



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

**Alkasit Restoratif Materyalin ve Remineralizasyon Ajanlarının
Başlangıç Mine Lezyonları Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi**

Dt. Şevval Akın

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS

2023



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

**Alkasit Restoratif Materyalin ve Remineralizasyon Ajanlarının
Başlangıç Mine Lezyonları Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi**

Dt. Şevval Akın

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Prof. Dr. Diğdem EREN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2023

‘Alkasit Restoratif Materyalin ve Remineralizasyon Ajanlarının Başlangıç Mine Lezyonları Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi ’ adlı **Uzmanlık** Tezi, jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalında **Uzmanlık** Tezi olarak kabul edilmiştir.

AD SOYAD

İMZA

Başkan

Prof. Dr. Özden ÖZEL BEKTAŞ

Üye

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU

Üye

Prof.Dr. Diğdem EREN

ONAY

Bu tez çalışması, 30.03.2023 tarihinde Fakülte Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

DEKANI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesini benimle paylaşarak bana yol gösteren, yardımlarını, hoşgörüsünü ve desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Diğdem EREN'e;

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Özden ÖZEL BEKTAŞ, Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Alper KAPTAN'a;

Tez çalışmalarım sırasında yardımları ile bana destek olan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ziynet ÇINAR' a,

Tez çalışmalarım sırasında yardımları ve sevgileri ile bana destek veren, uzmanlık eğitimimim ilk gününden beri yanımda olan, yaşadığım şehri güzelleştiren canım arkadaşlarım Dt. Ayşe ÇEŞME ve Dt. Zeynep MALKOÇ' a,

Güzel bir çalışma dönemi geçirmemi sağlayan değerli çalışma arkadaşlarıma,

Bu çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından DİŞ-289 proje numarası ile desteklenmiştir ve desteklerinden dolayı CÜBAP' a,

Varlıklarıyla bana güç veren, attığım adımlarda beni destekleyen, emekleri ve sevgileriyle bugünlere gelmemi sağlayan canım ailem; annem Gülsun AKIN, babam Necmi AKIN ve kız kardeşim Şehnaz AKIN'a,

Teşekkürlerimi saygı ve sevgilerimle sunarım.

ÖZET

Şevval AKIN

Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Sivas, 2023

Bu in vitro çalışmanın amacı alkasit restoratif materyal kullanılarak yapılan restorasyonların, komşu diş yüzeyindeki yapay mine lezyonlarının remineralizasyonuna etkisini P₁₁-4 ve kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat (CPP-ACFP) esaslı remineralizasyon ajanlarıyla hem tek başlarına hem de kombine kullanılarak karşılaştırılmasıdır.

Çalışmamızda çürüksüz 24 adet küçük azı dişi ve 48 adet büyük azı dişi kullanılmıştır. Materyallerin remineralizasyon potansiyellerini değerlendirmek amacı ile öncelikle küçük azı dişlerinin her iki proksimal yüzeyinde başlangıç mine lezyonları oluşturuldu. Ardından örnekler remineralizasyon prosedürlerine göre: Grup 1; Kontrol, Grup 2; alkasit (Cention N), Grup 3; alkasit+ P₁₁-4 (Curodont Repair, Credientis, İsviçre), Grup 4; P₁₁-4, Grup 5; alkasit+ CPP-ACFP (MI Varnish, GC Corp., Japonya), Grup 6; CPP-ACFP olmak üzere rastgele 6 gruba ayrıldı (n=7). Alkasit restoratif materyalinin kullanıldığı gruplarda; yapay lezyonlara komşu diş yüzeyine OD ya da OM sınıf II preparasyonun ardından açılan kaviteler alkasit ile restore edilmiştir. Remineralizasyon ajanlarının kullanıldığı gruplarda ise ajanlar üretici firma önerilerine göre yapay çürük lezyonlarına uygulanmıştır. Hazırlanan örneklerle ağızdaki dinamik ortamı taklit edecek şekilde demineralizasyon ve remineralizasyon basamaklarını içeren 10 günlük pH döngüsü uygulandı. Yapay mine lezyonlarında oluşan demineralizasyon ve remineralizasyon DIAGNOdent Pen (KaVo, Almanya) ve Micro-BT (SkyScan 1272, Belçika) ile değerlendirildi. Elde edilen veriler tek yönlü Varyans analizi, Tukey ve Bonferroni testleri ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Grupların demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası elde edilen Micro-BT ve DIAGNOdent verileri incelendiğinde gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). Lezyon derinliği ve hacim değerlerinde değişim miktarı en yüksek Cention N+ Curodont Repair grubuna ait iken lezyon alanı değerlerinde en yüksek değişim miktarı Cention N+ MI vernik grubundadır. Grupların DIAGNOdent değişim değerleri incelendiğinde Cention N+Curodont Repair ve Cention N+MI

vern k gruplarındaki DIAGNOdent değişim değerleri ile Curodont Repair grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmamız sonuçlarına g re Cention N ile yapılan restorasyon, komşu diş y zeyindeki başlangıç  r ę n n n remineralizasyonunu destekler. Ancak tek başına kullanıldığında hem Mikro-BT hem de DIAGNOdent değerleri remineralizasyon etkinliği daha  nce kanıtlanmış MI verniğe ulaşamamıştır. Bununla birlikte kombine uygulamalar lezyon değişim değerleri bakımından genellikle en y ksek sonuçları vermiştir.

Anahtar Kelimeler: alkasit, P₁₁-4, CPP-ACFP, bařlangı  r ę , remineralizasyon, DIAGNOdent, micro-bt

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Alkasite Restorative Material and Remineralization Agents on Initial Enamel Lesions

Şevval AKIN

Department of Restorative Dentistry

Sivas, 2023

The aim of this in vitro study is to compare the effect of restorations made using alkalite restorative material on the remineralization of artificial enamel lesions on the adjacent tooth surface, both alone and in combination with P₁₁-4 and casein phosphopeptide-amorphous calcium fluorophosphate (CPP-ACFP) based remineralization agents.

24 premolar teeth and 48 molar teeth without caries were used in our study. Initial enamel lesions were created on both proximal surfaces of premolars in order to evaluate the remineralization potential of the materials. Then samples according to remineralization procedures were randomly divided into 6 groups as (n=7): Group 1; Control, Group 2; alkalite (Cention N), Group 3; alkalite+ P₁₁-4 (Curodont Repair, Credentis, Switzerland), Group 4; P₁₁-4, Group 5; alkalite+ CPP-ACFP (MI Varnish, GC Corp., Japan), Group 6; CPP-ACFP. In groups where alkalite restorative material is used; The cavities opened after OD or OM class II preparation on the tooth surface adjacent to the artificial lesions were restored with alkalite. In the groups in which remineralization agents were used, the agents were applied to the artificial caries lesions according to the manufacturer's recommendations. A 10-day pH cycle including demineralization and remineralization steps was applied to the prepared samples in a way that mimics the dynamic environment in the mouth. Demineralization and remineralization of artificial enamel lesions were evaluated with DIAGNOdent Pen (KaVo, Germany) and Micro-CT (SkyScan 1272, Belgium). The obtained data were statistically analyzed with one-way analysis of variance, Tukey and Bonferroni tests.

When the Micro-CT and DIAGNOdent data obtained after demineralization and after remineralization of the groups were examined, the difference between the groups was found to be significant ($p<0.05$). The highest change in lesion depth and volume values belonged to the Cention N+ Curodont Repair group, while the highest

change in lesion area values was in the Cention N+ MI varnish group. When the DIAGNOdent change values of the groups were examined, a significant difference was found between the DIAGNOdent change values in the Cention N+Curodont Repair and Cention N+MI varnish groups and the Curodont Repair group ($p<0.05$).

According to the results of our study, restoration with Cention N supports remineralization of the initial caries on the adjacent tooth surface. However, when used alone, both Micro-CT and DIAGNOdent values could not reach MI varnish with previously proven remineralization efficiency. Nevertheless, combined applications generally gave the highest results in terms of lesion change values.

Keywords: alkasite, P₁₁-4, CPP-ACFP, initial caries, remineralization, DIAGNOdent, micro-bt

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar	xiii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mine Dokusu	3
2.2.Diş Çürüğü	6
2.2.1.Çürük Oluşum Süreci ve Mekanizması.....	8
2.3. Diş Sert Dokularının Demineralizasyon ve Remineralizasyonu.....	9
2.4.Başlangıç Mine Lezyonu ve Özellikleri.....	11
2.4.1.Başlangıç Mine Çürüğünün Histolojisi.....	11
2.5.Yapay Çürük Modelleri.....	14
2.5.1.Asitli Tamponların Kullanıldığı (Kimyasal) İn vitro Demineralizasyon Modelleri	14
2.5.2.Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı (Bakteriyolojik) İn Vitro Demineralizasyon Modeli	15
2.5.3.pH Siklus Modelinin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon/ Remineralizasyon Modelleri	15
2.5.4. Yapay Çene Modelleri	16
2.6.Başlangıç Mine Çürük Lezyonlarını Remineralize Etmeye Yönelik Uygulamalar	16
2.6.1.Mineral ve İyonlar.....	17
2.6.2.Şeker Alkolleri	18
2.6.3. Bitkisel Kaynaklı Ajanlar.....	19
2.6.4.Biyoaktif Materyaller ve Nanoteknolojik Ürünler.....	20
2.6.5.Biyomimetik Peptid İçerikli Ajanlar	24
2.7. İyon Salabilen Kompozit Rezinler	25
2.7.1.Alkasitler	26
2.8.Demineralizasyon-Remineralizasyon Süreçlerini Değerlendirme Yöntemleri....	28
2.8.1.Mikrosertlik.....	29

2.8.2.Taramalı Elektron Mikroskobu ve Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi	29
2.8.3. Konfokal lazer taramalı mikroskop (CLSM)	30
2.8.4. Lazer Floresans (DIAGNOdent)	30
2.8.5. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)	32
2.8.6. Elektriksel iletkenlik ölçüm yöntemi (ECM)	32
2.8.7.Fiber Optik Transillüminasyon Yöntemi (FOTI).....	33
2.8.8. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT).....	33
3. MATERYAL VE METOT	36
3.1.Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi.....	36
3.2.Diş Örneklerinin Seçilmesi ve Saklanması	36
3.3.Diş Yüzeyinde Çalışma Alanlarının Hazırlanması	37
3.4.Sağlıklı Mine Yüzeylerinin Lazer Floresans (DIAGNOdent) Ölçümleri.....	38
3.5. Deneyde Kullanılan Solüsyonlar.....	39
3.6.Yapay Başlangıç Çürük Lezyonlarının Oluşturulması	39
3.7.Deney Gruplarının Oluşturulması ve Tedavi Uygulamaları	40
3.8.pH Döngüsünün Uygulanması	44
3.9.Demineralizasyon ve pH Siklusu Sonrası Lazer Floresans (DIAGNOdent) Ölçümleri.....	45
3.10.Demineralizasyon ve pH Döngüsü Sonrası Micro-BT Ölçümleri	45
4. BULGULAR	49
4.1.Mikro-BT Analizine İlişkin Bulgular.....	49
4.1.1.Derinlik Bulguları	49
4.1.2.Yüzey Alanı Bulguları	50
4.1.3.Hacim Bulguları	51
4.1.4.Grupların Mikro-BT değerlerindeki değişim miktarlarının belirlenmesi ve karşılaştırılması	51
4.1.4.1. Grupların Lezyon Derinliği Değişim Miktarlarının Karşılaştırılması	52
4.1.4.2. Grupların Lezyon Alanı Değişim Miktarlarının Karşılaştırılması	52
4.1.4.3. Grupların Lezyon Hacmi Değişim Miktarlarının Karşılaştırılması	53
4.2.Lazer Floresans (DIAGNOdent) Analizine İlişkin Bulgular	53
5.TARTIŞMA	56
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7.KAYNAKÇA.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
°	Derece
°C	Santigrat Derece
<	Küçüktür
>	Büyüktür
Δ	Fark
ACP	Amorf kalsiyum fosfat
Al	Alüminyum
ark.	Arkadaşları
Bis-GMA	Bisfenol A glisidil metakrilat
BMP	Bit Map Picture
P ₁₁₋₄	Biyomimetik oligopeptid
CCD	Charge Coupled Device, Yüklenme Özellikli Cihaz
CTan	CT-Analyser, BT Analizörü
dk	Dakika
DIFOTI	Dijital Fiber optik Transillüminasyon
ECM	Elektriksel iletkenlik ölçümü
EDS	Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi
F	Flor
FOTI	Fiber optik Transillüminasyon
PO ₄ ⁻³	Fosfat
HAP	Hidroksiapatit

g/cm^3	gram/santimetre küp
HEMA	Hidroksi-Etil Metakrilat
H^+	Hidrojen
OH^-	Hidroksil
Ca^{+2}	Kalsiyum
CPP	Kalsiyum fosfopeptid
CPP-ACP	Kalsiyum fosfopeptid- Amorf kalsiyum fosfat
CPP-ACFP	Kalsiyum fosfopeptid- Amorf kalsiyum florofosfat
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Kalsiyum fosfat
CaF_2	Kalsiyum florür
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Kalsiyum Hidroksiapatit
CaCl_2	Kalsiyum klorür
CaO	Kalsiyum oksit
QLF	Kantitatif Lazer Floresans
kV	Kilovolt
CLSM	Konfokal lazer taramalı mikroskop
Mg^{+2}	Magnezyum
Mikro-BT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
mm	Milimetre
mm^2	Milimetre kare
mm^3	Milimetre küp
ml	Mililitre
mmol	Milimol
ms	Milisaniye

μA	Mikroamper
μm	Mikrometre
nm	Nanometre
NRecon	NReconstruction
n	Sayı
Si-OH	Silanol
Na^+	Sodyum
NaH_2PO_4	Sodyum dihidrojen fosfat
NaF	Sodyum florür
Na_2O	Sodyum oksit
OD	Okluzo-distal
OM	Okluzo-mesial
SS	Standart sapma
p	Anlamlılık Değeri
PEG-400 DMA	Polietilen glikol-400 Dimetakrilat
K^+	Potasyum
KOH	Potasyum hidroksit
KCL	Potasyum klorür
pH	Power of Hidrojen
P	Fosfor
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TIFF	Tagged Image File
TEGDMA	Trietilenglikol Dimetrakrilat
TCP	Trikalsiyum Fosfat

Ca_3SiO_5	Trikalsiyum Silikat
DCP	Trisiklodekan-dimetanol Dimetakrilat
UDMA	Üretan Dimetakrilat
W	Volt



ŞEKİLLER

Şekil 2. 1.Şeker alımı sonrası geçen zaman (67)	9
Şekil 2. 2. Diş yüzeyindeki demineralizasyon ve remineralizasyonda iyon değişimleri (67)	9
Şekil 2. 3. Başlangıç çürüğünün tabakaları ve porlu yapısı (84)	12
Şekil 2. 4. DIAGNOdent cihazının diş yüzeyine foton göndermesi ve sonrasında geri yansıyan fotonları algılaması (242).....	31
Şekil 2. 5. Micro-BT'nin Şematik Görünümü (268).....	34
Şekil 3. 1.Örnek üzerinde 3 x 3 mm'lik pencerenin hazırlanması A) 3 x 3 mm'lik etiket yapıştırılması, B) Etiket dışında kalan diş yüzeyinin aside dirençli tırnak cilası ile boyanması, C) Etiket çıkarıldıktan sonra elde edilen çalışma yüzeyi.....	37
Şekil 3. 2. DIAGNOdent™ Pen (KaVo, Germany).....	38
Şekil 3. 3. Sağlam mine yüzeyinin DIAGNOdent PEN ile ölçülmesi.....	38
Şekil 3. 4. Demineralizasyon solüsyonu içinde etüvde bekletilen örnekler	40
Şekil 3. 5. Örneklerin demineralizasyon solüsyonunda bekletilmesi sonrası oluşan opak beyaz lezyonun görünümü.....	40
Şekil 3. 6. Curodont™ Repair.....	41
Şekil 3. 7. MI Varnish™	42
Şekil 3. 8. Cention N alkasit	42
Şekil 3. 9. Kontrol grubu.....	42
Şekil 3. 10. Hazırlanan kavitenin periodontal sond ile ölçümü	43
Şekil 3. 11. Cention N grubu	43
Şekil 3. 12. Çalışmamızda kullanılan Mikro-BT cihazı	45
Şekil 3. 13. Oluşturulan başlangıç çürüğünün Micro-BT ile görüntülenmesi	46
Şekil 3. 14.Taranan görüntülerin DataViewer programı ile uzaysal olarak 3 ayrı düzlemde hizalanması	47
Şekil 3. 15. Analiz programı CTAn görüntüsü	47
Şekil 3. 16. Belirlenen çalışma alanının gösterilmesi ve lezyon analizinin yapılması	48
Şekil 4. 1.Grupların D ₁ ,D ₂ ve D ₃ aşamalarındaki diagnodent değerlerinin grafiksel gösterim.....	54

TABLÖLAR

Tablo 1. Kullanılan Materyaller ve Özellikleri	41
Tablo 2. Grupların lezyon derinliği değerlerinin karşılaştırılması (mm)	49
Tablo 3. Grupların lezyon yüzey alanı değerlerinin karşılaştırılması (mm ²)	50
Tablo 4. Grupların lezyon hacmi değerlerinin karşılaştırılması (mm ³).....	51
Tablo 5. Grupların ΔD değerlerinin karşılaştırılması (mm)	52
Tablo 6. Grupların ΔA değerlerinin karşılaştırılması (mm ²).....	52
Tablo 7. Grupların ΔH değerlerinin karşılaştırılması (mm ³).....	53
Tablo 8. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası DIAGNOdent değerleri	54
Tablo 9. Grupların DIAGNOdent ΔDP Değerleri.....	55

1.GİRİŞ

Diş çürüğü, karyojenik mikroorganizmalar tarafından diş sert dokularının lokalize yıkımı ile karakterize, dünyada yaygın görülen kronik hastalıklardan biridir ve önlenabilir nitelikte olmasına rağmen günümüzde halen temel sağlık problemlerinden biri olarak önemini sürdürmektedir (1-4). Bu nedenle koruyucu diş hekimliği uygulamaları çürük oluşumunun engellenmesi amacıyla büyük önem kazanmaktadır (3, 4). Diş çürüğünün ilk safhası olan başlangıç mine lezyonları, diş ve çevre dokular arasındaki demineralizasyon-remineralizasyon dengesinin, demineralizasyon lehine bozulması ile meydana gelir. Eğer ortamın dengesi remineralizasyon lehine çevrilirse mine dokusundan kaybedilen kalsiyum ve fosfat iyonları tekrar mine yüzeyine çökerek remineralizasyon sağlanabilir (5-7). Demineralizasyonun devam etmesi halinde mine yüzeyi zayıflayarak kaviteasyon oluşur ve remineralizasyon ihtimali ortadan kalkar (8, 9). Toplumda arayüz çürüklerine sıklıkla rastlanmaktadır (10). Komşu iki diştten birinde başlayan ve ilerleyen çürük, temas halinde olan diğer diş yüzeyini kolaylıkla etkileyebilir (11). Proksimal yüzeydeki başlangıç çürük lezyonunu erken tespit etmek, kavite açıp restorasyon yapmadan mine demineralizasyonunu durdurma veya tersine çevirme fırsatı sağlar (12).

Günümüzde modern diş hekimliğinin çürük tedavisi ile ilgili bakış açısı, başlangıç aşamasındaki lezyonların erken tanı ve tedavisi ile geri döndürülmesi yönündedir. Böylece doğal diş dokusunun maksimum düzeyde korunması mümkün olmaktadır. Minimal invaziv diş hekimliği anlayışının yaygınlaşmasıyla birlikte günümüzde, dokuların onarılmasını sağlayan biyoaktif restorasyon materyalleri tercih edilmeye başlanmıştır. (13). Bunlardan biri olan alkasit, ağız ortamındaki pH seviyesi aktif demineralizasyona bağlı düştüğünde, yapısında bulunan flor, kalsiyum ve hidroksil gibi iyonları serbest bırakarak mikroorganizmalara ve ürettikleri asitlere karşı etki gösterir. Bu materyal iyon salınımı ile asitleri nötralize ederek demineralizasyonunu önlemek amacıyla geliştirilmiştir (14). Alkasit, iyon salmayan bir malzeme ile karşılaştırıldığında restorasyon kenarındaki mine dokusunun demineralizasyonunun önemli ölçüde azalmasına neden olur (15). Literatür incelendiğinde alkasit restoratif materyali kullanılarak yapılan restorasyonun, komşu dişin ara yüzünde görülen başlangıç çürük lezyonları üzerindeki remineralize edici

etkisinin değerlendirildiği sadece bir çalışma olup mikrosertlik yöntemiyle değerlendirilmiştir (16). Remineralizasyon etkinliğinin mikro bilgisayarlı tomografi (Mikro-BT) cihazı ve lazer floresans (DIAGNOdent) yöntemi ile birlikte değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

Başlangıç mine çürüklerinde remineralizasyon sağlamak amacıyla çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Pek çok çalışmada etkinliği kanıtlanmış olan kazein fosfopeptit amorf kalsiyum florofosfat (CPP-ACFP) plaktaki kalsiyum, fosfat ve floriyonu konsantrasyonunu artırır ve patojenik bakterilerin diş yüzeyinde kolonize olmalarını önler (17, 18). Remineralizasyon ajanlarındaki en son gelişme, başlangıç çürük lezyonlarının rejeneratif tedavisi için kullanılan kendinden birleşen peptidlerdir (19). Kendiliğinden birleşen peptid P₁₁-4; geleneksel remineralizasyon ajanlarından farklı olarak, mine matriks proteinlerinin hidroksiapatit oluşturma yeteneğini taklit eden 3 boyutlu bir matriks oluşturur ve bu matriks mineral depozisyonu için iskele görevi görür. Böylece minede kaybedilen hidroksiapatit kristallerinin biyomimetik remineralizasyonu ile doğal oluşum süreci taklit edilerek yeniden oluşturulması amaçlanmıştır (20, 21).

Bu çalışmanın amacı, alkasit materyal kullanılarak yapılan restorasyonların komşu diş yüzeyindeki yapay mine lezyonlarının remineralizasyonuna etkisinin biyomimetik peptid (P₁₁-4) ve kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat (CPP-ACFP) esaslı remineralizasyon ajanları ile hem tek başlarına hem de kombine kullanılarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mine Dokusu

Mine dokusu ektoderm kaynaklı olup insan vücudunun en sert dokusudur. Ameloblast hücreleri tarafından üretilen bu yapı, dişin kuronunun tüm dış yüzeyini kaplar. Ameloblast hücreleri, diş kuronu tamamlandıktan sonra fonksiyonel yeteneklerini kaybederler. Bu sebeple olgunlaşmış mine dokusu kendini tamir etme yeteneğine sahip değildir, yapısı sadece mineral kaybı ya da kazancına izin vermektedir. Mine dişin canlı dokuları olan pulpa ve dentini koruyan mekanik dayanıklılık gösterir. Bu nedenle, mine dokusunun korunması diş hekimlerinin en temel hedeflerinden biri olduğu vurgulanmaktadır (22-24).

- **Mine Dokusunun Fiziksel Yapısı**

Mineral içeriğinin yüksek olması ve düzenli kristal yapısından dolayı aşınmaya karşı oldukça dirençli olan mine; gerilmeye karşı düşük dirence sahip olduğu için kırılğan bir yapıya sahiptir (25). Kırılğan minenin çiğneme kuvvetlerine dayanabilmesi için alt tabakada daha yüksek gerilme dayanımına sahip olan dentin dokusu bulunur. Diş yüzeyinde farklı kalınlıklara sahip olan mine dokusu insizal ve okluzal bölgelerde diğer yüzeylere kıyasla daha kalındır ve kole bölgesine doğru incelenerek bıçak sırtı görünümü alır. Mine kalınlığı kesici dişlerin insizallerinde 2 mm iken, premolar dişlerin tüberküllerinde 2.3-2.5 mm ve molarların tüberküllerinde ise ortalama 2.5 mm, en fazlada 3mm dir (26). Mine kalınlığına benzer olarak minenin sertliği de lokalizasyona bağlı değişmektedir. İç kısma doğru sertliği azalmaya başlar, mine-dentin sınırında ise en düşüktür.

Mine normalde gri-beyaz veya sarı-beyaz tonlarında mavimsi renge sahiptir ancak altında yer alan dentin dokusunun rengi ve mine dokusunun kalınlığı minenin rengini etkileyebilmektedir (24, 27). Saydamlığı ise, minenin homojenliği ve kalsifikasyon derecesine bağlı olarak farklılık göstermektedir (28) .

- **Mine Dokusunun Kimyasal Yapısı**

Minenin yapısında ağırlıkça yaklaşık %95-96 inorganik madde, %2-4 organik madde ve %2 su bulunmaktadır (29, 30) . İnorganik yapının büyük bir bölümü kalsiyum ve fosfat tuzlarının oluşturduğu hidroksiapatit (HAP) kristallerinden, organik yapı ise kollajenden meydana gelmektedir. Hacimsel olarak da %85'ini mineral

(hidroksiapatit), %3'ünü eşit hacimlerde protein ve lipidler yani organik maddeler, geriye kalan %12'lik kısmını ise su oluşturmaktadır (31).

İnorganik yapı $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ kristalleri içerir. Bu kristallerin hemen hemen saf HAP yapısında olduğu ancak Na^+ , klor, stronsiyum, karbonat, Mg^{+2} , K^+ , çinko, silisyum ve F gibi elementlerin bu saflığı kısmen de olsa seyrelttiği bilinmektedir (32). Yüksek mineralize bir yapı olan HAP, ortokalsiyumfosfatın su ile reaksiyona girmesi ile sonucu oluşur. $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ şeklinde formüle edilen HAP kristalleri hekzagonal yapıda bulunur (33). Ortalama olarak 1000 adet HAP kristalinin bir araya gelmesi ile mine dokusunun en küçük yapı birimi olan mine prizmaları oluşmaktadır (34). Kristaller farklı doğrultularda sıkıca paketlenmiştir ve bu durumda mine prizmalarına dayanıklılık ve yapısal bir kimlik sağlar (24). Her bir mine prizması protein matriksten oluşan bir kılıf ile çevrilidir. Mine prizmaları arasında, 'por' olarak adlandırılan ve mineye geçirgenlik özelliği kazandırdığı gibi aynı zamanda da yoğunluk ve sertlik özelliklerini etkileyen boşluklar bulunmaktadır. Kristaller arasındaki boşlukların birleşmesi bir difüzyon ağı oluşmasına neden olduğundan mine, mikroporöz bir yapı olarak düşünülebilir (35). Mine, poröz yapısından dolayı demineralizasyon ve remineralizasyon potansiyeline sahiptir (34). Asit ataklarından dolayı hidroksiapatit kristali bir miktar çözünür ve kristalin boyutları küçülür. Böylece kristaller arası boşluk ve dokunun porözitesi artar (35). Bu heterojen ve poröz bir yapı aynı zamanda kalsiyum, fosfat ve florür gibi çeşitli iyonlarla eski homojen yapısını geri kazanma potansiyeline sahiptir (33).

Minenin organik yapısı metionin ve histidin başta olmak üzere 16 farklı amino asit içermektedir. Enomelin ve amelogenin minenin organik bölümünün organizasyonunda görev alan önemli proteinlerdir. Ayrıca minenin organik kısmında, kalsifikasyona yardımcı olan fosfor yüksek oranda tespit edilmiştir (32).

- **Mine Dokusunun Histolojik Yapısı**

Embriyolojik gelişim sırasında ameloblast hücreleri mineyi oluşturur. Ameloblastlar ilk olarak predentin üzerinde prizmasız şekilde mine-dentin membranı oluşturur. Daha sonra ise günde yaklaşık 4 μm kalınlıkta mine matriksi salgırlar (36). Mine dokusu mine prizmaları, interprizmatik matriks ve prizma kınından oluşur (37). İnterprizmatik matriksi mine prizmalarından ayıran, koyu renkli görülen daha kalsifiye yapıya prizma kını denilmektedir (38). Mine yapısını oluşturan hidroksiapatit kristallerinin genişliği 50 nm olup, uzunluğu genelde 100 nm'den fazladır (39). Mine

kristalleri, mine-dentin sınırından minenin en dış tabakasına kadar hiç kesintiye uğramadan ilerleyen ve dalgalanmalar gösteren mine prizmalarını oluşturur (40). Bu prizmalar mine-dentin sınırına dik olarak başlar ve tüberkül tepelerine doğru hafif eğimli olarak sıralanır. Bu eğimlerin farklı doğrultularda iç içe geçmiş prizma gruplarını oluşturmaları çiğneme kuvvetlerine karşı minenin dirençli olmasını sağlar. Mineden alınan enine kesitlerde mine prizmaları anahtar deliği şeklinde görülür. Yuvarlak bir gövde (baş) ile bir kuyruk kısmından oluşan mine prizmaları yaklaşık 4-6 µm çapındadır. Genelde her bir prizmanın gövde kısmı okluzal veya insizalde konumlanırken; kuyruk kısmının servikal yönde uzandığı gözlenmektedir. Longitudinal kesitlerde ise servikalden insizal bölgeye uzanan, koyu ve açık renkte “Hunter-Schreger bantları” gözlenmektedir. Mine prizmalarının farklı eğim yapmalarından dolayı mine yüzeyine ışık tutulduğunda bir grup prizmanın uzun aksından ışık geçerken yanındaki prizma grubundan ışık geçmediği için koyu ve açık renkte bantlar görülmektedir.

Mine oluşumu sırasında mineralizasyonun devamlılığındaki duraksamalar sonucu yüksek ve düşük aktivasyonlu bölgeler oluşur (38). Aktivasyonu düşük olan bölgelerde prizmalar içinde istirahat çizgileri (rest line) gözlenir. Bu istirahat çizgileri, komşu prizmalardaki çizgilerle kombine olarak, minenin horizontal kesitlerinde iç içe geçmiş halkalar şeklinde görülen bir yapı oluşturur ve “Retzius Çizgileri” olarak adlandırılır (41). Bu bölgelerin organik içeriği daha fazla olduğundan mine geçirgenliğini arttırarak düz yüzeyde oluşan çürüklerin lateral yönde yayılımına neden olmaktadır. Retzius çizgilerinin olduğu bölgeler ve prizmalar arasındaki boşluklar, su ve küçük iyonların hareketine izin verdiğinden başlangıç mine çürüklerinden sorumlu tutulmaktadır. Bu geçirgenlik sayesinde mine, küçük moleküllerin hareketine izin verirken büyük molekül ve iyonların hareketini kısıtlar. Mine yapısında görülen bu iyon hareketi kavitasyonsuz mine çürüklerinin altındaki dentin dokusunda çözünmeye sebep olur (42). Retzius çizgilerinin mine dış yüzeyine ulaştığı yerde oluşturduğu girintili kısımlar “Perikimati” olarak adlandırılmaktadır (43).

Ameloblast hücrelerinin ürettikleri matriks yapı ve mine proteinleri ile mine prizmalarının şekillendirilmesine yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu süreci takiben ameloblastlar, mine prizmalarının sonlandığı yerleri örten bir membran salgılayarak dejenere olurlar. Prizmanın dış kısımlarını saran bu membran “Nasymth zarı” olarak isimlendirilir. Bu sebeple mine dokusunun hasarlar karşısında kendini tamir etme yeteneği yoktur (44).

2.2.Diş Çürüğü

Diş çürüğü; oral mikroorganizmaların karbonhidratları fermente ederek asit oluşturmaları ile başlayan, diş dokusu ve plak sıvısı arasındaki dengenin bozulması ile devam eden kalsifiye diş sert dokularını çözmesi ile sonuçlanan multifaktoriyel, kronik, enfeksiyöz ve bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (45-47). Minede beyaz nokta lezyonu (White spot) olarak başlayan diş çürüğü ileri aşamalarda ise dentini de içine alarak devam eden bir olaylar zinciridir (48).

Diş çürüğünün oluşumunda 4 temel faktör rol oynamaktadır. Bunlar;

- 1) Konak (Diş)
- 2) Karyojenik mikroorganizmalar
- 3) Diyet (Karbonhidrat tüketimi)
- 4) Zamandır (49).

Bu faktörlerden birinin eksikliğinde çürük oluşmamaktadır(50).

- **Konak**

Dişlerin üzerinde bulunan ve dental plak olarak adlandırılan biyofilm, bakteriler bakımından zengin bir tabakadır. Ağız ortamında pH değişimleri sonucunda diş ve dental plak arasında demineralizasyon-remineralizasyon döngüleri gerçekleşir ve bu döngü demineralizasyon lehine olursa çürük lezyonu oluşur (51).

Dişin morfolojisi, yapısı, ağız ortamına açıldıktan sonra geçen süre ve konumu çürüğün ilerlemesinde etkili olan faktörlerdir. Derin pit ve fissürler, çapraşıklıklar, dental arka ait düzensizlikler, ortodontik aparey kullanımı, hijyenik olamayan restorasyonların varlığı plak retansiyonuna neden olmakta ve çürük gelişiminde önemli rol oynamaktadır (52). Diş dokularının mineral içeriği ve sahip oldukları maturasyon düzeyleri de çürük oluşumunda etkilidir (53).

- **Karyojenik Mikroorganizmalar**

İnsanlarda *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) ve *Streptococcus sobrinus* (*S. sabrinus*) ve *Lactobacilluslar* diş çürüğü gelişimi ile en sık ilişkilendirilen mikroorganizmalardır ve diş dokusunun demineralizasyonunu indükleyerek, klinik olarak tespit edilebilir seviyelerde çürüklere yol açan organik asitler üretir. *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus* çürüğün erken safhasıyla ilişkilendirilirken iken *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei* çürüğün ilerlemesiyle ilişkili mikroorganizmalardır (54). Ancak teknolojinin gelişmesiyle

birlikte geleneksel mikrobiyolojik çalışmaların yanında moleküler yöntemlerin kullanılması çürük etiyojisinde farklı mikroorganizma gruplarının da etkili olabildiği görülmüştür (55). Yapılan çalışmalarda *Bifidobacterium* türleri, *Scardovia wiggsiae*, *Slackia exigua* ve *Propionibacterium acidifaciens* gibi organizmalar çürük lezyonunda tespit edilmiştir (56). Ayrıca *S. Wiggsiae*'nin, yüksek oranda başlangıç mine lezyonlarından izole edildiği ve *S.mutans* yokluğunda dahi, çürük ile anlamlı bir şekilde ilişkisi olduğundan *S.mutans* kadar çürük başlangıcında etkili olduğu düşünülmektedir (57, 58).

Asidojenik bakterilerin karbonhidratları fermente etmesiyle açığa çıkan laktik asit, asetik asit, propiyonik asit, formik asit gibi asitler dental plaktan poröz minenin içine doğru yayılır ve burda çözünerek hidrojen iyonlarını ortama bırakırlar. Hidrojen iyonları minenin mineral içeriğini oluşturan hidroksiapatit kristallerini çözerek kalsiyum ve fosfat iyonlarını serbestleştirir ve bu iyonlar diş minesinden ayrılarak dışarıya doğru yayılır. Diş yüzeyindeki demineralizasyon engellenemezse çürük lezyonu ilerler ve sonunda kaviteasyon meydana gelir (59).

- **Diyet**

Diş çürüğünün oluşumu ile karbonhidrat tüketimi arasında doğrudan bir ilişki vardır çünkü asidojenik mikroorganizmalar karyojenitelerini fermente edilebilir karbonhidratları metabolize ederek gösterirler (53). Açığa çıkan asitin nötralize olması veya tükürükten uzaklaşması yaklaşık olarak 20-40 dk içerisinde olmaktadır. Bu sebeple, çürük riski en çok şekerin ağızda uzun süre kalacak şekilde ve sık sık tüketildiği durumlarda artar (60). Şekerli gıdaların çürük oluşturma potansiyeli; karbonhidrat tipi (monosakkaritler, disakkaritler ve polisakkaritler), tüketilme miktarı, besinin ağızda kalma süresi, yapışkan özellik gösterip göstermemesi, içeriğinde koruyucu faktörlerin bulunup bulunmaması (protein, yağ, kalsiyum, fosfat, florid), fiziksel ve kimyasal özellikleri (sıvı, katı, çözünürlük, tamponlama kapasitesi) gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (61).

Karbonhidratlar arasında en fazla karyojeniteye sahip bileşik süktrozdur. Süktroz, bakteriler tarafından parçalandığında bakterilerin diş yüzeyine sıkıca tutunmasını sağlayan ve aynı zamanda plağın difüzyon özelliklerini engelleyen dekstran açığa çıkaran tek şeker türüdür (60).

- **Zaman**

Konağa ait uygun ortam, diyet ve karyojenik mikroorganizmaların mevcudiyetinde, açığa çıkan asidin diş sert dokusunun demineralizasyonuna neden olan olaylar zincirini başlattığı bilinmektedir. Ancak çürüğün meydana gelebilmesi için gerekli tüm bu faktörlerin, yeterli süre etkileşimde olması (en az 30 dk) gerekmektedir. Bu da çürük oluşumunda zaman faktörünün etkili olduğunu göstermektedir (62).

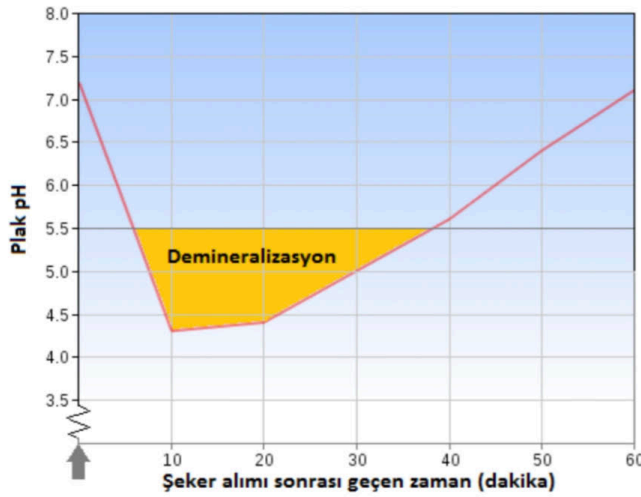
Diş çürüğünü oluşturan temel etiyolojik faktörlerin yanı sıra cinsiyet, yaş, beslenme sıklığı, tükürük, ağız hijyeni, bağışıklık sistemi, eğitim seviyesi veya sosyoekonomik faktörler şeklinde sıralanabilecek çok sayıda ikincil faktör de yer almaktadır (54).

2.2.1.Çürük Oluşum Süreci ve Mekanizması

Bakterilerin karbonhidratları fermente etmeleri sonucu oluşan organik asitler ortamın nötr olan pH'sını (7.0), kritik seviye olan 5.5'in altına indirgeyerek ağız ortamı ve diş dokuları arasında bulunan dengenin asit lehine bozulmasına ve böylece inorganik yapının çözünmesine sebep olurlar (63).

Plak sıvısı nötral değere sahip olduğunda kalsiyum ve fosfat iyonlarına doygundur ve bu durumda dişte demineralizasyon meydana gelmez. Fakat pH belli bir değer altına düştüğünde plak sıvısının kalsiyum ve fosfat iyonlarına doygunluğu azalır ve diş yüzeyinde çözünme meydana gelir. Bu sürecin başladığı pH düzeyine 'Kritik pH' adı verilmektedir (64). Kritik pH düzeyi genellikle 5.5 olarak kabul edilse de; ortamdaki asit tipine, tükürüğün tamponlama kapasitesi ve akış hızına, gıdaların fiziksel ve kimyasal özelliklerine, flor konsantrasyonuna, kalsiyum ve fosfat iyonları mevcudiyetine göre değişebilmektedir (49).

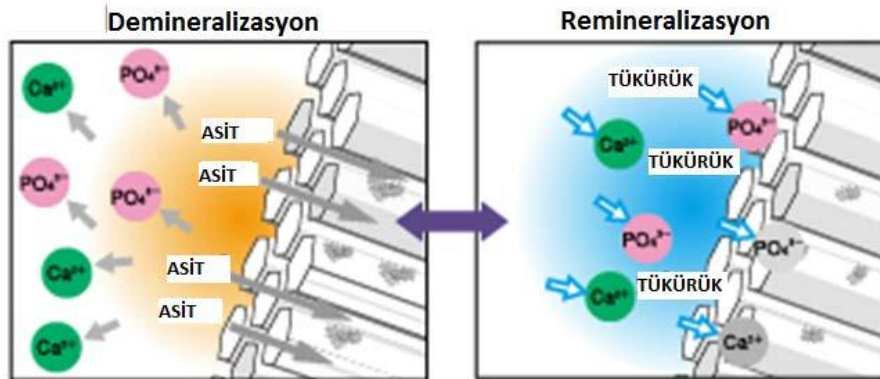
Tüketilen yiyecek ve içeceklere bağlı olarak plakta devamlı olarak bir pH değişimi meydana gelir. Şekerli yiyeceklerin tüketimi sonrasında pH seviyesinde hızla bir düşüş gerçekleşir ve düşen pH değerinin geriye dönüşünün uzun zaman aldığı tespit edilmiştir. Bu pH değişimlerini gösteren eğri 'Stephan Eğrisi' olarak adlandırılmıştır (65).



Şekil 2. 1. Şeker alımı sonrası geçen zaman (67)

2.3. Diş Sert Dokularının Demineralizasyon ve Remineralizasyonu

Diş yüzeyindeki mineral miktarı ve ağız ortamının mineral konsantrasyonu gün boyunca değişim halindedir. Özellikle alınan besinlere bağlı olarak asit oluşumuyla karakterize tükürük, plak ve diş yüzeyi arasında devamlı bir iyon alışverişi gözlenir. Bu olaylar demineralizasyon ve remineralizasyon döngülerini oluşturur. Diş çürüğü gün boyunca süregelen demineralizasyon ve remineralizasyon dengesinin, demineralizasyon lehine değişimi ile gerçekleşen dinamik bir hastalık sürecidir (66).



Şekil 2. 2. Diş yüzeyindeki demineralizasyon ve remineralizasyonda iyon değişimleri (67)

Ağız ortamının pH'sı kritik değerin ($\text{pH}=5.5$) altına düştüğünde demineralizasyon meydana gelmektedir. Demineralizasyon, dental plaktan mine içerisine hidrojen (H^+) iyonları geçerken, minede çözünen kalsiyum (Ca^{+2}) ve fosfat (PO_4^{-3}) iyonlarının da dental plağa geçmesidir. Bu reaksiyonun gerçekleşmesinin sebebi fermente olabilen

karbonhidratların bakteriler tarafından metabolize edilmesi sonucu dental plakta H^+ iyon konsantrasyonunun artmasıdır. Dental plağın Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonları ile doymuş halde olmasına rağmen ortamdaki H^+ iyonunun hızlı bir şekilde (100-1000 kat) artışı H^+ iyonunun minenin yüzey ve yüzey altı bölgelerindeki hidroksiapatit kristallerini çevreleyen porlardaki sıvıya doğru hızlı bir şekilde difüze olmasına neden olur (68). Bunun sonucunda minenin yapısında bulunan mineral içeriği çözünmeye başlar. Hidroksiapatit kristallerinin ilk olarak çözünmeye başladığı bölge prizmalar arası boşluklar olan, interprizmatik aralıklardır. Sonrasında prizma kınları çözünür ve minenin porözitesi artar (69). Eğer bu asit atağı uzun süre devam ederse kaybedilen mineraller kristal yapının zayıflamasına ve yapısal porların genişlemesine neden olmaktadır. İlerleyen mineral kaybı ve yapısal değişiklikler sonucunda çürük lezyonu oluşmaktadır (70). Ağız ortamının pH'sı kritik değer olan 5.5'in altına uzun süreli ve tekrarlayan düştüğünde ortamdaki asit, diş minesinde 20-50 μm derinliğinde mikro kanallar oluşturur ve mineral kaybı meydana gelir. Bu mineral kaybı klinik olarak gözlenebilir optik değişiklikler meydana getirmektedir. Sağlıklı mine yüzeyi, ışık altında kurutulduğunda translüsent bir görünüme sahiptir ancak demineralizasyon sonrası beyaz opak bir görünüm kazanmaktadır. Çünkü sağlam mine dokusunda ışınların büyük kısmı mineden geçer ve dentinden geri yansır fakat lezyon oluştuğunda porözleri dolduran su sebebiyle ışık diş yüzeyinde sapmalara uğrar ve opak bir görüntü meydana gelir. Diş yüzeyi kurutulduğunda bu porözlü yapıdaki su yerini hava alır ve kırılma indeksi daha da azalarak daha opak görüntü oluşumuna sebep olur. Bu görüntü mine yüzeyinde demineralizasyonun en erken klinik belirtisi olan beyaz nokta lezyonları olarak isimlendirilir (71).

Ortam pH'ı asidik özelliğini kaybederek nötralize olursa; plak sıvısı Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarından doymuş hale gelir ve fazla mineral diş yüzeyine çöker ve remineralizasyon süreci başlar (72). Remineralizasyon, kavitasyonsuz çürük lezyonları için doğal bir tamir mekanizmasıdır (73). Tamir sürecinde yeni kristal oluşumundan ziyade mevcut kristal kalıntıları üzerine tekrar mineral depolanarak lezyon iyileşir (74). Tükürüğün yapısında bulunan kalsiyum ve fosfat iyonları florun da etkisi ile kristaller üzerinde birirmektedir. Katalizör etkisi gösteren F^- iyonunun yardımıyla, demineralize alanlardaki kristal yapının remineralizasyonu gerçekleşir. Hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine tutunan flor iyonları önce kalsiyum sonra da fosfat iyonlarını bölgeye çekip kendisi de olaya dahil olarak floridli hidroksiapatit yani florapatit tabakası oluşturmaktadır. Florapatit, orijinal mine yapısında bulunan

hidroksiapatite kıyasla daha az çözüldüğünden asit ataklarına karşı daha dirençli bir mine yüzeyi oluşturmaktadır (75). Kritik pH değeri hidroksiapatit için yaklaşık 5.5 iken, florapatit için 4.5'tir (74). Klinik ortamda remineralizasyonun genellikle minenin dış yüzeyinde meydana geldiği ve iç kısımlara doğru azaldığı tespit edilmiştir. Mine çürüğünün remineralizasyon gösterebilmesi için yüzeyde herhangi bir kavite bulunmaması gerektiği belirtilmiştir. Kavitesiz beyaz mine lezyonu görülen dişteki kristaller seçici geçirgen özelliğini korur ve bu sayede tükürük ve plaktaki remineralizasyondan sorumlu iyonların geçişine izin verir (76). Demineralizasyona uğramış mine kristallerinin üzerinde tekrar mineral depolanarak lezyon iyileşir (77).

Diş yüzeyi devamlı olarak demineralizasyon ve remineralizasyon süreci içerisinde. Asidik saldırı olduğu sürece demineralizasyon, tükürük minerale doymun olduğu müddetçe remineralizasyon gerçekleşir. Demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki dengeye bağlı olarak çürük oluşur. Demineralizasyon süreci daha baskın hala gelirse klinik olarak da görülebilen başlangıç mine lezyonları oluşur (75). Başlangıç mine lezyonlarının tamiri ancak remineralizasyon demineralizasyondan daha baskın olduğunda gerçekleşmektedir (78).

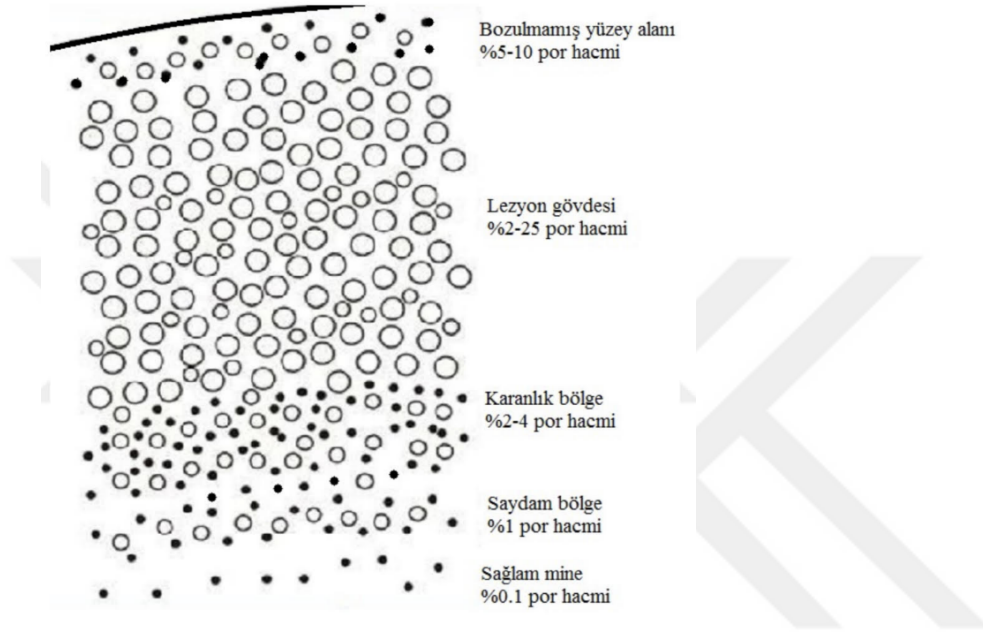
2.4.Başlangıç Mine Lezyonu ve Özellikleri

Başlangıç mine lezyonu diş çürüğü oluşumunun en erken evresi olup, bozulmamış mine yüzeyi altında mineral kaybına uğramış bir yüzey altı lezyonu olarak ifade edilmektedir. Bu aşamadaki çürük lezyonu durdurulabilir ve tedavi edilebilir. Başlangıç mine lezyonları, “düz yüzey çürüğü” ya da “beyaz nokta lezyonu” olarak da isimlendirilmektedir (79, 80). Sağlıklı mine yüzeyinden daha poröz yapıda olan ve kavite gözlenmeyen demineralize yüzeylerdir. Genellikle bu lezyonlar dişlerin kole bölgesinde, pit ve fissürlerinde ve düz yüzeylerinde görülmektedir. Başlangıç mine çürüğünün sık görüldüğü alanlardan biri ara yüz bölgeleridir. Plak birikiminin kolay ve temizlenebilirliğinin zor olması sebebiyle aproksimal yüzeylerde çürüğe yatkınlık fazladır (74). Klinik olarak başlangıç mine lezyonlar nemli ortamda görsel muayene ile sağlıklı dokudan ayrılamamaktadır ancak kurutulduğunda opak tebeşirimsi bir görüntüyle karakterizedir (81). Bu opak görüntünün oluşma nedeni ise yüzey altı mine tabakasının dekalsifiye olmasıdır (82).

2.4.1.Başlangıç Mine Çürüğünün Histolojisi

Başlangıç mine lezyonları histolojik olarak incelendiğinde 4 farklı tabakadan oluştuğu gözlenmektedir. Bu tabakalar yüzeyden derine doğru;

- Yüzeyel tabaka
- Lezyon gövdesi
- Karanlık tabaka
- Transludent (Saydam) tabaka olarak sıralanmaktadır (83) .



Şekil 2. 3. Başlangıç çürüğünün tabakaları ve porlu yapısı (84)

- **Yüzeyel Tabaka**

Mine çürüğünün en dış, en sert ve çözünmesi en zor tabakası olan yüzeyel tabaka sertlik bakımından sağlam mine yüzeyine benzerlik gösterir ve mineral kaybı diğer tabakalara kıyasla daha azdır (9, 85-87). Bunun nedeni hem yüzey altı lezyon tabakalarından kaybedilen hem de ağız ortamında bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının bu tabakada çökmesidir (83). Kalsiyum ve fosfat iyonlarının birikmesi yüzeyel tabakanın korunmasına ve asit ataklarının etkisini azaltarak çürük ilerlemesini yavaşlatmasına sebep olduğu belirtilmiştir. Lezyon bu aşamada durdurulabilirse geri kazanılan mine yüzeyi sağlam mineye kıyasla pürüzlü olsa da sert ve temizlenebilir bir yapıya sahip olmaktadır (87).

- **Lezyon Gövdesi**

Lezyon gövdesi başlangıç mine lezyonlarının en geniş, en gözenekli ve mineral kaybının en çok olduğu tabakasıdır(88). Sağlıklı mineye oranla %30-60 mineral kaybı görülen bu tabaka demineralizasyonun gerçekleştiği esas kısımdır (89). En fazla por hacmine sahip tabaka olup, porların kapladıkları hacim periferden merkeze doğru artmaktadır. Bu porlar aynı zamanda bakterilerin sızmasına aracı olabildiklerinden bu bölgede mikroorganizmalar tespit edilmiştir (50, 82).

- **Karanlık Tabaka**

Lezyon gövdesinin altında bulunan hem remineralizasyon hem de demineralizasyonun gerçekleştiği tabakadır. Çürüğün remineralizasyon aşamasında yapısındaki geniş porların bir kısmı daralarak mikroporlara dönüşür ve minenin geçirgenliği azalır. Bu sebeple, büyük kinolin molekülleri bu bölgelerden geçemez ve mikroskoptaki karanlık görünümü nedeniyle bu adı almaktadır (90). Saydam tabakaya oranla daha fazla demineralizasyon gözlenirken, lezyon gövdesine göre demineralizasyon daha azdır (63). Karanlık tabakanın genişliği lezyonun ilerleme hızı ile ilişkili olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Yavaş ilerleyen inaktif lezyonlarda karanlık tabaka daha geniş, aktif veya hızlı ilerleyen çürüklerde ise karanlık tabaka daha ince olarak gözlenir (9, 85). Karanlık tabakada remineralizasyonun görülmesi, çürük lezyonlarında sürekli bir çözünmenin olmadığı ve demineralizasyon ile remineralizasyon aşamalarının sırasıyla devam ettiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir (83, 90).

- **Transludent (Saydam) Tabaka**

Mine lezyonlarının ilerleme yönünü gösteren bu tabaka sağlıklı mineden on kat daha pürüzlü olup hem büyük hem de küçük porlar içermektedir (9, 77, 85). Mine çürüklerinin yaklaşık %50'sinde gözlenen bu tabaka ilerlemiş mine çürüğünün göstergesi olarak kabul edilmektedir. Sağlam mineye göre hem inorganik hem de organik yapıda bozulmalar görülmektedir (9, 85). Polarize ışık mikroskobu altında sağlam mine ile aynı kırılma indeksine sahip olduğu için saydam bir görüntü vermektedir. Bu nedenle saydam tabaka olarak adlandırılmaktadır (90).

2.5. Yapay Çürük Modelleri

Son yıllarda diş hekimliği çalışmalarında çürüğün etiyolojisini, çürükten korunma yollarını, çürük önleyici ajanların mekanizmalarını ve yeni restoratif materyallerin remineralizasyon kabiliyetlerini araştırmak amacıyla yapay çürük modelleri kullanılmaktadır. In vitro ortamda oluşturulan yapay çürük lezyonları, ağız ortamında gelişen doğal çürük lezyonlarıyla tam olarak aynı özelliklere sahip olmasa da büyük oranda benzer özellikler gösterdiği belirtilmektedir.

Test edilebilir özelliğe sahip olması, elde edilen veriler üzerinde çalışılabilecek kalitede olması ve tekrarlanabilir olması gibi önemli avantajlarından dolayı in vitro modeller çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir (91). Laboratuvar ortamında çürük modelleri oluşturulurken hem demineralizasyonda (asit atakları) hem de remineralizasyonda (Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonları, tükürüğün tamponlayıcı kapasitesi, remineralize edici ajanlar) görevli tüm faktörler mümkün olduğunca bir araya getirilmeli ve konuya ilişkin tüm bilgiler dikkate alınmalıdır (73, 92).

Literatürde in vitro çalışmalarda kullanılan yapay çürük modelleri şunlardır;

2.5.1. Asitli Tamponların Kullanıldığı (Kimyasal) İn vitro Demineralizasyon Modelleri

Çürük oluşturmak için asidik bir ortam yaratarak iyon difüzyonu ile dişin demineralize olmasını sağlayan en kolay yapay çürük oluşturma yöntemidir (93). Mine yüzeyinde pencereler hazırlanarak örnekler günler bazen haftalar boyunca tampon solüsyonlarında bekletilir (94). Beklenen sürenin sonunda oluşan lezyonlar histolojik olarak doğal lezyonlara benzer özellikler göstermektedir (95). Tampon solüsyonlarında kullanılan asitler genellikle asetik asit ve laktik asit gibi hafif organik asitlerdir (96). Ancak hidroklorik asit, fosforik asit ve sitrik asit gibi inorganik asitlerin yüzey penetrasyonunun yapay çürük oluşumuna uygun olmaması ve gerçek mine çürüklerine benzer yeterli lezyon derinliğini oluşturamaması nedeniyle yapay çürük oluşturmada tercih edilmemektedir (97). Yüzey altı mine lezyonlarının oluşması için kullanılan solüsyonun pH'sı 4,4-5.0 arasında değişim göstermektedir (98). Bu yöntemde kullanılan solüsyonlarda önemli olan pH derecesinin ve içeriğindeki kalsiyum, fosfat ve florür oranlarının doğru ayarlanmasıdır (99). Başlangıç mine çürüğü oluşturulması, demineralize yüzeylerde farklı tedavi yöntemlerinin potansiyelini değerlendirmek için gereklidir (96). Standart bir demineralizasyon sağlaması, solüsyonların pH değişimlerinin takip edilebilmesi, uygulama aşamalarının

kolay olması ve oluşturulan lezyonların derinliğinin kontrol edilebiliyor oluşu bu yöntemin tercih edilmesine neden olmaktadır (100).

2.5.2. Bakteriler Tarafından Üretilen Asitlerin Kullanıldığı (Bakteriyolojik) İn Vitro Demineralizasyon Modeli

Bu modelde diş örnekleri ağız florasında bulunan ve fermentasyon sonucu organik asit üretebilen bakterilerin yer aldığı solüsyonların içerisine konularak aside maruz bırakılırlar (101). Karyojenik özelliği yüksek olan *S. mutans* en çok kullanılan bakteri türüdür. Bakterilerin metabolik ürünlerine maruz bırakılan diş yüzeylerinde yapay çürük lezyonu oluşmaktadır (98). Bu modelde ortamdaki kalsiyum, fosfat ve florür seviyeleri kontrol altında tutulamamakta ve pH değeri kontrolsüz şekilde düşmektedir. Aynı zamanda kullanılan besleyici ajanların sürekli taze olması ve belirli aralıklarla değiştirilmesi gerekliliği gibi uygulama zorluklarına sahiptir. Yöntem in vivo koşullara yakın kabul edilse de dezavantajlarından dolayı çalışmalarda iyi tanımlanmamaktadır (101, 102).

2.5.3.pH Siklus Modelinin Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon/Remineralizasyon Modelleri

pH siklus modeli ilk olarak 1982 yılında Ten Cate ve Duijsters'in çalışmasında ortaya çıkmıştır. Ağız ortamında pH değişiklikleri nedeniyle meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyon olaylarının taklit edilebilmesi amaçlanmıştır (103). Bu yöntem temel olarak demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinin ard arda tekrarlanması prensibine dayanır. Asidik koşullarda mine kristallerinin çözünmesinin gerçekleştiği demineralizasyon aşaması ve demineralize minenin tamirinin gerçekleştiği remineralizasyon aşaması gözlenir (104). Demineralizasyon fazında asetik asit, kalsiyum ve fosfat içeren asit tamponları kullanılarak 4-4,5 gibi düşük pH derecesine sahip solüsyonlar, remineralizasyon fazında ise doğal tükürüğe yakın seviyede kalsiyum ve fosfat iyonlarının eklenmesiyle nötr pH değerine sahip solüsyonlar kullanılmaktadır (96, 104). In vitro pH siklus deneyleri in vivo şartları simule edebilmek için genellikle örnekler her gün yaklaşık 6 saat süreyle demineralizasyona ve 18 saat süreyle ise remineralizasyona tabi olacak şekilde tasarlanmıştır (104). pH döngüsünün süresi çalışmanın amacı ve planlaması doğrultusunda birkaç günden aya kadar değişkenlik gösterebilmektedir (105). Solüsyonların taze olması, düzenli olarak yenilenmesi, işlem sürecinde solüsyonların doğru pH değerinde olduklarının kontrol edilmesi oldukça önemlidir (96, 104). Dental

materyallerin remineralizasyon etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda pH siklus modelinin başarılı ve güvenilir sonuçlar ortaya koyduğu bildirilmiştir. Fakat tükürük içeriğinin kompleks yapısı, diş yüzeylerinin gerçekte ağız ortamında maruz kaldıkları tamponlayıcı faktörlerin değişkenliği bu modelde yeterince yansıtılamamasından kaynaklanan bazı dezavantajlara sahip olduğu bildirilmiştir (96).

2.5.4. Yapay Çene Modelleri

Diş yüzeyi, tükürük, bakteriler ve fermante edilecek besin ürünlerinin bir arada hareketli bir mekanizmanın içinde bulunduğu ve ağız ortamını taklit etmek amacıyla laboratuvar ortamında hazırlanmış yapay çene modelleridir. Fakat bu yöntemde in situ ve in vivo modeller kadar iyi sonuçlar elde edilemediğinden araştırmacılar bu çürük modeli üzerinde daha çok çalışma yapılması gerekliliğini bildirmişlerdir (104).

2.6. Başlangıç Mine Çürük Lezyonlarını Remineralize Etmeye Yönelik Uygulamalar

Modern diş hekimliği; çürük riskini en aza indirmeyi, diş yapılarının mümkün olduğunca korunduğu non-invaziv konservatif yaklaşımları benimsemeyi ve koruyucu tedavileri uygulamayı hedeflemiştir (106). Bu koruyucu tedavilerin amacı, demineralizasyonu oluşmadan engellemek veya demineralize olmuş mine dokusunda henüz kavite oluşmadan remineralizasyon sağlayarak diş sert dokularını eski sağlığına kavuşturmadır (107). Son yıllarda rejenerasyona ve biyomimetik remineralizasyona duyulan ilgi sayesinde, geleneksel dolgu materyallerinden uzaklaşmış; çürük lezyonlarının remineralizasyonu ve onarımında yeni materyallerin kullanımı gündeme gelmiştir (108). Dokuların doğal mineralizasyon sürecini taklit eden, demineralize dokunun öncü partiküllerle doldurulması ve dokunun yeniden oluşabilmesi için bu öncü partiküller etrafında inorganik kristallerin çökmesini sağlayan bir yöntem olan biyomimetik remineralizasyon yeni ajan ve yaklaşımların gündeme gelmesi ile ortaya çıkan bir kavramdır (109).

İdeal bir remineralizasyon ajanı lezyon yüzeyine hızlıca çökmeli, demineralize dokudan daha sert bir yapıda olmalı ve asidik ortamda daha az çözünen bir apatit formuna dönüşmelidir (108). Remineralizasyon sağlayan ajanlar arasında flor ilk tercih edilen olsa da kalsiyum ve fosfat bazlı ajanların etkileri de önem kazanmış olup remineralizasyon alanında farklı içeriklerdeki ajanların kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (110).

2.6.1. Mineral ve İyonlar

- **Flor İyonu**

Diş çürüğü önlemek ve ilerlemesini durdurmak amacıyla en sık tercih edilen materyal olan flor, birçok farklı mekanizma ile demineralizasyonu engelleyerek remineralizasyonu arttırmaktadır (111-113). Pelikül ve plak formasyonunun oluşumunu engellemesi, plak içerisinde çürüğe neden olan mikroorganizmaların asit üretimini önlemesi, hidroksiapatit yapısının çürüğe karşı daha dirençli bir yapı olan fluoroapatite dönüşümünde görev alması, kalsiyum ve fosfat iyonlarının diş yüzeyine çökmesini hızlandırması ve antibakteriyel etki göstermesi florun remineralizasyona katkı sağladığı mekanizmalar içerisinde sayılabilir (114).

Flor sistemik ya da topikal yollarla uygulanabilmesine rağmen, topikal flor uygulamalarının minde mineral kaybını engellemede çok daha etkili olduğu bildirilmiştir (115). Diş macunu, koruyucu jel, gargara, vernik gibi farklı topikal flor uygulamaları çürüğün önlenmesi ve dişlerin korunmasında kullanılmaktadır (116). Flor verniklerin çürük önleyici etkisini değerlendiren birçok çalışma bu ajanların demineralizasyonu azalttığını ve remineralizasyonu arttırdığını kanıtlamıştır (117). Vernikler diğer ajanlara göre daha uzun süre diş yüzeyinde kaldığından yavaş salınlı flor rezervuarı olarak görev yapar (118). Topikal olarak uygulanan florun etkisi tükürükte optimum konsantrasyona ulaştığında başlar. Flor varlığında kritik pH daha asidik değerlere kayar ve mine yapısındaki hidroksiapatit ancak pH yaklaşık 5,0-4,5 civarına geldiğinde çözünmeye başlar. Çünkü plak ve tükürükteki flor mine yüzeyini kısmen kaplayarak Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarının çözünmesini önler ve böylece demineralizasyonu azaltmaktadır. pH kritik seviyenin üzerine çıktığında ise flor iyonları, hidroksiapatit yapısındaki hidroksil iyonları ile yer değiştirerek daha dayanıklı bir kristal olan florapatiti oluşturur. Bu sayede remineralizasyon desteklenmektedir. Ayrıca flor iyonları plak ve tükürükteki kalsiyum iyonları ile birleşerek kalsiyum florürü (CaF_2) meydana getirir. Oluşan CaF_2 plak sıvısında ve diş sert dokularında depolanarak bir rezervuar görevi görür. Ağız ortamındaki pH'ın düşmesiyle plak sıvısındaki CaF_2 çözünerek mine yüzeyine florür salınımı yapar hem de asit atakları karşısında daha dirençli yapıda olduğu için minenin korunmasına yardımcı olur (119, 120).

- **Gümüş İyonu**

Gümüş iyonu asidik pH'a sahip ortamlarda diş sert dokularının çözünürlüğünü azaltır ve demineralize olmuş yüzeylerin remineralizasyonunu artırır (121). Gümüş nitrat ve gümüş diamin florür gibi gümüş iyonu içeren ürünler hassasiyet giderici ve çürük önleyici ajan olarak kullanılmaktadır (122-124). Gümüş diamin florürün etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber flor iyonları diş yapısına, gümüş iyonlarını ise esas olarak karyojenik bakterilere etki ederek remineralizasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Gümüş diamin florür bakterisidal etkisi sayesinde karyojenik bakterilerin büyümesini azaltır. Aynı zamanda gümüş diamin florür alkali bir ortamda hidroksiapatit ile tepkimeye girerek kalsiyum florür (CaF_2) ve gümüş fosfat oluşturur ve oluşan CaF_2 asidik koşullarda hidroksiapatitten daha az çözünür olan florapatit oluşturmak için gerekli olan flor kaynağı sağlar (125). Tüm bu avantajlarına rağmen gümüş içeren preperatların diş yüzeylerinde siyah renklenmeye neden olmaları günümüzde kullanımını sınırlandırmaktadır (126).

- **Demir İyonu**

Demir iyonunun çürük önleyici etkisinin araştırıldığı çalışmalarda demineralizasyonu engellediği ve bakterisit etkiye sahip olduğu fakat remineralizasyonu destekleyici bir özelliğinin bulunmadığı bildirilmiştir (127, 128). Demir iyonunun kalsiyum ve fosfat iyonlarının diş yüzeyine çökmesini engelleyerek demineralize mine yüzeylerinin remineralizasyonunda yetersiz kalması, dişte boyanmaya sebep olması, tat bozukluğu ve toksik etki gibi dezavantajlara sahip olduğundan rutin olarak kullanılmamaktadır (129, 130).

2.6.2. Şeker Alkolleri

Karbonhidratlar, oral mikroorganizmaların metabolik asit üretiminde kullandıkları temel kaynaktır. Bu nedenle, karbonhidratlara alternatif olarak antikaryojenik özellik gösteren şeker alkollerinin kullanımı ile çürük prevalansının azaltılması amaçlanmıştır (131). Şeker alkolleri plak ve tükürükteki S. mutans seviyesini azaltmakta ve plak pH değerini yükselterek tükürüğün tamponlama kapasitesini artırır (132).

- **Ksilitol**

Beş karbonlu bir şeker alkolü olan ksilitol selüloz içeren maddelerden elde edilmektedir (133). Sakız, şeker, jelatin, şurup, multivitamin, pastil, diş macunları ve ağız gargaraları gibi birçok ürün içerisinde kullanılabilir (134). Ksilitol, patojenik bakteriler tarafından metabolize edilememesi ve ekstraselüler polisakkarit miktarını

azaltarak asidojenik bakterilerin diş yüzeyine yapışmasını önlemesi ile antibakteriyel özellik göstermektedir. Ayrıca tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitesini artırarak ağız içi pH dengesinin korunmasına yardımcı olur. Ksilitolün yapısındaki OH^- iyonları tükürükteki Ca^{+2} ve PO_4^{-2} ile bağlanarak ağız içi Ca^{+2} seviyesinin belli bir düzeyde kalmasını sağlamaktadır. Kalsiyum ve fosfat açısından zengin tükürük akışının artması remineralizasyonu olumlu yönde etkilemektedir (135, 136).

- **İzomalt**

Antikaryojenik özelliğinden ötürü şekerleme ve sakızlarda sıkça kullanılan izomalt, ksilitol gibi patojenik bakterilerce metabolize edilemez, bu nedenle antibakteriyel ve non-asidojeniktir (129). Kalsiyum bağlayabilme özelliğiyle de ksilitole benzeyen izomalt flor ile sinerjik özellik göstermektedir. Bu yüzden, izomaltın flor ile kombine olarak kullanılmasının remineralizasyon açısından daha etkili olacağı düşünülmektedir (137).

- **Sorbitol**

Sorbitol, ksilitol ve izomaltın aksine *S. mutans* gibi patojenik bakteriler tarafından fermente edilebilmesine rağmen; sükroz, glikoz ve fruktoz gibi diyet şekerleri ile kıyaslandığında üretilen asit oranı anlamlı olarak daha azdır. Sorbitol, daha yavaş bir şekilde fermente edildiği için plak pH'sını demineralizasyonun meydana geldiği noktaya kadar düşürmez ve bu nedenle antikaryojenik şekerler sınıfına dahil edilmiştir (138).

2.6.3. Bitkisel Kaynaklı Ajanlar

- **Kitosan**

Kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilen biyouyumluluğu ve toksik özelliği olmaması ile dikkat çeken kitosan, *S. mutans* dahil olmak üzere geniş bir bakteri spektrumuna karşı bakterisit ve bakteriyostatik etkiye sahiptir (139). Ağız ortamındaki asitleri tamponlayarak remineralizasyonu desteklediği bildirilmiştir (140). Remineralizasyon etkisi hala sınırlı bilgilere dayandırılrsa da kitosan patojenik mikroorganizmalar üzerindeki çoğalmayı sınırlandırıcı etkisi ile demineralizasyonu engelleyerek çürük önleyici ajan olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (141-143).

- **Üzüm Çekirdeği Ekstresi (Polifenoller)**

Üzüm çekirdeklerinin kurutulup saflaştırılmasıyla elde edilen üzüm çekirdeği ekstresi, *S. mutans*'ların glikoziltransferaz enzimlerini inhibe ederek gluklan sentezini engeller. Böylelikle *S. mutans*'ların diş yüzeyine adezyonu ve akümüasyonu önlenmiş

olur (144, 145). Aynı zamanda antioksidan ve antienflamatuar etkisi olan üzüm çekirdeği ekstrelerinin çürük lezyonlarının yüzeyel tabakalarında mineral birikimi sağlayabildiği ve flor ile kombine kullanılmasının plak oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (144-146).

- **Galla Chinesis**

Galla chinensis özellikle Çin’de yaygın kullanım alanı olan geleneksel, doğal bir bitkidir. Son yıllarda antikaryojenik etkinliği üzerinde çalışmalar yapılan *Galla Chinensis* yüzeydeki demineralizasyonu azaltırken, remineralizasyonu arttıran etki gösterdiği bildirilmiştir (147). *Galla chinensis* antibakteriyel özelliği sayesinde mikroorganizmaların (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacillus rhamnosus*) büyümesini engeller (148).

- **Teobromin**

Teobromin, taze kakao ve çay yapraklarından elde edilir ve özellikle bitter çikolatanın içerisinde bol miktarda bulunur (149). Teobromin ve kafein yapısal olarak birbirlerine benzerlik gösterebilirler de demineralizasyon üzerine etkileri farklıdır. Kafein diş dokusunda yer alan kristalleri küçülterek asit ataklarına karşı çözünürlüğü artırırken, teobromin ise bu kristalleri büyütürken çözünürlüğü azalttığı bildirilmiştir (150). Kristaller büyüdüğünde kimyasal olarak etki edecek yüzey alanı azaldığından diş dokusunun çözünmesi daha yavaş gerçekleşir (151). Yapılan çalışmalar teobrominin minerin kristal yapısının korunmasında etkili olduğu ve hidroksiapatit oluşumunu sağlayarak remineralizasyonu desteklediğini göstermektedir (152, 153).

2.6.4. Biyoaktif Materyaller ve Nanoteknolojik Ürünler

- **Biyoaktif Cam (Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat, Novamin)**

Biyoaktif camlar esas olarak kemik rejeneratif materyali olarak geliştirilmiş olup amorf silikat bileşiklerinden oluşan biyomateryallerdir. Novamin biyoaktif cam tozlarının ticari adıdır (154). Son yıllarda diş hekimliğinde kullanım alanı bulan biyoaktif camlar, dentin hassasiyetinin giderilmesi, sert doku stimülasyonu ile tamir özelliği ve antibakteriyel özellikleri sayesinde tercih edilmektedir. Başlangıç aşamasındaki çürüklerin remineralizasyonu ve yeni başlayacak çürüklerin önlenmesinde başarılı olabilecekleri düşüncesiyle, biyoaktif cam içerikli materyaller piyasaya sunulmuştur (155, 156).

Biyoaktif camlar tükürük gibi vücut sıvılarına temas ettiklerinde reaktif özellik göstererek yapısındaki sodyum, kalsiyum ve fosfor iyonlarının salınımı

gerçekleşmektedir. Bu iyon salınımı sonucunda minenin yapısını oluşturan hidroksiapatite kimyasal olarak benzeyen hidroksikarbonapatit oluşmaktadır. Biyoaktif camlar bu şekilde uygulandıkları bölgede minenin remineralizasyonu için gerekli komponentleri sağlayabilir ve partikül boyutları nano seviyelerde olduğundan iyon salımı hızlı gerçekleşir (157). Yapılan çalışmalarda biyoaktif cam partikülünün apatit oluşturma kapasitesi nedeniyle florlu bileşiklere alternatif bir remineralizasyon ajanı olarak kullanılabilmesi ve S. mutans gibi patojenik mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (158-160).

- **Nano Hidroksiapatit**

Doğada bulunan hidroksiapatit kristalleri insan kemiği ve dişlerinin mineral bileşenine kimyasal olarak benzerlik göstermektedir ve bu benzerlik sentetik kristallerin medikal alanlarda kullanımını sağlamıştır (161, 162). Sentetik olarak üretilen hidroksiapatit kristalleri biyoaktif olarak sınıflandırılmış az sayıdaki maddeden biridir ve minenin apatit kristal yapısına morfolojik ve yapısal açıdan benzerlik gösterdiğinden biouyumludur (163, 164). Başlangıç mine çürüğünün hidroksiapatitle tamir edilebileceği ve bu şekilde diş fizyolojik hali gibi restore etmenin mümkün olabileceği fikri nanohidroksiapatitin remineralizasyon çalışmalarında yer almasına neden olmuştur. Nanohidroksiapatitin mine remineralizasyonuna etkisi ile ilgili iki farklı görüş vardır. Birinci görüş demineralize mine üzerindeki poröz alanlara nanopartiküllerin çökmesi sonucu remineralizasyon sağladığı yönündedir. İkinci görüş ise nanohidroksiapatitin depo görevi görerek kalsiyum iyonlarının gerekli durumlarda ortama salınımını sağladığını bildirmektedir (164). Nanohidroksiapatitin ağız ortamının pH'sının düşmesi ile remineralize edici etkisinin hızlandığı, nötral pH koşullarında ise bu etkide azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Asidik koşullarda nanohidroksiapatitlerden kalsiyum ve fosfat iyon salınımında meydana gelen hızlanma çürük lezyonuna daha yüksek penetrasyon sağlayarak remineralizasyonu artırır (165).

- **Trikalsiyum Fosfat (TCP)**

Son yıllarda üretilen diş macunlarının yapısına katılan trikalsiyum fosfat, içeriğindeki kalsiyum ve fosfat iyonları sayesinde ağız sıvıları ile etkileşime girdiğinde iyon salarak ortam pH'sını arttırmakta ve remineralizasyona katkı sağlamaktadır (129, 166). Çözünürlük özelliklerine göre alfa ve beta şeklinde sınıflandırılan trikalsiyum fosfatın alfa formu daha çok çözünürlük özelliği göstermektedir. Bu nedenle

remineralizasyon için alfa formu tercih edilmektedir (129, 167). Trikalsiyum fosfat içeren remineralizasyon ajanlarının kullanımına ilişkin başlıca sorun, ortamda flor varlığında kalsiyum-florid bileşiklerinin oluşması ile serbest kalsiyum ve flor konsantrasyonu azalarak remineralizasyonun kısmen engellenmesidir (168). İstenmeyen bu durumu önlemek için trikalsiyum fosfatın yapısına karboksilik asit ve sürfaktan gibi yüzey aktif maddeler eklenir ve fonksiyonel hale getirilmiş trikalsiyum fosfat (fTCP) oluşur (169). Böylece trikalsiyum fosfatın florla erken etkileşimi bariyer mekanizması ile engellenir ve uygulama sonrası istenen trikalsiyum fosfat iletimi gerçekleşir (170).

- **Trikalsiyum Silikat**

Biyoaktif ajan olarak tanımlanan trikalsiyum silikatlar (Ca_3SiO_5) stimüle vücut sıvıları içerisinde hızlı bir şekilde hidroksiapatit formuna dönüşerek kalsifiye doku oluşturdıkları için hakkında remineralizasyon üzerine çalışmalar yapılmıştır (171). Trikalsiyum silikatın hidroksiapatit oluşturma mekanizması içerdiği kalsiyum iyonlarının vücut sıvısı içerisindeki hidrojen iyonları ile yer değiştirerek yüzeyel tabakada silanol (Si-OH) gruplarının oluşmasıyla başlar. Bu yapı, trikalsiyum silikat ve tutunduğu yüzey arasındaki tabakaya vücut sıvısında bulunan kalsiyum iyonlarını çeker ve ara tabakadaki kalsiyum iyonları vücut sıvısındaki fosfat iyonlarıyla bir araya gelerek hidroksiapatit oluşumunu indükler (172). Trikalsiyum silikatın remineralize edici özelliği üzerinde tükürüğün etkisi incelenmiş ve tükürüğün trikalsiyum silikat ile mine arasında yapışma kuvveti oluşturduğu belirtilmiştir. Demineralize mine yüzeylerinde tükürük kullanılarak yapılan inkübasyonda trikalsiyum silikatın hidroksiapatit tabakası oluşturduğu bildirilmiştir (173).

- **Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP)**

Yakın döneme ait çalışmalarda süt ve süt ürünlerinin çürük önleyici etkiye sahip olduğu belirtilmiştir fakat bu etkiyi gösterebilmeleri için aşırı miktarlarda tüketilmeleri gerekmektedir (174). Bu sebeple araştırmacılar, süt ürünlerinde bulunan antikaryojenik faktörleri ayırarak koruyucu ürünler içerisinde kullanmaya yönelik çalışmalara odaklanmışlardır (175, 176). Kazein, hayvansal kaynaklı ürünlerde (süt, peynir, yoğurt gibi) yoğun olarak bulunan bir proteindir (93). Sütteki koruyucu faktör olan kazein fosfopeptit (CPP) kazeinin parçalanması sonucunda elde edildiği belirtilmiştir (175, 176). Amorf kalsiyum fosfat (ACP) ise bir trikalsiyum fosfattır ve içerdiği kalsiyum ve fosfor iyonları sayesinde asit atakları karşısında minenin

demineralizasyonunu azaltmaktadır (177). CPP, yapısındaki çoklu fosfoseril uzantılar ile amorf kalsiyum fosfatı (ACP) küçük kümeler halinde bağlar. Böylece CPP, ACP'ın yapısında bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının çökmesini engelleyerek stabilize eder ve CPP-ACP kompleksi oluşur (178). CPP-ACP plakta serbest olarak bulunan kalsiyum ve fosfatı bağlayarak diş yüzeyi için rezervuar görevi görür ve mine yüzeyini aşırı doygun hale getirdiğinden remineralizasyona destek olur (179). Asidik koşullarda bileşmeden ACP'ın serbestlenmesi artarak ortama kalsiyum ve fosfat iyonları salınır. Bu iyonlar plak pH'sını tamponlayarak dengeler ve demineralizasyon önlenmiş olur (180). pH'ın yükselmesi ile ACP salınımı durarak CPP-ACP kompleksinin yapısına katılır. Böylece serbest kalsiyum ve fosfat iyonlarının tekrar stabilize edildiği ve CPP-ACP'nin remineralizasyon potansiyelinin korunduğu bildirilmiştir (181). Ayrıca CPP-ACP kompleksi özellikle *S. mutans* ve *S. sobrinus* olmak üzere bakterilerin hücre yüzeylerine bağlanarak diş üzerinde kolonize olmalarını önler böylece karyojen flora baskılanır. Antibakteriyel özelliği sayesinde de çürük önleyici etki göstermektedir (182, 183).

Günümüzde CPP-ACP; bireysel kullanıma uygun diş macunlarına, ağız çalkalama sularına, şekersiz sakızlara ve profesyonel kullanıma yönelik florürlü verniklere, jellere eklenmesi ile başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunun sağlanması amaçlanmıştır (184). CPP-ACP içeren ajanların dental plak ve diş yüzeyi için kalsiyum ve fosfat rezervuarı görevi üstlendiği, asit atakları sırasında ortama kalsiyum ve fosfat iyonu sağladığı ve bu şekilde çürük gelişimini önlemede ve başlangıç çürük lezyonlarını remineralize etmede başarılı olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (185, 186). Recaldent™ teknolojisi adıyla bilinen CPP-ACP kompleksi GC firması tarafından MI Paste Plus, Tooth Mousse Crème ve MI Varnish adıyla ticari preparatlar şeklinde piyasada bulunmaktadır (184).

- **Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum FloroFosfat (CPP-ACFP)**

CPP-ACP ve flor çürük oluşumunu engellemede birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki yaratarak daha yüksek antikaryojenik özellik gösterir (186). CPP-ACFP içeren ürünler plaktaki kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla birlikte flor iyonu konsantrasyonu da arttırarak diş sert dokularının remineralizasyonuna katkıda bulunur. CPP-ACP'ın çürük önleyici etkisi, ACP'ın asidik koşullarda çözünüp kalsiyum ve fosfat iyonlarının salınmasıyla ortaya çıkar. Florun etkisi ise plakta ve diş dokusunda bulunan flor iyonlarının fluoroapatite dönüşmesiyle meydana gelir. CPP-ACFP'nin remineralizasyon

etkisi kritik pH değerinin altında CPP-ACP'den daha yüksek olduğu belirtilmektedir (187).

2.6.5. Biyomimetik Peptid İçerikli Ajanlar

Geleneksel remineralizasyon ajanları hidroksiapatitlerin demineralizasyonunu engelleyerek, minenin çözünürlüğünü azaltarak etki etmektedir. Bu nedenle mineye benzer tatmin edici mekanik özelliklerin geri kazandırılması diş hekimleri için hala bir sorun oluşturmaktadır. Mine olgunlaşmasının tamamlanmasının ardından ameloblast ve ekstrasellüler matriksten oluşan, hidroksiapatit kristallerini meydana getiren yapılar dejenere olarak yok olmakta ve bu sebeple hasarlı minenin rejenerasyonu mümkün olmamaktadır (188).

Son yıllarda başlangıç çürük lezyonunun içindeki hidroksiapatit kristallerinin rejenerasyonu için biyomimetik yöntemler ortaya çıkmıştır (19, 20, 188, 189). Biyomimetik, insanların doğada bulunan sistemleri taklit ederek yaptıkları maddelerin, aletlerin, mekanizma ve sistemlerin tümüne verilen bir isimdir (164). Biyomimetik ajanlar başlangıç çürüğü lezyon gövdesinde mineral kazanımı sağlar ve biyolojik bir yaklaşım izleyerek buradaki yapıyı yeniden oluşturur. Biyomimetik remineralizasyon sağlayabilme kapasitesi ile umut vadeden ajanlardan biri, mine matriksinin yüzey özelliklerine sahip 3 boyutlu bir iskele yapısını bünyesinde barındıran kendiliğinden birleşen peptidlerdir (21). Bu peptidler aracılığıyla diş yüzeyinde hidroksiapatit rejenerasyonunu yönlendirebilecek bir iskelet yapı oluşmaktadır, oluşan bu iskelet yapı iyonların çökmesine olanak vererek mineral depozisyonu sağlamaktadır (166).

Aspartat-serin-serin ve asparajin-serin-serin peptidleri, arjinin-glisin-aspartat-serin epitopları, amelogenin, lösinden zengin amelogenin peptid minenin remineralizasyonuna ilişkin çalışmalarda kullanılan diğer biyomimetik peptid materyalleridir.

- **Kendiliğinden Birleşen Peptidler**

Yapısında 11 aminoasit bulunan P₁₁₋₄ peptidi, fizyolojik koşullar altında konsantrasyona bağlı olarak kendiliğinden organize olabilme özelliğine sahiptir (190). Mine remineralizasyonu için kullanılan sentetik, pH kontrollü kendiliğinden birleşen bir peptit olan P₁₁₋₄, saniyeler içinde bantlar ve şeritler oluşturarak organize olmakta; takip eden 24 saat içinde ise fibril ve lif yapısı meydana getirmektedir (19, 191, 192). Peptit liflerinin üzerindeki negatif yükler bir kalsiyum bağlama bölgesi oluşturur ve

hidroksiapatit kristal yapısı içindeki kalsiyum iyonlarını kendine çeker. Kalsiyum iyonlarının bağlanması hidroksiapatit çekirdekleşmesinin aktivasyon enerjisini azaltarak yeni kristallerinin çökmesini indüklemektedir. Böylece remineralizasyonu arttırıcı etki göstermektedir (19, 21).

Yapay çürük oluşturularak yapılan remineralizasyon çalışmaları P₁₁₋₄ 'ün başlangıç mine çürüğünün içine diffüze olarak hidroksiapatit oluşumunu sağlayabildiği ve orjinal mine dokusuna benzer özellikte bir tamir yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir (21, 193, 194). P₁₁₋₄, demineralize lezyon bölgelerinde 3 boyutlu bir matriks oluşturabilmekte ve mine matriks proteinlerini taklit edebilmektedir (20, 21). Bu 3 boyutlu iskele hidroksiapatit için bir çekirdek olarak işlev görür ve demineralize mine dokusunun rejenerasyonunu kolaylaştıran de-novo hidroksiapatit kristal oluşumunu sağlar (21, 193). P₁₁₋₄ peptidin, başlangıç mine çürüğünün porözitesine nüfuz edebilen düşük viskoziteli bir sıvı oluşturduğu, sonrasında minerallerin çökmesi için bir alan oluşturmak amacı ile düşük pH ile elastomerik bir jele dönüştüğü bildirilmektedir. Materyale kendiliğinden birleşen peptitler isminin verilmesinin nedeni bu reaksiyondur. Bu reaksiyon sonrası P₁₁₋₄ matriksinin kaviteye gözlenmeyen başlangıç mine çürüklerinde remineralizasyon sağladığı belirtilmiştir. Peptit tedavisiyle mineral kazancını arttırmak ve mineral kaybını azaltmak amaçlanmıştır. Peptitlerin remineralizasyon etkilerinin incelendiği in vivo çalışmada tek seferlik uygulamanın yüzey altı dokuda mineral birikmesini teşvik ederek bu peptidin mine rejenerasyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (19). Curodont™ Repair (Credentis AG, Windisch, Switzerland) ticari ismi ile klinik kullanıma sunulan P₁₁₋₄ peptit mineralin kendisini rejenere ederek doğal bir onarım gerçekleştirmektedir (195).

2.7. İyon Salabilen Kompozit Rezinler

İyon salabilen kompozit rezinler, restorasyon yüzeyinin pH değerindeki değişime bağlı olarak florür, hidroksil ve kalsiyum iyonları salarlar. Plak birikimi pH değerini düşürür ve restoratif materyalin içeriğinde bulunan iyonlar salınmaya başlar. Böylelikle karyojenik bakterilerin ürettiği asitlerin tamponlanacağı, demineralizasyonun azalacağı ve restorasyon kenarlarında sekonder çürük oluşumunun önleneceği umulmaktadır (196). Bu materyallere Ariston pHc, Cention N, Surefil One örnek olarak gösterilebilir (197, 198).

2.7.1. Alkasitler

Konservatif diş hekimliğinde güncel yaklaşım dişin yalnızca restore edilmesi değil, restorasyon sonrası kalan diş dokusunun tekrar invaziv bir işleme gerekmeden uzun süre sağlıklı biçimde korunmasıdır (199). Bu sebeple restorasyonun estetik, fiziksel ve mekanik özelliklerinin yeterli olmasının yanında komşu diş dokularını koruyabilecek ve remineralizasyona katkı sağlayabilecek potansiyelde olmalıdır (200, 201). Biyoaktif içeriklere sahip materyaller ortaya çıkmadan önce diş dokularının restore edilmesi pasif bir süreç olarak görülmüştür (202). Fakat biyolojik olarak aktif olan materyallerin diş dokularıyla etkileşimi sonucunda bu dokularda özel biyolojik yanıtların geliştiği tespit edilmiştir ve böylece biyoaktif materyal terimi kullanılmaya başlanmıştır (200, 201). Biyoaktif materyaller, diş çürüğüne sebep olan durumları nötralize eden ve remineralizasyon potansiyeli yüksek olan materyallerdir. Bu materyaller diş dokusunun ve ağız sağlığının korunmasına katkı sağlayan iyon değişim döngülerinde aktif olarak rol almaktadır (203-205). Salınan iyon miktarı, restoratif materyalin dış tabakasındaki pH değerine bağlıdır. Aktif dental plak sebebiyle azalan pH değeri sonucu koruyucu fonksiyonel iyonların salınım hızı artmaktadır (206).

Diş hekimliğindeki araştırmalar biyoaktif içeriklere sahip restoratif rezin bazlı materyallerin geliştirilmesine odaklanmıştır (13). Alkasitler, kompozit rezinlerin bir alt grubu olan diş rengi ile uyumlu yeni bir restoratif materyal sınıfını ifade etmektedir. Alkasit restoratif materyali olarak 2016 yılında Ivoclar Vivadent tarafından geliştirilmiş Cention N örnek gösterilebilir.

Cention N toz ve likitten oluşan yapısında biyoaktif bileşenler bulunduran rezin esaslı restoratif materyaldir. Organik monomerler, başlatıcılar, katalizörler ve diğer katkı maddeleri Cention N'nin likit kısmını oluşturur. Cention N'nin likitinde çoğu kompozit rezinin içerdiği Bis-GMA, HEMA ve TEGDMA monomerleri bulunmaz. Toz ile karıştırıldığında nihai ürünün ağırlıkça % 21,6' sını UDMA, DCP, bir aromatik alifatik UDMA ve PEG-400 DMA monomerleri oluşturmaktadır. Polimerizasyon sırasında çapraz bağlanan bu metakrilat monomerleri materyale güçlü mekanik özellikler ve uzun dönem stabilite kazandırır. UDMA, monomer matriksin ana bileşenidir ve hidrofobiktir olduğundan düşük su absorpsiyonu gösterir. Cention N'nin doldurucu içeriği materyalinin toz kısmında bulunur. İnorganik doldurucu olarak baryum alüminyum silikat cam, iterbiyum triflorür, izofiller, kalsiyum baryum alüminyum florosilikat cam ve kalsiyum florosilikat (alkalin) cam içermektedir. Karıştırıldıktan sonra, Cention N ağırlıkça %78.4 inorganik doldurucu içerir ve

partikül büyüklüğü 0,1-35 mikrometre arasındadır. Materyal sertleştiğinde ağırlıkça %24,6'sını alkalın cam partikülleri oluşturur. Alkalın cam partikülleri asidik koşullarda içeriğindeki flor, kalsiyum ve hidroksil iyonlarını serbest bırakarak ortamın pH değerini nötrleştirici etki göstermektedir. Bu sayede demineralizasyonu önleyerek, remineralizasyon için temel oluşturmaktadır. Cention N'nin yapısından salınan flor iyonlarının mineye katılmasıyla çözünürlüğü daha az olan fluoroapatit oluşur ve bu sayede demineralizasyon engellenir. Ayrıca dişlerin yüzeyinde bir iyon rezervuarı görevi gören kalsiyum florür tabakası meydana gelir. Flor, antibakteriyel özelliklere sahip olduğundan S. mutans gibi plakta bulunan bakterilerin asit oluşumunu azaltır. Singal ve ark. (207) restoratif materyallerden flor iyonu salınımı, ilk olarak "patlama etkisi" ardından sürekli salınım olmak üzere iki aşamada gerçekleştiğini ifade etmişlerdir. Flor iyonlarının sürekli olarak salınması, remineralizasyonunu arttırmanın yanı sıra çürüğün önlenmesine de katkı sağladığını bildirmişlerdir. Cention N, anti-karyojenik özelliğine katkıda bulunabilen sürekli olarak yüksek flor salınımı sayesinde umut verici sonuçlar gösterdiğini belirtmişlerdir. Alkalın doldurucular, karyojenik bakteri aktivitesinin yarattığı asidik durumu nötraliz edebilen hidroksil iyonlarını ortama salar. İyonların salınımı, oral kavitenin pH değerine bağlıdır. Asidik ortamlarda Cention N, pH değerinin nötr olduğu duruma göre önemli ölçüde daha fazla miktarda iyon salmaktadır (208). Cention N yüksek oranda iyon salınımı ile çürük riski fazla olan bireylerde tercih edilebileceği gibi sekonder çürük oluşumunu engellemek amacıyla da kullanılabilir (14).

Cention N'nin sertleşme reaksiyonu kendiliğinden (self-cure) ve ışıqla (light-cure) olabilmektedir. Self-cure sertleşme mekanizması bakır tuzu, hidroperoksit ve tiyokarbamidden oluşan bir başlatıcı sisteme dayanmaktadır. Hidroperoksit, Cention N'nin likit kısmında bulunur ve materyalin toz kısmında ise inorganik doldurucular diğer başlatıcı bileşenlerle kaplanmıştı. Bu başlatıcı sistem, benzoil peroksit / amin gibi konvansiyonel self-cure sertleşen başlatıcı sistemlerine göre daha avantajlıdır. Benzoil peroksit göre daha stabil olan hidroperoksitin kullanımı, materyale daha yüksek sıcaklığa dayanma direnci kazandırır. Amin yerine tiyokarbamid içermesi, materyalin renk stabilitesini geliştirir. Kararlı ve etkili self - cure başlatıcı ile çapraz bağlanan metakrilat monomerlerin beraber kullanılması restorasyonun tüm derinliği boyunca yüksek bir polimer ağ yoğunluğuna ve polimerizasyon derecesine neden olur. Bu durum restorasyonun uzun ömürlü olmasına katkı sağlar. Toz ve sıvı kısımları karıştırdıktan sonra kendi kendine sertleşme süreci başlar. Self-cure modunda

sertleşmenin tamamlanması karıştırmaya başlamasından itibaren 5 dk'dır. Bununla birlikte, restorasyonun hızlı bir şekilde tamamlanması istenildiğinde, materyalin ışıkla sertleşme özelliği kullanılabilir. Cention N, isteğe bağlı ilave ışıkla polimerizasyon için foto başlatıcı olarak Ivocerin ve açıl fosfin oksit içermektedir ve 400-500 nm dalga boyu aralığında mavi ışıkla polimerize olmaktadır.

Cention N hem kendiliğinden ve hem de ışıkla sertleşen başlatıcılara sahip olduğundan, bulk fill olarak da güvenle kullanılabilir. Işıkla polimerize edildiğinde, ışık en fazla 4 mm'ye kadar olan katmanlara ulaşabilir, bu nedenle 4 mm'den daha fazla olan Cention N uygulamalarında kendi kendine sertleşme süresine uyulmalıdır. Dış sert dokularına bağlanmak için adeziv sisteme gereksinim duymaz ancak adeziv sistemler uygulanarak da kullanılabilir (208).

Cention N, çürük önleme kapasitesi, hazırlanması için kısa zamana ihtiyaç duyması, mekanik özelliklerinin yeterli ve dual-cure bir malzeme olması yönüyle diş hekimliği pratiğinde kullanım alanı bulabilecek bir materyaldir (14, 209, 210).

2.8. Demineralizasyon-Remineralizasyon Süreçlerini Değerlendirme Yöntemleri

Günümüzde başlangıç aşamasındaki diş çürüklerinin erken dönemde teşhis edilmesi oldukça önemlidir. Böylece lezyonların geri dönüşü olmayan kavitasyonlar oluşturmadan önce tedavi edilebilmesine olanak sağlanmaktadır. Başlangıç mine çürüklerinin oluşumunda ilk aşama karbonhidratların patojenik bakteriler tarafından fermentasyonu sonucu ortaya çıkan asidik ürünlerin mine dokusunda demineralizasyon meydana getirmesidir. Görsel muayene ile saptanamayan bu aşamaya subklinik aşama denilmektedir. Mineral kaybıyla birlikte takip eden süreçte çürük lezyonu progresiv özellik göstererek klinik aşamaya geçer. Bu aşamada başlangıç çürük lezyonunun teşhis edilebilmesine olanak sağlayan birçok yöntem vardır (29, 211). Görsel ve dokusal muayene yöntemleri olan geleneksel çürük teşhis yöntemlerinin kullanımı başlangıç çürük lezyonlarının tedavilerinde geç kalınmasına sebep olabilmektedir. Günümüz teknolojisi ile geliştirilen ileri teşhis yöntemleri, lezyonları subklinik aşamalarda tespit ederek, minenin remineralizasyonunu sağlayan non-invaziv tedavide kullanılan materyallerin etkinliklerini değerlendirir (211). Geleneksel yöntemlere alternatif olarak lazer floresans, kantitatif ışık etkili floresans, elektriksel iletkenlik ölçüm yöntemi, fiber optik transillüminasyon, alternatif akım impedans spektroskopisi, optik koherens tomografi, ultrasonografi ve mikro bilgisayarlı tomografi örnek olarak gösterilebilmektedir (97, 212). Bu yöntemlerden

bazıları diş dokusunun mineral durumuna ilişkin kantitatif veya yarı kantitatif analiz gerçekleştirirken bazıları da lezyonun derinliğini ya da şiddetini yorumlamaktadır (213-215).

Mikrosertlik testi, taramalı elektron mikroskopisi ve konfokal lazer taramalı mikroskopisi başlangıç çürük lezyonlarını in-vitro olarak değerlendirmek amacıyla en sık kullanılan yöntemlerdir (216). Ayrıca mikro bilgisayarlı tomografi yöntemi de son yıllarda çürük araştırmalarında tercih edilmektedir (217).

2.8.1. Mikrosertlik

Elmas bir uç ile ışık mikroskobu altında test edilecek örnek üzerine belirli bir kuvvetin belirli bir sürede uygulanmasıyla yüzey üzerinde iz oluşturulması ve bu izin derinliğinin değerlendirilmesi ile cismin sertlik değerinin belirlenmesi yöntemidir (218). Başlangıç mine çürüğü lezyonlarının tedavisinde kullanılan ajanların mekanik özelliklerini ve etkinliğini inceleyen çalışmalarda yüzey mikrosertlik ölçüm yöntemi kullanılmaktadır (219, 220). Mikrosertlik ölçme yöntemlerinden Knoop ve Vickers testleri mine gibi kırılğan yüzeyler için daha uygundur (221). Her iki yöntem arasındaki tek fark iz oluşturmada kullanılan uçların şekilleridir (218). Vickers testinde baskı oluşturmak amacıyla tepe açısı 136° , tabanı kare olan piramit şekilli elmas uç kullanılırken, knoop sertlik testinde tepe açısı 172° , tabanı eşkenar dörtgen olan piramit şekilli elmas uç kullanılır. Aynı yük kullanılarak yapılan sertlik ölçümlerinde Vickers ucu, Knoop ile karşılaştırıldığında daha sık izler oluşturmaktadır (221). Demineralizasyon ve remineralizasyonun mine yüzeyinde meydana getirdiği mineral değişikliklerini belirlemede kullanılan mikrosertlik yöntemi, indirekt mineral kaybı ya da kazancını gösterir. Eğer iz uzunluğu artmışsa bu durum dokunun mineral kaybettiğini gösterir. Fakat tam tersi iz büyüklüğü azalmışsa mineral kazandığını gösterir (222). Mine yüzeyindeki mineral depolanmasının kristal karakteri, kimyası ya da mineral kaybının miktarı hakkında herhangi bir bilgi edilememesi bu yöntemin dezavantajları olarak belirtilmektedir (223, 224).

2.8.2. Taramalı Elektron Mikroskobu ve Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), ışık mikroskobundan farklı olarak elektron enerjisini kullanarak nesnelerin 3 boyutlu incelenmesine olanak sağlayan bir cihazdır (225, 226). Görüntüleme gücü, büyütme miktarı, odak derinliği, görüntü ve analizi birleştirme özelliğinin gelişmiş olması gibi avantajlarından dolayı SEM, araştırma ve incelemelerde yaygın olarak kullanılan bir cihazdır. Mikro işlemci ve

bilgisayarın mikroskopla beraber kullanılması cihaza kullanım kolaylığı özelliği sağlamış ve elde edilen veriler bu bağlantı sayesinde daha hızlı görüntülenip depolanabilmektedir (227). SEM analizi, mine yüzeyinin topografik yapısını ve yüzeyde meydana gelen değişikliklerin incelenmesini sağlar (228). Enerji dağılım spektroskopisi (EDS), bir diş örneğindeki mineral miktarını sayısal olarak tahmin etmek için SEM ile birlikte kullanılan mikroanalitik bir tekniktir (103, 229). Sistemin çalışma prensibi, her bir elementin X-ışınları karşısında kendi karakteristik özellikleriyle diğer elementlerden ayrılmasıdır (230). İncelenmek istenen örnek üzerine X ışını gönderilir ve geri absorbe edilen X-ışınlarının karakteristiğini ölçerek, element analizini yapan bir yöntemdir (231, 232). Bu yöntem ile örneklerdeki Ca, P, F ve eser elementlerin birbirleriyle oranlarına ve atomik ağırlık yüzdelere bakılabilir. Böylece remineralizasyon ajanların mine dokusu üzerine olan etkisi değerlendirilebilir (231, 233). Bir numunenin SEM ile yapısal analizi yapılırken, EDS ile de kimyasal özelliği incelenir (103).

2.8.3. Konfokal lazer taramalı mikroskop (CLSM)

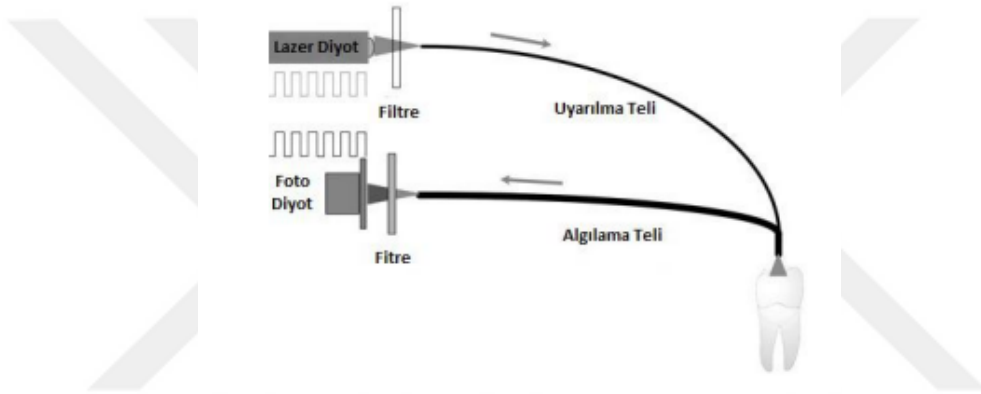
Konfokal lazer taramalı mikroskopunda görüntü almak için odaklanmış monokromatik lazer ışığı kullanılmaktadır. Demineralize mine yüzeyindeki porözitelere florasan boya infiltre edilerek ölçüm yapılmaktadır. Işığın yansıması ve saçılması dikkate alınarak mineral değişiklikleri hakkında bilgi elde edilen bu yöntemde mine lezyonları kolay ve hızlı bir şekilde, kalitatif olarak değerlendirilir (234). Yüksek çözünürlüğe sahip bu mikroskop türünde örneklerin ince kesitler halinde hazırlanması ve kurutulması gibi uygulamaların olmaması hata oluşumunu engeller (234, 235).

2.8.4. Lazer Floresans (DIAGNOdent)

Floresans, yüksek enerjili ışığın emilimine tepki olarak doku içerisinde bulunan moleküllerin hareketiyle ışığın yayılması olayıdır (236). Molekülün absorbe ettiği enerji daha yüksek bir elektronik seviyeye geçer; fakat bu seviyede çok kısa bir süre durabilir. Daha sonra taban enerji seviyesine düşen elektron kazandığı enerjiyi serbest bırakarak floresans meydana getirmektedir (237).

DIAGNOdent (KaVo, Biberach, Almanya), mine ve dentin dokusunda meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyonun sayısal olarak ifade edilebilmesini sağlayan çürük teşhis cihazıdır (238, 239). Kavitasyon oluşmamış başlangıç mine lezyonlarının erken teşhisinde ve gizli dentin çürüklerini tespit etmek

amacıyla üretilmiştir (238, 240). Çürük lezyonun sağlam dokuya göre lazer ışını farklı düzeyde absorbe etmesi ve saçması DIAGNOdent cihazının mekanizmasını oluşturur. Çürüğün diş dokusunda meydana getirdiği değişiklikler, uyarılmış dalga boyunda floresansın daha düşük olmasına neden olur. 655 nm dalga boyundaki kırmızı diyot lazer ışını optik fiber uç aracılığıyla diş yüzeyine iletilir. Diş tarafından absorbe edilen ışın, dokuda pöroziteye uğramış organik moleküller ile etkileşime girerek kızılötesine yakın spektrumda görünmez floresans olarak tekrar yayılır. Yayılan ışık filtreden geçirilerek aynı uçta bulunan farklı fiber demetleri aracılığıyla toplanır ve 0-99 arası sayısal bir değerle ekranda görüntülenir. Cihazda görülen sayısal değerler ile çürük lezyonunun derinliği ve olasılığı arasında doğru orantı vardır (213, 238, 241).



Şekil 2. 4. DIAGNOdent cihazının diş yüzeyine foton göndermesi ve sonrasında geri yansıyan fotonları algılaması (242)

DIAGNOdent'in bazı özellikleri geliştirilerek aynı mekanizma ile çalışan DIAGNOdent Pen cihazı piyasaya sürülmüştür. Yeni cihaz için eskisinden farklı olarak büyük bir monitöre ihtiyaç duyulmamaktadır, kullanımı pratik, hafif ve esnektir. İki farklı ucu bulunan cihazda; konik A ucu fissürlerde ve aproksimal yüzlerde kullanılırken, silindirik şeklindeki geniş B ucu düz yüzeylerde kullanılır (238, 243, 244).

Erken dönemdeki çürük lezyonlarını kısa sürede ve girişimsel işlemler gerektirmeden belirlemesi, dişin mineral içeriğindeki değişimleri kantitatif ölçüm ile tespit ederek göreceliliği ortadan kaldırabilmesi, kullanımı kolay ve çok sayıda gözlemci tarafından tekrarlanabilme özelliğine sahip olması cihazın önemli avantajlarındandır. Plak ve diştaşı varlığı, dişte renklenme ve lekelerin bulunması, dişin hipomineralize olması gibi durumlarda yanlış pozitif değerlerin elde edilmesi ise dezavantajları olarak görülmektedir (245-247).

2.8.5. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)

QLF, dişin otofloresans özelliğinin değerlendirilmesi esasına dayanan, kantitatif ölçüm yapabilen non-invaziv bir tekniktir (248, 249). Diş sert dokularının herhangi bir ışık saçan madde eklemenden doğal floresans göstermesine otofloresans denilmektedir. Çürük dokuda meydana gelen mineral kaybı ışığın saçılmasına neden olduğundan daha az absorpsiyon gösterir ve böylece o bölgenin doğal floresansı azalır. Bu sebeple de QLF ile yapılan incelemelerde demineralize alanlar, sağlam diş dokusundan daha karanlık olarak gözlenmektedir (203). Dişler 488 nm dalga boyuna sahip görünür mavi- yeşil ışığa maruz bırakıldığında diş yüzeyinden saçılan floresans ışığı, cihazın el parçasında bulunan video kameralı modifiye bir ayna ile toplanır. Yüksek geçirgen sarı filtre görüntü alınması sırasında dalga boyu 520 nm'den düşük olan ışıkların sisteme ulaşmasını engeller ve elde edilen veriler bilgisayara aktararak dijital bir görüntü oluşturulur. Sağlam doku ve çürük lezyonu arasındaki floresans farkı bilgisayar programında değerlendirilir (248, 250, 251). Çürük, plak birikimi, diştışı, bakteri aktivitesi, renklenme ve beyazlatma ile ilgili nicel değerlendirme yapılabilmesi, yüksek hassasiyet göstermesi, remineralizasyon-demineralizasyonun takip edilebilmesi sistemin önemli avantajlarıdır (252). Hipomineralize alanların veya anormal anatomik durumların ölçümü yanıltması, klinik muayene olmadan doğru tanının QLF ile konulamaması, pahalı bir sistem olması, kullanımının günlük pratiğe çok uygun olmaması, incelemenin uzun sürmesi, interproksimal lezyonları tespit edememesi ise olumsuz yanlarıdır (253-255). Demineralizasyon sonrası diş dokusunda meydana gelen otofloresan kaybı ile mineral kaybı arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve QLF yöntemi bu ilişkiden yararlanarak özellikle başlangıç mine çürüklerini tespit etmede kullanılmaktadır. Sistemin kantitatif inceleme yapabilmesi, küçük mineral değişimlerinin saptanmasında ve remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirilmesinde başarılı olmasını sağlar (256).

2.8.6. Elektriksel iletkenlik ölçüm yöntemi (ECM)

Sağlıklı ve demineralize diş dokusunun elektriksel iletkenlik farklılığı esasına dayanan ECM ile çürük teşhisi yapılabilmektedir. Diş dokusunun elektriksel iletkenliği kaviteye gözlenmeyen başlangıç mine çürüklerinde bile değişmektedir (240). Sağlam mine dokusu iyi bir iletken değilken, çürük ve demineralize mine dokusu daha fazla tükürük ve elektrolit içerdiği için ölçülebilir bir iletkenlik gösterir. Ayrıca demineralizasyon ilerledikçe poröz yapıya dolan tükürük içerisindeki su ve

iyonların artması ile iletkenlikte artış gözlenir (257). Sağlam dentin dokusu ise yapısında bulunan dentin tübülleri sebebiyle mineye oranla oldukça iyi iletkenliğe sahiptir (258). Günümüzde elektriksel iletkenlik prensibine göre Elektronik Caries Monitör (LODE Diagnostic, Netherlands) cihazı kullanılır (259).

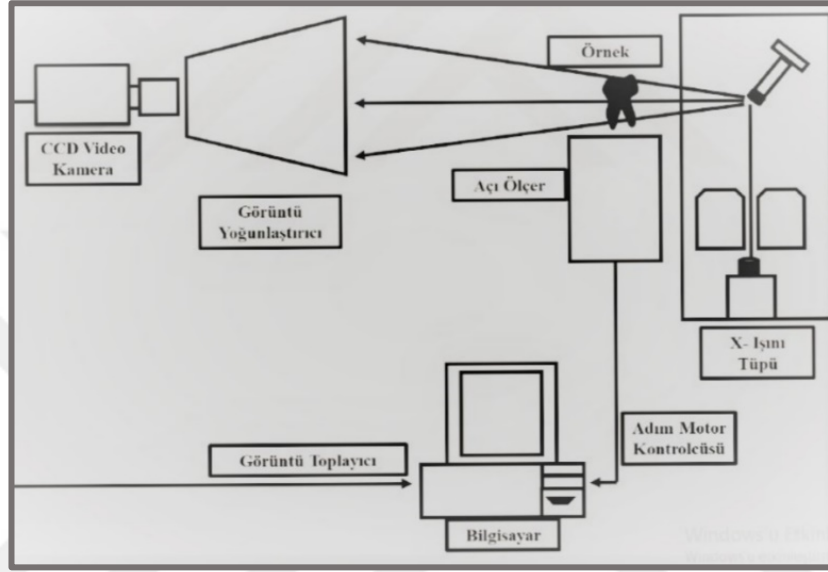
2.8.7. Fiber Optik Transillüminasyon Yöntemi (FOTI)

Sağlıklı diş dokusu ile çürük lezyonunun ışık geçirgenlik farklılığına dayanan, iyonize radyasyon içermeyen, risksiz, minimal invaziv bir yöntemdir (260, 261). Bu sistemde, ışık kaynağından gelen yüksek yoğunluklu beyaz ışık, fiber optik uç yardımıyla dişin bukkal veya lingual yüzeyine uygulanarak çürük teşhis edilebilmektedir (262). Çürük lezyonu sağlıklı diş dokusuna oranla ışığı daha az miktarda geçirdiğinden, demineralize alanlar koyu gölgeler halinde gözükür ve bu şekilde başlangıç çürük lezyonları ayırt edilebilir (260, 261). Mine yüzeyindeki çatlakların değerlendirilmesinde ve ara yüzlerde meydana gelen çürük lezyonlarını tespit etmede başarıyla kullanılmaktadır. FOTI sistemi, ucuz ve hızlı uygulanabilen bir yöntem olmasına rağmen, değerlendirmenin objektif olmaması, görüntünün kaydedilememesi, veri çıktısı alınamaması, tecrübe ve dikkatli inceleme gerektirmesi gibi bazı dezavantajlara sahiptir. FOTI'nin etkinliğini arttırmak ve dezavantajlarını gidermek amacıyla geliştirilen Dijital Fiber-optik Transillüminasyon (DİFOTİ) yönteminde diş görünür ışık kaynağı ile aydınlatılır ve görüntü CCD kamera ile kaydedilir. Görüntüler bilgisayar ekranına aktararak saklanır. Böylece farklı zamanlarda elde edilen aynı dişin görüntüleri arasında karşılaştırma yapılabilir (262).

2.8.8. Mikro Bilgisayarlı Tomografi (Mikro-BT)

Diş hekimliği araştırmalarında radyografik teknikler, invaziv ve yıkıcı olmamaları sebebiyle özel bir avantaja sahiptir (263). Geleneksel radyografide, x-ışını incelenen nesnenin içinden geçer ve 2 boyutlu bir görüntü elde edilir. Eğer, örnek farklı açılardan çok sayıda görüntülenirse, art arda elde edilen görüntüler çeşitli algoritmalar ile programda birleştirilmektedir. Örnekten elde edilen iki boyutlu düzlemsel kesitlerin dijital ortamda üç boyutlu bir görüntü haline çevrilmesine tomografik rekonstrüksiyon olarak adlandırılır (264). Bilgisayarlı tomografi, X-ışınının bilgisayar teknolojisi ile birleşmesi sayesinde herhangi bir kimyasal madde kullanmadan dokuyu 3 boyutlu görüntüleyen ve bu görüntüler üzerinde ölçüm yapılabilen tek sistemdir (265).

Mikro-BT 1980’li yıllarda geliştirilen, mikro-odaklı bir x-ışını kaynağı olan (odak çapı $< 100\mu\text{m}$) yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi sistemidir (266). Mikro-BT cihazı X-ışını tüpü, numuneyi düzenli olarak çeviren bir motor, görüntü yoğunlaştırıcı, üzerine düşen X-ışınlarını görüntü verisine çeviren bir CCD kamera, görüntü toplayıcısı ve tüm bunları kontrol eden bir bilgisayardan oluşmaktadır (264, 267) .



Şekil 2. 5. Micro-BT’nin Şematik Görünümü (268)

Çözünürlük, voksel (hacim elemanı) ile ifade edilir ve Micro-BT sistemi bilgisayarlı tomografiden yaklaşık olarak 1 milyon kat daha küçük voksel boyutuna sahip olduğundan çok daha yüksek çözünürlükte görüntü kalitesi sağlamaktadır. Bilgisayarlı tomografide tarayıcılar 1-2 mm kalınlıkta, Mikro-BT’de ise 5-50 μm kalınlıkta kesitler almaktadır. Örnekten alınan kesit kalınlığının ince olması, yani kesit sayısının fazlalığı örnekten daha fazla bilgi elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Böylece elde edilen görüntünün çözünürlüğü de artar (264, 269). Mikro-BT taramasında görüntüsü istenen örnek kendi ekseninde belirli bir açıyla toplamda 180° veya 360° dönerken kesitsel görüntüler oluşturulur. Örnekten alınan seri kesitsel görüntülerin bir araya getirilerek Nrecon bilgisayar programında rekonstrükte edilmesi ile 3 boyutlu modeller oluşturulur. CTAn bilgisayar programı ile yeniden yapılandırılan örnekler iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) olarak değerlendirilir (264).

Genellikle diş ve kemik gibi sert dokuların kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesinde kullanılan Micro-BT, son yıllarda diş hekimliğinde sıklıkla

kullanılmaya başlanmıştır (270). Yüksek radyasyon nedeniyle in-vivo çalışmalar için kullanımı uygun olmasa da laboratuvar ortamında başlangıç mine çürükleri başta olmak üzere çeşitli diş hekimliği araştırma alanlarında Mikro-BT'den yararlanılmaktadır (217). Mine kalınlığının ölçülmesi, minenin demineralizasyonun ve remineralizasyonun incelenmesi, çürük lezyonlarının teşhisi, kök kanalı morfolojisinin değerlendirilmesi, kraniyofasiyal iskelet gelişiminin incelenmesi, kök çevresi ve implant olgularının değerlendirilmesi ve dişlerin mineral konsantrasyonlarının belirlenmesi gibi birçok konuda yapılan in vitro araştırmalarda kullanılmaktadır (217, 264, 271, 272). Örneğin taranması ve üç boyutlu modelinin oluşturulması için uzun bir süreye gerek duyulması, tekniğin pahalı olması, büyük dosya boyutlarının dijital olarak saklanma gücü yaratması gibi dezavantajları nedeniyle Mikro-BT sistemi az örnekle çalışmaya imkan verebilmektedir. Taranan görüntü ayarlarının değiştirilebilmesi, görüntüler üzerinde birden çok analizin yapılabilmesi, ölçümlerin tekrarlanabilmesi, örnekte ön hazırlık, aşındırma gibi girişimsel bir işlem yapmadan sert dokuların volümetrik olarak incelenebilmesine olanak sağladığından güvenilir sonuçlar oluşturabilen görüntüleme sistemidir (273, 274).

Yapay çürük modellerinde Mikro-BT cihazı remineralizasyonun kalitatif ve kantitatif olarak incelendiği çalışmalarda çürük derinliği, hacmi ve yüzey alanı hesaplamaları gibi temel geometrik parametrelerin ölçümünde kullanılabilmektedir (275, 276). Görüntüleme işlemi numuneye zarar vermeden yapıldığından, aynı numune farklı biyolojik ve mekanik testler için tekrar kullanılabilmektedir (264). Tahribatsız bir yöntem olması, kesit kalınlığının sabit ve kesme cihazı kullanılarak elde edilen kesitlerden çok daha ince olması çürük ve nicel remineralizasyon çalışmaları için umut verici bir potansiyele sahip olduğunu gösterir (263, 277).

3. MATERYAL VE METOT

Alkasit restoratif materyalin ve remineralizasyon ajanlarının başlangıç mine lezyonları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanan bu çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 15.12.2021 tarihli ve 2021-12/18 no'lu etik kurul onayı alınarak başlanmıştır. Çalışma, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Projeler Koordinatörlüğü tarafından DİŞ-2022-289 proje kodu ile desteklenmiştir.

Çalışmamızın örnek hazırlama kısmı ve deney aşamaları Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarında, Micro-BT ölçümleri Kayseri Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Örneklem Büyüklüğünün Belirlenmesi

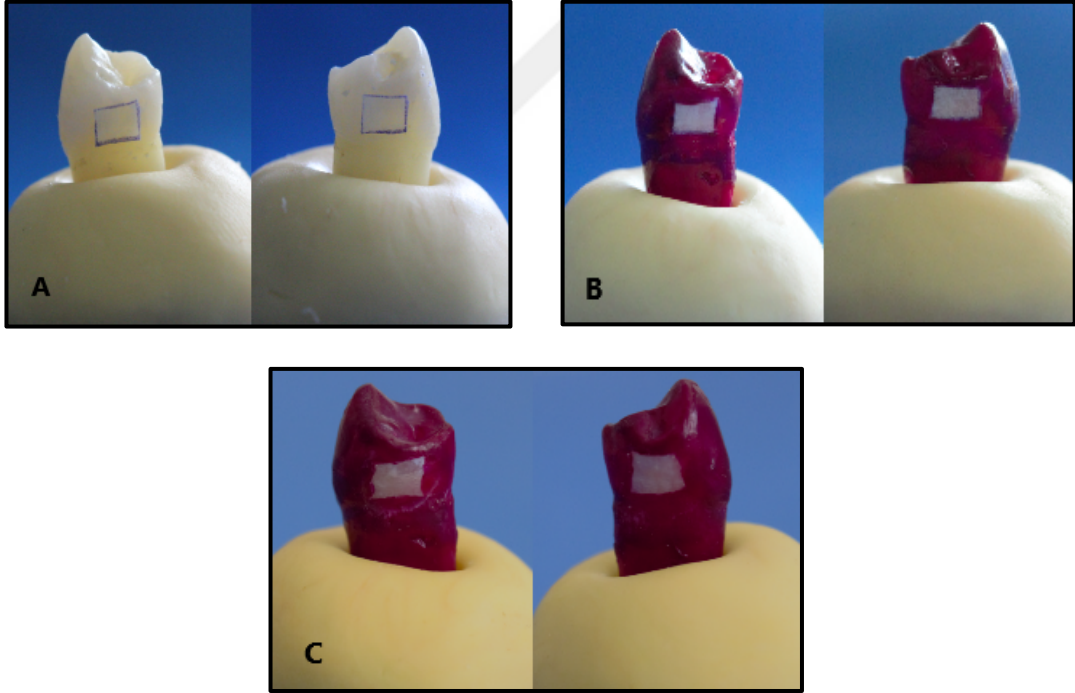
Örneklerin sayısı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na danışılarak belirlenmiştir. Bu çalışmada etki büyüklüğü (f)= 0,60 $\alpha=0,05$ $P(1-\beta)=0,80$ alındığında çalışmanın gücü 0,80599 olarak bulunmuştur ve her bir gruba 7 örnek alınmasına karar verilmiştir.

3.2. Diş Örneklerinin Seçilmesi ve Saklanması

Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda çekim kararı verilmiş daimi küçük azı ve büyük azı dişleri toplandı. Mine yüzeyleri sağlam, çürüksüz, restorasyonsuz, herhangi bir başlangıç çürük lezyonu gözlenmeyen, çekim sırasında hasar görmemiş ve gelişimsel defekt olmayan dişler çalışma için seçildi. Bu kriterleri sağlamayan dişler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada çekilmiş 24 adet daimi küçük azı dişi ve 48 adet daimi büyük azı dişi kullanıldı. Seçilen dişlerin üzerindeki yumuşak doku artıkları periodontal küret ile uzaklaştırıldıktan sonra polisaj fırçası ve pomza ile temizlendi. Dişler deney zamanına kadar dehidrate olmamaları için % 0,1'lik timol içeren distile su içerisinde bekletildi ve su düzenli aralıklarla yenilendi.

3.3. Diş Yüzeyinde Çalışma Alanlarının Hazırlanması

Dişlerin kronları, elmas separe ve klinik piyasemen kullanılarak düşük devirde, su soğutması altında köklerinden ayrıldı. Küçük azı dişlerinin hem mesial ve hem de distal proksimal yüzeyleri deney amaçlı kullanıldı. Pürüzsüz düz bir yüzey elde edebilmek ve örneklerin demineralizasyon aşamasını kolaylaştırmak için flordan zengin en dış tabaka 600 gritlik kağıt zımpara ile aşındırıldı ve ardından örnekler distile su ile yıkandı. Sağlıklı mine yüzeyinde çalışma alanı oluşturabilmek için her bir dişin mesial ve distal proksimal yüzeyine 3 mm x 3 mm boyutunda bir bant yapıştırıldı ve bandın dışında kalan diş yüzeyleri uygulanacak çürük modelinden etkilenmemeleri için aside dayanıklı bir tırnak cilası (Flormar, Nail Enamel, Turkey) ile iki kat kaplandı. Cilanın sertleştirilmesinin ardından yapışkan bant çıkarıldı ve kalıntılar etil alkollü pamuk ile temizlendi. Böylece araştırma ve analizler için 9 mm²lik bir alan oluşturuldu (Şekil 3.1). Örneklerin mesial ve distal yüzeyleri ayrı etiketlenerek dişler 1'den 24'e kadar numaralandırılmıştır. Toplamda hazırlığı yapılan 24 diş örneğinden 42 adet mine yüzeyi elde edildi.



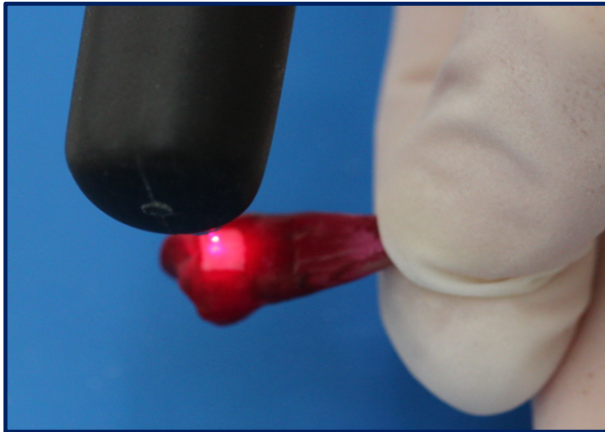
Şekil 3. 1. Örnek üzerinde 3 x 3 mm'lik pencerenin hazırlanması A) 3 x 3 mm'lik etiketin yapıştırılması, B) Etiket dışında kalan diş yüzeyinin aside dirençli tırnak cilası ile boyanması, C) Etiket çıkarıldıktan sonra elde edilen çalışma yüzeyi

3.4. Sağlıklı Mine Yüzeylerinin Lazer Floresans (DIAGNOdent) Ölçümleri

Hazırlanan örneklerin başlangıç diagnodent ölçümlerinde, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı'nda bulunan DIAGNOdent Pen (KaVo, Zürih) cihazı kullanıldı (Şekil 3.2). Cihaza düz yüzeylerde kullanılmak üzere tasarlanmış silindirik safir uç takıldı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda, her ölçüm öncesinde cihazın seramik standardı ile kalibrasyonu sağlanmıştır. Ölçümler yapılmadan önce diş yüzeyleri 5 saniye hava ile kurutuldu. Cihazın uç kısmı baskı olmadan maksimum değer elde edilene kadar dairesel hareket ile yüzeyde gezdirildi. Hatalı değerlendirme yapılmaması için tırnak cilası olan bölgelerden kaçınıldı; tırnak cilası olan bölgelere temas edilmesi halinde cihaz tekrar kalibre edilerek baştan ölçüm yapıldı. Her mine yüzeyi için 3 defa ölçüm yapılmış olup gözlenen diagnodent değerlerinin ortalaması kaydedildi ve böylece deneylerin uygulanacağı her alan için sağlıklı mine floresans değerleri belirlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3. 2. DIAGNOdent™ Pen (KaVo, Germany)



Şekil 3. 3. Sağlam mine yüzeyinin DIAGNOdent PEN ile ölçülmesi

3.5. Deneyde Kullanılan Solüsyonlar

Deneyler için gerekli kimyasal solüsyonlar Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Bölümü Laboratuvarı'nda hazırlandı.

- **Demineralizasyon Solüsyonu**

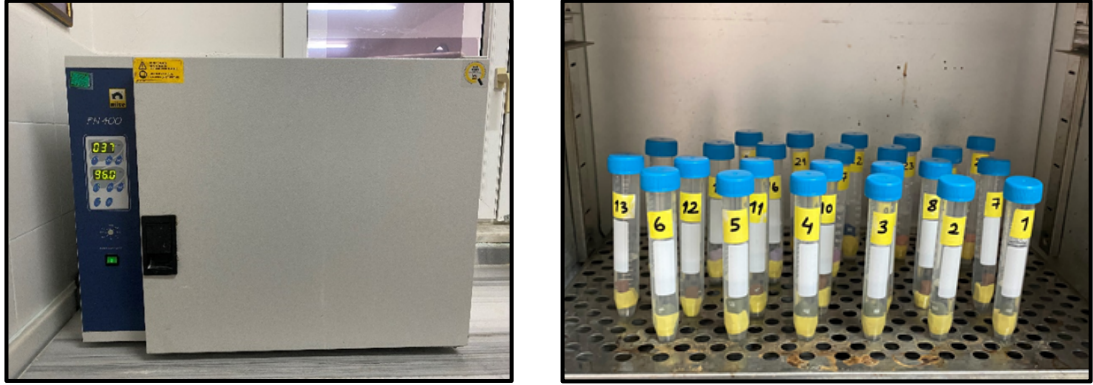
Deneyde kullanılacak olan demineralizasyon solüsyonu; 1 litre distile suyun içerisine 2,2 mmol NaH_2PO_4 (Sodyum Dihidrojen Fosfat), 2,2 mmol CaCl_2 (kalsiyum klorür) ve 50 mmol asetik asit eklenerek oluşturuldu. Elde edilen çözeltinin pH'sı KOH (Potasyum hidroksit) eklenerek 4,4 olacak şekilde ayarlandı ve oda sıcaklığında bekletildi (103).

- **Remineralizasyon Solüsyonu**

Deneyde kullanılacak olan remineralizasyon solüsyonu; 1 litre distile suyun içerisine 1,5 mmol CaCl_2 , 0,9 mmol NaH_2PO_4 , 150 mmol KCL (Potasyum klorür), eklenerek oluşturuldu. Elde edilen çözeltinin pH'sı KOH eklenerek 7,0 olacak şekilde ayarlandı ve oda sıcaklığında bekletildi (103).

3.6.Yapay Başlangıç Çürük Lezyonlarının Oluşturulması

DIAGNOdent ölçümleri sonrası dişlerin mine yüzeylerinde in vitro demineralizasyon modeli kullanılarak yapay çürük oluşturuldu. Yapay başlangıç çürüğü oluşturmak amacıyla 24 adet küçük azı dişi 4 gün boyunca 37°C 'de demineralizasyon solüsyonunda, etüv (FN 400, Nüve, Ankara, TÜRKİYE) içerisinde bekletildi (Şekil 3.4). Her bir örnek üstünü geçecek miktarda demineralizasyon solüsyonu içeren kapaklı numune tüpleri içinde bekletilip, solüsyonlar her gün yenilendi. 4 günün sonunda diş örnekleri distile su ile temizlendi ve örneklerin kurutulması ardından yüzeylerinde opak beyaz lezyon oluşumu gözlemlendi (Şekil 3.5). Demineralize olmuş mine yüzeyleri DIAGNOdent Pen ve Mikro-BT cihazları ile incelenerek değerlendirildi. Bu süreçte örnekler distile su içerisinde oda sıcaklığında bekletildi.



Şekil 3. 4. Demineralizasyon solüsyonu içinde etüvde bekletilen örnekler



Şekil 3. 5. Örneklerin demineralizasyon solüsyonunda bekletilmesi sonrası oluşan opak beyaz lezyonun görünümü

3.7. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Tedavi Uygulamaları

Başlangıç çürük lezyonları oluşturulduktan sonra 42 adet mine yüzeyi remineralizasyon prosedürlerine göre rastgele altı gruba ayrılarak her grup için 7 adet diş yüzeyi elde edildi.

Grup 1: Kontrol

Grup 2: Cention N

Grup 3: Cention N+ Curodont Repair

Grup 4: Curodont Repair

Grup 5: Cention N+ MI vernik

Grup 6: MI vernik

Çalışmada kullanılan materyallerin türü, kimyasal içeriği ve üretici firma bilgileri Tablo 1. 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan Materyaller ve Özellikleri

Materyal	Türü	Kimyasal İçerik	Üretici Firma
Curodont™ Repair	Remineralizasyon ajanı	Oligopeptid P ₁₁ -4, su, trehaloz dihidrat, hidroksipropil metil selüloz	Credentis AG, Windisch, İsviçre
MI Varnish™	Remineralizasyon ajanı	Polivinil asetat (%30-50), etanol (%20-30), hidrojenlenmiş rosin (%10-30), sodyum florür (%1-8), CPP-ACP (%1-5), silikon dioksit (%1-5), tatlandırıcı (çilek/nane aromalı)	GC Corp., Tokyo, Japonya
Cention N	Alkasit Restoratif Materyal	Likit: Dimetakrilatlar (UDMA, Aromatik alifatik UDMA), başlatıcılar, stabilizatörler Toz: Kalsiyum baryum alüminyum florosilikat camı, kalsiyum florosilikat camı, iso-filler, iterbiyum triflorür, başlatıcılar ve boya maddeleri	Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştay

**Şekil 3. 6.** Curodont™ Repair



Şekil 3. 7. MI Varnish™



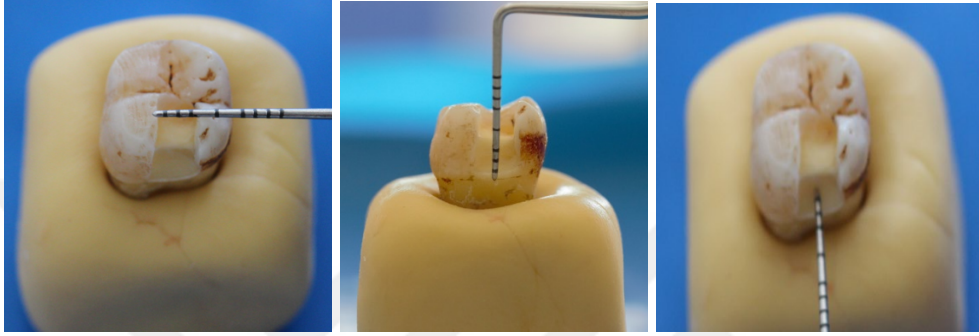
Şekil 3. 8. Cention N alkasit

Grup 1: Kontrol grubu (Molar dişler her iki proksimal yüzeyinde başlangıç mine lezyonu oluşmuş premolar diş ile kotaklı bir şekilde akrilik bloğa gömüldü, restorasyon veya remineralizasyon ajanı uygulanmadı (Şekil 3.9.).)



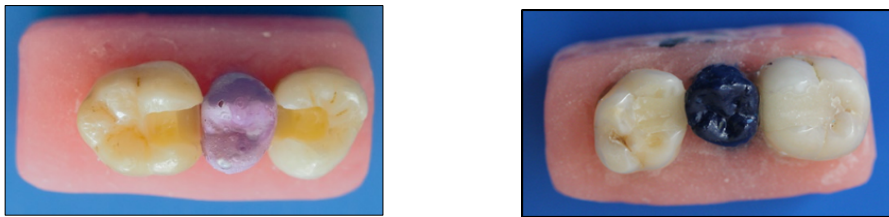
Şekil 3. 9. Kontrol grubu

Grup 2: Molar dişlere 14 numaralı elmas rond ve shoulder frezle su soğutması altında aeratör (KaVo, 506c Türbün, Avustralya) kullanılarak bukko-lingual genişliği 3 mm, okluzal derinliği ve aksiyal duvar yüksekliği 2.5 mm, gingival basamak genişliği 2 mm ve aproksimalde mine-sement sınırının 1 mm üstünde olacak şekilde standart sınıf II kavite preparasyonları yapıldı. Preparasyonların standardizasyonu bir periodontal sond yardımıyla kontrol edildi (Şekil 3.10) ve frezler her 5 preparasyonda bir yenilendi.



Şekil 3. 10. Hazırlanan kavitenin periodontal sond ile ölçümü

Daha sonra molar dişler her iki proksimal yüzeyinde başlangıç mine lezyonu oluşmuş premolar diş ile kontaklı bir şekilde akrilik bloğa gömüldü. Ardından molar dişler Cention N ile restore edildi (Şekil 3.11.). Restorasyonun ideal bir formda olabilmesi için uygun boyutta seçilmiş kontürlü metal matriks bandı (Saddle Tor VM, Moscow, Russia) taşıyıcı yardımıyla kaviteye uygulandı. Cention N, üretici firmanın talimatları doğrultusunda toz ve likiti 1:1 oranında 45-60 sn içerisinde plastik spatül yardımıyla siman camı üzerinde karıştırılıp adeziv uygulanmadan kaviteye yerleştirildi. Düzgün bir yüzey elde etmek için fazla materyal bir el aleti yardımıyla uzaklaştırıldı. Kendiliğinden sertleşme modunda uygulandığından karıştırmaya başlanmasından itibaren 5 dk boyunca sertleşmesi beklendi. Sertleşme süresi tamamlandıktan sonra matriks bandı çıkarıldı. Polisaj lastiği kullanılarak yüzeyi parlatılmıştır.



Şekil 3. 11. Cention N grubu

Grup 3: Molar dişlere grup 2'deki gibi sınıf II kavite preparasyonu yapıldı. Daha sonra molar dişler her iki proksimal yüzeyinde başlangıç mine lezyonu oluşmuş premolar diş ile kontaklı bir şekilde akrilik bloğa gömüldü. Başlangıç mine lezyonlarına Curodont™ Repair solüsyonu uygulanması için öncelikle üretici firmanın talimatları doğrultusunda mine yüzeyi %2' lik sodyum hipoklorit ile 20 saniye muamele edildi. Daha sonra pürüzlendirmek amacıyla 20 saniye %35'lik fosforik asit (K-Etchant Syringe, Kuraray Noritake Dental Inc., Okayama, Japonya) uygulaması yapıldı. Dişler su ile durulandı ve ardından kurutuldu. Güvenlik klipsi çıkarılarak iki silindir birbirine doğru itilerek aplikatör aktifleştirildi. Silindirlerin içerisinden çıkan sünger ile uygulama yapıldı. Solüsyonun yayılması için 5 dakika beklendi. Ardından molar dişler grup 2'deki gibi Cention N ile restore edildi.

Grup 4: Premolar dişin her iki proksimal yüzeyinde oluşmuş başlangıç mine lezyonlarına Curodont™ Repair solüsyonu grup 3'teki gibi uygulanmasının ardından sağlam, restorasyon yapılmamış molar dişler ile kontaklı bir şekilde akrilik bloğa gömüldü.

Grup 5: Molar dişlere grup 2'deki sınıf II kavite preparasyonu yapıldı. Daha sonra molar dişler her iki proksimal yüzeyinde başlangıç mine lezyonu oluşmuş premolar diş ile kontaklı bir şekilde akrilik bloğa gömüldü. Başlangıç mine lezyonlarına MI Varnish™ özel aplikatör fırça yardımı ile ince bir tabaka olacak şekilde üretici firma önerilerine göre uygulandı. Yüzeyde 4 dk bekletildi. Ardından molar dişler grup 2'deki gibi Cention N ile restore edildi.

Grup 6: Premolar dişin her iki proksimal yüzeyinde oluşmuş başlangıç mine lezyonlarına MI Varnish™ grup 5'teki gibi uygulanmasının ardından sağlam, restorasyon yapılmamış molar dişler ile kontaklı bir şekilde akrilik bloğa gömüldü.

3.8. pH Döngüsünün Uygulanması

Hazırlanan akrilik blok örneklerle, Ten Cate ve Duijsters (103) tarafından önerilen pH döngü modeli ağız ortamında gün boyu farklılık gösteren pH değişikliklerini taklit etmek amacıyla uygulandı. Her bir akrilik blok ayrı bir kapaklı numune tüpünde pH döngüsüne sokuldu. Örnekler 10 gün boyunca, vücut ısısını taklit edebilmek amacıyla, 37°C'de etüv içerisinde tutuldu ve gün içerisinde 6 saat demineralizasyon solüsyonunda bekletildikten sonra solüsyondan çıkarılıp distile suyla yıkandı ardından 18 saat remineralizasyon solüsyonunda bekletildi. Solüsyonlar

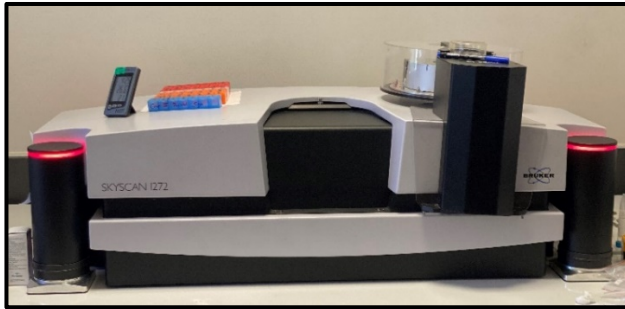
her gün yenilendi. pH döngüsü tamamlandıktan sonra tüm örnekler solüsyondan çıkarılarak distile su ile yıkandı ve küçük azı dişlerinin mine yüzeyleri DIAGNOdent Pen ve Mikro-BT cihazları ile incelenerek değerlendirildi.

3.9. Demineralizasyon ve pH Siklusu Sonrası Lazer Floresans (DIAGNOdent) Ölçümleri

Çalışmada tüm örneklerin mine yüzeylerinde meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyona ilişkin floresans değerleri DIAGNOdent Pen cihazı (KaVo, Almanya) kullanılarak incelendi. Yapay çürük oluşturulması sonrası demineralizasyon floresans değerleri ve pH döngüsü tamamlandıktan sonra remineralizasyon floresans değerleri ölçümü gerçekleştirildi. Her ölçüm öncesinde cihazın seramik standardı ile kalibrasyonu sağlanmıştır. Kalibrasyon işleminden sonra yüzeyleri 5 saniye boyunca hava ile kurutulmuş ve takiben ölçüm işlemi yapılmıştır. Her mine yüzeyi için 3 defa ölçüm yapılmış olup gözlenen diagenodent değerlerinin ortalaması kaydedilmiştir.

3.10. Demineralizasyon ve pH Döngüsü Sonrası Mikro-BT Ölçümleri

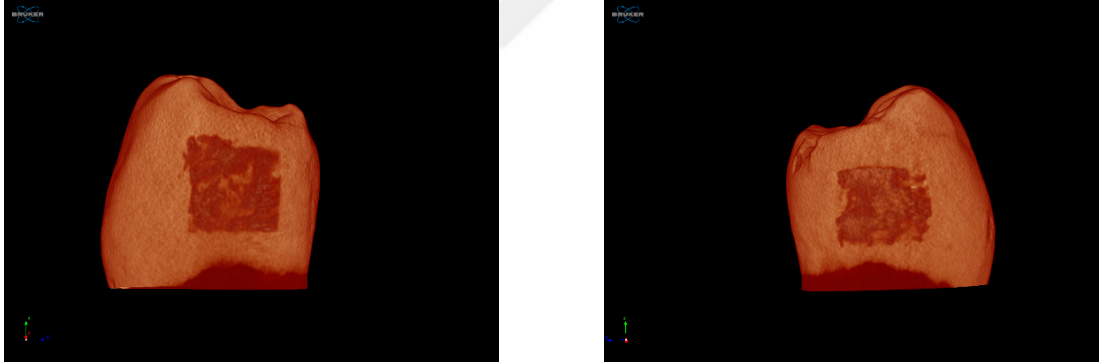
Deneyisel olarak oluşturulan başlangıç lezyonlarının derinlik, hacim ve yüzey alanının ölçülmesi için Mikro-BT yöntemi kullanıldı. Çalışmada demineralizasyon ve pH döngüsü uygulaması sonrası olmak üzere her bir diş örneğinin 2'şer kez taraması SkyScan 1272 bilgisayarlı tomografi cihazı (Bruker, Kontich, Belgium) kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3. 12.).



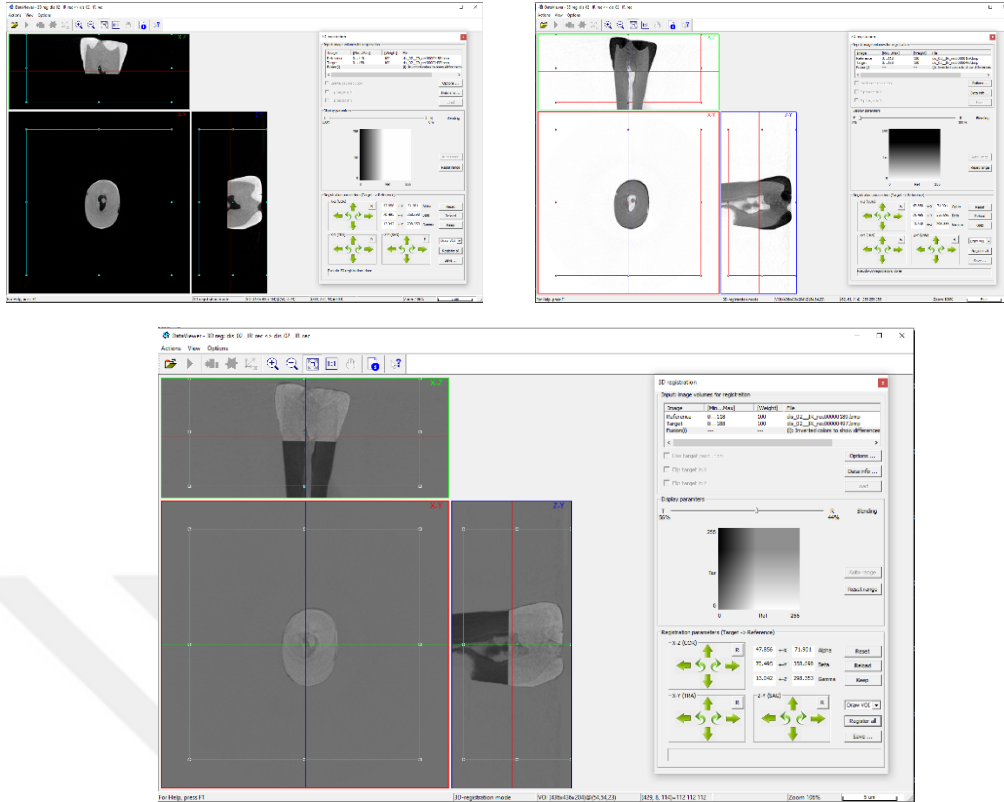
Şekil 3. 12. Çalışmamızda kullanılan Mikro-BT cihazı

Rotasyonel tarama sırasında X ışın tüpünün diş mesafesini değiştirecek ve dişin ekspoz alanının dışına çıkmasına neden olabilecek aksiyel konumlardaki sapmaları önlemek için sabitleme işlemi sırasında örneğin vertikal olarak olabildiğince merkezi, açılanma yapmadan yerleştirilmesine dikkat edilerek tarama işlemine geçildi. Her bir diş örneğinin tarama işlemi 95 kV voltaj, 105 μ A akım, 10 W güç değerlerinde ve 0.11 mm'lik bakır filtre kullanılarak gerçekleştirildi. Kamera piksel büyüklüğü 7.4 μ m,

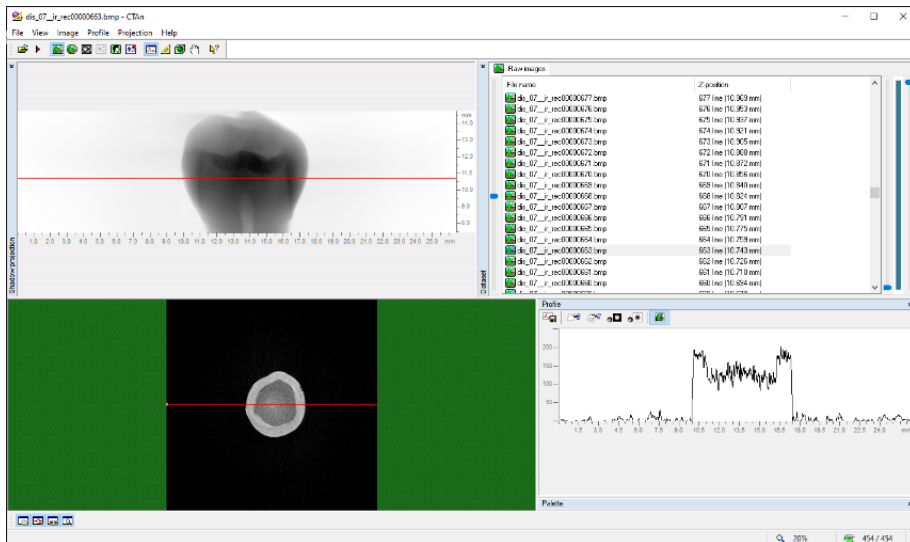
kamera-kaynak mesafesi 272 mm ve obje-kaynak mesafesi 198 mm olarak belirlendi. Taramalar dikey ekseninde 180 ° dönme açısı, 0,6 ° dönme aralığı ve 8200 ms kamera ekspozür zamanı ile gerçekleştirildi. Tarama süresi her bir diş için yaklaşık 130 dakika sürmüştür. Tarama sonrası elde edilen TIFF formatındaki ham görüntüler NRecon (Ver.1.7.4.2) bilgisayar programı ile yeniden oluşturularak yatay kesitler BMP formatında kaydedilmiştir. Her bir kesit görüntüsünün çözünürlüğü 1632 x 1632 piksel ve piksel boyutu 16.2 µm olarak elde edildi. NRecon (Ver 1.7.4.2.) programında 3 birim görüntü yumuşatma, 14 birim halkasal görüntü hatalarının düzeltimi ve X ışını sertleştirme için % 10 düzeltme oranı kullanılarak görüntü kirlilikleri ve radyolojik artefaktlar elimine edildi. Her 2 taramada da elde edilen görüntüler Dataviewer (Ver. 1.5.6.2) programı kullanılarak uzaysal olarak 3 ayrı düzlemde koronal, sagittal ve aksiyal hizalandı. Dataviewer yazılımında hazırlanan görüntüler matematiksel analizlerin yapılabilmesi için CTan (Ver.1.18.4.0 +) programına yüklendi. Örneklerde oluşturulan başlangıç çürük lezyonları ve remineralize alanların görüntülenmesi CTvox (Ver. 3.3.0 r1403) programı ile gerçekleştirilmiştir.



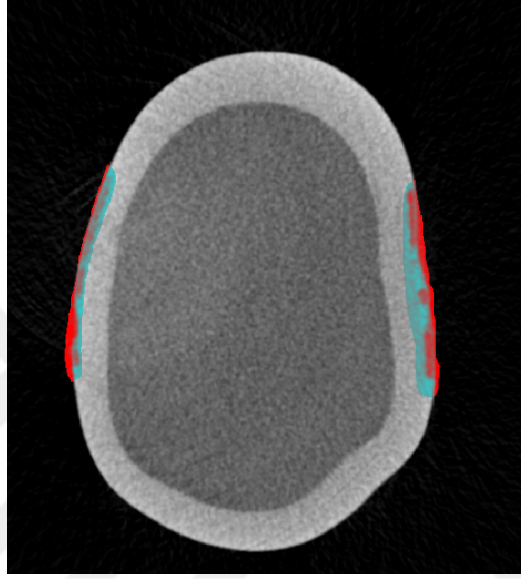
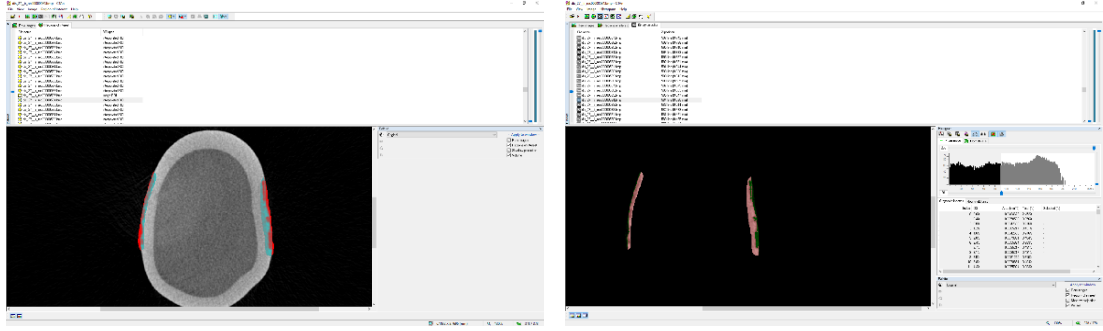
Şekil 3. 13. Oluşturulan başlangıç çürüğünün Micro-BT ile görüntülenmesi



Şekil 3. 14. Taranan görüntülerin DataViewer programı ile uzaysal olarak 3 ayrı düzlemde hizalanması



Şekil 3. 15. Analiz programı CTAn görüntüsü



Şekil 3. 16. Belirlenen çalışma alanının gösterilmesi ve lezyon analizinin yapılması

3.11.İstatiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 22.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde (Shapiro-Wilk) bağımsız ikiden fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken varyans analizi, analiz sonucunda farklılık yapan grup ya da grupları bulmak için Tukey testi, değişik zamanlarda elde edilen ikiden fazla ölçüm karşılaştırılırken tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, analiz sonucunda farklılık yapan ölçüm gruplarını bulmak için Bonferroni testi kullanılmış ve verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında alkasit restoratif materyali (Cention N) ile P₁₁-4 (Curodont Repair) ve CPP-ACFP (MI Varnish) esaslı remineralizasyon ajanlarının remineralizasyon etkinliği daimi dişlerde in vitro koşullarda DIAGNOdent Pen ve Mikro-BT cihazları kullanılarak kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelendi ve aşağıdaki bulgular elde edildi:

4.1. Mikro-BT Analizine İlişkin Bulgular

Çalışmamızda demineralizasyon sonrası ölçülen Micro-BT değerleri T₁ ve remineralizasyon sonrası ölçülen Micro-BT değerleri T₂ olarak ifade edilmektedir.

4.1.1. Derinlik Bulguları

Grupların T₁ ve T₂ lezyon derinliği değerleri Tablo 2 'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Grupların lezyon derinliği değerlerinin karşılaştırılması (mm)

		T ₁	T ₂	
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	p
GRUPLAR	Kontrol	0,162±0,018 ^a	0,155±0,019 ^a	0,001*
	Cention N	0,203±0,030 ^b	0,176±0,040 ^b	0,004*
	Cention N+Curodont Repair	0,183±0,049 ^c	0,125±0,025 ^c	0,006*
	Curodont Repair	0,159±0,022 ^d	0,141±0,028 ^d	0,023*
	Cention N+MI vernik	0,194±0,014 ^e	0,141±0,039 ^e	0,004*
	MI vernik	0,156±0,026 ^f	0,103±0,031 ^f	0,001*

*p<0,05

a,b,c,d,e,f Aynı satırda; aynı üst indis küçük harfler ile gösterilen gruplar arasında fark olan grupları sembolize etmektedir.

Her bir grubun T₁ ve T₂ değerleri karşılaştırıldığında; tüm gruplarda T₂'deki lezyon derinliğine ilişkin olarak elde edilen değer T₁'deki değere göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p<0.05).

4.1.2. Yüzey Alanı Bulguları

Grupların T₁ ve T₂ lezyon yüzey alanı değerleri Tablo 3 'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Grupların lezyon yüzey alanı değerlerinin karşılaştırılması (mm²)

		T ₁	T ₂	
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	p
GRUPLAR	Kontrol	35,614±15,665	35,104±15,086	0,290
	Cention N	21,498±12,006	20,557±11,268	0,084
	Cention N+Curodont Repair	35,718±11,264	33,467±11,020	0,084
	Curodont Repair	25,850±6,702	24,912±5,936	0,139
	Cention N+MI vernik	33,180±12,528	30,679±11,168	0,063
	MI vernik	19,674±5,862 ^a	18,929±5,460 ^a	0,011*

* p<0,05

^a Aynı satırda; aynı üst indis küçük harf ile gösterilen grup arasında farkı sembolize etmektedir.

Her bir grubun T₁ ve T₂ değerleri karşılaştırıldığında; yalnızca MI vernik grubuna ait T₁ ve T₂ değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (p<0.05). İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememekle beraber kontrol hariç diğer gruplarda yüzey alanı değerlerinde azalma gözlemlendi (p>0,05).

4.1.3. Hacim Bulguları

Grupların T₁ ve T₂ lezyon hacmi değerleri Tablo 4 'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Grupların lezyon hacmi değerlerinin karşılaştırılması (mm³)

		T ₁	T ₂	
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	p
GRUPLAR	Kontrol	0,897±0,430	0,895±0,430	0,080
	Cention N	0,708±0,418 ^a	0,610±0,385 ^a	0,001*
	Cention N+Curodont Repair	1,126±0,256 ^b	0,860±0,279 ^b	0,001*
	Curodont Repair	0,680±0,115 ^c	0,627±0,130 ^c	0,012*
	Cention N+MI vernik	1,101±0,427 ^d	0,905±0,358 ^d	0,021*
	MI vernik	0,506±0,149	0,440±0,131	0,066

*p<0,05

^{a,b,c,d} Aynı satırda; aynı üst indis küçük harfler ile gösterilen gruplar arasında fark olan grupları sembolize etmektedir.

Her bir grubun T₁ ve T₂ değerleri karşılaştırıldığında; Cention N, Cention N+Curodont Repair, Curodont Repair, Cention N+MI vernik gruplarına ait T₁ ve T₂ değerleri arasında anlamlı farklılık bulundu (p<0.05).

4.1.4. Grupların Mikro-BT değerlerindeki değişim miktarlarının belirlenmesi ve karşılaştırılması

Grupların Mikro-BT değerlerinde meydana gelen değişim miktarlarına ilişkin bulgular ve istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 5, 6 ve 7' de görülmektedir. T₁ (demineralizasyon sonrası) ile T₂ (remineralizasyon sonrası) lezyon derinliğindeki değişim miktarı ΔD, lezyon alanı değişim miktarı ΔA, lezyon hacmindeki değişim miktarı ΔH olarak ifade edilmektedir.

4.1.4.1. Grupların Lezyon Derinliği Değişim Miktarlarının Karşılaştırılması

Tablo 5. Grupların ΔD değerlerinin karşılaştırılması (mm)

	Gruplar	N	Ortalama $\pm$ SS	Min.	Max.	p
ΔD	Kontrol	7	0,007 $\pm$ 0,003 ^{a,b,c}	0,001	0,010	0,00*
	Cention N	7	0,026 $\pm$ 0,015	0,008	0,045	
	Cention N+Curodont Repair	7	0,057 $\pm$ 0,036 ^{a,d}	0,017	0,117	
	Curodont Repair	7	0,017 $\pm$ 0,015 ^d	0,001	0,041	
	Cention N+MI vernik	7	0,052 $\pm$ 0,030 ^b	0,026	0,113	
	MI vernik	7	0,053 $\pm$ 0,022 ^c	0,009	0,082	

* Dikey değerlendirmede aynı küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir ($p<0,05$).

Remineralizasyon sonrası ΔD değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Cention N+Curodont Repair, Cention N+MI vernik ve MI vernik gruplarındaki ΔD değeri (sırasıyla ortalama: 0,057 $\pm$ 0,036; 0,052 $\pm$ 0,030; 0,053 $\pm$ 0,022) kontrol grubuna göre (ortalama: 0,007 $\pm$ 0,003) anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$). Cention N+Curodont Repair grubunun ΔD değeri (ortalama: 0,057 $\pm$ 0,036), Curodont Repair grubuna göre (0,017 $\pm$ 0,015) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.1.4.2. Grupların Lezyon Alanı Değişim Miktarlarının Karşılaştırılması

Tablo 6. Grupların ΔA değerlerinin karşılaştırılması (mm²)

	Gruplar	N	Ortalama $\pm$ SS	Min.	Max.	p
ΔA	Kontrol	7	0,509 $\pm$ 1,161	-1,603	1,567	0,258
	Cention N	7	0,941 $\pm$ 1,203	0,036	3,461	
	Cention N+Curodont Repair	7	2,251 $\pm$ 2,832	0,037	8,240	
	Curodont Repair	7	0,938 $\pm$ 1,456	0,006	3,958	
	Cention N+MI vernik	7	2,500 $\pm$ 2,901	0,072	8,471	
	MI vernik	7	0,744 $\pm$ 0,543	0,162	1,470	

$p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Remineralizasyon sonrası ΔA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte; ($p>0,05$) en yüksek lezyon alanı değişim değeri Cention N+MI vernik (ortalama: 2,500 $\pm$ 2,901) takiben Cention N+Curodont

Repair (ortalama:2,251±2,832) gruplarında, yüzey alanında en az değişim ise kontrol grubunda (ortalama: 0,509±1,161) saptandı.

4.1.4.3. Grupların Lezyon Hacmi Değişim Miktarlarının Karşılaştırılması

Tablo 7.Grupların ΔH değerlerinin karşılaştırılması (mm³)

	Gruplar	N	Ortalama±SS	Min.	Max.	p
ΔH	Kontrol	7	0,002±0,002 ^a	-0,002	0,006	0,003*
	Cention N	7	0,097±0,043	0,032	0,171	
	Cention N+Curodont Repair	7	0,266±0,235 ^{a,b}	0,073	0,776	
	Curodont Repair	7	0,052±0,039 ^b	0,016	0,130	
	Cention N+MI vernik	7	0,196±0,167	0,034	0,492	
	MI vernik	7	0,066±0,078	0,014	0,216	

* Dikey değerlendirmede aynı küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir (p<0,05).

Remineralizasyon sonrası ΔH değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Cention N+Curodont Repair grubundaki (ortalama: 0,266±0,235) ΔH değeri kontrol (ortalama:0,002±0,002) ve Curodont Repair (ortalama: 0,052±0,039) grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,05). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

4.2. Lazer Floresans (DIAGNOdent) Analizine İlişkin Bulgular

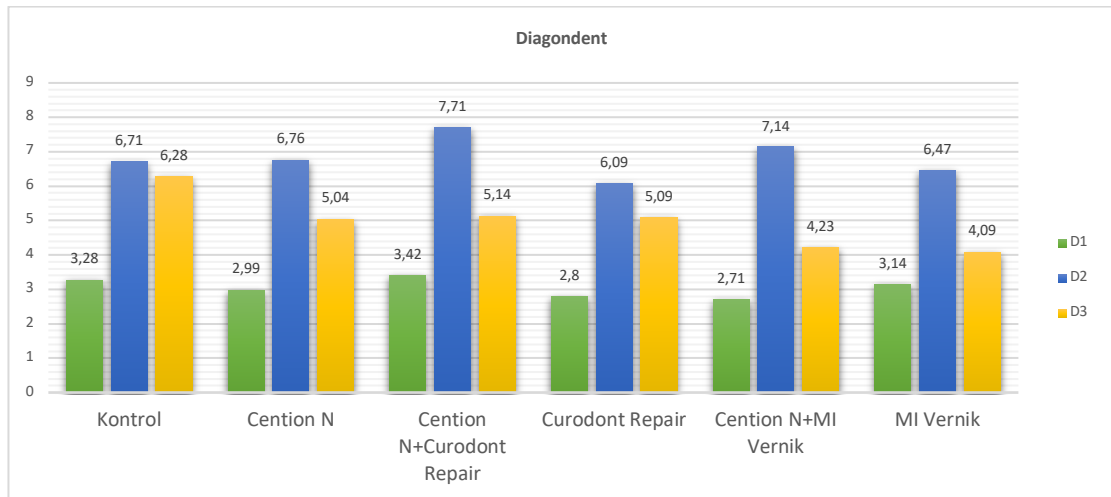
Çalışmamızda mine yüzeyine hiçbir işlem yapılmadan önce (D₁), demineralizasyon sonrası (D₂) ve remineralizasyon sonrası (D₃) olmak üzere DIAGNOdent PEN cihazı kullanılarak örneklerden 3 defa ölçüm yapılmıştır.

Tablo 8. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası DIAGNOdent değerleri

	D ₁	D ₂	D ₃	
Gruplar	Ortalama± SS	Ortalama± SS	Ortalama± SS	P
Kontrol	3,28± 0,82	6,71± 0,95	6,28± 1,02	0,001*
Cention N	2,99± 1,30	6,76 ±1,14	5,04± 1,57	0,001*
Cention N+Curodont Repair	3,42± 1,11	7,71± 1,87	5,14± 1,13	0,001*
Curodont Repair	2,80± 0,89	6,09± 1,03	5,09± 0,68	0,001*
Cention N+MI vernik	2,71± 0,52	7,14± 2,25	4,23± 1,48	0,001*
MI vernik	3,14± 0,54	6,47± 1,35	4,09± 0,63	0,002*

*p<0,05

Tüm grupların başlangıç değerleri (D₁) ve demineralizasyon sonrası (D₂) Diagnodent değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir (p<0,05). Demineralizasyon sonrası DIAGNOdent değerlerinin başlangıç değerlerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Kontrol grubu hariç tüm grupların demineralizasyon sonrası (D₂) ve remineralizasyon sonrası (D₃) DIAGNOdent değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir (p<0,05). Remineralizasyon sonrası DIAGNOdent değerlerinin demineralizasyon sonrası değerlere göre daha düşük olduğu görülmektedir.



Şekil 4. 1. Grupların D₁, D₂ ve D₃ aşamalarındaki DIAGNOdent değerlerinin grafiksel gösterim

Demineralizasyon ile remineralizasyon değerleri arasındaki değişim miktarı hesaplanarak ‘ ΔDP ’ şeklinde ifade edilmiştir.

Tablo 9. Grupların DIAGNOdent ΔDP Değerleri

	Gruplar	Ortalama $\pm$ SS	P
ΔDP	Kontrol ^{a,b,c}	0,42 $\pm$ 0,37	0,001*
	Cention N	1,71 $\pm$ 0,86	
	Cention N+Curodont Repair ^{a,d}	2,57 $\pm$ 0,95	
	Curodont Repair ^{d,e}	1,00 $\pm$ 0,54	
	Cention N+MI vernik ^{b,e}	2,90 $\pm$ 1,18	
	MI vernik ^c	2,38 $\pm$ 1,35	

* Dikey değerlendirmede aynı küçük harfler gruplar arası farklılığı göstermektedir ($p<0,05$).

Diagnodent ΔDP değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Cention N+Curodont Repair, Cention N+MI vernik ve MI vernik gruplarındaki ΔDP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Cention N+Curodont Repair ve Cention N+MI vernik gruplarındaki ΔDP değerleri Curodont Repair grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

Diş çürüğü, karyojenik bakterilerin fermente olabilen karbonhidratları metabolize etmesi sonucu oluşan asitlerin, diş sert dokularında demineralizasyona neden olmasıyla gelişen multifaktöriyel, enfeksiyöz bir sert doku hastalığıdır (29). Çürüğün sıklıkla görüldüğü yerler; pit ve fissürler, arayüz bölgeleri, kök yüzeyleridir. Özellikle arayüz çürükleri her yaş grubunda sıklıkla görülmektedir (278). Dişlerin proksimal yüzeyleri tükürük akışından, çiğneme fonksiyonundan, dil ve yanak hareketlerinden nispeten daha az etkilendiği için plak temizliği daha zordur. Bu nedenle proksimal alanlarda çürüğün ilerlemesi hızlı olur (279). Ayrıca ilerlemiş arayüz çürüğü yan dişi de enfekte edip çürük oluşturma eğilimindedir. Kavitasyon oluşmuş dişi sağlıklı bir biçimde restore etmek kadar komşu yan dişi de korumak gereklidir (280). Toplumun çürük hakkında bilinçlendirilmesi, koruyucu önlemlerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasına yönelik uygulamalara rağmen diş çürüğü, önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (45). Bu sebeple günümüzde pek çok koruyucu ve tedavi edici yöntem geliştirilmektedir (63).

Ağız ortamındaki demineralizasyon-remineralizasyon dengesi demineralizasyon lehine bozulduğunda mine yapısında bulunan Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonları çözünerek uzaklaşır ve çürük oluşmaya başlar (9). Klinik olarak “beyaz nokta lezyonları” olarak adlandırılan başlangıç mine çürükleri, diş çürüğü oluşumunun ilk safhasıdır ve henüz yüzeyde bir bozulma oluşmadığı için demineralizasyon sürecinde kaybedilen minerallerin yerine konulması mümkün olmaktadır (94). Kavitasyon oluşmadan önce patolojik faktörlerin azaltılarak koruyucu uygulamaların artırılması demineralizasyon-remineralizasyon döngüsünü remineralizasyon yönüne çevirir ve mine yüzeyinden çözünmüş Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonları lezyon yüzeyine çökerek yüzey sertliğinin artmasını sağlayabilmektedir. Bu durum remineralizasyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır (63).

Günümüzde başlangıç aşamasındaki mine çürüğünün geleneksel restoratif yöntemler kullanılarak tedavi edilmesi yaklaşımı, yerini lezyonların remineralize edilerek düzenli aralıklarla takip edilmesi prensibine dayanan minimal invaziv tedavi modeline bırakmıştır. Minimal invaziv diş hekimliği, çürüğün ilerlemesini önlemeyi ve diş dokusunun korunmasını hedeflemektedir (199). Girişimsel işlemler dişlerin restorasyon döngüsüne girerek ömürlerinin kısalmasına sebep olur (281). Farklı içeriklere sahip remineralize edici ajanlar ve farklı uygulama yöntemleri geliştirilerek

çürük oluşumunun ve ilerlemesinin önüne geçilmesi hedeflenmektedir (172, 282, 283). Başlangıç mine çürüğü lezyonlarının remineralizasyonu amacıyla macunlar, kremler, vernikler, jeller, solüsyonlar ve restoratif materyaller kullanılmaktadır (284).

Cention N, kompozit rezinlerin alt grubu olan alkasit özellik gösteren biyoaktif içeriğe sahip materyaldir. İçerisinde bulunan alkalın doldurucular asit atakları karşısında hidroksil iyonları açığa çıkarıp pH değerini düzenleyerek demineralizasyonu önleyebilmektedir (14). Cention N'nin yapısında bulunan dört farklı doldurucu türünden üçü florürle zenginleştirilmiştir. İterbiyum triflorür, kalsiyum baryum alüminyum florosilikat cam ve kalsiyum florosilikat (alkalin) cam gibi florür içeren inorganik doldurucuların varlığı, yüksek miktarda florür salınmasında etkilidir (285). Alkalın cam doldurucular sertleşmiş materyalin ağırlıkça %24,6'sını oluşturur ve bu yüzden geleneksel cam iyonomerlere göre önemli düzeyde florür iyonları açığa çıkardığı bildirilmiştir (14). Bir biyomateryalin remineralizasyon etkinliğini belirleyen en önemli özelliği iyon salınımı yapabilmesi olarak belirtilmektedir (286). 3 farklı biyoaktif materyalin (Cention N, Fuji II LC, Activa BioActive) fosfat iyonu salınımı ve alkalileştirme potansiyelinin değerlendirildiği bir araştırmada biyoaktif bileşiklerin, fosfat iyonu salınımını sağlamak için umut verici olduğu ve zamanla remineralizasyon üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilecekleri ifade edilmiştir (287). Çınar ve Eren (288) Cention N kullanılarak yapılan restorasyonların ortamın pH'ını arttırdığını ve buna bağlı olarak da demineralizasyon sürecini yavaşlatarak diş yapısı üzerinde koruyucu bir etki gösterebileceklerini bildirmişlerdir.

Cention N'in fiziksel ve mekanik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır ancak materyalin komşu dişin ara yüzünde görülen başlangıç çürük lezyonları üzerindeki remineralize edici etkisinin değerlendirildiği tek bir çalışma olup kullanılan yöntem mevcut çalışmadan farklıdır (14, 16). Araştırmamız, alkasit materyal ile yapılan restorasyonun komşu dişin proksimalindeki başlangıç çürüğünün remineralizasyonuna etkisinin Micro-BT kullanılarak analiz edildiği, bilinen ilk in vitro çalışmadır. Mevcut araştırmada alkasit materyalin remineralizasyon potansiyelini karşılaştırmak amacı ile daha önce pek çok çalışmada etkinliği gösterilmiş P11-4 (Curodont™ Repair) solüsyonu (289, 290) ve CPP-ACFP içerikli MI Varnish™ (291, 292) hem tek başlarına hem de alkasit ile kombine kullanılmıştır.

Gupta ve ark. (293) Cention N'in kendi kendine sertleşme (self-cure) modunun, ışıkla sertleşme (light-cure) moduna göre daha fazla florür iyonu salınımı

ve asidik pH'ta daha yüksek alkalileştirme potansiyeli gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu sebeple çalışmamızda Cention N self-cure modunda uygulanmıştır.

Başlangıç çürük lezyonlarının önlenmesi ve tedavi edilmesi için kullanılan materyallerin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların in vivo, in situ ve in vitro koşullarda yapıldığı görülmektedir (8). İn vivo ve in situ koşullarda yapılan çalışmalarda ajanların etkinliklerini daha kesin ve gerçekçi şekilde belirleme şansı olmasına rağmen, hasta kooperasyonu, bireye bağlı değişkenler, etik problemler ve çalışma süresinin uzun olması gibi dezavantajlara sahiptir. İn vitro çalışmalarda ise yapay olarak ağız ortamını mümkün olduğunca taklit eden koşullar oluşturularak sonucu etkileyecek değişkenler en aza indirgenebilmekte ve standardizasyon sağlanabilmektedir. İn vitro çalışmalar hekimlere, materyaller ve tedavi prosedürleri hakkında bilgi sahibi olmayı ve tedavilerini bu bilgiler ışığında planlayabilme olanağı sağlamaktadır (294, 295). Bu sebeple çalışmamız in vitro koşullarda yapılmıştır.

Araştırmalarda kullanılacak çekilmiş dişlerin, deney zamanına kadar dehidrate olmalarını engellemek için çeşitli solüsyonlar içerisinde bekletilmesi gerekmektedir. Bu amaçla timol, etanol, sodyum hipoklorit, kloramin, formaldehit, glutaraldehit gibi antimikrobiyal kimyasal ajanların serum fizyolojik veya distile su içerisine ilave edilmesiyle solüsyonlar hazırlanabilmektedir (296, 297). Kullanılan saklama solüsyonu hem antibakteriyel özelliğe sahip olmalı hem de çalışmanın sonucunu etkilememelidir (296). Moura ve ark'nın yaptığı çalışmada formaldehit solüsyonunun minenin demineralizasyona olan direncini arttırabildiği, timolün ise herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (298). Fejerskov ve ark. %0.1'lik timol içeren saklama solüsyonunun, yapay çürük lezyonunun histolojik yapısına zarar vermeden antimikrobiyal etki gösterdiğini bildirmişlerdir (299). Bu bilgiler ışığında araştırmamızda kullandığımız çekilmiş dişler deney zamanına kadar %0,1 timol içeren distile su içerisinde bekletilmiştir.

Çürük önleyici sistemlerin demineralizasyon-remineralizasyon sürecine etkilerinin incelenebilmesi için öncelikle doğal çürük yapısına benzer yapay başlangıç çürük lezyonlarının laboratuvar koşulları altında oluşturulması gerekmektedir (300). Asit tampon çözeltileri kullanılarak oluşturulan yapay çürük lezyonlarında, lezyon tabakasının doğal başlangıç çürük lezyonu ile benzer morfolojik yapıda olması için demineralizasyonun kontrollü ve yavaş yapılması gerekmektedir (301).

Doğal başlangıç mine lezyonlarının derinliği ortalama 150-200 μ m'dir. pH'ı 4,5-5 olan demineralizasyon solüsyonunda 4-6 gün bekletilerek mine yüzeylerinde

yaklaşık 150 µm derinliğinde lezyon oluştuğu tespit edilmiştir (302). Üstün ve aktören (290) demineralizasyon solüsyonu içerisinde 3 gün beklettikleri örneklerde Mikro-BT taramasında 120-132 µm derinliğinde lezyonlar elde etmişlerdir. Kumar ve ark.(303) yaptıkları çalışmada örnekleri pH'ı 4,4 olan asetik asit içerikli demineralizasyon solüsyonunda 4 gün boyunca bekletmişler ve 120–200 µm derinliğinde yapay çürük lezyonları oluşturmuşlardır. Salman ve ark.(292) ise aynı demineralizasyon protokolünü uygulayarak ortalama 247 µm derinliğinde lezyon oluşturmuştur. Bu kriterler göz önünde bulundurularak çalışmamızda dişler 4 gün boyunca pH'ı 4,4 olan demineralizasyon solüsyonu içerisinde bekletilmiştir. Yapay çürük lezyonu oluşturulan tüm dişlerde, mine yüzeylerinin opak beyaz bir yapıya dönüştüğü izlenmiştir. Micro-BT analizleri sonucunda, örneklerdeki yapay başlangıç mine çürüğü derinliğinin 123-285 µm değerleri arasında olduğu belirlenmiştir.

Ağız ortamını taklit etmeyi amaçlayan in vitro çalışmalarda, pH değişimlerinin gerçeğe yakın olarak deneylere yansıtılabilmesi ve bunun sonucunda daha gerçekçi verilerin elde edilebilmesi amacıyla demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonların farklı sürelerde kullanıldığı pH siklus modelleri uygulanmaktadır (103, 304, 305). Bu yöntemin mine lezyonlarının ilerlemesini incelemek ve mineral değişikliklerini değerlendirmek için başarılı olduğu belirtilmiştir (103, 306, 307). Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının uygulama süreleri araştırmanın odak noktasına göre değişkenlik gösterebilmektedir. Araştırmanın odağı uygulanan ajanların remineralizasyon üzerine etkisi ise örneklerin remineralizasyon solüsyonunda daha uzun süre tutulması ve pH'nın yüksek olması gerektiği belirtilmiştir (96). Ayrıca ağız ortamına benzer şartların oluşturulması ve sıcaklık artışının mine tabakasındaki difüzyon hızını arttırmasından dolayı birçok demineralizasyon-remineralizasyon çalışması 37°C'de yürütülmektedir (308). Bunlar dikkate alındığında çalışmamızda, demineralizasyon ve pH döngüsü sürecinde her örnek kendi numune kabında olacak şekilde 37°C etüv içerisinde bekletilmiştir.

pH döngüsünde en uygun remineralizasyon solüsyonu yapay tükürük olarak görülsede dayanıklı olmayışı ve kontaminasyon riski sebebiyle benzer özelliklere sahip remineralizasyon solüsyonu formüllerinin kullanılması önerilmiştir (309, 310). Remineralizasyon solüsyonunun tükürüğün özelliklerini taklit etmesi için pH değerinin 6,8-7,0 arasında olması gerektiği bildirilmiştir (311). Bu esaslar göz önüne alınarak, çalışmamızda pek çok araştırmacı tarafından kullanılan pH'sı 7 olan remineralizasyon solüsyonu hazırlanmıştır (103, 303, 311-315). Örnekler üzerinde

yapay başlangıç çürüğü oluşturmak üzere kullanılan solüsyon, aynı zamanda pH döngüsünde demineralizasyon solüsyonu olarak kullanılmıştır. Remineralizasyon araştırmalarında kullanılan solüsyonların içeriği kadar uygulama süreleri de önemlidir. Bizim de çalışmamızda kullandığımız Ten Cate ve Duijsters'ın geliştirdikleri pH döngü modelinin (103) ağız ortamı koşullarını ve başlangıç lezyonunun ağız ortamındaki sürecini gerçeğe yakın bir şekilde taklit ettiği düşünülmekte ve pek çok araştırmada kullanılmaktadır (303, 312-314). Bu modelde süt dişlerine 7 gün daimi dişlere ise 10 gün süreyle pH döngüsü uygulaması önerilmektedir. pH döngü süresini kısaltmak doğal demineralizasyon-remineralizasyon sürecini oluşturmada yetersiz kalabilmekte daha uzun süreli uygulamalarda ise lezyonların erozyona uğradığı ve derinlik/alan detaylarının ayırt edilemediği düşünülmektedir (103).

In vitro demineralizasyon ve remineralizasyon çalışmalarında, tüm yıkama işlemleri distile su kullanılarak yapılmaktadır (316, 317). Böylece mine yapısında herhangi bir iyon geçişi veya iyon değişiminin önüne geçilmektedir. Çalışmamızda da mine yapısında herhangi bir iyon değişimi meydana gelmemesi için örnekler distile su ile yıkanmıştır.

Çalışmalarda yavaş salınım yapan vernik formundaki remineralizasyon ajanlarının tek seferlik uygulanmasının başarılı sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir (318, 319). Bu çalışmada da, oluşturulan yapay mine lezyonları üzerine Curodont Repair ve MI vernik hem literatür doğrultusunda hem çalışmanın prosedürü gereği yalnızca 1 defa uygulanmıştır.

Diş yüzeyindeki başlangıç çürüklerinin takibinde derinlik, alan ve mineral kaybı gibi lezyon parametrelerinin sayısal olarak hesaplanması bu tip lezyonların objektif değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (254).

Shi ve ark. (320) yaptıkları çalışmada düz yüzeydeki lezyonların tespitinde DIAGNOdent ölçümü ile mikroradyografik-histopatolojik yöntemleri kıyaslamışlar ve lezyonların saptanmasında DIAGNOdent'in etkin bir cihaz olduğunu bildirmişlerdir. Moriyama ve ark. (321) floresans prensibine dayanan yöntemleri değerlendirdikleri çalışmada, DIAGNOdent'in düz yüzeylerde demineralizasyon ve remineralizasyonu belirlemede etkili olduğunu saptamışlardır. Proksimal çürüklerin teşhisinde DIAGNOdent ile dijital bitewing radyografinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, DIAGNOdent cihazının kavite oluşmuş veya oluşmamış çürükler üzerinde tanısal doğruluğunun önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (322).

Patil ve ark. (323), Jayarajan ve ark. (324) ve Taranath ve ark. (325) yapay mine lezyonu oluşturularak çeşitli ajanların remineralizasyon etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, lezyonda meydana gelen değişimleri DIAGNOdent kullanarak analiz etmişlerdir. Araştırmacılar in vitro çalışmalarda, demineralizasyon ve remineralizasyon sürecinin takip edilmesinde DIAGNOdent'in etkili bir şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Başarılı ve kullanımı kolay bir yöntem olması nedeniyle bizim çalışmamızda da remineralize edici ajanların etkinliğinin değerlendirilmesinde lazer floresans cihazı olan DIAGNOdent Pen tercih edilmiştir.

Çalışmamızda DIAGNOdent ölçümlerinde üretici firma önerileri doğrultusunda en büyük değer dikkate alınmış ve lezyonlar Castilho ve ark. (326) yaptığı sınıflama sistemine göre incelenerek zaman içinde ilerleme veya gerileme durumları ifade edilmiştir. Her bir örneğin başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası olmak üzere 3 farklı aşamada DIAGNOdent değeri ölçülmüştür. Castilho ve ark. (326) cihazın ekranında okunan 0-5 arası değerleri sağlıklı mine yüzeyi, 6-14 arası değerleri minenin dış yüzeyinde demineralizasyon, 15-20 arası değerleri ise minenin iç yüzeyinde demineralizasyon olarak ifade etmişlerdir. Çalışmamızda remineralizasyon sonrası yapılan ölçümde beyaz nokta lezyonunun yüzeyinden elde edilen sayısal değerde azalma olması lezyon yapısında iyileşme meydana gelmesi olarak kabul edilmiştir.

Mikro-BT, örneğe herhangi bir zarar vermeden aynı lezyon üzerindeki demineralizasyon ve remineralizasyon sürecindeki değişimleri ölçebilmekte ve diş yapılarını üç boyutlu olarak görüntüleyebilmektedir (290, 327). Özkan ve ark. (217) Mikro-BT' nin altın standart kabul edilen histolojik incelemeyle yüksek korelasyon gösterdiğini ve çürük tespitinde histolojik kesit yöntemine alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Mikro-BT yönteminin dezavantajları ise her bir örneğin taranması, yapılandırması ve analizi için uzun bir zamana ihtiyaç duyulması ve yüksek maliyetli olmasıdır (327).

Literatürde demineralizasyon ve remineralizasyonu incelemek için Mikro-BT yönteminin kullanıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda başlangıç mine lezyonlarının incelenmesinde Mikro-BT cihazının yeterli olduğu bildirilmiştir (271, 290, 327, 328). Bizim çalışmamızda da in vitro olarak çürük oluşturulması ve remineralizasyon sonrası olmak üzere lezyondaki derinlik, alan ve hacim değişimlerinin analizleri için Micro-BT cihazı kullanılmıştır.

Araştırmamızda DIAGNOdent ile yapılan değerlendirilme sonrası örneklerin başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası değerlerini grup içi karşılaştırdığımızda; demineralizasyon sonrası DIAGNOdent değerleri başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum başlangıç mine lezyonu oluşturma hedefimize ulaştığımızı göstermektedir. Grupların başlangıç demineralizasyon değerleri farklı olduğundan grupların karşılaştırılmasında Δ (delta) değerleri hesaplanarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Buna göre pH döngüsü sonrası bütün deney gruplarında remineralizasyon lehine değişim gözlenirse de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MI vernik, Cention N+ MI vernik ve Cention N+ Curodont Repair gruplarının Mikro-BT ve DIAGNOdent değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir. Cention N ve Curodont Repair'ın tek başına kullanıldıkları gruplarda değerler kontrol grubuna göre daha düşük olsa da farklılık anlamlı bulunmamıştır.

Theerath ve ark. (16) bizim çalışmamıza benzer şekilde sınıf II restorasyonların, komşu interproksimal mine çürüklerinin remineralizasyonuna etkisini değerlendirmişler ve sonuç olarak, Cention N ile yapılan restorasyona komşu mine çürüklerinin mikrosertlik değerinin Filtek Z350 ve EQUIA Forte gruplarına göre daha yüksek çıktığını bildirmişlerdir. Buna ek olarak SEM-EDS sonuçları bu yüzeylerde daha az gözenek yapısı ve daha fazla mineral birikimi olduğunu göstermiştir. Mine yüzeyindeki element içerikleri incelendiğinde en yüksek flor iyonu Cention N grubunda tespit edilmiştir. Araştırmacılar, Cention N'in, özellikle yüksek çürük riskli hastalarda, proksimal başlangıç mine lezyonlarını remineralize etmek için ümit verici alternatif bir restoratif materyal olduğunu belirtmişlerdir.

Kim ve ark. (329) Cention N'nin fazla miktarda Ca^{+2} iyonu salınımından dolayı remineralizasyon etkisine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Cention N asidik çözeltiye daldırılmasının ardından ortamın pH'ını 30 dakikada kritik değer olan 5.5'in üzerine çıkarmış ve sabit bir artış göstermiştir. Bunu yapısında bulunan Na_2O ve CaO 'in, sulu ortamlarda alkali iyonları (OH^-) salmasına bağlamışlar ve Na_2O 'in Cention N'in alkalileştirme yeteneğini belirlediğini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak, Cention N'nin karyojenik ortamlarda kullanıldığında aynı anda çeşitli iyonları serbest bırakarak etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Singh ve ark. (330) Cention N'nin flor iyonu salma özelliğini 1., 7., 14. ve 28. günlerde farklı restoratif materyaller ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, 1. günün sonunda Cention N grubunda önemli ölçüde daha düşük flor iyonu salınımı görülürken

diğer tüm zaman aralıklarında en yüksek flor iyonu salınımı görülmüştür. Uzun süreli önemli ölçüde yüksek flor salınımının, daha yüksek toz/sıvı oranına ve yüksek miktarda alkalın cam doldurucu içeriğine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Cention N'nin ilk patlama etkisine sahip olmadığını fakat uzun vadede sürekli olarak flor iyonu saldıgını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda Cention N ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılığın olmaması sınırlı deney süresi nedeni ile ilgili olabilir.

Donly ve ark. (15) ise Cention N, Vitremer ve kontrol grubu olarak Filtek Z100'ün Sınıf V restorasyonlarda demineralizasyonu inhibe edici etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak Cention N'in kontrol grubuna göre daha düşük demineralizasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda Curodont Repair'da lezyonların ilk haline göre remineralizasyon sağlansa da kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Golland ve ark. (331) P₁₁-4 peptidin remineralizasyon potansiyelini değerlendirdikleri çalışmalarında bizim çalışmamıza paralel olarak kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık görülmediğini ve 5 günlük pH döngüsünün P₁₁-4'ün mineral kazanımını saptamak için çok kısa olduğunu belirtmişlerdir.

Brunton ve ark. (19) P₁₁-4 peptidinin tek seferlik uygulanmasının remineralizasyon üzerindeki etkisini in vivo olarak 4., 8., 30. ve 180. günlerde değerlendirmişler ve 30 gün sonra lezyon boyutu ve ilerleyişi bakımından anlamlı bir iyileşme kaydedildiğini bildirmişlerdir. P₁₁-4'in majör etkisinin 30. gün sonra meydana geldiği ve 180. güne kadar etkinliğini sürdürdüğü tespit edilmiştir.

Momeni ve Gutenbrunner (332) P₁₁-4'ün remineralizasyon etkinliğini iki farklı floresans yöntemi kullanılarak değerlendirmişler ve örnekleri 1., 8. ve 12. haftalarda incelemişlerdir. DIAGNOdent ve VistaProof ile elde edilen değerleri karşılaştırdıkları çalışmalarında 1.hafta sonrasında deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı, gruplar arasındaki ölçüm farklılıklarının 8 ve 12 hafta sonra anlamlı olduğu bildirilmiştir. Sindhura ve ark. (333) P₁₁-4'ün başlangıç mine çürükleri üzerindeki remineralizasyon etkinliğini 1. hafta, 1. ve 3.ayda SEM-EDS analizi kullanarak CPP-ACP ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Demineralizasyon aşamasından sonra ajan uygulamaları yapılan örnekler, deney süresi boyunca yapay tükürük içinde bekletilmiştir. 1.haftanın sonunda CPP-ACP grubunda yüzeyde düzensiz kalsifikasyonlar ile Ca:P oranının anlamlı derecede arttığı ve bu durumun zamanla azaldığı görülmüştür. P₁₁-4 grubunda ise 1 haftanın sonunda Ca:P oranının azaldığı fakat 3 ayın sonunda Ca:P oranında önemli bir artış görülmüştür. P₁₁-

4'ün, tükürükten kalsiyum ve fosfat iyonlarını çektiği ve doku yenilenmesini başlatan hidroksiapatit için çekirdek görevi gördüğünü belirtmişler ve 1 hafta sonra Ca:P oranında bir düşüş göstermesini diş yüzeyinden daha fazla mineral kaybına neden olabilecek, üretici firma önerileri doğrultusunda asitleme yapılmasına bağlamışlardır. Çalışmamızda Curodont Repair'in MI vernik grubuna göre daha az remineralizasyon göstermesinin bir nedeni de işlem öncesinde asit uygulaması olabilir. Yukarıdaki çalışmalar P₁₁-4'ün etkili bir remineralizasyon sağlaması için en azından ortalama 1 ay geçmesi gerektiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda P₁₁-4 ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılığın çıkmaması deney süresinin bu çalışmalara göre daha kısa olmasıyla ilgili olabilir. Literatürde 14 günlük in vitro pH döngüsünün dişler üzerindeki etkisinin, ağız ortamındaki bir aylık etkiye eşit olduğu belirtilmektedir (334). Bu durumda bizim süremiz yaklaşık 20 güne denk gelmektedir.

Wierichs ve ark. (335) yapay başlangıç mine çürükleri üzerinde P₁₁-4'ün (Curodont Repair) remineralizasyon etkinliğini başarısız bulmuşlardır. Bunu P₁₁-4'ün, demineralizasyon ve remineralizasyon döngüleri nedeniyle pH'ın değiştiği durumlarda topaklanmaya uğramasına bağlamışlar ve oluşan çökeltinin Ca⁺², PO₄⁻³ ve F⁻ iyonlarının mine yüzeyine difüzyonunu önleyebildiğini belirtmişlerdir. Yapay başlangıç çürükleri için daha kısa asitleme süresinin yüzey altı lezyonların gözeneklerini açmak için yeterli olduğunu, fosforik asit 10 sn ve üzeri uygulandığında beyaz nokta lezyonlarının yüzey bütünlüğünün bozulduğunu, bu nedenle Curodont Repair uygulaması öncesi üretici firma tarafından önerildiği gibi 30 sn asitlenmemesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Araştırmamızda MI vernik uygulaması sonrası lezyon derinliği değişim değerleri (ΔD) ile DIAGNOdent değişim değerleri (ΔDP) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Literatürde bu sonuçlarımızı destekler nitelikte çalışmalar mevcuttur. CPP-ACPF içeren MI verniğin kullanıldığı çalışmaları incelediğimizde verniğin bir kez uygulanmasının beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonunu sağladığı belirtilmiştir (290, 292, 319, 336).

Hamba ve ark.(271) CPP-ACFP ve farklı birkaç remineralizasyon ajanının demineralizasyona karşı etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında; ajanlar uyguladıktan sonra, mine yüzeyindeki mineral kaybını ve derinlik değişimlerini Mikro-BT ile incelemişlerdir. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde CPP-ACFP'ın lezyon derinliği ve mineral kaybı değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha

düşük olduğu ve CPP-ACFP'ın remineralizasyonda etkili bir ajan olduğunu bildirmişlerdir.

Jayarajan ve ark. (324) ile Yazicioğlu ve ark. (337) CPP-ACFP'ın remineralizasyon etkinliğini başlangıç mine çürüklerinde DIAGNOdent kullanarak incelemişler ve kontrol grubuna göre CPP-ACFP'ın anlamlı derecede daha fazla remineralizasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Yüksek konsantrasyonda kalsiyum ve fosfat iyonlarının minenin yüzey tabakasına nüfuz etmesi ve CPP-ACP ile florun sinerjik etkisi sayesinde etkin remineralizasyon sağlanmaktadır (180, 186). Ayrıca mine yüzeyinde ajanın varlığı proton iyonlarının difüzyonunu önleyen bir bariyer görevi görmektedir (338).

Said ve ark.(339) çalışmamıza benzer olarak yapay mine lezyonlarına MI vernik uygulaması sonrası örnekleri 8 günlük pH döngüsüne tabi tutmuşlar ve MI vernik grubunun mikrosertlik değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu durumu mine yüzeyinde florür, kalsiyum ve fosfat iyonlarının artmasıyla daha büyük, güçlü ve nispeten daha kararlı mine kristalleri oluşturmak için bir rezervuar tabakası meydana gelmesine bağlamışlardır.

Shen ve ark.(340) verniklerin mine demineralizasyonuna etkisini araştırdıkları çalışmada, MI verniği en başarılı bulmuşlardır. CPP-ACFP nanokompleksinin interprizmatik boşluklardan minenin yüzey altına hızlı difüzyonuna izin veren elektronötr iyon kümelerinden oluştuğunu, yüksek seviyelerde kalsiyum, fosfat ve florür iyonları ile bozulmamış CPP'i saldırdığını belirtmişlerdir.

Shen ve ark. (341) yapay çürük lezyonu oluşturulan mine yüzeylerinde CPP-ACP (Tooth Mousse), CPP-ACFP (Tooth Mousse Plus), P₁₁-4 (Curodont Repair) ve biyoaktif cam (BioMin F) olmak üzere ajanların remineralizasyon potansiyellerini transversal mikroradyografi kullanarak karşılaştırmışlardır. Örnekleri yapay tükürük içinde bekletildikten sonra lezyonların derinliği ile mineral yoğunluğundaki değişimler ölçülmüş ve CPP-ACFP > CPP-ACP > biyoaktif cam > P₁₁-4 > kontrol grubu şeklinde sıralanmıştır. Başlangıç mine lezyonları için çekirdeklenme bölgesi oluşturan biyoaktif cam ve P₁₁-4'ün diğer gruplardan düşük kalmasını lezyonların bozulmamış bir yüzey tabakasına sahip olmasına bağlamışlardır. Lezyonlarda kısmen demineralize apatit kristalleri bulunduğundan remineralizasyon için çekirdeklenme bölgelerine gerek olmadığı ve demineralize kristallerin kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarının fazla olması durumunda remineralize edilebildiğini bildirmişlerdir. CPP ile stabilize edilmiş kalsiyum, fosfat ve florür iyonları içeren CPP-ACFP'ın diğer

ajanlarla karşılaştırıldığında mine lezyonlarını etkili ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bir şekilde yeniden mineralize ettiği bildirilmiştir.

Wahba ve ark. (342) P₁₁-4 (Curodont Repair), flor vernik (Profluorid), CPP-ACPF (MI Paste Plus) ve ICON'nun remineralizasyon etkinliğini inceledikleri çalışmalarında, ICON'nun ve flor verniğin lezyonların ilerlemesini etkili bir şekilde engellediğini fakat CPP-ACPF ve P₁₁-4 peptitinin etkili olmadığını belirtmişlerdir. Mine yüzeyinin taşlanması ve cilalanması ile P₁₁-4 peptit için gerekli olduğu varsayılan prizmatik mine tabakasının kaldırılmasının bu sonuçlarda etkili olduğunu bildirmişlerdir. Prizmatik minede, hidroksiapatit kristalinin sütunlu kalsiyumu artık mevcut değildir ve bu şekilde matriks gelişimi engellenebilmektedir. Aynı araştırmada cilalanmış örneklerin asitlenmesinin, P₁₁-4'ün mineyi etkili bir şekilde yeniden mineralize etmesi için gerekli olduğu iddia edilen lezyonun bozulmamış yüzey tabakasını kaldırmış olabileceğini belirtmişlerdir. Asitleme işlemi, mine yüzeyindeki pelikül temizlemek ve mineral kalıntılarını gidermek amacıyla önerilmiştir; fakat her ikisi de yapay mine lezyonlarında mevcut değildir. CPP-ACPF pH döngüsü öncesi sadece 1 kere uygulanmış olup, lezyonun ilerlemesini önleyici etki göstermemesini uygulama sıklığının yetersizliği ile ilişkili olduğu belirtmişlerdir.

Araştırmamızda dikkat çeken nokta kombine uygulamaların remineralizasyon etkinliğinin daha fazla olmasıdır. Cention N ve Curodont Repair tek başına kullanıldıklarında kontrol grubuna göre fark oluşturmazken Cention N+ MI vernik ve Cention N+ Curodont Repair şeklinde birlikte kullanıldıklarında Mikro-BT derinlik-hacim ve DIAGNOdent ölçümlerinde önemli farklılıklar oluşturmuşlardır. Alkilyz ve ark. (343) başlangıç lezyonlarında P₁₁-4 (Curodont Repair) ve flor verniğin kombine uygulandığında kontrol grubuna göre daha yüksek remineralizasyon sağladığını bulmuşlardır. Florun ağırlıklı olarak yüzeyel tabakaya infiltre olduğunu, yüzey altı lezyon gövdesine çok az girdiğini, oysa P₁₁-4'ün bu bölgeye nüfuz ederek mineralizasyonu desteklediğini bildirmişlerdir.

Jablonski-Momeni ve ark. (344) başlangıç mine çürüklerinde P₁₁-4'ü flor vernikle kombine uyguladıkları çalışmada remineralizasyonu 7. ve 30. günlerde QLF ile değerlendirmişler ve her iki zaman diliminde de test grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla floresans görmüşlerdir. Topikal flor uygulamasından önce yüksek konsantrasyonlu P₁₁-4 uygulanmasının, kısa vadede demineralize minenin remineralizasyonu için ek destek sağladığını belirtmişlerdir.

Doberdoli ve ark.'da (345) P₁₁-4'ün çeşitli remineralizasyon ajanları ile desteklendiğinde başlangıç çürüklerinin yönetilmesi açısından başarılı sonuçlar sergilediğini bildirmişlerdir.

Memarpour ve ark. (346) Curodont Repair'in başlangıç mine çürükleri üzerindeki remineralizasyon etkinliğini farklı ajanlar ile karşılaştırmalı olarak değerlendirdikleri çalışmada, mikrosertlik en çok P₁₁-4+ CPP-ACP grubunda sonra florlû biyoaktif diş macunu ve CPP-ACP gruplarında artmıştır. Kontrol ve P₁₁-4 gruplarında en az iyileşme görülmüştür. 28 günün sonunda sadece P₁₁-4 uygulanan grubun kalsiyum/fosfat oranı anlamlı olarak en düşük bulunmuştur. Bunu P₁₁-4'ün Ca⁺² veya PO₄⁻³ iyonları içermeyen monomerik bileşimi ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir. P₁₁-4 peptidin monomer ağı, Ca⁺² ve PO₄⁻³ iyonları için afiniteyi artıran ve bu iyonlar için bağlanma yerleri oluşturan amino asitleri içermektedir. CPP-ACP'nin bileşimi ve hidroksiapatit oluşturmak için yüzey altı lezyonlara nüfuz etme yeteneği ile P₁₁-4'ün kombine etkisi daha hızlı, gelişmiş hidroksiapatit kristalleşmesini mümkün kılabilirdiğini belirtmişlerdir.

Kamal ve ark. (347) MI Varnish ve Curodont Repair'in etkinliğini hem tek başına hem de kombine uygulamalarla inceledikleri çalışmada, remineralizasyon en yüksek kombine uygulandığı grupta görülmüştür. Ortamda yüksek seviyede kalsiyum, fosfat ve florür iyonların varlığı, P₁₁-4'ün rejeneratif potansiyelinin arttırılmasına yardımcı olabildiğini bildirmişlerdir.

Micro-BT ile yapılan analiz sonrası tüm gruplar arasında lezyon derinliği ve hacim değerlerindeki değişim en fazla Cention N+ Curodont Repair grubunda, alan ve DIAGNOdent değerlerindeki değişim ise en fazla Cention N+ MI vernik grubunda görülmüştür. Lezyonun DIAGNOdent ile derinlik, alan ve hacim değerlerindeki değişimi ise en az kontrol grubunda görülmüştür.

Yapılan literatür taramalarında, Cention N ile ilgili remineralizasyon çalışmalarının kısıtlı sayıda olmasının yanı sıra kombine uygulandığı yalnızca tek bir çalışma bulunmaktadır. Ruengrungsom ve ark. (348) yaptıkları bu çalışmada iyon salabilen 11 farklı restoratif materyalin F, Ca ve P salımını ve Ca/P içeren florür vernik (MI vernik) kullanılarak şarj edilebilme etkinliklerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Distile su veya laktik asit çözeltisinde bekletilen örneklerin 1., 4., 7. ve 14. günlerinde ve aynı periyotlarda MI Vernik ile şarj edildikten sonra iyon salınımları ölçülmüştür. 14 gün sonra, Cention N nin en yüksek Ca salınımı gösterdiğini ifade etmişlerdir. Rezin bazlı materyaller arasında en yüksek flor salınımı

da yine Cention N grubunda ölçülmüştür. İyon salınımının esas olarak yapısında bulunan Ca-Ba-Al-F ile Ca-F silikat cam dolduruculardan olduğunu ve içeriğindeki PEG-400 hidrofilik monomerin, florür salımına yardımcı olmak üzere su difüzyonunu kolaylaştırmak için Cention N'e dahil edildiğini belirtmişlerdir. Ca-F silikat fazının çözünme kolaylığı nedeniyle iyon salınımı kapasitesine sahip olduğunu ve Ca-Al-F silikat fazının ise Al-O-Si bağının hidrolizine yol açan aside maruz kaldığında iyon salınımı sağladığını bildirmişlerdir. Cention N'nin tatmin edici florür salınımının, florür difüzyonunu kolaylaştıran düşük monomer dönüşümü ve çapraz bağlanma yoğunluğunun daha az olmasına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. P yalnızca Ca-Ba-Al-F silikat camın yapısında bulunduğundan Cention N yüksek P salınımı yeteneğine sahip değildir fakat MI vernik ile şarj edildikten sonra, tüm restoratif materyaller arasında en yüksek P salınımı gösterdiği tespit edilmiştir. Cention N'nin, Ca salınımı ve Ca/P'un yeniden şarj edilebilirliği ile ilgili mükemmel bir kapasiteye sahip olduğunu belirtmişlerdir.

Literatürü incelediğimizde remineralizasyon ajanlarının çürük dokuya penetrasyon kapasitelerinin farklı olduğunu ve etkilerinin lezyonun belli bir derinliğine kadar ulaştığını görmekteyiz. Schmidlin ve ark.(194) Curodont Repair'in yapay mine çürükleri üzerindeki remineralizasyon etkinliğini mikrosertlik analizi ile değerlendirdikleri çalışmada, Curodont Repair'in 125 µm derinliğe kadar mikro sertliği yüksek bir şekilde arttırdığı fakat 200 µm'den daha derin bölgelerinde mikrosertlikte anlamlı bir farklılık yaratmadığı ifade edilmiştir. Oliveira ve ark. (349) yaptıkları çalışmada remineralizasyon ajanlarının etkisinin mine yüzeyinin derinliğine bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Başlangıç mine çürüğü bulunan yüzeylerde CPP-ACP'nin 75 µm'lik derinlikte kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede mikrosertliği arttırdığı ve CPP-ACFP'ın da lezyonun 200 µm'den daha derin bölgelerinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda Micro-BT ile derinlik değişimleri incelendiğinde en yüksek değerler Cention N+ Curodont Repair'in kombine uygulandığı grupta görülmüştür.

Lezyon alanı değişim değerlerini incelediğimizde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamakla beraber en yüksek Cention N+ MI vernik grubunda görülmüştür. Çalışmamızda kullandığımız MI vernik yüksek flor içeriğine sahiptir ve yüksek konsantrasyonlu flor uygulamaları sonucunda mine yüzeyinde CaF_2 kristalleri oluştuğunu bilinmektedir (350). Biz de yüzeyde biriken yoğun CaF_2 kristalleri etkisi

ile lezyon alanının küçüldüğünü düşünmekteyiz. Bu şekilde CaF_2 mine yüzeyinde fiziksel bir bariyer oluşturur ve minerallerin çözünmesini önler (351, 352).

Kullanılan diş, yapay çürük oluşturmak için hazırlanan solüsyon, geçen zaman, ajanların uygulama şekilleri, değerlendirme yöntemleri araştırma sonuçlarını etkilemektedir. Bu araştırmada demineralizasyon ve remineralizasyon değerlendirmeleri için DIAGNOdent pen ve histolojik incelemeye eş değer tutulan Mikro-BT kullanılmıştır (217). İki cihaz ile elde edilen sonuçlar birbiri ile uyumludur.

Araştırmamız sınırları içerisinde Cention N ile yapılan restorasyonun, komşu diş yüzeyindeki başlangıç çürüğünün remineralizasyonunu desteklediğini söyleyebiliriz. Ancak tek başına kullanıldığında hem Mikro-BT hem de DIAGNOdent değerleri remineralizasyon etkinliği daha önce kanıtlanmış MI verniğe ulaşamamıştır. Sınırlı çalışma süremizin bu sonuçta etkisi olabilir. Bununla birlikte kombine uygulamalar lezyon değişim değerleri bakımından genellikle en yüksek sonuçları vermiştir. Başlangıç çürüklerinin durdurulabileceği göz önüne alındığında ümit vaat eden Cention N restoratif materyalinin remineralizasyon özelliğinin daha geniş kapsamlı ele alınacağı in vivo ve in vitro çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sınırları içerisinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Örneklerde oluşturulan başlangıç mine lezyonlarının DIAGNOdent değerleri sağlam mine yüzeyi DIAGNOdent değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu başlangıç mine lezyonu oluşturma amacımıza ulaştığımızı göstermektedir.
2. Micro-BT ve DIAGNOdent ile yapılan inceleme sonucunda tüm materyallerin remineralizasyon etkinliği olduğu görüldü.
3. Mikro-BT ve DIAGNOdent değerlerindeki değişim miktarı incelendiğinde MI vernik, Cention N'nin MI vernik ile kombine uygulandığı ve Cention N'nin Curodont Repair'la kombine kullanıldığı gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlemlendi.
4. Mikro-BT ve DIAGNOdent değerlerindeki değişim miktarı incelendiğinde Cention N ve Curodont Repair'ın tek başına kullanıldıklarında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık oluşturmamakla birlikte lezyon değişim değerleri daha yüksek saptandı.
5. Cention N ile remineralizasyon ajanları kombine uygulandıklarında tek başına uygulamalara göre remineralizasyon etkinliğinin arttığı gözlemlendi.

7. KAYNAKÇA

1. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17030.
2. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet*. 2007;369(9555):51-9.
3. Gomez J. Detection and diagnosis of the early caries lesion. *BMC oral health*. 2015;15 (1):1-3.
4. Pollick H. The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. *Pediatric clinics of North America*. 2018;65(5):923-40.
5. Arends J, Christoffersen J. The nature of early caries lesions in enamel. *Journal of dental research*. 1986;65(1):2-11.
6. Carlstroem D. Polarization microscopy of dental enamel with reference to incipient carious lesions. *Advances in oral biology*. 1964;1:255-96.
7. Amaechi BT, Van Loveren C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Toothpastes*. 2013;23:15-26.
8. Featherstone JD. Remineralization, the natural caries repair process--the need for new approaches. *Advances in dental research*. 2009;21(1):4-7.
9. Yıkılğan İ, Kılıç HS. Diş Çürüğü ve Diş Sert Dokuları. *Türkiye Klinikleri Restorative Dentistry- Special Topics*. 2016;2(1):5-8.
10. Do Valle D, Ekstrand K. The fate of approximal lesions in young adults during an 8–12-year period: a radiographic examination. *Caries research*. 1999;33:228.
11. Fejerskov O, Kidd E. *Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management*. John Wiley & Sons; 2009. p. 86-93.
12. Meyer-Lueckel H, Paris S. When and How to Intervene in the Caries Process. *Operative dentistry*. 2016;41(S7):S35-s47.
13. Alrahlah A. Diametral Tensile Strength, Flexural Strength, and Surface Microhardness of Bioactive Bulk Fill Restorative. *The journal of contemporary dental practice*. 2018;19(1):13-9.
14. Özmen B. Yeni bir restoratif materyal" Cention N". *Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi* 2021;3(2):84-90.

15. Donly KJ, Liu JA. Dentin and enamel demineralization inhibition at restoration margins of Vitremer, Z 100 and Cention N. *American journal of dentistry*. 2018;31(3):166-8.
16. Theerarath T, Sriarj W. An alkasite restorative material effectively remineralized artificial interproximal enamel caries in vitro. *Clinical oral investigations*. 2022;26(6):4437-45.
17. Seppä L, Leppänen T, Hausen H. Fluoride varnish versus acidulated phosphate fluoride gel: a 3-year clinical trial. *Caries research*. 1995;29(5):327-30.
18. Oshiro M, Yamaguchi K, Takamizawa T, Inage H, Watanabe T, Irokawa A, et al. Effect of CPP-ACP paste on tooth mineralization: an FE-SEM study. *Journal of Applied Oral Science*. 2007;49(2):115-20.
19. Brunton PA, Davies RP, Burke JL, Smith A, Aggeli A, Brookes SJ, et al. Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides--a clinical safety trial. *British dental journal*. 2013;215(4):E6.
20. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, Wimberger S, Hofer J, Müller B, et al. Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *Journal of dental research*. 2017;96(7):790-7.
21. Kirkham J, Firth A, Vernals D, Boden N, Robinson C, Shore RC, et al. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *Journal of dental research*. 2007;86(5):426-30.
22. Ten Cate JM. Remineralization of caries lesions extending into dentin. *Journal of dental research*. 2001;80(5):1407-11.
23. Hu JC, Chun YH, Al Hazzazzi T, Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells, tissues, organs*. 2007;186(1):78-85.
24. Theodore R, Harold, O.H., Edward, J.S. . *Sturdevant's and science of operative dentistry* (6th ed) St.Louis ABD: Mosby; 2006. p. 17-63.
25. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. *Oral anatomy, embryology and histology*: Mosby Incorporated; 2002.
26. Summit JB. *Fundamentals of operative dentistry: a contemporary approach*: Quintessence Publishing Company; 2006.
27. Marthaler TM. Changes in dental caries 1953-2003. *Caries research*. 2004;38(3):173-81.
28. Marthaler TMJCr. Changes in dental caries 1953–2003. 2004;38(3):173-81.

29. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* (London, England). 2007;369(9555):51-9.
30. Nanci A. *Ten Cate's oral histology: development, structure, and function* (9th ed). St.Louis,ABD: Elsevier; 2018. p. 70-94.
31. Ten Cate JM, Larsen, M. J., Pearce, E. I. F., & Fejerskov, O. Chemical interactions between the tooth and oral fluids. *Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management*. 2003:49-70.
32. White SN, Luo W, Paine ML, Fong H, Sarikaya M, Snead ML. Biological organization of hydroxyapatite crystallites into a fibrous continuum toughens and controls anisotropy in human enamel. *Journal of dental research*. 2001;80(1):321-6.
33. Ten Cate JM FJ. *Physicochemical aspects of fluoride-enamel interactions* (2nd ed.). *Fluoride in dentistry*. 1996:252-69.
34. Zachrisson BU, Brobakken BO. Clinical comparison of direct versus indirect bonding with different bracket types and adhesives. *American journal of orthodontics*. 1978;74(1):62-78.
35. Ramirez Rozzi F. Enamel structure and development and its application in hominid evolution and taxonomy. *Journal of human evolution*. 1998;35(4-5):327-30.
36. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann PG, et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Archives of oral biology*. 2017;83:272-81.
37. Roberson TM. Clinical Significance of Dental Anatomy, Histology, Physiology and occlusion. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry*, 5th ed. St.Louis: Mosby Elsevier; 2006. p. 17-64.
38. Li C, Risnes S. SEM observations of Retzius lines and prism cross-striations in human dental enamel after different acid etching regimes. *Archives of oral biology*. 2004;49(1):45-52.
39. Berkovitz BK, Robinson S, Moxham BJ, Patel D. Ultrastructural quantification of collagen fibrils in the central region of the articular disc of the temporomandibular joint of the cat and the guinea pig. *Archives of oral biology*. 1992;37(6):479-81.
40. A B. Enamel. Oksche A VL, editor. Berlin: Elsevier; 1989. 309-473 p.
41. Risnes S. Growth tracks in dental enamel. *Journal of human evolution*. 1998;35(4-5):331-50.

42. Ogaard B, Rølla G, Arends J. Orthodontic appliances and enamel demineralization. Part 1. Lesion development. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontists*. 1988;94(1):68-73.
43. Palmer LC, Newcomb CJ, Kaltz SR, Spoerke ED, Stupp SI. Biomimetic systems for hydroxyapatite mineralization inspired by bone and enamel. *Chemical reviews*. 2008;108(11):4754-83.
44. Bhaskar SN. Development and growth of the teeth. *Advances in dental research*. 1986;1(3):123-6.
45. Murdoch-Kinch CA, McLean ME. Minimally invasive dentistry. *Journal of the American Dental Association*. 2003;134(1):87-95.
46. Roberson T.M. H, H.O. and Swift, E.J. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry Cariology* (Fifth edition). Orlando 2002.
47. Nguyen DH, Martin JT. Common dental infections in the primary care setting. *American Family Physician*. 2008;77(6):797-802.
48. Reddy S. *Essentials of Clinical Periodontology and Periodontics*. 4rd ed 2018.
49. Zero DT. Dental caries process. *Dental clinics of North America*. 1999;43(4):635-64.
50. Harris R, Nicoll AD, Adair PM, Pine CM. Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community dental health*. 2004;21(1 Suppl):71-85.
51. Haris NO G-GF. *Introduction to Primary Preventive Dentistry*. Primary Preventive Dentistry (6th ed). New Jersey, Prentice Hall 2004.
52. Newbrun E. *Cariology*. 3rd ed. Chapter: 3. Chicago: Quintessence Pub; 1989.
53. Samaranayake L. *Microbiology of Dental Caries*. Essential Microbiology for Dentistry 5th ed: Elsevier; 2008. p. 345-456.
54. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2003;28(1):47-52.
55. Unsal G, Topcuoglu N, Ulukapi I, Kulekci G, Aktoren O. *Scardovia wiggsiae* and the other microorganisms in severe early childhood caries. *Journal of Dentistry Oral Care Medicine* 2017;3:2454-3276.

56. Kutsch VK. Dental caries: an updated medical model of risk assessment. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2014;111(4):280-5.
57. Torlakovic L, Klepac-Ceraj V, Ogaard B, Cotton SL, Paster BJ, Olsen I. Microbial community succession on developing lesions on human enamel. *Journal of oral microbiology*. 2012;4.
58. Tanner AC, Mathney JM, Kent RL, Chalmers NI, Hughes CV, Loo CY, et al. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(4):1464-74.
59. Cury JA, Tenuta LM. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian oral research*. 2009;23 Suppl 1:23-30.
60. Tinanoff N, Palmer CA. Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. *Journal of public health dentistry*. 2000;60(3):197-206; discussion 7-9.
61. Mundorff-Shrestha SA, Featherstone JD, Eisenberg AD, Cowles E, Curzon ME, Espeland MA, et al. Cariogenic potential of foods. II. Relationship of food composition, plaque microbial counts, and salivary parameters to caries in the rat model. *Caries research*. 1994;28(2):106-15.
62. Zero DT. In situ caries models. *Advances in dental research*. 1995;9(3):214-30; discussion 31-4.
63. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(7):887-99.
64. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *Journal of the Canadian Dental Association*. 2003;69(11):722-4.
65. Stephan RM. Intra-oral hydrogen-ion concentrations associated with dental caries activity. *Journal of dental research* 1944;23(4):257-66.
66. Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. *International Journal of Nanomedicine*. 2016;11:4743.
67. Tinanoff N, Palmer CA. Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. *Journal of Public Health Dentistry* 2000;60(3):197-206.
68. García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and

remineralization. *Journal of the American Dental Association*. 2008;139 Suppl:25s-34s.

69. Zero DT. Dental caries process. *Dental Clinical of North America*. 1999;43(4):635-64.

70. Featherstone JD. Dental caries: a dynamic disease process. *Australian dental journal*. 2008;53(3):286-91.

71. Benson PE, Ali Shah A, Robert Willmot D. Polarized versus nonpolarized digital images for the measurement of demineralization surrounding orthodontic brackets. *The Angle orthodontist*. 2008;78(2):288-93.

72. Hillman JD, Dzuback AL, Andrews SW. Colonization of the human oral cavity by a *Streptococcus mutans* mutant producing increased bacteriocin. *Journal of dental research*. 1987;66(6):1092-4.

73. Ten Cate JM, Featherstone JD. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 1991;2(3):283-96.

74. Roberson T, Heymann HO, Swift EJ. *Sturdevant's art and science of operative dentistry* 5th edition. St. Louis: Mosby: Elsevier Health Sciences; 2006.

75. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *Journal of the American Dental Association*. 2000;131(7):887-99.

76. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of dental research*. 2001;80(12):2066-70.

77. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2004;28(2):119-24.

78. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(4):1407-17.

79. Larsen MJ. Chemical events during tooth dissolution. *Journal of dental research*. 1990;69 Spec No:575-80; discussion 634-6.

80. Roberson TM, Heyman HO, Swift EJ. *Introduction to art and science of operative dentistry*. St Louis: Mosby Co; 2011.

81. Roberson T, Heyman H, Swift E. Introduction to art and science of operative dentistry(5th ed.). 2011:67-134.
82. Pinkham JR, Casamassimo PS, Fields H, McTigue D, Nowak AJ. Pediatric dentistry. Infancy through adolescence (4th ed.). Missouri: Elsevier Saunders; 2005. p. 199-203.
83. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood SR, Kirkham J. The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 2000;11(4):481-95.
84. Cortu M. Farkli remineralizasyon ajanları uygulanmış mine lezyonlarının aside dirençlerinin “micro-computerized tomography” ile incelenmesi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2016.
85. Mount GJ. Defining, classifying, and placing incipient caries lesions in perspective. *Dental Clinics North America*. 2005;49(4):701-23, v.
86. Holmgren CJ, Roux D, Doméjean S. Minimal intervention dentistry: part 5. Atraumatic restorative treatment (ART)--a minimum intervention and minimally invasive approach for the management of dental caries. *British dental journal*. 2013;214(1):11-8.
87. Anderson P, Elliott JC. Subsurface demineralization in dental enamel and other permeable solids during acid dissolution. *Journal of dental research*. 1992;71(8):1473-81.
88. Darling A. The selective attack of caries on the dental enamel. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 1961;29(6):354-69.
89. Silverstone LM. Structure of carious enamel, including the early lesion. *Oral sciences reviews*. 1973;3:100-60.
90. Fejerskov O, Thylstrup A. Chapter 6; Clinical and Pathological Features of Dental Caries *Textbook Of Clinical Cariology*(2nd ed). Copenhagen Munksgaard 1994. p. 111-57.
91. Featherstone JD, Zero DT. An in situ model for simultaneous assessment of inhibition of demineralization and enhancement of remineralization. *Journal of dental research*. 1992;71 Spec No:804-10.
92. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1999;27(1):31-40.

93. Keskin G. Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat ve amelogeninin mine remineralizasyonuna etkisi. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2014.
94. Schemehorn BR, Orban JC, Wood GD, Fischer GM, Winston AE. Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients. *The Journal of clinical dentistry*. 1999;10(1 Spec No):13-6.
95. Zhou SL, Zhou J, Watanabe S, Watanabe K, Wen LY, Xuan K. In vitro study of the effects of fluoride-releasing dental materials on remineralization in an enamel erosion model. *Journal of dentistry*. 2012;40(3):255-63.
96. Buzalaf MA, Hannas AR, Magalhães AC, Rios D, Honório HM, Delbem AC. pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*. 2010;18(4):316-34.
97. Featherstone JD, Rodgers BE. Effect of acetic, lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions. *Caries research*. 1981;15(5):377-85.
98. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo EC, Chu CH. A Review of the Common Models Used in Mechanistic Studies on Demineralization-Remineralization for Cariology Research. *Dentistry journal*. 2017;5(2).
99. Ten Cate J. In situ models, physico-chemical aspects. *Advances in dental research*. 1994;8(2):125-33.
100. Amaechi BT, Higham SM. In vitro remineralisation of eroded enamel lesions by saliva. *Journal of dentistry*. 2001;29(5):371-6.
101. Staninec M, Giles WS, Saiku JM, Hattori M. Caries penetration and cement thickness of three luting agents. *The International journal of prosthodontics*. 1988;1(3):259-63.
102. Clarkson BH, Wefel JS, Miller I. A model for producing caries-like lesions in enamel and dentin using oral bacteria in vitro. *Journal of dental research*. 1984;63(10):1186-9.
103. Ten Cate JM, Duijsters PP. Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries research*. 1982;16(3):201-10.
104. Featherstone JD. Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials. *Dental Materials*. 1996;12(3):194-7.
105. Zhao IS, Mei ML, Li QL, Lo ECM, Chu CH. Arresting simulated dentine caries with adjunctive application of silver nitrate solution and sodium fluoride varnish: an in vitro study. *International dental journal*. 2017;67(4):206-14.

106. Pardi V, Sinhoreti MA, Pereira AC, Ambrosano GM, Meneghim Mde C. In vitro evaluation of microleakage of different materials used as pit-and-fissure sealants. *Brazilian dental journal*. 2006;17(1):49-52.
107. Uysal S, Tulga-Öz F. Başlangıç Mine Lezyonlarının Remineralizasyonunda Kullanılan Ajanlar. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2018;45(3):201-10.
108. Zero DT. Dentifrices, mouthwashes, and remineralization/caries arrestment strategies. *BMC oral health*. 2006;6 Suppl 1(Suppl 1):S9.
109. Cao CY, Mei ML, Li QL, Lo EC, Chu CH. Methods for biomimetic remineralization of human dentine: a systematic review. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(3):4615-27.
110. Asokan S, Geethapriya PR, Vijayasankari V. Effect of nonfluoridated remineralizing agents on initial enamel carious lesions: A systematic review. *Indian Journal of Dental Research* 2019;30(2):282-90.
111. Hellwig E, Lussi A. What is the optimum fluoride concentration needed for the remineralization process? *Caries research*. 2001;35 Suppl 1:57-9.
112. Ten Cate JM, van Loveren C. Fluoride mechanisms. *Dental clinics of North America*. 1999;43(4):713-42, vii.
113. Hutton WL, Linscott BW, Williams DB. The Brantford fluorine experiment. Interim report after five years of water fluoridation. *Canadian Journal of Public Health*. 1951;42(3):81-7.
114. Moi GP, Tenuta LM, Cury JA. Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. *Brazilian dental journal*. 2008;19(2):91-6.
115. Groeneveld A, Van Eck AA, Backer Dirks O. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? *Journal of dental research*. 1990;69 Spec No:751-5; discussion 820-3.
116. Ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta odontologica Scandinavica*. 1999;57(6):325-9.
117. Owoturo OE, Loto AO, Awotile AO, Oyapero A, Ebigwei SO. Comparison of two different forms of varnishes in the treatment of dentine hypersensitivity: A subject-blind clinical study in Lagos State university teaching hospital. *Archives of Medicine and Health Sciences*. 2017;5(2):191-9.

118. Mishra P, Fareed N, Battur H, Khanagar S, Bhat MA, Palaniswamy J. Role of fluoride varnish in preventing early childhood caries: A systematic review. *Dental research journal*. 2017;14(3):169-76.
119. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monographs in oral science*. 2011;22:97-114.
120. Kanduti D, Sterbenk P, Artnik B. Fluoride: A Review of use and effects on health. *Materia socio-medica*. 2016;28(2):133-7.
121. Zhi QH, Lo EC, Kwok AC. An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Australian dental journal*. 2013;58(1):50-6.
122. Revision L. Policy on the Use of Silver Diamine Fluoride for Pediatric Dental Patients. *Pediatric dentistry*. 2018;40(6):51-4.
123. Mei ML, Zhao IS, Ito L, Lo EC, Chu CH. Prevention of secondary caries by silver diamine fluoride. *International dental journal*. 2016;66(2):71-7.
124. Zhao IS, Gao SS, Hiraishi N, Burrow MF, Duangthip D, Mei ML, et al. Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *International dental journal*. 2018;68(2):67-76.
125. Fung MHT, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Arresting early childhood caries with silver diamine fluoride-a literature review. *Journal of Oral Hygiene Health*. 2013;1(3):1-5.
126. Peng JJ, Botelho MG, Matinlinna JP. Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *Journal of Dentistry*. 2012;40(7):531-41.
127. Buzalaf MA, de Moraes Italiani F, Kato MT, Martinhon CC, Magalhães AC. Effect of iron on inhibition of acid demineralisation of bovine dental enamel in vitro. *Archives of oral biology*. 2006;51(10):844-8.
128. Kato MT, Maria AG, Sales-Peres SH, Buzalaf MA. Effect of iron on the dissolution of bovine enamel powder in vitro by carbonated beverages. *Archives of oral biology*. 2007;52(7):614-7.
129. Savaş S, Küçükylmaz E. Diş Hekimliğinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları ve Çürük Önleyici Ajanlar. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2014;24(9):113-25.
130. Rosalen PL, Pearson SK, Bowen WH. Effects of copper, iron and fluoride co-crystallized with sugar on caries development and acid formation in deslivated rats. *Archives of oral biology*. 1996;41(11):1003-10.

131. Rodrigues JA, Lussi A, Seemann R, Neuhaus KW. Prevention of crown and root caries in adults. *Periodontology* 2000. 2011;55(1):231-49.
132. Matsukubo T, Takazoe I. Sucrose substitutes and their role in caries prevention. *International dental journal*. 2006;56(3):119-30.
133. Hedberg M, Hasslöf P, Sjöström I, Twetman S, Stecksén-Blicks C. Sugar fermentation in probiotic bacteria--an in vitro study. *Oral microbiology and immunology*. 2008;23(6):482-5.
134. Murthykumar K. The Impact of Milk with Xylitol on Dental Caries-A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences Research*. 2013;5(9):178-80.
135. Maguire A, Rugg-Gunn AJ. Xylitol and caries prevention--is it a magic bullet? *British dental journal*. 2003;194(8):429-36.
136. Mäkinen KK. Xylitol-associated remineralization of caries lesions. *Oralprophylaxe and Kinderzahnheilkunde* 2009;31(2):66-75.
137. Takatsuka T, Exterkate RA, Ten Cate JM. Effects of Isomalt on enamel de- and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study. *Clinical oral investigations*. 2008;12(2):173-7.
138. Birkhed D, Edwardsson S, Kalfas S, Svensäter G. Cariogenicity of sorbitol. *Swedish dental journal*. 1984;8(3):147-54.
139. Targino AG, Flores MA, dos Santos Junior VE, de Godoy Bené Bezerra F, de Luna Freire H, Galembeck A, et al. An innovative approach to treating dental decay in children. A new anti-caries agent. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2014;25(8):2041-7.
140. Sahariah P, Másson M. Antimicrobial Chitosan and Chitosan Derivatives: A Review of the Structure-Activity Relationship. *Biomacromolecules*. 2017;18(11):3846-68.
141. Bae K, Jun EJ, Lee SM, Paik DI, Kim JB. Effect of water-soluble reduced chitosan on *Streptococcus mutans*, plaque regrowth and biofilm vitality. *Clinical oral investigations*. 2006;10(2):102-7.
142. Hayashi Y, Ohara N, Ganno T, Yamaguchi K, Ishizaki T, Nakamura T, et al. Chewing chitosan-containing gum effectively inhibits the growth of cariogenic bacteria. *Archives of oral biology*. 2007;52(3):290-4.
143. Achmad H, Ramadhany YFJJ. Effectiveness of chitosan tooth paste from white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) to reduce number of *Streptococcus mutans* in the case of early childhood caries. *Journal of International Dental Medical Research*

2017;10(2):358-63.

144. Wu CD. Grape products and oral health. *The Journal of nutrition*. 2009;139(9):1818s-23s.

145. Cheng L, Li J, He L, Zhou X. Natural products and caries prevention. *Caries research*. 2015;49 Suppl 1:38-45.

146. Furiga A, Roques C, Badet C. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *Journal of applied microbiology*. 2014;116(4):761-71.

147. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *Journal of dentistry*. 2010;38(10):811-9.

148. Xie Q, Li J, Zhou X. Anticaries effect of compounds extracted from *Galla chinensis* in a multispecies biofilm model. *Oral microbiology and immunology*. 2008;23(6):459-65.

149. Kato M, Mizuno K, Fujimura T, Iwama M, Irie M, Crozier A, et al. Purification and characterization of caffeine synthase from tea leaves. *Plant physiology*. 1999;120(2):579-86.

150. Nakamoto T, Falster AU, Simmons Jr WB. Theobromine: a safe and effective alternative for fluoride in dentifrices. *Journal of Caffeine Research*. 2016;6(1):1-9.

151. Eanes ED. Enamel apatite: chemistry, structure and properties. *Journal of dental research*. 1979;58(Spec Issue B):829-36.

152. Kargul B, Özcan M, Peker S, Nakamoto T, Simmons WB, Falster AU. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral health & preventive dentistry*. 2012;10(3):275-82.

153. Amaechi BT, Porteous N, Ramalingam K, Mensinkai PK, Ccahuana Vasquez RA, Sadeghpour A, et al. Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine. *Caries research*. 2013;47(5):399-405.

154. Cerruti M, Greenspan D, Powers K. Effect of pH and ionic strength on the reactivity of Bioglass 45S5. *Biomaterials*. 2005;26(14):1665-74.

155. Yli-Urpo H, Vallittu PK, Närhi TO, Forsback AP, Väkiparta M. Release of silica, calcium, phosphorus, and fluoride from glass ionomer cement containing bioactive glass. *Journal of biomaterials applications*. 2004;19(1):5-20.

156. Zehnder M, Luder HU, Schätzle M, Kerosuo E, Waltimo T. A comparative study on the disinfection potentials of bioactive glass S53P4 and calcium hydroxide in

contra-lateral human premolars ex vivo. *International endodontic journal*. 2006;39(12):952-8.

157. Kulan M, Ulukapı I. Bioactive glasses in Dentistry. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011;45(1):65-9.

158. Stoor P, Söderling E, Salonen JI. Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral microorganisms. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1998;56(3):161-5.

159. Diamanti I, Koletsi-Kounari H, Mamai-Homata E, Vougiouklakis G. In vitro evaluation of fluoride and calcium sodium phosphosilicate toothpastes, on root dentine caries lesions. *Journal of dentistry*. 2011;39(9):619-28.

160. Vahid Golpayegani M, Sohrabi A, Biria M, Ansari G. Remineralization Effect of Topical NovaMin Versus Sodium Fluoride (1.1%) on Caries-Like Lesions in Permanent Teeth. *Journal of dentistry*. 2012;9(1):68-75.

161. Grenho L, Barros J, Ferreira C, Santos VR, Monteiro FJ, Ferraz MP, et al. In vitro antimicrobial activity and biocompatibility of propolis containing nanohydroxyapatite. *Biomedical Materials*. 2015;10(2):025004.

162. Roveri N, Battistella E, Bianchi CL, Foltran I, Foresti E, Iafisco M, et al. Surface enamel remineralization: biomimetic apatite nanocrystals and fluoride ions different effects. *Nanomater*. 2009.

163. Besinis A, van Noort R, Martin N. Infiltration of demineralized dentin with silica and hydroxyapatite nanoparticles. *Dental Materials*. 2012;28(9):1012-23.

164. Görken FN, Erdem AP, İkikarakayalı G, Sepet E. Nano-Hidroksiapatitli (n-HAp) Diş Macunlarının Mine Remineralizasyonu Üzerine Etkileri. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2013;47(2):81-8.

165. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries research*. 2011;45(5):460-8.

166. Karlinsey RL, Mackey AC, Stookey GK. In vitro remineralization efficacy of NaF systems containing unique forms of calcium. *American journal of dentistry*. 2009;22(3):185-8.

167. Goswami M, Saha S, Chaitra T. Latest developments in non-fluoridated remineralizing technologies. *Journal of Indian Society of Pedodontics Preventive Dentistry*. 2012;30(1):1-6.

168. Karlinsey RL, Mackey AC. Solid-state preparation and dental application of an organically modified calcium phosphate. *Journal of Materials Science*. 2009;44(1):346-9.
169. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Surfactant-modified beta-TCP: structure, properties, and in vitro remineralization of subsurface enamel lesions. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2010;21(7):2009-20.
170. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Preparation, characterization and in vitro efficacy of an acid-modified beta-TCP material for dental hard-tissue remineralization. *Acta biomaterialia*. 2010;6(3):969-78.
171. Zhao W, Wang J, Zhai W, Wang Z, Chang J. The self-setting properties and in vitro bioactivity of tricalcium silicate. *Biomaterials*. 2005;26(31):6113-21.
172. Li X, Wang J, Joiner A, Chang J. The remineralisation of enamel: a review of the literature. *Journal of dentistry*. 2014;42 Suppl 1:S12-20.
173. Dong Z, Chang J, Joiner A, Sun Y. Tricalcium silicate induces enamel remineralization in human saliva. *Journal of Dental Sciences* 2013;8(4):440-3.
174. Bostancı B, Korkut E, Ünlü N. Başlangıç Mine Lezyonlarının Florür İçermeyen ve İnvaziv Olmayan Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Restorative Dentistry*. 2017;3(1):7-13.
175. Çetin B, Avşar A, Ulusoy AT. Kazein içerikli besinler ve dental ürünler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011(4):24-31.
176. Keskin G, Güler Ç. Diş Hekimliğinde Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat: Bir Literatür Derlemesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2013;23(2):261-8.
177. Mathew M, Takagi S. Structures of biological minerals in dental research. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*. 2001;106(6):1035-44.
178. Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Advances in dental research*. 2009;21(1):25-9.
179. Srinivasan N, Kavitha M, Loganathan SC. Comparison of the remineralization potential of CPP-ACP and CPP-ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: An in situ study. *Archives of oral biology*. 2010;55(7):541-4.
180. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *Journal of dental research*. 1997;76(9):1587-95.

181. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of dental research*. 2003;82(3):206-11.
182. Pukallus ML, Plonka KA, Holcombe TF, Barnett AG, Walsh LJ, Seow WK. A randomized controlled trial of a 10 percent CPP-ACP cream to reduce mutans streptococci colonization. *Pediatric dentistry*. 2013;35(7):550-5.
183. Emamieh S, Khaterizadeh Y, Goudarzi H, Ghasemi A, Baghban AA, Torabzadeh H. The effect of two types chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and xylitol on salivary *Streptococcus mutans*. *Journal of Conservative Dentistry*. 2015;18(3):192-5.
184. Ekambaram M, Mohd Said SNB, Yiu CKY. A Review of Enamel Remineralisation Potential of Calcium- and Phosphate-based Remineralisation Systems. *Oral health & preventive dentistry*. 2017;15(5):415-20.
185. Bullappa D, Puranik MP, Uma S. Casein phosphopeptide-Amorphous calcium phosphate: A review. *International Journal of Dental and Health Sciences*. 2015;2(1):116-25.
186. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Special Care in Dentistry*. 1998;18(1):8-16.
187. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries research*. 2008;42(2):88-97.
188. Shafiei F, Hossein BG, Farajollahi MM, Fathollah M, Marjan B, Tahereh JK. Leucine-rich amelogenin peptide (LRAP) as a surface primer for biomimetic remineralization of superficial enamel defects: An in vitro study. *Scanning*. 2015;37(3):179-85.
189. Ruan Q, Liberman D, Bapat R, Chandrababu KB, Phark JH, Moradian-Oldak J. Efficacy of amelogenin-chitosan hydrogel in biomimetic repair of human enamel in pH-cycling systems. *Journal of biomedical engineering and informatics*. 2016;2(1):119-28.
190. Kyle S, Aggeli A, Ingham E, McPherson MJ. Recombinant self-assembling peptides as biomaterials for tissue engineering. *Biomaterials* 2010;31(36):9395-405.

191. Aggeli A, Fytas G, Vlassopoulos D, McLeish TC, Mawer PJ, Boden N. Structure and dynamics of self-assembling beta-sheet peptide tapes by dynamic light scattering. *Biomacromolecules*. 2001;2(2):378-88.
192. Davies R, Aggeli A, Beevers A, Boden N, Carrick L, Fishwick C, et al. Self-assembling β -sheet tape forming peptides. *Supramolecular Chemistry*. 2006;18(5):435-43.
193. Deyhle H, Dziadowiec I, Kind L, Thalmann P, Schulz G, Müller B. Mineralization of Early Stage Carious Lesions In Vitro-A Quantitative Approach. *Dentistry journal*. 2015;3(4):111-22.
194. Schmidlin P, Zobrist K, Attin T, Wegehaupt F. In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix proteins or self-assembling peptides. *Journal of Applied Oral Science*. 2016;24(1):31-6.
195. Takahashi F, Kurokawa H, Shibasaki S, Kawamoto R, Murayama R, Miyazaki M. Ultrasonic assessment of the effects of self-assembling peptide scaffolds on preventing enamel demineralization. *Acta odontologica Scandinavica*. 2016;74(2):142-7.
196. Dayangaç B. Kompozit Restorasyonlar. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd; 2000.
197. Francois P, Fouquet V, Attal J-P, Dursun EJM. Commercially available fluoride-releasing restorative materials: a review and a proposal for classification. 2020;13(10):2313.
198. Türkün LŞ. Dünden bugüne kompozit rezinler. *Gmag*. 2015:14-22.
199. Murdoch-Kinch CA, McLean ME. Minimally invasive dentistry. *Journal of the American Dental Association*. 2003;134(1):87-95.
200. Vallittu PK, Boccaccini AR, Hupa L, Watts DC. Bioactive dental materials-Do they exist and what does bioactivity mean? *Dental Materials*. 2018;34(5):693-4.
201. Niu LN, Zhang W, Pashley DH, Breschi L, Mao J, Chen JH, et al. Biomimetic remineralization of dentin. *Dental Materials*. 2014;30(1):77-96.
202. Watson TF, Atmeh AR, Sajini S, Cook RJ, Festy F. Present and future of glass-ionomers and calcium-silicate cements as bioactive materials in dentistry: biophotonics-based interfacial analyses in health and disease. *Dental Materials*. 2014;30(1):50-61.
203. Bienek DR, Giuseppetti AA, Skrtic D. Amorphous calcium phosphate as bioactive filler in polymeric dental composites. *Contemporary topics about phosphorus in biology materials London, England: Intech Open*; 2019. p. 145-59.

204. Imazato S, Kohno T, Tsuboi R, Thongthai P, Xu HH, Kitagawa H. Cutting-edge filler technologies to release bio-active components for restorative and preventive dentistry. *Dental Materials Journal*. 2020;39(1):69-79.
205. Alrahlah A. Diametral tensile strength, flexural strength, and surface microhardness of bioactive bulk fill restorative. *Journal of Contemporary Dental Practice* 2018;19(1):13-9.
206. Manhart J, Kunzelmann KH, Chen HY, Hickel R. Mechanical properties of new composite restorative materials. *Journal of biomedical materials research*. 2000;53(4):353-61.
207. Singbal K, Shan MKW, Dutta S, Kacharaju KR. Cention N Compared to Other Contemporary Tooth-Colored Restorative Materials in Terms of Fluoride Ion Releasing Efficacy: Validation of a Novel Caries-Prevention-Initiative by the Ministry of Health, Malaysia. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2022;15(2):669-76.
208. Jayaraj D, Simon E, Kumar M, Ravi S. Cention N: A Review. *Dental Bites*. 2018;5(4):14-21.
209. Ilie N. Comparative Effect of Self- or Dual-Curing on Polymerization Kinetics and Mechanical Properties in a Novel, Dental-Resin-Based Composite with Alkaline Filler. Running Title: Resin-Composites with Alkaline Fillers. *Materials* 2018;11(1).
210. Singh H, Rashmi S, Pai S, Kini S. Comparative Evaluation of Fluoride Release From Two Different Glass Ionomer Cement and a Novel Alkasite Restorative Material-An in Vitro Study. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada* 2020;20.
211. Pretty IA, Ekstrand KR. Detection and monitoring of early caries lesions: a review. *European Archives of Paediatr Dentistry*. 2016;17(1):13-25.
212. Featherstone JD, Glena R, Shariati M, Shields CP. Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *Journal of dental research*. 1990;69 Spec No:620-5; discussion 34-6.
213. Korkut B, Tağtekin DA, Yanıkoğlu F. Diş çürüklerinin erken teşhisi ve teşhiste yeni yöntemler: QLF, Diagnodent, Elektriksel İletkenlik ve Ultrasonik Sistem. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2011;32(2):55-67.
214. Pretty IA. Caries detection and diagnosis: novel technologies. *Journal of dentistry*. 2006;34(10):727-39.
215. Gomez J. Detection and diagnosis of the early caries lesion. *BMC oral health*. 2015;15 Suppl 1(Suppl 1):S3.

216. Al-Khateeb SN, Tarazi SJ, Al Maaithah EF, Al-Batayneh OB, Abu Alhaija ES. Does acid etching enhance remineralisation of arrested white spot lesions? *European Archives of Paediatric Dentistry* 2014;15(6):413-9.
217. Özkan G, Kanli A, Başeren NM, Arslan U, Tatar İ. Validation of micro-computed tomography for occlusal caries detection: an in vitro study. *Brazilian oral research*. 2015;29:01-7.
218. Featherstone JD, ten Cate JM, Shariati M, Arends J. Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries research*. 1983;17(5):385-91.
219. Pancu G, Andrian S, Iovan G, Ghiorghe A, Topoliceanu C, Moldovanu A, et al. Study regarding the assessment of enamel microhardness in incipient carious lesions treated by Icon method. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation* 2011;3(4):94-100.
220. Torres CR, Rosa PC, Ferreira NS, Borges AB. Effect of caries infiltration technique and fluoride therapy on microhardness of enamel carious lesions. *Operative dentistry*. 2012;37(4):363-9.
221. Smith WF. Principles of materials science and engineering (3rd ed.) In: M-H, editor. 1996.
222. Arends J, ten Bosch JJ. Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of dental research*. 1992;71 Spec No:924-8.
223. Herkströter FM, Noordmans J, Ten Bosch JJ. Wavelength-independent microradiography used for quantification of mineral changes in thin enamel and dentin samples with natural surfaces, pseudo-thick tooth sections, and whole teeth. *Journal of dental research*. 1990;69(12):1824-7.
224. Bilgin G. Başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonlarının çeşitli materyallerle incelenmesi ve yeni bir çürük teşhis metodu ile değerlendirilmesi [Doktora Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012.
225. Kapakin KAT. Scanning-elektron mikroskobu. *Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2006;17(1):55-8.
226. Özer S, Gönülol N, Tunç EŞ, Ay T. Farklı polimerizasyon protokolleri ve yüzey uygulama metodlarının iki farklı fissür örtücünün makaslama bağlanma dayanım kuvveti üzerine etkisi. *Acta Odontologica Turcica*. 2016;33(1):18-23.

227. Al-Nazhan S. SEM observations of the attachment of human periodontal ligament fibroblasts to non-demineralized dentin surface in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*. 2004;97(3):393-7.
228. McMullan D. Scanning electron microscopy 1928–1965. *The Journal of Scanning Microscopies*. 1995;17(3):175-85.
229. Hegde MN, Moany A. Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: A quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*. 2012;15(1):61-7.
230. Goldstein JI, Newbury DE, Michael JR, Ritchie NW, Scott JHJ, Joy DC. *Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis*: Springer; 2017.
231. Agematsu H, Sawada T, Watanabe H, Yanagisawa T, Ide Y. Immuno-scanning electron microscope characterization of large tubules in human deciduous dentin. *The Anatomical Record*. 1997;248(3):339-45.
232. Babay N. SEM study on the effect of two different demineralization methods with saturated tetracycline hydrochloride on diseased root surfaces. *The journal of contemporary dental practice*. 2001;2(2):25-35.
233. Arnold WH, Cerman M, Neuhaus K, Gaengler P. Volumetric assessment and quantitative element analysis of the effect of fluoridated milk on enamel demineralization. *Archives of oral biology*. 2003;48(6):467-73.
234. Schlueter N, Hara A, Shellis RP, Ganss C. Methods for the measurement and characterization of erosion in enamel and dentine. *Caries research*. 2011;45 Suppl 1:13-23.
235. González-Cabezas C, Fontana M, Dunipace AJ, Li Y, Fischer GM, Proskin HM, et al. Measurement of enamel remineralization using microradiography and confocal microscopy. A correlational study. *Caries research*. 1998;32(5):385-92.
236. Borisova E, Uzunov T, Avramov L. Laser-induced autofluorescence study of caries model in vitro. *Lasers in medical science*. 2006;21(1):34-41.
237. Tranaeus S, Shi XQ, Angmar-Månsson B. Caries risk assessment: methods available to clinicians for caries detection. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2005;33(4):265-73.
238. Lussi A, Hibst R, Paulus R. DIAGNOdent: an optical method for caries detection. *Journal of dental research*. 2004;83 Spec No C:C80-3.

239. Hibst R. Development of a diode laserbased fluorescence caries detector. *Caries research*. 1998;32:294.
240. Lussi A, Imwinkelried S, Pitts N, Longbottom C, Reich E. Performance and reproducibility of a laser fluorescence system for detection of occlusal caries in vitro. *Caries research*. 1999;33(4):261-6.
241. Shakibaie F, George R, Walsh L. Applications of laser induced fluorescence in dentistry. *International Journal of Dental Clinics*. 2011;3(3):38-44.
242. Iranzo-Cortés JE, Terzic S, Montiel-Company JM, Almerich-Silla JM. Diagnostic validity of ICDAS and DIAGNOdent combined: an in vitro study in pre-cavitated lesions. *Lasers in medical science*. 2017;32(3):543-8.
243. Kühnisch J, Bücher K, Hickel R. The intra/inter-examiner reproducibility of the new DIAGNOdent Pen on occlusal sites. *Journal of dentistry*. 2007;35(6):509-12.
244. De Benedetto MS, Morais CC, Novaes TF, de Almeida Rodrigues J, Braga MM, Mendes FM. Comparing the reliability of a new fluorescence camera with conventional laser fluorescence devices in detecting caries lesions in occlusal and smooth surfaces of primary teeth. *Lasers in medical science*. 2011;26(2):157-62.
245. Lussi A, Megert B, Longbottom C, Reich E, Francescut P. Clinical performance of a laser fluorescence device for detection of occlusal caries lesions. *European Journal of Oral Sciences*. 2001;109(1):14-9.
246. Rodrigues JA, Diniz MB, Josgrilberg EB, Cordeiro RC. In vitro comparison of laser fluorescence performance with visual examination for detection of occlusal caries in permanent and primary molars. *Lasers in medical science*. 2009;24(4):501-6.
247. Lussi A, Reich E. The influence of toothpastes and prophylaxis pastes on fluorescence measurements for caries detection in vitro. *European journal of oral sciences*. 2005;113(2):141-4.
248. Shi XQ, Tranaeus S, Angmar-Månsson B. Comparison of QLF and DIAGNOdent for quantification of smooth surface caries. *Caries research*. 2001;35(1):21-6.
249. Kühnisch J, Heinrich-Weltzien R. Quantitative light-induced fluorescence (QLF)--a literature review. *International journal of computerized dentistry*. 2004;7(4):325-38.
250. De Josselin de Jong E, Sundström F, Westerling H, Tranaeus S, ten Bosch JJ, Angmar-Månsson B. A new method for in vivo quantification of changes in initial enamel caries with laser fluorescence. *Caries research*. 1995;29(1):2-7.

251. Karlsson L. Caries Detection Methods Based on Changes in Optical Properties between Healthy and Carious Tissue. *International journal of dentistry*. 2010;2010:270729.
252. Prabhakar N, Kiran K, Kala M. A review of modern noninvasive methods for caries diagnosis. *Archives of Oral Sciences and Research*. 2011;1(3):168-77.
253. Stookey GK, Jackson RD, Zandona AG, Analoui M. Dental caries diagnosis. *Dental clinics of North America*. 1999;43(4):665-77, vi.
254. Tam LE, McComb D. Diagnosis of occlusal caries: Part II. Recent diagnostic technologies. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2001;67(8):459-63.
255. Korkmaz YN, Büyük S, Yağcı A. Ortodontik Tedaviyle Oluşan Beyaz Nokta Lezyonlari, Teşhis Yöntemleri Ve Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF). *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2015;24(3):146-53.
256. Kim HE, Kim BI. Early caries detection methods according to the depth of the lesion: An in vitro comparison. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2018;23:176-80.
257. Neuhaus KW, Longbottom C, Ellwood R, Lussi A. Novel lesion detection aids. *Monographs in oral science*. 2009;21:52-62.
258. Angmar-Månsson BE, al-Khateeb S, Tranaeus S. Caries diagnosis. *Journal of dental education*. 1998;62(10):771-80.
259. Ellwood RP, Côrtes DF. In vitro assessment of methods of applying the electrical caries monitor for the detection of occlusal caries. *Caries research*. 2004;38(1):45-53.
260. Strassler HE, Pitel ML. Using fiber-optic transillumination as a diagnostic aid in dental practice. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. 2014;35(2):80-8.
261. Akyıldız BM, Sönmez I. Diş Çürüğünün Erken Teşhisinde Transillüminasyon Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Pediatric Dentistry-Special Topics*. 2019;5(3):14-20.
262. Gürses M, Ünlü N. Okluzal Çürük Teşhis Yöntemlerine Güncel Bakış. *Selcuk Dental Journal* 2017;4(3):153-61.
263. Keleş A, Alçin H. Mikro bilgisayarlı tomografi ve endodontik araştırmalardaki yeri. *Türkiye Klinikleri J Endod-Special Topics* 2015;1(3):32-9.
264. Swain MV, Xue J. State of the art of Micro-CT applications in dental research. *International journal of oral science*. 2009;1(4):177-88.

265. Morton EJ, Webb S, Bateman JE, Clarke LJ, Shelton CG. Three-dimensional x-ray microtomography for medical and biological applications. *Physics in Medicine Biology*. 1990;35(7):805-20.
266. Liu BY, Lo EC, Li CM. Effect of silver and fluoride ions on enamel demineralization: a quantitative study using micro-computed tomography. *Australian Dental Journal*. 2012;57(1):65-70.
267. Rhodes JS, Ford TR, Lynch JA, Liepins PJ, Curtis RV. Micro-computed tomography: a new tool for experimental endodontology. *International endodontic journal*. 1999;32(3):165-70.
268. Şahin FÜ, Topuz Ö. Diş hekimliği araştırmalarında mikrobilgisayarlı tomografi uygulamaları. *Acta Odontologica Turcica*. 2014;31(2):114-20.
269. Küçük EB. Farklı yöntemlerle tedavi edilen başlangıç çürük lezyonlarındaki iyileşmenin Mikro-BT analizi ile değerlendirilmesi. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2014.
270. Hamba H, Nikaido T, Sadr A, Nakashima S, Tagami J. Enamel lesion parameter correlations between polychromatic micro-CT and TMR. *Journal of dental research*. 2012;91(6):586-91.
271. Hamba H, Nikaido T, Inoue G, Sadr A, Tagami J. Effects of CPP-ACP with sodium fluoride on inhibition of bovine enamel demineralization: a quantitative assessment using micro-computed tomography. *Journal of dentistry*. 2011;39(6):405-13.
272. Vieira A, Danelon M, Camara D, Rosselli E, Stock S, Cannon M, et al. In vitro effect of amorphous calcium phosphate paste applied for extended periods of time on enamel remineralization. *Journal of Applied Oral Science*. 2017;25:596-603.
273. Rovaris K, Ferreira LM, Sousa TO, Peroni LV, Freitas DQ, Wenzel A, et al. Feasibility of micro-computed tomography to detect and classify proximal caries lesions in vitro. *Dental research journal*. 2018;15(2):123-9.
274. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(7):1468-86.
275. Free RD, DeRocher K, Stock SR, Keane D, Scott-Anne K, Bowen WH, et al. Characterization of enamel caries lesions in rat molars using synchrotron X-ray microtomography. *Journal of Synchrotron Radiation*. 2017;24(Pt 5):1056-64.

276. Punyanirun K, Yospiboonwong T, Kunapinun T, Thanyasrisung P, Trairatvorakul C. Silver diamine fluoride remineralized artificial incipient caries in permanent teeth after bacterial pH-cycling in-vitro. *Journal of dentistry*. 2018;69:55-9.
277. Davis GR, Wong FS. X-ray microtomography of bones and teeth. *Physiological measurement*. 1996;17(3):121-46.
278. Dye BA, Thornton-Evans G, Li X, Iafolla TJ. Dental caries and sealant prevalence in children and adolescents in the United States, 2011-2012. *NCHS data brief*. 2015(191):1-8.
279. Akkaya N, Kansu O, Kansu H, Cagrankaya LB, Arslan U. Comparing the accuracy of panoramic and intraoral radiography in the diagnosis of proximal caries. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2006;35(3):170-4.
280. Pereira AC, Eggertsson H, Martinez-Mier EA, Mialhe FL, Eckert GJ, Zero DT. Validity of caries detection on occlusal surfaces and treatment decisions based on results from multiple caries-detection methods. *European journal of oral sciences*. 2009;117(1):51-7.
281. Tuncer S, Demirci M, Tekçe N. Minimal invaziv diş hekimliği kavramı, yaklaşımı ve stratejisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences Special Topics*. 2014;5(3):1-11.
282. Aras A, Celenk S, Dogan MS, Bardakci E. Comparative evaluation of combined remineralization agents on demineralized tooth surface. *Nigerian journal of clinical practice*. 2019;22(11):1546-52.
283. Arifa MK, Ephraim R, Rajamani T. Recent Advances in Dental Hard Tissue Remineralization: A Review of Literature. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2019;12(2):139-44.
284. McCabe JF, Yan Z, Al Naimi OT, Mahmoud G, Rolland SL. Smart materials in dentistry. *Australian dental journal*. 2011;56 Suppl 1:3-10.
285. Rai S, Kumari RA, Meena N. Comparative assessment of fluoride release and recharge through newer fluoride releasing posterior restorative materials: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*. 2019;22(6):544-7.
286. Hench LL. *Biomaterials*. Science (New York, NY). 1980;208(4446):826-31.
287. Kasraei S, Haghi S, Valizadeh S, Panahandeh N, Nejadkarimi S. Phosphate Ion release and alkalizing potential of three bioactive dental materials in comparison with composite resin. *International journal of dentistry*. 2021;2021.

288. Çınar B, Eren D. Evaluation of Alkalizing Potential of Alkasite Restorations Prepared in Different Sizes. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2022;25(Supplement):100-7.
289. Soares R, De Ataide IN, Fernandes M, Lambor R. Assessment of Enamel Remineralisation After Treatment with Four Different Remineralising Agents: A Scanning Electron Microscopy (SEM) Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(4):Zc136-zc41.
290. Üstün N, Aktören O. Analysis of efficacy of the self-assembling peptide-based remineralization agent on artificial enamel lesions. *Microscopy research and technique*. 2019;82(7):1065-72.
291. Thakkar PJ, Badakar CM, Hugar SM, Hallikerimath S, Patel PM, Shah P. An in vitro comparison of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate paste, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate paste with fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate varnish on the inhibition of demineralization and promotion of remineralization of enamel. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2017;35(4):312-8.
292. Salman NR, ElTekeya M, Bakry N, Omar SS, El Tantawi M. Comparison of remineralization by fluoride varnishes with and without casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in primary teeth. *Acta odontologica Scandinavica*. 2019;77(1):9-14.
293. Gupta N, Jaiswal S, Nikhil V, Gupta S, Jha P, Bansal P. Comparison of fluoride ion release and alkalizing potential of a new bulk-fill alkasite. *Journal of Conservative Dentistry*. 2019;22(3):296-9.
294. Papagiannoulis L, Kakaboura A, Eliades G. In vivo vs in vitro anticariogenic behavior of glass-ionomer and resin composite restorative materials. *Dental Materials*. 2002;18(8):561-9.
295. Lee JJ, Nettey-Marbell A, Cook A, Jr., Pimenta LA, Leonard R, Ritter AV. Using extracted teeth for research: the effect of storage medium and sterilization on dentin bond strengths. *Journal of the American Dental Association*. 2007;138(12):1599-603.
296. Aydın B, Pamir T, Baltacı A, Orman MN, Turk T. Effect of storage solutions on microhardness of crown enamel and dentin. *European journal of dentistry*. 2015;9(2):262-6.

297. Western JS, Dicksit DD. A systematic review of randomized controlled trials on sterilization methods of extracted human teeth. *Journal of Conservative Dentistry*. 2016;19(4):343-6.
298. Moura JS, Rodrigues LK, Del Bel Cury AA, Lima EM, Garcia RM. Influence of storage solution on enamel demineralization submitted to pH cycling. *Journal of Applied Oral Science*. 2004;12(3):205-8.
299. Ellwood R, Fejerskov O. Clinical use of fluoride. In: O. Fejerskov EAMK, editor. *Dental caries: the disease its clinical management*. Oxford: Blackwell; 2003. p. 189-222.
300. Amaechi BT, Higham SM, Edgar WM. Factors affecting the development of carious lesions in bovine teeth in vitro. *Archives of oral biology*. 1998;43(8):619-28.
301. Ten Cate JM, Mundorff-Shrestha SA. Working Group Report 1: Laboratory models for caries (in vitro and animal models). *Advances in dental research*. 1995;9(3):332-4.
302. Featherstone JD, Shariati M, Brugler S, Fu J, White DJ. Effect of an anticalculus dentifrice on lesion progression under pH cycling conditions in vitro. *Caries research*. 1988;22(6):337-41.
303. Kumar VL, Itthagarun A, King NM. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of artificial caries-like lesions: an in vitro study. *Australian dental journal*. 2008;53(1):34-40.
304. Vieira AEM, Danelon M, Camara DMD, Rosselli ER, Stock SR, Cannon ML, et al. In vitro effect of amorphous calcium phosphate paste applied for extended periods of time on enamel remineralization. *Journal of Applied Oral Science*. 2017;25(6):596-603.
305. Queiroz CS, Hara AT, Paes Leme AF, Cury JA. pH-cycling models to evaluate the effect of low fluoride dentifrice on enamel de- and remineralization. *Brazilian dental journal*. 2008;19(1):21-7.
306. Damato FA, Strang R, Stephen KW. Effect of fluoride concentration on remineralization of carious enamel: an in vitro pH-cycling study. *Caries research*. 1990;24(3):174-80.
307. Itthagarun A, Wei SH, Wefel JS. The effect of different commercial dentifrices on enamel lesion progression: an in vitro pH-cycling study. *International dental journal*. 2000;50(1):21-8.

308. Ten Cate JM, Timmer K, Shariati M, Featherstone JD. Effect of timing of fluoride treatment on enamel de- and remineralization in vitro: a pH-cycling study. *Caries research*. 1988;22(1):20-6.
309. Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, Tabak LA. Artificial salivas: present and future. *Journal of dental research*. 1987;66 Spec No:693-8.
310. Leung VW, Darvell BW. Artificial salivas for in vitro studies of dental materials. *Journal of Dentistry*. 1997;25(6):475-84.
311. Thaveesangpanich P, Itthagarun A, King NM, Wefel JS. The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *International dental journal*. 2005;55(4):217-23.
312. Rana R, Itthagarun A, King NM. Effects of dentifrices on artificial caries like lesions: an in vitro pH cycling study. *International dental journal*. 2007;57(4):243-8.
313. Itthagarun A, King NM, Cheung Y-M. The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on artificial enamel carious lesion progression: an in-vitro pH-cycling study. *Hong Kong Dental Journal*. 2010;7(2):61-6.
314. Itthagarun A, Wei S, Wefel J. De/remineralisation from different commercial dentifrices: a pH-cycling study. *International dental journal*. 1997;47(6):321-8.
315. Lo EC, Zhi QH, Itthagarun A. Comparing two quantitative methods for studying remineralization of artificial caries. *Journal of dentistry*. 2010;38(4):352-9.
316. Pedrini D, Delbem AC, de França JG, Machado Tde M. Fluoride release by restorative materials before and after a topical application of fluoride gel. *Pesquisa Odontologica Brasileira*. 2003;17(2):137-41.
317. Bevilacqua FM, Zezell DM, Magnani R, da Ana PA, Eduardo Cde P. Fluoride uptake and acid resistance of enamel irradiated with Er:YAG laser. *Lasers in medical science*. 2008;23(2):141-7.
318. Quiñonez RB, Stearns SC, Talekar BS, Rozier RG, Downs SM. Simulating cost-effectiveness of fluoride varnish during well-child visits for Medicaid-enrolled children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(2):164-70.
319. Savas S, Kavrik F, Kucukyilmaz E. Evaluation of the remineralization capacity of CPP-ACP containing fluoride varnish by different quantitative methods. *Journal of Applied Oral Science*. 2016;24(3):198-203.
320. Shi XQ, Tranaeus S, Angmar-Månsson B. Validation of DIAGNOdent for quantification of smooth-surface caries: an in vitro study. *Acta odontologica Scandinavica*. 2001;59(2):74-8.

321. Moriyama C, Rodrigues J, Lussi A, Diniz MJCr. Effectiveness of fluorescence-based methods to detect in situ demineralization and remineralization on smooth surfaces. 2014;48(6):507-14.
322. Menem R, Barnkggei I, Beiruti N, Al Haffar I, Joury E. The diagnostic accuracy of a laser fluorescence device and digital radiography in detecting approximal caries lesions in posterior permanent teeth: an in vivo study. *Lasers in medical science*. 2017;32(3):621-8.
323. Patil N, Choudhari S, Kulkarni S, Joshi SR. Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*. 2013;16(2):116-20.
324. Jayarajan J, Janardhanam P, Jayakumar P. Efficacy of CPP-ACP and CPP-ACPF on enamel remineralization - an in vitro study using scanning electron microscope and DIAGNOdent. *Indian Journal of Dental Research*. 2011;22(1):77-82.
325. Taranath A, Pai D, Chakravarthy K. The role of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate products in remineralization of incipient enamel lesions and its substantivity. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*. 2014;4(1):67-70.
326. Castilho LS, Cotta FV, Bueno AC, Moreira AN, Ferreira EF, Magalhães CS. Validation of DIAGNOdent laser fluorescence and the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) in diagnosis of occlusal caries in permanent teeth: an in vivo study. *European journal of oral sciences*. 2016;124(2):188-94.
327. Cheng L, ten Cate JM. Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *International journal of oral science*. 2010;2(1):15-20.
328. Özdemir Ş, Taran PK, Mammadlı N, Altınova İ S, Gazioğlu I. Remineralization potential of P11-4 and fluoride on secondary carious primary enamel: A quantitative evaluation using microcomputed tomography. *Microscopy research and technique*. 2022;85(2):807-12.
329. Kim MJ, Lee MJ, Kim KM, Yang SY, Seo JY, Choi SH, et al. Enamel Demineralization Resistance and Remineralization by Various Fluoride-Releasing Dental Restorative Materials. *Materials*. 2021;14(16).
330. Singh H, Rashmi S, Pai S, Kini S. Comparative Evaluation of Fluoride Release From Two Different Glass Ionomer Cement and a Novel Alkasite Restorative Material-An in Vitro Study. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2020;20.

331. Golland L, Schmidlin PR, Schätzle M. The Potential of Self-assembling Peptides for Enhancement of In Vitro Remineralisation of White Spot Lesions as Measured by Quantitative Laser Fluorescence. *Oral health & preventive dentistry*. 2017;15(2):147-52.
332. Jablonski-Momeni A, Heinzl-Gutenbrunner M. Efficacy of the self-assembling peptide P11-4 in constructing a remineralization scaffold on artificially-induced enamel lesions on smooth surfaces. *Journal of Orofacial Orthopedics*. 2014;75(3):175-90.
333. Sindhura V, Uloopi KS, Vinay C, Chandrasekhar R. Evaluation of enamel remineralizing potential of self-assembling peptide P(11)-4 on artificially induced enamel lesions in vitro. *Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2018;36(4):352-6.
334. Firzok H, Zahid S, Asad S, Manzoor F, Khan AS, Shah AT. Sol-gel derived fluoridated and non-fluoridated bioactive glass ceramics-based dental adhesives: Compositional effect on re-mineralization around orthodontic brackets. *Journal of Non Crystalline Solids*. 2019;521:119469.
335. Wierichs RJ, Kogel J, Lausch J, Esteves-Oliveira M, Meyer-Lueckel H. Effects of Self-Assembling Peptide P11-4, Fluorides, and Caries Infiltration on Artificial Enamel Caries Lesions in vitro. *Caries research*. 2017;51(5):451-9.
336. Baafif HA, Alibrahim IF, Alotaibi SH, Alharbi HG, Shubaily MN, Elkwatehy WMA. The Efficacy of Resin Infiltrant and Casein Phosphopeptide-amorphous Calcium Fluoride Phosphate in Treatment of White Spot Lesions (Comparative Study). *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2020;10(4):438-44.
337. Yazicioglu O, Yaman BC, Güler A, Koray F. Quantitative evaluation of the enamel caries which were treated with casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate. *Nigerian journal of clinical practice*. 2017;20(6):686-92.
338. Rahiotis C, Vougiouklakis G. Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *Journal of dentistry*. 2007;35(8):695-8.
339. Mohd Said SN, Ekambaram M, Yiu CK. Effect of different fluoride varnishes on remineralization of artificial enamel carious lesions. *International journal of paediatric dentistry*. 2017;27(3):163-73.

340. Shen P, Bagheri R, Walker GD, Yuan Y, Stanton DP, Reynolds C, et al. Effect of calcium phosphate addition to fluoride containing dental varnishes on enamel demineralization. *Australian dental journal*. 2016;61(3):357-65.
341. Shen P, Fernando JR, Yuan Y, Reynolds C, Reynolds EC. Comparative Efficacy of Novel Biomimetic Remineralising Technologies. *Biomimetics*. 2023;8(1).
342. Wahba N, Schwendicke F, Kamel MA, Allam G, Kabil N, Elhennawy K. Preventing and Arresting Primary Tooth Enamel Lesions Using Self- Assembling Peptide P(11)-4 In Vitro. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2022;12(1):58-70.
343. Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH. Self-assembling Peptide P(11)-4 and Fluoride for Regenerating Enamel. *Journal of dental research*. 2018;97(2):148-54.
344. Jablonski-Momeni A, Nothelfer R, Morawietz M, Kiesow A, Korbmacher-Steiner H. Impact of self-assembling peptides in remineralisation of artificial early enamel lesions adjacent to orthodontic brackets. *Journal of Scientific Reports*. 2020;10(1):15132.
345. Doberdoli D, Bommer C, Begzati A, Haliti F, Heinzl-Gutenbrunner M, Juric H. Randomized Clinical Trial investigating Self-Assembling Peptide P(11)-4 for Treatment of Early Occlusal Caries. *Scientific reports*. 2020;10(1):4195.
346. Memarpour M, Razmjouei F, Rafiee A, Vossoughi M. Remineralization effects of self-assembling peptide P(11) -4 associated with three materials on early enamel carious lesions: An in vitro study. *Microscopy research and technique*. 2022;85(2):630-40.
347. Kamal D, Hassanein H, Elkassas D, Hamza H. Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: An in vitro study. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2020;12(2):e161-e8.
348. Ruengrungsom C, Burrow MF, Parashos P, Palamara JEA. Evaluation of F, Ca, and P release and microhardness of eleven ion-leaching restorative materials and the recharge efficacy using a new Ca/P containing fluoride varnish. *Journal of dentistry*. 2020;102:103474.
349. Oliveira PRA, Barboza CM, Barreto L, Tostes MA. Effect of CPP-ACP on remineralization of artificial caries-like lesion: an in situ study. *Brazilian oral research*. 2020;34:e061.

350. Ogaard B, Arends J, Schuthof J, Rølla G, Ekstrand J, Oliveby A. Action of fluoride on initiation of early enamel caries in vivo. A microradiographical investigation. *Caries research*. 1986;20(3):270-7.
351. Üstün N, Güven Y. Effect of three different remineralizing agents on artificial erosive lesions of primary teeth. *Australian dental journal*. 2022;67(3):271-80.
352. Tuloglu N, Bayrak S, Tunc ES, Ozer F. Effect of fluoride varnish with added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on the acid resistance of the primary enamel. *BMC oral health*. 2016;16(1):103.

