



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**NANO VE MİKRO BOYUTLARDA BİYOAKTİF CAM PARTİKÜLLERİ  
EKLENEN FİSSÜR ÖRTÜCÜ MATERYALLERİN REMİNERALİZASYON  
ETKİNLİKLERİNİN İN-VİTRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Gözde Asena BAYRAKTAR**

**Tez danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Pınar KINAY TARAN**

**MART 2022**

**Programın seviyesi:** Yüksek Lisans ( ) Uzmanlık (✓) Doktora ( )

**Anabilim Dalı:** Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

**Tez Sahibi:** GÖZDE ASENA BAYRAKTAR

**Tez Başlığı:** NANO VE MİKRO BOYUTLARDA BİYOAKTİF CAM PARTİKÜLLERİ EKLENEN FİSSÜR ÖRTÜCÜ MATERYALLERİN REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİN İN-VİTRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

**İmza**

|                                 |                                                                                                                            |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Jüri Bşk.<br/>(Danışman)</b> | Dr. Öğr. Üyesi Pınar KINAY TARAN<br>Bezmialem Vakıf Üniversitesi<br>Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D. .... |
| <b>Üye</b>                      | Doç. Dr. Şerife ÖZDEMİR<br>Bezmialem Vakıf Üniversitesi<br>Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D. ....          |
| <b>Üye</b>                      | Dr. Öğr. Üyesi Müesser Ahu YILMAZ DURHAN<br>Marmara Üniversitesi<br>Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D. .... |
| <b>Üye<br/>(Yedek)</b>          | Doç. Dr. Mustafa Sarp KAYA<br>Bezmialem Vakıf Üniversitesi<br>Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D. ....       |
| <b>Üye<br/>(Yedek)</b>          | Doç. Dr. Meltem BAKKAL<br>Bezmialem Vakıf Üniversitesi<br>Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A. D. ....           |

Bu tez, 26.04.2014 tarihli 28983 sayılı T.C SAĞLIK BAKANLIĞI, TIPTA VE DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK EĞİTİMİ YÖNETMELİĞİ ilgili maddeleri uyarınca yukarda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve ...../...../.....tarih ve ...../..... sayılı kararla kabul edilmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında bana her konuda yol gösteren ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, zamanını, sabrını, desteğini ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar Kınay TARAN' a,

Uzmanlık eğitimim süresince yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Şerife ÖZDEMİR, Doç. Dr. Meltem BAKKAL, Doç. Dr. Mustafa Sarp KAYA' ya,

Uzmanlık eğitimine beraber başladığım ve tanımaktan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çok sevgili arkadaşlarım, Dt. Hilal YÜKSEL AKSAKAL, Dt. İlay Sena ALTINOVA, Dt. Bircan GÜRSOY, Dt. Bilge AKARCA, Dt. Deniz BAŞARAN' a,

Her zaman beni destekleyen, üzerimde sonsuz emekleri olan, sevgilerini her daim hissettiğim ve varlıklarının hayattaki en büyük şansım olduğuna inandığım canım ailem; annem Kezban BAYRAKTAR ve babam Muhteşem BAYRAKTAR' a, her zaman pozitif enerjisiyle bana destek ve her daim yanımda olan biricik kardeşim neşe kaynağım Tuana BAYRAKTAR' a,

Sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, beni cesaretlendiren ve bana güç veren, hep yanımda olduğunu hissettiren Uğur ACAR' a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

**Gözde Asena BAYRAKTAR**

## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

**GÖZDE ASENA BAYRAKTAR**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|                                                                                                 |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                                                   | iii  |
| BEYAN.....                                                                                      | iv   |
| İÇİNDEKİLER.....                                                                                | v    |
| SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....                                                                   | viii |
| TABLO LİSTESİ .....                                                                             | x    |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                                                             | xi   |
| ÖZET .....                                                                                      | xii  |
| SUMMARY.....                                                                                    | xiv  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                          | 4    |
| 2.1. Diş Minesi ve Histolojisi .....                                                            | 4    |
| 2.2. Diş Çürüğü.....                                                                            | 5    |
| 2.2.1. Mine çürüğü ve klinik özellikleri.....                                                   | 7    |
| 2.2.2. Pit ve fissür morfolojisi ile oklüzal yüzey çürükleri .....                              | 8    |
| 2.3.Minimal İnvaziv Diş Hekimliğinde Çürük Yönetimi.....                                        | 10   |
| 2.3.1. Kavitasyonsuz çürük lezyonlarında tedavi planlaması .....                                | 11   |
| 2.4. Pit ve Fissür Çürüklerinin Engellenmesinde ve Durdurulmasında<br>Koruyucu Yöntemler .....  | 12   |
| 2.4.1. Oral hijyen alışkanlıklarının iyileştirilmesi .....                                      | 13   |
| 2.4.2. Diyetin düzenlenmesi.....                                                                | 14   |
| 2.4.3. Fluorid içerikli ajanların kullanımı .....                                               | 15   |
| 2.4.4. Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP) içerikli<br>ajanların kullanımı ..... | 17   |
| 2.4.5. Kendiliğinden birleşen peptit P11-4 sistemlerinin kullanımı .....                        | 18   |
| 2.4.6. Sakızlar .....                                                                           | 18   |
| 2.4.7. Antimikrobiyal ajanların kullanımı.....                                                  | 19   |
| 2.4.8. Pit ve fissür örtücü uygulamaları .....                                                  | 20   |

|                                                                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.4.8.1. Pit ve fissür örtücü endikasyonları .....                                                                                               | 23        |
| 2.4.8.2. Pit ve fissür örtücü olarak kullanılan materyaller .....                                                                                | 25        |
| 2.5. Biyoaktif Camlar .....                                                                                                                      | 29        |
| 2.5.1. Biyoaktif camlar ve genel özellikleri .....                                                                                               | 29        |
| 2.5.2. Biyoaktif cam materyalinde HCA (Hidroksikarbonat apatit)<br>tabakasının oluşum mekanizması .....                                          | 31        |
| 2.5.3. Biyoaktif camların diş hekimliğinde kullanım alanları .....                                                                               | 32        |
| 2.6. Remineralizasyon Etkinliğinin Değerlendirilmesinde Kullanılan<br>Yöntemler .....                                                            | 36        |
| 2.6.1. Mikrosertlik.....                                                                                                                         | 37        |
| 2.6.2. Nanosertlik (Nanoindentasyon) .....                                                                                                       | 37        |
| 2.6.3. Taramalı elektron mikroskopisi ve enerji dağılımlı X-ışını<br>spektroskopisi .....                                                        | 38        |
| 2.8. Yapay Çürük Modelleri .....                                                                                                                 | 39        |
| 2.8.1. Asit tamponları kullanılması ile in-vitro demineralizasyon modeli ...                                                                     | 39        |
| 2.8.2. pH siklus modeli ile in-vitro demineralizasyon ve remineralizasyon.                                                                       | 40        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                                                                                                   | <b>41</b> |
| 3.1. Farklı boyutlardaki 45S5 Biyoaktif Camların Üretilmesi .....                                                                                | 41        |
| 3.1.1. Nano boyutlardaki 45S5 biyoaktif camların sol-jel yöntemi ile<br>üretilmesi .....                                                         | 41        |
| 3.1.2. Mikro boyutlardaki 45S5 biyoaktif camların ergitme yöntemi ile<br>üretilmesi .....                                                        | 42        |
| 3.2. Fissür Örtücü Materyalinin Farklı Boyutlardaki Biyoaktif Cam Partikülleri<br>ile Modifiye Edilmesi ve Deney Gruplarının Oluşturulması ..... | 42        |
| 3.3. Modifiye Edilen Fissür Örtücü Materyallerin Demineralizasyon Direncine<br>Etkisinin Değerlendirilmesi.....                                  | 44        |
| 3.3.1. Demineralizasyon direncinin incelenmesi için diş numunelerinin<br>hazırlanması .....                                                      | 44        |
| 3.3.2. Yapay başlangıç çürüğünün oluşturulması .....                                                                                             | 48        |
| 3.3.3. Fissür örtücü uygulaması ve pH siklus .....                                                                                               | 48        |
| 3.3.4. Nanosertlik (Nanoindentasyon) analizi.....                                                                                                | 50        |
| 3.3.5. SEM-EDS analizi.....                                                                                                                      | 51        |
| 3.4. İstatistiksel Değerlendirme .....                                                                                                           | 52        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                                                                                          | <b>53</b> |
| 4.1. Nanoindentasyon Analizi Bulguları .....                                                                                                     | 53        |

|                                               |            |
|-----------------------------------------------|------------|
| 4.1.1. Nanosertlik bulguları .....            | 53         |
| 4.1.2. Elastisite modülü bulguları .....      | 54         |
| 4.1.3. Yüzey sertlik iyileşme bulguları ..... | 56         |
| 4.2. SEM-EDS Analizi Bulguları .....          | 56         |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                      | <b>68</b>  |
| 5.1. Gereç ve Yöntemin Tartışılması .....     | 68         |
| 5.2. Bulguların Tartışılması .....            | 78         |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>              | <b>88</b>  |
| <b>7. KAYNAKÇA .....</b>                      | <b>91</b>  |
| <b>8. EKLER.....</b>                          | <b>113</b> |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>                       | <b>114</b> |

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

|                                 |                                                                                 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BAC</b>                      | : Biyoaktif Cam                                                                 |
| <b>HCA</b>                      | : Hidroksil Karbonat Apatit                                                     |
| <b>S. sanguinis</b>             | : Streptococcus sanguinis                                                       |
| <b>S. mutans</b>                | : Streptococcus mutans                                                          |
| <b>A. actinomycetemcomitans</b> | : Aggregatibacter actinomycetemcomitans                                         |
| <b>P. gingivalis</b>            | : Porphyromonas gingivalis                                                      |
| <b>hAp</b>                      | : Hidroksiapatit                                                                |
| <b>EAPD</b>                     | : Avrupa Çocuk Diş Hekimliği Akademisi                                          |
| <b>AAPD</b>                     | : Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi                                    |
| <b>CPP-ACP</b>                  | : Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat                                      |
| <b>NaF</b>                      | : Sodyum florür                                                                 |
| <b>RMCİS</b>                    | : Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman                                             |
| <b>PMKR</b>                     | : Poliasit Modifiye Kompozit Rezinler                                           |
| <b>ADA</b>                      | : Amerikan Diş Hekimliği Birliği                                                |
| <b>BİS-GMA</b>                  | : Bisfenol-A Glisidil Metakrilat                                                |
| <b>UDMA</b>                     | : Üretan Dimetakrilat                                                           |
| <b>TEGDMA</b>                   | : Trietilen Glikol Dimetakrilat                                                 |
| <b>CİS</b>                      | : Cam İyonomer Siman                                                            |
| <b>SBF</b>                      | : Yapay Vücut Sıvısı                                                            |
| <b>MTA</b>                      | : Mineral Trioksit Aggregat                                                     |
| <b>Ei</b>                       | : Elastisite Modülü                                                             |
| <b>Hi</b>                       | : Sertlik                                                                       |
| <b>SEM</b>                      | : Taramalı Elektron Mikroskobu                                                  |
| <b>SEM-EDS</b>                  | : Taramalı Elektron Mikroskopisi ve Enerji Dağılımlı X-<br>Işını Spektroskopisi |
| <b>TEOS</b>                     | : Tetraetil Ortosililik                                                         |
| <b>TEP</b>                      | : Trietil Fosfat                                                                |
| <b>PBS</b>                      | : Fosfat Tamponlu Salin                                                         |
| <b>pH</b>                       | : Power of hydrogen                                                             |
| <b>%</b>                        | : Yüzde                                                                         |
| <b>Ppm</b>                      | : milyonda bir                                                                  |
| <b>Mn</b>                       | : Milinewton                                                                    |
| <b>GPa</b>                      | : Gigapascal                                                                    |

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| <b>μm</b>   | : Mikrometre       |
| <b>nm</b>   | : Nanometre        |
| <b>mmol</b> | : Milimol          |
| <b>G</b>    | : Gram             |
| <b>M</b>    | : Molar            |
| <b>°C</b>   | : Santigrat Derece |



## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 3.1.</b> Heliöseal F Plus fissür örtücünün kimyasal içeriği.....                                                 | 43 |
| <b>Tablo 3.2.</b> Farklı boyutlarda BAC partikülleri ilavesi ile oluşturulan deneysel fissür<br>örtücü materyalleri ..... | 44 |
| <b>Tablo 3.3.</b> Demineralizasyon direncinin incelenmesi için oluşturulan deney grupları ...                             | 47 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Nanosertlik (HIT) değerlerinin karşılaştırılması .....                                                  | 53 |
| <b>Tablo 4.3.</b> % yüzey sertlik iyileşme değerlerinin karşılaştırılması .....                                           | 56 |
| <b>Tablo 4.4.</b> KONTROL grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamaları ....                                 | 57 |
| <b>Tablo 4.5.</b> KONTROL grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları .....                                   | 58 |
| <b>Tablo 4.6.</b> MİKRO BAC grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamaları ..                                 | 59 |
| <b>Tablo 4.7.</b> MİKRO BAC grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları ...                                   | 60 |
| <b>Tablo 4.8.</b> NANO BAC grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamaları...                                  | 61 |
| <b>Tablo 4.9.</b> NANO BAC grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları .....                                  | 62 |
| <b>Tablo 4.10.</b> HİBRİT BAC grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamaları<br>.....                         | 63 |
| <b>Tablo 4.11.</b> HİBRİT BAC grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları ..                                  | 64 |
| <b>Tablo 4.12.</b> NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça %<br>ortalamaları .....                    | 65 |
| <b>Tablo 4.13.</b> NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin iyonlarının atomca %<br>ortalamaları .....                       | 66 |
| <b>Tablo 4.14.</b> Örneklerin ağırlıkça % Ca/P ortalamaları .....                                                         | 67 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Çürük gelişimini etkileyen faktörler[29] .....                                                                                                                                                                                 | 6  |
| Şekil 2.2. Fissür morfolojilerinin sınıflandırılması [41] .....                                                                                                                                                                           | 9  |
| Şekil 3.1 Helioseal F Plus (Ivoclar Vivadent, Schaan Liechtenstein) .....                                                                                                                                                                 | 43 |
| Şekil 3.2.A. Su soğutması altında sonsuz elmas separe kullanılarak diş numunelerinin kuronlarının köklerinden ayrılması .....                                                                                                             | 45 |
| Şekil 3.3.A Epoksi Reçine (EpoFix Resin, Struers, Almanya).....                                                                                                                                                                           | 46 |
| Şekil 3.3.B silikon kalıplar (FixiForm, 25 mm çap, Struers, Almanya) .....                                                                                                                                                                | 46 |
| Şekil 3.4.A. Diş örneklerinin okluzal yüzeylerinin su soğutması altında alüminyum oksitli ( $Al_2O_3$ ) abrasiv kağıt diskler kullanılarak polisaj cihazında cilalanması .....                                                            | 47 |
| Şekil 3.4.B. Okluzal yüzeyi cilalanmış diş örneği .....                                                                                                                                                                                   | 47 |
| Şekil 3.5 Fissür örtücü uygulaması öncesi kullanılan %37'lik fosforik asit (Jade Etchant Gel, Dharma Research, USA).....                                                                                                                  | 49 |
| Şekil 3.6 Fissür örtücü uygulaması yapılmış diş örneği .....                                                                                                                                                                              | 49 |
| Şekil 3.7 Nanoindentasyon test cihazı (Micro-combi Tester, CSM Instruments, USA)51                                                                                                                                                        |    |
| Şekil 4.1 KONTROL grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği .....                                                                                                                                                       | 57 |
| Şekil 4.2 KONTROL grubuna ait bir numunenin 1000X büyütmedeki görüntüsü, <b>A.</b> fissür örtücü materyalini, <b>B.</b> mine dokusunu, <b>ok</b> işareti fissür örtücü diş arayüzünü göstermektedir. ....                                 | 58 |
| Şekil 4.3 MİKRO BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği..                                                                                                                                                         | 59 |
| Şekil 4.4 MİKRO BAC grubuna ait bir numunenin fissür örtücü diş arayüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü, <b>A.</b> fissür örtücü materyalini, <b>B.</b> mine dokusunu, <b>ok</b> işareti fissür örtücü diş arayüzünü göstermektedir. ....  | 60 |
| Şekil 4.5 NANO BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği ..                                                                                                                                                         | 61 |
| Şekil 4.6 NANO BAC grubuna ait bir numunenin fissür örtücü diş arayüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü, <b>A.</b> fissür örtücü materyalini, <b>B.</b> mine dokusunu, <b>ok</b> işareti fissür örtücü diş arayüzünü göstermektedir. ....   | 62 |
| Şekil 4.7 HİBRİT BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği                                                                                                                                                          | 63 |
| Şekil 4.8 HİBRİT BAC grubuna ait bir numunenin fissür örtücü diş arayüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü, <b>A.</b> fissür örtücü materyalini, <b>B.</b> mine dokusunu, <b>ok</b> işareti fissür örtücü diş arayüzünü göstermektedir. .... | 64 |
| Şekil 4.9 NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği .....                                                                                                                                               | 65 |
| Şekil 4.10 NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin 1000X büyütmedeki görüntüsü.....                                                                                                                                                         | 66 |

# **NANO VE MİKRO BOYUTLARDA BİYOAKTİF CAM PARTİKÜLLERİ EKLENEN FİSSÜR ÖRTÜCÜ MATERYALLERİN REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİ İN-VİTRO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

## **ÖZET**

Bu çalışmada; farklı boyutlarda (nano, mikro, hibrit) biyoaktif cam (BAC) partikülleri ile modifiye edilen ticari fissür örtücü materyallerinin, minenin demineralizasyon direncine etkisinin ve remineralizasyonuna katkısının in vitro olarak değerlendirilerek karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda; kökleri uzaklaştırılıp epoksi rezin içerisine gömülen 45 adet çürüksüz daimi molar diş rastgele 5 gruba ayrılmış ve demineralizasyon solüsyonu ile dişlerin okluzal yüzeylerinde yapay başlangıç çürük lezyonları oluşturulmuştur. Demineralize edilen örneklerin sertlik ve elastisite modülü değerleri nanoindentasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Ardından yapay başlangıç çürüğü oluşturulan okluzal yüzeylerdeki pit ve fissürlere fissür örtücü uygulaması yapılmıştır. Birinci grup kontrol grubu olarak seçilmiş ve ticari fissür örtücü materyali olan Helioclar F Plus (Ivoclar Vivadent, Schaan Liechtenstein) uygulanmıştır. İkinci gruba, %15 mikro boyutlu BAC (MİKRO BAC) ile; üçüncü gruba ise, %15 nano boyutlu BAC ile modifiye edilen fissür örtücüler (NANO BAC) uygulanmıştır. Dördüncü gruba %7.5 mikro boyutlu BAC ve %7.5 nano boyutlu BAC'ın doldurucu olarak kombine kullanıldığı fissür örtücüler (HİBRİT BAC) uygulanırken, beşinci grup fissür örtücü uygulamasının yapılmadığı negatif kontrol grubu olarak seçilmiştir. Her bir örnek ayrı kaplarda olacak şekilde gerçekleştirilen 7 günlük pH siklusunun sonrasında ikinci nanoindentasyon analizi yapılmıştır. Demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası değerler kullanılarak % yüzey sertlik iyileşme değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca her gruptan 1 adet olmak üzere toplamda 5 adet örneğin fissür örtücü tabanına komşu mine dokusunun ortalama iyon yüzdeleri SEM-EDS analizi ile incelenmiştir.

Nanoindentasyon analizi ile elde edilen veriler; SPSS 23.0 programı (IBM, Şikago, ABD) ile Shapiro Wilk testi, tek yönlü varyans analizi, Duncan testi ve t testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesi  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde yapılmıştır.

Tüm gruplarda pH siklusu sonrası ortalama nanosertlik değerleri, demineralizasyon sonrası nanosertlik değerlerinden yüksek olmasına rağmen yalnızca NANO BAC grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,036$ ). Ortalama yüzey sertlik iyileştirme değerleri incelendiğinde ise en yüksek değer MİKRO BAC grubunda iken onu sırasıyla; HİBRİT BAC, KONTROL, NANO BAC ve NEGATİF KONTROL grupları izlemiş ancak değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunamamıştır ( $p=0,820$ ). Gruplar arası ve grup içi demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası elastisite modülü değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). SEM-EDS verileri incelendiğinde; ağırlıkça ve atomca % Ca ortalaması; en yüksek NANO BAC, en düşük ise NEGATİF KONTROL örneğinde görülmüştür. Ağırlıkça ve atomca % P ortalaması ise; en yüksek KONTROL örneğinde görülürken, en düşük ortalama NEGATİF KONTROL örneğinde görülmüştür. Ağırlıkça % Ca/P ortalaması BAC içeren örneklerde kontrol ve negatif kontrol gruplarındaki örneklerle göre daha yüksek iken, en yüksek değer NANO BAC örneğinde gözlenmiştir.

Rezin esaslı fissür örtücülere eklenen nano BAC partiküllerinin, fissür örtücüye komşu mine dokusunun demineralizasyona karşı direncini arttırdığı ve remineralizasyonuna anlamlı derecede katkıda bulunduğu görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** nano biyoaktif cam, rezin esaslı fissür örtücü, nanoindentasyon, demineralizasyon, remineralizasyon

# **IN-VITRO EVALUATION OF THE REMINERALIZATION EFFECTS OF FISSURE SEALANTS WITH BIOACTIVE GLASS PARTICLES IN NANO AND MICRO SIZES**

## **SUMMARY**

The aim of this study was to evaluate and compare the effect of commercial fissure sealant materials modified with bioactive glass (BAC) particles with different sizes (nano, micro, hybrid) on the demineralization resistance of the enamel and its contribution to the remineralization.

In our study; 45 caries-free permanent molar teeth were separated from their roots and embedded in epoxy resin. Then they were randomly divided into 5 groups and artificial initial caries lesions were created on the occlusal surfaces of the teeth with demineralization solution. After demineralization, the hardness and elasticity modulus values of samples were measured by nanoindentation analysis. Commercial fissure sealants (Helioseal F Plus Ivoclar Vivadent Schaan Liechtenstein) were applied to the control group. The experimental fissure sealants were applied to 3 groups; MICRO BAC (15 wt% of micro-sized bioactive glass+ Helioseal F Plus), NANO BAC (15 wt% of nano-sized bioactive glass+ Helioseal F Plus), HYBRID BAC (a combination of micro- (7.5 wt%) and nano-sized (7.5 wt%) bioactive glass + Helioseal F Plus). Fissure sealants were not applied to the negative control group. A second nanoindentation analysis was performed after a 7-day pH cycle. Then % surface hardness recovery values were calculated. One sample from each group was examined by SEM EDS and the mean ion percentages of the enamel adjacent to the fissure sealants were calculated.

The statistical analysis was performed by using SPSS 23.0 program (IBM, Chicago, USA), Shapiro Wilk test, one-way analysis of variance, Duncan test and t test. The results were evaluated at  $p < 0,05$  significance level.

In all groups, the average nanohardness values after the pH cycle were higher than nanohardness values after demineralization, But the difference was statistically significant only in the NANO BAC group ( $p=0,036$ ). The highest average surface hardness recovery value was in the MICRO BAC group, followed by; HYBRID BAC, CONTROL, NANO BAC, and NEGATIVE CONTROL groups. But no statistically significant difference was found between the groups ( $p=0,820$ ). No statistically significant difference was observed between the elastic modulus values after demineralization and after pH cycle, in all groups ( $p>0,05$ ). According to SEM-EDS results; the average Ca (at%, wt%) values; highest was the NANO BAC and lowest was the NEGATIVE CONTROL sample. The average P

(at%, wt%) values; highest was the CONTROL and lowest was the NEGATIVE CONTROL sample. The mean wt % Ca/P was higher in the samples containing BAC than the samples in the control and negative control, the highest value was in the NANO BAC sample.

Nano BAC particles added to resin-based fissure sealants increase the resistance of the enamel tissue adjacent to the fissure sealant against demineralization and significantly contribute to its remineralization.

**Keywords:** nano bioactive glass, resin-based fissure sealant, nanoindentation, demineralization, remineralization



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diş çürükleri, tüm yaş gruplarında görülebilen kronik ve multifaktöriyel bir hastalık olup çocukluk çağında da dünya çapında en yaygın görülen halk sağlığı sorunlarından biridir. Yaşam kalitesinin düşmesine neden olmasının yanı sıra, tedavisi de oldukça maliyetlidir. Gelişmekte olan ülkelerde toplam sağlık harcamasının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır [1, 2].

Dental materyallerdeki gelişmeler ve çürük oluşum sürecinin artık daha iyi bilinmesi daha konservatif tedavilerin yapılmasına imkan vererek minimal invaziv diş hekimliğini ön plana çıkarmaktadır. Geleneksel korumak için genişlet prensibinin yerini minimal müdahale kavramı almaktadır. Hastalıkların erken tespiti, önlenmesi ve daha az girişimsel tedavi seçenekleri bu kavramın temellerini oluşturmaktadır. Diş yapısını korumayı sağlaması ve tedavi maliyetlerini azaltmasının yanı sıra; ağrısız, girişimsel olmayan yaklaşımlar çocuğun da kooperasyonunu arttırarak daha motive olmasını sağlamaktadır [2, 3].

Çocukların süt ve daimi dişlerinin oklüzal yüzeylerinde çürük lezyonlarının gelişmesi, girişimsel dental işlemlerin temel nedenlerinden biri olmaya devam etmekte, toplam çürük insidansının % 85'i bu bölgelerde görülmektedir. Topikal florür uygulamaları, plak kontrolü ve diyet kontrolü gibi çürük önleyici yaklaşımların kullanımı, düz yüzey çürüklerinin azaltılması üzerinde oklüzal kaynaklı çürüklere kıyasla daha etkili bulunmuştur. Bu farklılık molar dişlerdeki pit ve fissürlerin morfolojik olarak bakteri ve besinlerin mekanik tutulumuna daha yatkın olmasından kaynaklanmaktadır [1, 4, 5].

Dişlerin oklüzal yüzaylerine pit ve fissür örtücü uygulaması bu yüzeyleri fiziksel olarak kapatıp diş çürüğü insidansını azaltmak amacı ile 40 yıldan fazla süredir yapılmakta ve bu uygulama sonucunda olumlu sonuçlar elde edilmektedir. 1971'de piyasaya sürülen ilk ticari fissür örtücüden günümüze; örtücünün içeriğini ve klinik faydalarını geliştirmek amacıyla çeşitli modifikasyonlar yapılmaktadır [6].

Yeterli akışkanlıkları ve diğer materyallere kıyasla daha üstün fiziksel özellikleri, ısıyla sertleşen rezin bazlı fissür örtücülerin daha sık tercih edilmesini sağlamaktadır [7].

Ancak, bu olumlu özelliklerin yanında rezin esaslı örtücülerin, diğer materyallere kıyasla daha fazla plak adezyonuna ve polimerizasyon büzülmesi kaynaklı görülebilen mikrosızıntıya neden olmaları en büyük dezavantajlarından. Kısmi materyal kaybına ya da mikrosızıntıya bağlı fissür örtücü kenarlarında görülen çürük lezyonları başarısızlığın temel nedenlerindendir. Bu olumsuzlukları ortadan kaldırmak için fissür örtücü materyalleri çeşitli antibakteriyel ya da remineralize edici ajanlar ile modifiye edilmektedir [4, 8, 9].

1969 yılında Larry Hench tarafından üretilen silika ve fosfat temelli biyoaktif cam (BAC) son yıllarda diş hekimliğinde de sıklıkla kullanılmaktadır. Biyouyumlu olmasının yanında fizyolojik sıvılarda yüzeyde hidroksil karbonat apatit (HCA) tabakası oluşturarak dokulara bağlanabilmektedir. Ayrıca vücut sıvılarıyla reaksiyona girdiklerinde pH'ı yükseltmeleri sayesinde *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguis*'e karşı antimikrobiyal etkisi olduğu da bildirilmiştir [10, 11].

Biyoaktif camların bu avantajları göz önüne alınarak diş hekimliğinde restoratif materyaller ile kombine kullanımları gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalarda rezin kompozit materyallerin yapısına katılan biyoaktif camın, materyalin özelliklerini olumlu etkilediği bildirilmiştir [12, 13].

Nanoteknolojinin diş hekimliğinde kullanılmasıyla beraber restoratif materyallerin yapısına nano boyutlu partiküller ilave edilmiş, küçük boyutlar ve artan yüzey alanı sayesinde biyoaktiflik ve antibakteriyel etki gibi özelliklerin de artacağı bildirilmiştir [14, 15].

Dental sert dokularla etkileşime girecek biyoaktif cam içerikli bir rezin materyal tasarlarken, iki karşıt özellik, yani mekanik özellikler ve biyoaktivite arasında denge sağlamak gerekmektedir. Ayrıca, materyallerin sürekli bir biyoaktif etkiye sahip olması istenmektedir. Küçülen partikül boyutu ile beraber, geniş yüzey alanına bağlı olarak biyoaktif camın bozunma oranı artmakta ve atmosferden CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O toplanması gibi sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle biyoaktif cam nanopartikülleri kullanımı, yüksek başlangıç reaktivitesi ile birlikte zaman içinde biyoaktif etkiyi sürdürmede başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Daha büyük bir partikül boyutu kullanmak ise, biyoaktif cam doldurucunun çözünmesini en aza indirmekte, böylece apatit oluşumunu geciktirmektedir.

Bu nedenle hem nano hem de mikro boyutun avantajlarından faydalanabilmek için bir hibrit materyal düşünülebilir. Daha düşük reaktivite zaman içinde mekanik özelliklerin korunmasına da yardımcı olabilmektedir. Nano ve mikro boyutlu biyoaktif camın böyle bir kullanımının, nanopartiküllerin malzeme viskozitesi üzerindeki etkisinin kontrol edilebilmesine ve biyoaktivite ile mekanik özellikler arasında bir denge bulunabilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir [13, 16, 17].

Biyoaktif cam kaynaklı kalsiyum ve fosfat iyonlarının poröz mine yüzeyinden infiltre olarak yüzey altı lezyonunun mineralizasyonunu artırması beklenmektedir. Böylelikle fiziksel kapaticılığının yanında remineralize edici ve demineralizasyondan koruyucu etki de göstermesi hedeflenmektedir.

Bu çalışmanın amacı; ticari fissür örtücülerin içerisine nano ve mikro boyutlarda biyoaktif camların eklenmesiyle elde edilen deneysel fissür örtücüleri, fissür örtücüye komşu mine dokusu üzerindeki olası remineralizasyon etkisinin incelenmesidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diş Minesi ve Histolojisi

İnsan vücudundaki en sert doku olan ve ağırlıkça %92-96 inorganik madde veya mineral faz ile %4 organik madde ve plazmadan oluşan diş minesi; diş kronunun yüzeyini kaplamaktadır. Diş minesi oluşumu ameloblastlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Mine, başlıca kimyasal olarak  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ile temsil edilen hidroksiapatit (hAp) kristalleri formundaki kalsiyum fosfattan oluşmaktadır [18, 19]. Prizma kını denilen organik bir kılıfla kaplı ol an mine prizmaları; hAp kristallerinin bir araya toplanması ile meydana gelmekte ve mine dentin birleşiminden diş yüzeyine doğru uzanmaktadır. Prizmalar arasındaki alanlar proteince zengindir ve interprizmatik mine olarak adlandırılmaktadır [20].

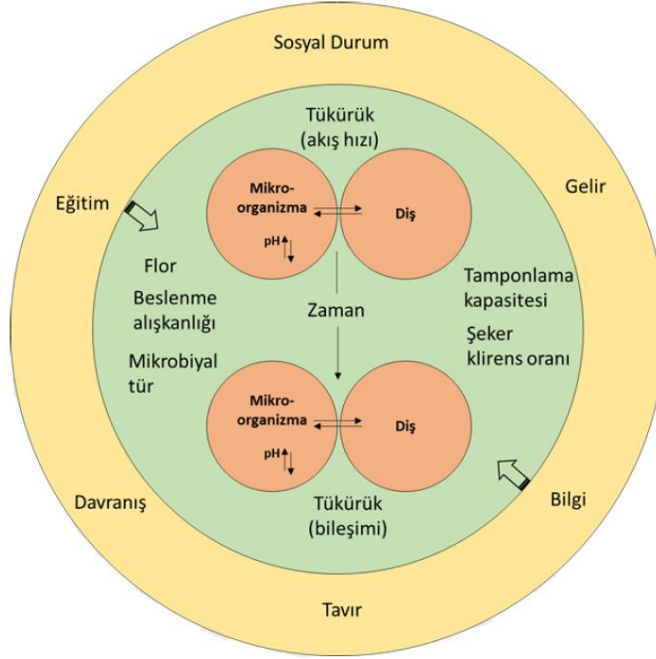
Bununla birlikte, mine saf hidroksiapatit olarak düşünülmemelidir, çünkü aynı zamanda organik bileşenler de içermekte ve bazı hAp iyonları farklı iyonlar ile yer değiştirebilmektedir. Bu durum mineyi oluşturan kristallerin stabilitesini ve asit çözünürlüğünü etkilemektedir. Mineral bileşimi farklılıklarına bağlı olarak yeni oluşan kristallerin aside dirençleri, saf hAp formundan daha fazla veya daha az olabilmektedir. Ayrıca bir dişin asit çözünürlüğü dolayısıyla çürük direnci; kristal boyutu ve şekli ile kristallerin yakınlığından da etkilenebilmektedir. Örneğin; hidroksil iyonlarının ( $\text{OH}^-$ ) yerini fluor iyonlarının ( $\text{F}^-$ ) alması ile oluşan florapatitin asidik ortamdaki çözünürlüğü daha az, fosfat iyonlarının ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) yerini karbonat iyonlarının ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) alması ile oluşan karbonat apatitin çözünürlüğü ise hidroksiapatitten daha fazla olmaktadır. Bu durum florapatitin, hidroksiapatitten bile daha kararlı bir kristal formu olması ile açıklanmaktadır. Fosfat iyonlarının ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) yerini karbonat iyonlarının ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) alması ise daha az stabil bir form oluşturmakta ve mineyi demineralizasyona daha duyarlı hale getirmektedir. Bununla birlikte, çalışmalar, asit direnci en yüksek kalsiyum fosfat türü olan saf florapatitin bile, güçlü bir asit varlığında demineralize olabileceğini göstermiştir [21-24].

Dişler ağız boşluğuna sürdüğünde karbonat nispeten yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Erüpsiyonu takiben, mine bir olgunlaşma sürecine girmekte ve asit karşısında çözünürlüğü daha az olan florapatit kristalleri oluşmaktadır. Mine gelişimi sırasında fizyolojik sıvıda bulunan diğer elementler de mineye dahil olabilmektedir. Mine dokusunda bulunan 40'tan fazla eser element tanımlanmıştır [24, 25].

## 2.2. Diş Çürüğü

Koruyucu uygulamaların önem kazanmasıyla beraber çocuklarda diş çürüğü görülme sıklığında bir azalma olmasına rağmen, günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkeler ile bazı sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde oldukça yüksek oranlarda görülen diş çürüğü hala önemli bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır [1].

Etyolojisinde birçok faktörü barındıran enfeksiyöz bir hastalık olan diş çürüğünün oluşum mekanizması ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Günümüzde de geçerliliğini koruyan teori ise Miller'ın 1890 yılında öne sürdüğü şimiko-paraziter teoridir [26]. Miller'ın teorisine göre, oral biyofilmdeki bakterilerin diyet karbonhidratlarını fermantesi sonucu oluşan organik asitler, diş yapısındaki kristalleri dekalsifiye ederek diş dokusunda yıkıma neden olmaktadır. Multifaktöriyel bir hastalık olan diş çürüğünün oluşumu için gerekli olan 4 temel faktör ise; konak (diş sert dokusu), karyojenik bakteriler (streptokoklar, laktobasiller ve actynomycesler), diyet (karbonhidrat alımı) ve zamandır [26-28]. Buna ek olarak; biyofilm kalınlığı ve içeriği, oral sıvılardaki florid miktarı, tükürük bileşimi ve miktarı çürük sürecini etkileyen dişsel faktörler olarak, eğitim seviyesi, sosyal durum, gelir seviyesi ise dışsal faktörler olarak değerlendirilmektedir (Şekil 2.1) [29].



**Şekil 2.1.** Çürük gelişimini etkileyen faktörler [29]

Fermentasyon sonucu oluşan organik asitlerin diş dokusunda fosfat ve kalsiyum gibi mineralleri çözmesi olayına demineralizasyon, bu süreçte çözünen iyonların diş yüzeyinde tekrar birikmesi ile demineralizasyonun geri döndürülmesi olayına ise remineralizasyon denilmektedir. Normal şartlar altında ağız içerisinde bu olaylar bir denge içerisinde meydana gelmektedir. Diyetle sık karbonhidrat alımı, yüksek mikroorganizmal aktivite gibi sebepler dengenin demineralizasyon yönüne kaymasına neden olmakta ve bu durum diş çürüğü ile sonuçlanmaktadır. Plak bakterileri, karbonhidrat alım sıklığı, diş fırçalama alışkanlıkları, tükürük hızı ve tamponlama özellikleri, fluorür kullanımı gibi etmenler dengeyi etkileyen faktörler arasındadır [28, 30].

Erüpsiyondan hemen sonra en yüksek olan asit ataklarına karşı duyarlılık; mine yüzeyinin ağız ortamıyla sürekli reaksiyonu sonucu yaş ile birlikte azalma eğilimi göstermektedir. Çürük süreci, zamanla mineyi asit ataklarına karşı daha dirençli hale getiren tekrarlayan demineralizasyon ve remineralizasyon epizodlarını içermektedir. Kısmen demineralize olmuş mine, zamanla asit ataklarına daha dirençli olan florür ile remineralize edilmektedir [31].

### 2.2.1. Mine çürüğü ve klinik özellikleri

Ortam pH'nın kritik pH kabul edilen 5.5'in altına indiği durumlarda; asiditenin tamponlanması için diş sert dokusundaki kalsiyum, fosfat gibi mineraller çözünerek plak içerisine geçmekte, denge sağlanamayıp çözünme devam ettiğinde başlangıç çürüğü meydana gelmektedir. Bu safhada mine yüzeyinde florapatit birikirken yüzey altında mineral kaybı gözlenmektedir. Bu nedenle lezyon yüzeyinde sağlam mineye yakın derecede sertlik izlenmektedir. Yüzeyin bozulmadığı bu lezyon mine ile sınırlı kalmaktadır. Bu lezyonlara sebep olan bakteri, fermente olabilen karbohidratlardan hızlı olarak asit üretebilme özelliğine sahip olan *S. mutans*'tır [32].

Klinik muayene sırasında kurutulduğunda; tebeşirimsi beyaz opak olarak görülen, yüzey ıslak olduğunda ise tespit edilemeyen başlangıç çürük lezyonları; beyaz nokta lezyonu (white spot lesion) olarak da adlandırılmaktadır. Demineralizasyon ile meydana gelen mineral kaybı minenin optik özelliklerini değiştirerek ışığı daha az yansıtmasına neden olmaktadır ve bunun sonucunda lezyonlar opak beyaz bir görüntü almaktadır [32]. Başlangıç lezyonları ile hipokalsifiye mine defektlerinin ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Hava spreyi ile kurutulduğunda; başlangıçta nemliyken fark edilmeyen başlangıç çürük lezyonları opak görüntü alırken, minedeki hipokalsifiye alanlar yüzeyin nemli veya kuru olmasından etkilenmeksizin opak görüntüye sahiptirler. Ayrıca başlangıç çürük lezyonlarının olduğu alanlarda sıklıkla plak birikimi gözlenirken hipokalsifiye bölgelerde plak birikimine rastlanmamaktadır [33].

Viridans streptokokların enzimatik aktiviteleri sonrasında levan (polisakkaritler), dekstran veya sükroz (disakkarit) oluşabilmektedir. Plagın diş yüzeyine, plak içerisindeki bakterilerin ise birbirine tutunmasını sağlayan dekstrandır. Ayrıca devam eden organik asit oluşumu sürecinde plak içerisinde tekrar metabolize olabilmektedirler [34].

Histolojik olarak incelendiğinde başlangıç lezyonlarında mineral kaybının ilk görüldüğü alanların prizma merkezleri olduğu bildirilmiştir [35]. Başlangıç mine lezyonları apeksi dentine doğru olan konik şekilli lezyonlardır. Mine çürüğünün; saydam bölge, lezyon gövdesi, karanlık bölge ve yüzey bölgesi olmak üzere dört alandan oluştuğu gösterilmiştir [36]. Yüzey bölgesi sağlam mineye yakın sertliktedir ve bu bölgede

minerallerin karşılıklı difüzyonu gerçekleşmektedir. Hem yüzey tabakası altındaki kalsiyum ve fosfat hem de ağız ortamındaki florür bu tabakaya difüze olduğundan bu yüzey asit ataklarına karşı daha fazla direnç göstermektedir. Yüzey bölgesinin altında bulunan lezyon gövdesindeki mineral kaybı % 30-60 arasında görülmektedir. Polarize ışık mikroskopundaki görüntüsü sebebiyle karanlık bölge adı verilen tabaka lezyon gövdesinin altında yer almakta ve bu bölgedeki mineral kaybı lezyon gövdesine kıyasla daha az olmaktadır. En alt tabaka olan saydam bölgede gözlenen mineral kaybı ise yüzey bölgesi ile benzer şekilde olmaktadır [37].

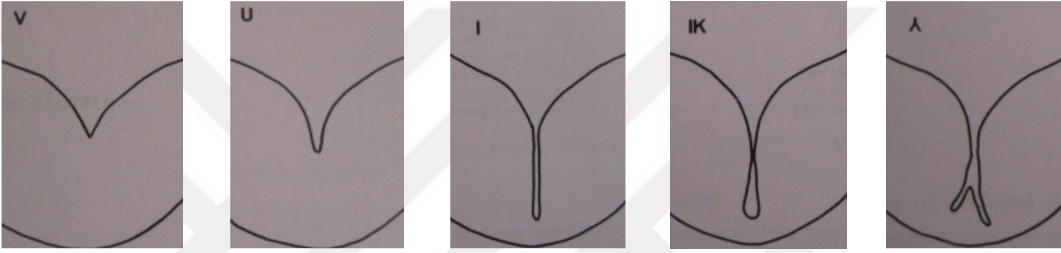
Başlangıç mine lezyonları, prizmaların orijinal kristal yapılarının bozulmadığı yani kavitasyonun olmadığı durumlarda remineralize olarak tamir olabilme potansiyeline sahiptir. Prizma içerisinde bulunan kristal yüzeyleri remineralizasyon başlangıç bölgeleri olarak davranmakta, tükürük içerisinde bulunan kalsiyum ve fosfat iyonları yüzeyden penetre olarak lezyon içindeki bu kristal yüzeylerine çökmektedir. Remineralizasyon sürecinin başlayabilmesi için ortam pH'sının 5.5'in üzerinde olması gerekmektedir [32, 38, 39].

Remineralizasyon sonrası oluşan kristaller incelendiğinde, yeni kristallerin sağlam minedekilere kıyasla daha büyük olup daha fazla mineral içerdiği ancak kristal yapılarının sağlam minedekiler kadar düzenli olmadığı, dizilimlerinin rastgele ve dağınık olduğu görülmüştür [40].

### **2.2.2. Pit ve fissür morfolojisi ile oklüzal yüzey çürükleri**

Pit ve fissürlerin morfolojisi; oklüzal yüzeylerin çürük oluşumuna yatkınlığı ile ilişkili bulunmuş ve bu nedenle morfolojilerinin ayrıntılı bir sınıflaması yapılmıştır[41]. Oklüzal yüzeylerdeki fissür morfolojileri Şekil 2.2'de şematik olarak gösterilmiştir [41]. Oklüzal yüzey morfolojisi diştten dişe ve kişiden kişiye değişmekle beraber basitleştirmek adına başlıca iki farklı tip fissür tanımlanmıştır. Bunlardan ilki sığ ve geniş "V" şeklinde fissürler olup, bu formdaki fissürlerin kendine kendine temizlenme şansı ile çürüğe direnci daha yüksek olmaktadır. İkincisi ise derin ve dar "I" şeklinde fissürlerdir. Bu tipteki fissürlerin girişleri fazlasıyla dar bir yarık şeklinde olup tabanı mine dentin birleşimine

doğru genişleyerek uzanmaktadır. Derin ve dar fissürlerde tükürüğün temizleyici etkisi yetersiz kalmakta ve aynı zamanda fırça kılları da fissürün derinlerine ulaşamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı çürüğe yatkın olan bu formdaki fissürler ayrıca plak retansiyonu için korunaklı bir alan oluşturmakta ve altındaki dentine uzanan pek çok farklı dallanmaları da içerebilmektedir. Sığ fissürlerin tabanında 1,5- 2 mm kalınlığında mine bulunabilirken, derin fissürlerde bu kalınlık 0,2 mm'ye kadar inebilmektedir. Çürüğe hassasiyeti yüksek olan mine dentin birleşim bölgesi ve dentine kadar ulaşan fissür derinliği; bu bölgelerde oluşan çürüğün hızla ilerlemesine sebebiyet vermektedir [41-43]



**Şekil 2.2.** Fissür morfolojilerinin sınıflandırılması [41]

Eskiden inanıldığı gibi aksine bu bölgede gelişen çürüklerin fissürün tabanında değil, fissür duvarlarını oluşturan eğimli yüzeylerde başladığı gösterilmiştir. Pit ve fissürlerde bulunan organik birikintiler fissür tabanında asit ataklarına karşı bir bariyer oluşturmaktadır. Lezyon gelişiminin ilk belirtileri fissür ağızlarında izlenmekte ve tüberkül eğimlerinde iki bağımsız lezyon olarak ilerledikten sonra fissür tabanında birleşerek tek lezyon oluşturmaktadır. Çürüğe hassasiyeti yüksek olan fissür tabanındaki mineye ulaşan çürük lezyonu mine dentin birleşimi boyunca ilerlemeye devam etmektedir. Lezyonun gelişim hızı tabanda bulunan minenin kalınlığı ve fissür morfolojisi ile ilişkili olmaktadır. Ayrıca düz yüzeylerden farklı olarak pit ve fissür tabanında mine kalınlığının az olması veya tabanın direkt dentin içerisinde sonlanması, floridin bu yüzeyleri çürükten koruma etkisinin daha az olmasına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra plak ve diyet kontrolü uygulaması da okluzal yüzeyleri çürükten korumada düz yüzeylerde olduğu kadar etkili bulunmamıştır. Bu farklılığın nedeni olarak pit ve fissürlerin plak ve bakteri retansiyonuna elverişli, kompleks morfolojileri gösterilmiştir [43].

### 2.3.Minimal İnvaziv Diş Hekimliğinde Çürük Yönetimi

Çürük tedavisinde geleneksel yaklaşım, etkilenen dokunun tümünün cerrahi olarak uzaklaştırılıp kalan dokunun restorasyonu ile dişin devamlılığının sağlanması prensibine dayanmaktadır [44]. Günümüzde ise, bu yaklaşımdan uzaklaşıp minimum müdahale prensibi benimsenmiştir. Kavite oluşmamış başlangıç lezyonlarının ilerlemesinin durdurulması, dişin fonksiyonunun ve sağlamlığının korunması remineralizasyon sayesinde mümkün olduğundan bu güncel felsefe gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Bu doğrultuda yeni ve yüksek etkili materyaller ile tekniklere yönelik araştırmalar artmaktadır [45]. Minimal invaziv diş hekimliğinin amacı, hasta için konforun maksimum olduğu ve minimum doku kaybına neden olacak en az girişimsel olan tedavinin planlanmasıdır. Temel prensipleri; koruma, çürüğün erken teşhisi ve erken müdahale olan minimal invaziv diş hekimliği, diş çürüklerine geleneksel müdahale yerine remineralizasyonu ve daha az girişimsel yöntemleri savunmaktadır. Hastalığın ilerlemesi durdurularak ya da süreç tersine döndürülerek, dişlerin estetiğinin, sağlamlığının ve fonksiyonunun iyileştirilmesi ve devam ettirilmesi sağlanmaktadır [46, 47].

Biyofilm yönetiminin yapılabilmesi çürük yönetiminde oldukça önemlidir [46, 47]. Çürükten etkilenmiş olan diş dokuları restoratif materyal ile hermetik olarak örtüldüğünde, lezyon içerisinde bulunan bakterilerin besin kaynaklarından izole olacağı ve sonucunda çürük gelişiminin duracağı bilinmektedir [48]. Günümüzde benimsediğimiz modern çürük yönetiminin 3 ana amacı bulunmaktadır [49]:

1. Plak kontrolü sağlanarak çürük sürecinin yönetimi
2. Pulpa-dentin kompleksinin korunması
3. Estetik ve fonksiyonel devamlılığın sağlanması

Böylece doğal diş dokusunun korunmasını sağlayan bu felsefe sunduğu minimal invaziv tedavi seçenekleri sayesinde hasta endişesini de en aza indirmektedir. Bu durum özellikle çocuk hastaların davranış yönetiminde oldukça yararlı olmaktadır. Koruyucu diş hekimliğinin gelişmesi ile beraber çürük oluşumunun ve gelişiminin engellenebilmesi için en etkin ve uygun materyalleri ile yöntemleri bulabilmek adına sürekli olarak araştırmalar devam etmektedir [50, 51].

### 2.3.1. Kavitasjonsuz çürük lezyonlarında tedavi planlaması

Kavitasjonsuz mine çürüklerini dişlerin okluzal veya düz yüzeylerinde görmek mümkündür. Bu lezyonların varlığında tedavi planlaması yapılırken çürüğün aktifliği, derinliği ve çocuğun çürük risk düzeyi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Çocuklarda ve gençlerde kavitasyon oluşmamış başlangıç lezyonları varlığında Avrupa Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (EAPD)'nin önerisi de girişimsel olmayan yöntemlerin kullanılmasıdır [49]:

- Biyofilm yönetiminin günlük olarak yapılması
- Fluorid içeren ajanların evde ve profesyonel kullanımı
- Fluoride ek farklı remineralizasyon ajanlarının kullanımı
- Diyet düzenlemesi

Lezyonun kontrol altında olduğunu gösteren inaktif çürüklerin varlığında bu durumun sürdürülebilmesi için hasta motivasyonu ve düzenli takipler yeterli olurken, aktif lezyonlar için farklı minimal invaziv tedavi seçenekleri önerilmektedir. Ailerin ya da çocukların ağız hijyeni ve diyet kontrolünü sağlamada yetersiz kaldığı durumlarda aktif çürük lezyonları ile sıklıkla karşılaşmaktadır. Eğer çocuk ve ailesinin kooperasyonu sağlanabilirse yüksek bir oral hijyen motivasyonu ve karyojenik diyetin kısıtlanması ile aktif lezyonların durdurulması mümkün olmaktadır [3, 52]. Bunun yanı sıra, dişin etkilenen yüzeyi, çocuğun yaşı, çocuğun çürük risk grubu, aile ve çocuğun uyumu gibi faktörler göz önünde bulundurularak evdeki uygulamaların ve değişikliklerin yanında diş hekimi tarafından uygulanacak yöntemler de tercih edilebilmektedir. Süt veya sürekli dişlerde bu lezyonlara rastladığımızda, girişimsel işlemlere ihtiyaç duyulmaksızın, plağın mekanik kontrolü (diş fırçası, diş ipi, florid içelikli macunlar ile günde en az iki defa fırçalama), nonkaryojenik diyet düzenlemesi, remineralize edici ajan ve fissür örtücü uygulamaları ile lezyonların kontrol altına alınabileceği bilinmektedir. Lezyonların girişimsel olmayan tedavisinde hedef ağız içerisinde remineralizasyona katkı sağlayacak ortamı oluşturmaktır [53].

Günlük kullanılan florid içelikli diş macunu ile kombine topikal florid ajanlarının (gargara, jel, vernik) kullanımının çürükten korunmadaki etkinliği

bildirilmiştir [54]. Çocuklarda, süt ya da sürekli dişlerin kavitasyonsuz okluzal çürük lezyonlarının gelişiminin durdurulmasında pit ve fissür örtücülerin kullanımının etkili bir uygulama olduğunu bildirilmiştir [55, 56]. Aktif ve kavitasyonsuz bu lezyonlar eğer radyografilerde görünür durumda ise yine biyofilmin mekanik temizliğinden sonra bireysel faktörler de dikkate alınarak, noninvaziv teröpatik fissür örtücü uygulaması ve düzenli radyografik takipler tercih edilebilmekte ya da farklı minimal invaziv tekniklerle tedavileri yapılabilmektedir. Bütün bu faktörler dikkate alınarak hastaya özel bireysel bir tedavi planı oluşturulmalıdır [57, 58].

#### **2.4. Pit ve Fissür Çürüklerinin Engellenmesinde ve Durdurulmasında Koruyucu Yöntemler**

Çocuklarda süt ve daimi dişlerin okluzal yüzeylerinde görülen çürük lezyonları, toplam çürük insidansının % 85'ini oluşturmakta ve ilerleyen süreçte girişimsel tedavilere ihtiyaç doğurmaktadır. Diş çürüğünün neden olduğu ağrı, enfeksiyon ve fonksiyon kaybı çocukların beslenmelerinde, psikolojilerinde ve sosyal yaşamlarında olumsuz etki göstererek yaşam kalitelerini düşürmektedir [1].

Diş çürüğü gelişiminin, ciddi sosyal ve ekonomomik sorunlara yol açması koruyucu uygulamaların önemini göstermektedir. Ayrıca geleneksel yöntemlere kıyasla, koruyucu uygulamaların daha basit, daha ucuz ve daha tolere edilebilir olması çocuk diş hekimliği için de bir avantaj oluşturmaktadır [59]. Günümüzde de diş hekimliği uygulamaları; çürük lezyonlarının tedavisinden çok koruyucu uygulamalara, çürük riskinin azaltılmasına, çürük lezyonunun erken aşamalarında teşhis edilerek durdurulmasına ya da sürecin geri çevrilmesine ve doğal diş yapısının korunmasına odaklanmaktadır [45, 60]. Plak kontrolüne yönelik yaklaşımlar koruyucu uygulamaların temelini oluşturmaktadır. Bu amaçla çürük gelişimine neden olan faktörlerden bir veya daha fazlasının değiştirilmesi, olumlu hale dönüştürülmesi için uygulamalar yapılmaktadır. Mekanik ve kimyasal yöntemler ile plak kontrolü sağlanabilmektedir. Hasta eğitimi verilerek ve motivasyonu sağlanarak oral hijyen alışkanlıklarının iyileştirilmesi çürüklere karşı korunmada birinci ve en önemli adımdır. Oral hijyen alışkanlıklarının geliştirilmesinin yanı sıra diyet düzenlemesi, florid ajanlarının

uygulanması, şeker alkoller, sakızlar, probiyotikler, biyoaktif cam içeren uygulamalar, CPP-ACP içeren ajanların kullanımı ve pit ve fissür örtücü uygulaması tek başlarına ya da beraber olarak çürüklerin önlenmesi amacı ile günümüzde kullandığımız yöntemler arasında sayılmaktadır [61-64].

#### 2.4.1. Oral hijyen alışkanlıklarının iyileştirilmesi

Ağız ortamında demineralizasyon- remineralizasyon ve biyofilm oluşumu sürekli olarak devam eden süreçlerdir. Biyofilm yönetiminin ve mikrobiyal kontrolün yapılması, çürük sürecinin önüne geçilmesinde en kritik basamakları oluşturmaktadır. Çocuklara ve ebeveynlerine oral hijyen alışkanlıkları konusunda eğitim verilmeli, çürük oluşumunun dental plak ile olan ilişkisi anlatılarak hasta motivasyonu artırılmalıdır. Ebeveynlerden bebeğe *S. mutans* geçişinin önüne geçilmesi konusunda dikkat edilmesi gerekenler ve bebeğin ilk dişinin sürmesi ile beraber düzenli diş hekimi kontrollerinin önemi hakkında aileler bilgilendirilmelidir [65, 66].

Dental plağın uzaklaştırılmasında en yaygın uygulama olan mekanik kontrol, diş fırçası, diş ipi ve florid içerikli macunlar tercih edilerek yapılmaktadır. Bireyin kendi yapabileceği en etkin çürükten korunma ve plak kontrolü uygulaması günde en az iki kez florid içerikli diş macunları ile fırçalama ve diş ipi kullanımıdır. Bu sayede dental plak kontrolü sağlanarak yeni çürük lezyonları oluşmasının önüne geçmek mümkün olmaktadır [67]. Yeni süren sürekli birinci molar dişleri olan çocuklar ile yapılmış bir çalışmada günde iki kez fırçalayanlara kıyasla bir ya da daha az fırçalama yapan çocuklarda %64 daha fazla çürük oluşumu görülmüştür [68]. Uygun ve düzenli şekilde yapılan mekanik plak kontrolü sonucunda demineralize yüzeylerin remineralizasyonu için de uygun ağız içi ortam sağlanabilmektedir. Aktif çürük lezyonlarının da oral hijyenin iyileştirilmesi ve florid içerikli macunların kullanımı sonucu kontrol altına alınabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur [69, 70].

Ancak pit ve fissürlerin kompleks morfolojileri ve çocukların ince motor becerilerinin gelişiminin tamamlanmamış olması nedeniyle bu alanlardaki plağın uzaklaştırılmasının düz yüzeylerdeki kadar etkili olamadığı bilinmektedir. Her çocuk için değişebilmekle birlikte kendi başlarına fırçalamaya başlama yaşı için 7-8 yaş

önerilmektedir. Bu faktörler sonucunda okluzal yüzeylerdeki çürük lezyonlarını önlenmesinde, durdurulmasında sadece diş fırçalama yetersiz kalabilmektedir [70]. Yapılan bir çalışmada oral hijyen eğitimi almış 179 adet 6 yaşındaki çocuk 24 ay boyunca takip edilmiş ve pit ve fissür çürükleri tespit edilerek DMFT skoru 0,3 olarak bildirilmiştir[71].

#### 2.4.2. Diyetin düzenlenmesi

Diyetle alınan fermente olabilen karbonhidratların çürük oluşturma potansiyelleri; karbonhidratın tipi, diyetteki sıklığı ve tüketim miktarı, besinlerin fiziksel ve kimyasal yapısı (katı ya da sıvı formda olması, çözünürlüğü, pH'ı, tükürük uyarıcı etkisi, tamponlama kapasitesi) ve besinlerin karbonhidrat haricindeki içerikleri gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Örneğin; besinlerin yapısında bulunan katı ve sıvı yağlar bakteri metabolizmasını etkileyerek karyostatik özellik göstermektedirler. Ayrıca yağlar hem diş yüzeylerini hem de bakteri plağını tabaka gibi kaplayarak fiziksel bir bariyer de oluşturmaktadırlar. Yapısında protein, kalsiyum, fosfat veya flor bulunduran besinler de karyostatik etki göstermektedirler. Yüksek oranda protein, kalsiyum ve fosfat, minimum düzeyde karbonhidrat ve orta seviyede yağ içeren ve pH'ı 6'dan yüksek olan süt, yumurta, peynir, et, fıstık gibi gıdalar karyostatik etkili gıdalardandır. Bunlara ek olarak rafine edilmemiş tahıllar, gıda içerisindeki bazı mineraller, çay ve kakao gibi besinler de kimyasal özellikleri nedeniyle karyostatik özelliğe sahip bulunmaktadır. Şeker alkollerinin tüketimi ise tükürük ve plak içerisindeki *S. mutans* sayısını azaltmakta, tükürük tamponlama kapasitesi ile biyofilmin pH'sını ise arttırmaktadır [72, 73].

Besinlerin fiziksel yapısı, ağız içerisinde kalma sürelerini etkilemesi nedeniyle karyojenik potansiyeli belirleyen en önemli faktörlerdendir. Buna bağlı olarak değişen fiziksel formlar farklı karyojenik etkiye sahip olabilmektedir. Örneğin; dişler üzerine yapışabilen ve çözünmesi uzun sürdüğü için ağız içi bulunma süresi artan besinlerin karyojenik etkileri de yüksek olmaktadır. Sıvı formdaki karbonhidrat içeren besinler ise ağız ortamından daha hızlı uzaklaştırıldığından karyojeniteleri daha düşük olmaktadır. Tüketilen besinlerin yapısının sert ve lifli olması ise çiğnemeyi artırıp tükürük uyarıcı etkiye sebep olarak çürük oluşum potansiyelini azaltmaktadır. Örneğin elma,havuç,

kereviz ve yer fıstığı gibi yiyecekler hem mekanik temizliğe yardımcı olmakta hem de tükürük akış hızını uyararak çürüğe karşı koruyucu rol oynamaktadırlar [72].

Bireyin diyet alışkanlıkları tespit edilip, yanlışlar konusunda bilgilendirilerek gerekli değişiklikler planlamalıdır. Karyojenitesi düşük, besleyiciliği yüksek diyet alışkanlıklarının kazandırılması oldukça önemlidir. Karbonhidratların miktarından çok tüketim zamanı ve alınma sıklığı çürük oluşumunda etkili olmaktadır. Özellikle gece beslenmesi çürük riskini arttıran önemli bir faktördür. Sık sık ara öğün yapmak yerine karyojenik etkisi olan besinlerin ana öğünlerin hemen ardından alınması önerilmiştir. Ana öğünlere önem verilerek ara öğünlere duyulan ihtiyaç azaltılmalıdır. Ara öğünlerde ise plak pH'sını düşürmeyecek, mekanik temizliğe yardımcı karyostatik gıdalar tercih edilmelidir. Ara öğünlerde günde üçten sık şekerli besin ya da içecek alımının yüksek çürük riskine sebep olduğu bilinmektedir. Karyojenik gıdalar ile beraber karyostatik gıdaların tüketimi karyojeniteyi azalttığı için karbonhidratların proteinler ile kombine tüketimi önerilmektedir. Yemek sonrası diş fırçalama mümkün olmayacaksa ağız içerisinde su ile çalkalanması tavsiye edilmektedir [74].

#### **2.4.3. Fluorid içerikli ajanların kullanımı**

Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyon sayesinde girişimsel olmayan tedavisi koruyucu diş hekimliğinde büyük bir ilerlemedir [75]. Çürüğü önleyici ve durdurucu etkisi sayesinde koruyucu diş hekimliğinde büyük bir yeri olan fluor, bir halojen grubu elementidir. Uzun yıllardan beri hem sistemik hem de topikal uygulamaları ile florid içerikli ajanların kullanımı koruyucu diş hekimliğinde en sık başvuru olan yöntem olmuş, zamanla yapılan çalışmalar sonucunda sistemik uygulamaların yerini daha etkin sonuçları olduğu anlaşılan topikal uygulamalar almıştır [76, 77]. Yapılan birçok sistematik derleme; çürükten korunmada ve çürüğün gelişimini durdurmada fluoru altın standart olarak bildirmiştir [78-81]. Remineralizasyonu teşvik etmesi ve demineralizasyonu durdurmasının yanı sıra bakteri metabolizmasını etkileyerek antibakteriyal etki gösterdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ağız içerisinde iyon şeklinde bulunan fluor; tükürük, plak sıvısı gibi ağız içi sıvılarda bulunduğu sürece etkilerini lokal olarak göstermeye devam etmektedir [76, 82, 83]. Sistemik ya da topikal

kullanımlar için farklı florid içerikli ajanlar bulunmaktadır. Flor tabletleri, damlalar, içme suyu, süt ve tuzlara florid eklenmesi sistemik florid uygulamalarına örnektir. Florid içerikli macunlar, jeller, gargaralar, vernikler ve solüsyonlar ise topikal florid uygulama yöntemlerindendir [84].

Ancak minenin içeriğindeki flor oranının yüksek olmasının çürük oluşumunu engellemede tek başına yeterli olmadığı yapılan araştırmalar sonucunda bilinmektedir [85, 86]. Yapılan bir çalışmada fluorapatit oranı %75'ten çok olan köpek balığı dişleri kullanılmış ve mine yapısında bağlı bulunan florun mine demineralizasyonunu engellemede tek başına yeterli olmadığı, günlük yapılan topikal uygulamalar sonucu ortamda düşük dozlarda bulunan florun kuvvetli bağlı fluordan daha etkili olduğu gösterilmiştir [85-87].

İdeal bir remineralizasyon ajanından beklenen özellikler; lezyon derinine difüze olabilmesi, ortamdaki kalsiyum ve fosfatı lezyon içerisine taşıyabilmesi ve tükürüğün remineralize edici etkisini güçlendirici özellikte olmasıdır [88]. Florid içerikli ajanların; beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonundaki yerleri oldukça önemli olsa da bu ajanlar remineralize edici etkilerini kalsiyum ve fosfat iyonlarının varlığında gösterebilmekte ve yalnızca lezyonun yüzey bölgesinde yani dişin dış yüzeyinin yaklaşık 30 µm'sinde etkili olmaktadır [39, 89]. Bunun sonucunda lezyonun üst tabakasındaki poröz minenin remineralizasyonu sağlanırken, mine porları bloke olmakta ve lezyon gövdesinin remineralizasyonu gerçekleşmemektedir. Yüksek konsantrasyondaki florid iyonlarının mine yüzeyinde hipermineralizasyon oluşturarak kalsiyum ve fosfat iyonlarının lezyon gövdesine penetrasyonuna engel olması durumu laminasyon olarak adlandırılmaktadır. Bu durum başlangıç çürüklerinde florid içerikli ajanların kullanımıyla ilgili bir endişe oluşturmaktadır [90, 91]. Bir başka düşündüren durum ise, florid içerikli macunların kullanımına rağmen sabit bir eğriyle devam etmekte olan hatta gelişmekte olan bazı ülkelerde yükselişte olan çürük oranlarıdır. İşlenmiş, yüksek karbonhidrat içerikli gıda tüketimindeki artışın floridlerin koruyucu etkisini kısıtlaması bu durumun nedeni olarak düşünülmektedir. Fizyolojik ağız ortamında normal koşullarda floridlerin ve tükürüğün remineralizasyon için yeterli olduğu, yüksek karyojenik ağız ortamında ise yetersiz kaldıkları belirtilmektedir [91, 92]. Florid içerikli ajanların başka remineralize edici ajanlar ile beraber kullanımının koruyucu etkiyi arttırdığı bildirilmiştir

[93-96]. Fluoridler ile ilgili olası endişelerin azaltılması, fluoridlerin etkinliğinin artırılması ve remineralizasyon sürecindeki eksikliklerin iyileştirilmesi amacıyla yeni yöntemler ve materyaller geliştirilmektedir. Geleneksel restorasyonlara duyulan ihtiyacı azaltan ve diş bütünlüğünün korunmasına imkan veren bu sistemler lezyonun rejenerasyonu ile remineralizasyon sağlamakta ya da yüzey altındaki lezyonun da remineralizasyonuna olanak tanımaktadır. Bu amaçla sürekli çalışmalar yapılmakta ve daha fazla uzun süreli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır [97].

#### **2.4.4. Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP) içerikli ajanların kullanımı**

Kazein fosfopeptidler, süt proteinin %80'ini oluşturmakta olan kazeinden elde edilmektedirler. CPP-ACP içerikli ajanlar, minenin remineralizasyonunu teşvik ederken demineralizasyonunu azaltmaktadırlar. CPP-ACP, kazein fosfopeptidlerin alkali ortam koşullarında kalsiyum fosfat ile bileşik oluşturması sonucu meydana gelmektedir. Dental plağa penetre olan CPP-ACP, asidik koşullarda ayrışarak plağı doymun hale getirmekte ve plakta serbestleşen kalsiyum ve fosfatı bağlayarak demineralizasyonu engelleyip remineralizasyonu arttırmaktadır. Aynı zamanda CPP-ACP; bakterilerin diş yüzeyine kolonize olmasını engellemekte ve antibakteriyal etki göstererek *S. mutans* sayısını düşürmektedir [98, 99].

Sakız, pastil, gargara, diş macunu gibi materyallerin içerisine CPP-ACP katılarak remineralizasyon yeteneklerinin incelendiği pek çok çalışma bulunmaktadır [96, 99-102]. %10 CPP-ACP içerikli bir ürün (Tooth Mousse, GC, Leuven, Belgium) ile plasebo ürünün 12 hafta süresince karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, CPP-ACP içerikli ürünün başlangıç mine lezyonlarında %31 oranında azalma sağladığı bildirilmiştir [103]. İçeriğine CPP-ACP eklenmiş sakızlar kullanılarak yapılan bir çalışma, kullanım sonucunda başlangıç mine lezyonlarının derinliğinin azalıp mineral içeriğinin önemli derecede arttığını göstermiştir [104]. 2014 yılında Mehta ve ark. yaptıkları çalışmada, biyoaktif cam (Novamin/ kalsiyum-sodyum-fosfosilikat) içerikli macunlar ve CPP-ACP içerikli macunların remineralizasyon yeteneklerini incelemişler ve biyoaktif cam içerikli macunların başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonunda daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir [105]. CPP-ACP içeren fissür örtücülerin başlangıç mine çürüklerine

etkisinin incelendiği bir çalışmada, cam iyonomer esaslı fissür örtücülere eklenen CPP-ACP' nin demineralizasyonu durdurup remineralizasyon sağladığı gösterilmiştir [106].

#### **2.4.5. Kendiliğinden birleşen peptit P11-4 sistemlerinin kullanımı**

Mine matriks proteinlerini taklit eden kendiliğinden birleşen peptit P11-4, başlangıç mine çürüğünün yüzey altı bölgesinde kendiliğinden 3 boyutlu yapı iskeleleri oluşturarak hidroksiapatit kristallerinin rejenerasyonuna destek olabilmektedir. Azalan pH, mevcut katyonlar ve değişen diğer çevresel faktörler kendiliğinden birleşmenin meydana gelmesinde rol oynamaktadır [107].

Kendiliğinden birleşen peptit sistemlerinin florid içerikli ajanlar ile kombine kullanımının basit, güvenli ve etkin bir koruyucu tedavi olduğu bildirilmiştir [108]. Yapılmış olan başka çalışmalarda; yüzey altı lezyon bölgelerinde doğal yapıya benzer şekilde remineralizasyona olanak sağlaması nedeniyle bu peptitlerin kullanımı önerilmekte, başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda etkin bir ajan olabileceği belirtilmektedir [109-111].

Alkilzy ve ark., okluzal yüzeylerinde aktif erken çürük lezyonları bulunan sürme aşamasındaki daimi birinci molar dişleri olan 70 hasta ile yaptıkları klinik çalışma sonucunda; floridler ile kombine kendiliğinden birleşen peptit P11-4 kullanımının erken çürük lezyonları için basit, güvenli ve etkili bir girişimsel olmayan tedavi seçeneği olduğunu savunmuşlardır [108].

#### **2.4.6. Sakızlar**

Şekersiz sakızların çiğnenmesi; tükürük akış hızını stimüle ederek ve mekanik plak kontrolü sağlayarak koruyucu etki göstermektedir. Artan tükürük akışı ile biyofilm pH'sı yükselmektedir. Özellikle öğün sonralarında 30 dakika kadar şekersiz sakız kullanımının remineralizasyona olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir [47]. Ayrıca sakızlar ksilitol, sorbitol gibi bakteriostatik içerikler için de taşıyıcı görevi görmektedir. Bu sayede de remineralizasyona katkı sağlamaktadırlar [112]. Şekersiz sakız kullanımının bu olumlu etkileri; ksilitol, sorbitol gibi şeker alkollerinin yanı sıra CPP- ACP, florid, klorheksidin, kitosan gibi bazı maddelerin de sakızlara ilave edilerek kullanabileceği

fikrini doğurmuş ve bu yönde çalışmalar yapılmıştır [113]. CPP-ACP ilave edilmiş sakızların yüzey altı mine lezyonlarının remineralizasyonuna olumlu katkıları ve ara yüz lezyonlarının ilerlemesini durdurucu etkileri yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [114, 115].

Şekersiz sakızların çiğnenmesinin ağız bakımına yararları, Avrupa Komisyonu ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi gibi düzenleyici kurumların yanı sıra FDI Dünya Diş Hekimleri Federasyonu, Birleşik Krallık Ağız Sağlığı Vakfı ve dünya çapında çok sayıda diğer ulusal dişhekimliği birlikleri tarafından tanınmakta ve desteklenmektedir [112].

#### **2.4.7. Antimikrobiyal ajanların kullanımı**

Antimikrobiyal ajanlar, çürük riski yüksek çocuk hastalarda fırçalama ile yapılan mekanik plak kontrolüne ek olarak kullanılabilir. Kimyasal plak kontrolünde; geniş spektrumlu ve yüksek konsantrasyonlarda bakterisit etki gösteren, en etkili ve en sık tercih edilen ajanlar klorheksidin glukonat içerikli ajanlardır. Yavaş salınımlı bir ajan olan klorheksidin 12-24 saat süresince etkisini sürdürebilmektedir. Klorheksidin içeren gargara, diş macunu ve vernikler bulunmaktadır [116].

Wyatt ve ark.'nın gerçekleştirdiği 2 yıl süren klinik çalışmanın sonucunda; çürük oluşumunu engellemede günlük %2'lik NaF gargarasının klorheksidinden daha başarılı olduğu gösterilmiş, klorheksidin etkisini yalnızca *S. mutans* sayısını azaltarak gösterirken floridlerin ek olarak remineralizasyona da yardımcı olmaları bu sonucun nedeni olarak bildirilmiştir [117].

Bazı araştırmacılar henüz sürmesini tamamlamamış nem izolasyonunun sağlanamadığı ve bu nedenle rezin esaslı fissür örtücülerin kullanılmadığı dişlerde sürme tamamlanana kadar klorheksidin verniklerin kullanımını önermektedirler. Bu uygulama ile fissürlerdeki bakteri retansiyonunun azalacağı bildirilmektedir [118].

Povidon iyot çocuklarda hem streptokoklara hem de laktobasillere karşı etki gösteren bir antimikrobiyal ajandır. 12- 19 aylık bebekler ile yapılan bir çalışmada 2 aylık periyotlar ile %10'luk povidin iyot uygulaması yapılan bebeklerin hiçbirinde başlangıç

lezyonları görülmezken kontrol grubundaki %31 oranında başlangıç lezyonuna rastlanmıştır [119].

Kitinin N-deasetilasyonu sonucu meydana gelen doğal bir polisakkarit olan kitosanın da antibakteriyal etkinliği bulunmaktadır. *S. mutans*, *A. actinomycetemcomitans* ve *P. gingivalis* üzerinde antibakteriyel etki göstermektedir. Yapılan bir çalışmada klorheksidin ve kitosan kombine kullanımının antiplak etkiyi arttırdığı bildirilmiştir [120]. Olumlu özelliklerinin yanında, diş macunu ve gargara formülasyonlarına uyumsuz olması nedeni ile kullanımları hala sınırlı kalmaktadır [121].

#### **2.4.8. Pit ve fissür örtücü uygulamaları**

Uzun yıllar önce ortaya atılan pit ve fissürlerin örtülmesi fikri için günümüze kadar çeşitli materyaller geliştirilip kullanılmıştır. Hunter 18. yüzyıl başlarında okluzal yüzeylerin uygun bir materyalle kapatılması sonucunda çürüklerin azaltılabileceği fikrini öne sürmüştür [122]. Bu konuyla ilgili bilinen ilk çalışma 1895 yılında Wilson tarafından çürükten korumak amacıyla fissürlere çinko fosfat siman yerleştirilmesidir [123]. Fissür çürüklerinden korunmak için Hyatt ise, 1923 yılında pit ve fissürlerin mekanik hazırlık yapılmaksının amalgam ile örtülmesini önermiştir [124]. 1929 yılında Bödecker fissürlerin mekanik olarak genişletilerek temizlenebilir yüzeyler oluşturulmasını önermiştir [125]. Sonraki yıllarda fissürlere amonyak ve gümüş nitrat uygulaması, çinko klorür uygulaması gibi fikirler ortaya atılmış ancak bu uygulamalar da istenildiği kadar başarılı olamamıştır [126, 127].

1967 yılında Cueto ve Buonocure, fosforik asit ile minede oluşturulan mikroboşluklar sayesinde rezin materyalin penetrasyonunun artacağını göstermişler ve buna dayanarak asitledikleri okluzal mine yüzeylerine siyonoakrilat yerleştirerek klinik uygulamalara başlamışlardır [128, 129]. Ancak; uygulama zorluğu, oral mukoza ve deride meydana getirdikleri toksik etkiler, nemli ortamlarda gösterdikleri çözünme ve düşük bağlanma kuvveti gibi olumsuz özellikleri nedeniyle siyonoakrilatların kullanımından vazgeçilmiştir [130-133]. Poliüretan türevleri ve polikarboksilat simanlar da fissür örtücü

materyali olarak denenmiş fakat penetrasyonu sınırlayan yüksek viskoziteleri ve düşük aşınma dirençleri sebebiyle başarılı olamamışlardır [130, 134].

Cam iyonomer simanların fissür örtücü materyali olarak ilk defa uygulanması Mc Lean ve Wilson tarafından gerçekleştirilmiştir [135]. Sonraki yıllarda cam iyonomer simanların olumsuz özelliklerini iyileştirebilmek için geliştirilen rezin modifiye cam iyonomer simanlar (RMCİS) ve poliasit modifiye kompozit rezinler (PMKR) günümüzde hala fissür örtücü materyali olarak tercih edilmektedirler [136].

1960'ların sonlarında geliştirilen bisfenol A glisidil metakrilat (Bis-GMA) rezin monomerin fissür örtücülerin içeriğinde kullanımı 1983 yılında Amerikan Diş Hekimliği Birliği (American Dental Association-ADA) tarafından onaylanmıştır [137].

Günümüzde en sık kullanılan pit ve fissür örtücü materyalleri, ışık ile ya da kimyasal olarak polimerize olabilmekte ve Bis-GMA veya üretandimetakrilat monomerleri içermektedir. Bunun yanı sıra cam iyonomer esaslı fissür örtücüler de halen tercih edilmektedir [138]. Bu materyallerin koruyucu etkinliklerinin benzer olduğu bildirilmiştir [139, 140]. Ancak rezin bazlı fissür örtücülerin çürük insidansını azaltmadaki etkinliğinin cam iyonomer simanlardan üstün olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [141]. Ayrıca cam iyonomer simanların retansiyonlarının rezin esaslı materyaller ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu da bilinmektedir [141-144]. Nem kontrolünün sağlanamadığı ve izolasyonun yeterli yapılamadığı durumlarda ise cam iyonomer esaslı örtücülerin geçici olarak kullanımı önerilmektedir [145]. Okluzal yüzey çürüklerinin önlenmesi ve durdurulmasında en çok başvuru ve en etkin koruyucu yöntem olan pit ve fissür örtücü uygulaması ile pit ve fissürlerde fiziksel bir bariyer oluşturularak bu bölgelere karyojenik bakterilerin, bakteri asitlerinin ve besin artıklarının tutunması engellenmektedir. Genel olarak fissür örtücülerin başarısının kalıcılığına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle fissür örtülerin retansiyonunun düzenli takipler ile klinik olarak değerlendirilmesi ve gerekli olduğu durumlarda uygulamanın yenilenmesi önerilmektedir [146, 147]. Yapılan bir çalışmada daimi birinci molar dişlerine fissür örtücü uygulaması yapılmış hastalar 4 sene boyunca düzenli takip edilmiş ve gerektiğinde örtücüleri yenilenmiş ve 4 senenin sonunda okluzal çürük insidansında %76.3 oranında azalma görülmüştür. Çalışmada düzenli takipler 5 sene daha devam ettirilmiş ve bu kez

fissür örtücülerde yenileme yapılmadan 9 senenin sonunda okluzal çürük insidansındaki azalmanın %65 olduğu bildirilmiştir [148]. Fissür örtücü uygulaması yapılmış dişlerin sonraki yıllarda restoratif tedavi ihtiyaçlarının uygulama yapılmamış dişlere göre daha az olduğu ve gerekli olabilecek tedavilerin daha az kapsamlı uygulamalar olduğu bildirilmektedir [149, 150].

İdeal bir pit ve fissür örtücü; biyouyumlu, uygulaması basit, fissürlere iyi penetre olabilecek derecede akışkan ve viskozitesi düşük, boyutsal stabilitesi iyi, fonksiyonel kuvvetler karşısında dayanıklı, termal ve mekanik özellikleri açısından mineye benzer olmalı ve kalıcılığını uzun süre koruyabilmelidir. Ayrıca oral ortam koşullarına dayanıklı ve çözünürlüğü az olmalı, plak, gıda artıkları ve asitlere karşı bir bariyer görevi yapabilmeli, uygulandığı bölgede remineralizasyonu destekleyebilmelidir [125, 145].

Pit ve fissür örtücülerin aynı zamanda ağız içerisindeki *S. mutans* miktarını da düşürerek pit ve fissürler harici yüzeylerde de çürük oluşumunu azalttığı bildirilmekte, bu durum *S. mutans* için korunaklı alanlar olan derin pit ve fissürlerin örtülmüş olmasına bağlanmaktadır[151]. Çürüksüz ve başlangıç çürükleri mevcut daimi dişleri olan hastalardan fissür örtücü uygulaması sonrası 4. ve 12. haftalarda alınan tükürük örneklerinin incelendiği bir çalışmada çürüksüz dişlere uygulanan fissür örtücüler sonrası tükürük *S. mutans* sayısının azaldığı, *Lactobacillus* sayısının ise değişmediği gösterilmiştir [152].

Yapılan çalışmalar ile pit ve fissürlerdeki başlangıç çürüklerinin örtülmesi sonucunda çürüğün ilerlemesinin durduğu gösterilmiştir [55]. Bir çalışmada çürük lezyonu bulunan ve bulunmayan dişlere fissür örtücü uygulaması yapılmış ve 2 yıllık takibin sonucunda aralarında klinik olarak fark bulunamadığı bildirilmiştir [153]. Klinik ve radyografik olarak görüntü veren okluzal çürüklere fissür örtücülerin uygulandığı çalışmalarda ise daha sonraki kontrollerde lezyonların ilerlemediği gösterilmiştir [154, 155].

#### 2.4.8.1. Pit ve fissür örtücü endikasyonları

Risk altında olduğu düşünülen pit ve fissürleri çürükten korumak ve sınırları minede biten çürüklerin gelişimini durdurmak amacı ile fissür örtücü uygulaması tercih edilmektedir. Radyografi ile desteklenen kapsamlı bir klinik muayenenin yanında, hastanın sosyal ve tıbbi öyküsü, beslenme ve oral bakım alışkanlıkları, geçmiş çürük öyküsü ve mevcut çürük aktivitesi gibi risk faktörleri de pit ve fissür örtücü uygulamasına karar verme aşamasında dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu faktörler; çocuğun sistemik ya da topikal florid kullanımı, *S. mutans* düzeyi, maksiller anterior dişlerdeki plak düzeyi, pit ve fissürlerin morfolojisi, mevcut çürük lezyonlarının sayısı ve durumu, ailenin sosyoekonomik durumu, uygulama yapılacak dişlerin sürme seviyesi ve aproksimal yüzeylerinin durumu olarak açılabilir [145, 156].

Fiziksel, tıbbi engeli ya da mental gelişim geriliği olan hastaların daimi ve süt dişlerinin tüm pit ve fissürlerine fissür örtücü uygulamasının gerekli olduğu bildirilmiştir [6, 145]. Ağız içerisinde aktif çürük lezyonları mevcutsa daimi molar dişlerinin bukkal fissürleri de dahil olmak üzere tüm pit ve fissürlerin örtülmesi önerilmektedir [6, 145].

Süt veya daimi dişlerinde restorasyon bulunan çocukların çürüksüz dişlerinin pit ve fissürlerinin koruyucu amaçlı örtülmesi tavsiye edilmektedir. Süt dentisyonu çürüksüz olan çocukların ise, daimi birinci molar dişlerinin düzenli olarak takip edilmesi gerekli görüldüğünde fissür örtücü uygulanması önerilmektedir. Ayrıca, aktif çürük lezyonlarının olmadığı, sadece plak retansiyonuna fazlasıyla uygun derin fissürlere sahip ve bu nedenle çürüğe direnci düşük olan dişlere de fissür örtücü uygulamasının yapılması önerilmektedir [6, 145].

Aproksimal yüzeylerde çürük varlığında ise; eğer kavite preparasyonunun sınırları pit ve fissürleri de içeriyorsa fissür örtücüye gerek olmadığı bildirilmiş, aksi durumlarda kavite sınırları dışında bulunan pit ve fissürlere de fissür örtücü uygulamasının yapılması önerilmiştir [6, 145, 157].

Bazı araştırmacılar daimi molar dişlerdeki çürük duyarlılığının erüpsiyon sonrası 2-4 sene sürdüğünü ve bu nedenle erüpsiyonun üzerinden 4 sene veya daha fazla zaman geçmesine rağmen çürük lezyonu bulunmayan dişlere fissür örtücü uygulaması

gerekmediğini savunmuşlardır [158]. Fakat pit ve fissürlerde çürük duyarlılığının sonraki yıllarda da devam ettiği kanıtlanmış ve araştırmacılar esas kriterin erüpsiyon sonrası geçen süre değil bireyin çürük risk durumu olduğunu öne sürmüşlerdir [125, 159]. Avrupa Pediatrik Dişhekimliği Birliği (EAPD) de 2004 yılında yayınladığı rehberde; sürmenin hemen sonrasındaki dönemde dişlerin çürüğe duyarlılığı en fazla olduğu için en kısa sürede fissür örtücü uygulaması yapılmasını önermiş, ayrıca erüpsiyon sonrası geçen süreye bakılmaksızın çürük riski bulunan tüm pit ve fissürlere her yaşta fissür örtücü uygulamasının yapılabileceğini de eklemiştir [6, 145].

Fissür örtücü uygulamasına karar verilirken bakılması gereken bir başka kriter ise dişlerin sürme durumudur. Bazı araştırmacılar fissür örtücü uygulaması için sürme işleminin tamamlanmış olmasını önermektedirler [157]. Ancak çocuk yüksek çürük risk grubunda ise bu dönemde de fissür örtücü uygulaması gerekebilmektedir. Hem Amerikan Pediatrik Diş Hekimleri Birliği (AAPD) hem de EAPD yayınladıkları rehberlerde bu koşullarda ideal nem kontrolü sağlanamayacağı için bu dişlerde cam iyonomer esaslı fissür örtücülerin geçici tedavi seçeneği olarak uygulanmasını, sürmenin tamamlanması ile de rezin esaslı örtücüler kullanılarak tedavinin tamamlanmasını önermektedir [6, 145].

Başlangıç mine lezyonu mevcut pit ve fissürlere fissür örtücü uygulaması yapılarak çürüğün gelişiminin durdurulabileceği ve mikrororganizma sayısının düşürülebileceği yapılan klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır [55, 154, 160-163]. Yine hem AAPD'nin hem de EAPD'nin yayınladıkları son rehberlerde de okluzal yüzeylerde mine çürüğü bulunan dişlerin fissür örtücü uygulaması ile tedavisi önerilmektedir [6, 145]. Lezyon sınırlarının minede olduğunun belirlenebilmesi için bitewing radyografilerin alınmasını, radyografi ile sınırlardan emin olunamaz ise enameloplasti yapılmasını önermektedirler. Bir frez yardımı ile gerçekleştirilen bu işlem sonrası oluşan kavitenin sınırlarına ve derinliğine bakılarak; fissür örtücü uygulaması, koruyucu rezin restorasyon ya da geleneksel restorasyon seçenekleri arasından uygun olanın seçilmesi tavsiye edilmektedir [6, 145].

Pit ve fissür örtücü uygulaması yapılan tüm yüzeylerin klinik ve radyografik olarak düzenli takibinin yapılması tavsiye edilmektedir. Özellikle fissür örtücü uygulaması yapılmasından önce yüzeyin çürük sınırları ile ilgili şüphenin olduğu durumlarda hastanın

Çürük risk durumu da göz önünde bulundurularak düzenli aralıklar ile bitewing radyografilerin alınması önerilmektedir [6, 145]. Ayrıca ürük aktivitesinden bağımsız olarak tüm çocukların, risk faktörlerinde ve/veya çürük durumunda değişiklikler olabileceğinden düzenli takip edilmesi gerektiği de bildirilmektedir. Yapılan düzenli klinik takiplerde fissür örtücülerin bütünlüğünün değerlendirilmesi ve gerekli olduğu zamanlarda yenilenmesi tavsiye edilmektedir [6, 145].

#### **2.4.8.2. Pit ve fissür örtücü olarak kullanılan materyaller**

##### **Cam iyonomer esaslı fissür örtücüler**

McLean ve Wilson tarafından geliştirilen cam iyonomer simanlar 1970li yıllardan itibaren diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır [164, 165]. O dönemlerde sıklıkla kullanılmakta olan silikat simanın flor salınımı yapması ve dayanıklılığı gibi olumlu özellikleri ile dişlere bağlanabilme özelliğine sahip polikarboksilat simanın olumlu özelliklerinin bir araya getirilmesi planlanmış ve cam iyonomer simanlar ortaya çıkmıştır. Cam iyonomer simanlar toz ve likit olmak üzere iki bileşenden oluşmakta; toz kısım floroalüminasilikat cam, likit kısım ise poliakrilik asitten meydana gelmektedir [137, 164, 165].

Diş hekimliğinde restorasyon, kaide ve yapıştırma materyali olarak sıklıkla kullanılan cam iyonomer simanlar, diş dokularına kimyasal olarak bağlanabilmekte, yüksek düzeyde fluor salınımı gerçekleştirebilmekte ve yeniden şarj olabilmektedirler [86, 166]. Bu özellikleri sayesinde antikaryojenik etki göstermekte ve sekonder çürük oluşum riskini azaltmaktadırlar. Bu olumlu özelliklerine ek olarak termal genleşme katsayılarının diş sert dokuları ile benzer olması, polimerizasyon sırasında serbest monomer salınımı yapmaması ve polimerizasyon büzülmesinin rezinlere kıyasla daha az olması gibi avantajları da fissür örtücü olarak kullanılmaları fikrini desteklemiştir. Ancak bu avantajlarının yanında aşınma ve kırılma dayanımlarının düşük olması, polimerizasyonları süresince neme karşı hassas olmaları, mikrosızıntı göstermeleri ve kompozit rezinler kadar estetik olmamaları gibi dezavantajları da mevcuttur [137, 166, 167].

Fissür örtücülerin klinik başarısı için uzun dönem retansiyonları oldukça önemli olsa da zaman içinde kırılma kopmalara bağlı parsiyel ya da tam kayıplar görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda cam iyonomer simanların pit ve fissür çürüklerini önlemede başarılı oldukları gösterilmekte ancak retansiyonlarının rezin simanlara kıyasla daha düşük olduğu da bildirilmektedir [140, 143, 168, 169]. Klinik olarak kaybedilmiş görüle bile fissür tabanında az miktarlarda kalan cam iyonomerin fluor salınımı yaparak minenin remineralizasyonunu olumlu etkilemesi bu durumun nedeni olarak düşünülmektedir [140, 141, 143, 170, 171]. Uygulama sırasında nemden rezin simanlar kadar etkilenmemeleri sebebiyle, sürmenin tamamlanmadığı ya da başka nedenler ile izolasyonun tam sağlanamadığı dişlerde geçici fissür örtücü materyali olarak tercih edilmektedirler. İzolasyonun sağlanabildiği koşullar oluştuğunda ise rezin esaslı örtücüler ile değiştirilmeleri önerilmektedir [145, 172].

Cam iyonomerlerin olumsuz özelliklerinin ortadan kaldırılarak fiziksel ve mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla yapı içerisine farklı materyaller eklenerek yeni formülasyonlar denenmiş, giomer ve cam karbomer gibi yeni materyaller geliştirilmiştir. Hem rezinlerin hem de cam iyonomerlerin olumlu özelliklerinden faydalanabilmek amacıyla iki materyal farklı oranlarda birleştirilerek RMCİS'lar ve PMKR'ler geliştirilmiştir [173].

### **Rezin modifiye cam iyonomer esaslı fissür örtücüler**

RMCİS'lar; geleneksel cam iyonomer simanların fiziksel özelliklerinin güçlendirilmesi ve var olan olumsuz özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla cam iyonomer simanlara %20 oranında rezin eklenerek geliştirilmiş hibrit materyallerdir. Geleneksel cam iyonomer simanlardaki olumsuz özelliklerin iyileştirilmesinin yanında fluor salınımı, fluorla reşarj olma ve diş dokularına kimyasal bağlanım gibi olumlu özelliklerinin de korunması amaçlanmıştır [74, 165, 173, 174].

Polimerizasyon reaksiyonu geleneksel CİS'lerden farklı olarak fotoaktivasyon ile başlamakta ve asit-baz reaksiyonları ile devam etmekte, diş dokularına adezyonu ise hem kimyasal hem de mikromekanik yollar ile gerçekleşmektedir. Geleneksel CİS'ler gibi bu materyaller de fluor salınımı yapabilmektedirler [173, 175, 176]. Geleneksel CİS'ler ile

karşılaştırıldığında daha iyi fiziksel özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir [173, 176]. RMCİS'lar ve geleneksel CİS'ların retansiyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; RMCİS'ların geleneksel CİS'lardan daha yüksek, rezin esaslı materyallerden ise daha düşük retansiyon gösterdikleri bildirilmiştir. [177]. RMCİS ile rezin esaslı fissür örtücü materyalinin kullanıldığı bir klinik çalışmada, 1 yılın sonunda RMCİS'in retansiyonunun, aşınma dayanıklılığının ve çürük önleyici özelliklerinin rezin esaslı fissür örtücü kadar iyi olduğu bildirilmiş, bu nedenle rezin esaslı örtüclere etkili bir alternatif olabileceği savunulmuştur [178].

### **Poliasit modifiye kompozit rezin ( kompomer) esaslı fissür örtücüler**

Kompozitlerin üstün estetik özellikleri ile CİS'ların fluor salınımı yapabilme ve diş dokularına kimyasal bağlanabilme özelliklerinin biraraya getirilmesi düşüncesi ile RMCİS'lardan kısa süre sonra PMKR'ler diğer bir adıyla kompomerler geliştirilmiştir. %70-80 oranında rezin, %20-30 oranında ise CİS içeren ve yapısal olarak kompozitlere daha çok benzemekte olan bu hibrit materyallerin fluor salınım yetenekleri geleneksel CİS'lar ile kıyaslandığında oldukça az kalmaktadır [179, 180]. PMKR'ler iyon salınımı yapabilen dolduruculu kısım ve karboksil grubu içeren dimetakrilat monomer kısım olmak üzere iki ana bileşenden meydana gelmektedir [175]. Bu materyallerin fissür örtücü formları da bulunmaktadır [180]. Kompomer esaslı fissür örtücülerin retansiyonlarının rezin esaslı örtüclere göre daha düşük olduğu ancak yine de çürük önlemede başarılı oldukları bildirilmiştir [181, 182].

### **Rezin esaslı fissür örtücüler**

Rezin esaslı dental materyaller; organik matriks faz (monomer ve komonomerler), inorganik faz (doldurucular) ve bu ikisini bağlayan ara faz olmak üzere 3 ana fazdan oluşmaktadırlar. Organik matriks çoğunlukla Bis-GMA veya üretan dimetakrilat (UDMA) gibi molekül ağırlığı yüksek, yoğun monomerlerden oluşmaktadır. Materyalin viskozitesini azaltıp penetrasyonunu arttırmak için trietilen glolikol dimetakrilat (TEGDMA) gibi monomerler fissür örtücü materyallerine eklenmektedir. Rezin bazlı

fissür örtücüler; doldurucu içerikleri, polimerizasyon tipleri ve renklerine göre kendi içlerinde sınıflandırılmaktadır [175, 180, 183].

İlave edilen doldurucu partikülün miktarı, boyutları ve şekli fissür örtücü materyalin fiziksel özelliklerini direkt olarak etkilemektedir. Farklı doldurucu oranları ve boyutları fissür örtücü materyalin akışkanlığını da etkilemekte, bu durum materyalin fissürlerin derinlerine ve minedeki porözitelere penetrasyonunda ve retansiyonunda değişikliklere neden olmaktadır [146]. Doldurucu içermeyen fissür örtücülerin fissürlere penetrasyonu ve retansiyonu dolduruculu fissür örtücülere kıyasla daha yüksek olmakta ancak aşınma dirençleri ve fiziksel dayanıklılıkları daha düşük olmaktadır. Artan doldurucu miktarı ile beraber organiks matriks oranı azalmakta ve buna bağlı olarak polimerizasyon büzülmesi, su absorpsiyonu ve ısısal genleşme katsayısı azalmakta iken dayanıklılık ise artmaktadır. Bunlara ek olarak azalan akışkanlık materyalin fissürlerin derinine nüfuz etmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Aynı şekilde artan doldurucu boyutları da mine porozitelerine ve fissürlere penetrasyonda azalmaya neden olmaktadır [74, 170, 184-186]. Bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda genellikle doldurucu partikül oranları düşük, yüzey ıslatabilme yetenekleri yüksek ve viskozitesi düşük fissür örtücüler klinik kullanımda tercih sebebi olmaktadır [187].

Rezin bazlı fissür örtücü materyaller polimerizasyon şekillerine göre 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Ultraviyole ışık ile polimerize olan 1. jenerasyon fissür örtücüler; ultraviyole ışığın retinaya zararlı olması ve dalga boyu stabilizasyonunun yapılamaması nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır [126]. 2. jenerasyon fissür örtücüler kimyasal olarak ekzotermik bir reaksiyon geçirerek polimerize olmaktadır [126, 170]. 3. jenerasyon fissür örtücüler ise içeriklerine başlatıcı olarak ilave edilen kamforokinon sayesinde görünür ışık ile 20- 30 sn içinde polimerize olmaktadır [74]. Polimerizasyon ışık uygulaması olmadan başlamadığı için kimyasal olarak polimerize olanlar ile karşılaştırıldığında 3. jenerasyon fissür örtücülerin yüzeylere penetrasyonu daha iyi olmakta, manipülasyon için yeterli çalışma zamanı sağlamak ve materyal mine yüzeyine daha homojen yayılabilmektedir. Ayrıca 2. jenerasyon örtücüler karıştırma işlemi gerektirirken 3. jenerasyon örtücülerde karıştırma işlemi gerekmemekte ve bu durum karıştırma sırasında meydana gelebilecek hava kabarcıkları riskini ortadan kaldırmaktadır.

Bu gibi üstünlükleri nedeniyle günümüzde 3. jenerasyon örtücüler daha sık tercih edilmektedir [43, 146, 188].

Rezin bazlı fissür örtücü materyaller renklerine göre ise opak, renkli ve şeffaf olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar. Renkli ve opak fissür örtücülerin klinik uygulama ve takibinin kolay olması ve ebevenyler tarafından da kolayca görülebilir olması bu materyallerin avantajlarından [138, 170, 184].

Rezin esaslı fissür örtücülerin üstün fiziksel özellikleri onları daha tercih edilir kılsa da dezavantajları da bulunmaktadır. Fissür örtücünün parsiyel kaybı ya da mikrosızıntı nedeni ile örtücü kenarlarında çürük lezyonu görülmesi başarısızlığın en sık nedenidir. Cam iyonomer simanlar ile kıyaslandığında rezin esaslı örtücüler daha güçlü bağlanma dayanımı gösterebilirler de polimerizasyon büzülmesi kaynaklı mikrosızıntılar görülebilmekte, zaman içerisinde örtücüde parsiyel ya da total kayıplar olabilmektedir. Ayrıca diğer materyaller ile karşılaştırıldığında plak tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmektedir. Cam iyonomer simanlardaki biyofilmlerin, rezin esaslı materyallere göre daha düşük genotip çeşitliliğe sahip olduğu gösterilmiştir [8]. Restoratif materyalin özellikleri biyofilmi etkilerken, biyofilmler de restoratif materyalleri değiştirebilmekte, oral bakterilerden ya da tükürükten gelen esterazlar rezin esaslı materyallerde yüzey bozulmasına neden olabilmektedir [8]. Olumsuz özellikleri ortadan kaldırmak amacıyla rezin esaslı fissür örtücü materyallerin içeriklerine çeşitli remineralize edici ya da antibakteriyel etkili ajanlar ilave edilerek çalışmalar yapılmaktadır [2, 4, 63, 189]. Bu sayede sekonder çürük oluşumlarının önüne geçmek ve restorasyona komşu mine dokusunda da materyalin olumlu etkileri görülmek istenmektedir [2, 4, 8, 9].

## **2.5. Biyoaktif Camlar**

### **2.5.1. Biyoaktif camlar ve genel özellikleri**

Biyomateryaller; metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler olarak 4 alt gruptan oluşmaktadır. Biyoaktif camlar, hasarlı dokuların yeniden yapılandırılması ve onarımında görev alan biyomateryallerin biyoseramikler alt grubunda yer almaktadır [190]. Temel olarak silika, kalsiyum ve fosfat içeren biyoaktif camlar, 1969 yılında

Hench ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Biyoaktif camlar, fizyolojik sıvılar ile temas ettiğinde yüzeyde hidroksil karbonat apatit (HCA) tabakası oluşturan ve bu sayede çevre sert dokulara ve bazı koşullarda yumuşak dokulara kimyasal olarak bağlanabilen biyoyumlu materyallerdir. Bu özellikleri sayesinde rejeneratif tıp ve doku mühendisliği alanında sıklıkla kullanılmakta olan biyoaktif camların diş hekimliğinde kullanım alanları da son yıllarda gittikçe artmaktadır [10]. Enzimatik etkileşimler ile üç boyutlu vasküler yapının oluşumuna katkı sağlamaları, sert doku mezenkimal hücrelerinin farklılaşmasını uyarıcı etkileri ve kemik dokuya organik bağlar ile bağlanabilmesi biyoaktif camların önemli özelliklerindendir [191]. Bu osteokondüktif özellikleri ve kemik dokuya apatit tabakası oluşturarak kimyasal bağlantı yapabilmeleri nedeniyle diş hekimliğinde remineralizasyon ajanı olarak kullanılmaları düşünülmüş bu konuda çalışmalar yapılmıştır [192-194].

$\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$  ve  $\text{P}_2\text{O}_5$  genel olarak biyoaktif camların temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Silika yüzdesinin ağırlıkça %60'ın altında olması,  $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$  oranının ise yüksek tutulması materyale yüksek reaktivite kazandırmaktadır. Silika oranının %60'tan fazla olduğu materyaller biyoinerttir ve düşük reaktiviteleri nedeniyle doku bağlanması gerçekleşmemektedir. İlk geliştirilen ve en çok çalışma yapılan biyoaktif cam bileşimi 45S5 olup ağırlık olarak %45  $\text{SiO}_2$ , %24,5  $\text{Na}_2\text{O}$ , %24,5  $\text{CaO}$  ve %6  $\text{P}_2\text{O}_5$  içermektedir [193, 195].

Farklı üretim yöntemleri bulunan biyoaktif camın, sol-jel tekniği ile düşük sıcaklıklarda öncü metal oksitler kullanılarak yapılan sentezi ilk defa 1991 yılında Li ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir [196]. Sentez için; tetraetil ortosilikat, kalsiyum nitrat ve trietilfosfat gibi kimyasallar kullanılmaktadır. Sol-jel tekniği; hidroliz, polimerizasyon, jelleşme, kurutma ve bir dehidrasyon işlemlerini içermektedir. Sol-jel teknik ile sentezlenen biyoaktif camlarda bulunan nanoporoziteler yüzey alanını arttırmakta, aynı bileşime sahip diğer camlardan daha hızlı bozunma ve daha hızlı HCA dönüşümüne neden olarak biyoaktiviteyi de artırmaktadır. Ayrıca sol-jel yöntemi yüksek saflıkta camların daha homojen olmasını sağlamaktadır [194, 197].

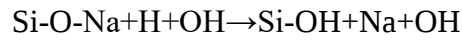
Partiküllerin nano boyutlara düşürülmesi ile yüzey reaktivitesinin artacağı ve bu sayede materyale yeni uygulama alanlarının da kazandırılacağı bildirilmektedir [198].

Nano boyutlara düşürülen materyalin yüzey alanı artmakta; daha hızlı iyon salınımı ve daha yüksek protein adsorpsiyonu gerçekleşmekte ve bu sayede biyoaktivitenin de artması beklenmektedir. Nano boyutlu partiküller ile kemik, diş gibi dokuların daha hızlı mineralizasyonunun mümkün olduğu bildirilmiştir [198]. Biyoaktif cam nano partiküllerinin mikron boyutundaki partiküller ile karşılaştırıldığında, vücuttaki daha küçük alanlara geçiş yapabilmeleri de bir diğer avantajlarıdır [198]. Örneğin, 2-3 µm çapındaki dentin tübüllerine mikro boyutlu partiküllerin penetrasyonu mümkün olamazken nano boyutlu partiküller penetre olabilmekte bu da dentin rejenerasyonunda avantaj sağlamaktadır [199]. Nano boyutların kemik rejenerasyonunda da proliferasyonu arttırdığı ve avantajlar sağladığı bildirilmiştir [200].

#### **2.5.2. Biyoaktif cam materyalinde HCA (Hidroksikarbonat apatit) tabakasının oluşum mekanizması**

Biyoaktif camların biyoaktivitesi, vücut sıvıları, yapay vücut sıvısı (SBF) ve tris tampon çözeltisi gibi sulu çözeltiler ile temas ettiğinde başlamaktadır [201]. Bu reaksiyonlar; katyonların erimesi ve değişimi, SiO<sub>2</sub> dağılımı ile kalsiyum ve fosfatın çökerek apatit oluşturmalarını içeren 5 ana aşamadan meydana gelmektedir [193]:

1. Oldukça hızlı gerçekleşen ilk aşama cam yüzeyindeki Na<sup>+</sup> ve K iyonlarının vücut sıvılarındaki H<sup>+</sup> ve H<sub>2</sub>O ile yer değiştirmesidir. Bu aşama ile pH 7.4' den daha yüksek değerlere çıkabilmektedir.



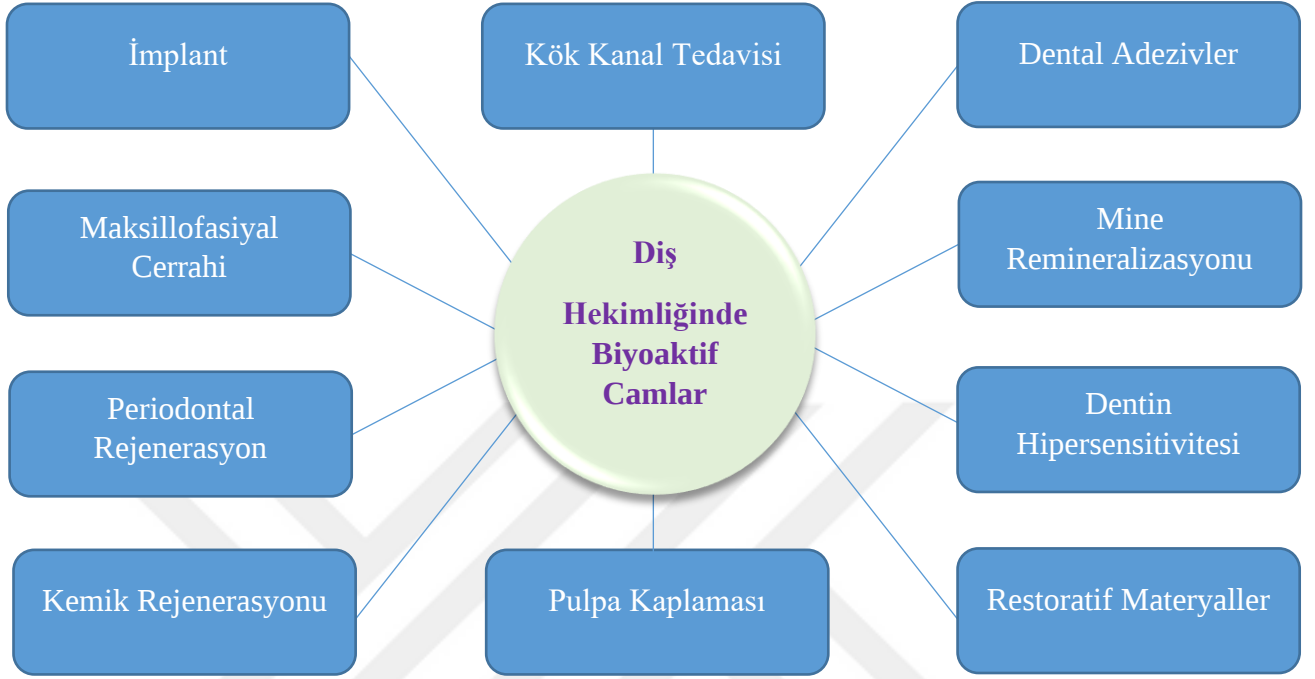
İlk aşama sonrasında (ilk dakikalar içinde), sodyum kaybı bazı bölgelerde silika ağının hasarına sebep olmaktadır. Ağ yapının bozulması ve hidroksil iyonlarının hareketi ile -Si-O-Si-O-Si- bağlarının kırılması beraber gerçekleşmektedir. Kırılma lokalize olmakta ve silika çözelti içinde silisik asit [Si(OH)<sub>4</sub>] olarak serbest kalmaktadır. Bu formdaki çözünebilir silikanın cam yüzeyinden kaybı ile cam ve vücut sıvıları ara yüzeyinde Si-OH olmaktadır. Si-O-Si+H<sub>2</sub>O→Si-OH+OH-Si

2. Sodyum kaybı ile beraber cam yüzeyinde  $\text{SiO}_2$ 'den zengin yüzey tabakası oluşmakta, oldukça poröz olan bu yapı amorf kalsiyum fosfat tabakasının oluşumunda kalıp görevi görmektedir.
3. Ca ve  $\text{PO}_4$  grupları  $\text{SiO}_2$  tabakasını geçerek bu tabakanın dışında  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ ' den zengin film tabakası oluşturmakta ve bu tabakaya vücut sıvılarından çözünebilir kalsiyum ve fosfat katılmaktadır.
4. Vücut sıvılarında bulunan çeşitli anyonların katılımı ile  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$  film tabakasının kristalizasyonu gerçekleşmektedir. Kalsiyum fosfat tabakası sıklıkla silika tabakanın üzerinde yer almakta ve çözeltideki  $\alpha$ - CaP fazından karbonat iyonlarının birleşmesiyle hidroksikarbonat apatit yapısında kristalize olmaktadır. Bu olayların sonucunda hidroksil, karbonat ve florapatit gruplarının formasyonu gerçekleşmekte; hidroksikarbonat apatitin çekirdeklenme ve büyümesi, hidrate olmuş silikanın yüzeyde hazır bulunmasıyla hızlanmaktadır.

İlk dört aşama ile aynı anda proteinler ve diğer biyolojik komponentlerin adsorbsiyonu da gerçekleşmektedir. Ortalama 3-6 saat arasında (in vitro), kalsiyum fosfat tabakasının hidroksikarbonat apatit tabakasına kristalizasyonu gerçekleşmekte ve kimyasal bağlanma için gerekli olan bu tabakaya bağlanma (bonding) tabakası adı verilmektedir. Oluşan bu tabakanın hem kimyasal hem de yapısal olarak doğal kemiğe oldukça benzer olması vücut dokularının yüzeye bağlanımına olanak vermektedir. İlk 5 aşama ile materyal ara yüzeyinde meydana gelen reaksiyonlar tamamlanmaktadır. Dokulara bağlanma 5. aşamadan sonra meydana gelmektedir ancak bu tepkimeler ve tepkimeyi etkileyen faktörler hala tam olarak tanımlanabilmiş değildir [202].

### **2.5.3. Biyoaktif camların diş hekimliğinde kullanım alanları**

Kemik ve diş yapısına benzer olması, biyoaktivitesi ve antimikrobiyal etkisi gibi özellikleri biyoaktif camların diş hekimliğinde klinik uygulamalarda kullanılması fikrini doğurmuş ve ilk olarak dentoalveolar ve maksillofasiyal rekonstrüksiyon, periodontal rejenerasyon ve implantlarda kemik greftleri olarak kullanılmaya başlanmıştır[203]. Diş hekimliğinde biyoaktif camların kullanım alanları Şekil 2.3' te özetlenmiştir.



**Şekil** Diş hekimliğinde biyoaktif camın kullanım alanları [204]

Biyoaktif cam içeren greftlerin dokulara kimyasal olarak bağlanabilmesi onları diğer alloplastik materyallere karşı üstün kılmaktadır. Yine diğer alloplastik greftler ile karşılaştırıldığında yeni ataşman ve kemik oluşumunun daha fazla olacağı ve hem hemostatik hem de antibakteriyal etkilerinin kullanımlarında avantaj sağlayacağı bildirilmektedir [205, 206].

Efflandt ve ark. [207], distile su ve biyoaktif cam tozunu karıştırarak elde ettikleri patı kullandıkları in vivo çalışmanın sonucunda, dentin tübül sıvısı ile temasın teşvik ettiği kimyasal değişiklikler ve/veya mineralizasyon sonucu pat ve dokunun yapısal bir bütünlüğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Çalışma sonucunda biyoaktif camın doğal diş ile biyolojik etkileşimlere sahip bir dolgu materyali olarak kullanım için umut verici olduğunu ve materyalin geliştirilmesine yönelik daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir [207]. Başka bir çalışmada; vücut ısısında, yapay tükürükte bekletilen biyoaktif camın apatit tabakası oluşturduğunu ve bu tabakanın kristalleşmesinin zamanla arttığını göstermişlerdir [208]. Aynı araştırmacılar oral koşulları simüle ederek yaptıkları

bir diğerk in vitro çalışmada çekilmiş insan dişlerini kullanmış; dentin ile cam arasında kimyasal bağlanma gerçekleştiğini ve arayüzde apatit tabakasının oluştuğunu bildirmişlerdir [209]. Buna dayanarak dental adezivlerde biyoaktif cam kullanımı ile bağlanmanın iyileştirilip sızıntıların önüne geçilebileceği fikrini ortaya koymuşlardır [209].

Biyoaktif cam ilavesi yapılmış ticari ortodontik adezivlerin kullanıldığı numuneler pH döngüsünden sonra incelenmiş ve braket çevresinde 200-300 µm kadar alanın demineralize olmadan kaldığı, biyoaktif camsız adezivlerin kullanıldığı kontrol numunelerinde ise tüm yüzeylerin demineralize olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada ek olarak, biyoaktif cam içeren deneysel bonding ajanların, kontrollere kıyasla *S. mutans*' ı önemli ölçüde inhibe ettiği de bildirilmiştir [210]. Biyoaktif camların fizyolojik sıvılar ile teması sonucu oluşan reaksiyonlar pH artışına neden olmakta böylece antimikrobiyal etki göstermektedirler [10, 11]. %30 oranında biyoaktif cam eklenmiş cam iyonomer simanların antibakteriyal etkinliği agar difüzyon testi ile gösterilmiştir [211]. Biyoaktif camların antimikrobiyal etkinliğini gösteren çalışmalar endodontik dezenfeksiyon ajanı olarak kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur. İn vivo olarak gerçekleştirilen bir çalışmada kalsiyum hidroksit ve biyoaktif camın *Enterococcus faecalis* üzerindeki etkinlikleri incelenmiş ve kalsiyum hidroksit rezidüel bakteri büyümesini durdurmada daha başarılı bulunmuştur [212].

Jabbarifar ve ark. köpekler ile gerçekleştirdikleri çalışmada pulpotomi ajanı olarak mineral trioksit agregat (MTA), biyoaktif cam, hidroksiapatit ve formokrezolü karşılaştırmış ve MTA'nın histopatolojik sonuçlarının en iyi olduğunu bildirmiş, ayrıca biyoaktif cam kullanımının da formokrezol ve hidroksiapatite kıyasla daha uygun olduğunu savunmuşlardır [213]. Pulpotomi ajanı olarak MTA, biyoaktif cam, ferrik sülfat ve formokrezol kullanılarak fareler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada; dentin köprüsü oluşumu ile normal pulpa histolojisinin korunması değerlendirilmiş, araştırmacılar test edilen ajanlar arasında MTA'nın en ideal pulpotomi ajanı olduğunu savunmuştur. Aynı çalışmada biyoaktif camın oluşturduğu akut inflamatuvar yanıtın ise 4. haftada düzelse de bazı dişlerde geri dönüşümsüz olabildiği bildirilmiştir [214].

Yapılan bir çalışmada; biyoaktif cam ve kalsiyum hidroksit direkt pulpa kuafajında kullanılmış ve uygulamadan 2 ay sonra çekilen dişler incelendiğinde biyoaktif cam

kullanılan grup dentin köprüsü oluşumunda daha başarılı bulunmuştur [215]. Bir başka çalışmada ise sol-jel yöntemi ile elde edilen biyoaktif cam direkt kuafaj materyali olarak fareler üzerinde uygulanmış ve MTA ile benzer olumlu inflamatuvar yanıt ile yoğun bir dentin köprüsü oluşturduğu, umut verici bir kuafaj materyali olduğu ve üzerine daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği bildirilmiştir [216].

Wang ve ark.; nano boyutlardaki biyoaktif camın dental pulpa hücrelerinde odontoblastik farklılaşmayı indüklediğini, bu sayede dentin rejenerasyonu ve pulpa tamirinde kullanılabilecek potansiyel bir ajan olduğunu bildirmişlerdir [217]. İn vitro olarak gerçekleştirilen bir çalışmada; sol-jel yöntemi ile üretilen nano gözenekli biyoaktif camlar tarafından salınan iyonların insan diş pulpası kök hücrelerinin büyümesini engellemediği ve sitotoksiteye neden olmadığı, hücrelerde daha yoğun mineralize alanların görüldüğü bildirilmiş, ayrıca biyoaktif camların, insan diş pulpası kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasını olumlu yönde etkilediği savunulmuştur [218].

Dentin duvarları ile bağlanarak iyi bir sızdırmazlık sağlamak ve antimikrobiyal etkisinden faydalanabilmek amacı ile biyoaktif cam içerikli kanal dolgu materyalleri üretilmiş ve piyasaya sunulmuştur [219, 220].

Biyoaktif camların, kollajen liflere bağlanarak ve hidroksiapatit oluşturarak açık dentin tübüllerini tıkadığı ve böylece dentin hassasiyetinin azalmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir [204, 221, 222].

Biyoaktif camların remineralizasyon yeteneğinden faydalanabilmek için de araştırmalar yapılmaktadır. 45S, 58S ve 77S biyoaktif cam materyallerinin minedeki remineralizasyon yeteneklerinin incelendiği bir in vitro çalışmanın sonucunda en iyi remineralizasyonun 45S biyoaktif camlar ile sağlandığı bildirilmiştir [223]. Taha ve ark. in vitro bulgulara dayanarak; biyoaktif camların, fluorür ve CPP-ACP dahil olmak üzere diğer topikal remineralize edici materyallerden daha etkili bir şekilde mine remineralizasyonunu arttırabilme potansiyeli olduğunu ancak yeterli klinik çalışmanın bulunmadığını bildirmiştir [224].

Diş macunlarının içeriğine katılan biyoaktif camın tek başına veya fluorür ile kombine halde, mine ve dentin lezyonlarının remineralizasyonunu arttırabildiği ve asit ataklarına karşı daha dirençli hale getirdiği bildirilmektedir [192].

Restoratif materyallerin içeriklerine ilave edilerek, biyoaktif camların remineralizasyonu arttırıcı, sert doku oluşumunu uyarıcı ve antibakteriyal özelliklerinden faydalanabilmek amaçlanmıştır. Biyoaktif camların dentin remineralizasyonunu sağlamak amacıyla restoratif materyallere doldurucu olarak katılabileceği bildirilmiştir [207]. Cam iyonomer simanlara biyoaktif cam ilavesi sonucunda dentin remineralizasyonunun ve bağlanmanın arttığı bildirilmiştir [225]. Yapılan bir çalışmada ağırlıkça %10 ve %30 oranında biyoaktif cam ilave edilen cam iyonomer simanların S. mutans üzerindeki antibakteriyal etkinlikleri incelenmiş, ağırlıkça %30 biyoaktif cam eklenen cam iyonomer siman disklerinin antibakteriyal etki gösterdiği gözlenmiştir [211]. Biyoaktif camların rezin restoratif materyallere ilave edildiği çalışmalardan da antibakteriyal etkileri ve remineralizasyona katkıları hakkında olumlu sonuçlar bildirilmiş ayrıca rezin materyalin fiziksel ve mekanik özelliklerini de olumsuz etkilemedikleri gözlenmiştir [12, 13, 204, 226-230]. Rezin esaslı fissür örtücülere biyoaktif cam partikülleri eklenerek su absorpsiyonu, asit nötralizasyonu gibi özelliklerinin incelendiği bir çalışmada; deneysel fissür örtücüler asit nötralizasyonunda başarılı bulunmuş, ayrıca materyalin fiziksel ve mekanik özelliklerinin de uygun olduğu bildirilmiştir [231]. Sığır dişleri kullanılarak yapılan bir çalışmada ise biyoaktif cam ilavesi yapılmış fissür örtücüler karyojenik koşullar altında mine demineralizasyonunu önlemede başarılı bulunmuştur [63].

## **2.6. Remineralizasyon Etkinliğinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler**

Çürük önleyici özelliği ve remineralizasyon yeteneği bulunduğu düşünülen materyallerin etkinliklerinin değerlendirilmesi için farklı cihazlar ve analizler bulunmaktadır. Konfokal lazer taramalı mikroskopisi (KLTm), taramalı elektron mikroskopisi ve enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (SEM/EDS), kantitatif ışık etkili floresans (QLF), transversal mikro radyografi (TMR), mikro bilgisayarlı tomografi (µBT), optik koherens tomografi (OCT) ve yüzey sertlik analizleri (mikrosertlik, nanosertlik) diş sert dokularının mineral içeriklerinde ve oluşan lezyon derinliklerinde meydana gelen değişimlerin incelenmesinde kullanılabilecek yöntemler arasındadır [232].

### 2.6.1. Mikrosertlik

Mikrosertlik ölçümleri; demineralize ya da remineralize olmuş diş sert dokularının yüzey sertliği değişikliklerinin değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntem ile mineral kaybı ya da kazancının indirekt olarak kanıtı sağlanabilmektedir. Demineralizasyon ve remineralizasyonu değerlendirmek için mikrosertlik analizinin kullanımı ilk defa 1966 yılında Koulourides tarafından gerçekleştirilmiştir [233]. Diş sert dokularının mikrosertlik analizinde, Vickers ve Knoop olmak üzere temel olarak iki farklı ölçüm yöntemi bulunmaktadır [232, 234, 235].

Mikrosertlik analiz cihazlarının temel çalışma prensibi; geometrik boyutları bilinen elmas bir ucun belirli bir yük ve süre ile ışık mikroskobu altında cisimlerin yüzeyine uygulanması ve böylece izler oluşturarak bu izlerin derinliklerinin incelenmesi şeklindedir. Sert dokunun mineral kaybı ile beraber oluşan iz derinliği artarken, mineral kazanımı iz derinliğinde azalma ile sonuçlanmaktadır. İnceleme sonucunda bulunan değerler, test yöntemine özel formüller kullanılarak sertlik birimine dönüştürülmektedir. Basit, hızlı uygulanabilen ve tekrarlanabilir bu test için materyal yüzeyinin küçük bir alanı yeterli olabilmektedir. Güvenilir sonuçlar elde etmek için en önemli faktör ölçümlerin iyi cırlanmış düz yüzeylerde gerçekleştirilmesidir [232, 235].

### 2.6.2. Nanosertlik (Nanoindentasyon)

Nanosertlik cihazının ucu ile materyal yüzeyinde plastik ve elastik deformasyon sonucu iz oluşturulmaktadır. Plastik deformasyon sınırı aşıncı, elastik toparlanmaya bağılı olarak materyal bir tepki oluşturmakta ancak bir noktada elastik toparlanma durmaktadır. Oluşan bu tepki değeri cihaz tarafından materyalin elastisite modülü ( $E_i$ ) olarak kaydedilmektedir. Uygulanan kuvvet ve oluşan iz derinliğine göre de materyalin sertlik değeri ( $H_i$ ) bulunmaktadır [236]. Berkovich, Vickers, Küresel ve Sferokonik olmak üzere dört farklı ucu bulunmaktadır. Elastisite modülü ve sertlik değerlerinin yüksek olduğu materyaller için sıklıkla Berkovich veya Vickers tercih edilmektedir [237].

Mikrosertlik analizlerinden farklı olarak bu yöntem; 0.1 milinewton (mN) gibi düşük kuvvetlerin uygulanabilmesine ve batma derinliğinin 1  $\mu\text{m}$ 'den küçük olduğu

alanlarda yüksek çözünürlükte ölçümler yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede çok küçük alanların ya da ince yüzeylerin incelenmesi mümkün olmaktadır. Mikrosertlik analizlerinden bir diğer farkı ise, sertlik değerine ek olarak elastisite modülü, dinamik sertlik ve plastik deformasyon gibi değerlerin de hesaplanabilmesidir. Ayrıca farklı yazılım ve programlar yardımı ile; gerinim, gerilme, kırılma tokluğu ve akma dayanımı gibi özelliklerin incelenmesi de mümkün olabilmektedir [235, 238-241]. Sonuçların tekrarlanabilir ve düşük standart sapmalar sayesinde objektif olması da bu analiz yönteminin avantajlarından [242]. Bu gibi avantajları sayesinde nanosertlik analizleri dental materyallerin veya diş sert dokularının incelenmesinde kullanılmaktadır [243].

### **2.6.3. Taramalı elektron mikroskopisi ve enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi**

1937 yılında Manfred von Ardenne tarafından geliştirilen taramalı elektron mikroskobu (SEM) numunelerin 3 boyutlu ve çözünürlüğü yüksek analizine olanak sağlamaktadır. Işık kaynağı yerine elektron tabancası kullanılması ile geleneksel ışık mikroskobundan ayrılmaktadır. SEM analizinde; numune yüzeyine odaklanan yüksek voltaj ile hızlandırılmış elektron demetinin numune yüzeyi ile etkileşimi sonucu oluşan sinyaller toplanıp ekrana aktararak görüntü oluşturulmaktadır. Analizi yapılan numunelerin yüzey topografik özellikleri ayrıntılı ve kesin olarak görüntülenebilmekte ve diğer yöntemler ile daha uzun sürebilecek ayrıntılı veri toplama ve veri analizi SEM ile daha hızlı olabilmektedir. Morfolojiyi tanımlama ve alan derinliği sağlama konusundaki başarısı sayesinde SEM mineralizasyon kaybı ya da kazancının incelenmesinde sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmaktadır [244-246].

Bir materyalin element analizi ya da kimyasal karakterizasyonu incelenmek istendiğinde tercih edilen Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDS), SEM ile bağlantılı kullanılan analitik bir yöntemdir. Numune yüzeyine yönlendirilen elektronlar numuneyi oluşturan atomların iç yörüngelerinden elektron kopmasına neden olmaktadır. Oluşan elektron boşluğunu; daha yüksek enerjili olan dış yörüngelerden gelen elektronlar doldurmakta, bu sırada enerji farklılığından dolayı X ışını salınımı meydana gelmektedir. Yayılan X ışınının enerjisi elementin karakteristiğini göstermektedir. Bu yöntem ile

elementlerin nicel tespiti bilgisayar tabanlı bir program kullanılarak yapılabilmektedir [247-252].

Yüksek ayırım ve büyütme yeteneği, yüksek çözünürlük, 3 boyutlu görüntü elde edilebilmesi ve element analizi yapılabilmesi SEM-EDS'in geniş kullanım alanı bulmasına ve sıklıkla tercih edilmesine neden olmuştur [251]. Diş hekimliğinde de; dental sert dokuların analizi, mikro ve nano sızıntı çalışmaları, dental materyallerin analizi, demineralizasyon- remineralizasyon çalışmaları ve dental materyaller ile diş sert dokuların ilişkisinin incelenmesi gibi pek çok alanda tercih edilmektedir [252-258].

## **2.8. Yapay Çürük Modelleri**

Çekilmiş hayvan ya da insan dişleri üzerinde çeşitli yöntemler ile yapay çürük lezyonları oluşturularak yapılan in vitro çürük modelleri; diş hekimliğinde restoratif materyallerin remineralizasyon yeteneklerinin, florid salınım miktarlarının ve antibakteriyel etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir [259-262].

Oldukça karmaşık bir süreç olan diş çürüğünü laboratuvar ortamında oluşturmak için konuyla ilgili dikkate alınması gereken birçok faktör bulunmaktadır [261, 263]. İn vitro yapay çürük lezyonları; doğal lezyonlar ile tamamen aynı olmasalar da, büyük oranda benzer oldukları düşünülmektedir. Ayrıca yapay çürük modellerinin tekrarlanabilir, test edilebilir ve elde edilen sonuçların çalışılabilir kalitede olması avantajları arasında sayılmaktadır [264].

### **2.8.1. Asit tamponları kullanılması ile in-vitro demineralizasyon modeli**

Kalsiyum ve fosfat iyonları içeren asitlenmiş jelatin jeller ve asit tamponlar kullanılan bu yöntem, maliyeti düşük ve basit bir yapay çürük modelidir [265, 266]. Bu çözeltilerin içerdikleri kalsiyum, fosfat ve florid oranları ve pH dereceleri dikkatlice ayarlanmakta, asit olarak laktik veya asetik asit kullanımı tercih edilmektedir. Sitrik ve

hidroklorik gibi asitler ise, zayıf organik asitlerin aksine mineye penetre olamayıp sadece mine yüzeyinde doku kaybına neden olduklarından bu solüsyonlarda tercih edilmemektedirler [267, 268].

Yapay çürük lezyonları; diş numuneleri üzerinde oluşturulan pencerelerin belirli bir süre için pH'ı 4,5- 5 derece olan bu solüsyon içerisinde bekletilmesi ile oluşturulmakta ve lezyonların histolojisinin doğal lezyonlara benzerlikler gösterebildiği bildirilmektedir [265, 266, 268]. Ağız ortamının daha iyi simülasyonu amacıyla bu çalışmalarda termal sikluslar da kullanılmıştır. Kullanılan asidin yenilenememesi, tükürük ve remineralizasyon fazının olmayışı ve materyal üzerindeki kalıntıların temizlenememesi ise bu yöntemin dezavantajları olarak bildirilmektedir [269, 270].

### **2.8.2. pH siklus modeli ile in-vitro demineralizasyon ve remineralizasyon**

Ağız içerisindeki pH değişikliklerinin neden olduğu ve gün içerisinde sürekli birbirini takip eden demineralizasyon remineralizasyon döngüsünü simüle edebilmek amacıyla bu model geliştirilmiştir [33, 271]. Ağız içerisi döngüyü daha iyi yansıtabilmek adına farklı formülasyonlarda solüsyonlar ve farklı sürelerde uygulamalar denenerek çalışmalar yapılmıştır [272-274]. Bu modelde; solüsyon içeriklerindeki kontrolsüz değişiklikleri önleyebilmek için solüsyonlar düzenli olarak yenilenmekte ve böylece sonuçlarda oluşabilecek hataların önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Remineralizasyon için doğal tükürüğe uygun şekilde kalsiyum ve fosfat iyonları içeren solüsyonlar, demineralizasyon için ise içeriğinde kalsiyum, fosfat ve asetik asit bulunan düşük pH'lı asit tamponlar kullanılmaktadır. Dental materyallerin demineralizasyon-remineralizasyon etkinliklerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda pH siklus modeli başarılı bulunmuş ve bu yöntem ile güvenilir sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir [261, 275, 276].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarında ve Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya/ Metalurji Fakültesi Araştırma Laboratuvarında in vitro koşullarda gerçekleştirilen bu tez çalışması için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.05.2021 tarihli ve 2021/128 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi bilimsel araştırma proje desteği ile gerçekleştirilmiştir (Proje No: 20210412).

#### 3.1. Farklı boyutlardaki 45S5 Biyoaktif Camların Üretilmesi

##### 3.1.1. Nano boyutlardaki 45S5 biyoaktif camların sol-jel yöntemi ile üretilmesi

45S5 biyoaktif camlar (BAC) sol-jel yöntemi kullanılarak Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya/ Metalurji Fakültesi Araştırma Laboratuvarında üretilmiştir. BAC bileşimi (mol cinsinden): %46,1 SiO<sub>2</sub>, %24,4 Na<sub>2</sub>O, %26,9 CaO ve %2,6 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> şeklinde ayarlanmıştır. Solün oluşması için öncüler olarak tetraetil ortosilik (TEOS), trietil fosfat (TEP), kalsiyum nitrat tetrahidrat (Ca(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O) ve sodyum nitrat (NaNO<sub>3</sub>) kullanılmış ve başlangıçta oda sıcaklığında 0.1 M HNO<sub>3</sub> sulu çözeltisine TEOS ilave edilmiştir. Net bir sol elde etmek için, su ve TEOS arasındaki molar oran 18'e ayarlanmıştır. Karışım hidroliz için en az 60 dakika karışmaya bırakılmıştır. Daha sonra sırayla her bir bileşik (TEP, NaNO<sub>3</sub> ve CaNO<sub>3</sub>) bir önceki çözelti berraklaştığında ilave edilmiş ve en az 1 saat karıştırılmıştır. Son olarak, bütün karışım berrak bir sol elde edilinceye kadar homojenize edilmiştir. Oluşan jel 70°C'de 1 gün kurutulup ardından 700°C'de 1 gün kalsine edilmiştir. Agregasyonu önlemek amacıyla agat havanda dövüldükten sonra farklı boyutlarda eleklerden geçirilmiştir. Biyoaktivitenin ölçütü olan apatit tabakanın oluşumu, biyoaktif camın yüzey alanı ve por büyüklüğü değerlendirilmiştir. Bu işlemler sonucunda boyutları 90- 110 nm aralığında olan BAC partikülleri elde edilmiştir.

### **3.1.2. Mikro boyutlardaki 45S5 biyoaktif camların ergitme yöntemi ile üretilmesi**

Mikro boyutlardaki 45S5 BAC'lar (BONE-G Active Ref:Bga025.05/2, Meta Biyomühendislik ve Arge Hizmetleri A.Ş.) klasik ergitme yöntemi ile yüksek sıcaklık kül fırını kullanılarak Yıldız Teknik Üniversitesi Kimya/ Metalurji Fakültesi Araştırma Laboratuvarında üretilmiştir. Bu yöntem ile elde edilen BAC'ın içeriği ağırlıkça; % 24.5 Na<sub>2</sub>O, % 24.5 CaO, %6 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ve %45 SiO<sub>2</sub> olacak şekilde hazırlanmıştır. Bunu elde etmek için SiO<sub>2</sub>, CaCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> kimyasallarından belirli miktarlarda tartılarak cam kavanoz içerisinde bir karışım hazırlanmıştır. Platin pota içerisine alınan bu karışıma; sırasıyla 1400 °C ve 1450 °C sıcaklıklarda 1 saat ve 2 saat ergitme işlemi uygulanmıştır. Ardından eriyik haldeki karışım dökme demir tezgaha damlalar halinde dökülmüş ve 550 °C' de 24 saat boyunca tavlama işlemine tabi tutulmuştur. Elde edilen 45S5 BAC numuneleri mekanik olarak parçalanmış ve agat havan yardımı ile partikül boyutları 100 µm' dan az olacak şekilde öğütülmüştür.

### **3.2. Fissür Örtücü Materyalinin Farklı Boyutlardaki Biyoaktif Cam Partikülleri ile Modifiye Edilmesi ve Deney Gruplarının Oluşturulması**

Çalışmada BAC partikülleri ile modifiye edilmek üzere kullanılan Heliocel F Plus (Ivoclar Vivadent, Schaan Liechtenstein); ışık ile polimerize olan ve florid salınımı yapan rezin esaslı bir fissür örtücü materyalidir (Şekil 3.1.). Heliocel F Plus fissür örtücünün içeriği Tablo 3.1'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.1** Helioseal F Plus (Ivoclar Vivadent, Schaan Liechtenstein)

**Tablo 3.1.** Helioseal F Plus fissür örtücünün kimyasal içeriği

| Ürün Adı         | Üretici Firma                                | Ürün Özellikleri                                                             | Kimyasal İçerik                                                                                                 |
|------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Helioseal F Plus | Ivoclar Vivadent,<br>Schaan<br>Liechtenstein | Işık ile polimerize<br>olan, florid içeren,<br>rezin esaslı fissür<br>örtücü | UDMA,<br>HEMA fosfat,<br>aromatik alifatik<br>UDMA, Al<br>fluorosilikat cam,<br>silicon dioksit,<br>poliakrilat |

Farklı boyutlarda üretilmiş olan BAC partikülleri rezin esaslı fissür örtücü materyaline karanlık odada metal bir spatül yardımı ile mekanik olarak karıştırılarak eklenmiş ve elde edilen deneysel fissür örtücüler test örnekleri hazırlanana kadar boş fissür örtücü tüpleri içerisinde ışık görmeyecek şekilde saklanmıştır. Fissür örtücüler modifiye edilirken gruplar; ağırlıkça % 15 mikro boyutlarda BAC, %15 nano BAC ve %75 nano ile %7,5 mikro BAC içerecek şekilde hassas terazi ile tartılarak ayarlanmıştır. Bu şekilde demineralizasyon direncine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla hazırlanan 3 deneysel fissür örtücü materyali Tablo 3.2.'de gösterilmiştir.

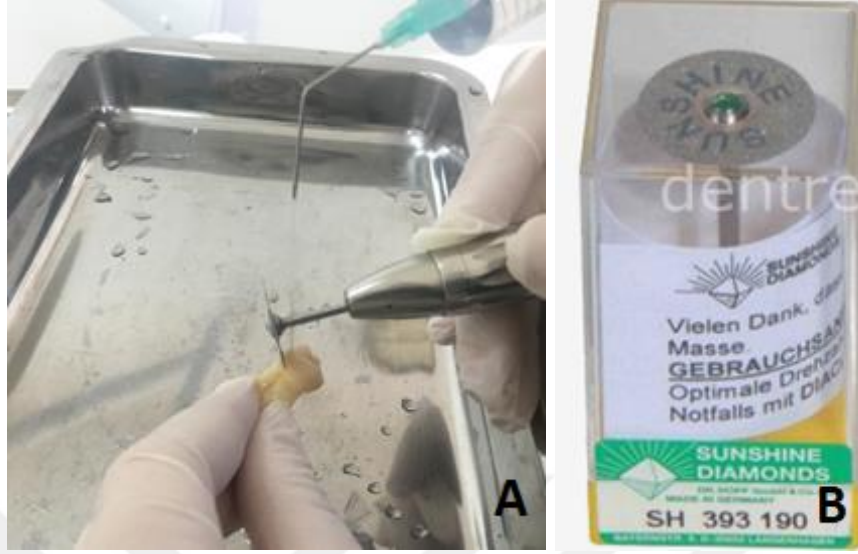
**Tablo 3.2.** Farklı boyutlarda BAC partikülleri ilavesi ile oluşturulan deneysel fissür örtücü materyalleri

|            |                                                                    |
|------------|--------------------------------------------------------------------|
| MİKRO BAC  | Helioseal F Plus + % 15 Mikro boyutlu BAC                          |
| NANO BAC   | Helioseal F Plus + % 15 Nano boyutlu BAC                           |
| HİBRİT BAC | Helioseal F Plus + % 7,5 Mikro + % 7,5 Nano boyutlu BAC ( Hibrit ) |

### **3.3. Modifiye Edilen Fissür Örtücü Materyallerin Demineralizasyon Direncine Etkisinin Değerlendirilmesi**

#### **3.3.1. Demineralizasyon direncinin incelenmesi için diş numunelerinin hazırlanması**

Restorasyona komşu mine dokusunun demineralizasyon direncinin incelenmesi amacıyla; çeşitli nedenlerle çekimi yapılmış 45 adet çürüksüz ve restorasyonsuz insan 3. molar dişleri kullanılmıştır. Dental scaler yardımı ile yumuşak doku artıklarından temizlenen dişlerin tüm yüzeyleri düşük hızda döner alet kullanılarak kıl fırça ve pomza ile fırçalanmıştır. Diş kuronları; su soğutması altında yeşil bantlı sonsuz elmas separe (Sunshine, Almanya) kullanılarak, mine sement sınırının altından köklerinden ayrılmıştır. Diş örneklerinin su soğutması altında köklerinden ayrılması işlemi Şekil 3.2’de gösterilmiştir.



**Şekil 3.2.** Diş numunelerinin hazırlanması. **A.** Su soğutması altında sonsuz elmas separe kullanılarak diş numunelerinin kuronlarının köklerinden ayrılması, **B.** Yeşil bantlı sonsuz elmas separe (Sunshine, Almanya)

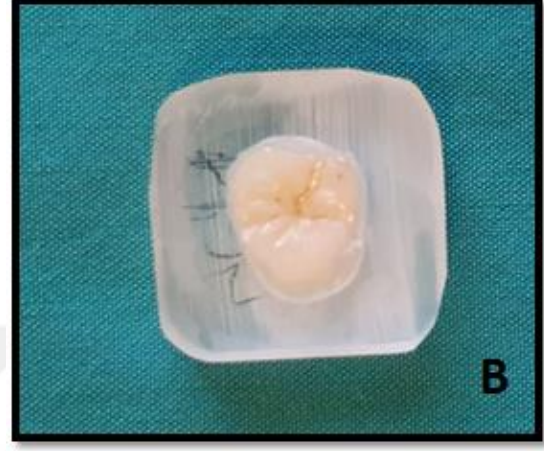
Köklerinden ayrılan kuronların okluzal yüzeyleri pembe mum ile kaplandı. Böylece, silikon kalıplar (FixiForm, 25 mm çap, Struers, Almanya) kullanılarak kendiliğinden polimerize olan epoksi reçine (EpoFix Resin, Struers, Almanya) içerisine gömülen dişlerin okluzal yüzeyleri açıkta bırakılmış oldu. Epoksi reçinenin polimerizasyonu için hazırlanan numuneler 24 saat boyunca kalıplarda bekletildi. 24 saat sonunda kalıplardan çıkarılan dişlerin okluzal yüzeylerindeki mum sıcak su kullanılarak uzaklaştırıldı. Kendiliğinden polimerize olan epoksi reçine ve silikon kalıplar Şekil 3.3’te gösterilmiştir.



**Şekil 3.3.** Diş örneklerinin hazırlanmasında kullanılan malzemeler. **A.** Epoksi Reçine (EpoFix Resin, Struers, Almanya), **B.** Silikon Kalıplar (FixiForm, 25 mm çap, Struers, Almanya)

Her bir diş numunesinin okluzal yüzeyi; sırasıyla 600, 1200, 2400 gritlik alüminyum oksitli ( $Al_2O_3$ ) abraziv kağıt diskler (DEMPAX, Zımpara Kağıdı, Metkon, Türkiye) ile polisaj cihazında (Polishing Machine Minitech 233, Presi, Birleşik Krallık) (Şekil 3.4), 100 rpm hızda 10 sn boyunca su soğutması altında cilalanmış ve ardından silika süspansiyon ( $0.05 \mu m$ ; O.P.S. OXSID, Polishing Suspension, Metkon, Türkiye) uygulanarak düz ve parlak yüzeyler oluşturulmuştur. Bu işlemler ile mine yüzeyinin yaklaşık  $100 \mu m$ 'lik dış yüzeyi aşındırılmıştır. Yüzey düzleştirilmesi ve cilalanması amacıyla kullanılan polisaj cihazı ve hazırlanan diş örneği Şekil 3.4'te gösterilmiştir.

Böylece demineralizasyon direncine etkilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla her grupta 9 adet ( $n=9$ ) diş örneği olacak şekilde oluşturulan 5 deney grubu Tablo 3.3'te gösterilmiştir.



**Şekil 3.4.** Diş örneklerinin yüzey hazırlık işlemleri **A.** Diş örneklerinin okluzal yüzeylerinin su soğutması altında alüminyum oksitli ( $Al_2O_3$ ) abrazyv kağıt diskler kullanılarak polisaj cihazında cilalanması, **B.** Okluzal yüzeyi cilalanmış diş örneği

**Tablo 3.3.** Demineralizasyon direncinin incelenmesi için oluşturulan deney grupları

|                 |                                                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------|
| NEGATİF KONTROL | Fissür örtücü uygulaması yok- NEGATİF KONTROL                      |
| KONTROL         | Helioseal F Plus – KONTROL GRUBU                                   |
| MİKRO BAC       | Helioseal F Plus + % 15 Mikro boyutlu BAC                          |
| NANO BAC        | Helioseal F Plus + % 15 Nano boyutlu BAC                           |
| HİBRİT BAC      | Helioseal F Plus + % 7,5 Mikro + % 7,5 Nano boyutlu BAC ( Hibrit ) |

### 3.3.2. Yapay başlangıç çürüğünün oluşturulması

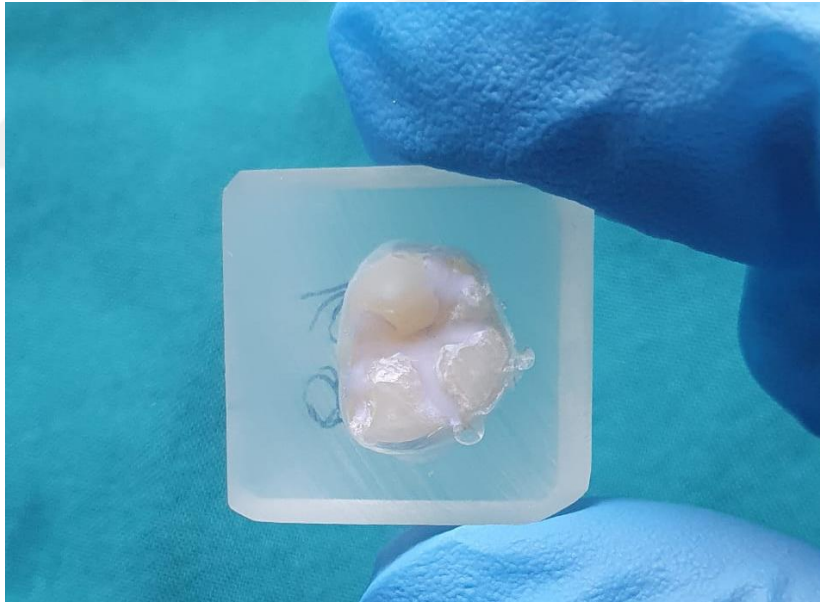
Minede yüzeyaltı yapay çürük lezyonunun oluşturulması amacıyla diş örnekleri 32 saat boyunca herbiri ayrı kaplarda olacak şekilde; ten Cate ve ark.nın [277] belirttiği şekilde 2.2mM CaCl<sub>2</sub>, 2.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.05M asetik asit, 0.2 ppm florid ve 1M KOH içerikli, pH'ı 5 derece olan demineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. Yapay başlangıç çürüğü oluşturulan numunelerin fissür örtücü uygulaması öncesi nanosertlik ölçümleri yapıp elde edilen veriler kaydedilmiştir.

### 3.3.3. Fissür örtücü uygulaması ve pH siklus

Minede yapay başlangıç çürük lezyonu oluşturulan dişlerin okluzal pit ve fissürlerine fissür örtücü uygulaması yapılmıştır. Bir grup negatif kontrol grubu olarak seçilerek ve bu gruptaki hiçbir numuneye fissür örtücü uygulaması yapılmamıştır (Tablo 3.3). Kalan 4 gruptaki diş örneklerinin pit ve fissürlerine %37'lik fosforik asit (Jade Etchant Gel, Dharma Research, USA) (şekil 3.5) kullanılarak 15 sn asitleme işlemi yapılmıştır. Asitlenen diş yüzeyleri sonrasında hava su spreyi kullanılarak 15 sn basınçlı su ile yıkanp kurutulmuştur. Ardından Tablo 3.3'te belirtildiği şekilde fissür örtücüler uygulanmış ve üretici talimatlarına uygun şekilde LED ışık cihazı (Valo, Ultradent Products Inc, South Jordan, ABD) kullanılarak fissür örtücülerin polimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Fissür örtücü uygulaması yapılmış bir diş örneği Şekil 3.6'da gösterilmiştir.



**Şekil 3.5** Fissür örtücü uygulaması öncesi kullanılan %37'lik fosforik asit (Jade Etchant Gel, Dharma Research, ABD)



**Şekil 3.6** Fissür örtücü uygulaması yapılmış diş örneği

Daha sonrasında çürük gelişim sürecini taklit etmek amacı ile tüm örnekler; 7 gün boyunca günün 6 saatinde demineralizasyon, 18 saatinde ise remineralizasyon solüsyonunda olacak şekilde pH siklusu gerçekleştirilmiştir [2, 278]. pH siklusu için; Featherstone ve ark.'ın [278] belirttiği formüle göre hazırlanan demineralizasyon ve

remineralizasyon solüsyonlarının içerikleri Tablo 3.4'te gösterilmiştir. Örneklerin herbiri pH siklusu boyunca ayrı kaplarda saklanmış ve iki solüsyon arasındaki geçişte örnekler distile su ile yıkanmıştır. Saturasyon oluşumunun engellenmesi için solüsyonlar her gün değiştirilmiştir. 7 günün ardından distile su ile yıkanan örnekler yine herbiri ayrı kaplarda olacak şekilde deney zamanına kadar distile su içerisinde saklanmıştır.

**Tablo 3.4.** pH siklusu için hazırlanan demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının içerikleri [278, 279]

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Demineralizasyon solüsyonu</u></b>                                              |
| 2 mmol/L Kalsiyum = 0,4723 g/L $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$   |
| 2 mmol/L Fosfat = 0,2722 g/L $\text{KH}_2\text{PO}_4$                                 |
| 75 mmol/L Asetik Asit = 4,5083 g/L $\text{CH}_3\text{COOH}$                           |
| pH: 4.8                                                                               |
| <b><u>Remineralizasyon solüsyonu</u></b>                                              |
| 1,5 mmol/L Kalsiyum = 0,3542 g/L $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ |
| 0,9 mmol/L Fosfat = 0,1225 g/L $\text{KH}_2\text{PO}_4$                               |
| 130 mmol/L KCl = 9,6915 g/L KCl                                                       |
| 20 mmol/L tris = 24,28 g/L $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NO}_3$                       |
| pH: 7                                                                                 |

### 3.3.4. Nanosertlik (Nanoindentasyon) analizi

Örneklerin nanosertlik ve elastisite modülü değerleri İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Metalurji Fakültesinde bulunan nanoindentasyon test cihazı (Micro-combi Tester, CSM Instruments, ABD) (Şekil 3.7.) ile gerçekleştirilmiştir. Nanosertlik analizi ilk olarak yapay çürük lezyonu oluşturulmuş dişlerde yapılmış ve elde edilen veriler kaydedilmiştir. Daha sonrasında ikinci analiz; fissür örtücü uygulanıp, pH siklusuna tabi tutulan örnekler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ölçüm için fissür örtüye komşu mine noktaları seçilmiş ve üçgen piramit şeklindeki Berkovich tip çentikleyci uç kullanılmıştır. Ölçümler 100 milinewton (mN) kuvvet altında gerçekleştirilmiştir. Her numuneden 3 adet ölçüm yapılarak elde edilen değerlerin ortalaması alınmıştır.

Ardından demineralizasyon sonrası ve pH siklus sonrası elde edilen değerler kullanılarak Amaechi ve ark.'nın belirttiği formül yardımı ile ortalama % yüzey sertlik iyileşme değerleri bulunmuştur [280]. Kullanılan formül şu şekildedir:

- % yüzey sertlik iyileşme değeri =  $100 \times (\text{REM} - \text{DEM}) / \text{DEM}$



**Şekil 3.7.** Nanoindentasyon test cihazı (Micro-combi Tester, CSM Instruments, ABD)

### 3.3.5. SEM-EDS analizi

Her gruptan 1 adet olmak üzere rastgele seçilen toplam 5 örnek diş kesme cihazında (Mecatome T201 Presi, Fransa), çift taraflı kesen elmas ince bıçak (0.5 [12.7 mm], Isomet Diamond Wafering Blades, Buehler, ABD) kullanılarak su soğutması altında mesiodistal olarak iki parçaya bölünmüştür. 5 adet örnek dişin SEM-EDS (EVO LS10, Zeiss, Oberkochen, Almanya) ile mineral ölçümleri Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Ölçümler ve işaretlemeler SEM cihazının bağlı olduğu bilgisayar programı (Bruker, 125 eV, Minden, Almanya) yardımı ile yapılmıştır. Analiz

öncesi kurutulan örneklerin incelenecek yüzeyleri öncelikle havasız ortamda ince bir tabaka şeklinde altın-paladyum ile kaplanmıştır.

Multipoint EDS olarak adlandırılan bu yöntemde bilgisayar üzerinde 1000x büyütmede fissür tabanına komşu mineyi kapsayacak şekilde dikdörtgen çerçeve içerisinde alanlar işaretlenmiş ve bu alandaki mineral içerikleri incelenmiştir. Her örnek için seçilen alanda toplam 5 farklı noktadan ölçüm yapılmıştır. Yapılan analizlerde % Ca, P, F, O, Na ve Si iyonlarının atomca ve ağırlıkça yüzdeleri (%at ve %wt) program tarafından hesaplanmıştır. Ayrıca her örnek için % Ca /P değerleri de hesaplanmıştır.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Araştırmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 23.0 programı (IBM, Şikago, ABD) ile yapılmıştır. Sertlik, elastik modül ve yüzde sertlik iyileşme değerlerinin gruplara göre normal dağılımı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar ise Duncan testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar içi demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası değerlerin karşılaştırılmasında eşli örnekler t testi kullanılmıştır. Analiz sonuçları ortalama  $\pm$ s.sapma olarak sunulmuştur. Sonuçlar,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Nanoindentasyon Analizi Bulguları

#### 4.1.1. Nanosertlik bulguları

Kontrol, negatif kontrol ve farklı boyutlarda BAC ile modifiye edilmiş fissür örtücülerin uygulandığı deney gruplarının demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası elde edilen nanosertlik değerleri Tablo 4.1’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.1.** Nanosertlik (Hi) değerlerinin karşılaştırılması

|                          | <b>Demineralizasyon sonrası Hi değeri (GPa)<br/>Ort± SS</b> | <b>pH siklus sonrası Hi değeri (GPa)<br/>Ort± SS</b> | <b>Test İstatistiği**</b> | <b>P</b>     |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|
| <b>KONTROL</b>           | 0,763 ± 0,311 <sup>a</sup>                                  | 0,854 ± 0,364 <sup>a</sup>                           | -0,944                    | 0,373        |
| <b>MİKRO BAC</b>         | 0,876 ± 0,344 <sup>ab</sup>                                 | 0,982 ± 0,238 <sup>ab</sup>                          | -1,120                    | 0,295        |
| <b>NANO BAC</b>          | 1,044 ± 0,436 <sup>ab</sup>                                 | 1,159 ± 0,408 <sup>ab</sup>                          | -2,511                    | <b>0,036</b> |
| <b>HİBRİT BAC</b>        | 0,941 ± 0,316 <sup>ab</sup>                                 | 1,074 ± 0,191 <sup>ab</sup>                          | -1,988                    | 0,082        |
| <b>NEGATİF KONTROL</b>   | 1,341 ± 0,545 <sup>b</sup>                                  | 1,362 ± 0,402 <sup>b</sup>                           | -0,293                    | 0,777        |
| <b>Test İstatistiği*</b> | 2,706                                                       | 2,970                                                |                           |              |
| <b>P</b>                 | <b>0,044</b>                                                | <b>0,031</b>                                         |                           |              |

\*Tek yönlü varyans analizi; \*\*Eşli örnekler t testi; <sup>a-b</sup> Her bir sütun içinde aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Demineralizasyon sonrası sertlik değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir (p=0,044). Kontrol grubunda ortalama değer 0,763 GPa iken, MİKRO BAC grubunda ortalama değer 0,876 GPa, NANO BAC grubunda 1,044 GPa, HİBRİT BAC grubunda 0,941 GPa ve Negatif Kontrol grubunda 1,341 GPa olarak elde edilmiştir. Demineralizasyon sonrası ortalama değerler ikili olarak karşılaştırıldığında Kontrol grubunda elde edilen değer Negatif Kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit

edilmiştir. Kontrol ve Negatif Kontrol gruplarının diğer gruplar ile arasında sertlik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

pH siklusu sonrası sertlik değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ( $p=0,031$ ). Kontrol grubunda ortalama değer 0,854 GPa iken, MİKRO BAC grubunda ortalama değer 0,982 GPa, NANO BAC grubunda 1,159 GPa, HİBRİT BAC grubunda 1,074 GPa ve Negatif Kontrol grubunda 1,362 GPa olarak elde edilmiştir. Remineralizasyon sonrası ortalama değerler ikili olarak karşılaştırıldığında Kontrol grubunda elde edilen değerlerin Negatif Kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kontrol ve Negatif Kontrol grupları ile diğer gruplar arasında sertlik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Her bir grup kendi içinde değerlendirildiğinde; Kontrol, MİKRO BAC, HİBRİT BAC ve Negatif Kontrol grupları içinde demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası değerler istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ( $p> 0,05$ ). NANO BAC grubunda demineralizasyon sonrası ortalama sertlik değeri değeri 1,044 GPa iken pH siklusu sonrası 1,159 GPa olarak elde edilmiştir ve bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,036$ ).

#### **4.1.2. Elastisite modülü bulguları**

Kontrol, negatif kontrol ve farklı boyutlarda BAC ile modifiye edilmiş fissür örtücülerin uygulandığı deney gruplarının demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası elde edilen elastisite modülü değerleri Tablo 4.2’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.2.** Elastisite modülü (Ei) değerlerinin karşılaştırılması

|                          | <b>Demineralizasyon sonrası Ei değeri (GPa)<br/>Ort± SS</b> | <b>pH siklus sonrası Ei değeri (GPa)<br/>Ort± SS</b> | <b>Test İstatistiği**</b> | <b>P</b> |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|----------|
| <b>KONTROL</b>           | 45,167 ± 13,570                                             | 46,356 ± 9,670                                       | -0,519                    | 0,617    |
| <b>MİKRO BAC</b>         | 53,411 ± 17,230                                             | 58,467 ± 16,486                                      | -1,437                    | 0,189    |
| <b>NANO BAC</b>          | 54,067 ± 13,232                                             | 59,433 ± 16,181                                      | -1,874                    | 0,098    |
| <b>HİBRİT BAC</b>        | 49,222 ± 6,127                                              | 51,089 ± 6,019                                       | -1,387                    | 0,203    |
| <b>NEGATİF KONTROL</b>   | 62,767 ± 15,857                                             | 64,289 ± 15,670                                      | -1,197                    | 0,265    |
| <b>Test İstatistiği*</b> | 2,051                                                       | 2,521                                                |                           |          |
| <b>P</b>                 | 0,106                                                       | 0,056                                                |                           |          |

\*Tek yönlü varyans analizi; \*\*Eşli örnekler t testi

Elastisite modülü değerleri incelendiğinde gruplar arasında demineralizasyon sonrası değerler farklılık göstermemektedir (p=0,106). Kontrol grubunda ortalama değer 45,167 GPa iken, MİKRO BAC grubunda 53,411 GPa, NANO BAC grubunda 54,067 GPa, HİBRİT BAC grubunda 49,222 GPa ve Negatif Kontrol grubunda da 62,767 GPa olarak elde edilmiştir.

Elastik modül değerleri incelendiğinde, pH siklusu sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,056). Kontrol grubunda ortalama değer 46,356 GPa iken, MİKRO BAC grubunda 58,467 GPa, NANO BAC grubunda 59,433 GPa, HİBRİT BAC grubunda 51,089 GPa ve Negatif Kontrol grubunda da 64,289 GPa olarak elde edilmiştir.

Grup içi demineralizasyon sonrası ve pH siklus sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p> 0,05).

#### 4.1.3. Yüzey sertlik iyileşme bulguları

Kontrol, negatif kontrol ve farklı boyutlarda BAC ile modifiye edilmiş fissür örtücülerin uygulandığı deney gruplarından elde edilen % yüzey sertlik iyileşme nanosertlik değerleri Tablo 4.3'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.3.** % yüzey sertlik iyileşme değerlerinin karşılaştırılması

|                            | <b>Yüzey sertlik iyileşme değeri<br/>(%)<br/>Ort± SS</b> | <b>Test<br/>İstatistiği*</b> | <b>P</b> |
|----------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------|----------|
| <b>KONTROL</b>             | 18,242 ± 37,565                                          | 0,383                        | 0,820    |
| <b>MİKRO<br/>BAC</b>       | 22,69 ± 42,321                                           |                              |          |
| <b>NANO BAC</b>            | 15,398 ± 19,017                                          |                              |          |
| <b>HİBRİT<br/>BAC</b>      | 21,892 ± 30,495                                          |                              |          |
| <b>NEGATİF<br/>KONTROL</b> | 6,798 ± 18,48                                            |                              |          |

\*Tek yönlü varyans analizi

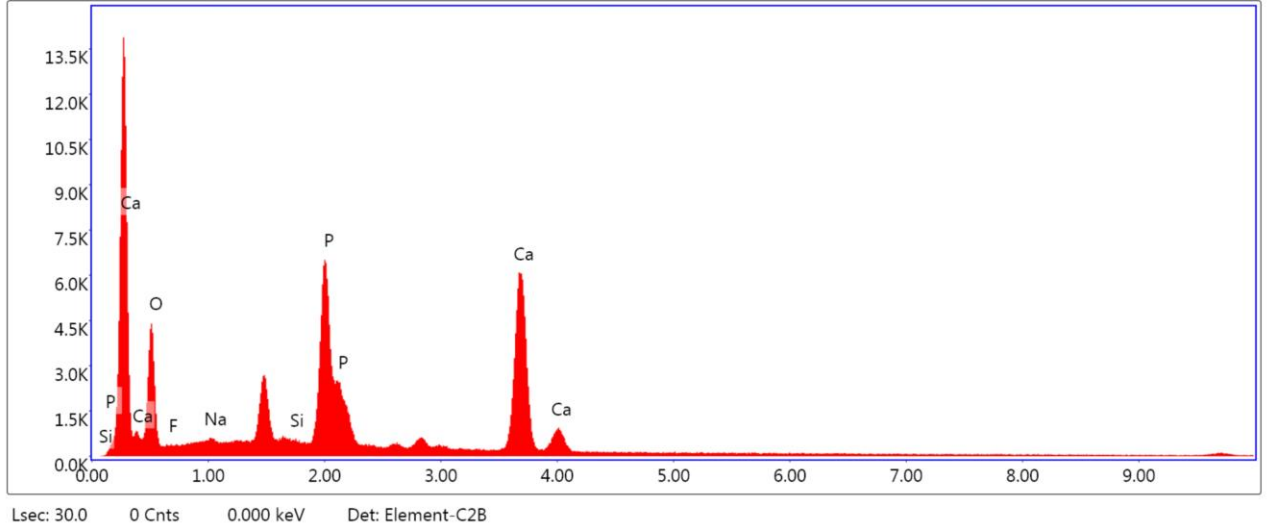
Gruplar arasında % yüzey sertlik iyileşme değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p=0,820). Kontrol grubunda ortalama değer %18,242 iken, MİKRO BAC grubunda %22,69, NANO BAC grubunda %15,398, HİBRİT BAC grubunda %21,892 ve Negatif Kontrol grubunda da %6,798 olarak elde edilmiştir.

#### 4.2. SEM-EDS Analizi Bulguları

pH siklusu sonrası yapılan nanosertlik ölçümünün ardından her gruptan rastgele seçilen 1 örneğin SEM- EDS analizi yapılmıştır. SEM- EDS analizi için ölçümler her örnek için; fissür tabanına komşu minede 5 noktada gerçekleştirilmiş ve bu noktalardan elde edilen değerlerin ortalaması alınarak ağırlıkça ve atomca ortalama yüzdeleri hesaplanmıştır.

Kontrol grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılımlarının grafiği Şekil 4.1'de gösterilmiştir. İyonların ağırlıkça % ortalamaları Tablo 4.4'te, atomca %

ortalamları ise Tablo 4.5’te gösterilmiştir. Şekil 4.2’de ise fissür örtücü dış arayüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü verilmiştir.



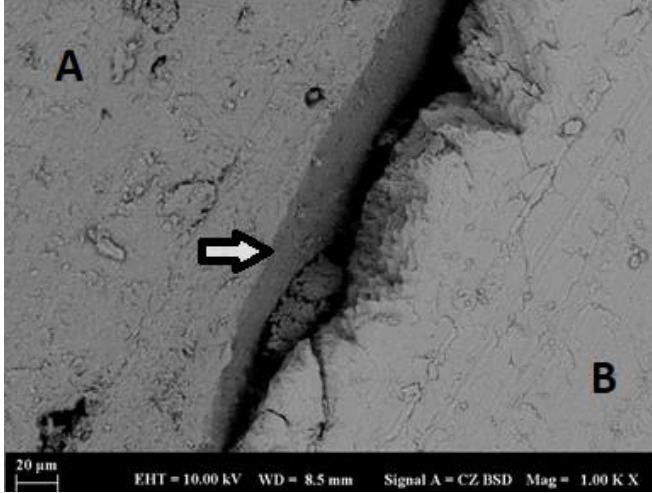
**Şekil 4.1.** KONTROL grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği

**Tablo 4.4.** KONTROL grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamları

| Element   | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss    | Minimum | Maksimum |
|-----------|---------------|----------|-------|---------|----------|
| <b>O</b>  | 35,13 ± 4,35  | 35.13    | 4.35  | 30.84   | 41.49    |
| <b>F</b>  | 2,89 ± 3,73   | 2.89     | 3.73  | 0.01    | 9.12     |
| <b>Na</b> | 3,66 ± 5,28   | 3.66     | 5.28  | 0.05    | 12.82    |
| <b>Si</b> | 2,23 ± 2,07   | 2.23     | 2.07  | 0.43    | 5.68     |
| <b>P</b>  | 23,51 ± 3,12  | 23.51    | 3.12  | 21.79   | 29.08    |
| <b>Ca</b> | 32,57 ± 14,52 | 32.57    | 14.52 | 8.83    | 45.51    |

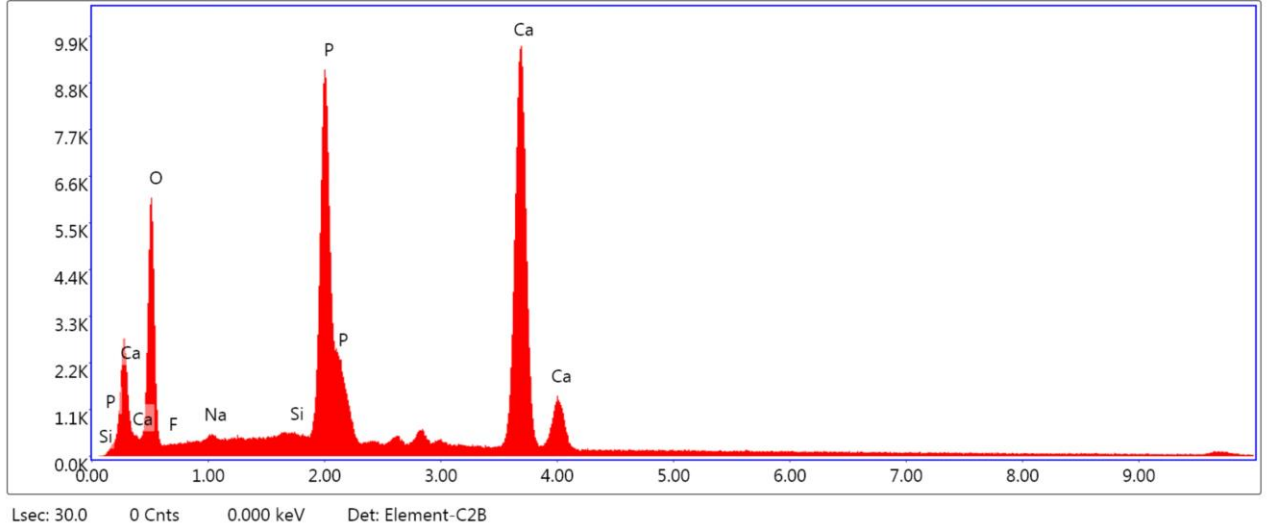
**Tablo 4.5.** KONTROL grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları

| Element | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss   | Minimum | Maksimum |
|---------|---------------|----------|------|---------|----------|
| O       | 52,69 ± 2,36  | 52.69    | 2.36 | 49.51   | 54.45    |
| F       | 3,39 ± 4,08   | 3.39     | 4.08 | 0.01    | 10.07    |
| Na      | 3,51 ± 4,77   | 3.51     | 4.77 | 0.06    | 11.70    |
| Si      | 1,8 ± 1,5     | 1.80     | 1.50 | 0.40    | 4.25     |
| P       | 18,37 ± 3     | 18.37    | 3.00 | 14.94   | 23.15    |
| Ca      | 20,23 ± 9,81  | 20.23    | 9.81 | 4.62    | 29.43    |



**Şekil 4.2** KONTROL grubuna ait bir numunenin 1000X büyütmedeki görüntüsü, **A.** fissür örtücü materyalini, **B.** mine dokusunu, **ok** işareti fissür örtücü- dış ara yüzünü göstermektedir.

MİKRO BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılımlarının grafiği Şekil 4.3'te gösterilmiştir. İyonlarının ağırlıkça % ortalamaları Tablo 4.6'da, atomca % ortalamaları ise Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Şekil 4.4'te ise fissür örtücü diş arayüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü verilmiştir.



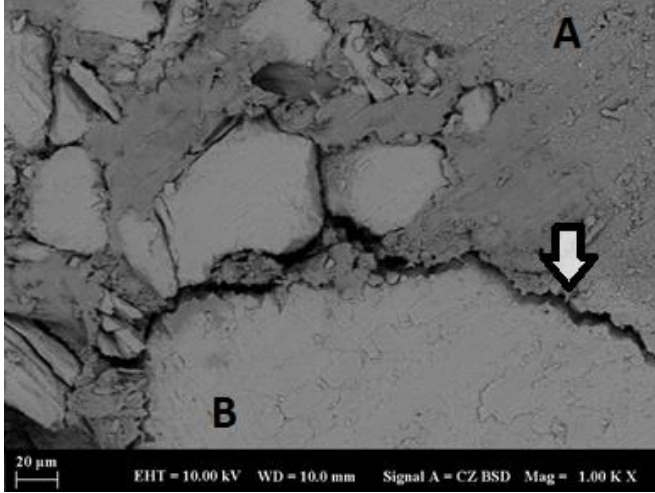
**Şekil 4.3.** MİKRO BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği

**Tablo 4.6.** MİKRO BAC grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamaları

| Element   | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss   | Minimum | Maksimum |
|-----------|---------------|----------|------|---------|----------|
| <b>O</b>  | 32,42 ± 3,29  | 32.42    | 3.29 | 27.18   | 35.66    |
| <b>F</b>  | 1,32 ± 2,02   | 1.32     | 2.02 | 0.00    | 4.86     |
| <b>Na</b> | 1,35 ± 2,07   | 1.35     | 2.07 | 0.04    | 4.98     |
| <b>Si</b> | 1,08 ± 1,63   | 1.08     | 1.63 | 0.16    | 3.98     |
| <b>P</b>  | 21,09 ± 0,77  | 21.09    | 0.77 | 20.10   | 22.03    |
| <b>Ca</b> | 42,75 ± 8,24  | 42.75    | 8.24 | 29.41   | 51.34    |

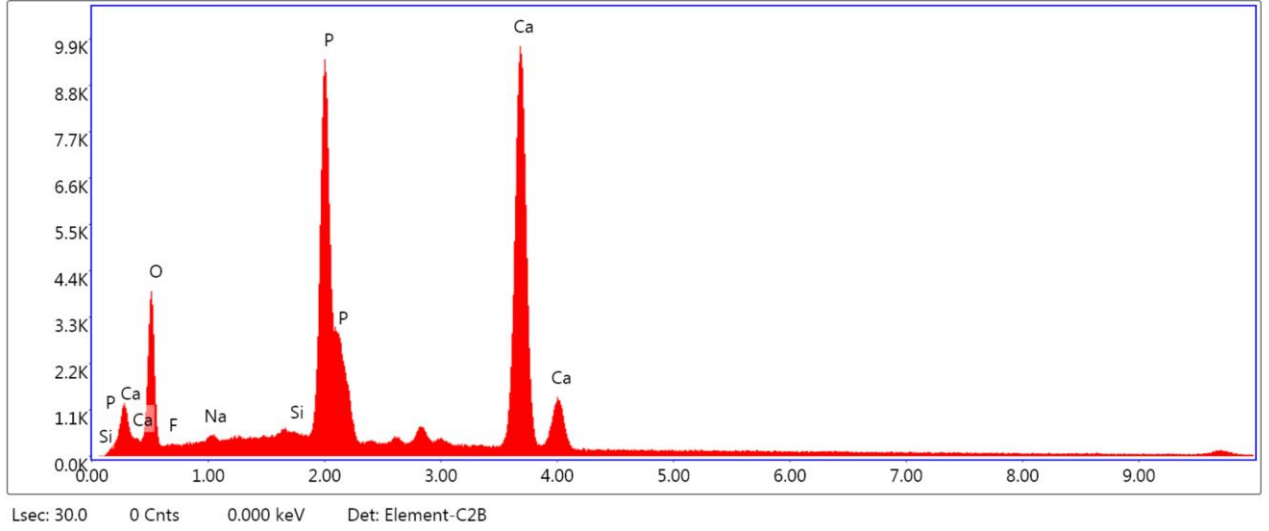
**Tablo 4.7.** MİKRO BAC grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları

| Element | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss   | Minimum | Maksimum |
|---------|---------------|----------|------|---------|----------|
| O       | 51,35 ± 3,25  | 51.35    | 3.25 | 46.23   | 55.25    |
| F       | 1,67 ± 2,5    | 1.67     | 2.50 | 0.00    | 6.05     |
| Na      | 1,41 ± 2,12   | 1.41     | 2.12 | 0.05    | 5.12     |
| Si      | 0,93 ± 1,36   | 0.93     | 1.36 | 0.15    | 3.35     |
| P       | 17,31 ± 1     | 17.31    | 1.00 | 16.08   | 18.70    |
| Ca      | 27,34 ± 6,48  | 27.34    | 6.48 | 17.35   | 34.86    |



**Şekil 4.4** MİKRO BAC grubuna ait bir numunenin fissür örtücü diş ara yüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü, **A.** fissür örtücü materyalini, **B.** mine dokusunu, **ok** işareti fissür örtücü diş ara yüzünü göstermektedir.

NANO BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılımlarının grafiği şekil 4.5'te gösterilmiştir. İyonlarının ağırlıkça % ortalamaları Tablo 4.8'de, atomca % ortalamaları ise Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Şekil 4.6'da ise fissür örtücü diş arayüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü verilmiştir.



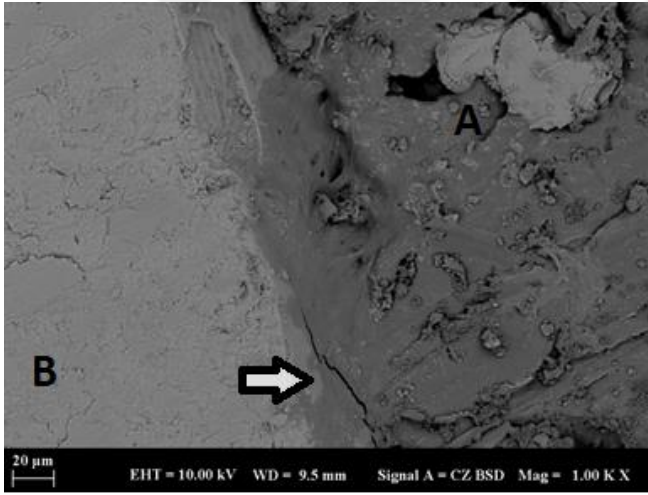
**Şekil 4.5.** NANO BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği

**Tablo 4.8.** NANO BAC grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamaları

| Element   | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss    | Minimum | Maksimum |
|-----------|---------------|----------|-------|---------|----------|
| <b>O</b>  | 31,57 ± 9,77  | 31.57    | 9.77  | 20.42   | 42.95    |
| <b>F</b>  | 0,8 ± 0,91    | 0.80     | 0.91  | 0.00    | 1.83     |
| <b>Na</b> | 0,64 ± 0,81   | 0.64     | 0.81  | 0.00    | 1.61     |
| <b>Si</b> | 0,28 ± 0,24   | 0.28     | 0.24  | 0.00    | 0.59     |
| <b>P</b>  | 16,28 ± 5,61  | 16.28    | 5.61  | 7.91    | 23.15    |
| <b>Ca</b> | 50,44 ± 14,46 | 50.44    | 14.46 | 36.69   | 71.17    |

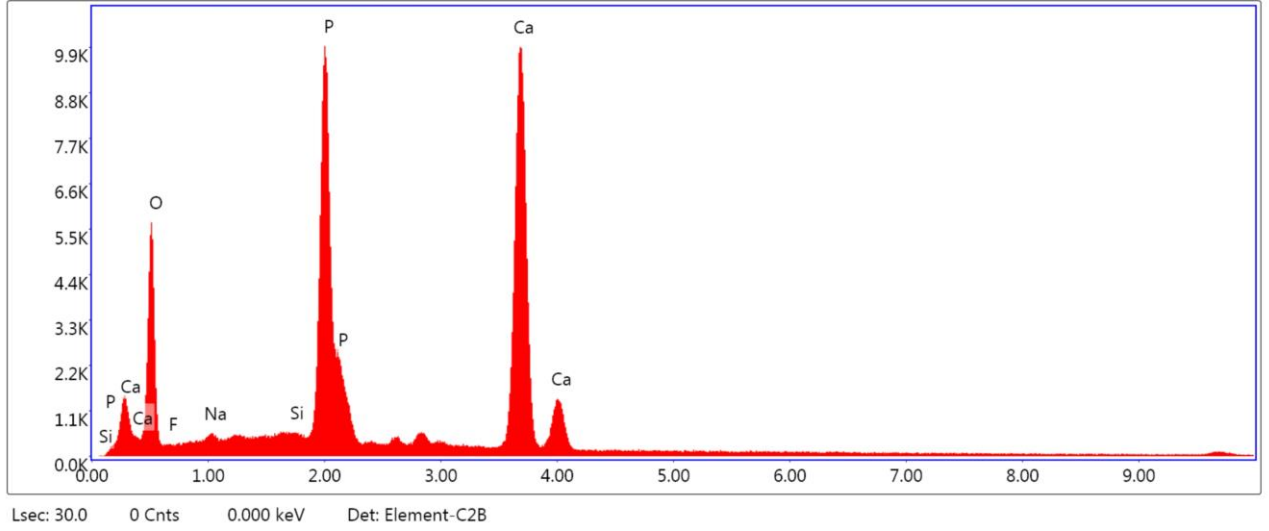
**Tablo 5.9.** NANO BAC grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları

| Element   | Ortalama+ Ss  | Ortalama | Ss    | Minimum | Maksimum |
|-----------|---------------|----------|-------|---------|----------|
| <b>O</b>  | 50,53 ± 10,31 | 50.53    | 10.31 | 38.31   | 62.26    |
| <b>F</b>  | 1,01 ± 1,1    | 1.01     | 1.10  | 0.00    | 2.23     |
| <b>Na</b> | 0,66 ± 0,81   | 0.66     | 0.81  | 0.00    | 1.65     |
| <b>Si</b> | 0,24 ± 0,2    | 0.24     | 0.20  | 0.00    | 0.49     |
| <b>P</b>  | 13,63 ± 4,68  | 13.63    | 4.68  | 7.66    | 20.70    |
| <b>Ca</b> | 33,92 ± 13,26 | 33.92    | 13.26 | 21.23   | 53.30    |



**Şekil 4.6** NANO BAC grubuna ait bir numunenin fissür örtücü diş arayüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü, **A.** fissür örtücü materyalini, **B.** mine dokusunu, **ok** işareti fissür örtücü diş ara yüzünü göstermektedir.

HİBRİT BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılımlarının grafiği Şekil 4.7’de gösterilmiştir. İyonlarının ağırlıkça % ortalamaları Tablo 4.10’da, atomca % ortalamaları ise Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Şekil 4.8’de ise fissür örtücü diş ara yüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü verilmiştir.



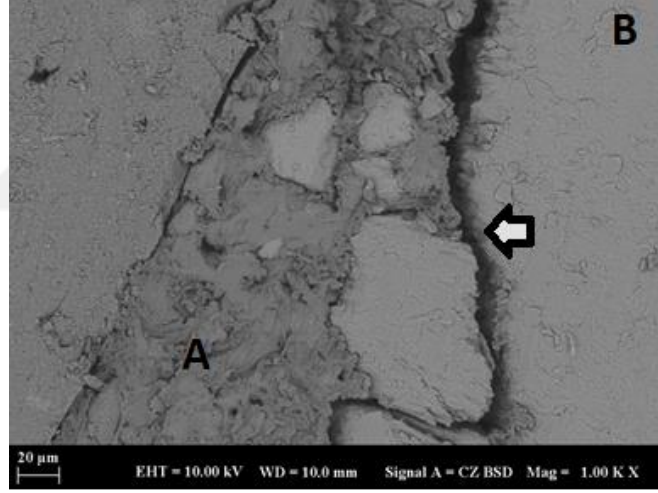
**Şekil 4.7.** HİBRİT BAC grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği

**Tablo 4.10.** HİBRİT BAC grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamaları

| Element   | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss   | Minimum | Maksimum |
|-----------|---------------|----------|------|---------|----------|
| <b>O</b>  | 34,97 ± 4,37  | 34.97    | 4.37 | 30.03   | 41.71    |
| <b>F</b>  | 1,07 ± 0,69   | 1.07     | 0.69 | 0.25    | 1.83     |
| <b>Na</b> | 0,91 ± 0,59   | 0.91     | 0.59 | 0.24    | 1.64     |
| <b>Si</b> | 0,51 ± 0,08   | 0.51     | 0.08 | 0.40    | 0.59     |
| <b>P</b>  | 20,27 ± 1,48  | 20.27    | 1.48 | 18.00   | 21.81    |
| <b>Ca</b> | 42,27 ± 4,2   | 42.27    | 4.20 | 36.31   | 47.27    |

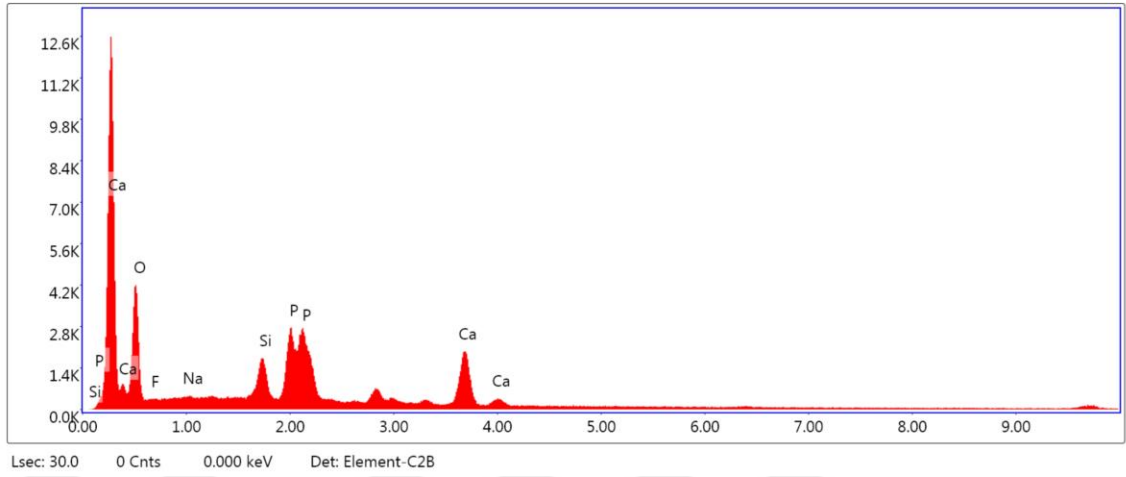
**Tablo 6.11.** HİBRİT BAC grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları

| Element | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss   | Minimum | Maksimum |
|---------|---------------|----------|------|---------|----------|
| O       | 54,36 ± 4,26  | 54.36    | 4.26 | 49.42   | 60.91    |
| F       | 1,38 ± 0,85   | 1.38     | 0.85 | 0.34    | 2.25     |
| Na      | 0,97 ± 0,59   | 0.97     | 0.59 | 0.28    | 1.67     |
| Si      | 0,45 ± 0,06   | 0.45     | 0.06 | 0.38    | 0.52     |
| P       | 16,39 ± 1,88  | 16.39    | 1.88 | 13.58   | 18.54    |
| Ca      | 26,44 ± 3,77  | 26.44    | 3.77 | 21.16   | 31.05    |



**Şekil 4.8** HİBRİT BAC grubuna ait bir numunenin fissür örtücü diş ara yüzünün 1000X büyütmedeki görüntüsü, **A.** fissür örtücü materyalini, **B.** mine dokusunu, **ok** işareti fissür örtücü diş ara yüzünü göstermektedir.

NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılımlarının grafiği Şekil 4.9’da gösterilmiştir. İyonlarının ağırlıkça % ortalamaları Tablo 4.12’de, atomca % ortalamaları ise Tablo 4.13’te gösterilmiştir. Şekil 4.10’da ise numunenin 1000X büyütmedeki görüntüsü verilmiştir.



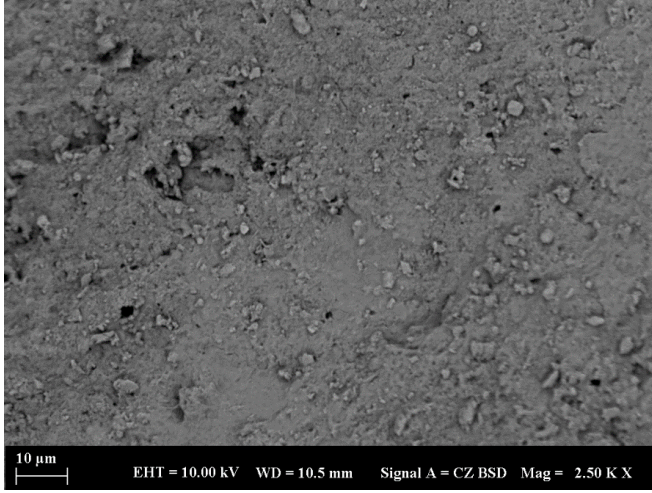
**Şekil 4.9** NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin bir noktasındaki iyon dağılım grafiği

**Tablo 4.12.** NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin iyonlarının ağırlıkça % ortalamaları

| Element   | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss    | Minimum | Maksimum |
|-----------|---------------|----------|-------|---------|----------|
| <b>O</b>  | 41,76 ± 2,02  | 41.76    | 2.02  | 39.99   | 44.49    |
| <b>F</b>  | 4,18 ± 2,33   | 4.18     | 2.33  | 2.13    | 6.72     |
| <b>Na</b> | 4,12 ± 2,83   | 4.12     | 2.83  | 1.88    | 7.42     |
| <b>Si</b> | 8,63 ± 7,37   | 8.63     | 7.37  | 0.80    | 16.46    |
| <b>P</b>  | 17,85 ± 2,67  | 17.85    | 2.67  | 14.91   | 21.32    |
| <b>Ca</b> | 23,46 ± 12,14 | 23.46    | 12.14 | 9.88    | 34.90    |

**Tablo 4.13.** NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin iyonlarının atomca % ortalamaları

| Element | Ortalama + Ss | Ortalama | Ss   | Minimum | Maksimum |
|---------|---------------|----------|------|---------|----------|
| O       | 58,3 ± 0,6    | 58.30    | 0.60 | 57.27   | 58.73    |
| F       | 4,81 ± 2,43   | 4.81     | 2.43 | 2.64    | 7.46     |
| Na      | 3,9 ± 2,49    | 3.90     | 2.49 | 1.87    | 6.84     |
| Si      | 6,63 ± 5,45   | 6.63     | 5.45 | 0.67    | 12.29    |
| P       | 12,97 ± 2,5   | 12.97    | 2.50 | 10.19   | 15.75    |
| Ca      | 13,4 ± 7,42   | 13.40    | 7.42 | 5.17    | 20.45    |



**Şekil 4.10** NEGATİF KONTROL grubuna ait numunenin 1000X büyütmedeki görüntüsü

Her bir örnek için hesaplanan ağırlıkça % Ca/P ortalamaları Tablo 4.14’ te gösterilmektedir.

**Tablo 4.14.** Örneklerin ağırlıkça % Ca/P ortalamaları

| Örnek grupları  | %Ca/P Ortalamaları |
|-----------------|--------------------|
|                 | Ortalama $\pm$ Ss  |
| KONTROL         | 1,39 $\pm$ 0,68    |
| MİKRO BAC       | 2,03 $\pm$ 0,42    |
| NANO BAC        | 3,1 $\pm$ 2,98     |
| HİBRİT BAC      | 2,08 $\pm$ 0,08    |
| NEGATİF KONTROL | 1,31 $\pm$ 0,57    |

Örneklerin ağırlıkça ve atomca % Ca ortalamaları büyükten küçüğe sırasıyla; NANO BAC, MİKRO BAC, HİBRİT BAC, KONTROL ve NEGATİF KONTROL şeklindedir. Örneklerin ağırlıkça ve atomca % P ortalamaları ise büyükten küçüğe sırasıyla; KONTROL, MİKRO BAC, HİBRİT BAC, NANO BAC ve NEGATİF KONTROL şeklindedir. Örneklerin ağırlıkça % Ca/P ortalamaları büyükten küçüğe sırasıyla; NANO BAC, HİBRİT BAC, MİKRO BAC, KONTROL ve NEGATİF KONTROL olarak hesaplanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Gereç ve Yöntemin Tartışılması

Günümüzde; çürük oluşum süreci, çürükten korunma ve tedavinin daha iyi bilinmesi ve bu konulardaki pek çok gelişmeye rağmen, diş çürükleri birçok ülkede hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. 2000 yılında yayınlanmış olan ‘Amerika Birleşik Devletleri Kamu Sağlığı Hizmetleri’ raporunda diş çürüklerinin çocukluk çağında en yaygın görülen kronik hastalıklardan biri olduğu belirtilmiştir. Multifaktöriyel, kronik ve bulaşıcı bir hastalık olan diş çürüğü ekonomik ve sosyal olarak ciddi problemlere sebep olmakta, yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir [1, 281-283].

Günümüz diş hekimliğinde; koruyucu uygulamalara ve konservatif tedavilere yönelim arttırılarak hastalığın oluşmadan engellenmesi veya erken dönemlerinde durdurulması, geri çevrilmesi önem kazanmakta, böylelikle diş çürüğünün meydana getirdiği olumsuz durumların önüne geçilmesi hedeflenmektedir [284]. Koruyucu uygulamaların önem kazanması ve yaygınlaşması ile düz yüzey çürüklerinde azalma görülse de oklüzal yüzey çürüklerinin hala yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmektedir [285, 286]. Tüm çürük yüzeyler incelendiğinde en büyük yüzdeyi oklüzal yüzeyler oluşturmakta, pit ve fissürlerin kompleks morfolojisinin bu durumun nedeni olduğu bilinmektedir [1, 5, 287-289]. Bu nedenle pit ve fissürleri fiziksel olarak kapatarak ağız ortamı ile aralarında bariyer oluşturan pit ve fissür örtücü uygulaması, oklüzal yüzeyler için en sık tercih edilen etkin bir uygulamadır ve bu materyalleri geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir [137, 146, 147, 290]. Bu materyaller arasında en sık tercih edilen üstün fiziksel özellikleri gibi olumlu özellikleri nedeni ile rezin esaslı fissür örtücülerdir. Bunun yanında diğer materyallere kıyasla daha fazla biyofilm/ plak adezyonuna sebep olmaları ve polimerizasyon büzülmesi kaynaklı mikrosızıntı görülebilmesi rezin esaslı fissür örtücülerin dezavantajları olarak sayılmakta ve örtücü kenarlarında görülen sekonder çürükler, fissür örtücü uygulamasında görülen temel başarısızlık olarak karşımıza çıkmaktadır [291-293]. Resin esaslı fissür örtücü materyalleri çeşitli antibakteriyal veya remineralize edici ajanlar ile modifiye ederek bu

dezavantajların önüne geçmek, aynı zamanda da olumlu özelliklerini koruyabilmek amaçlanmış ve bu yönde çalışmalar yapılmıştır [2, 4, 8, 9, 63, 231].

Fluoridler, demineralizasyondan koruyucu ve remineralizasyonu teşvik edici etkileri nedeniyle rezin esaslı pit ve fissür örtücülere de eklenmiştir [170]. Pit ve fissür örtücülere florid ilavesinin bir amacı da antibakteriyal etkinlik kazandırmaktır [33, 294].

Rezin esaslı fissür örtücü materyallere florid ilavesi ile çürükten korunmada başarının arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur [295-299]. Bunun yanı sıra; flor içeren rezin esaslı fissür örtücü kullanılan dişlerdeki yeni çürük lezyonu gelişme sıklığının, flor içermeyen fissür örtücüler ile benzer olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır [300-303]. Ayrıca; uzun süreli flor salınımına olanak sağlayan yeniden yüklenebilme yeteneğinin, rezin esaslı materyallerde CİS'ler kadar iyi olmadığı ve flor salınımlarının da CİS'lere kıyasla daha düşük olduğu bilinmektedir [304-306].

Lobo ve ark. yaptıkları bir in vitro çalışmada, rezin modifiye cam iyonomer esaslı fissür örtücünün florid içelikli rezin bazlı örtücüye göre daha fazla flor iyonu salınımı yaptığını ve demineralizasyonu daha iyi önlediğini bildirmişlerdir [302]. Ayrıca hazırladıkları numunelerden pH siklusu süresince flor salınımını değerlendirmişler ve flor içeren ile içermeyen rezin esaslı fissür örtücüler arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir [302].

Prabhakar ve ark. da yaptıkları çalışma sonucunda; asit atakları altında fissür örtücüye komşu minedeki demineralizasyonu en iyi cam iyonomer esaslı örtücünün önlediğini, flor içeren ve içermeyen rezin esaslı örtücülerin demineralizasyonu önleme etkinliğinin ise benzer olduğunu bildirmişlerdir [303].

Salar ve ark. in vitro olarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında; florid içeren ve içermeyen rezin esaslı fissür örtücüler ile cam iyonomer fissür örtücünün demineralizasyonu önlemedeki etkinliklerini değerlendirmiş ve cam iyonomer esaslı fissür örtücülerin en başarılı sonuçlara sahip olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada; florid salınımı yapan rezin esaslı fissür örtücüleri ise florid salınımı yapmayanlara göre demineralizasyonu önlemede daha başarılı bulmuşlardır [299].

Günümüzde; fluor salınımı yapan rezin esaslı fissür örtücülerin fluor içermeyen rezin esaslı fissür örtücülerden üstün olduğunu gösteren yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir [307].

Fissür örtücülerin antibakteriyal ve remineralize edici etkinliklerini geliştirmek amacıyla; fluoridlerle kombine ya da tek başlarına CPP-ACP, klorheksidin, kuaterner amonyum bileşikleri gibi ajanlar da rezin esaslı fissür örtücülere eklenerek çalışmalar gerçekleştirilmiştir [2, 4, 308-310].

Bizim çalışmamızda da modifiye etmek üzere; çocuk diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan rezin esaslı, ışık ile polimerize olan ve fluorid salınımı yapan bir fissür örtücü materyali olan Helioseal F Plus kullanılmıştır.

Tıp alanında uzun yıllardan beri kullanılan ve temel olarak silika, kalsiyum ve fosfattan oluşan BAClar; remineralizasyona yardımcı olmaları, antibakteriyal etkinlikleri ve biyouyumlu olmaları sayesinde günümüzde diş hekimliğinde de çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. BAC partiküllerinin bu olumlu özellikleri, restoratif materyallerde doldurucu olarak faydalı olabilecekleri düşüncesini doğurmuştur [194, 311].

Fissür örtücü uygulamasında önemli bir başarısızlık olarak karşımıza çıkan sekonder çürüklerden korunmak için iki temel yaklaşım; remineralizasyonun desteklenmesi ve biyofilm oluşumunun inhibe edilmesidir [308]. Bu nedenle çalışmamızda fissür örtücü materyalinin modifikasyonunda hem remineralize edici hem de antibakteriyal etkinlikleri bilinen BAC partikülleri doldurucu olarak tercih edilmiştir.

Nano teknoloji günümüzde diş hekimliğinde de önemli bir yere sahiptir. BAC partiküllerinin nano boyutlara indirilmesi ile artan yüzey alanı sayesinde, biyoaktivitenin artacağı ve remineralizasyonun daha hızlı meydana geleceği bildirilmektedir [13, 198]. Ayrıca nano boyutlu partiküllerin küçük alanlara penetrasyonu da daha kolay olmaktadır [198]. Bu nedenle nano partiküller; olumlu özelliklerinden yararlanılması amacıyla dental materyallerin içeriğine eklenmekte, bu sayede materyalin estetik ve fiziksel özellikleri ile remineralizasyon etkinliklerinin geliştirilmesi planlanmaktadır [312, 313].

Yang ve ark. da, restoratif materyalleri modifiye etmek için; geniş yüzey alanları, yüksek biyoaktiviteleri ve yüksek nötralize edici etkileri nedeniyle nano boyutlu partiküllerin kullanımının faydalı olacağını önermişlerdir [189].

Dental materyallerin içeriğine nanopartiküllerin eklendiği birçok çalışmada partiküller; deneysel materyalin üretimi sırasında karıştırıcılar kullanılarak içeriğe eklenmiştir [12, 230, 231, 314-320]. Bazı çalışmalarda ise; modifiye etmek üzere ticari rezin kompozitler ya da rezin bazlı fissür örtücüler tercih edilerek, partiküller karıştırıcı yardımı ile materyale ilave edilmiş ve araştırmacılar klinik olarak kanıtlanmış bir materyalin modifiye edilmesinin, değerlendirilecek özelliklerin kabul edilebilirliği açısından faydalı olduğunu savunmuşlardır [13, 229, 230, 310]. Ayrıca karıştırma işleminin; 20 saniye, 30 dakika arasında değişen sürelerde karanlık odada el ile mekanik olarak gerçekleştirildiği çalışmalar da mevcuttur [210, 321-326]. Atai ve ark. ise; kompozit rezinlere partikül ilave ederken mekanik olarak el ile karıştırmanın materyal içinde boşluklara neden olacağını ve bunun sonucunda mekanik özelliklerin olumsuz etkileneceğini bildirmiş, bu nedenle karıştırma işlemi için karıştırıcı ekipmanlarının kullanımını önermişlerdir [327].

İn vitro çalışmalar, klinik çalışmalar ile karşılaştırıldığında; daha kısa sürede sonuç vermeleri ve daha az maliyetli olmaları nedeniyle yeni materyallerin geliştirilmesinde ve incelenmesinde sıklıkla tercih edilmektedir [328]. Çalışmamızda; nano ve mikro boyutlarda hazırlanan BAC materyalleri, ticari bir fissür örtücü materyali olan Helioseal F Plus içerisine, karanlık odada, spatül yardımı ile mekanik olarak karıştırılarak eklenmiş ve modifiye edilen fissür örtücülerin demineralizasyon direncine etkileri in vitro koşullarda incelenmiştir.

Chen ve ark.; dental materyallerin doldurucu miktarının artırılmasıyla mekanik özelliklerin belli bir sınıra kadar artabileceğini ve bu sınırdan sonra doldurucu miktarı artsa da mekanik özelliklerin değişmeyeceğini, hatta %20 ve üzeri oranlarda doldurucu varlığının mekanik özellikleri olumsuz etkileyebileceğini bildirmişlerdir [329].

Khvostenko ve ark. yaptıkları in vitro çalışma sonucunda; ağırlıkça %15'e kadar silanlanmamış BAC partikülleri içeren kompozitlerin, ticari kompozitler ile

karşılaştırılabilir ve hatta onlardan daha üstün mekanik özelliklere sahip olabileceğini bildirmişlerdir [12].

Tauböck ve ark. ise; farklı oranlarda BAC nanopartikülleri ilavesi yapılan kompozit materyaller ile yaptıkları in vitro çalışmada, ağırlıkça %20 oranında BAC içeriğinin polimerizasyonu olumsuz etkilemediğini ve viskoziteyi arttırsa da değerin klinik için kabul edilebilir olduğunu bildirmişlerdir [330]. Ayrıca, hazırladıkları BAC içerikli kompozit diskleri 21 gün boyunca fosfat tamponlu salin solüsyonunda bekletmişler ve SEM, SEM-EDS görüntüleme ile yüzey incelemesi yaptıklarında ağırlıkça %20 BAC içeren numunelerde Ca/P çökeltileri gözlenirken, ağırlıkça %10 BAC içeren numunelerde çökeltilerin nadir gözlemlendiğini, BAC içermeyenlerde ise çökelti oluşmadığını bildirmişlerdir [330].

Khvostenko ve ark. yaptıkları bir çalışmada kompozit materyallere ağırlıkça %15 BAC ilavesinin restorasyonun marjinal açıklıklarına bakteri penetrasyonunu önemli derecede azalttığını in vitro olarak göstermişlerdir [320]. Çalışmanın sonucunda, BAC içeren kompozitlerin sekonder çürük gelişimini azaltmada faydalı olacağını savunmuşlardır [320].

Dental materyallere düşük oranlarda eklenen nanopartiküllerin daha homojen bir dağılım göstererek mekanik özellikleri arttırdığı; yüksek oranlarda eklenen nanopartiküllerin ise kümeleşmeler ve yığılmalar göstererek yapısal bozulmalara sebep olduğu ve sonucunda mekanik özelliklerde azalma meydana geldiği bildirilmiştir [329, 331].

Hojati ve ark. ise; mekanik özelliklerde meydana gelen azalmayı, nanopartiküllerin yığılması ile oluşan defektlerden çok nanopartiküllerin rezin materyalin polimerizasyonunu etkilemesine bağlamışlardır [324].

Odermatt ve ark. ise; ağırlıkça %15 oranında farklı boyutlarda (nano ve mikro) BAC içeren kompozit rezinleri karşılaştırdıkları in vitro çalışmanın sonucunda, BAC doldurucunun nano boyutlara düşürülmesinin rezin kompozitin polimerizasyonunu olumsuz etkilemediğini bildirmişlerdir [13].

Bizim çalışmamızda ise; Helioseal F Plus fissür örtücü materyali farklı boyutlardaki BAC partikülleri ile modifiye edilirken daha önce yapılmış olan bu çalışmaların sonuçları değerlendirilerek deney grupları oluşturulmuştur. Bir gruba ağırlıkça %15 mikro boyutlu, bir gruba %15 nano boyutlu, bir diğer gruba ise %7,5 nano ile %7,5 mikro boyutlu BAC partikülleri bir arada eklenmiştir. Böylece farklı boyutlardaki BAC'ların demineralizasyon direncine etkilerinin birbirleri ile karşılaştırılabilmesi sağlanmıştır.

Kompozit rezinlerin mekanik özelliklerini iyileştirmek için genellikle doldurucu oranları arttırılmakta [332] ve doldurucu partiküller silan ile kaplanmaktadır [333]. Silanizasyon işleminin amacı reçine faz ve doldurucular arasındaki bağlantının iyileştirilmesidir [334, 335]. Ancak; hidrofobik silan ile kaplama iyon salınımlarını etkileyip biyoaktivitelerini azaltabileceği için [226], BAC gibi reaktif partiküllerde genellikle tercih edilmemektedir [63, 336-338]. Bu sayede, biyoaktif özellikteki doldurucunun vücut sıvılarında çözünerek faydalı iyonlarının salınımına devam etmesi amaçlanmaktadır [317].

Tarle ve ark.; silanizasyon yapılmamış BAC doldurucu içeren rezin kompozitlerin mekanik özelliklerinin, sulu ortamda doza bağlı bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir [338].

Odermatt ve ark.; silanizasyon yapılmamış BAC doldurucu içeren kompozit rezinlerin, fosfat tamponlu salin (PBS) solüsyonunda 28 gün bekletilmesinin ardından mekanik özelliklerinde düşüş gözlemlendiğini ve bunun nedeninin BAC doldurucunun sulu ortamda çözünmesi olduğunu bildirmişlerdir [13]. Ayrıca; sulu ortamlarda meydana gelen mekanik özelliklerde azalmanın geleneksel kompozitlerde de yaygın olarak gözlenebildiğini eklemişlerdir [13].

Khvostenko ve ark. ise; in vitro koşullarda gerçekleştirdikleri 2 aylık yaşlandırmanın sonucunda, silanize edilmemiş BAC partikülleri içeren deneysel kompozitlerin fiziksel özelliklerinin azalmadığını bildirmişlerdir [12].

Wagner ve ark. ise; silanizasyon işlemi yapılan ve yapılmayan hidroksiapatit nano doldurucuların rezin içerisinde benzer derecede kümeleşmeler gösterdiğini ve bu nedenle,

nano boyutlu reaktif doldurucuların rezin materyal içerisinde silanizasyon işlemine gerek duyulmaksızın kullanılabileceğini savunmuşlardır [339].

Çalışmamızda, iyon salınımlarının devam ettirilmesi ve biyoaktivitelerinin korunması amacıyla fissür örtücü materyalini modifiye etmek için kullanılan BAC partikülleri silanize edilmemiştir.

Çeşitli dental materyallerin demineralizasyon direnci veya remineralizasyona etkilerinin incelendiği birçok in vitro çalışma, çekilmiş dişler üzerinde gerçekleştirilmiştir [2, 210, 340-342]. Klinik açıdan bakıldığında çekilmiş insan dişlerinin kullanımı en doğru seçim olsa da; yaş (sürme sonrası maturasyon), çevresel etkiler (diyet, florid kullanımı, sürme sonrası maruz kalınan asit atakları) ve genetik farklılıklar gibi nedenler ile dişlerin mineral bileşimleri birbirlerinden farklı olabilmektedir. Bu farklılıklar sonucunda, dişlerin asidik koşullar karşısında gösterdikleri yanıtlar da değişebilmektedir [343, 344].

Bu nedenle çalışmamızda; sürme sonrası dönemde maruz kalınan faktörler sonucu oluşabilecek değişikliklerin önüne geçmek ve benzer mineral kompozisyonuna sahip diş örnekleri elde edebilmek amacıyla çekilmiş gömülü üçüncü büyük azı dişleri kullanılmıştır.

Diş örneklerinin kullanılacağı in vitro çalışmalarda; daha düz ve homojen yüzeyler oluşturarak standardizasyonu arttırmak için, diş numunelerinin yüzeylerinin deney öncesi cilalanması gerektiği bildirilmiştir [345]. Bu amaçla; Lippert ve ark., 1200, 2400 ve 4000 gritlik silikon karbid kağıtlar [346]; Attin ve ark. ise, 800, 1000, 1200, 2400 ve 4000 gritlik karborondum diskler kullanmıştır [347]. Bizim çalışmamızda ise daha önce de pek çok çalışmada kullanılan 600, 1200, 2400 gritlik alüminyum oksitli ( $Al_2O_3$ ) abraziv kağıt diskler sıra ile kullanılmış ve son olarak silika süspansiyon ile cilalama işlemi gerçekleştirilmiştir. Böylece diş örneklerinin mine yüzeyinde mümkün olduğunca düz ve parlak yüzeyler elde edilmesi amaçlanmıştır.

İn vitro koşullarda gerçekleştirilen remineralizasyon ve demineralizasyon çalışmalarında, başlangıç mine çürüğü lezyonu oluşturmak ve ağız ortamını simüle edebilmek amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmaktadır [345]. Bu yöntemler arasında pH siklus modeli; ağız ortamındaki demineralizasyon-remineralizasyon döngüsünü daha iyi

simüle edebilmesi, deney ortamının kontrol edilebilirliği, meydana gelen yapay çürük lezyonunun mine başlangıç çürükleri ile histolojik olarak benzerlik göstermesi, daha az örneklem gerektirmesi, basit, hızlı ve az maliyetli olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir [348, 349].

Remineralizasyon ve demineralizasyon solüsyonlarının kombine şekilde kullanıldığı bu modelde, öncesinde yapay çürük lezyonu oluşturulmuş ya da sağlam diş numuneleri gün içerisinde sırasıyla demineralize edici ve remineralize edici solüsyonlara belirli sürelerde maruz bırakılmakta; bu sayede, ağız içerisindeki asit atakları ve tükürüğün remineralize edici etkisi taklit edilebilmektedir [345, 350]. Kullanılan demineralizasyon solüsyonları genellikle, asetik asit veya laktik asit içerikli asit tampon çözeltileridir. Remineralizasyon solüsyonları ise tükürük içeriğine benzer şekilde kalsiyum ve fosfat içermektedir. Kullanılan diş numunelerinin demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarında bekletilme süreleri çalışmalarda çeşitli farklılıklar göz önünde bulundurularak modifiye edilmektedir [345]. Featherstone ve ark.'nın [278]; ten Cate ve Duijster'in [274] mine dokusu için tanımladığı protokolü modifiye ederek oluşturdukları pH siklus modeli yüksek çürük riskinin taklit edilmesi gereken durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır [345]. Featherstone ve ark.'nın pH siklus modelinin insan klinik deneylerinden elde edilen bulgularla uyumlu olduğu bildirilmiştir [350].

Buzalaf ve ark.; yapay çürük lezyonu oluşturmak için çözeltilerin 16 saat ile 28 gün arasında değişen sürelerde uygulandığını bildirmişlerdir [345]. Demineralizasyonun sonuçlarının net görülebilmesi için, demineralizasyon solüsyonunun pH'ının 4,1 ile 5 arasında olması; remineralizasyon solüsyonunun pH'ının ise, tükürüğün özelliklerini yansıtabilmesi için 6,8 ile 7,0 arasında olması gerekmektedir [351]. Ayrıca demineralizasyon prosedürü sonucu oluşan lezyonun; erozyon benzeri lezyondan ziyade çürük benzeri bir lezyon olabilmesi için, daha az demineralize olmuş bir mine yüzeyi ile daha fazla demineralize bir yüzey altı lezyona sahip olması gerektiği de bildirilmiştir [273, 345]. Minenin yüzey tabakasının erozyona uğramaması için çözeltideki kalsiyum, fosfat ve fluorür varlığı, çözeltinin pH'ı ve çözeltiliye maruz kalınan süre gibi birçok faktörün önemli olduğu vurgulanmıştır [345, 352-354].

Tüm bu kriterler göz önüne alınarak bu tez çalışmasında yapay çürük lezyonları oluştururken mine örnekleri; öncelikle ten Cate ve ark.'nın [277] belirttiği formüle göre hazırlanan pH'ı 5 olan ve içeriğine 0.2 ppm florid eklenen [354, 355] demineralizasyon solüsyonunda 32 saat boyunca bekletilmiştir. Ardından diş örnekleri; ağız ortamının taklidi için Featherstone ve ark.'ın [278] tarif ettiği şekilde hazırlanan pH'sı 4.8 olan demineralizasyon solüsyonunda 6 saat ve sonrasında pH'sı 7 olan remineralizasyon solüsyonunda ise 18 saat olacak şekilde 7 gün boyunca pH siklusa tabi tutulmuştur [2].

İn vitro koşullarda gerçekleştirilen mine demineralizasyonu veya remineralizasyonunun incelendiği çalışmalarda; mine dokusuna herhangi bir başka element veya iyon difüzyonunu önlemek amacıyla solüsyonlar arası ve sonrası yapılan yıkama işlemlerinde sıklıkla deiyonize su kullanılmıştır [2, 350, 351]. Bu nedenle bu çalışmada da solüsyonlar sonrası tüm yıkamalar distile su ile gerçekleştirildi ve diş numuneleri deney gününe kadar distile su içerisinde saklandı.

Materyallerin mine dokusu üzerindeki remineralize edici etkinliklerinin değerlendirildiği in vitro çalışmalarda; mikro bilgisayarlı tomografi ( $\mu$ BT), transversal mikroradyografi, konfokal lazer taramalı mikroskopi, kantitatif ışık floresans (QLF), taramalı elektron mikroskopisi ve enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi, mikrosertlik ve nanosertlik gibi birçok yöntem kullanılmaktadır [232, 355-359].

Currey ve ark. yaptıkları çalışmanın sonucunda, mineralize dokuların kalsiyum içeriği ile sertlik ve elastisite modülü değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir [360].

Featherstone ve ark., mikrosertlik analizi ve mikroradyografiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, minedeki mineral değişimlerinin saptanmasında her iki yöntem ile benzer sonuçlar alındığını ve minede meydana gelen yüzey sertlik değişiminin demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olduğunu göstermişlerdir [361]. Bu çalışmanın sonucuna uyumlu olarak; demineralizasyonun veya remineralizasyonun değerlendirildiği çalışmalarda yüzey sertlik ölçümleri sıklıkla tercih edilen nicel tekniklerdir [2, 325, 362, 363].

Nanosertlik analizinde; mikrosertlik analizine kıyasla daha küçük iz bırakan uçların ve daha düşük ağırlıkların kullanılabilmesi, daha hassas ölçüm yapılabilmesine izin vermekte ve bu sayede küçük değişiklikler incelenebilmektedir [364-367]. Nananosertlik ölçümleri ile minedeki sertlik değişikliklerinin çok erken aşamalarda tespitinin yapılabileceği bildirilmiştir [368]. Nanosertlik analizinin, yüksek kuvvet çözünürlüğü nedeniyle geleneksel mikrosertlik test yöntemlerine göre daha üstün olduğu ve daha küçük alanların incelenebilmesine olanak sağladığı bildirilmiştir [365]. Ayrıca bu analiz ile materyallerin sertlik değerine ek olarak elastik modülü değerleri de tek bir ölçüm ile hesaplanabilmekte ve tekrarlanabilir ölçümler yapılabilmektedir [2, 239, 277, 364, 367, 369-372]. Mine yüzeyinin elastik modülündeki değişikliklerin, minenin çözünmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [368].

Çalışmamızda da, mine örneklerinin mineral kazanım ve kayıplarının değerlendirilmesinde hassas bir teknik olması nedeniyle nanosertlik analizi tercih edilmiştir.

Demineralizasyon ve remineralizasyonun incelendiği pek çok in vitro çalışmada kullanılan SEM sayesinde; diş dokuları topografik olarak incelenebilmekte, yüzey morfolojisinde meydana gelen küçük değişiklikler görüntülenebilmekte ve restorasyon ile diş arasındaki bağlanma yüzeyi yüksek çözünürlükte detaylı şekilde değerlendirilebilmektedir [341, 373-375]. Fakat SEM görüntüleme ile mine yüzeyindeki mineral dağılımları ve miktarları değerlendirilememektedir. Bu amaçla; ileri düzey mikroanalitik bir yöntem olan Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDS/EDX), SEM ile beraber kullanılarak numunenin mineral analizi ve kimyasal karakterizasyonu yapılabilmektedir [232].

Çalışmamızda da; fissür örtücü uygulaması sonrası mine örneklerinin mineral dağılımları ve yüzdelерinin incelenmesi amacıyla mikroanalitik bir yöntem olan SEM-EDS analizi tercih edilmiştir.

## 5.2. Bulguların Tartışılması

Diş sert dokularının fiziksel ve mekanik özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla sağlıklı diş dokularının nanoindentasyon analizi ile değerlendirildiği çalışmalar yapılmıştır [239, 243, 376, 377].

Habelitz ve ark. insan üçüncü daimi molar dişlerini nanoindentasyon analizi ile değerlendirdikleri çalışmalarında; sağlam minenin sertlik değerini  $3.6 \pm 0.3$  GPa, elastisite modülünü  $87.5 \pm 2.2$  GPa olarak bulmuşlardır [378].

Zheng ve ark. çekilmiş insan ikinci daimi molar dişlerinde gerçekleştirdikleri çalışmada; sağlam mine yüzeyinin sertlik değerini  $5.75 \pm 0.16$  GPa, elastisite modülünü  $97.97 \pm 3.03$  olarak bulmuşlardır [379].

Mahoney ve ark. çalışmalarında; sağlam minenin sertlik değerini  $3.99 \pm 0.76$  GPa, elastisite modülü değerini ise  $86.5 \pm 7.5$  GPa olarak bulmuşlar ve bu değerlerin birbirleri ile uyumlu olduklarını bildirmişlerdir [380].

Cuy ve ark. ise; insan ikinci ve üçüncü molar dişlerini kullandıkları çalışma sonucunda minenin sertlik değerini 2.4 - 6 GPa, elastisite modülünü ise 60 - 120 GPa olarak geniş bir aralıkta bulduklarını bildirmişlerdir [243].

Zhou ve ark. da; mine dokusunun sertlik değerini 3.6-5.7 GPa, elastisite modülünü ise 70-104 GPa olarak geniş bir aralıkta hesapladıklarını bildirmişlerdir [381].

Araştırmacılar, değer aralığının bu kadar geniş olmasını mine dokusunun heterojen yapıda olmasına bağlamışlar ve mine prizmalarının doğrultularındaki değişimler, incelenen yüzeyin mine dentin sınırına uzaklığı gibi faktörlerin ölçülen değerlerde farklılıklara neden olacağını bildirmişlerdir [243, 381].

Habelitz ve ark. da minenin sertlik değerlerinde görülebilen farklılıkların mine kristallerinin anizotropisinin ve dizilimindeki değişikliklerin bir sonucu olduğunu bildirmişlerdir [378]. Ayrıca diş minesindeki biyolojik değişkenliklerin ve girinti boyutu, şekli gibi kullanılan teknikteki değişikliklerin, bulunan değerlerde farklılıklara neden olabileceği de bildirilmiştir [378].

Huang ve ark. doğal olarak oluşmuş beyaz nokta lezyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; yüzeydeki minenin sertlik değerini 2.84- 3.58 GPa, elastisite modülü değerini 54.8- 65.9 GPa aralığında bulurken; girinti derinliğini arttırdıklarında sertlik değerinin 0.29- 1.42 GPa, elastisite modülünün ise 12.7 - 36.4 GPa aralığına düştüğünü göstermişlerdir [382].

Zheng ve ark.; sitrik asit kullanarak demineralize ettikleri insan dişi numunelerinin sertlik değerini  $1.60 \pm 0.20$  GPa, elastisite modülü değerini ise  $64.89 \pm 5.50$  GPa bulmuşlardır [379].

Mahoney ve ark. ise; nanoindentasyon kullanarak çürük lezyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, çürük lezyonunun heterojen yapısı dolayısıyla sonuçların standart sapmalarının yüksek çıktığını bildirmişlerdir [380].

Benzer şekilde Angker ve ark. da çalışmalarında sertlik ve elastisite modülü değerlerinin geniş bir aralıkta bulunmasını, çürük lezyonunun tabakalarının heterojen ve birbirinden farklı özelliklere sahip olmasına bağlamışlardır [279, 383].

Çalışmamızda demineralizasyon solüsyonu ile yapay çürük oluşumu sonrası nanosertlik ölçümü yaptığımız diş örneklerinin sertlik ve elastisite modülü değerleri Zheng ve ark.'nın [379] sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca; yapay başlangıç çürüğü oluşturulan mine yüzeylerinden elde ettiğimiz elastisite modülü değerleri, Huang ve ark.'nın [382] sonuçları ile de benzerlik göstermektedir. Farklı demineralizasyon protokollerinin veya nanosertlik analizindeki kuvvet, girinti derinliği gibi faktörlerdeki farklılıkların sonuçlardaki değişikliklerin sebebi olabileceğini düşünmekteyiz.

BAC'ların antibakteriyel ve remineralize edici etkinliklerini değerlendirmek amacıyla yapılmış birçok çalışma mevcuttur [192, 320, 384-388].

Allan ve ark., BAC partiküllerinin yüzey reaksiyonlarının ortamı alkalileştirdiğini ve bu sayede çürük yapıcı patojenler (*S. mutans*, *S. sanguis*) üzerinde antibakteriyel etki gösterebileceğini bildirmişlerdir [384].

Diş macunlarının içeriğine katılan BAC'ların; oluşturduğu apatit kristalleri sayesinde dentin tübüllerini tıkayarak dentin hipersensitivitesinin tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir [192]. Bu sonuçlar BAC içerikli macunların diş sert dokularının

remineralizasyonunda da faydalı olacağı düşüncesini doğurmuş ve bu amaçla yapılan in vitro çalışmalar, diş macunu içeriğindeki BAC'ların tek başına veya floridler ile kombine şekilde, diş sert dokularının demineralizasyon direncini arttırdığını ve remineralizasyonuna katkı sağladığını göstermiştir [192, 389].

BAC'ların antibakteriyel ve remineralize edici etkilerini gösteren çalışmalar sonucunda restoratif materyallerin içeriğine doldurucu olarak katılması fikri ortaya çıkmıştır [207]. BAC'ların restoratif materyallerin yapısına katılarak farklı özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda çoğunlukla cam iyonomer simanlar ve kompozit rezinler tercih edilmiştir [12, 13, 211, 225, 227, 229, 230, 314-320, 390-392]. BAC'ın fissür örtücülere doldurucu olarak eklenip değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır [63, 231, 310].

Yli-Urpo ve ark., farklı miktarlarda BAC içeren CİS ve RMCİS' lardan silika (Si), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve florür (F) salınımını inceledikleri çalışmalarında ağırlıkça %30 BAC içeren RMCİS'in en yüksek biyoaktiviteyi gösterdiğini; ayrıca SBF'de beraber beklettikleri dentin diskleri ve restoratif materyal yüzeyinde Ca-P çökeltilerinin oluştuğunu bildirmişlerdir [225]. Forsback ve ark.; benzer yöntem ile gerçekleştirdikleri in vitro çalışma sonucunda, BAC'ların demineralize diş dokusunun remineralizasyonuna yardımcı olacağını savunmuşlardır [393].

Khoroushi ve ark. da; ağırlıkça %20 BAC ile modifiye ettikleri RMCİS çubukları ile insan dişlerinden elde ettikleri dentin çubuklarını birlikte 14 gün SBF'de bekletip, ardından dentinin eğilme dayanımı ölçtükleri in vitro çalışmalarının sonucunda; BAC-RMCİS grubunda görülen esneklik dayanımı artışını dentinin remineralizasyonuna bağlamışlardır [326].

Yli-Urpo ve ark. in vivo olarak gerçekleştirdikleri çalışma sonucunda; BAC içeren RMCİS ile restore ettikleri dişlerde; restorasyon ile dentin ara yüzünde mineral birikimleri gözlemlediklerini, bu nedenle remineralizasyonun amaçlandığı klinik uygulamalarda bu materyalin umut verici olabileceğini bildirmişlerdir [394].

Tezvergil-Mutluay ve ark. in vitro koşullarda gerçekleştirdikleri çalışmalarında; BAC-F ve BAC içerikli kompozit rezinlerin remineralize edici etkisini karşılaştırmış, BAC-F içerikli kompozit materyallerin daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır [395].

BAC ilavesi yapılmış rezin kompozitlerin iyon salınımlarının değerlendirildiği in vitro çalışmaların sonucunda, kompozitlerden Ca ve PO<sub>4</sub> iyonlarının salınımı ile pH'ı ykseltebildikleri bildirilmiştir [336, 396]. Araştımacılar, BAC doldurucu oranının ve solüsyonda bekleme sresinin; pH yükseltme kapasitesi ile Ca ve PO<sub>4</sub> iyonları salınımlarını doğrudan etkileyen faktörler olduğunu belirtmişlerdir [396, 397].

Sauro ve ark., remineralize edici etkilerini değerlendirmek amacıyla mikro boyutlarda BAC doldurucu kullandıkları akışkan kompozit rezinlerden disk şeklinde örnekler hazırlayarak; 30- 90 gün boyunca PBS'de bekletmişler ve ardından materyal yüzeylerini SEM ile incelemişler. SEM icelemesi sonucunda, materyal yüzeylerinde apatit oluşumunun görüldüğünü bildirmişlerdir [398]. Al-Eesa ve ark. da benzer şekilde yaptıkları in vitro çalışmanın sonucunda, BAC ilavesi yapılmış materyal yüzeylerinde apatit oluşumu gözlemlemişlerdir [399].

Khvostenko ve ark. yaptıkları in vitro çalışmada; BAC ile modifiye edilmiş kompozit rezinlerin apatit oluşturma potansiyeli sayesinde, diş ve restorasyon arasında oluşabilecek kenar aralıklarının azalabileceğini ve böylece bu alandaki bakteri penetrasyonu miktarının da düşeceğini göstermişlerdir [320]. Bu sayede sekonder rrklerin engellenmesinde olumlu sonuçlar alınabileceği bildirilmiştir [320].

Vollenweider ve ark., nano boyutlu BAC partiküllerinin dentin üzerindeki remineralize edici etkisini inceledikleri in vitro çalışmalarında, nano BAC ile deiyonize su kullanarak bir tedavi solüsyonu hazırlamışlardır [387]. Demineralize dentin çubuklarını nano boyutlu BAC ile hazırladıkları solüsyonda 10 ve 30 günlük bekletmelerinin sonucunda; dentin örneklerinin mineral içeriğinde, mikro boyutlu BAC solüsyonunda bekletilen dentin örneklerine kıyasla belirgin bir artış ve daha hızlı bir remineralizasyon gördüklerini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, nano boyutlu BAC partiküllerinin remineralize edici etkisinin mikro boyutlu BAC partiküllerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir [387].

Odermatt ve ark.; farklı boyutlarda BAC ilavesi yaptıkları deneysel kompozit rezin materyallerin, biyoaktivitelerini ve fiziksel-kimyasal özelliklerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları in vitro çalışmada 4 farklı deneysel rezin kompozit hazırlamışlardır [13]. Bu 4 grup; ağırlıkça %15 mikro boyutlarda BAC içeren rezin kompozit, ağırlıkça %15 nano boyutlarda BAC içeren rezin kompozit, ağırlıkça %7.5 nano ve %7.5 mikro boyutlu BAC'ın kombine kullanıldığı rezin kompozit ve ağırlıkça %15 inert cam doldurucu içeren rezin kompozit olarak hazırlanmış ve PBS solüsyonunda bekletilen kompozit disklerin pH yükseltme kapasiteleri incelenmiştir. Ek olarak 28 günlük bekletme sonunda örnek yüzeyleri SEM ile görüntülenmiştir. Sonuç olarak; kompozit rezin materyale doldurucu olarak eklenen BAC partikülerinin mikro boyutlardan nano boyutlara düşürülmesinin; pH tamponlama yeteneklerini arttırdığını ve nano boyutlu BAC içeren kompozitlerin mikro boyutlu BAC içeren kompozitlere göre daha düzgün bir hidroksiapatit tabakası oluşturduğunu göstermişlerdir [13].

Bizim çalışmamızda da deney grupları Odermatt ve ark.'nın [13] çalışmaları referans alınarak hazırlanmıştır. Tüm deney gruplarında demineralize mine yüzeylerinin nanosertlik değeri, pH siklus sonrası artmış olsa da NANO BAC grubu hariç bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. NANO BAC grubunda ise; demineralizasyon sonrası ve pH siklus sonrası ölçülen nanosertlik değerleri karşılaştırıldığında çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,036$ ). Elde ettiğimiz bu sonuç, BAC'ın boyutları küçüldükçe reaktivitesinin artacağını bildiren çalışmalar ile uyumludur.

Zhang ve ark.; yapay başlangıç çürüğü oluşturdukları süt dişlerine 14 günlük pH siklus boyunca, ağırlıkça %2, %4, %6 ve %8 BAC ve deiyonize su ile hazırladıkları solüsyonları uygulamışlar ve BAC'ın remineralizasyona katkısını değerlendirmek için ortalama % yüzey mikrosertlik iyileştirme değerlerini kullanmışlardır [400]. En yüksek değer %6 BAC solüsyonunda görüldüğünü ve BAC kullanılan gruplar ile kontrol (deiyonize su) grubu arasında anlamlı derecede farklılık saptandığını bildirmişlerdir. Ayrıca deiyonize su kullanılan kontrol grubunda da pH siklusu sonrası ortalama mikrosertlik değerlerinin demineralizasyon değerinden yüksek olduğunu saptamışlardır [400].

Çalışmamızda, yüzey sertlik iyileştirme yüzdeleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. En yüksek yüzey sertlik iyileştirme değeri  $22,69 \pm 42,321$  ile MİKRO BAC grubunda görülmüştür. Mine yüzeylerinin nanosertlik değeri ile yüzey sertlik iyileştirme yüzdeleri arasında farklılığın; BAC partiküllerinin elle mekanik olarak karıştırılması sonucu materyal içinde yeterince homojen dağılamaması, materyal içerisinde boşluklar görülmesi ve bu durumun heterojen mineral birikimleri ile sonuçlanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu heterojenliğin; fazlasıyla hassas olan nanosertlik analizinde sonuçları etkileyecek geniş değer aralığında verilerin elde edilmesine neden olduğunu ve buna bağlı olarak, verilerin standart sapma değerlerinin de yüksek çıktığını görmekteyiz.

Görken ve ark., farklı oranlarda BAC partikülleri ilave ettikleri kompomer materyallerinin demineralizasyon direncine etkisini değerlendirmek amacıyla diş örnekleri üzerinde oluşturdıkları standardize kaviteleri deneysel kompomerler ile restore etmişlerdir [325]. Ardından pH siklusu ile yapay çürük lezyonu oluşturdıkları örneklerde sağlam mine ve restorasyona komşu minenin mikrosertlik değerlerini karşılaştırmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında; restorasyona komşu minedeki mikrosertlik değerlerinin daha yüksek bulunarak BAC ile modifiye edilmiş kompomer materyalinin restorasyona komşu minenin demineralizasyonunu azalttığını bildirmişlerdir [325].

Çalışmamızda; pH siklus sonrasında ortalama % yüzey sertlik iyileşme değerleri incelendiğinde en yüksek iyileşme ortalaması  $22,69 \pm 42,321$  ile MİKRO BAC grubunda görülmüştür. MİKRO BAC grubunu sırasıyla; HİBRİT BAC grubu (%21,892), Kontrol grubu (%18,242), NANO BAC grubu (15,398) ve Negatif Kontrol (6,798) grubu izlemiştir. Ayrıca demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası ortalama nanosertlik değerleri gruplar içinde karşılaştırıldığında NANO BAC grubunda iki değer arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p=0,036$ ). Bu sonuçlar; Görken ve ark.'nın [325] çalışmasına benzer şekilde, BAC ile modifiye edilmiş materyalin asidik koşullar altında komşu mine dokusundaki demineralizasyonu azaltıp, remineralizasyona katkı sağlayacağını göstermektedir.

Vollenweider ve ark.; nano boyutlu ve mikro boyutlu BAC'ların dentin üzerindeki remineralize edici etkisini karşılaştırdıkları in vitro çalışma sonucunda, remineralize

olmuş dentin örneklerinin mekanik özelliklerinin sağlam dentinle karşılaştırıldığında zayıflamış olduğunu ve remineralizasyon sonrası dentin çubuklarının elastisite modülü değerlerinin demineralize dentin değerleri ile karşılaştırılabilir olduğunu bildirmişlerdir [387]. Bunun nedeninin remineralizasyon esnasında yeni biriken minerallerin düzensiz dizilimi olabileceğini öne sürmüşlerdir [387].

Barbour ve ark.; sitrik asit solüsyonunda demineralize ettikleri insan minesini örneklerinin nanosertlik ve elastisite modülü değerlerini sağlam mine ile karşılaştırdıklarında; elastisite modülü değerleri ve sertlik değerlerindeki düşüşün aynı oranda gözlenmediğini bildirmişlerdir [368]. Araştırmacılar sonuçların; sertliğin ve elastisite modülünün mine yapısı ile ilişkisinin kompleks ve farklı olabileceğini gösterdiğini ve elastisite modülü ile minenin sertliği, yapısı ve mineral içeriği arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması gerektiğini bildirmişlerdir [368].

Bizim çalışmamızda da demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası elastisite modülü değerleri karşılaştırıldığında; Vollenweider ve ark.'nın [387] çalışmasına benzer şekilde gruplar içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu sonucun, Vollenweider ve ark.'nın [387] da belirttiği gibi remineralizasyon sırasındaki düzensiz mineral birikiminden ve BAC doldurucunun heterojen dağılması sonucu minenin her bölgesinde aynı derecede etkinlik gösterememesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Yang ve ark.; BAC partikülleri ile modifiye ettikleri rezin esaslı fissür örtücülerin fiziksel ve mekanik özelliklerini in vitro olarak değerlendirmişler ve oklüzal yüzeye uygulama için eğilme dayanımı, su absorpsiyonu ve çözünürlük değerlerinin uygun olduğunu bildirmişlerdir [231]. Aynı çalışmada fissür örtücü örnekleri pH'ı 4 olan laktik asit solüsyonunda bekletilerek pH tamponlama kapasiteleri değerlendirilmiş ve pH'ı nötralize etmekte başarılı oldukları gösterilmiştir. Araştırmacılar sonuçların sekonder çürüklerden korunmak için umut verici olduğunu bildirmişlerdir. Ancak; nötralize edici etkinin uzun vadeli sonuçlarını incelemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu ve kendi çalışmalarında kullanılan mikro boyutlu BAC yerine nano boyutlu BAC partiküllerinin kullanıldığı çalışmaların, nano boyutlu BAC'ların geniş yüzey alanları ve hızlı nötralize edici etkisi nedeniyle faydalı olabileceğini de eklemişlerdir [231].

Yang ve ark., yaptıkları bir başka in vitro çalışmada; BAC partikülleri ile modifiye ettikleri rezin esaslı fissür örtücülerin, örtücüye komşu mine yüzeyine etkilerini incelemişlerdir [63]. Bu amaçla farklı oranda BAC partikülleri ile modifiye ettikleri fissür örtücü disklerini sıgır dişi minesini diskleri ile bir araya getirip, mikrosızıntıyı simüle etmek için aralarında 60 µm boşluk bırakmışlar; ardından pH'ı 4 olan laktik asit çözeltisinde bekletmişlerdir. Bu sürelerin sonunda fissür örtücü disklerinden ayırdıkları sıgır minesini disklerinin yüzeylerini; optik 3 boyutlu yüzey profilometresi, mikrosertlik test cihazı ve taramalı elektron mikroskobu ile incelemişlerdir. Araştırmacılar değerlendirmeler sonucunda; BAC oranı azaldıkça mine yüzeyinin pürüzlülüğünde anlamlı bir artış ve mikrosertlikte bir azalma gözlemlendiğini, BAC'ların karyojenik ortam koşullarında materyal ve diş arasındaki mikroboşluklara rağmen minenin demineralizasyonunu önlemede önemli bir etkisi olduğunu ve bu durumun sekonder çürüklerin önüne geçebilmek adına umut verici olduğunu bildirmişlerdir [63].

Lee ve ark.; ticari rezin bazlı bir fissür örtücü materyalini (Helioseal, Ivoclar Vivadent, Liechtenstein) BAC partikülleri ve antibakteriyal bir ajan ile modifiye ederek, yeni materyalin remineralize edici ve antibakteriyal etkinliklerini değerlendirmişlerdir [310]. Araştırmacılar, remineralize edici yeteneklerini incelemek amacıyla hazırladıkları fissür örtücü disklerini distile su içerisinde 24 saat süresince bekletip iyon salınımlarını ölçmüşler; ölçüm sonucunda BAC grubunun Ca ve PO<sub>4</sub> iyonları salınımını, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve artan iyon salınımının remineralizasyonu sağlayacağını savunmuşlardır. Çalışmalarının kısıtlamalarına rağmen sonuçlar değerlendirildiğinde, BAC ile modifiye ettikleri fissür örtücü materyalinin demineralizasyonun baskılanmasında ve remineralizasyonunun desteklenmesinde etkili olduğunu ve bu sayede sekonder çürük oluşumunun önüne geçilebileceğini bildirmişlerdir [310].

Hidroksiapatit kristallerinin yapısında bulunan Ca ve P iyonlarının oranının ortalama 1.67 olduğu ve minenin demineralizasyonu ile hAp çözünmesi sonucu bu oranın düşüş gösterdiği bildirilmiştir [67]. Yapılan çalışmalar mine yüzeyine uygulanan remineralize edici ajanların ortalama %Ca/P oranını arttırdığını göstermektedir [401-403].

Kim ve ark.; florid vernik, CPP-ACP vernik ve deneysel olarak hazırladıkları BAC içerikli verniklerin demineralize mine üzerindeki etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında; mine yüzeylerini SEM- EDS ile incelemişlerdir [404]. Analiz sonucunda, tüm deney gruplarının ortalama % Ca, % P değerlerini benzer bulmuşlar ve ortalama Ca/P oranının tüm gruplar için hAp ile benzer olduğunu gözlemlemişlerdir [404].

Abbassy ve ark.; fosforik asit ve BAC tozu kullanarak hazırladıkları patın mine üzerindeki remineralize edici etkisini florid jeli ile karşılaştırdıkları in vitro çalışmalarında mine yüzeylerini SEM-EDS ile incelemişlerdir [405]. Kontrol ve florid jel gruplarında, SEM-EDS incelemesi sonucu minenin ağırlıkça ortalama % Ca ve P iyonu değerlerinin benzer bulunduğunu, BAC grubunda ise daha yüksek % Ca ve P iyonu değerleri görüldüğünü bildirmişlerdir [405].

Bakry ve ark. fosforik asit ile hazırladıkları BAC patının eroziv mine yüzeylerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında; BAC uygulanmış mine yüzeyinin SEM-EDS incelemesinde diğer çalışmalar ile benzer şekilde, Ca ve P iyon yoğunluğunun yüksek olduğunu bildirmişlerdir [406].

Çalışmamızda da; ağırlıkça ve atomca % Ca ortalaması BAC gruplarında kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur. En yüksek ağırlıkça % Ca ortalama değeri NANO BAC grubuna ait örnekte gözlenmiş ve sırasıyla MİKRO BAC, HİBRİT BAC, KONTROL ve NEGATİF KONTROL şeklinde bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumludur [404-406]. Ayrıca BAC boyutlarının küçülmesi ile iyon salınımlarının artacağını bildiren çalışmaların sonuçları ile de benzerdir [13, 198]. Örneklerin ağırlıkça ve atomca % P ortalamaları en yüksek KONTROL grubunda görülmüş bu sonucu sırasıyla MİKRO BAC, HİBRİT BAC, NANO BAC ve NEGATİF KONTROL grupları takip etmiştir. Benzer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda ağırlıkça ve atomca % P ortalamasının en yüksek KONTROL grubunda görülmesinin nedeninin incelememizin tek örnek üzerinden yapılması olduğunu düşünmekteyiz. Ağırlıkça % Ca/P ortalamaları incelendiğinde; NANO BAC grubu %3,1 ile en yüksek değeri göstermiştir. NANO BAC grubunu sırasıyla HİBRİT BAC (%2,08), MİKRO BAC (%2,03), KONTROL (%1,39) ve NEGATİF KONTROL(%1,31) grupları takip etmiştir. Sonuçlar incelendiğinde; BAC içerikli fissür örtücü uygulanan örneklerin

% Ca/P ortalamalarının, hAp iyon oranından (1,67) yüksek bulunduğu, kontrol gruplarının ortalamalarının ise bu değerin aşığısında olduğu görölmüşür. Bu sonuç BAC'nin remineralizasyona katkısını göstermektedir.

Değerlendirme yöntemlerinde farklılıklar olsa da bizim çalışmamızın sonuçları incelendiğinde de; Yang ve ark.[63] ile Lee ve ark.'nın [310] çalışmalarında olduğu gibi, BAC ile modifiye edilen fissür örtücü materyallerin sekonder çürüklerin önlenmesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca; BAC partiküllerinin nano boyutlara küçültülmesi ile minenin remineralizasyonuna sağladığı katkının artacağı yorumu da yapılabilmektedir.

Ancak; uzun dönem biyoaktivitenin, mekanik ve fiziksel özelliklerin daha derinlemesine değerlendirildiğı, kompleks klinik koşullar altındaki durumlarının incelendiğı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

SEM-EDS analizinden elde edilen verilerin, örnek sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememesi ve bu nedenle nanoindentasyon testi verileri ile karşılaştırılamaması çalışmamızın kısıtlamalarındandır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. BAC doldurucu ilavesi yapılmayan kontrol grubunda (Helioseal F Plus); mine örneklerinin fissür örtücü uygulanıp pH siklusuna maruz bırakıldıktan sonraki ortalama nanosertlik değeri, demineralizasyon sonrası ortalama nanosertlik değerinden yüksek bulunmuştur. Ancak değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p=0,373$ ).

2. BAC doldurucu ilavesi yapılmayan kontrol grubunda (Helioseal F Plus); ortalama % yüzey sertlik iyileşme değeri  $18,242 \pm 37,565$ 'tir.

3. Ağırlıkça %15 mikro boyutlu BAC doldurucu ile modifiye edilen MİKRO BAC grubunda (Helioseal F Plus + %15 mikro boyutlu BAC); fissür örtücü uygulanıp pH siklusuna maruz bırakıldıktan sonraki ortalama nanosertlik değeri, demineralizasyon sonrası ortalama nanosertlik değerinden yüksek bulunmuştur. Ancak değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p=0,295$ ).

4. Ağırlıkça %15 mikro boyutlu BAC doldurucu ile modifiye edilen MİKRO BAC grubunda (Helioseal F Plus + %15 mikro boyutlu BAC); ortalama % yüzey sertlik iyileşme değeri  $22,69 \pm 42,321$ 'dir.

5. Ağırlıkça %15 nano boyutlu BAC doldurucu ile modifiye edilen NANO BAC grubunda (Helioseal F Plus + %15 nano boyutlu BAC); mine örneklerinin demineralizasyon sonrası ortalama nanosertlik değerleri ile fissür örtücü uygulanıp pH siklusuna maruz bırakıldıktan sonraki ortalama nanosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir ( $p=0,036$ ).

6. Ağırlıkça %15 nano boyutlu BAC doldurucu ile modifiye edilen NANO BAC grubunda (Helioseal F Plus + %15 nano boyutlu BAC); ortalama % yüzey sertlik iyileşme değeri  $15,398 \pm 19,017$ 'dir.

7. Ağırlıkça %7,5 nano boyutlu BAC ve ağırlıkça %7,5 mikro boyutlu BAC doldurucu ile modifiye edilen HİBRİT BAC grubunda (Helioseal F Plus + %7,5 nano boyutlu BAC + %7,5 mikro boyutlu BAC); fissür örtücü uygulanıp pH siklusuna maruz

bırakıldıktan sonraki ortalama nanosertlik değeri, demineralizasyon sonrası ortalama nanosertlik değerinden yüksek bulunmuştur. Ancak değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p=0,082$ ).

8. Ağırlıkça %7,5 nano boyutlu BAC ve ağırlıkça %7,5 mikro boyutlu BAC doldurucu ile modifiye edilen HİBRİT BAC grubunda (Helioseal F Plus + %7,5 nano boyutlu BAC + %7,5 mikro boyutlu BAC); ortalama % yüzey sertlik iyileşme değeri  $21,892 \pm 30,495$ 'tir.

9. Fissür örtücü uygulaması yapılmayan negatif kontrol grubunda; mine örneklerinin pH siklusuna maruz bırakıldıktan sonraki ortalama nanosertlik değeri, demineralizasyon sonrası ortalama nanosertlik değerinden yüksek bulunmuştur. Ancak değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p=0,777$ ).

10. Fissür örtücü uygulaması yapılmayan negatif kontrol grubunda; ortalama % yüzey sertlik iyileşme  $6,798 \pm 18,48$ 'dir.

11. Mine örneklerinde gözlenen ortalama % yüzey sertlik iyileşme değerleri; MİKRO BAC > HİBRİT BAC > KONTROL > NANO BAC > NEGATİF KONTROL şeklindedir.

12. Tüm gruplara ait mine örneklerinin ortalama % yüzey sertlik iyileşme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p=0,820$ ).

13. Tüm gruplara ait mine örneklerinin; demineralizasyon sonrası ortalama elastisite modülü değerleri ile pH siklusuna maruz bırakıldıktan sonraki ortalama elastisite modülü değerleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ).

14. Örneklerin ağırlıkça ve atomca % Ca ortalamaları; NANO BAC > MİKRO BAC > HİBRİT BAC > KONTROL > NEGATİF KONTROL şeklindedir.

15. Örneklerin ağırlıkça ve atomca % P ortalamaları; KONTROL > MİKRO BAC > HİBRİT BAC > NANO BAC > NEGATİF KONTROL şeklindedir.

16. Örneklerin ağırlıkça % Ca/P ortalamaları ise; NANO BAC > HİBRİT BAC > MİKRO BAC > KONTROL > NEGATİF KONTROL olarak hesaplanmıştır.

Çalışmadan elde edilen veriler incelendiğinde; rezin esaslı fissür örtücülere BAC ilavesinin, materyale komşu mine dokusunun demineralizasyon direncini ve remineralizasyonunu arttırdığı görülmüştür. BAC partiküllerinin nano boyutlara küçültülmesi ise reaktiviteyi arttırmıştır. Ancak uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi, partikül boyutlarının biyoaktiviteyi koruyacak ve mekanik, fiziksel özellikleri azaltmayacak şekilde ayarlanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca; minenin elastisite modülü ve mineral içeriği arasındaki ilişkinin de daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

## 7. KAYNAKÇA

1. **Kassebaum N., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.&Marcenes W.**(2015). Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *Journal of dental research*;94(5):650-658.
2. **Ibrahim M. S., Balhaddad A. A., Garcia I. M., Collares F. M., Weir M. D., Xu H. H.&Melo M. A. S.**(2020). pH-responsive calcium and phosphate-ion releasing antibacterial sealants on carious enamel lesions in vitro. *Journal of dentistry*;97:103323.
3. **Leal S.**(2014). Minimal intervention dentistry in the management of the paediatric patient. *British dental journal*;216(11):623-627.
4. **Fei X., Li Y., Weir M. D., Baras B. H., Wang H., Wang S., Sun J., Melo M. A., Ruan J.&Xu H. H.**(2020). Novel pit and fissure sealant containing nano-CaF<sub>2</sub> and dimethylaminohexadecyl methacrylate with double benefits of fluoride release and antibacterial function. *Dental Materials*;36(9):1241-1253.
5. **Kitchens D. H.**(2005). The economics of pit and fissure sealants in preventive dentistry: a review. *J Contemp Dent Pract*;6(3):95-103.
6. **Crall J. J.&Donly K. J.**(2015). Dental sealants guidelines development: 2002-2014. *Pediatric dentistry*;37(2):111-115.
7. **Lynch C. D., Opdam N. J., Hickel R., Brunton P. A., Gurgan S., Kakaboura A., Shearer A. C., Vanherle G.&Wilson N. H.**(2014). Guidance on posterior resin composites: Academy of operative dentistry-European section. *Journal of dentistry*;42(4):377-383.
8. **Lin N. J.**(2017). Biofilm over teeth and restorations: what do we need to know? *Dental Materials*;33(6):667-680.
9. **Spinell T., Schedle A.&Watts D. C.**(2009). Polymerization shrinkage kinetics of dimethacrylate resin-cements. *Dental Materials*;25(8):1058-1066.
10. **Jones J. R.**(2013). Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta biomaterialia*;9(1):4457-4486.
11. **Krishnan V.&Lakshmi T.**(2013). Bioglass: A novel biocompatible innovation. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*;4(2):78.
12. **Khvostenko D., Mitchell J., Hilton T., Ferracane J.&Kruzic J.**(2013). Mechanical performance of novel bioactive glass containing dental restorative composites. *Dental Materials*;29(11):1139-1148.
13. **Odermatt R., Mohn D., Wiedemeier D. B., Attin T.&Tauböck T. T.**(2020). Bioactivity and physico-chemical properties of dental composites functionalized with nano-vs. micro-sized bioactive glass. *Journal of clinical medicine*;9(3):772.
14. **Swetha D. L., Vinay C., Uloopi K., RojaRamya K. S.&Chandrasekhar R.**(2019). Antibacterial and mechanical properties of pit and fissure sealants containing zinc oxide and calcium fluoride nanoparticles. *Contemporary clinical dentistry*;10(3):477.
15. **Konagala R. K., Mandava J., Anwarullah A., Uppalapati L. V., Karumuri S.&Angadala P. L.**(2020). Synergistic Effect of Arginine on Remineralization Potential of Fluoride Varnish and Nanohydroxyapatite on Artificial Caries Lesions: An In Vitro Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*;21(9):1049.
16. **Tiskaya M., Shahid S., Gillam D.&Hill R.**(2021). The use of bioactive glass (BAG) in dental composites: A critical review. *Dental Materials*.
17. **Waltimo T., Mohn D., Paqué F., Brunner T., Stark W. J., Imfeld T., Schätzle M.&Zehnder M.**(2009). Fine-tuning of bioactive glass for root canal disinfection. *Journal of dental research*;88(3):235-238.
18. **Gwinnett A.**(1992). Structure and composition of enamel. *Operative dentistry*:10-17.

19. **De Menezes Oliveira M. A. H., Torres C. P., Gomes-Silva J. M., Chinelatti M. A., De Menezes F. C. H., Palma-Dibb R. G. & Borsatto M. C.** (2010). Microstructure and mineral composition of dental enamel of permanent and deciduous teeth. *Microscopy research and technique*; 73(5):572-577.
20. **Fejerskov O., Josephsen K. & Nyvad B.** (1984). Surface ultrastructure of unerupted mature human enamel. *Caries Res*; 18(4):302-314. 1984/01/01. doi: 10.1159/000260781.
21. **Hara A. T. & Zero D. T.** (2010). The caries environment: saliva, pellicle, diet, and hard tissue ultrastructure. *Dental Clinics*; 54(3):455-467.
22. **LeGeros R. Z.** (1991). Calcium phosphates in oral biology and medicine. *Monographs in oral sciences*; 15:109-111.
23. **LeGeros R. Z. & Tung M. S.** (1983). Chemical stability of carbonate- and fluoride-containing apatites. *Caries Res*; 17(5):419-429. 1983/01/01. doi: 10.1159/000260696.
24. **Loose F. L. & Bibby B. G.** (1970). Caries inhibition by trace elements other than fluorine. *N Y State Dent J*; 36(1):15-19. 1970/01/01.
25. **Bonucci E.** (1995). Ultrastructural organic-inorganic relationships in calcified tissues: cartilage and bone vs. enamel. *Connective tissue research*; 33(1-3):157-162.
26. **Hicks M. & Flaitz C.** (1993). Epidemiology of dental caries in the pediatric and adolescent population: a review of past and current trends. *The Journal of clinical pediatric dentistry*; 18(1):43-49.
27. **McDonald R. E. A. D. R.** (2000). Dentistry for the child and adolescent.
28. **Featherstone J. D.** (2008). Dental caries: a dynamic disease process. *Australian dental journal*; 53(3):286-291.
29. **Fejerskov O., Nyvad B. & Kidd E.** (2015). *Dental caries: the disease and its clinical management*: John Wiley & Sons.
30. **Newbrun E.** (1992). Preventing dental caries: current and prospective strategies. *J Am Dent Assoc*; 123(5):68-73. 1992/05/01. doi: 10.14219/jada.archive.1992.0132.
31. **Kotsanos N. & Darling A. I.** (1991). Influence of post-eruptive age of enamel on its susceptibility to artificial caries. *Caries Res*; 25(4):241-250. 1991/01/01. doi: 10.1159/000261371.
32. **Roberson T.** (2002). Hey mann HO, Swift EJ. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry 4th ed St louis Mosby*: 237-258.
33. **Featherstone J. D.** (2000). The science and practice of caries prevention. *The Journal of the American dental association*; 131(7):887-899.
34. **Rugg-Gunn A.** (2013). Dental caries: strategies to control this preventable disease. *Acta medica academica*; 42(2):117.
35. **Tohda H., Takuma S. & Tanaka N.** (1987). Intracrystalline structure of enamel crystals affected by caries. *Journal of dental research*; 66(11):1647-1653.
36. **Darling A.** (1961). The Selective Attack of Caries on the Dental Enamel: Charles Tomes Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 21st July 1961. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*; 29(6):354.
37. **Mellberg J. R., Ripa L. W. & Leske G. S.** (1983). Fluoride in preventive dentistry Theory and clinical applications.
38. **MEYER-LUECKEL H., Tschoppe P. & Kielbassa A.** (2006). Effect of various Ca<sup>2+</sup>/PO concentrations of linseed-based saliva substitutes on enamel in vitro. *Journal of oral rehabilitation*; 33(10):760-766.
39. **Cochrane N., Cai F., Huq N., Burrow M. & Reynolds E.** (2010). New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of dental research*; 89(11):1187-1197.

40. **Peters M. C.**(2010). Strategies for noninvasive demineralized tissue repair. *Dental Clinics*;54(3):507-525.
41. **Newbrun E.** (1989). *Cariology*. Chicago [Ill.]: Quintessence.
42. **Mathewson R. J., Primosch R. E.&Robertson D.**(1987). Fundamentals of pediatric dentistry.
43. **HICKS J.&FLAITZ C.**(2009). Pit ve fissür örtücüler ve konservatif adeziv restorasyonlar: Bilimsel ve klinik temeller. *Çocuk Diş Hekimliği: Bebeklikten Ergenliğe*:520-576.
44. **Sheiham A.**(1997). Impact of dental treatment on the incidence of dental caries in children and adults. *Community dentistry and oral epidemiology*;25(1):104-112.
45. **Guerrieri A., Gaucher C., Bonte E.&Lasfargues J.**(2012). Minimal intervention dentistry: part 4. Detection and diagnosis of initial caries lesions. *British dental journal*;213(11):551-557.
46. **Jefferies S. R.**(2014). Advances in remineralization for early carious lesions: a comprehensive review. *Compend Contin Educ Dent*;35(4):237-243.
47. **Rao A.&Malhotra N.**(2011). The role of remineralizing agents in dentistry: a review. *Compendium*;32(6):27-34.
48. **Handelman S., Buonocore M.&Schoute P.**(1973). Progress report on the effect of a fissure sealant on bacteria in dental caries. *The Journal of the American Dental Association*;87(6):1189-1191.
49. **Al-Halabi M., Salami A., Alnuaimi E., Kowash M.&Hussein I.**(2020). Assessment of paediatric dental guidelines and caries management alternatives in the post COVID-19 period. A critical review and clinical recommendations. *European Archives of Paediatric Dentistry*:1-14.
50. **Mickenautsch S.**(2005). An introduction to minimum intervention dentistry. *Singapore dental journal*;27(1):1-6.
51. **Roberts J., Curzon M., Koch G.&Martens L.**(2010). behaviour management techniques in paediatric dentistry. *European Archives of Paediatric Dentistry*;11(4):166-174.
52. **Innes N. P., Clarkson J. E., Douglas G. V., Ryan V., Wilson N., Homer T., Marshman Z., McColl E., Vale L.&Robertson M.**(2020). Child caries management: a randomized controlled trial in dental practice. *Journal of dental research*;99(1):36-43.
53. **Banerjee A., Frencken J., Schwendicke F.&Innes N.**(2017). Contemporary operative caries management: consensus recommendations on minimally invasive caries removal. *British dental journal*;223(3):215-222.
54. **Marinho V.**(2009). Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *European Archives of Paediatric Dentistry*;10(3):183-191.
55. **Griffin S. O., Oong E., Kohn W., Vidakovic B., Gooch B.&Group C. D. S. S. R. W.**(2008). The effectiveness of sealants in managing caries lesions. *Journal of dental research*;87(2):169-174.
56. **Borges B. C. D., de Souza Borges J., Braz R., Montes M. A. J. R.&de Assunção Pinheiro I. V.**(2012). Arrest of non-cavitated dentinal occlusal caries by sealing pits and fissures: a 36-month, randomised controlled clinical trial. *International dental journal*;62(5):251-255.
57. **Ismail A. I., Tellez M., Pitts N. B., Ekstrand K. R., Ricketts D., Longbottom C., Eggertsson H., Deery C., Fisher J.&Young D. A.**(2013). Caries management pathways preserve dental tissues and promote oral health. *Community dentistry and oral epidemiology*;41(1):e12-e40.
58. **Innes N. P., Clarkson J. E., Speed C., Douglas G. V.&Maguire A.**(2013). The FiCTION dental trial protocol–filling children’s teeth: indicated or not? *BMC Oral Health*;13(1):1-13.
59. **Jackson S. L., Vann Jr W. F., Kotch J. B., Pahel B. T.&Lee J. Y.**(2011). Impact of poor oral health on children's school attendance and performance. *American journal of public health*;101(10):1900-1906.

60. **Brostek A.&Walsh L.**(2014). Minimal intervention dentistry in general practice. *Oral Health Dent Manag*;13(2):285-294.
61. **Watt R. G.**(2005). Strategies and approaches in oral disease prevention and health promotion. *Bulletin of the World Health Organization*;83:711-718.
62. **Koch G., Poulsen S., Twetman S.&Stecksén-Blicks C.**(2009). Caries prevention. *Pediatric Dentistry-A clinical approach*;2.
63. **Yang S.-Y., Kwon J.-S., Kim K.-N.&Kim K.-M.**(2016). Enamel surface with pit and fissure sealant containing 45S5 bioactive glass. *Journal of dental research*;95(5):550-557.
64. **Özdaş D. Ö.**(2014). Güncelleme; Çocuk diş hekimliğinde koruyucu uygulamalar. *Selcuk Dental Journal*;1(2):84-91.
65. **Glock M., Horowitz A.&Canto M.** compilers. Diagnosis and management of dental caries. Current bibliographies in medicine 2001-1. 2001.
66. **Silverstone L.**(1988). Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. Part 1. The dynamic nature of enamel caries. *Quintessence Int*;19(10):683-711.
67. **Hicks J., Garcia-Godoy F.&Flaitz C.**(2005). 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*;28(2):119-124.
68. **Pine C., McGoldrick P., Burnside G., Curnow M., Chesters R., Nicholson J.&Huntington E.**(2000). An intervention programme to establish regular toothbrushing: understanding parents' beliefs and motivating children. *International dental journal*;50(6):312-323.
69. **Zimmer S., Bizhang M., Seemann R., Witzke S.&Roulet J.-F.**(2001). The effect of a preventive program, including the application of low-concentration fluoride varnish, on caries control in high-risk children. *Clinical oral investigations*;5(1):40-44.
70. **Lo E., Schwarz E.&Wong M.**(1998). Arresting dentine caries in Chinese preschool children. *International Journal of Paediatric Dentistry*;8(4):253-260.
71. **Newburn E.** (1977). *Cariology*: Williams Wilkins.
72. **KALENDER B.**(2017). Başlangıç Çürük Lezyonlarının Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Restor Dent-Special Topics*;3(2):58-65.
73. **PEKER K.&BERMEK G.**(2008). DIŞ ÇÜRÜKLERİNİN ETYOLOJİSİNDE VE ÖNLENMESİNDE FERMENTE OLABİLEN KARBONHİDRATLARIN ÖNEMİ. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*;42(3-4):1-9.
74. **Pinkham J. R.** (2005). *Pediatric dentistryinfcy through adolescence*: Elsevier Saunders.
75. **Parnell C., Gugnani N., Sherriff A., James P.&Beirne P. V.**(2012). Non-fluoride topical remineralising agents containing calcium and/or phosphate for controlling dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
76. **Buzalaf M. A. R., Pessan J. P., Honório H. M.&Ten Cate J. M.**(2011). Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Fluoride and the oral environment*;22:97-114.
77. **Carey C. M.**(2014). Focus on fluorides: update on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *Journal of Evidence Based Dental Practice*;14:95-102.
78. **Zero D. T.** Dentifrices, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies. *BMC Oral health*. 2006 BioMed Central; p. 1-13.
79. **Benson P. E., Parkin N., Dyer F., Millett D. T., Furness S.&Germain P.**(2013). Fluorides for the prevention of early tooth decay (demineralised white lesions) during fixed brace treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(12).
80. **Marinho V. C., Chong L. Y., Worthington H. V.&Walsh T.**(2016). Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews*(7).

81. **Shahid M.**(2017). Regular supervised fluoride mouthrinse use by children and adolescents associated with caries reduction. *Evidence-based dentistry*;18(1):11-12.
82. **Hardwick K., Barmes D., Writer S.&Richardson L. M.**(2000). International collaborative research on fluoride. *Journal of dental research*;79(4):893-904.
83. **Thurnheer T.&Belibasakis G. N.**(2018). Effect of sodium fluoride on oral biofilm microbiota and enamel demineralization. *Archives of oral biology*;89:77-83.
84. **Øgaard B.** White spot lesions during orthodontic treatment: mechanisms and fluoride preventive aspects. *Seminars in orthodontics*. 2008 Elsevier; p. 183-193.
85. **Badjatia S., Badjatia R. G., Thanveer K.&Krishnan A. C.**(2017). Effects of fluoride varnish on Streptococcus mutans count in saliva. *International journal of clinical pediatric dentistry*;10(1):62.
86. **O'Mullane D.**(1994). Introduction and rationale for the use of fluoride for caries prevention. *International dental journal*;44(3 Suppl 1):257-261.
87. **Sjögren K.**(2001). How to improve oral fluoride retention? *Caries research*;35(Suppl. 1):14-17.
88. **Amaechi B. T.&Van Loveren C.**(2013). Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Toothpastes*;23:15-26.
89. **Ten Cate J.&Arends J.**(1980). Remineralization of artificial enamel lesions in vitro: III. A study of the deposition mechanism. *Caries research*;14(6):351-358.
90. **Bishara S. E.&Ostby A. W.** White spot lesions: formation, prevention, and treatment. *Seminars in orthodontics*. 2008 Elsevier; p. 174-182.
91. **White D.&Nancollas G.**(1990). Physical and chemical considerations of the role of firmly and loosely bound fluoride in caries prevention. *Journal of dental research*;69(2\_suppl):587-594.
92. **Jenkins G.**(1999). Review of fluoride research since 1959. *Archives of oral biology*;44(12):985-992.
93. **Gaffar A., Blake-Haskins J., Sullivan R., Simone A., Schmidt R.&Saunders F.**(1998). Cariostatic effects of a xylitol/NaF dentifrice in vivo. *International dental journal*;48(1):32-39.
94. **Llena C., Leyda A.&Forner L.**(2015). CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. *Eur J Paediatr Dent*;16(3):181-186.
95. **Srinivasan N., Kavitha M.&Loganathan S.**(2010). 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*;55(7):541-544.
96. **Reynolds E., Cai F., Cochrane N., Shen P., Walker G., Morgan M.&Reynolds C.**(2008). Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*;87(4):344-348.
97. **González-Cabezas C.&Fernández C.**(2018). Recent advances in remineralization therapies for caries lesions. *Advances in dental research*;29(1):55-59.
98. **Farooq I., Moheet I. A., Imran Z.&Farooq U.**(2013). A review of novel dental caries preventive material: Casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate (CPP–ACP) complex. *King saud university journal of dental sciences*;4(2):47-51.
99. **Reynolds E. C.**(1998). Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Special Care in Dentistry*;18(1):8-16.
100. **Shen P., Cai F., Nowicki A., Vincent J.&Reynolds E.**(2001). Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*;80(12):2066-2070.

101. **Morgan M., Adams G., Bailey D., Tsao C., Fischman S.&Reynolds E.**(2008). The anticariogenic effect of sugar-free gum containing CPP-ACP nanocomplexes on approximal caries determined using digital bitewing radiography. *Caries Research*;42(3):171-184.
102. **Rahiotis C.&Vougiouklakis G.**(2007). Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *Journal of dentistry*;35(8):695-698.
103. **Bailey D., Adams G., Tsao C., Hyslop A., Escobar K., Manton D., Reynolds E.&Morgan M.**(2009). Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. *Journal of dental research*;88(12):1148-1153.
104. **Schirrmeister J. F., Seger R. K., Altenburger M. J., Lussi A.&Hellwig E.**(2007). Effects of various forms of calcium added to chewing gum on initial enamel carious lesions in situ. *Caries research*;41(2):108-114.
105. **Mehta A. B., Kumari V., Jose R.&Izadikhah V.**(2014). Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: An in-vitro pH-cycling study. *Journal of conservative dentistry: JCD*;17(1):3.
106. **Mazzaoui S., Burrow M., Tyas M., Dashper S., Eakins D.&Reynolds E.**(2003). Incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass-ionomer cement. *Journal of dental research*;82(11):914-918.
107. **Ei T. Z., Shimada Y., Nakashima S., Romero M., Sumi Y.&Tagami J.**(2018). Comparison of resin-based and glass ionomer sealants with regard to fluoride-release and anti-demineralization efficacy on adjacent unsealed enamel. *Dent Mater J*;37(1):104-112. 2017/09/29. doi: 10.4012/dmj.2016-407.
108. **Alkilzy M., Santamaria R. M., Schmoedel J.&Splith C. H.**(2018). Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. *Adv Dent Res*;29(1):42-47. 2018/01/23. doi: 10.1177/0022034517737025.
109. **Kind L., Stevanovic S., Wuttig S., Wimberger S., Hofer J., Müller B.&Pieles U.**(2017). Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *J Dent Res*;96(7):790-797. 2017/03/28. doi: 10.1177/0022034517698419.
110. **Silvertown J. D., Wong B. P. Y., Sivagurunathan K. S., Abrams S. H., Kirkham J.&Amaechi B. T.**(2017). Remineralization of natural early caries lesions in vitro by P(11) -4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. *J Investig Clin Dent*;8(4). 2017/01/05. doi: 10.1111/jicd.12257.
111. **Schlee M., Schad T., Koch J. H., Cattin P. C.&Rathe F.**(2018). Clinical performance of self-assembling peptide P(11) -4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. *J Investig Clin Dent*;9(1). 2017/09/05. doi: 10.1111/jicd.12286.
112. **Newton J. T., Awojobi O., Nasseripour M., Warburton F., Di Giorgio S., Gallagher J. E.&Banerjee A.**(2020). A systematic review and meta-analysis of the role of sugar-free chewing gum in dental caries. *JDR Clinical & Translational Research*;5(3):214-223.
113. **Seppä L., Kärkkäinen S.&Hausen H.**(2000). Caries Trends 1992–1998 in Two Low–Fluoride Finnish Towns Formerly with and without Fluoridation. *Caries research*;34(6):462-468.
114. **Walsh L. J.**(2009). Contemporary technologies for remineralization therapies: A review. *Int Dent SA*;11(6):6-16.
115. **Reynolds E., Cai F., Shen P.&Walker G.**(2003). Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of dental research*;82(3):206-211.
116. **Walsh T., Ünsal E., Davis L.&Yilmaz Ö.**(1995). The effect of irrigation with chlorhexidine or saline on plaque vitality. *Journal of clinical periodontology*;22(3):262-264.

117. **Wyatt C. C.&MacEntee M. I.**(2004). Caries management for institutionalized elders using fluoride and chlorhexidine mouthrinses. *Community Dent Oral Epidemiol*;32(5):322-328. 2004/09/03. doi: 10.1111/j.1600-0528.2004.00176.x.
118. **Fennis-Le Y., Verdonschot E., Burgersdijk R., König K.&Van't Hof M.**(1998). Effect of 6-monthly applications of chlorhexidine varnish on incidence of occlusal caries in permanent molars: a 3-year study. *Journal of dentistry*;26(3):233-238.
119. **Lopez L., Berkowitz R., Zlotnik H., Moss M.&Weinstein P.**(1999). Topical antimicrobial therapy in the prevention of early childhood caries. *Pediatric dentistry*;21:9-11.
120. **Decker E. M., Von Ohle C., Weiger R., Wiech I.&Brecx M.**(2005). A synergistic chlorhexidine/chitosan combination for improved antiplaque strategies. *Journal of periodontal research*;40(5):373-377.
121. **Holme K. R.&Perlin A. S.**(1997). Chitosan N-sulfate. A water-soluble polyelectrolyte. *Carbohydrate Research*;302(1-2):7-12.
122. **Hunter J.** (1778). *A practical treatise on the diseases of the teeth: intended as a supplement to the natural history of those parts*: J. Johnson.
123. **Wilson I. P.**(1895). Preventive Dentistry. *Am J Dent Sci*;29(1):10-13. 1895/05/01.
124. **Hyatt T. P.**(1923). Prophylactic odontotomy: the cutting into the tooth for the prevention of disease. *The Dental Register*;77(5):196.
125. **Feigal R. J.&Donly K. J.**(2006). The use of pit and fissure sealants. *Pediatric dentistry*;28(2):143-150.
126. **San-Martin L., Ogunbodede E. O.&Kalenderian E.**(2013). A 50-year audit of published peer-reviewed literature on pit and fissure sealants, 1962–2011. *Acta Odontologica Scandinavica*;71(6):1356-1361.
127. **Duangthip D.&Lussi A.**(2003). Effects of fissure cleaning methods, drying agents, and fissure morphology on microleakage and penetration ability of sealants in vitro. *Pediatric dentistry*;25(6).
128. **Cueto E. I.&Buonocore M. G.**(1967). Sealing of pits and fissures with an adhesive resin: its use in caries prevention. *The Journal of the American Dental Association*;75(1):121-128.
129. **Buonocore M. G.**(1955). A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *J Dent Res*;34(6):849-853. 1955/12/01. doi: 10.1177/00220345550340060801.
130. **Boudreau G. E.&Jerge C. R.**(1976). The efficacy of sealant treatment in the prevention of pit and fissure dental caries: a review and interpretation of the literature. *The Journal of the American Dental Association*;92(2):383-387.
131. **Ripa L.**(1993). Sealants revisited: an update of the effectiveness of pit-and-fissure sealants. *Caries Research*;27(Suppl. 1):77-82.
132. **Cueto E. I.** (1965). *Adhesive sealing of pits and fissures for caries prevention*: Dentistry and Dental Research, University of Rochester.
133. **Naaman R., El-Housseiny A. A.&Alamoudi N.**(2017). The use of pit and fissure sealants—A literature review. *Dentistry journal*;5(4):34.
134. **Branco R.&Hegdahl T.**(1983). Physical properties of some zinc phosphate and polycarboxylate cements. *Acta Odontologica Scandinavica*;41(6):349-353.
135. **McLean J.&Wilson A.**(1974). Fissure sealing and filling with an adhesive glass-ionomer cement. *British dental journal*;136(7):269-276.
136. **Gungor H., Altay N.&Alpar R.**(2004). Clinical evaluation of a polyacid-modified resin composite-based fissure sealant: two-year results. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON*;29:254-260.

137. **Goršeta K.**(2015). Fissure Sealing in Occlusal Caries Prevention. *Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry*. IntechOpen; p.
138. **Oya U.&DÖRTER C.**(FİSSÜR ÖRTÜCÜLER VE KULLANIM ALANLARI. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*;42(3-4):25-30.
139. **Ahovuo-Saloranta A., Forss H., Walsh T., Hiiri A., Nordblad A., Mäkelä M.&Worthington H. V.**(2013). Sealants for preventing dental decay in the permanent teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
140. **Yengopal V., Mickenautsch S., Bezerra A. C.&Leal S. C.**(2009). Caries-preventive effect of glass ionomer and resin-based fissure sealants on permanent teeth: a meta analysis. *Journal of oral science*;51(3):373-382.
141. **Poulsen S., Beiruti N.&Sadat N.**(2001). A comparison of retention and the effect on caries of fissure sealing with a glass-ionomer and a resin-based sealant. *Community dentistry and oral epidemiology*;29(4):298-301.
142. **Ahovuo-Saloranta A., Hiiri A., Nordblad A., Mäkelä M.&Worthington H. V.**(2008). Pit and fissure sealants for preventing dental decay in the permanent teeth of children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews*(4).
143. **Songpaisan Y., Bratthall D., Phantumvanit P.&Somridhivej Y.**(1995). Effects of glass ionomer cement, resin-based pit and fissure sealant and HF applications on occlusal caries in a developing country field trial. *Community dentistry and oral epidemiology*;23(1):25-29.
144. **Arrow P.&Riordan P. J.**(1995). Retention and caries preventive effects of a GIG and a resin-based fissure sealant. *Community dentistry and oral epidemiology*;23(5):282-285.
145. **Welbury R., Raadal M.&Lygidakis N.**(2004). EAPD guidelines for the use of pit and fissure sealants. *European journal of paediatric dentistry*;5:179-184.
146. **Simonsen R. J.**(2002). Pit and fissure sealant: review of the literature. *Pediatric dentistry*;24(5):393-414.
147. **Beauchamp J., Caufield P. W., Crall J. J., Donly K., Feigal R., Gooch B., Ismail A., Kohn W., Siegal M.&Simonsen R.**(2008). Evidence-based clinical recommendations for the use of pit-and-fissure sealants: a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*;139(3):257-268.
148. **Bravo M., Montero J., Bravo J., Baca P.&Llodra J.**(2005). Sealant and fluoride varnish in caries: a randomized trial. *Journal of dental research*;84(12):1138-1143.
149. **Weintraub J. A., Stearns S. C., Rozier R. G.&Huang C.-C.**(2001). Treatment outcomes and costs of dental sealants among children enrolled in Medicaid. *American Journal of Public Health*;91(11):1877-1881.
150. **Dennison J. B., STRAFFON L. H.&SMITH R. C.**(2000). Effectiveness of sealant treatment: over five years in an insured population. *The Journal of the American Dental Association*;131(5):597-605.
151. **Oong E. M., Griffin S. O., Kohn W. G., Gooch B. F.&Caufield P. W.**(2008). The effect of dental sealants on bacteria levels in caries lesions: a review of the evidence. *The Journal of the American Dental Association*;139(3):271-278.
152. **Gamze E., KÜLEKÇİ G.&AKINCI T.**(FİSSÜR ÖRTÜCÜ UYGULAMALARININ TÜKÜRÜK MUTANS STREPTOKOKLARI VE LAKTOBAŞİL ORANLARINA ETKİSİ\*-THE EFFECT OF FISSURE SEALANT ON SALIVARY MUTANS STREPTOCOCCI AND LACTOBACILLI. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*;29(2):80-83.
153. **Handelman S. L., Leverett D. H., Espeland M.&Curzon J.**(1987). Retention of sealants over carious and sound tooth surfaces. *Community dentistry and oral epidemiology*;15(1):1-5.

154. **Going R. E., Loesche W. J., Grainger D. A. & Syed S. A.** (1978). The viability of microorganisms in carious lesions five years after covering with a fissure sealant. *The Journal of the American Dental Association*; 97(3):455-462.
155. **Handelman S., Washburn F. & Wopperer P.** (1976). Two-year report of sealant effect on bacteria in dental caries. *Journal of the American Dental Association* (1939); 93(5):967-970.
156. **Initiative I. O. H. S. G.** (2010). Pit and fissure sealants evidence-based guidance on the use of sealants for the prevention and management of pit and fissure caries.
157. **Locker D., Jokovic A. & Kay E.** (2003). Prevention. Part 8: The use of pit and fissure sealants in preventing caries in the permanent dentition of children. *British dental journal*; 195(7):375-378.
158. **Ripa L. W.** (1985). The current status of pit and fissure sealants. A review. *J Can Dent Assoc*; 51(5):367-375, 377-380. 1985/05/01.
159. **Ahovuo-Saloranta A., Forss H., Walsh T., Nordblad A., Mäkelä M. & Worthington H. V.** (2017). Pit and fissure sealants for preventing dental decay in permanent teeth. *Cochrane database of systematic reviews* (7).
160. **Holmgren C., Gaucher C., Decerle N. & Doméjean S.** (2014). Minimal intervention dentistry II: part 3. Management of non-cavitated (initial) occlusal caries lesions—non-invasive approaches through remineralisation and therapeutic sealants. *British dental journal*; 216(5):237-243.
161. **Handelman S., Buonocore M. & Heseck D.** (1972). A preliminary report on the effect of fissure sealant on bacteria in dental caries. *The Journal of Prosthetic Dentistry*; 27(4):390-392.
162. **Mertz-Fairhurst E., Adair S., Sams D., Curtis Jr J., Ergle J., Hawkins K., Mackert Jr J., O'dell N., Richards E. & Rueggeberg F.** (1995). Cariostatic and ultraconservative sealed restorations: nine-year results among children and adults. *ASDC journal of dentistry for children*; 62(2):97-107.
163. **Shaw L.** (2000). Modern thoughts on fissure sealants. *Dental update*; 27(8):370-374.
164. **Berg J. H. & Croll T. P.** (2015). Glass ionomer restorative cement systems: an update. *Pediatric Dentistry*; 37(2):116-124.
165. **Croll T. P. & Nicholson J. W.** (2002). Glass ionomer cements in pediatric dentistry: review of the literature. *Pediatric dentistry*; 24(5):423-429.
166. **Croll T. P.** (1990). Glass ionomers for infants, children, and adolescents. *The Journal of the American Dental Association*; 120(1):65-68.
167. **Sidhu S. K. & Nicholson J. W.** (2016). A review of glass-ionomer cements for clinical dentistry. *Journal of functional biomaterials*; 7(3):16.
168. **Forss H., Saarni U. M. & Seppä L.** (1994). Comparison of glass-ionomer and resin-based fissure sealants: a 2-year clinical trial. *Community dentistry and oral epidemiology*; 22(1):21-24.
169. **Forss H. & Halme E.** (1998). Retention of a glass ionomer cement and a resin-based fissure sealant and effect on carious outcome after 7 years. *Community dentistry and oral epidemiology*; 26(1):21-25.
170. **Babu G., Mallikarjun S., Wilson B. & Premkumar C.** (2014). Pit and fissure sealants in pediatric dentistry. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*; 5(4):253.
171. **Ashley P.** (2003). Glass-ionomers have cariostatic effect. *Evidence-Based Dentistry*; 4(4):79-79. doi: 10.1038/sj.ebd.6400225.
172. **Taifour D., Frencken J. E., Van' t Hof M. A., Beiruti N. & Truin G. J.** (2003). Effects of glass ionomer sealants in newly erupted first molars after 5 years: a pilot study. *Community dentistry and oral epidemiology*; 31(4):314-319.
173. **KANIK Ö. & TÜRKÜN L. Ş.** (2016). Restoratif Cam iyonomer simanlarda güncel yaklaşımlar. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*; 37(2):54-65.

174. **Cho S.&Cheng A. C.**(1999). A review of glass ionomer restorations in the primary dentition. *Journal-Canadian Dental Association*;65:491-495.
175. **Roberson T., Heymann H.&Swift E.**(2002). Sturdevant's art & science of operative dentistry 4th ed. *Copenhagen: Mosby Company*:65.
176. **Nalbant D.**(2002). Rezin modifiye cam iyonomer simanlar. *Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Dergisi*;19(1):47-51.
177. **Papacchini F., Goracci C., Sadek F. T., Monticelli F., Garcia-Godoy F.&Ferrari M.**(2005). Microtensile bond strength to ground enamel by glass-ionomers, resin-modified glass-ionomers, and resin composites used as pit and fissure sealants. *Journal of dentistry*;33(6):459-467.
178. **de Oliveira F. S., da Silva S. M. B., Machado M. A. d. A. M., Bijella M. F. T. B., Lima J. E. D. O.&Abdo R. C. C.**(2008). Resin-modified glass ionomer cement and a resin-based material as occlusal sealants: a longitudinal clinical performance. *Journal of Dentistry for Children*;75(2).
179. **Milward P. J., Adusei G. O.&Lynch C. D.**(2011). Improving some selected properties of dental polyacid-modified composite resins. *Dental Materials*;27(10):997-1002.
180. **Nicholson J. W.**(2007). Polyacid-modified composite resins ("compomers") and their use in clinical dentistry. *Dental materials*;23(5):615-622.
181. **Yakut N.&Sönmez H.**(2006). Resin composite sealant vs. polyacid-modified resin composite applied to post eruptive mature and immature molars: two year clinical study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*;30(3):215-218.
182. **Pardi V., Carlos Pereira A., Luiz Mialhe F., de Castro Meneghim M.&Maria Bovi Ambrosano G.**(2004). Six-year clinical evaluation of polyacid-modified composite resin used as fissure sealant. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*;28(3):257-260.
183. **Schwengberg S., Bohlen H., Kleinsasser N., Kehe K., Seiss M., Walther U., Hickel R.&Reichl F.**(2005). In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials. *Journal of dentistry*;33(1):49-55.
184. **Simonsen R.&Neal R.**(2011). A review of the clinical application and performance of pit and fissure sealants. *Australian dental journal*;56:45-58.
185. **Osorio E., Osorio R., Davidenko N., Sastre R., Aguilar J. A.&Toledano M.**(2007). Polymerization kinetics and mechanical characterization of new formulations of light-cured dental sealants. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: 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*;80(1):18-24.
186. **Subramaniam P., Girish Babu K.&Naveen H.**(2009). Effect of tooth preparation on sealant success--an in vitro study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*;33(4).
187. **Xalabarde A., Garcia-Godoy F., Boj J.&Canaida C.**(1996). Fissure micromorphology and sealant adaptation after occlusal enameloplasty. *The Journal of clinical pediatric dentistry*;20(4):299-304.
188. **Kühnisch J., Mansmann U., Heinrich-Weltzien R.&Hickel R.**(2012). Longevity of materials for pit and fissure sealing—results from a meta-analysis. *Dental Materials*;28(3):298-303.
189. **Yang S. Y., Piao Y. Z., Kim S. M., Lee Y. K., Kim K. N.&Kim K. M.**(2013). Acid neutralizing, mechanical and physical properties of pit and fissure sealants containing melt-derived 45S5 bioactive glass. *Dent Mater*;29(12):1228-1235. 2013/10/22. doi: 10.1016/j.dental.2013.09.007.
190. **Hench L.&Jones J.** (2005). *Biomaterials, artificial organs and tissue engineering*: Elsevier.

191. **Brunner T. J., Stark W. J. & Boccaccini A. R.** (2009). Nanoscale bioactive silicate glasses in biomedical applications. *Preface XV List of Contributors XIX*.
192. **Burwell A., Litkowski L. & Greenspan D.** (2009). Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin®): remineralization potential. *Advances in Dental Research*; 21(1):35-39.
193. **Alauddin S. S.** (2004). *In vitro remineralization of human enamel with bioactive glass containing dentifrice using confocal microscopy and nanoindentation analysis for early caries defense*: University of Florida.)
194. **Kaur G., Pandey O. P., Singh K., Homa D., Scott B. & Pickrell G.** (2014). A review of bioactive glasses: their structure, properties, fabrication and apatite formation. *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*; 102(1):254-274.
195. **Hench L. L.** (2006). The story of Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*; 17(11):967-978.
196. **Li R., Clark A. & Hench L.** (1991). An investigation of bioactive glass powders by sol-gel processing. *Journal of Applied Biomaterials*; 2(4):231-239.
197. **Polini A., Bai H. & Tomsia A. P.** (2013). Dental applications of nanostructured bioactive glass and its composites. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*; 5(4):399-410.
198. **Kumar C. S.** (2009). *Nanostructured oxides*: John Wiley and Sons.
199. **Schilke R., Lisson J. A., Bauß O. & Geurtsen W.** (2000). Comparison of the number and diameter of dentinal tubules in human and bovine dentine by scanning electron microscopic investigation. *Archives of oral biology*; 45(5):355-361.
200. **Palin E., Liu H. & Webster T. J.** (2005). Mimicking the nanofeatures of bone increases bone-forming cell adhesion and proliferation. *Nanotechnology*; 16(9):1828.
201. **Fagerlund S., Hupa L. & Hupa M.** (2013). Dissolution patterns of biocompatible glasses in 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1, 3-diol (Tris) buffer. *Acta biomaterialia*; 9(2):5400-5410.
202. **Hench L. L.** (1993). *An introduction to bioceramics*: World scientific.
203. **Behbehani M. & Zaatar E.** (1999). Bioactive glass in dentistry. *Dental Update*; 6(4):11-15.
204. **Skallevoid H. E., Rokaya D., Khurshid Z. & Zafar M. S.** (2019). Bioactive glass applications in dentistry. *International journal of molecular sciences*; 20(23):5960.
205. **Sakallıoğlu U. & Yavuz Ü.** (2006). İnterproksimal Kemikli Defektlerin Rekonstrüksiyonunda Biyoaktif Cam İçerikli Alloplastların Etkinliğinin İncelenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*; 30(1):17-24.
206. **Macedo N. L. d., Matuda F. d. S., Macedo L. G. S. d., Gonzales M. B., Ouchi S. M. & Carvalho Y. R.** (2004). Bone defect regeneration with bioactive glass implantation in rats. *Journal of Applied Oral Science*; 12:137-143.
207. **Efflandt S. E., Lopes M., Ko C. C., Perdigao J., Douglas W. H. & Francis L. F.** Bioactive glass paste in molars of mini-pigs: an in vivo study. *Biomaterials for Drug Delivery and Tissue Engineering*. 2001.
208. **Efflandt S. E., Cook R. F. & Francis L. F.** (2000). Apatite growth on bioactive glass in artificial saliva. *MRS Online Proceedings Library (OPL)*; 662.
209. **Efflandt S., Magne P., Douglas W. & Francis L.** (2002). Interaction between bioactive glasses and human dentin. *Journal of materials science: materials in medicine*; 13(6):557-565.
210. **Kim Y.-M., Kim D.-H., Song C. W., Yoon S.-Y., Kim S.-Y., Na H. S., Chung J., Kim Y.-I. & Kwon Y. H.** (2018). Antibacterial and remineralization effects of orthodontic bonding agents containing bioactive glass. *The Korean Journal of Orthodontics*; 48(3):163-171.

211. **Yli-Urpo H., Närhi T.&Söderling E.**(2003). Antimicrobial effects of glass ionomer cements containing bioactive glass (S53P4) on oral micro-organisms in vitro. *Acta Odontologica Scandinavica*;61(4):241-246.
212. **Zehnder M., Luder H., Schätzle M., Kerosuo E.&Waltimo T.**(2006). A comparative study on the disinfection potentials of bioactive glass S53P4 and calcium hydroxide in contralateral human premolars ex vivo. *International Endodontic Journal*;39(12):952-958.
213. **Jabbarifar E., Razavi S. M.&Ahmadi N.**(2008). Histopathologic responses of dog's dental pulp to mineral trioxide aggregate, bio active glass, formocresol, hydroxyapatite. *Dental Research Journal*;4(2):83-87.
214. **Salako N., Joseph B., Ritwik P., Salonen J., John P.&Junaid T.**(2003). Comparison of bioactive glass, mineral trioxide aggregate, ferric sulfate, and formocresol as pulpotomy agents in rat molar. *Dental traumatology*;19(6):314-320.
215. **HAGH G. R.&JALAYER N. N.**(2007). Comparison of calcium hydroxide and bioactive glass after direct pulp capping in primary teeth.
216. **Long Y., Liu S., Zhu L., Liang Q., Chen X.&Dong Y.**(2017). Evaluation of pulp response to novel bioactive glass pulp capping materials. *Journal of endodontics*;43(10):1647-1650.
217. **Wang S., Gao X., Gong W., Zhang Z., Chen X.&Dong Y.**(2014). Odontogenic differentiation and dentin formation of dental pulp cells under nanobioactive glass induction. *Acta biomaterialia*;10(6):2792-2803.
218. **Gholami S., Labbaf S., Houreh A. B., Ting H.-K., Jones J. R.&Esfahani M.-H. N.**(2017). Long term effects of bioactive glass particulates on dental pulp stem cells in vitro. *Biomedical Glasses*;3(1):96-103.
219. **Elzubair A., Elias C. N., Suarez J. C. M., Lopes H. P.&Vieira M. V. B.**(2006). The physical characterization of a thermoplastic polymer for endodontic obturation. *Journal of dentistry*;34(10):784-789.
220. **Marending M., Bubenhofer S., Sener B.&De-Deus G.**(2013). Primary assessment of a self-adhesive gutta-percha material. *International endodontic journal*;46(4):317-322.
221. **Tirapelli C., Panzeri H., Soares R. G., Peitl O.&Zanotto E. D.**(2010). A novel bioactive glass-ceramic for treating dentin hypersensitivity. *Brazilian oral research*;24:381-387.
222. **Lee B.-S., Kang S.-H., Wang Y.-L., Lin F.-H.&Lin C.-P.**(2007). In vitro study of dentinal tubule occlusion with sol-gel DP-bioglass for treatment of dentin hypersensitivity. *Dental materials journal*;26(1):52-61.
223. **Dong Z., Chang J., Zhou Y.&Lin K.**(2011). In vitro remineralization of human dental enamel by bioactive glasses. *Journal of materials science*;46(6):1591-1596.
224. **Taha A. A., Patel M. P., Hill R. G.&Fleming P. S.**(2017). The effect of bioactive glasses on enamel remineralization: A systematic review. *Journal of dentistry*;67:9-17.
225. **Yli-Urpo H., Vallittu P. K., Närhi T. O., Forsback A.-P.&Väkiparta M.**(2004). Release of silica, calcium, phosphorus, and fluoride from glass ionomer cement containing bioactive glass. *Journal of biomaterials applications*;19(1):5-20.
226. **Oral O., Lassila L. V., Kumbuloglu O.&Vallittu P. K.**(2014). Bioactive glass particulate filler composite: Effect of coupling of fillers and filler loading on some physical properties. *Dental Materials*;30(5):570-577.
227. **Chatzistavrou X., Velamakanni S., DiRenzo K., Lefkelidou A., Fenno J. C., Kasuga T., Boccaccini A. R.&Papagerakis P.**(2015). Designing dental composites with bioactive and bactericidal properties. *Materials Science and Engineering: C*;52:267-272.
228. **Salehi S., Gwinner F., Mitchell J. C., Pfeifer C.&Ferracane J. L.**(2015). Cytotoxicity of resin composites containing bioactive glass fillers. *Dental Materials*;31(2):195-203.

229. **Jäger F., Mohn D., Attin T.&Tauböck T. T.**(2021). Polymerization and shrinkage stress formation of experimental resin composites doped with nano-vs. micron-sized bioactive glasses. *Dental Materials Journal*;40(1):110-115.
230. **Tauböck T. T., Zehnder M., Schweizer T., Stark W. J., Attin T.&Mohn D.**(2014). Functionalizing a dentin bonding resin to become bioactive. *Dental Materials*;30(8):868-875.
231. **Yang S.-Y., Piao Y.-Z., Kim S.-M., Lee Y.-K., Kim K.-N.&Kim K.-M.**(2013). Acid neutralizing, mechanical and physical properties of pit and fissure sealants containing melt-derived 45S5 bioactive glass. *Dental Materials*;29(12):1228-1235.
232. **Arends J.&Ten Bosch J.**(1992). Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of dental research*;71(3\_suppl):924-928.
233. **Koulourides T.&Staple P.**(1966). Dynamics of tooth surface-oral fluid equilibrium. *Advances in oral biology (PW Staple, ed)*;2:149-171.
234. **Gutiérrez-Salazar M. d. P.&Reyes-Gasga J.**(2003). Microhardness and chemical composition of human tooth. *Materials Research*;6:367-373.
235. **Attin T.&Wegehaupt F. J.**(2014). Methods for assessment of dental erosion. *Erosive Tooth Wear*;25:123-142.
236. **Pharr G.&Bolshakov A.**(2002). Understanding nanoindentation unloading curves. *Journal of materials research*;17(10):2660-2671.
237. **Fischer A.**(2011). Handbook of Nanoindentation and Indenter Selection Guidelines. *Fischer-Cripps Laboratories Pty Limited*:122-180.
238. **Oyen M. L.** (2019). *Handbook of nanoindentation: with biological applications*: CRC Press.
239. **Ang S. F., Scholz T., Klocke A.&Schneider G. A.**(2009). Determination of the elastic/plastic transition of human enamel by nanoindentation. *Dental Materials*;25(11):1403-1410.
240. **Oliver W. C.&Pharr G. M.**(1992). An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. *Journal of materials research*;7(6):1564-1583.
241. **Poon B., Rittel D.&Ravichandran G.**(2008). An analysis of nanoindentation in linearly elastic solids. *International Journal of Solids and Structures*;45(24):6018-6033.
242. **Ebenstein D. M.&Pruitt L. A.**(2006). Nanoindentation of biological materials. *Nano today*;1(3):26-33.
243. **Cuy J. L., Mann A. B., Livi K. J., Teaford M. F.&Weihs T. P.**(2002). Nanoindentation mapping of the mechanical properties of human molar tooth enamel. *Archives of oral biology*;47(4):281-291.
244. **Yañez M. J.&Barbosa S. E.**(2003). Changes in particle area measurements due to SEM accelerating voltage and magnification. *Microscopy research and technique*;61(5):463-468.
245. **Agematsu H., Sawada T., Watanabe H., Yanagisawa T.&Ide Y.**(1997). Immuno-scanning electron microscope characterization of large tubules in human deciduous dentin. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*;248(3):339-345.
246. **Breschi L., Gobbi P., Falconi M., Ruggeri A., Mazzotti G., Di Lenarda R.&Prati C.**(2003). Effect of dentinal pretreatments on coronal dentin primary carious lesions: a field emission SEM study. *Clinical oral investigations*;7(3):140-147.
247. **Asaka Y., Miyazaki M., Aboshi H., Yoshida T., Takamizawa T., Kurokawa H.&Rikuta A.**(2004). EDX fluorescence analysis and SEM observations of resin composites. *Journal of oral science*;46(3):143-148.

248. **Olea-Mejía O. F., Contreras-Bulnes R., Zamudio-Ortega C. M., Morales-Luckie R. A., Olea-Cardoso O. & López-Castañares R.** Scanning Electron Microscopy and Energy Dispersive Spectroscopy microanalysis applied to human dental specimens under laser irradiation for caries prevention. 2014.
249. **Nicolae C. S. & Amariei C.** (2011). Comparative study using scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectroscopy to assess morphological modifications to the enamel surface produced by three sodium fluoride solutions. *Oral Health Dent Manag*;4:253.
250. **KAPAKIN K. A. T.** (2006). Scanning-Elektron Mikroskobu. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*;17(1):55-58.
251. **Zhou W., Apkarian R., Wang Z. L. & Joy D.** (2006). Fundamentals of scanning electron microscopy (SEM). *Scanning microscopy for nanotechnology*. (pp.1-40): Springer; p.
252. **Rochow T. G. & Tucker P. A.** (1994). *Introduction to microscopy by means of light, electrons, X rays, or acoustics*: Springer Science & Business Media.
253. **De Craene G., Martens C. & Dermaut R.** (1988). The invasive pit-and-fissure sealing technique in pediatric dentistry: an SEM study of a preventive restoration. *ASDC journal of dentistry for children*;55(1):34-42.
254. **Perdigão J., Lopes L., Lambrechts P., Leitão J., Van Meerbeek B. & Vanherle G.** (1997). Effects of a self-etching primer on enamel shear bond strengths and SEM morphology. *American Journal of Dentistry*;10(3):141-146.
255. **Hülsmann M., Rummelin C. & Schäfers F.** (1997). Root canal cleanliness after preparation with different endodontic handpieces and hand instruments: a comparative SEM investigation. *Journal of endodontics*;23(5):301-306.
256. **Luo X.-P., Silikas N., Allaf M., Wilson N. & Watts D.** (2001). AFM and SEM study of the effects of etching on IPS-Empress 2TM dental ceramic. *Surface Science*;491(3):388-394.
257. **Patierno J., Rueggeberg F., Anderson R., Weller R. & Pashley D. H.** (1996). Push-out strength and SEM evaluation of resin composite bonded to internal cervical dentin. *Dental Traumatology*;12(5):227-236.
258. **Breschi L., Gobbi P., Mazzotti G., Ellis T., Sacher E. & Stangel I.** (1999). Field emission in-lens SEM study of enamel and dentin. *Journal of Biomedical Materials Research: 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*;46(3):315-323.
259. **Erickson R. & Glasspoole E.** (1995). Model investigations of caries inhibition by fluoride-releasing dental materials. *Advances in Dental Research*;9(3):315-323.
260. **Schemehorn B., Orban J., Wood G., Fischer G. & Winston A.** (1999). Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients. *Journal of Clinical Dentistry*;10:13-16.
261. **Featherstone J., Glena R., Shariati M. & Shields C.** (1990). Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *Journal of dental research*;69(2\_suppl):620-625.
262. **Ten Cate J. & Mundorff-Shrestha S.** (1995). Working group report 1: laboratory models for caries (in vitro and animal models). *Advances in dental research*;9(3):332-334.
263. **Ten Cate J., Timmer K., Shariati M. & Featherstone J.** (1988). Effect of timing of fluoride treatment on enamel de- and remineralization in vitro: a pH-cycling study. *Caries research*;22(1):20-26.
264. **Arends J. & Christoffersen J.** (1986). Invited review article: the nature of early caries lesions in enamel. *Journal of dental research*;65(1):2-11.
265. **Featherstone J. & Mellberg J.** (1981). Relative rates of progress of artificial carious lesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries Research*;15(1):109-114.

266. **Ten Cate J.**(1994). In situ models, physico-chemical aspects. *Advances in dental research*;8(2):125-133.
267. **Featherstone J.&Rodgers B.**(1981). Effect of acetic, lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions. *Caries research*;15(5):377-385.
268. **White D.**(1987). Use of synthetic polymer gels for artificial carious lesion preparation. *Caries Research*;21(3):228-242.
269. **Tsanidis V.&Koulourides T.**(1992). An in vitro model for assessment of fluoride uptake from glass-ionomer cements by dentin and its effect on acid resistance. *Journal of dental research*;71(1):7-12.
270. **Donly K.**(1994). Enamel and dentin demineralization inhibition of fluoride-releasing materials. *American journal of dentistry*;7(5):275-278.
271. **Featherstone J.**(2004). The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. *Journal of dental research*;83(1\_suppl):39-42.
272. **Robinson C., Kirkham J., Baverstock A.&Shore R.**(1992). A flexible and rapid pH cycling procedure for investigations into the remineralisation and demineralisation behaviour of human enamel. *Caries research*;26(1):14-17.
273. **Ten Gate J., Buijs M.&Damen J.**(1995). pH-cycling of enamel and dentin lesions in the presence of low concentrations of fluoride. *European journal of oral sciences*;103(6):362-367.
274. **Ten Cate J.&Duijsters P.**(1982). Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries research*;16(3):201-210.
275. **Featherstone J.**(1994). Fluoride, remineralization and root caries. *American journal of dentistry*;7(5):271-274.
276. **Featherstone J.**(1996). Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials. *Dental Materials*;12(3):194-197.
277. **Ten Cate J.**(2003). Chemical interactions between the tooth and oral fluids. *Dental caries: the disease and its clinical management*.
278. **Featherstone J.**(1986). Enhancement of remineralization in vitro and in vivo. *Factors relating to demineralisation and remineralisation of the teeth*.
279. **Angker L., Swain M. V.&Kilpatrick N.**(2005). Characterising the micro-mechanical behaviour of the carious dentine of primary teeth using nano-indentation. *Journal of Biomechanics*;38(7):1535-1542.
280. **Amaechi B., Ramalingam K., Mensinkai P.&Chedjieu I.**(2012). In situ remineralization of early caries by a new high-fluoride dentifrice. *Gen Dent*;60(4):e186-192.
281. **NCfH S.**(2010). Health, United States, 2009: With Special Feature on Medical Technology. *Hyattsville, MD: US Government Printing Office*.
282. **General U. S. P. H. S. O. o. t. S., Dental N. I. o.&Research C.** (2000). *Oral health in America: a report of the Surgeon General*: US Public Health Service, Department of Health and Human Services.
283. **Petersen P. E.**(2008). World Health Organization global policy for improvement of oral health-World Health Assembly 2007. *International dental journal*;58(3):115-121.
284. **Petersen P. E.**(2003). The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dentistry and oral epidemiology*;31:3-24.
285. **Fejerskov O.**(2004). Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries research*;38(3):182-191.
286. **Marthaler T. M.**(2004). Changes in dental caries 1953–2003. *Caries research*;38(3):173-181.

287. **Waggoner W. F. & Siegal M.** (1996). Pit and fissure sealant application: updating the technique. *The Journal of the American Dental Association*; 127(3):351-361.
288. **Feigal R. J.** (2002). The use of pit and fissure sealants. *Pediatric dentistry*; 24(5):415-422.
289. **Jurić H.** (2013). Current possibilities in occlusal caries management. *Acta medica academica*; 42(2):216.
290. **Mc Donald R. E., Avery D. R. & Dean J.** (2004). Dentistry for children and adolescent. *United States of America: Mosby Elsevier*.
291. **Kantovitz K. R., Pascon F. M., Alonso R., Nobre-Dos-Santos M. & Rontani R.** (2008). Marginal adaptation of pit and fissure sealants after thermal and chemical stress. A SEM study. *American journal of dentistry*; 21(6):377-382.
292. **Mehrabkhani M., Mazhari F., Sadeghi S. & Ebrahimi M.** (2015). Effects of sealant, viscosity, and bonding agents on microleakage of fissure sealants: An in vitro study. *European journal of dentistry*; 9(04):558-563.
293. **Yu F., Yu H., Lin P., Dong Y., Zhang L., Sun X., Liu Z., Guo H., Huang L. & Chen J.** (2016). Effect of an antibacterial monomer on the antibacterial activity of a pit-and-fissure sealant. *PloS one*; 11(9):e0162281.
294. **Cate J. M. t.** (1999). Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*; 57(6):325-329.
295. **Carlsson A., Petersson M. & Twetman S.** (1997). 2-year clinical performance of a fluoride-containing fissure sealant in young schoolchildren at caries risk. *American journal of dentistry*; 10(3):115-119.
296. **Rawls H. & Zimmerman B.** (1983). Fluoride-exchanging resins for caries protection. *Caries research*; 17(1):32-43.
297. **Garcia-Godoy F., Abarzua I., De Goes M. F. & Chan D.** (1997). Fluoride release from fissure sealants. *The Journal of clinical pediatric dentistry*; 22(1):45-49.
298. **Hicks M. J., Flaitz C. M. & Garcia-Godoy F.** (2000). Fluoride-releasing sealant and caries-like enamel lesion formation in vitro. *The Journal of clinical pediatric dentistry*; 24(3):215-219.
299. **Salar D. V., Garcia-Godoy F., Flaitz C. M. & Hicks M. J.** (2007). Potential inhibition of demineralization in vitro by fluoride-releasing sealants. *The Journal of the American Dental Association*; 138(4):502-506.
300. **Lygidakis N. & Oulis K.** (1999). A comparison of Fluroshield with Delton fissure sealant: four year results. *Pediatric Dentistry*; 21(7):429-431.
301. **Williams B., Laxton L., Holt R. & Winter G.** (1996). Fissure sealants: a 4-year clinical trial comparing an experimental glass polyalkenoate cement with a bis glycidyl methacrylate resin used as fissure sealants. *British dental journal*; 180(3):104-108.
302. **Lobo M. M., Pecharki G. D., Tengan C., da Silva D. D., da Silva Tagliaferro E. P. & Napimoga M. H.** (2005). Fluoride-releasing capacity and cariostatic effect provided by sealants. *Journal of Oral Science*; 47(1):35-41.
303. **Prabhakar A., Dahake P. T., Raju O. & Basappa N.** (2012). Fluoride: Is it worth to be added in pit and fissure sealants? *International journal of clinical pediatric dentistry*; 5(1):1.
304. **Marković D., Perić T., Mandić J. & Petrović B.** (2008). Prophylactic properties of fluoride-releasing dental materials. *Metallurgija*; 14(2):111-120.
305. **Chole D., Lokhande P., Shashank K., Bakle S., Devagirkar A. & Dhore P.** (2015). Comparative evaluation of the fluoride release and recharge through four different types of pit and fissure sealants: an in vitro study. *Int J Adv Heal Sci*; 2:1-6.
306. **Bayrak S., Tunc E. S., Aksoy A., Ertas E., Guvenc D. & Ozer S.** (2010). Fluoride release and recharge from different materials used as fissure sealants. *European journal of dentistry*; 4(03):245-250.

307. **Heifetz S. B., Yaari A.&Proskin H.**(2007). Anticaries effectiveness of a fluoride and nonfluoride sealant. *Journal of the California Dental Association*;35(8):573-577.
308. **Imazato S.**(2003). Antibacterial properties of resin composites and dentin bonding systems. *Dental materials*;19(6):449-457.
309. **Memarpour M.&Shafiei F.**(2014). The effect of antibacterial agents on fissure sealant microleakage: a 6-month in vitro study. *Oral health & preventive dentistry*;12(2):149-155.
310. **Lee M.-J., Kim J.-Y., Seo J.-Y., Mangal U., Cha J.-Y., Kwon J.-S.&Choi S.-H.**(2020). Resin-Based Sealant with Bioactive Glass and Zwitterionic Material for Remineralisation and Multi-Species Biofilm Inhibition. *Nanomaterials*;10(8):1581.
311. **De Oliveira A. A. R., De Souza D. A., Dias L. L. S., De Carvalho S. M., Mansur H. S.&de Magalhães Pereira M.**(2013). Synthesis, characterization and cytocompatibility of spherical bioactive glass nanoparticles for potential hard tissue engineering applications. *Biomedical Materials*;8(2):025011.
312. **Mitra S. B., Wu D.&Holmes B. N.**(2003). An application of nanotechnology in advanced dental materials. *The Journal of the American Dental Association*;134(10):1382-1390.
313. **Melo M. A., Guedes S. F., Xu H. H.&Rodrigues L. K.**(2013). Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. *Trends in biotechnology*;31(8):459-467.
314. **Nam H.-J., Kim Y.-M., Kwon Y. H., Kim I.-R., Park B.-S., Son W.-S., Lee S.-M.&Kim Y.-I.**(2019). Enamel surface remineralization effect by fluorinated graphite and bioactive glass-containing orthodontic bonding resin. *Materials*;12(8):1308.
315. **Nam H.-J., Kim Y.-M., Kwon Y. H., Yoo K.-H., Yoon S.-Y., Kim I.-R., Park B.-S., Son W.-S., Lee S.-M.&Kim Y.-I.**(2019). Fluorinated bioactive glass nanoparticles: enamel demineralization prevention and antibacterial effect of orthodontic bonding resin. *Materials*;12(11):1813.
316. **Sfalcin R. A., Correr A. B., Morbidelli L. R., Araújo T. G. F., Feitosa V. P., Correr-Sobrinho L., Watson T. F.&Sauro S.**(2017). Influence of bioactive particles on the chemical-mechanical properties of experimental enamel resin infiltrants. *Clinical Oral Investigations*;21(6):2143-2151.
317. **Hyun H.-K.&Ferracane J. L.**(2016). Influence of biofilm formation on the optical properties of novel bioactive glass-containing composites. *Dental Materials*;32(9):1144-1151.
318. **Hyun H.-K., Salehi S.&Ferracane J. L.**(2015). Biofilm formation affects surface properties of novel bioactive glass-containing composites. *Dental Materials*;31(12):1599-1608.
319. **Korkut E., Torlak E.&Altunsoy M.**(2016). Antimicrobial and mechanical properties of dental resin composite containing bioactive glass. *Journal of applied biomaterials & functional materials*;14(3):e296-e301.
320. **Khvostenko D., Hilton T., Ferracane J., Mitchell J.&Kruzic J.**(2016). Bioactive glass fillers reduce bacterial penetration into marginal gaps for composite restorations. *Dental Materials*;32(1):73-81.
321. **Kasraei S.&Azarsina M.**(2012). Addition of silver nanoparticles reduces the wettability of methacrylate and silorane-based composites. *Brazilian oral research*;26:505-510.
322. **Yudovin-Farber I., Beyth N., Weiss E. I.&Domb A. J.**(2010). Antibacterial effect of composite resins containing quaternary ammonium polyethyleneimine nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*;12(2):591-603.
323. **Yudovin-Farber I., Beyth N., Nyska A., Weiss E. I., Golenser J.&Domb A. J.**(2008). Surface characterization and biocompatibility of restorative resin containing nanoparticles. *Biomacromolecules*;9(11):3044-3050.

324. **Hojati S. T., Alaghemand H., Hamze F., Babaki F. A., Rajab-Nia R., Rezvani M. B., Kaviani M. & Atai M.** (2013). Antibacterial, physical and mechanical properties of flowable resin composites containing zinc oxide nanoparticles. *Dental Materials*; 29(5):495-505.
325. **Gorken F. N., Kuru S., Batu S., Guven Y. & Sepet E.** (2018). Compomers reinforced with bioactive glass and hydroxyapatite particles. *Oral Health & Prev Dent*; 16:431-438.
326. **Khoroushi M., Mousavinasab S., Keshani F. & Hashemi S.** (2013). Effect of resin-modified glass ionomer containing bioactive glass on the flexural strength and morphology of demineralized dentin. *Operative dentistry*; 38(2):E21-E30.
327. **Atai M., Pahlavan A. & Moin N.** (2012). Nano-porous thermally sintered nano silica as novel fillers for dental composites. *Dental materials*; 28(2):133-145.
328. **Van Meerbeek B., De Munck J., Yoshida Y., Inoue S., Vargas M., Vijay P., Van Landuyt K., Lambrechts P. & Vanherle G.** (2003). Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON*; 28(3):215-235.
329. **Chen L., Yu Q., Wang Y. & Li H.** (2011). BisGMA/TEGDMA dental composite containing high aspect-ratio hydroxyapatite nanofibers. *Dental Materials*; 27(11):1187-1195.
330. **Taubock T. T., Zehnder M., Schweizer T., Stark W. J., Attin T. & Mohn D.** (2014). Functionalizing a dentin bonding resin to become bioactive. *Dent Mater*; 30(8):868-875. 2014/06/21. doi: 10.1016/j.dental.2014.05.029.
331. **Sadat-Shojai M., Atai M., Nodehi A. & Khanlar L. N.** (2010). Hydroxyapatite nanorods as novel fillers for improving the properties of dental adhesives: Synthesis and application. *Dental Materials*; 26(5):471-482.
332. **Ilie N. & Hickel R.** (2009). Investigations on mechanical behaviour of dental composites. *Clinical oral investigations*; 13(4):427-438.
333. **Antonucci J. M., Dickens S. H., Fowler B. O., Xu H. H. & McDonough W. G.** (2005). Chemistry of silanes: interfaces in dental polymers and composites. *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*; 110(5):541.
334. **Nishiyama N., Ishizaki T., Horie K., Tomari M. & Someya M.** (1991). Novel polyfunctional silanes for improved hydrolytic stability at the polymer-silica interface. *Journal of biomedical materials research*; 25(2):213-221.
335. **Jones D. W. & Rizkalla A. S.** (1996). Characterization of experimental composite biomaterials. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials*; 33(2):89-100.
336. **Al-Eesa N., Wong F., Johal A. & Hill R.** (2017). Fluoride containing bioactive glass composite for orthodontic adhesives—ion release properties. *Dental Materials*; 33(11):1324-1329.
337. **Al-Eesa N., Johal A., Hill R. & Wong F.** (2018). Fluoride containing bioactive glass composite for orthodontic adhesives—Apatite formation properties. *Dental Materials*; 34(8):1127-1133.
338. **Tarle Z., Hickel R. & Ilie N.** (2019). Mechanical properties of experimental composites containing bioactive glass after artificial aging in water and ethanol. *Clinical Oral Investigations*; 23(6):2733-2741.
339. **Wagner A., Belli R., Stotzel C., Hilpert A., Muller F. & Lohbauer U.** (2013). Biomimetically-and hydrothermally-grown HAp nanoparticles as reinforcing fillers for dental adhesives. *J Adhes Dent*; 15(5):413-422.
340. **Baliga M. & Bhat S.** (2010). Effect of fluorides from various restorative materials on remineralization of adjacent tooth: an in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*; 28(2):84.

341. **Elkassas D.&Arafa A.**(2014). Remineralizing efficacy of different calcium-phosphate and fluoride based delivery vehicles on artificial caries like enamel lesions. *Journal of dentistry*;42(4):466-474.
342. **Savarino L., Saponara Teutonico A., Tarabusi C., Breschi L.&Prati C.**(2002). Enamel microhardness after in vitro demineralization and role of different restorative materials. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*;13(3):349-357.
343. **Anders T.**(1994). Textbook of clinical cariology. *Munksgaard textbook*:259-281.
344. **Avery J.** Oral Development and Histology, ed. 3rd. 2002. New York, NY: Thieme New York.
345. **Buzalaf M. A. R., Hannas A. R., Magalhães A. C., Rios D., Honório H. M.&Delbem A. C. B.**(2010). pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*;18(4):316-334.
346. **Lippert F.&Lynch R.**(2014). Comparison of Knoop and Vickers surface microhardness and transverse microradiography for the study of early caries lesion formation in human and bovine enamel. *Archives of oral biology*;59(7):704-710.
347. **Attin T., Wegehaupt F., Gries D.&Wiegand A.**(2007). The potential of deciduous and permanent bovine enamel as substitute for deciduous and permanent human enamel: Erosion–abrasion experiments. *Journal of dentistry*;35(10):773-777.
348. **White D.**(1995). The application of in vitro models to research on demineralization and remineralization of the teeth. *Advances in dental research*;9(3):175-193.
349. **Zero D.**(1995). In situ caries models. *Advances in dental research*;9(3):214-230.
350. **Amaechi B. T.**(2019). Protocols to study dental caries in vitro: pH cycling models. *Odontogenesis*.(pp.379-392): Springer; p.
351. **Thaveesangpanich P., Itthagarun A., King N.&Wefel J.**(2005). The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *International dental journal*;55(4):217-223.
352. **De Groot J., Borggreven J.&Driessens F.**(1986). Some aspects of artificial caries lesion formation of human dental enamel in vitro. *Journal de biologie buccale*;14(2):125-131.
353. **Theuns H., Van Dijk J., Driessens F.&Groeneveld A.**(1984). The influence of the composition of demineralizing buffers on the surface layers of artificial carious lesions. *Caries research*;18(6):509-518.
354. **Theuns H., Van Dijk J., Driessens F.&Groeneveld A.**(1984). Effect of the pH of buffer solutions on artificial carious lesion formation in human tooth enamel. *Caries research*;18(1):7-11.
355. **Zhou J., Watanabe S., Watanabe K., Wen L. Y.&Xuan K.**(2012). In vitro study of the effects of fluoride-releasing dental materials on remineralization in an enamel erosion model. *Journal of dentistry*;40(3):255-263.
356. **Nakata K., Nikaido T., Ikeda M., Foxton R. M.&Tagami J.**(2009). Relationship between fluorescence loss of QLF and depth of demineralization in an enamel erosion model. *Dental materials journal*;28(5):523-529.
357. **Swain M. V.&Xue J.**(2009). State of the art of micro-CT applications in dental research. *International journal of oral science*;1(4):177-188.
358. **Kang H., Jiao J. J., Lee C., Le M. H., Darling C. L.&Fried D.**(2010). Nondestructive assessment of early tooth demineralization using cross-polarization optical coherence tomography. *IEEE journal of selected topics in quantum electronics*;16(4):870-876.
359. **Maggio B., Guibert R. G., Mason S. C., Karwal R., Rees G. D., Kelly S.&Zero D. T.**(2010). Evaluation of mouthrinse and dentifrice regimens in an in situ erosion remineralisation model. *Journal of Dentistry*;38:S37-S44.

360. **Currey J.&Brear K.**(1990). Hardness, Young's modulus and yield stress in mammalian mineralized tissues. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*;1(1):14-20.
361. **Featherstone J., Ten Cate J., Shariati M.&Arends J.**(1983). Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries research*;17(5):385-391.
362. **Sauro S., Osorio R., Watson T. F.&Toledano M.**(2012). Therapeutic effects of novel resin bonding systems containing bioactive glasses on mineral-depleted areas within the bonded-dentine interface. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*;23(6):1521-1532.
363. **Savas S., Kavrik F.&Kucukyilmaz E.**(2016). Evaluation of the remineralization capacity of CPP-ACP containing fluoride varnish by different quantitative methods. *Journal of Applied Oral Science*;24:198-203.
364. **Al-Obaidi R., Salehi H., Desoutter A., Bonnet L., Etienne P., Terrer E., Jacquot B., Levallois B., Tassery H.&Cuisinier F.**(2018). Chemical & nano-mechanical study of artificial human enamel subsurface lesions. *Scientific reports*;8(1):1-8.
365. **Alsayed E. Z., Hariri I., Nakashima S., Shimada Y., Bakhsh T. A., Tagami J.&Sadr A.**(2016). Effects of coating materials on nanoindentation hardness of enamel and adjacent areas. *Dental materials*;32(6):807-816.
366. **Kitasako Y., Sadr A., Hamba H., Ikeda M.&Tagami J.**(2012). Gum containing calcium fluoride reinforces enamel subsurface lesions in situ. *Journal of dental research*;91(4):370-375.
367. **Marshall Jr G. W., Marshall S. J., Kinney J. H.&Balooch M.**(1997). The dentin substrate: structure and properties related to bonding. *Journal of dentistry*;25(6):441-458.
368. **Barbour M. E., Parker D. M.&Jandt K. D.**(2003). Enamel dissolution as a function of solution degree of saturation with respect to hydroxyapatite: a nanoindentation study. *Journal of Colloid and Interface Science*;265(1):9-14.
369. **Arola D.&Zheng W.**(2006). Hydration and dynamic fatigue of 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*;77(1):148-159.
370. **Lippert F., Parker D. M.&Jandt K. D.**(2004). In vitro demineralization/remineralization cycles at human tooth enamel surfaces investigated by AFM and nanoindentation. *Journal of colloid and interface science*;280(2):442-448.
371. **Biria M., Iranparvar P., Fatemi S. M., Nejadian M.&Eslamiamirabadi N.**(2021). In Vitro Effects of Three Fluoride-Free Pastes on Remineralization of Initial Enamel Carious Lesions. *Pediatric Dentistry*;43(5):389-395.
372. **Lata S., Varghese N.&Varughese J. M.**(2010). Remineralization potential of fluoride and amorphous calcium phosphate-casein phospho peptide on enamel lesions: An in vitro comparative evaluation. *Journal of conservative dentistry: JCD*;13(1):42.
373. **Arnold W. H., Bachstaedter L., Benz K.&Naumova E. A.**(2014). Resin infiltration into differentially extended experimental carious lesions. *The Open Dentistry Journal*;8:251.
374. **Minami M., Watanabe S., Suzuki A.&Pai C.**(2006). Research on the remineralization of partially decalcified enamel surfaces using extracted tooth with calcifying solution. *Pediatric Dental Journal*;16(2):138-144.
375. **Ingram G.&Fejerskov O.**(1986). A scanning electron microscope study of artificial caries lesion formation. *Caries Research*;20(1):32-39.
376. **Habelitz S., Marshall Jr G. W., Balooch M.&Marshall S. J.**(2002). Nanoindentation and storage of teeth. *Journal of biomechanics*;35(7):995-998.
377. **Oyen M. L.**(2006). Nanoindentation hardness of mineralized tissues. *Journal of biomechanics*;39(14):2699-2702.

378. **Habelitz S., Marshall S., Marshall Jr G.&Balooch M.**(2001). Mechanical properties of human dental enamel on the nanometre scale. *Archives of Oral Biology*;46(2):173-183.
379. **Zheng L., Zheng J., Weng L., Qian L.&Zhou Z.**(2011). Effect of remineralization on the nanomechanical properties and microtribological behaviour of acid-eroded human tooth enamel. *Wear*;271(9-10):2297-2304.
380. **Mahoney E. K., Rohanizadeh R., Ismail F., Kilpatrick N.&Swain M.**(2004). Mechanical properties and microstructure of hypomineralised enamel of permanent teeth. *Biomaterials*;25(20):5091-5100.
381. **Zhou J.&Hsiung L. L.**(2006). Depth dependence of the mechanical properties of human enamel by nanoindentation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A, vol 81A, no 1, April 1, 2007, pp 66-74*;81(UCRL-JRNL-219215).
382. **Huang T., He L., Darendeliler M.&Swain M.**(2010). Nano-indentation characterisation of natural carious white spot lesions. *Caries research*;44(2):101-107.
383. **Angker L., Nockolds C., Swain M. V.&Kilpatrick N.**(2004). Correlating the mechanical properties to the mineral content of carious dentine—a comparative study using an ultra-micro indentation system (UMIS) and SEM-BSE signals. *Archives of Oral Biology*;49(5):369-378.
384. **Allan I., Newman H.&Wilson M.**(2001). Antibacterial activity of particulate Bioglass® against supra-and subgingival bacteria. *Biomaterials*;22(12):1683-1687.
385. **Taha A., Fleming P., Hill R.&Patel M.**(2018). Enamel remineralization with novel bioactive glass air abrasion. *Journal of Dental Research*;97(13):1438-1444.
386. **Stoor P., Söderling E.&Salonen J. I.**(1998). Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral microorganisms. *Acta Odontologica Scandinavica*;56(3):161-165.
387. **Vollenweider M., Brunner T. J., Knecht S., Grass R. N., Zehnder M., Imfeld T.&Stark W. J.**(2007). Remineralization of human dentin using ultrafine bioactive glass particles. *Acta Biomaterialia*;3(6):936-943.
388. **Waltimo T., Brunner T. J., Vollenweider M., Stark W. J.&Zehnder M.**(2007). Antimicrobial effect of nanometric bioactive glass 45S5. *J Dent Res*;86(8):754-757. 2007/07/27. doi: 10.1177/154405910708600813.
389. **Madan N., Madan N., Sharma V., Pardal D.&Madan N.**(2011). Tooth remineralization using bio-active glass-A novel approach. *Journal of Advanced Oral Research*;2(2):45-50.
390. **MATSUYA S., MATSUYA Y.&OHTA M.**(1999). Structure of bioactive glass and its application to glass ionomer cement. *Dental materials journal*;18(2):155-166.
391. **Ana I. D., Matsuya S., Ohta M.&Ishikawa K.**(2003). Effects of added bioactive glass on the setting and mechanical properties of resin-modified glass ionomer cement. *Biomaterials*;24(18):3061-3067.
392. **Kim Y. M., Kim D. H., Song C. W., Yoon S. Y., Kim S. Y., Na H. S., Chung J., Kim Y. I.&Kwon Y. H.**(2018). Antibacterial and remineralization effects of orthodontic bonding agents containing bioactive glass. *Korean J Orthod*;48(3):163-171. 2018/05/08. doi: 10.4041/kjod.2018.48.3.163.
393. **Forsback A. P., Areva S.&Salonen J.**(2004). Mineralization of dentin induced by treatment with bioactive glass S53P4 in vitro. *Acta Odontologica Scandinavica*;62(1):14-20.
394. **Yli-Urpo H., Närhi M.&Närhi T.**(2005). Compound changes and tooth mineralization effects of glass ionomer cements containing bioactive glass (S53P4), an in vivo study. *Biomaterials*;26(30):5934-5941.
395. **Tezvergil-Mutluay A., Seseogullari-Dirihan R., Feitosa V., Cama G., Brauer D.&Sauro S.**(2017). Effects of composites containing bioactive glasses on demineralized dentin. *Journal of dental research*;96(9):999-1005.

396. **Davis H. B., Gwinner F., Mitchell J. C.&Ferracane J. L.**(2014). Ion release from, and fluoride recharge of a composite with a fluoride-containing bioactive glass. *Dent Mater*;30(10):1187-1194. 2014/09/02. doi: 10.1016/j.dental.2014.07.012.
397. **Al-Eesa N. A., Wong F. S. L., Johal A.&Hill R. G.**(2017). Fluoride containing bioactive glass composite for orthodontic adhesives - ion release properties. *Dent Mater*;33(11):1324-1329. 2017/10/17. doi: 10.1016/j.dental.2017.08.185.
398. **Sauro S., Osorio R., Fulgêncio R., Watson T. F., Cama G., Thompson I.&Toledano M.**(2013). Remineralisation properties of innovative light-curable resin-based dental materials containing bioactive micro-fillers. *Journal of Materials Chemistry B*;1(20):2624-2638.
399. **Al-Eesa N. A., Johal A., Hill R. G.&Wong F. S. L.**(2018). Fluoride containing bioactive glass composite for orthodontic adhesives - Apatite formation properties. *Dent Mater*;34(8):1127-1133. 2018/05/22. doi: 10.1016/j.dental.2018.04.009.
400. **Zhang R., Qi J., Gong M., Zhou H., Wang J.&Mei Y.**(2021). Effects of 45S5 bioactive glass on the remineralization of early carious lesions in deciduous teeth: an in vitro study. *BMC Oral Health*;21(1):1-9.
401. **Zhou C., Zhang D., Bai Y.&Li S.**(2014). Casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions. *Journal of dentistry*;42(1):21-29.
402. **Hegde M. N.&Moany A.**(2012). 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*;15(1):61.
403. **Naumova E., Niemann N., Aretz L.&Arnold W.**(2012). Effects of different amine fluoride concentrations on enamel remineralization. *Journal of dentistry*;40(9):750-755.
404. **Kim H.-J., Mo S.-Y.&Kim D.-S.**(2021). Effect of bioactive glass-containing light-curing varnish on enamel remineralization. *Materials*;14(13):3745.
405. **Abbassy M. A., Bakry A. S., Alshehri N. I., Alghamdi T. M., Rafiq S. A., Aljeddawi D. H., Nujaim D. S.&Hassan A. H.**(2019). 45S5 Bioglass paste is capable of protecting the enamel surrounding orthodontic brackets against erosive challenge. *journal of orthodontic science*;8.
406. **Bakry A. S., Marghalani H. Y., Amin O. A.&Tagami J.**(2014). The effect of a bioglass paste on enamel exposed to erosive challenge. *Journal of dentistry*;42(11):1458-1463.

## 8. EKLER

### Ek A : Etik Kurul Kararı

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Evrak Tarih ve Sayısı: 03.05.2021-15212                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | T.C.<br>BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ<br>Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu                                                                         |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Sayı : E-54022451-050.05.04-15212<br>Konu : Etik kurul kararı / Pınar Kınay Taran                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 03.05.2021                                                                                                                                                             |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pınar KINAY TARAN<br>Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı - Doktor Öğretim Üyesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| 2021/128 numaralı "Nano ve Mikro boyutlarda Biyoaktif Cam Partikülleri Eklenen Fissür Örtücü Materyallerin Remineralizyon etkinliklerinin İn vitro olarak değerlendirilmesi " başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi' nin 13.04.2021 tarihli, 07 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oybirliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Gereğini ve bilgilerinizi arz/rica ederim.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Prof.Dr. İsmail MERAL<br>Başkan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| <p style="text-align: center;">Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.</p> <table><tr><td>Doğrulama Kodu :BSM4DUNT03 Pin Kodu :39952</td><td>Belge Takip Adresi : <a href="https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&amp;eD=BSM4DUNT03&amp;eS=15212">https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&amp;eD=BSM4DUNT03&amp;eS=15212</a></td></tr><tr><td>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul</td><td>Bilgi için: Bilgihan BAŞTUĞ<br/>Unvan: Sekreter</td></tr><tr><td>Telefon No:0 (212) 533 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26<br/>e-Posta: info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi: info@bezmialem.edu.tr</td><td></td></tr></table> |                                                                                                                                                                        | Doğrulama Kodu :BSM4DUNT03 Pin Kodu :39952 | Belge Takip Adresi : <a href="https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&amp;eD=BSM4DUNT03&amp;eS=15212">https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&amp;eD=BSM4DUNT03&amp;eS=15212</a> | Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul | Bilgi için: Bilgihan BAŞTUĞ<br>Unvan: Sekreter | Telefon No:0 (212) 533 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26<br>e-Posta: info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi: info@bezmialem.edu.tr |  |
| Doğrulama Kodu :BSM4DUNT03 Pin Kodu :39952                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Belge Takip Adresi : <a href="https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&amp;eD=BSM4DUNT03&amp;eS=15212">https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&amp;eD=BSM4DUNT03&amp;eS=15212</a> |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi) Fatih / İstanbul                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Bilgi için: Bilgihan BAŞTUĞ<br>Unvan: Sekreter                                                                                                                         |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Telefon No:0 (212) 533 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 26<br>e-Posta: info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi: info@bezmialem.edu.tr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                   |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                                                                                                                        |                                                                                      |                                                |                                                                                                                                 |                                                                                       |

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : GÖZDE ASENA BAYRAKTAR  
**Yabancı Dil** : İngilizce  
**Lisans** : İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

### AKADEMİK YAYINLAR VE SUNUMLAR

- **Taran, P. K., Şahinbaş, A., Bayraktar, G. A. (2021).** Effect of Different Restorative Materials on Primary Tooth Wear: A Quantitative Evaluation Using Microcomputed Tomography. *Pediatric Dentistry*, 43(5), 395-402.
- **Taran, P. K., Şahinbaş, A., Bayraktar, G. A. (2021).** Farklı restoratif materyallerin süt dişi aşınması üzerindeki etkisinin mikrobilgisayarlı tomografi ile kantitatif olarak değerlendirilmesi. 27. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi, 07-10 Ekim 2021 (Sözlü Sunum)