 10: 115-118.
298. De Carvalho Filho ACB, Sanches RP, Martin AA, do Espirito Santo AM, Soares LES. Energy dispersive X-ray spectrometry study of the protective effects of fluoride varnish and gel on enamel erosion. *Microscopy research and technique*, 2011, 74: 839-844.
299. Thimmaiah C, Shetty P, Shetty SB, Natarajan S, Thomas N-A. Comparative analysis of the remineralization potential of CPP–ACP with Fluoride, Tri-Calcium Phosphate and Nano Hydroxyapatite using SEM/EDX–An in vitro study. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 2019,1;11(12):e1120-e1126.
300. Huang X, Li R, Feng Y, Wang Y. Remineralization of demineralized dentin induced by bioactive glass NovaMin. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Central South University. Medical Sciences*, 2018, 43: 619-624.
301. Pioch T, Golfels D, Staehle HJ. An experimental study of the stability of irradiated teeth in the region of the dentinoenamel junction. *Dental Traumatology*, 1992, 8: 241-244.
302. Chun K, Choi H, Lee J. Comparison of mechanical property and role between enamel and dentin in the human teeth. *Journal of dental biomechanics*, 2014, 2014;5:1758736014520809.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	MERVE PELİN DUR
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Medeni Hali:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
Faks:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	Sivas Selçuk Anadolu Lisesi(2009)
Lisans:	Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2009-2014)
Uzmanlık:	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı (2017-)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Edebiyat, Kayak	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Uzmanlık Tezi olarak Danışmanın Prof. Dr. Nilgün SEVEN ve eş danışmanın Dr. Öğr. Ü. Neslihan ÇELİK danışmanlığında sunulan “Radyasyona Maruz Bırakılan Minenin Remineralizasyon Ajanları Uygulaması Sonrası Fiziksel Özellikleri ve Mineral İçeriğindeki Değişiminin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	3	15
Genel Bilgiler	28	30
Materyal ve Metod	6	35
Bulgular	9	10
Tartışma	6	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. / / 20....

Öğrenci Adı-Soyadı

Danışman Adı-Soyadı

İmza

İmza

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun / ... / tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun / ... / tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Sayı : 44

12.04.2018

RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

28.03.2018 ve 12 sayılı yazınız ile Prof. Dr. Nilgün SEVEN başkanlığında Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ÇELİK ve Arş. Gör. Dt. Merve Pelin DUR tarafından hazırlanacak olan *“Radyasyona Maruz Kalan Minenin Remineralizasyon Ajanları Uygulaması Sonrası Fiziksel Özellikleri ve Mineral İçeriğindeki Değişiminin Değerlendirilmesi”* konulu İn vitro Çalışmasının kurul başvurusu kurulumuz tarafından incelenmiş olup, konu ile ilgili alınan karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz ve rica ederim.

Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ
Etik Kurul Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı ERZURUM
Tel : (442) 2360942

EK-4. PROJE ÖZET RAPORU

	T.C.ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi PROJE ÖZET RAPORU		
Proje Yürütücüsü	Prof.Dr. Nilgün SEVEN		
Proje Kodu	TDH-2019-7260		
Proje Başlığı	Radyasyona maruz bırakılan minenin remineralizasyon ajanları uygulaması sonrası fiziksel özellikleri ve mineral içeriğindeki değişiminin değerlendirilmesi		
Proje Türü	Tez Projesi, Diş Hekimliğinde Uzmanlık		
Proje Grubu	Tıp Sağlık		
Süresi (Ay)	24		
Proje Durumu	Yürüyen Proje		
Başvuru Tarihi	3.4.2019	Muhtemel Bitiş Tarihi	29.5.2021
Başlangıç Tarihi	29.5.2019	Bitiş Tarihi	
Ek Süre 1 (Ay)		Ek Süre 2 (Ay)	
Onaylanan Bütçesi	45.196,62 ₺		
Ek Ödenek 1	0,00 ₺		
Ek Ödenek 2	0,00 ₺		
Ek Ödenek 3	0,00 ₺		
Toplam Bütçe	45.196,62 ₺	Gerçekleşen Harcama	35.241,80 ₺

Proje Özeti

Bu projede radyoterapi tedavisi görmüş hastalarda artan demineralizasyon ve bunun sonucunda sıklıkla görülen radyasyon çürüğünü önlemek adına radyoterapi esnasında remineralize ajan uygulanan dişlerin fiziksel özellikleri ve mineral içeriğindeki değişim incelenecektir. Çekilmiş yirmi yaş dişleri, akrilik içerisine gömülecek ve radyoterapi uygulaması öncesi sertlik, pürüzlülük ve mineral içeriği analizi yapılacaktır. Sonrasında dişlere radyasyon uygulanıp, seanslar arası remineralize edici ajanlar uygulanacaktır. Çalışma gruplarında baş boyun radyoterapi hastalarında uygulanan ortalama doz (60 Gy) uygulandıktan sonra dişlerin tekrar fiziksel özellikleri ve mineral içerikleri değerlendirilecektir. Remineralize ajan uygulanıp dişlerde olan değişiklik takibiyle henüz çürük başlamadan alınan koruyucu önlemler ile hem hastaların konforunu artırmak hem de ilerlemiş dental tedaviler için olacak harcamaları da azaltmış olmak görülməsi beklenen durumlardandır. Yapılan diğer çalışmalarda radyoterapi uygulaması sonrası restoratif değerlendirmeler yapılmış olsada çürüğü önlemeye dair olan çalışmalar sayıca yeterli değildir. Ayrıca günümüzde kullanımı artmaya başlayan kitosana dair radyasyon uygulanan dişlerde bir çalışma henüz mevcut değildir. Uygulanacak olan remineralizasyon ajanları arasında etken maddeler farklı olduğundan gruplar arası sonuçların anlamlı farklılık göstermesi beklenmektedir.

Proje Ekibi

Arş.Gör. Merve Pelin DUR, Dr.Öğr.Üyesi Neslihan ÇELİK

Araştırma Alanları

Diş Hastalıkları ve Tedavisi

Anahtar Kelimeler

radoterapi, remineralizasyon, kitosan,

Rapor Takvimi (Projenin onaylanan rapor planı)

Sıra	Başlık	Beklenen Tarih	Ekleme Tarihi	Onay Tarihi
1	Ara Rapor	29.11.2019	21.11.2019	29.11.2019
2	Ara Rapor	29.05.2020	28.05.2020	18.06.2020
3	Ara Rapor	30.11.2020	12.11.2020	25.11.2020
4	Sonuç Raporu	31.05.2021		

Proje Bütçesi

Bütçe Türü	Tanımı / Adı	Miktar	K.Miktar	Birimi	Birim Fiyatı	KDV	Tutar (KDV'li)	Durumu
Tüketim Malzemesi (Genel)	pembe mum (500 gr'lık paket)	1	0	Paket	40,00 ₺	8	43,20 ₺	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	sodyum kokodilat trihidrat 25 gr'lık ambalaj (25 gr'lık paket)	1	0	Adet	495,00 ₺	18	584,10 ₺	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	titanyum florid 100 gr'lık ambalaj (100 gr'lık paket)	1	0	Adet	1.855,00 ₺	18	2.188,90 ₺	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	sodyum florid 500 gr'lık ambalaj (500 gr'lık paket)	1	0	Adet	439,00 ₺	18	518,02 ₺	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	tooth mouse (35 ml'lik kutu)	2	0	Paket	115,00 ₺	8	248,40 ₺	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	GC MI paste (35 ml'lik kutu)	2	0	Paket	125,00 ₺	8	270,00 ₺	Onaylanan
Tüketim Malzemesi (Genel)	Akrilik (500 gr'lık paket)	10	0	Paket	290,00 ₺	18	3.422,00 ₺	Onaylanan
Yolluk Yevmiye (Kongre Katılımı)	Kongre katılımı (Yolluk, Yevmiye, Katılım Ücreti, Konaklama)	1	1	Sefer	5.000,00 ₺	0	5.000,00 ₺	Onaylanan
Hizmet Alımı	XPS genel tarama	140	0	Adet	120,00 ₺	18	19.824,00 ₺	Onaylanan
Hizmet Alımı	XPS kısmi tarama	140	0	Adet	50,00 ₺	18	8.260,00 ₺	Onaylanan
Hizmet Alımı	Dokunarak taramalı profilometre	140	140	Adet	20,00 ₺	18	3.304,00 ₺	Onaylanan
Hizmet Alımı	taramalı elektron mikroskobu	10	10	Adet	100,00 ₺	18	1.180,00 ₺	Onaylanan
Hizmet Alımı	taramalı elektron mikroskobu numune hazırlama	10	10	Adet	30,00 ₺	18	354,00 ₺	Onaylanan

Bütçe Özeti

Bütçe Türü	Tutar	Yüzde (%)
Tüketim Malzemesi (Genel)	7.274,62 ₺	16,09
Yolluk Yevmiye (Kongre Katılımı)	5.000,00 ₺	11,06
Hizmet Alımı	32.922,00 ₺	72,84

Kullanılabilir Bütçe Özeti

	Toplam	Harcama	Avans	Sipariş	Kalan
Seyahat	5.000,00 ₺	0,00 ₺	0,00 ₺		5.000,00 ₺
Mal, Malzeme, Hizmet	40.196,62 ₺	35.241,80 ₺	0,00 ₺	0,00 ₺	4.954,82 ₺

