



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**FARKLI REMİNERALİZE EDİCİ AJAN İÇERİKLİ DİŞ
MACUNLARI VE OZONUN KOMBİNE
KULLANIMLARININ BAŞLANGIÇ MİNE
LEZYONLARINDAKİ REMİNERALİZASYON
ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

EMRE BAKIR

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2022



**FARKLI REMİNERALİZE EDİCİ AJAN İÇERİKLİ DİŞ MACUNLARI VE
OZONUN KOMBİNE KULLANIMLARININ BAŞLANGIÇ MİNE
LEZYONLARINDAKİ REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Emre BAKIR

**DOKTORA TEZİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Emre BAKIR

28/06/2022

**FARKLI REMİNERALİZE EDİCİ AJAN İÇERİKLİ DİŞ MACUNLARI VE OZONUN
KOMBİNE KULLANIMLARININ BAŞLANGIÇ MİNE LEZYONLARINDAKİ
REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Doktora Tezi)

Emre BAKIR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Mayıs 2022

ÖZET

Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda farklı remineralize edici ajanlar içeren diş macunlarının kullanıldığı çalışmalar gündemdedir. Çalışmanın amacı; çekilmiş 3. molar dişlerde deneysel başlangıç mine lezyonlarında florid, novamin ve nanohidroksiapatit içerikli diş macunları ve ozon gazının tek başına/ diş macunları ile kullanımının remineralizasyon etkinliklerinin yüzey mikrosertliği, taramalı elektron mikroskobu ve atomik kuvvet mikroskobu kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada kullanılan örnekler 8 gruba ayrılmıştır; (1. grup) tedavi uygulanmayan kontrol grubu, (2. Grup) 1450 ppm florid, (3. Grup) novamin, (4. Grup) nanohidroksiapatit, (5. Grup) ozon gazı, (6. Grup) ozon gazı + 1450 ppm florid, (7. Grup) ozon gazı + novamin, (8. Grup) ozon gazı + nanohidroksiapatit içerikli diş macunu ile tedavi edilen gruplar. Remineralizasyon sonrası mikrosertlik bulgularında grup 1 ve grup 5 haricinde tüm deney gruplarında demineralizasyon sonrası değerlerine göre anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır ($p \leq 0,001$). Tüm grupların remineralizasyon sonrası mikrosertlik bulguları karşılaştırıldığında; grup 3,7 ve 8'in anlamlı şekilde diğer gruplardan daha yüksek değerler gösterdiği saptanmıştır ($p \leq 0,001$). SEM görüntüleri incelendiğinde tedavi uygulanan gruplarda yüzey özelliklerinde en yüksek por kapanımı ve homojenite grup 7 ve 8 de elde edilirken, grup 5'te kısmi por kapanımı ve genişlemesi gözlenmiştir. Ozonun, diş macunları ile birlikte kullanıldığı gruplarda diş macunlarının tek başlarına kullanımına oranla daha fazla porun kapandığı ve homojenitenin arttığı belirlenmiştir. Remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü bulguları değerlendirildiğinde grup 1,2,5 haricinde tüm deney gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlenirken, hiçbir grupta başlangıç değerlerine ulaşamadığı belirlenmiştir ($p \leq 0,001$). Tüm çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde grup 3,7 ve 8 istatistiksel olarak diğer gruplardan anlamlı olarak daha başarılı sonuçlar verirken sayısal olarak en başarılı sonuçlar grup 7 de elde edilmiştir ($p \leq 0,001$).

Bilim Kodu : 1047

Anahtar Kelimeler : Demineralizasyon, remineralizasyon, başlangıç mine lezyonu, florid, novamin, nanohidroksiapatit, ozon, yüzey mikrosertliği, SEM, AFM

Sayfa Adedi : 134

Danışman : Prof. Dr. Nurhan ÖZTAŞ KIRMIZI

EVALUATION OF THE REMINERALIZATION EFFECTS OF DIFFERENT
EMINERALIZING AGENT CONTAINING TOOTHPASTES AND COMBINED USE
OF OZONE IN INITIAL ENAMEL LESIONS

(Ph.D Thesis)

Emre BAKIR

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

May 2022

ABSTRACT

Studies using toothpastes containing different remineralization agents in the remineralization of initial caries lesions are on the agenda. The aim of this study; evaluation of the remineralization efficacy of fluoride, novamin, and nanohydroxyapatite containing toothpastes and ozone gas alone/ with toothpastes in experimental initial enamel lesions in extracted third molars using surface microhardness, scanning electron microscopy and atomic force microscopy. The samples used in the study were divided into 8 groups; (1st group) untreated control group, (2nd group) 1450 ppm fluoride, (3rd group) novamin, (4th group) nanohydroxyapatite, (5th group) ozone gas, (Group 6) ozone gas + 1450 ppm fluoride, (Group 7) ozone gas + novamin, (Group 8) ozone gas + nanohydroxyapatite containing toothpaste applied groups. It was determined that there was a significant increase in the microhardness findings after remineralization in all experimental groups, except for groups 1 and 5, compared to post-demineralization values ($p \leq 0.001$). When the microhardness findings of all groups after remineralization were compared; Groups 3, 7 and 8 were found to have significantly higher values than other groups ($p \leq 0.001$). When SEM images were examined, the highest pore inclusion and homogeneity in the surface properties of the threatened groups were obtained in groups 7 and 8, while partial pore inclusion and enlargement were observed in group 5. When the surface roughness findings after remineralization were evaluated, it was determined that there was a statically significant decrease in all experimental groups except group 1, 2 and 5, while the initial values could not be reached in any group ($p \leq 0.001$). When all study results were evaluated together, groups 3, 7 and 8 were statistically significantly more successful than other groups, while group 7 had the most numerically successful results.

Science Code :1047

Key Words : Demineralization, remineralization, initial enamel lesions, fluoride,
novamin, nanohydroxyapatite, surface microhardness, SEM, AFM

Page Number : 134

Supervisor : Prof. Dr. Nurhan ÖZTAŞ KIRMIZI

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan, sonsuz bilgi birikimi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgisini, desteğini, hoşgörüsünü her zaman yanımda hissettiğim, pedodonti eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri geçen, öğrencileri olmaktan onur duyduğum, en başta çok değerli danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Nurhan ÖZTAŞ KIRMIZI** 'ya ve Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı üyesi **Prof. Dr. Tezer ULUSU**, **Prof. Dr. Alev ALAÇAM**, **Prof. Dr. Neşe TEZCAN AKAL**, **Prof. Dr. Ayşegül ÖLMEZ**, **Prof. Dr. Haluk BODUR**, **Prof. Dr. Çağdaş Çınar**, **Prof. Dr. Didem ATABEK**, **Doç. Dr. Mehmet BANİ** 'ye

Doktora öğrenim hayatım boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, hem mesleki hem de hayati konularda ilk olarak yanına koştüğüm, tavsiyelerini hem bir hoca hem de bir abi olarak dinlediğim ve hayatıma kattıklarıyla kalbimde önemli bir yeri olan değerli hocam Sayın **Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ** 'a

Tez dönemi boyunca içtenliği, çalışkanlığı ve örnek kişiliği ile hem bana örnek olan hem de deneylerimi tamamlamamda çok yardımcı olan Malzeme ve Metalürji Mühendisliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın **Prof. Dr. Ahmet GÜRAL** 'a

Aldığım her nefeste yanımda olduklarını hissettiğim, beni benden daha çok seven canım ailem, babam **Mahmut BAKIR**, annem **Pakize BAKIR** ve abim **Mustafa BAKIR** 'a

Doktora başlamam ve çocuk diş hekimi olmamda en büyük etkiye sahip olan canım kardeşim **ERDEM PALAZ** 'a, doktora eğitimim boyunca her gün birlikte çalıştığım, birlikte eğlendiğim ve birlikte öğrenip keşfettiğim canım arkadaşlarım **Ilgın BAYAR**, **Kiyun YOON**, **Merve USLU**, **Arzu Şükran İNCİOĞLU**, **Nihan CEVLEK**, **Zeliha HATİPOĞLU PALAZ**, **İlayda HÜNLER DÖNMEZ**, **Şeyma EDİKLİ**, **Nesli GÜNGÖRDÜ**, **İdil KIZILIRMAK** 'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Minenin Fiziksel ve Kimyasal Yapısı.....	5
2.2. Çürük.....	6
2.2.1. Çürük etyolojisi.....	6
2.2.2. Demineralizasyon.....	8
2.2.3. Remineralizasyon.....	10
2.3. Başlangıç Mine Lezyonu	12
2.3.1. Yüzey tabaka.....	15
2.3.2. Lezyon gövdesi	15
2.3.3. Karanlık tabaka	16
2.3.4. Transludent (saydam) tabaka.....	17
2.4. Remineralizasyon Ajanları.....	17
2.4.1. Fluorid	17
2.4.2. Novamin.....	25
2.4.3. Nano-hidroksiapatit.....	27

	Sayfa
2.4.4. Ozon	29
2.4.5. Gümüş iyonu	33
2.4.6. Ksilitol.....	33
2.4.7. Sorbitol.....	34
2.4.8. Kitosan	35
2.4.9. Propolis	36
2.4.10. Galla chinensis	37
2.4.11. Kazein fosfopeptid - amorf kalsiyum fosfat.....	37
2.4.12. Teobromin	39
2.4.13. Remodent	39
2.4.14. Kalsiyum gliserofosfat	40
2.5. Minede Oluşan Demineralizasyon-Remineralizasyon Değişikliklerini Değerlendirmede Sık Kullanılan Yöntemler.....	42
2.5.1. Yüzey mikrosertliği.....	42
2.5.2. Taramalı elektron mikroskobu	43
2.5.3. Atomik kuvvet mikroskobu.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Etik Kurul Onayı.....	45
3.2. Çalışmada Kullanılacak Örnek Sayısının Belirlenmesi	45
3.3. Çalışmada Kullanılan Mine Örneklerinin Hazırlanması.....	45
3.4. Mine Yüzeylerinde Başlangıç Mine Lezyonu Oluşturulması.....	47
3.5. Çalışmada Kullanılan Remineralizasyon Materyalleri	48
3.6. Mine Örneklerine Deney Materyallerinin Uygulanması	49
3.7. Yüzey Mikrosertliği Ölçümleri.....	49
3.8. Örneklerin Scanning Elektron Microscopy (SEM) ile İncelenmesi ve Yüzey Analizlerinin Yapılması	50

	Sayfa
3.9. Deney Materyallerinin Atomik Force Microscopy (AFM) Cihazı ile Değerlendirilmesi.....	51
3.10. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	52
4. BULGULAR	53
4.1. Mikrosertlik Analizine Ait Bulgular	53
4.2. Scanning Electron Microscopy Görüntülerinin İncelenmesi	56
4.3. Atomic Force Microscopy Ölçüm Sonuçları	60
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR	85
EKLER.....	129
EK-1. Etik Kurul Onayı	130
ÖZGEÇMİŞ	134

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Sudaki florid konsantrasyonuna bağlı olarak tavsiye edilen florid tablet dozu	22
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyallerinin içeriği	49
Çizelge 4.1. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik ölçümlerinin karşılaştırılması	53
Çizelge 4.2. Gruplar arası remineralizasyon sonrası mikrosertlik ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması	54
Çizelge 4.3. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü ölçümlerinin karşılaştırılması	60
Çizelge 4.4. Grupların remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması	62

ŞEKİLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü	6
Şekil 2.2. Çürük oluşumuna neden olabilen risk faktörleri	8
Şekil 2.3. Başlangıç mine lezyonunda demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü	12



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Zımpara ve polisaj cihazı ve kullanılan polisaj patı	46
Resim 3.2. Çalışmada kullanılan mine örnekleri	47
Resim 3.3. Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyalleri.....	48
Resim 3.4. Shimadzu HMV-700 Vicker's mikrosertlik ölçüm cihazı (Japonya).....	50
Resim 3.5. Örneklerin yüzey analizlerini yapmak için kullanılan yüzey kaplama cihazı Quorum SC7620 (İngiltere) ve scanning electron microscopy Jeol JSM-6060LV (Japonya)	51
Resim 3.6. Lezyonun topografik yapısını ve yüzey pürüzlülüğünü hesaplamada kullanılan atomik kuvvet mikroskobu PSIA XE-100, (USA)	52
Resim 4.1. Gruplara ait başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon işlemleri sonrası elde edilen mikrosertlik değerleri ortalaması (kgf/mm ²)	53
Resim 4.2. Zımpara ve polisaj işlemleri sonrası elde edilen mine yüzeyi SEM görüntüsü (x2500)	56
Resim 4.3. Grup 1 (kontrol); tedavi edilmeyen grup, (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)	56
Resim 4.4. Grup 2; Fluoridli diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)	57
Resim 4.5. Grup 3; Novaminli diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri.....	57
Resim 4.6. Grup 4; n-HAPlı diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)	57
Resim 4.7. Grup 5; Ozon ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)	58
Resim 4.8. Grup 6; Ozon + Fluoridli diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)	58
Resim 4.9. Grup 7; Ozon + Novaminli diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)	58

Resim	Sayfa
Resim 4.10. Grup 8; Ozon + n-HAPlı diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500).....	59
Resim 4.11. Gruplara ait başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon işlemleri sonrası elde edilen yüzey pürüzlülüğü değerleri ortalaması.....	61
Resim 4.12. Deney gruplarının başlangıç (a), demineralizasyon sonrası (b) ve remineralizasyon sonrası (c) 3 boyutlu AFM görüntüleri	63



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACPF	Amorf Kalsiyum Fosfat Fluorid
AFM	Atomic Force Microscopy
APF	Asidülo Fosfat Fluorid
Ca	Kalsiyum
CaF₂	Kalsiyum Fluorid
CaGP	Kalsiyum Glisero Fosfat
CPP-ACP	Kazein Fosfopeptid- Amorf Kalsiyum Fosfat
F	Fluor
FDA	Food and Drug Administration
F-HAP	Fluoro-hidroksiapatit
G. Chinensis	Galla Chinensis
gr	Gram
HA	Hidroksiapatit
HCA	Hidroksi karbonatapatit
Ige	İmmün globülün e
kg	Kilogram
KHN	Knoop Microhardness Tests
l	Litre
mg	Miligram
ml	Mililitre
M.Ö.	Milattan Önce
NaF	Sodyum Fluorid
n-HAP	Nano-hidroksiapatit
nm	Nanometre
O₂	Oksijen
O₃	Ozon

Kısaltmalar**Açıklamalar**

P	Fosfor
pH	Ortamdaki hidrojen iyonları
PO	Fosfat
ppm	Milyonda bir birim
Ra0	Başlangıç yüzey pürüzlülüğü değerleri ortalamaları
Ra1	Demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerleri ortalamaları
Ra2	Remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerleri ortalamaları
SEM	Scanning Electron Microscopy
S. Mutans	Streptococcus Mutans
S. Sobrinus	Streptococcus Sobrinus
T1	Demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri ortalamaları
T2	Remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri ortalamaları
To	Başlangıç mikrosertlik değerleri ortalamaları
ug	Mikrogram
um	Mikrometre
UNAM	Uluslararası Nanoteknoloji Araştırma Merkezi
U.S.	Birleşmiş Milletler
VHN	Vicker's Microhardness Tests

1. GİRİŞ

Multifaktöriyel bir hastalık olan diş çürükleri, patolojik ve koruyucu faktörler arasında dengenin bozulması sebebiyle meydana gelen; kalsifiye dokuların yıkımı, lokalize çözünmesi ve ileri safhalarda diş kayıpları ile sonlanabilen en yaygın kronik çocukluk hastalığıdır (Roberson, 2006).

Ağız içerisinde karyojenik mikroorganizmalar ve dental plakta bulunan normal flora arasındaki dengenin bozulması nedeniyle karyojenik mikroorganizmalar tarafından üretilen organik asitler diş minesi yüzeyinde mineral kaybına ve başlangıç mine lezyonlarına neden olmaktadır. Normalde demineralizasyon ve remineralizasyon süreci belli bir denge içindedir. Demineralizasyonun sürekli olduğu durumlarda, diş sert dokularında bir yıkım başlar ve bu yıkım başlangıç mine lezyonu, beyaz nokta lezyonu veya kavitasyon oluşmamış çürük olarak isimlendirilirler (Thylstrup ve Fejerskov, 1986; Newburn, 1989; Hicks ve Flaitz, 1993).

Başlangıç mine lezyonlarının demineralizasyonunu durdurmaya yönelik herhangi bir önlem alınmaz ise dişlerde sert doku kayıpları ve kavitasyon oluşması ile fonksiyon kaybı, gıda birikimi, ağrı, akut veya kronik apse oluşumuna yol açabilmekte ve ilerleyen aşamada genel sağlığı etkileyebilmektedir (Kühnisch ve diğerleri 2016).

Günümüzde diş hekimliği alanında yapılan çalışmalar, diş çürüklerinin tedavi edilmesinden çok koruyucu tedavilere ve erken safhalarda teşhis edilerek bu sürecin geriye döndürülmesine odaklanmıştır (Guerrieri ve diğerleri, 2012, Selwitz ve diğerleri, 2007).

Çocuk hastalarda çürüğün ilerlemeden durdurulması, diş çürüğünün gelecekte oluşturacağı sosyal ve ekonomik problemleri azaltmaktadır. Bu sebeple çürüğe karşı koruyucu ve durdurucu tedavilerin etkinliği ve kolaylığı büyük önem taşımaktadır (AAPD 2008, AAPD 2010-11).

Başlangıç mine lezyonlarının kaybettikleri mineralleri yeniden kazanabilmesi amacıyla kullanılabilen birçok remineralizasyon ajanı bulunmaktadır. Bu ajanlardan, en çok

kullanılanı Fluor (F) iyonu olup ve diş sert dokularında kalsiyum fluorid oluşturarak remineralizasyon etkinliği göstermektedir (Retief ve diğerleri, 1983).

Bugüne kadar yapılan araştırmalar, fluorid tedavisinin başlangıç mine lezyonları için en etkili remineralizasyon yöntemlerinden birisi olmaya devam ettiğini desteklemektedir (Itthagarun ve diğerleri, 2007, Ekambaram ve diğerleri, 2011, Petersen ve diğerleri, 2004).

Diş çürüklerinin önlenmesi konusunda bireysel ve toplumsal olarak planlanan koruyucu programların temelinde fluoridli diş macunları yer almaktadır. Fluoridli diş macunları tüm dünyada en yaygın kullanılan topikal fuorid uygulamasıdır. Fluoridli diş macunu kullanımının, çürük oluşumunu azaltmada oldukça etkili olduğu ve düzenli kullanımda %30 oranında bir azalma sağladığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, fluoridin, mineral kristallerinin oluşumuna rehberlik etme yeteneğinin olmaması ve düzenli mineral kristalleri oluşturamaması, remineralizasyon çalışmalarında farklı remineralizasyon ajanları içeren diş macunlarının da kullanılmasını teşvik etmektedir (Clarkson ve diğerleri, 2009).

Fluorid, diş çürüklerine karşı olumlu etkilerinin yanında uzun süre belirli dozlarda kullanımda toksik etkiler de gösterebilmesi kullanım alanlarını ve miktarını kısıtlamaktadır. Fluoridin remineralizasyon etkisini gösterebilmesi için gereken dozun kronik kullanımı ile ilgili olası toksik etkileri hakkında son yıllarda giderek artan tartışmalar mevcuttur (Soi, 2013). Bu nedenle geçmişten günümüze kadar fluorid içermeyen Novamin, Nano-hidroksiapatit (n-HAP), Cazein Phosphopeptide- Amorf Calsium Phosphat (CPP-ACP), Arginine, Xlitol, Teobromine, Kitosan ve gibi birçok remineralizasyon ajanı eklenmiş farklı içerikli diş macunlarının minenin remineralizasyonuna etkileri hakkında çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca lazer ve ozon uygulamaları gibi remineralize edici ajanlar içermeyen yöntemler de minenin remineralizasyonu amacıyla kullanılabilir. (Duckworth, 2013, Li, 2014, Bennett ve diğerleri, 2013, Holmes ve diğerleri, 2003b, Elton ve diğerleri, 2009, Mathew ve diğerleri, 2013).

Novamin, vücut tarafından üretilen minerallerle biyoaktif camın birleşiminden meydana gelen, tatsız, beyaz, pudra formunda ve yüksek biyoyumlu bir bileşiktir. Su, tükürük gibi sıvılarla temas ettiği zaman reaksiyona girer ve kalsiyum, sodyum, fosfor ve silika ortama

salınarak minenin kompozisyonunu oluşturan hidroksiapatit (HA) kristallerine benzer hidroksikarbonat apatiti meydana getirir. Dişler üzerinde remineralizasyonu artırıcı ve hassasiyeti giderici etkileri vardır. Sahip olduğu bu özelliklerden dolayı çeşitli diş macunlarına eklenmiş ve kullanıma sunulmuştur (Reynolds, 2008).

Hidroksiapatit, yüksek biyouyumluluk ve biyoaktiviteye sahiptir ve sentetik olarak üretilen hidroksiapatit partikülleri morfolojik ve yapısal olarak minenin yapısına benzerlik gösterirler. İlk olarak mikron boyutlu sentetik HA parçacıklarından oluşan malzemeler üretilmiş, ancak nanoteknolojinin ilerlemesiyle n-HAP molekülü üretilmiştir. Nanoteknolojideki gelişmeler koruyucu diş hekimliğinde mikrobiyal dental plak kontrolü, erozyon ve remineralizasyon uygulamaları için yeni stratejiler sağlamaktadır. Böylece nano-hidroksiapatitlerin üretimi sağlanmış ve diş macunları ile ağız bakım ürünlerine eklenerek remineralizasyon çalışmalarında yerini almıştır (Görken ve diğerleri, 2013).

Minimal invaziv diş hekimliğinin gelişmesiyle, başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda ozon uygulamaları da gündeme gelmiştir. Ozon antimikrobiyal etkinliği uzun süredir bilinen ve bu özelliğini, glikoproteinlere, glikolipitlere ve diğer amino asitlere etki ederek hücrelerin enzimatik kontrolünü bloke ederek gösteren bir ajandır. Ayrıca ozon, okside edici potansiyeli ile dentin kanallarının açılmasını sağlayarak ve çürük lezyonundaki proteinleri kaldırarak kalsiyum, fosfor ve flor iyonlarının çürük lezyonuna penetrasyonunu ve remineralizasyonu artırmaktadır (Baysan, 2000).

Günümüz diş hekimliğinde koruyucu tedavi protokollerinin giderek önem kazanması nedeniyle diş sert dokularında remineralizasyonun sağlanması amacıyla pek çok yeni remineralizasyon ajanı ile ilgili araştırmalar yapılmakta ve bu ajanların başarılı remineralizasyon sağlamalarına karşın, çocuk hastalarda toksik etki gösterebilmeleri ve her yaş grubunda güvenle kullanılamaması gibi sınırlamaları bulunmakta ve bu alandaki çalışmalar sürdürülmektedir (Kırzioğlu, Özkul, 2014).

Yürütülen bu çalışmanın amacı; farklı remineralize edici ajanlar içeren diş macunlarının ve ozonun tek başlarına ve diş macunlarının ozonla birlikte kullanımlarının deneysel olarak oluşturulan başlangıç mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliklerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Minenin Fiziksel ve Kimyasal Yapısı

Ağırlık olarak yaklaşık %96 oranında mineral ve %4 oranında organik yapı içeren ve ekstrasellüler matriksten oluşan mine yüksek oranda mineralizedir. Gelişim döneminde ameloblastlar tarafından üretilen mine dokusu, ameloblastların mine yapısı tamamlandıktan sonra fonksiyon kaybetmesi nedeniyle sonradan kendini tamir edemezler. Minedeki HA kristalleri iğne benzeri yapılar oluşturur ve gruplar halindedir, organik matriks bu yapıları birbirine bağlamaktadır. Çeşitli iyonlar; karbonat, klor, çinko, sodyum, alüminyum, stronsiyum, magnezyum, kurşun ve florid mine oluşumu sırasında eser miktarda mevcut olan kristaller içerisine dahil edilebilir. Bu kristallerin asitle çözünmesi diş çürüklerinin temelini oluşturmaktadır (Berkovitz ve diğerleri, 2002, James, 2001, Nanci, 2007).

Diş minesinin ana yapı taşı meydana getiren kalsiyum hidroksiapatit kristalleri, kalsiyum, fosfat ve hidroksil iyonlarının hekzagonal konfigürasyonda yerleşimleri ile meydana gelen moleküllerden oluşmaktadır (West, Joiner, 2014).

İnsan diş minesinin temel yapısını oluşturan HA; dokunun hacim olarak %88-90'ını ve ağırlık olarak %95-96'sını oluşturur. Geriye kalan kısmında ise; %2-3 su, %2 karbondioksit, %1 eser elementler, %0,01-%0,05 flor ve %1' den az protein ve lipitler bulunur (Berkovitz ve diğerleri 2002).

Minenin organik yapısı, minenin hem kırılmaya karşı direncini artırmakta, hem de kristallerin birbirleriyle olan bağlanmasına yardımcı olmaktadır. Olgunlaşmasını tamamlamış bir minenin %1'den azını oluşturan organik yapı; büyük protein kompleksleri, siathelin, serbest amino asitler ve lipitten meydana gelmektedir (Nanci, 2007).

2.2. Çürük

2.2.1. Çürük etyolojisi

Diş çürüğü; konağa ait faktörler, diş plağı ve diyet etkileşimini içeren multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanır (Elliott, 1997, Zero, 1999). Ağızdaki mikroflora ile konak biyolojisi arasındaki dengenin bozulmasıyla, karyojenik mikroorganizmaların fermente olabilen karbonhidratları kullanarak oluşturdukları organik asidin demineralizasyona sebep olmasıyla diş sert dokularındaki minerallerin çözünmesiyle çürük oluşur (Lenander-Lumikari ve Loimaranta, 2000). Oral kavite, demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsünün sürekli devam ettiği aktif bir ortamdır (Rao ve Malhotra, 2011) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü (Rao, Malhotra, 2011).

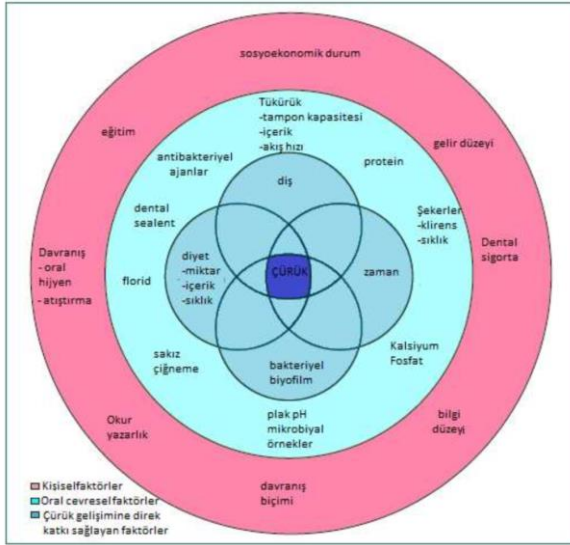
Diş çürüklerinin oluşumunda rol oynayan 4 ana faktör olan konak (dişler), mikrofloradaki asidojenik potansiyeli olan mikroorganizmalar, mikroorganizmalar için uygun substrat ve zamanın (Duggal, Curson, 2003) aynı anda bir arada bulunması ile çürük oluşumu gözlenebilmektedir. (Tanzer, 1995, Sıfır, 1999). Keyes, Keyes halkaları olarak adlandırılan bir diyagram oluşturmuş ve çürük oluşumunu bir şema üzerinde göstermiştir (Keyes, 1944; Tanzer, 1995).

Çürük kavramının, gün geçtikçe kişinin biyolojik faktörlerinin yanı sıra psikolojik, sosyoekonomik ve çevresel faktörlerini de içermeye başladığı görülmektedir. Çürüğün

oluşum ve gelişim süreçlerinde mikrobiyal, genetik, immünolojik, çevresel faktörler ve davranış farklılıkları önemli rol oynamaktadır (Murdoch-Kinch, Mclean, 2003).

Diş çürüğünün oluşabilmesi için patolojik ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulması gerektiği bilinmektedir ve bu nedenle kişilerin çürük risklerinin belirlenmesinde bu faktörler oldukça önemlidir (Domejean ve diğerleri, 2011). Koruyucu faktörler arasında, tükürüğün içeriği, akış hızı ve miktarı, kalsiyum, fosfat ve fluor gibi iyonların varlığı ve antibakteriyel ajanlar yer alırken; tükürüğün disfonksiyonu, patolojik mikroorganizmalar, asitlere fermente edilebilen karbonhidratlar patolojik faktörler arasında yer almaktadır. Çürük oluşumuna etki edebilecek konağa ait faktörler ise dişin yapısının ve dizilimlerinin plak retansiyonuna uygun olması, dişlerin mineral içeriğinin aside dirençli olmaması, tükürüğün yeterli tamponlama, mikrobiyal adezyonu önleme ve yeterli antibakteriyel kapasiteye sahip olmaması, karyojenik gıdaların, plak ve asidojenik mikroorganizmaların miktarı, yeterli remineralizasyon sağlanmaması ve zaman olarak sıralanabilir (Featherstone, 2006).

Diş sert dokularında meydana gelen mineral değişiminin yönünün belirlenmesinde kişiye ait koruyucu ve risk faktörleri arasındaki dengeye bakılmaktadır. Çürük riskini belirleyen birçok faktör olması çürük oluşumunun zaman gerektirmesi bireyin çürük riskinin de zamanla değişebileceğini göstermektedir. Çürük riski, karyojenik gıdaların ve karyojenik içeriği yüksek ilaçların fazla tüketilmesi ve yetersiz oral hijyen gibi davranışsal faktörlerden, özel bakıma ihtiyaç duyulması, herediter faktörler ve immünolojik faktörler gibi nedenlerden etkilenmektedir. Günümüzde kişilerin çürük riskleri belirlenirken; sağlık sigortalarının içeriği, sosyoekonomik statü, koruyucu tedavilerin uygulanması, ortodontik aparey kullanımları, eski ve uyumsuz protezler, kişinin, ebeveynlerin ve varsa bakıcıların eğitim düzeyi vs. gibi birçok faktöründe göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ayrıca çürük veya restorasyonlu dişlere sahip olan çocukların ailesinde, kardeşlerinde ya da bakıcılarında da çok sayıda çürük mevcut ise bu çocukların yüksek çürük riski grubuna dahil edilmeleri gerektiği düşünülmektedir (Selwitz ve diğerleri, 2007) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Çürük oluşumuna neden olabilen risk faktörleri (Selwitz ve diğerleri, 2007)

2.2.2. Demineralizasyon

Demineralizasyon; dantal plakta yer alan karyojenik mikroorganizmaların ortaya çıkardığı asitlerin etkisiyle ağız pH' ının azalması sonucunda diş sert dokularında meydana gelen özellikle fosfor ve kalsiyum iyonlarının çözünmesi ve diş dokularından ayrılarak serbestleşmesi olarak tanımlanmaktadır (Elliott, 1997, Featherstone, 2000). Diş dokuları için demineralizasyonun başladığı pH değerleri kişiden kişiye farklılık gösterebilmekle birlikte genel olarak 5,2 ile 5,5 değerleri arasındadır. Dental plak veya pelikül boyunca üretilen organik asitler kritik pH değerlerine ulaşıldığı zaman diş minesine difüze olarak mineral kaybına neden olmaktadır. Gerçekleşen bu asit atakları ile birlikte mine yüzeyinde etkilenen ilk alanlar inter-kristalin ve inter-prizmatik alanlar olmaktadır (Zero, 1999). Minenin yapısını oluşturan kristal yapılar arasındaki hassas alanlara etki eden bu atomik boyuttaki organik asitler, etkiledikleri alanlardan kalsiyum, fosfat ve karbonat iyonlarının kaybedilmesine neden olmaktadır (Featherstone, 2004). Demineralizasyonun ilk basamağı olan bu aşamada çözünen mineraller, kristal yapısından daha kararlı ve daha az çözünebilirlik özelliği olan dikalsiyum fosfat dihidrat ve fluora-hidroksiapatit gibi yapılar oluşturup diş minesinin yüzeyine çökelmektedir. Bu durum diş minesi ve ağız ortamı arasında denge sağlanana kadar devam eder ve asit atakları devam eder ise diş çürüğü ile sonuçlanabilmektedir (Margolis, Moreno, 1990).

Ağız ortamında aynı zamanda farklı bölgelerde görülen demineralizasyon ve remineralizasyon arasında ki denge, tükürüğün özellikleri, ağız mikroflorası, karyojenik gıda alım sıklığı ve miktarı, fluor, kalsiyum ve fosfor gibi minerallerin varlığı ve ağız pH' ı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Ağız pH' ının düşük kalması, yetersiz mineral varlığı ve remineralizasyon ajanı kullanımı ve yüksek mikrobiyal aktivite gibi nedenler bu dengenin demineralizasyon yönünde devam etmesine neden olmaktadır. Dental plakta meydana gelen bu asit döngüsü, mine yüzeyinde bozulma veya kayıpların görüldüğü bölgelerde gerçekleşirse pH düşüşünün etkisi daha fazla gözlenecek ve çürük oluşum hızı artacaktır (Ten Cate ve diğerleri, 2003).

Başlangıç mine lezyonlarının oluşumunda, karyojenik gıdaları hızlı bir şekilde fermente edebildiği ve asit üretebildiği için en fazla sorumlu tutulan mikroorganizmalar *Streptococcus Mutans*lardır (S. Mutans). Bu mikroorganizmaların sükröz içerikli gıdaları en hızlı şekilde organik asitlere dönüştürdükleri ve sükröz içeriği yüksek diyet alışkanlıkları ile bu mikroorganizmaların sayılarının da hızlı bir şekilde yükseleceği kabul edilmektedir (Rosen ve diğerleri, 1984, Bowden, Edwardsson, 1994). Sükröz içerikli diyet alışkanlığının olması dental plağı iki şekilde etkilemektedir;

- Diyet içerisinde sükröz oranının artması ile S. Mutans kolonizasyonu ve dental plağın çürük yapabilme kapasitesi artar.
- Dental plak içerisinde sükröz bulunması plak pH' ının hızlı bir şekilde düşmesine ve uzun süre düşük değerlerde kalmasına neden olur (Jensen, 1999).

Kalsiyum ve fosfor minerallerinin, nötr veya az asidik ortamlarda termodinamik olarak en düzenli ve stabil şekli hidroksiapatit yapısıdır ve bu mineraller kemik ve diş sert dokularında bu apatit formunda bulunurlar. Diş sert dokularındaki kalsiyum ve fosfor minerallerinin çözünürlükleri, kalsiyum-fosfor oranları ve ortamın sahip olduğu pH'a göre değişiklik gösterir. Hidroksiapatit yapısının içerisinde kristal yapısına uygun olacak şekilde fluor, selenyum, baryum ve stronsiyum gibi birçok farklı iyonunda bulunabilmekte bu iyonlar hidroksiapatit kristallerinin çözünabilirliğine etki etmektedir. Hidroksiapatit yapısına katılan bu iyonların çeşitlilikleri ve konsantrasyonları sert dokunun oluşum aşamasında bu iyonların ortamda bulunmaları, miktarları ve dokuların bu iyonları çökelebileceği bölgelere difüzyonuna ne kadar izin vereceğine göre değişmektedir. Dişler sürmeden önce diş

yapısına yüksek oranda katılabilen karbonat ve florid iyonları bu iyonlar arasında özel bir önem taşımaktadırlar (Ten Cate, Van Loveren, 1999).

Ağız ortamına sürmemiş ve olgunlaşmasını tamamlamamış mine yüzeyi üzerine mineral ve florid birikimi gerçekleşmediği için poröz bir yapı gösterir. Hidroksiapatit kristallerinden oluşan ve diş minesinin mineral yapısını oluşturan inorganik matriks su, lipidler ve proteinlerden oluşan bir organik matriks ile çevrilidir ve mine bu yapısal özellikleri sayesinde mikro poröz bir yapıya sahip olmakta ve minerallerin ve iyonların difüzyonuna olanak sağlamaktadır (Featherstone ve diğerleri, 1990, Ten Cate, 1990).

Dişler sürdükten sonra yapısında ki mineraller, tükürük ve dental plaktaki koşullardan etkilenmeye başlarlar ve koşullar bazı durumlarda minerallerin dişler üzerine çökmesine bazı durumlarda ise plak içerisine doğru hareket etmesine neden olurlar. Bu durumun en büyük etkeni ağız pH' ının durumudur ve düşük pH değerlerinin ölçüldüğü zamanlarda dişlerde mineral düzeyinin yüksek kalabilmesi için plak içerisinde ve çevre sıvılarda daha yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum ve fosfor iyonlarının bulunması gerekmektedir. Tükürük yardımıyla plak bu mineraller açısından doygun hale getirilebilir ancak pH' ın 5,5' in altına düştüğü zamanlarda mineral çözünmesi artarak devam edecek ve dişlerden mineral kaybı gözlenecektir (Ten Cate, Van Loveren, 1999).

2.2.3. Remineralizasyon

Minenin tamiri olarak da adlandırılan ve demineralizasyon süreciyle birlikte çürük oluşumunun diğer kısmını oluşturan remineralizasyon kaybedilen minerallerin diş dokularına tekrardan depolanması olarak tanımlanmaktadır (Hicks ve diğerleri, 2004a). Ağız içerisinde pH' ın 5,5 in üzerinde olduğu durumlarda tükürük yapısında veya ağız ortamında hazır bulunan kalsiyum, fosfor ve florid gibi mineraller minenin yapısındaki hasar görmüş kristal yapıya tekrar katılabilir (Roberson, 2010). Bu iyonların özellikle de floridin kristal yapıya katılmasıyla oluşan fluorohidroksiapatit ve fluorapatit gibi oluşumlar orijinal kristal yapıya göre asit ataklarına karşı daha dirençli bir minenin oluşmasını da sağlamaktadır (Selwitz ve diğerleri, 2007).

Mine çürüğünün remineralizasyonun gerçekleşebilmesi için mine yüzeyinde kavite oluşmamış ve minenin sahip olduğu kristal yapının orijinalinin kaybolmamış olması

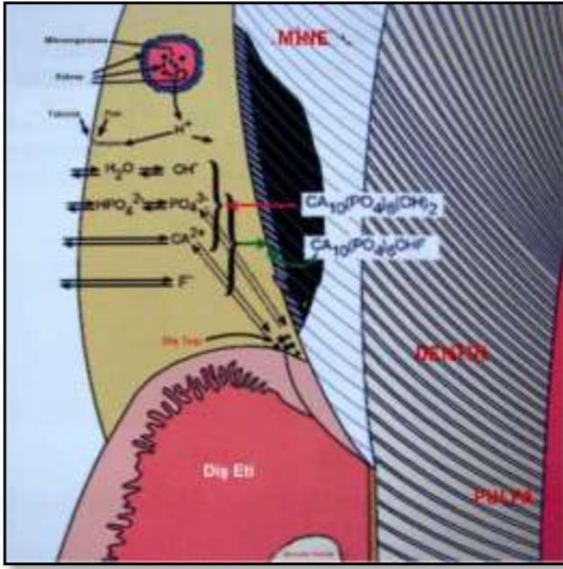
gerekmektedir. Minenin geçirgen yapıya sahip olması ortamdaki kalsiyum, fosfor iyonlarının lezyon yüzeyine çökmesine olanak sağlamaktadır. Kavite oluşmadığı bu durumlarda çürüğün etiyojisine yönelik olarak alınan önlemlerin yanı sıra çürük riskini azaltmaya yönelik olarak uygulanan girişimler ile de başlangıç mine lezyonlarının durdurulabileceği minenin yeniden yapılandırılabilmesi ve remineralize olabileceği bilinmektedir (Sjogren ve diğeri, 1995, Shen ve diğeri, 2001).

Normal fizyolojik koşullarda minenin mineral içeriğine göre biyofilm sıvısı ve tükürük doymuş konsantrasyonlarda kalsiyum ve fosfor iyonları içermektedir. Tükürük yardımıyla gelen mineraller minenin yüzeyine ve mineral kaybettiği bölgelerde tekrar birikebilirler ve bu durum minenin demineralizasyonu için doğal bir savunma rolü oynamaktadır (Cury, Tenuta, 2009). Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu fırçalama ile temizlenmiş dental plak bulunmayan ağızlarda kalsiyum ve fosfor iyonlarına aşırı doymuş tükürük ile ya da plakta veya biyofilm tabakasında bulunan kalsiyum ve fosfor iyonları ile doğrudan sağlanmaktadır (Ten Cate ve diğeri, 2003, Cury, Tenuta, 2009).

Remineralizasyon sürecinde, bu sürecin etkinliğinin artabilmesi ve daha başarılı remineralizasyon sağlanabilmesi için sadece kalsiyum ve fosfor iyonları değil bu iyonların dış sert dokularında çökebilmesinde katalizör görevi gören florid iyonunun da bulunması önemli bir rol oynamaktadır (Featherstone, 1999).

Tükürük, içeriğindeki komponentler sayesinde ağız pH'ını yükseltir ve asitleri nötralize eder. Bu sayede ağız ortamında kalsiyum ve fosfor iyonlarının oranının artmasına ve demineralizasyonun durdurularak remineralizasyon sürecinin başlamasına olanak sağlar (Featherstone, 2000).

Başlangıç mine lezyonunun en üst tabakasını oluşturan yüzey tabakası minerallerin daha alttaki tabakalara ve lezyon sıvılarına geçişini zorlaştırarak lezyon gövdesini hem demineralizasyondan hem de remineralizasyondan korumaktadır. Bu yapı minerallerin difüzyon hızını azalttığı için lezyon gövdesinin yeterli mineral doygunluğuna ulaşmasına engel olmaktadır. Yüzey tabakasının ortadan kalkması, plak kontrolünün sağlanması ve yeterli mineral içeriğinin bulunması gibi durumda remineralizasyon kapasitesini artırabilirken, plak kontrolünün sağlanmadığı ya da asit ataklarının önüne geçilmediği zamanlarda ise demineralizasyon miktarını artırabilmektedir (Ten Cate ve diğeri, 2003).



Şekil 2.3. Başlangıç mine lezyonunda demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü (Axelsson, 1999).

2.3. Başlangıç Mine Lezyonu

Diş çürükleri remineralizasyon çalışmalarının artması ve remineralizasyon ajanlarına ulaşımın kolaylaşması nedeniyle son yıllarda belirgin bir düşüş göstermiş olmasına rağmen hem yetişkinler hem de çocuklarda en sık görülen kronik hastalık olma özelliğini korumaktadır. Diş dokularında yavaş ilerleyen mineral kaybı ile oluşan çürükler tedavi edilmediği durumlarda ilgili dişlerin ve onları çevreleyen sağlıklı dokuların kaybedilmesine neden olabilmektedir (Thylstrup, Fejerskov, 1994).

Günümüzde diş çürüğünün oluşumunun fizyolojisi ile ilgili çalışmalar, W. D. Miller tarafından 19. yüzyılın sonlarında öne sürülen kemoparasitik teoriyi desteklemekte ve asidojenik teori olarak da bilinen bu teori temel olarak çürüğün şu özelliklere sahip olduğunu belirtmektedir (Welbury ve diğerleri, 2005).

1. Dental plak oluşumu sonrası karyojenik mikroorganizmalar tarafından karbonhidratlardan fermentasyon yolu ile organik asitler üretilirler,
2. Asit oluşumu ile mine yüzeyinde pH' ın 5,5' in altına düştüğü zamanlarda mineden minerallerin çözünmesi başlar ve plak pH' ını tamponlamak için diş yüzeyinden plağa doğru difüze olur (Axelsson, 1999), (Şekil 2.3.).

3. Karyojenik karbonhidratların varlığı kalmadığında plak içerisindeki pH, bakterilerin metabolizma artıkları ve oluşan asitlerin dışarı difüzyonu sayesinde artar ve dişlerin remineralizasyonu gerçekleşebilir,
4. Diş çürüklerinin oluşabilmesi için demineralizasyon sürecinin remineralizasyon sürecine baskın gelmesi gerekmektedir ve bu iki durum arasındaki dengenin sağlanması ve dinamiğin doğru anlaşılması çürükten korunmak için oldukça büyük önem taşımaktadır (Welbury ve diğerleri, 2005).

Başlangıç mine lezyonlarının durması ya da tedavisi için gerekli önlemler alınmaz ise demineralizasyon miktarı artacak ve dentin yönünde ilerlemeye devam edecektir. Demineralizasyon mine- dentin sınırına yaklaştıkça lateral yönlerde ilerlemeye ve bu nedenle daha önce bütünlüğü bozulmamış olan lezyonun yüzey bölgesinde kırılmalara ve kavitasyonlara neden olabilecektir (Thylstrup ve diğerler., 1976, Margolis, Moreno, 1990). Kavitasyon oluşmuş dişlerdeki çürüğün aynı zamanda bakteriyel enfeksiyon anlamına geldiğinin bilinmesi de önem taşımaktadır (Sturdevant ve diğerleri, 2002).

Başlangıç mine lezyonunun oluşmaya başladığı ilk haftada yüksek mikrobiyal aktivite içeren plak varlığında dişlerin hava-su spreyi ile kurutulması sonucunda minede herhangi bir klinik değişim gözlenmezken; hidroksiapatit kristalleri arasındaki boşlukların genişlediği, minenin dış yüzeyinde meydana gelen değişimler nedeniyle porözitenin arttığı ve mine iç yüzeyinin dış yüzeyinden daha poröz bir hal aldığı belirlenmiştir (Roberson, 2006).

Beyaz nokta lezyonu olarak adlandırılan ve plak birikimi ve mikrobiyal aktivitenin artması sonucunda dişlerin hava-su spreyi ile kurutulduğunda minedeki değişimlerin gözle görülebilir hale geldiği durum ikinci haftada ortaya çıkmaya başlamaktadır ve diş çürüğünün en erken klinik bulgusu olarak tanımlanmaktadır (Featherstone, 1999). Başlangıç mine lezyonu kurutulduğunda tebeşirimsi beyaz ve opak bir görünüm almaktadır. Bu alanlar aşırı demineralizasyon sonrası mineral içeriğini kaybeden yüzey altındaki tabakanın ışık geçirgeni ve saydamlığını kaybetmesi nedeniyle oluşmaktadır (Roberson, 2006).

Başlangıç mine lezyonunun alt tabakalarından çözünen minerallerin mine yüzeyinde tekrar çökmesi sayesinde minenin en üst tabakasında dokusal bütünlük bozulmadan kalmıştır. Sağlam mine dokusu translusent bir yapı gösterirken demineralizasyonun ve yüzey altında ki tabakaların mineral kaybı miktarına bağlı olarak mine yüzeyi opak ve beyaz bir görünüm almaktadır. Lezyon bölgesi ve onu çevreleyen sağlam dokular incelendiğinde bu iki yapı arasındaki kırılma indekslerindeki değişim ortaya çıkmaktadır (Thylstrup ve diğerleri, 1976, Zero, 1999).

Dişler artık hava-su spreyi ile kurutulmadan da beyaz ve opak görünümlü klinik bulguları üçüncü ve dördüncü haftaların sonunda vermeye başlamaktadır. Minenin kristal yapısı incelendiğinde kristaller arasındaki kanalların daha da genişlediği gözlenebilmektedir. Mine prizmaları boyunca ilerlemeye devam eden demineralizasyon yüzey altı tabakalarda daha belirgin hale gelmektedir. Mine kristallerinin yapısı incelendiğinde, kristaller arasında bulunan difüzyon kanallarının genişlemeye başladığı gözlenir. Tedavi uygulanmayan durumlarda dentin sınırına doğru ilerleyen lezyon, lateral yönde ilerlemesi sonucunda kaviteasyonların oluşmasına da neden olabilmektedir (Thylstrup ve diğerleri, 1976).

Başlangıç mine lezyonunun yüzey tabakası hem lezyon gövdesinden hem de ağız ortamından gelen mineraller nedeniyle hipermineralizasyon gösterir ve bu yüksek mineral komponenti sayesinde karyojenik mikroorganizmaların ürettiği organik asitlere karşı daha dayanıklı hale gelir. Bu tabaka diğer tabakalara oranla daha düşük miktarda su ve karbonat, daha yüksek oranda ise eser element içermektedir (Haikel ve diğerleri, 1983).

Başlangıç mine lezyonu ilk olarak sert ve düz bir yüzeye sahipken giderek daha poröz bir hal alır ve bu pürüzlü yüzeyler renklenerek kahverengiye dönüşmeye başlar (Ricketts ve diğerleri, 2002). Başlangıç mine lezyonunda mine mineral içeriğinin %50' sini kaybetmiştir ve lezyon yüzeyi sağlam veya yüksek oranda mineralize mine ile kaplıdır (Featherstone, 2000, Aoba, 2004). Lezyon ıslatıldığında ya da tükürük ile temas ettiğinde poröz kısımlar su iyonları ile dolarak minenin tekrar saydamlaşmasına neden olur ve klinik olarak teşhis edilmesine engel olur. Yapılan araştırmalar sonucunda başlangıç mine lezyonunun yüzey özellikleri ile ilgili şu sonuçlar elde edilmiştir;

- Başlangıç mine lezyonunun en üst tabakasını örten yüzey tabakası porözdür ve mineral komponentleri açısından zengindir

- Başlangıç mine lezyonunun alt tabakalarına doğru ilerledikçe mineral yoğunluğu azalmaktadır.
- Başlangıç mine lezyonunun yüzey morfolojisi sağlam mineden oldukça farklıdır (Newbrun, 1989, Symons ve diğerleri, 1996).

Başlangıç mine lezyonlarının ışık ve polarizasyon mikroskopları altında yapılan değerlendirmelerinde lezyonların 4 ana bölümden oluştukları ve bu bölgelerin; yüzey tabaka, lezyon gövdesi, karanlık tabaka ve saydam (transludent) tabaka olduğu belirlenmiştir. (Darling, 1961, Thylstrup, Fejerskov, 1986, Roberson ve diğerleri, 2002).

2.3.1. Yüzey tabaka

Asit ataklarından hemen hemen hiç etkilenmemiş olan bu tabaka mine yüzeyinin altında demineralize olmuş alanın üzerini örten ve yüzey sertliği açısından da sağlam mineye oldukça benzeyen tabakadır. Alt tabakalarda demineralizasyon sonucunda çözünen ve dental plakta bulunan kalsiyum ve fosfor iyonlarının çökmesi sayesinde bu tabakanın bütünlüğü korunmuştur (Kotsanos, Darling, 1991, Borsatto ve diğerleri, 2001). Alt tabakalardan çözünerek gelen ve tükürük ile teması sayesinde hipermineralize olan bu tabaka sağlam mineye oranla daha fazla florid konsantrasyonuna da sahiptir (Thylstrup, Fejerskov, 1986, Roberson ve diğerleri, 2002). İçerdiği por miktarı %5' ten az olmakla beraber lezyon gövdesine göre daha düşüktür. Ancak bu porların yapısı sağlam minedeki porlardan daha geniştir. Demineralizasyon sürecinin baskın olduğu ve lezyonun ilerleme gösterdiği durumlarda yapılan scanning electron microscopy (SEM) incelemelerinde konik şekilli defektlere rastlanabilmektedir (Sturdevant ve diğerleri, 2002). Oluşan bu yüzeyel tabaka iyon geçişlerine izin vermekte ve lezyon gövdesinden gelen iyonların ağız ortamına, ağız ortamından gelen iyonlarında lezyonun daha derinindeki dokulara geçişine olanak sağlamaktadır.

2.3.2. Lezyon gövdesi

Başlangıç mine lezyonunun en geniş ve mineral kaybının en fazla olduğu tabakasıdır. Üzerinde yüzeyel tabaka alt tarafında ise karanlık tabak yer alan bu kısım başlangıç mine lezyonunun en geniş kısmını oluşturur ve lezyonun ilerlediği safhalarda radyografik olarak

bulgu verebilmektedir (Casamassimo ve diğerleri, 2013). Por hacminin en fazla olduğu ve mineral kaybının %30-60 gibi oranlara yükseldiği görülmektedir. Mineral kaybı ile oluşan ve genişleyen porların hacminin merkezde %25' lere kadar çıkabildiği ve daha perifer bölgelerde ise %5 civarında olduğu bilinmektedir. Retzius çizgileri bu tabakada oldukça belirgindir. Demineralizasyon sağlam mine yüzeyi üzerinde ilk olarak retzius çizgileri ve mine prizmalarının çevresinde etkisini göstermekte ve çürük bu yapılar boyunca ilerlemektedir. Mineral kaybına bağlı olarak genişleyen porlar mikroorganizmaların geçişine izin verecek duruma gelirse bu tabakada mikroorganizmalara da rastlanabilmektedir (Thylstrup, Fejerskov, 1986, Roberson ve diğerleri, 2002). Dental plak varlığında gelişen başlangıç mine lezyonu demineralizasyonun artması ile mine yüzeyindeki kristallerin çözünmesi ve yüzeyde mikro kavitasyonların oluşmasına neden olur. Asit ataklarının devam etmesi ve lezyon derinliğinin artması ile organik yapıların demineralizasyonu devam eder ve çürük lezyonu dentine doğru ilerler (Koray, 1981a). Mine-dentin sınırına ilerleyen lezyonda demineralizasyon lateral yönlere ilerlemeye başlayarak bütünlüğü bozulmamış olan yüzeyel tabakanın da dayanıklılığını azaltır ve bu tabakada kırıkların ve kavitasyonların oluşmasına neden olur (Mellberg ve diğerleri, 1983).

2.3.3. Karanlık tabaka

Lezyon gövdesinde genişlemiş olan porlar bu tabakaya gelince mikropor halini alır. Dişlerin incelenmesi için kullanılan kinolin boyası bu porlar tarafından tutulur ve polarize ışığı geçirmediği için karanlık bir görüntü alır ve bu nedenle bu tabakaya karanlık tabak denilmektedir. Demineralizasyon-remineralizasyon döngüsüne bağlı olarak kristal yapısında mineral kayıpları vardır. Bu tabaka yüzeyel tabakadan daha fazla ancak lezyon gövdesinden daha az oranda mineral kaybetmiştir. Bu tabakadaki porlar hava ve su molekülleri ile dolu olduğu için opak görünür ve toplam por hacmi %2-4 arasındadır (Thylstrup, Fejerskov, 1986, Roberson ve diğerleri, 2002). Süt dişlerinde görülen başlangıç mine lezyonlarında bu tabakanın görülme oranı %85 iken daimi dişlerde bu oran %85-90 aralığındadır ve bu tabakanın genişliği, oluşan çürüğün hızı ve minenin yapısal özellikleri hakkında bilgi verir. Daimi dişlerdeki mine lezyonlarının %85-90'ında, süt dişlerinde ise %85'inde bu tabaka gözlenir. Çürüğün çok hızlı olduğu durumlarda bu tabakanın oluşmadığı gözlenebilmektedir (Casamassimo ve diğerleri, 2013).

Remineralizasyon çözeltisine yerleştirilen bir başlangıç mine lezyonuna sahip dişte karanlık tabaka, lezyon gövdesi ile saydam tabaka arasında yer almaktadır. Karanlık tabakanın oluşumunda remineralizasyonun da etkili olduğu ve bu tabakanın büyüklüğünün yakında meydana gelen bir remineralizasyonun miktarı hakkında fikir verebileceği düşünülmektedir (Becker ve diğerleri, 2002).

2.3.4. Transludent (saydam) tabaka

Başlangıç mine lezyonunun dentine doğru ilerlediği bölgede sağlam mineye en yakın konumda bulunan tabakadır ve çürüğün ilerleme hattını göstermektedir (Kotsanos, Darling, 1991). Çürüğün oluşması ve gelişimi sırasında hidrojen iyonlarının geçiş yapabildiği mine prizmaları boyunca uzanan porlar bulunmaktadır. Transludent tabakada bu porların hacim olarak oranı %1'dir ve bu oran sağlam mineden 10 kat fazladır (Thylstrup, Fejerskov, 1986, Roberson ve diğerleri, 2002). Saydam tabakanın görülme oranı, daimi dişlerdeki lezyonlarda %50 civarında iken, süt dişlerinde bu oran %25 kadardır. Saydam tabakada mineral kaybı yaklaşık olarak %1'dir (Kotsanos, Darling, 1991). Başlangıç mine lezyonu incelenirken kullanılan kinolin sıvısı nedeniyle polarize ışık mikroskopunda herhangi bir yapı gözlenmemesi nedeniyle bu isim verilmiştir (Sturdevant ve diğerleri, 2002).

2.4. Remineralizasyon Ajanları

Günümüzde diş hekimliğinde ve diş tedavilerinde sağlam diş yapılarını maksimum oranda korumak ve tamir etmek hedeflenmektedir. Diş hekimlerinin hastalarına diş yapılarını korumaya yönelik tedavi protokollerini öncelikli olarak sunması etik görevi durumuna gelmiştir ve remineralizasyon uygulamaları gibi seçeneklerin başarılı olma şansı bulunan durumlarda öncelikli olarak bu protokollerin denenmesi gerekmektedir. Bu gibi nedenlerle piyasada remineralizasyon başlatma ve çürük önleyici özellikleri olan birçok materyal bulunmakta ve kullanılmaktadır (Farooq ve diğerleri, 2013).

2.4.1. Fluorid

Fluor, yüksek elektronegatifliğe sahip, 2. periyot, 7A grubu halojen ailesinin bir üyesidir. Fluorin elementinden kaynaklanmaktadır. Doğada serbest halinde bulunmaz. Bunun da

sebebi, oldukça reaktif bir gaz olmasıdır. Diğer elementlerle bileşikler oluşturmakta ve genellikle florid veya florür olarak adlandırılmaktadır (McDonald ve diğerleri, 2000).

Florid, doğada; sulara, toprakta, bitkilerde, hayvanlarda, kayalarda, atmosferde, bir çok yiyecek ve içeceklerde, kabuklu deniz hayvanlarında bulunmaktadır. Flor içeriği en yüksek bitkiler çay ve tütün olurken hayvansal gıdalardan ise balıklar en yüksek flor içeriğine sahiptir. Göl, nehir ve artezyen suları 0,5 mg/l civarında flor içerirken bu oran deniz sularında 0,8-1,4 mg/l civarındadır. Havada bulunan florun kaynağı ise flor içerikli kumların tozları, kömür kullanımı sonrası oluşan dumandan ve volkanik dağların aktivitelerinden kaynaklanmaktadır. Pestisit ve gübrelerin kullanılması ile besin zincirine florid karışmakta bu da floridin istenmeyen yan etkilerine sebep olabilmektedir (Newburn, 1989).

Floridin %80-90'ı pasif difüzyonla gastrointestinal sistemden emilir. Gastrointestinal sistemden emilme miktarı floridin çeşidine, dozuna, çözünübilirliğine göre değişmektedir. Vücuttan atılımı; terleme, dışkı ve idrar yolları ile gerçekleşir. Kan serumu, plazma, tükürük ve anne sütünde düşük oranda bulunurken idrarda ise yüksek miktarda florid bulunmaktadır. İdrarla atılma miktarı, içme suyu florid yoğunluğu <2 ppm iken 0,1 mg/saat olarak belirlenmiştir. Bedensel aktivite, rakım, beslenme tarzı gibi faktörler, idrar pH 'sını etkileyerek florid metabolizmasını değiştirir. İdrarı bazik yapan etkenler flor atılımını hızlandırırken, asit yapan etkenler ise flor tutulumunu artırır (Venkateswarlu, 1990).

Floridler, diş çürüklerinin önlenmesi ve başlangıç mine lezyonlu dişlerde remineralizasyonun sağlanabilmesi için uzun zamanlardan beri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, floridin en başarılı antikaryojenik ajanlardan biri olduğunu göstermektedir (Margolis ve diğerleri, 1982).

Florid, koruyucu özelliklerinin keşfedildiği ve diş hekimliğinde kullanılmaya başladığı günden itibaren remineralizasyon çalışmalarında ve uygulamalarında oldukça yaygın olarak tercih edilmekte olup sistemik ve topikal olarak farklı şekillerde başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde yararlanılmaktadır (Atalayın ve diğerleri, 2009).

Çürük oluşumunun engellenmesi ve kontrol altında tutulabilmesi için florid kullanımının oldukça etkili olduğu ve günümüzde çürüğün önlenmesi için savunmanın ilk basamağını oluşturduğu bilinmektedir (AAPD, 2014, Carey, 2014).

Floridin yaygın olarak kullanımının, ABD ve diğer gelişmiş ülkelerdeki diş çürüklerinin azalmasında en önemli etken olduğu ve doğru şekillerde kullanıldığında çürüklerin kontrolünde etkili ve güvenli bir materyal olduğu bilinmektedir (AAPD, 2014).

Floridin etki mekanizması

Tükürükte bulunan floridin başlangıç mine lezyonu oluşum döneminde demineralizasyon lehine olan süreci remineralizasyon lehine çevirebildiği ve bu lezyonların iyileşmesinde klinik olarak olumlu etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Yin ve diğerleri, 2013).

Ağızda bulunan S. Mutans ve Latobasillerin fermente olabilen karbonhidratları metabolize ederek, minenin çözülmesine sebep olan laktik asit, asetik asit, formik asit ve propionik asit ürettikleri bildirilmiştir. Asit üretimine bağlı olarak ağız ortamında pH düşüşleri gözlenir. Kritik pH' da ortamdaki hidrojen iyonları kristal yapıda bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının serbest kalarak mineral çözünmesine sebep olurlar. Demineralizasyonun başlamasına neden olan asit atakları karşısında, kristallerin çevresinde bulunan florid iyonları, kristallerin yüzeyine yapışarak koruyucu bir mekanizma oluştururlar. Böylece mine yüzeyinden çözünen kalsiyum ve fosfat gibi minerallerin ortamdan uzaklaşması ve kristallerin çözünmesini engellerler (Featherstone, 2000).

Floridin çürük önleyici mekanizması 1900' lü yılların sonunda açıklanmış ve ağız içerisinde serbest halde bulunan floridlerin asit atakları nedeniyle ortaya çıkan mineral kayıplarının yerine daha az çözünebilir moleküller olan fluorapatitlerin çökmesini sağlayarak karşıladığı bildirilmiştir (Cury, Tenuta, 2008). Sonuçta HA kristallerinin bir kısmı, kristallerinin çapı HA' ya göre daha geniş olan Fluoro-Hidroksiapatit (F-HAP) dönüşür (Hicks ve diğerleri, 2004b).

Çürük kontrolünü sağlamakta floridin en büyük özelliği, etkinliğini göstermesi için belirli bir konsantrasyonda olması gerektiridir. Florid konsantrasyonu yaklaşık 0.02 ppm F kadar az konsantrasyonda olduğunda bile, oral sıvılar F-HAP' e doymun duruma gelmiş

olur. Bu nedenle, ağız içerisinde çok düşük konsantrasyonlarda bulunan florid iyonları dişlerin üzerine mineral çökmesine neden olabilmektedir (Tenuta, Cury, 2010).

Günümüzde F' un asıl etkisinin, sistemik olarak dişlerin oluşum ve gelişim zamanında değil dişler ağız ortamına sürdükten sonra çürüğün durması veya ilerlememesi için topikal kullanım ile ortaya çıktığı konusunda fikir birliği vardır (Cury, Tenuta, 2008). Bu nedenle F'un çürük oluşumunu önleyici etkisini gösterebilmesi, demineralizasyon - remineralizasyon arasındaki dengeyi sağlayabilmesi için, doğru dozlarda, doğru zamanlama ile (biyofilm temizlendikten yada biyofilm varlığında şeker alındığı zaman), doğru yerde (tükürük veya biyofilm sıvısı) bulunması gerekmektedir (Cury, Tenuta, 2009).

Bununla birlikte, F'un çürük önleyici etkisini gösterirken bazı sınırlamaların olduğu da dikkate alınmalıdır. Fluor, çürük oluşumuyla ilgili, biyofilm birikimi gibi faktörlere etki etmemektedir. Ağız boşluğunda bulunan F'un, ağırlık olarak 10 ppm' in altında iken gösterdiği antibakteriyel etki, bakteri metabolizmasını etkileyecek düzeyde değildir. Ayrıca büyük bir mineral kaybı olmuşsa ve hali hazırda klinik bulgular mevcutsa, F'un bu poröz alanları mineraller ile yeniden doldurması mümkün değildir, fakat bu durumun ilerlemesiyle meydana gelebilecek olan çürük lezyonunun oluşumunu durdurmaya yardımcı olacaktır (Cury, Tenuta, 2010).

Fluoridin kullanım şekilleri

Fluorid uygulamaları, floridin hem dişlerin sürme öncesi dönemdeki mine gelişimine olan etkileri hem de dişler sürdükten sonra gösterdikleri çürük önleyici özellikleri nedeniyle sistemik ve topikal uygulamalar olarak iki ana başlık altında değerlendirilmektedir.

Sistemik florid uygulamaları

Fluoridin çeşitli formlarda yutularak kullanılması sonucunda, kan serumunda ortaya çıkan floridin çocuklarda gelişmekte olan dişlere çökmesiyle sistemik yararlanımı ortaya çıkmaktadır (Carey, 2014). Fluoridin sistemik olarak kullanım şekilleri; okul ve içme sularının florid eklenmesi, tuz ve sütlerin florid eklenmesi, diyetdeki florid takviyeleri, pastiller, damlalar ve florid tablet preparatlarının verilmesi şeklinde gerçekleştirilmek-

tedir. Bu yöntemlerden günümüzde en çok kullanılanı ise içme sularının florürlenmesidir (AAPD, 2014, Sampaio, Levy, 2011).

F'in bu sistemik uygulama yöntemlerinin çürük önlemede iki şekilde etkili olduğu düşünülmektedir.

- Sürme öncesi dönemde gelişmekte olan diş minesinin fluora maruz kalması,
- Sistemik olarak kullanılmakta olan F'un bir kısmının ise tükürüğe geçmesi sonucunda tükürük konsantrasyonunda meydana gelen artış sonucunda topikal olarak yararlanımı şeklindedir (Sampaio, Levy, 2011).

İçme sularına florid eklenmesi; ekonomik ve etkin bir çürük profilaksi yöntemidir. Diş çürüklerinin oluşumunu önlemek adına içme sularına kontrollü bir şekilde florid eklenmesi ile gerçekleştirilir. İçme sularına ilave edilecek florid miktarı belirlenirken; o bölgedeki doğal içme sularında bulunan florid miktarına, yerleşim bölgesinde tüketilen günlük su miktarına ve bölgede uygulan florid içerikli koruyucu tedavi protokollerine göre ayarlanmalıdır. Sulara florid genellikle sodyum florid, hidrofluorosilik asit ve sodyum silikoflorid formlarında eklenmektedir (Kunzel, 1993).

Süte florid eklenmesi daha çok bebekler ve çocuklar için sütün güvenli ve en çok tüketilen besinlerden olması nedeniyle tercih edilmiştir. Süte florid eklenmiş bölgelerdeki içme suyuna florid eklenmemiş olmasına dikkat edilmelidir. Süte florid eklenmesi suya florid eklenmesinden daha ucuz bir yöntemdir ve direkt olarak çocukları hedef almaktadır (Warren, Levy, 2003).

Tuzlara florid eklenmesi, içme sularına florid eklenmemiş bölgelerde uygulaması önerilen bir başka çürük profikalsi yöntemidir. Diş fırçalama alışkanlığı olmayan, yaygın çürükleri bulunan bireyler hedef kitlesini oluşturmaktadır. Tuza sodyum ya da potasyum floridin eklenmesi ile gerçekleştirilmektedir. Florid konsantrasyonun 200-350 mg F/kg olmasının çürük oluşumunu engellemek için yeterli olduğu düşünülmektedir. Hakkında yapılan çok az bilimsel çalışmanın olması, yüksek miktarda sodyum tüketiminin hipertansiyona neden olması ve 3 yaşından küçük çocukların diyetlerinde tuzun olmaması dezavantajları arasındadır (Bergmann ve diğerleri, 1995).

Fluorid tabletleri; içme suyundaki florid miktarının günlük optimal dozun %60'ından düşük olduğu bölgelerdeki çocuklara uygulanması önerilmektedir. 1mg florid içeren çiğnenebilen tablet ya da pastilin 1000 mg florid içeren 1 gr diş macunu ile dişlerin fırçalanması ile aynı miktarda florid sağladığı bildirilmiştir (Swan, 2000). Florid tablet kullanımı, uzun süreli hasta uyumu ve her gün devamlılık gerekmektedir. Bu da uygulamayı zorlaştırmaktadır. Piyasada 0.25-1 mg olarak bulunan tabletlerin içme sularındaki florid miktarına bağlı olarak uygulama dozları aşağıdaki Çizelge 2.1'de verilmektedir (AAPD, 2018).

Çizelge 2.1.Sudaki florid konsantrasyonuna bağlı olarak tavsiye edilen florid tablet dozu

Dietary Fluoride Supplementation Schedule			
Age	<0.3 ppm F	0.3 to 0.6 ppm F	>0.6 ppm F
Birth to 6 months	0	0	0
6 mo to 3 years	0.25 mg	0	0
3 to 6 years	0.50 mg	0.25 mg	0
6 to at least 16 years	1.00 mg	0.50 mg	0

Topikal florid uygulamaları

Topikal florid uygulamaları ile diş sert dokularını asit ataklarına karşı daha dirençli hale getirerek demineralizasyonun ilerleyişini yavaşlatmak, durdurmak veya kaybettiği mineralleri tekrar kazandırarak remineralizasyon sürecine katkı sağlamak amaçlanmaktadır. F' un diş sert dokularındaki sistemik etkisi dişler ağız ortamına sürmeyi tamamladıktan sonra sona ermektedir ve bu zamandan sonra topikal etkisi ile çürüğü önlemede faydalı olmaktadır. Bu durum, günümüzde çürükten korunma yöntemi olarak yaygın bir şekilde topikal florid ajanlarının kullanılmasına neden olmaktadır (Atalayın ve diğerleri, 2009). Şu anda kullanılan topikal florid ajanları, mine ya da lezyon üzerinde çözünür F'u kalsiyum florid olarak depolarlar. Kalsiyum florür, F-HAP oluşumu için bir F kaynağı işlevi görür. Sonraki aşama, lokal uygulamada değil, plaktaki pH düştüğünde meydana gelir. Kalsiyum florid oluşturma potansiyeli, topikal florid uygulamasıyla muhtemelen artırılabilir (Qgaard ve diğerleri, 1994).

Önceleri F'un sistemik etkilerinin çürük önlemede daha etkili olduğu düşünülürken, artık çürük önlemede topikal florid uygulamalarının vazgeçilmez olduğu kabul görmektedir. Günümüzde topikal florid uygulamaları diş hekimi tarafından uygulanan profesyonel

yöntemler ve kişilerin kendisinin uygulayabildiği bireysel yöntemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu uygulamalar; diş macunu, gargara, diş ipi, kürdan, sakız, solüsyonlar gibi düşük konsantrasyonlarda F içeren ajanlar ve jel, cila ve yavaş salım sistemleri şeklinde yüksek dozda F içeren yöntemlerden oluşmaktadır (Deery, Toumba, 2008).

Fluoridli ağız gargaraları, ortodontik tedavi gören, radyasyon tedavisi sonrası xerostomi görülen hastalarda, yüksek çürük riskine sahip ve yeterli diş fırçalama yapamayan çocuklarda kullanımı önerilmektedir. Çocuklarda fluoridli ağız gargaralarının kullanımı ile çürük oluşumunda %35'lik bir azalma gözlemlendiği ve diğer fluorid içerikli ajanlarla kullanıldığı zaman da çürük önlemede etkili olduğu bilinmektedir. Fluoridli gargaralarda amaç, tükürükteki serbest fluorid seviyesini arttırmak ve belirli bir seviyede sabit tutmaktır. Fluoridli gargara kullanımı ile tükürük fluorid seviyesinin birkaç saatiliğine yükseldiği gözlenmiştir. Gargaralar, haftalık kullanılan ve %0,2 NaF içeren ve günlük kullanılan %0.05 NaF içeren ürünler olarak piyasada bulunmaktadır. Fluoridli gargaraların yutma riskine karşı 6 yaş altı çocuklarda kullanımı uygun değildir (Petersson, 1993).

Fluorid solüsyonları ve jeller, en yaygın olarak kullanılan fluorid solüsyonları %2 Sodyum Fluorid (NaF) içerirler ve uygulama süreleri 3-4 dakikadır. NaF solüsyonlarının pH' sı nötrdür. NaF haricinde asidüle fosfat fluorid, kalay fluorid ve amin fluorid de solüsyon olarak kullanılan fluorid bileşiklerindendir (Bader ve diğerleri, 2001).

Jeller solüsyonlara selülöz ilave edilerek vizközitesinin artırılması ile hazırlanmaktadır. Asidülo Fosfat Fluorid (APF) jellerinin pH'sı 3-4 arasındadır. Minenin fluorid alınımlı arttırmak için düşük pH' dan faydalanma prensibi ile üretilmiştir. Dişler tükürükten izole edildikten sonra kaşık başına maksimum 2.5 ml olacak şekilde 4 dakika kaşık yardımıyla uygulanır. Yapılan çalışmalara göre fluorid alımı en çok ilk 4 dakika içinde gerçekleşmektedir. Alınan fluorid, kristal yüzeye absorbe olur ve gevşek bağlı aside dirençli fluoroapatit yapıyı oluşturur (Kenji, 1997).

Fluorid vernikleri; ilk olarak 1964 yılında Duraphat ticari adıyla piyasaya sürülmüştür. Fluoridin dişlerle temasını artırarak mine yüzey tabakaları içine daha fazla fluorid alınımlı sağlamak için vernikler üretilmiştir. Verniklerde %5 NaF (22000 ppm F) bulunmaktadır. Genel olarak küçük fırçalar yardımı ile ya da enjektörlerle uygulanmaktadırlar. 12 saat kadar diş üzerinde kalmaktadır ve 48 saate kadar etkisi

sürmektedir. Fluorid verniklerinin esas etkisi bakteriler üzerine değildir daha çok erken çürük lezyonlarının remineralizasyonunu sağladıkları bildirilmiştir. Çürük riski yüksek bireylerde, başlangıç çürük lezyonlarının durdurulmasında, dişlerde hassasiyetin giderilmesinde, medikal ve fiziksel olarak yardımcı muhtaç hastalarda, erken çocukluk dönemi çürüklerinde, ortodontik tedavi gören bireylerde uygulanması endikedir (Clarkson ve diğerleri, 2000).

İyonoferez; Vücuda elektrik akımı kullanarak iyon transferi işlemidir. Elektrotlardan biri üzerine NaF sürülmüş diş yüzeyine diğer elektrot ise hastanın elinde olacak şekilde yerleştirilir. Negatif yüklü iyonların mine yüzeyine geçişi meydana gelir. Mine dokusuna florid kazandırılmasında, dentin hassasiyetinin giderilmesinde kullanılmaktadır (Mellberg ve diğerleri, 1998).

İntraoral florid salan cihazlar; 180 güne kadar F salan kopoimer membranları ve bir yıla kadar F salan cam cihazlarıdır. Piyasada çok bulunmamaktadır. Fakat çürük riski fazla olan bireylerde etkili olduğu bildirilmiştir (Toumba ve diğerleri, 1993).

Günümüzde yaklaşık 40 yıllık geçmişi ile floridli diş macunlarının günlük kullanımı hemen hemen herkese önerilen temel bir topikal florid uygulamasıdır. Floridli diş macunlarının, gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerdeki son on yılda gözlenen diş çürüğü düşüşünde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (Tenuta ve diğerleri, 2009).

Walsh ve diğerleri, (2019) yılında yayınladıkları derlemede, çok sayıda çalışmayı incelediklerini ve çıkan sonuçlarda floridli diş macunu kullanan hastalarda floridsiz diş macunu kullanan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derece de daha az dmfs skorları saptandığını bildirmişlerdir.

Jenkins ve diğerleri, (1999) yaptıkları çalışmalarında florid uygulamalarından en yaygın olanının diş macunu kullanımı olduğunu, floridli diş macunlarının çürük oluşumunu %25 oranında azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca günlük diş fırçalama ile diş yüzeyinde fluor rezervuarı oluşmasının sağlandığını ve floridin en verimli remineralizasyonu da bu belli konsantrasyonun üzerinde kaldığında gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir.

2.4.2. Novamin

Biyoaktif camlar, vücutta doğal olarak bulunan silika, kalsiyum, sodyum ve fosfattan oluşan inorganik bir bileşendir. 1969 yılında Hench tarafından keşfedilen biyoaktif camların oldukça biyouyumlu materyaller olduğu bilinirken sert dokulara kimyasal olarak bağlanabilme yetenekleri sayesinde diş hekimliği alanında da çeşitli uygulama alanları bulmuştur (Madan ve diğerleri, 2011).

Novamin, tatsız, beyaz, pudra formunda bir biyoaktif cam sınıfındandır ve yüksek biyouyumlu bir materyaldir. Dişlerde ve diş etlerinde doğal koruma ve tamir sağlar. İçerdiği, iyonlar bir araya gelerek dişlerde remineralizasyonu meydana getirmek ve hassasiyeti azaltmak için hidroksikarbonat apatit (HCA) oluştururlar. Dental tübüllerdeki sıvı hareketlerinden kaynaklanan hipersensitivitenin giderilmesinde kullanılsa da daha sonra yapılan çalışmalar novaminin diş yüzeyinde demineralizasyonu önlediğini ve remineralizasyonu sağladığını göstermiştir (Jham, Correia, 2010).

Novamin partikülleri nano boyutlardadır ve etki gösterebilmesi için sıvı bir ortama ihtiyacı vardır. Tükürük gibi sıvı bir ortamda kalsiyum fosfosilikat partiküllerindeki sodyum iyonları hızlı bir şekilde hidrojen iyonlarıyla yer değiştirmeye başlar. Sodyum iyonları serbestlenerek ortam pH' ını yükseltir ve HCA formu için gerekli seviyeye getirir. Bu hızlı değişim partikül yapıdan kalsiyum ve fosfatların serbestlenmesini sağlar böylece tükürük remineralizasyon için yeterli saturasyona ulaşır. Bu birikim bir süreliğine pH' ı yükselterek kalsiyum ve fosfatın çökeliş tükürükle birleşmesine ve böylece diş yüzeyinde kalsiyum fosfat tabakası oluşmasına olanak sağlar. Bu reaksiyon sürdükçe ve kalsiyum fosfat kompleksinin çökmesi devam eder ve bu tabakalar biyolojik apatite çok benzer yapıda olan hidroksikarbonat apatiti olarak kristalize olur. Arta kalan kalsium fosfosilikat partikülleri ve HCA tabakası kombinasyonu dental tübüllerin tıkanmasını sağlar ve böylece dentin hassasiyetini azaltır. Novaminin içeriğindeki sodyum tükürüğün alkali olmasına neden olur bu da HCA tabakasının hızlı bir şekilde oluşmasını ve hızlı bir şekilde hassasiyetin azalmasını sağlar. Novamin tek aşamada kolay bir şekilde uygulanabilmektedir. Novamin ürünleri 7 gün boyunca sodyum iyonları salmaya devam eder ve böylece hassasiyetin önlenmesi ve remineralizasyon konusunda uzun süreli etki sağlar (Litkovski ve diğerleri, 1997).

Buna ek olarak novaminin içinde bulunan Ca ve Na iyonları bakteri hücrelerinin su depolama özellikleri baskılar ve yüksek oranda iyon salınımı yoluyla lokal pH değerinde değişim sağlayarak antibakteriyel etki göstermektedir. Bu özelliğinden dolayı antikaryojenik etki sağladığı düşünülmektedir (Allan ve diğerleri, 2001).

Burwell ve diğerleri, (2009) tarafından yapılan bir çalışmada fluoridli bir diş macununa farklı kalsiyum-fosfat bazlı remineralizasyon ajanları eklenmiş diş macunlarının in-vitro şartlarda remineralizasyon etkisi incelenmiştir. Sonuçta, novamin içeren diş macunun lezyon derinliğinde daha fazla azalmaya, yüzey sertliğinde daha fazla artışa olanak sağladığını ve fluoridin terapötik dozlarının novamin ile kombinasyonunun çürük lezyonlarında remineralizasyonu arttırdığını bildirmişlerdir.

Burwell ve diğerleri, (2010) yılında yayınladıkları çalışmalarında novaminin tübüleri tıkama hızı, asit ataklarına karşı direnci ve stabil bir hidroksikarbonat apatit tabakası oluşturma yeteneğini değerlendirmek için novamin ve 2 farklı kalsiyum bazlı diş macununu karşılaştırmışlar ve novamin içerikli macun grubunda ilk kullanımdan itibaren daha fazla tübülün tıkanması asit ataklarına karşı diğer gruplardan daha dirençli olduğu, 4. günün ardından deney sonuna kadar yüksek kalsiyum salınımı yaptığı belirlenmiştir.

Parkinson ve diğerleri, (2011) novamin eklenmiş fluorid içerikli diş macunu ile farklı fluorid içerikli diş macunlarının remineralizasyon kapasitelerini değerlendirdikleri çalışmada, novamin içerikli macunun diğerlerinden daha uzun süre koruma sağladığı, yüzey sertliğini artırdığı ve dentin tübüllerini tıkadığını bildirmişlerdir.

Diamanti ve diğerleri, (2011) yaptığı çalışmada kök yüzeyindeki çürük lezyonları üzerinde novamin ve farklı konsantrasyonlarda fluorid içeren farklı diş macunlarının remineralizasyon etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda novaminin demineralizasyonu azaltırken remineralizasyonu artırdığı, yüzeyi asit ataklarına karşı dirençli hale getirdiği ve çürüğe karşı koruyucu etkisinin daha uzun olduğu sonuçlarını bildirmişlerdir.

Novamin içeren ve içermeyen fluoridli macunun remineralizasyon etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, dentin tübüllerinin Novamin + fluorid kullanılan grupta daha fazla ve daha homojen şekilde kapandığı, uygulanan asidik ve mekanik testlere karşı daha

fazla dayanıklılık gösterdiğini ve tübülleri tıkayan yapının hidroksiapatite benzeyen morfolojiye sahip kalsiyum fosfat mineralleri olduğu sonucunu bildirmişlerdir (Earl ve diğerleri, 2011).

Gjorgievska ve diğerleri, (2013) yaptığı çalışmada insan daimi azılar üzerinde iki remineralizasyon ajanı olan Recaldent (CPP-ACP) ve Novaminin (Kalsiyum sodyum fosfosilikat) remineralizasyon dereceleri incelenmiştir ve sonucunda Recaldent (CPP-ACP) içeren diş macunu uygulanan dişlerde remineralizasyon görülmüş fakat remineralizasyon derecesinin novaminden daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna bağlı olarak araştırmacılar bu iki remineralizasyon ajanının pit ve fissür örtücülere alternatif bir uygulama olabileceğini bildirmişlerdir.

2.4.3. Nano-hidroksiapatit

İnsan iskelet sistemini oluşturan kemiklerin %60' ı ve diş minelerinin %97'si hidroksiapatit kristallerinden oluştuğu için hidroksiapatit kristalleri bu yapıların birincil içeriği olarak kabul edilmektedir. Doğal veya sentetik yollardan elde edilebilen hidroksiapatit, oldukça biyoyumlu biyo-seramik bir materyaldir ve çoklu gözenekli yapısı sayesinde vücut tarafından kolay absorbe edilir (Jeong ve diğerleri, 2006).

Diş minesinin 20-40 nanometre boyutlarındaki hidroksiapatit partiküllerinden oluşması ve sentetik olarak elde edilen nano-hidroksiapatit partiküllerinin yüksek biyoyumluluk göstermesi sayesinde bu materyaller remineralizasyon çalışmalarında yer almaktadırlar. Hidroksiapatit formu kalsiyum ve fosfat iyonlarının en düzenli formudur ve bu sayede çözünürlüğü daha azdır. Bu nedenle ortamda bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının bu formuna en biyoyumlu materyal olan nano-hidroksiapatitler geliştirilmiştir. Sentetik olarak üretilen nano-hidroksiapatit partikülleri mine dokusunun hidroksiapatit yapısıyla aynı formülasyona sahiptir. Nano-hidroksiapatitlerin üretimden sonra remineralizasyon çalışmaları bu doğrultuda yoğunlaşmıştır (Görken ve diğerleri, 2013).

Yüksek biyoyumluluğunun yanı sıra yüksek biyoaktif yüzey özelliklerine sahip olan sentetik nano-hidroksiapatit partikülleri minenin apatitik kristal yapısına, yüzeysel ve morfolojik yapısına benzer özellikler göstermektedir. Bu biyoaktif yapısı sayesinde mine yüzeyine oldukça yüksek afinite gösterir ve diş minesinden emilimi oldukça kolaydır. Bu

özellikleri nano-hidroksiapatitleri dentin ve mine hassasiyeti tedavileri, erozyonun önlenmesi ve başlangıç mine lezyonlarının tedavileri ve remineralizasyonunda kullanılmaya başlanmıştır (Vano ve diğerleri, 2014).

Başlangıç mine lezyonlarında ya da erozyona uğramış mine yüzeylerinde kullanılan nano-hidroksiapatit içerikli materyaller minenin alt tabakalarındaki mikro boşlukları doldurup onararak mikro kusurları kapatmaktadır. Ayrıca remineralizasyonda kullanılmak üzere ortamda bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının oranını artırarak remineralizasyon sağlamak ve minenin saydamlığını kazanmasına yardımcı olmaktadır (Amaechi ve diğerleri, 2013).

İlk olarak 1980' li yıllarda Japonya' da üretilen ve kullanılan nano-hidroksiapatitler daha sonraki yıllarda diş macunlarının da içerisine eklenmeye başlamıştır. Japonya' da ilkokullarda yapılan ve 1993 yılında yayınlanan bir çalışmada düzenli olarak nano-hidroksiapatit içerikli diş macunu kullanan çocuklarda standart fluordili bir diş macunu kullanan çocuklara oranla daha az sayıda çürük dişe rastlandığı bildirilmiştir (Low ve diğerleri, 2015).

Nano-hidroksiapatit içerikli diş macunlarının, mine yüzeyindeki remineralizasyonunu X-ışını fotoelektron spektroskopisi analizi ile incelendiğinde, floridin kalsiyum/fosfat oranını etkilemeden yalnızca yüzeydeki hidroksil grupları ile yer değiştirdiği ve n-HAP kristallerinin ise yüzeyde oluşan yeni apatitik mineral birikimi ile çatlak ve olukları doldurarak nano kristallerin interprizmatik ve prizmatik mine yapılarını kalın homojen bir apatitik yapı oluşturarak tamamen kaplayabildiği bildirilmektedir. (Görken ve diğerleri, 2013).

King ve diğerleri, (2006), yaptıkları çalışmada, yapay çürük lezyonları üzerinde 1100 ppm NaF içeren ve %10'luk n-HAP içeren iki farklı diş macunlarının etkinliklerini değerlendirmiş ve n-HAP ile floridin çürük lezyonlar üzerinde benzer etkiler gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Kınsun, (2007), yapay çürük lezyonları üzerinde yaptığı çalışmada, aminfluorid, sodyum fluorid ve n-HAP içeren diş macunları uygulamış ve mine yüzey yapısında meydana gelen değişimleri incelemiştir. Çalışmanın sonucunda, n-HAP içeren diş macunun kullanıldığı

gruptaki dişlerin remineralizasyon alanlarının daha homojen ve pürüzsüz özellikte olduğunu bildirmiştir.

Najibfard ve diğerleri, (2011) yayınladıkları çalışmalarında, başlangıç mine lezyonları üzerinde 1100 ppm F içeren diş macunu ile n-HAP içeren diş macununun remineralizasyona olan etkilerinin mineral kazanımları açısından değerlendirmiş ve anlamlı farklılıklar bulunmadığını bildirmişlerdir.

2.4.4. Ozon

Ozon gazının özellikleri

1785 yılında Van Marum elektrostatik makinasının yanında elektrik kıvılcımları oluşurken tuhaf bir koku farkettiğini bildirmiştir. İlk olarak Cristian Freidrich Shoenbein isimli Alman kimyager tarafından 1840 yılında bu kokuyu veren gaz tespit edilmiş ve aynı kimyager tarafından Yunanca’ da ‘tanrının nefesi’ veya ‘koklamak’ anlamlarına gelen Ozone ismi verilmiştir (Leeds, 1880).

Kendine özgü kokusu ile oda sıcaklığında açık mavi bir renkte bulunan ozon gazının atmosferdeki oranı yaklaşık olarak 2 milyonda birdir (0,5 ppm) ve yükseklerle doğru çıkıldıkça yoğunluğu artmaktadır (Özler ve diğerleri, 2009). Ozon, atmosferdeki oksijenden daha yüksek enerjili ve 3 oksijen atomundan meydana gelen 48 g/mol molekül ağırlığına sahip, doğada gaz halde bulunan bir moleküldür (Azarpazhooh, Limeback, 2008a, Nogales ve diğerleri, 2008, Bocci, Paulesu, 1990, Bocci, 2004).

Ozon oksidan etkisi güçlü bir moleküldür ve bu yapısı sayesinde kanda bulunan eritrosit, platelet, monosit, lenfosit, granülosit ve lipoproteinlerle reaksiyona girerek antioksidan sistemleri doğal olarak antioksidan enzimlerin salgılanmasını aktive eder. Günümüzde tıp alanında, ozon uygulamaları; bağışıklık sistemini kuvvetlendirmek, dokunun oksijen metabolizmasını artırmak ve enerjisini artırmak gibi birçok kullanım alanına sahiptir (Bocci, 1996b, Valacchi, Bocci, 2000, Lynch, 2004).

Ozon molekülünün doğru konsantrasyon ve dozajlarda kullanımı ile güvenli, yan etkisi olmayan ve oldukça etkili tedaviler elde edilebilirken önerilen dozların üzerine çıkıldığı

zaman başta solunum sistemi olmak üzere insan vücudu üzerinde hemolitik etki göstererek sitotoksik yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (Millar, Hodson, 2007).

Ozon gazının medikal olarak kullanılması

Ozon gazının tıp alanında ilk kullanımı Birinci Dünya Savaşı'nda Alman askeri birliklerine kadar dayanmaktadır. Savaş alanında oluşan travmaya bağlı gangren vakalarında, enfekte olmuş yaraların, fistüllerin ve yanıkların tedavisinde uygulanmıştır (Grootveld ve diğerleri, 2004, Azarpazhooh, Limeback, 2008a). 1870 yılında ise Lender isimli bilim adamı tarafından kanı temizlemek için tedavi amacıyla kullanılmış olup, günümüzde 16 farklı ülkede değişik tedavi protokollerinde kullanılmaktadır (Grootveld ve diğerleri, 2004).

Ozon uygulamaları, çeşitli cilt hastalıkları, mantar, bakteri ve virüs kaynaklı kronik enfeksiyonlar, alerji, uyku problemleri, astım, kas/eklem romatizması, aşırı kan lipid seviyesi, migren, iskemik hastalıkların tedavisi, akciğer ve böbrek hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve immün sistem bozuklukları gibi farklı alanlarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır. (Bocci, 1992, Bocci ve diğerleri, 1993).

Ozon gazının diş hekimliğinde kullanımı

Ozon gazının diş hekimliğinde kullanım alanları şu şekilde sıralanabilir:

- Başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda,
- Kök kanal tedavisinde kanal dezenfeksiyonunda,
- Fissür örtücü yerleştirilmeden önce,
- Dentine kadar etkilenmiş derin çürük lezyonlarında pulpal enfeksiyonların önlenmesinde,
- Restorasyon öncesi açılmış kavitenin dezenfeksiyonunda,
- Servikal hassasiyet olan dişlerin tedavisinde,

- Diş beyazlatmada,
- Çürük lezyonların tedavisinde atravmatik restoratif teknikle beraber kombine olarak,
- Gingivitiste, yıkıcı sülfür bileşiklerinin periodontal inaktivasyonunda,
- Biofilm tabakasının yok edilmesi ve diş ünitisi su dağıtım sistemlerinin sterilizasyonunda,

çürük oluşumundan sorumlu bütün mikroorganizmaların yok edilmesinde kullanılmaktadır (Nagayoshi ve diğerleri, 2004b).

Dr. E. A. Fisch tarafından ozonlanmış su formu ile yaraların dezenfeksiyonu ve kronik periodontal enfeksiyonların tedavisinde kullanılarak diş hekimliği literatürüne giren ozon uygulamalarının geçmişi 1930' lu yıllara dayanmaktadır (Loncar ve diğerleri, 2009).

Ozon gazının dezenfektan etkinliğinin fark edilmesiyle birlikte diş hekimliği alanında kullanımı da hızla yaygınlaşmış ve 1965 yılında Brunel ve diğerleri, yayınladıkları çalışmada ozonun kök kanal tedavisi aletlerinin sterilizasyonunda kullanılabileceğini, Haimovici ve diğerleri, (1970) yılında kök kanal tedavisi uygulamalarında kanalların sterilizasyonunda ozonun kullanılabileceğini ve ozonun gaz formunda iken dezenfeksiyon etkisinin sıvı formundan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Diş hekimi fobisi olan ve çürük riski bulunan bireylerde ozon uygulamalarının iyi bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Çeşitli yaş gruplarından, fazla sayıda diş hekimi fobisi olan hastada yapılan bir çalışmada hastaların oldukça büyük bir kısmının ozon uygulamalarına ilgi gösterdiği ve bu uygulamaları tolere edebildikleri bildirilmiştir (Lynch, 2004). Diş hekimi fobisi bulunan ve randevuya kaygılı gelen 2-10 yaş arası çocuk hastaların davranışlarının analiz edildiği bir çalışmada, ozon uygulaması sonrası çocuk hastaların hepsi sonraki randevuya daha rahat gelirken, diş hekimi fobilerinin de azaldığı belirlenmiştir (Dahnhardt ve diğerleri, 2006).

Ozon gazının S. Mutans ve S. Sobrinus sayısına olan etkisinin değerlendirildiği in vitro bir çalışmada süt dişlerinin kök yüzeylerine 10 sn. ozon gazı uygulamasının bu mikroorganizmaların popülasyonlarında önemli ölçüde azalma sağladıkları ve bu

uygulamanın kolay uygulanabilen, koservatif ve hızlı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (Baysan ve diğeri, 2000).

Ozon gaz veya sıvı formda iken mantar ve bakteri ile temas ettiği zaman hücre duvarında yıkıma ve amino asitler, glikoproteinler ve glikolipitleri etkileyerek hücrenin enzim metabolizmasına zarar verir. Hücrenin membran geçirgenliği artar ve canlılığını kaybeder (Holmes, 2003b, Azarpazhooh, Limeback, 2008a).

Ozon karyojenik bakteriler üzerinde güçlü oksidan özellik gösterir ve bu sayede çürük lezyonunun üzerini örten ve onu koruyan protein tabakayı ortadan kaldırabilir, bakteri popölasyonunu azaltabilir ve ağız pH' ını yükselterek demineralizasyon-remineralizasyon arasındaki dinamik dengeyi remineralizasyon yönünde değiştirebilir. Ozon gazı ayrıca diş sert dokularında yıkıma neden olabilen farklı biomoleküllerinde (histidin, methoin, sistain) yapısını etkileyerek dental yıkımın da önüne geçebilmektedir (Huth ve diğeri, 2006).

Ozon uygulamalarının çürüğün ilerlemesini durdurduğu ve ortamda florid varlığında diş sert dokularında remineralizasyona olanak sağladığı bilinmektedir. Remineralize olmuş diş sert dokuları mineral açısından doğgun hale geldiği için asit ataklarına da daha dirençli hale gelir ve bu sayede restoratif tedavi gereksinimi ertelenebilir veya gerek kalmayabileceği bildirilmiştir (Baysan, Lynch, 2001).

Ortodontik tedavi gören, ağız hijyeninin yeterli olmadığı hastalarda, ortodontik braketler etrafında oluşan demineralize alanlara 8-14 hafta boyunca haftada bir 10 sn. ozon gazı uygulanarak, karyojenik bakteri tutulumunu engellemesi sayesinde demineralize alanların oluşumunun önlenebileceği belirtilmiştir (Lynch, 2004).

Atabek ve Öztaş (2011), yayınladıkları ve fissür çürüklerinin remineralizasyonunda ozon gazı ile remineralize edici solüsyonun kombine kullanımının etkinliğinin araştırdıkları in vivo çalışmalarında, 6. ay kontrollerinde sadece ozon gazı uygulanan dişler ile remineralizasyon solüsyonun ozon ile beraber kullanıldığı dişlerde remineralizasyon dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken; ozon gazı ile remineralize edici bir solüsyonun kullanılmasının dişlerin remineralizasyonunu bir miktar artırdığını bildirmişlerdir.

2.4.5. Gümüş iyonu

Antimikrobiyal, antiromatizmal ve çürük önleyici etkileri nedeniyle tıp ve diş hekimliği alanlarında 1800' lü yılların başından beri kullanılan gümüş iyonu, süt dişlerindeki çürükleri önlemek amacıyla gümüş nitrat formunda 1840' lı yıllardan sonra diş hekimliğinde daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonraları kavite dezenfektanı, çürük önleyici ve hassasiyet giderici ajan olarak kullanım alanları bulan gümüş iyonu 1960' lı yıllardan sonra ise florid ile birlikte kullanılarak faydalı etkileri artırılmaya çalışılmıştır. Gümüş iyonunun diş sert dokularında yaptığı renklenme nedeniyle, diş çürüklerini önlemek amacıyla kullanımı her geçen gün azalmaktadır (Peng ve diğerleri, 2012).

Demineralizasyona uğramış mine yüzeyine uygulanan florid ve gümüş iyonlarının diş yüzeyinde remineralizasyon sağladıkları ancak birlikte kullanıldıkları zaman remineralizasyon etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmediği bildirilmiştir (Zhi ve diğerleri, 2013)

Mine yüzeyine topikal olarak uygulanan %38' lik gümüş diamin floridin 6 ayda bir veya yılda bir kullanılmasıyla mikroorganizmalar üzerinde bakterisid özellik göstererek, demineralizasyonu en aza indirdiği, yeni çürük oluşumunu durdurduğu ve remineralizasyonu artırdığı bildirilmiştir (Mei ve diğerleri, 2013). En fazla erken çocukluk çağı çürüğünün tedavisi amacıyla süt keser dişlerde kullanılan gümüş diamin florid solüsyonunun etkinliği zaman geçtikçe azalmakta ve koruyuculuğu kalmamaktadır (Yee ve diğerleri, 2009)

Yapılan çalışmaların sonucunda, gümüş iyonunun antibakteriyel oluşu, demineralizasyonu önlemesi ve remineralizasyonu sağlaması gibi olumlu özelliklerinden dolayı çürük önleyici ve remineralizasyon sağlayıcı materyaller içerisinde tercih edilmektedir. (Mei ve diğerleri, 2013)

2.4.6. Ksilitol

Diş çürüğünün temel nedeninin karyojenik gıdaların tüketim sıklığı ve miktarı olduğu bilinmektedir ve hızlı şekilde fermente edilebilmesi nedeniyle şeker bilinen en karyojenik

şeker türüdür. Günümüzde diyet alışkanlıkları arasından şekeri çıkarmak pek mümkün olmamakla birlikte sükroz kullanımı da her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle karyojenik şekerlerin yerine kullanılabilecek farklı materyaller geliştirilerek çürük riski azaltılmaya çalışılmıştır. Ksilitol, bu amaçla üretilen materyallerden birisidir ve sakız içerisine eklenerek kullanımı en yaygın olan şeklidir (Lee, 2013). Sakız içerisinde ksilitol kullanımı ile tükürük akışı uyarılmakta ve tükürüğün koruyucu fonksiyonları artmaktadır. Uyarılmış tükürük içerdiği daha yüksek miktardaki fosfat ve bikarbonat molekülleri sayesinde daha yüksek tamponlama kapasitesine sahiptir. (Makinen, 2010).

Ksilitol, şekerle karşılaştırılabilecek tatlı bir tada sahiptir. Ayrıca sükroz içerikli gıdaların yapışmasını engellemek ve S. Mutans' ların da metabolizmasına olan etkileri sayesinde antikaryojenik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu özellikleri sayesinde çürük lezyonlarında demineralizasyonu azaltır ve remineralizasyona katkı sağlar (Lee, 2013)

Sakız, ilaçlar, ağız gargaraları ve diş macunları olmak üzere birçok şekilde kullanılabilen ksilitol plak formasyonuna engel olarak antikaryojenik etki gösterir ve bu etkileri kullanım sıklığı ve miktarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Sano ve diğerleri, 2007).

2.4.7. Sorbitol

Ksilitole benzer olarak kullanılan bir diğer şeker alkolü türü de sorbitoldür. Sorbitol, sakızlar, diş macunları, pastiller ve bazı ilaçlar gibi birçok şekersiz üründe tatlandırıcı olarak kullanılabilmektedir (Makinen, 2010).

S. Mutans' lar sorbitolü fermente edebilme yeteneğine sahiptir ancak sorbitolün fermente edilmesi sonucunda oluşan asit miktarı sükroz ve diğer şeker türlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu için sorbitol non-karyojenik şeker olarakta adlandırılmaktadır. Ayrıca sorbitolün mikroorganizmalar tarafından metabolize edilme süreleride oldukça uzun olduğu için sorbitol içerikli ürünlerin kullanımı ve sorbitolün fermentasyonu ile çürük oluşumu gözlenmez (Makinen, 2010).

Sorbitol ve ksilitolün başlangıç mine lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliklerini karşılaştıran çalışmalara bakıldığı zaman bu iki materyalin benzer özellikler gösterdiği ancak ksilitolün daha başarılı sonuçlar verdiği söylenebilmektedir (Makinen, 2010). Bu iki

materyalin pastil içerisinde kullanıldıkları ve plak pH'larına olan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ksilitol içerikli pastil kullanılan grupta ölçülen plak pH'ının diğer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Spleith ve diğerleri, 2009).

2.4.8. Kitosan

Kitosan, doğada karides ve yengeç kabuklarında bol miktarda bulunan N-asetil-D-glukozamin, diğer adıyla kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilen ve bakterisid ve bakteriyostatik özellikleri nedeniyle diş çürüklerinin önlenmesinde kullanılan bir biyopolimerdir (Arnaud ve diğerleri, 2010). Kitosan oldukça biyoyumlu ve metabolize edilebilen bir molekül olmakla beraber metabolize edilmesi sonucu açığa çıkan ürünlerin hemen hepsi non-toksik materyallerdir (Petri ve diğerleri, 2007).

Kitosanın birçok patojenik mikroorganizma üzerinde yapılan ve bakterisid etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, kitosanın diş çürüklerinin oluşumunda en temel patojen olarak kabul edilen S Mutans'lar üzerinde de bakterisid etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Muzarelli ve diğerleri, 1990).

Kitosan sahip olduğu 6,3' lük pH değeri ile ağız pH'ını tamponlayabilmekte ve organik asitlerin diş sert dokularına verdiği zararı ve demineralizasyonu engelleyebilmektedir (Petri ve diğerleri, 2007).

Günümüze kadar yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde kitosanın çürük oluşumunu, demineralizasyonu, karyojenik mikroorganizmaların gelişimlerini ve sayılarını azalttığı bilinmektedir ancak diş sert dokularının remineralizasyonu üzerine olan etkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. İçerisine kitosan eklenmiş sakız çiğneyen hastalar üzerinde yapılan ve plak mikroorganizmalarının gelişimlerinin ve popülasyonlarının incelendiği bir çalışmada kitosan içerikli sakızın sadece tükürük akışını artırarak değil kendi bakterisid ve bakteriyostatik özellikleri sayesinde de çürük önleyici aktivite gösterdiği belirlenmiş ve ağız bakım ürünleri ve sakız gibi ürünlerin içerisinde kitosandan faydalanılabileceğini bildirmişlerdir (Hayashi ve diğerleri, 2007).

2.4.9. Propolis

Apis Mellifera olarak adlandırılan bal arılarının bitkilerin eksudalarından topladıkları ve petek duvarlarında ki boşlukları kapatmak için kullandıkları reçine içerikli bir materyaldir (Anauate ve diğ erleri, 2013). İçerisinde bir çok kimyasal bileşen bulunduran propolisin ana kimyasal yapısını fenolik ve flavonoid bileşikler oluşturmaktadır. (Duailibe, 2007). Çok büyük bir kısmı proflifenollerden oluşmak üzere şimdiye kadar 200’ den fazla bileşiğin propolisin yapısına katıldığı belirlenmiştir. (Marcucci ve diğerleri, 2001).

M.Ö. 300 yılına kadar propolisin, topikal olarak kullanılan ilaçların içerisinde ve diş macunu, diş ipi içeriği gibi kişisel sağlık ürünlerinde ve gıda/besin takviyesi olarak bir çok alanda kullanıldığı bildirilmiştir (Burdock, 1998).

Propolis günümüzde de, diş macunlarında, çeşitli tedavilerde kullanılan merhemler ve kozmetik ürünlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca besin takviyesi olarak da giderek artan bir kullanımı bulunmaktadır. Yapılan çeşitli araştırmalar propolisin ağız sağlığı açısından sadece antibakteriyel değil aynı zamanda antiviral, antifungal antienflamatuar ve antioksidan etkilere de sahip olduğunu göstermektedir (Özalp, Tulunoğlu, 2014).

Diş hekimliğinde propolis, diş macunlarına, gargaralara, sakızlara ve diş ipi gibi materyallerin içerisine katılarak, diş çürükleri ve bazı periodontal hastalıklara karşı profilaktik amaçla kullanılmaktadır. Botushonov ve diğerleri, (2001) propolis içeren silikat diş macunu ile yaptıkları bir çalışmada; diş macununun iyi bir plak temizliği, plak inhibisyonu ve antienflamatuar etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Diş çürükleriyle bağlantılı olan mikroorganizmalar üzerine olan bakteriyostatik, bakterisidal ve anti-adherent aktiviteleri nedeniyle, oral kavite ortamında diş çürüğünün propolis ile kontrol altına alınabilmesi önemlidir. Propolis, özellikle gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Diş hekimliği alanındaki bu faydalarına rağmen propolisin alerji riski mevcuttur (Özalp, Tulunoğlu, 20014).

Diş hekimliğinde propolis kullanımı ile ilgili farklı alanlarda çalışmalar mevcuttur. Propolisin; karyojenik ve periodontal organizmaları baskılama ve inhibe etme, solunum yolları enfeksiyonlarını ve gingival inflamasyonu önleme, endodontik patojenlere karşı önleyici aktivite ve oral ülserler üzerine terapötik aktivitesini gösteren laboratuvar ve

klirik raporlar bildirilmektedir. Ancak bu etkilerin kesinliğinin kanıtlanması için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. (Anauate ve diğerleri, 2013).

2.4.10. Galla chinensis

Antikaryojenik bir materyal olarak hakkında araştırmalar yapılan Galla Chinensis, Çin’ de yetişen geleneksel bir bitki türüdür. Diş sert dokuları üzerinde kullanıldığı zaman demineralizasyonu önleyebildiği ve remineralizasyona katkıda bulunduğu aynı zamanda florid ile beraber kullanıldığında ise remineralizasyon etkinliklerinin arttığı belirlenmiştir (Cheng, Ten Cate, 2010). Diş sert dokuları üzerinde remineralizasyona katkıda bulunduğu belirlenmiş olan G Chinensis’in başlangıç mine lezyonları üzerindeki etkisini tam olarak hangi yolla gerçekleştirdiği bilinmemektedir. Bir hipoteze göre G Chinensis’in minede ki organik matriksin yapısına katılarak remineralizasyona katkı sağladığı, başka bir hipotezde ise kalsiyum iyonları ile doğrudan bağlantı kurarak ve kalsiyum taşıyıcısı görevi görerek lezyon bölgesine kalsiyum iyonu taşıdığı ileri sürülmüştür (Cheng ve diğerleri, 2008).

Yapılan araştırmalar, G. Chinensis’ in lezyon gövdesinde mineral birikimini teşvik ettiğini göstermiştir. G. Chinensis’ in dişlerin remineralizasyonuna olan etkilerinin incelendiği çalışmada G. Chinensis’ in kimyasal yapısının mine kristallerinin kimyasal yapısı ve morfolojilerini etkileyerek demineralizasyon-remineralizasyon dengesine etki ettiğini bildirilmiştir (Cheng ve diğerleri, 2008).

Fluoridden farklı olarak gerçekleştirdiği remineralizasyon mekanizması ile lezyon gövdesinde mineral birikimini teşvik edebilen G. Chinensis’ in bu tür lezyonların remineralizasyonlarında ve çürük önleyici ajanlar olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (Cheng ve diğerleri, 2008, Chu ve diğerleri, 2007)

2.4.11. Kazein fosfopeptid - amorf kalsiyum fosfat

Doğal kaynaklardan elde edilen süt ve süt ürünlerinin içeriklerinin diş sert dokularındaki çürüğü önleyici özelliklerinin olduğu bilinmektedir ancak bu etkinin elde dileyebilmesi için çok fazla miktarda süt tüketilmesi gerekmekte ve bu da çok mümkün olmamaktadır. Araştırmacılar bu etkiyi maksimize edebilmek için sütün içerisindeki koruyucu materyalleri ayırarak ve bunları çeşitli ağız bakım ürünlerinin içerisinde kullanarak

remineralizasyon etkinliklerini araştırmışlardır (Aimitus, 2004). Bu çalışmalar sonucunda sütün içerisindeki koruyucu faktör olarak bulunan Kazein fosfopeptidin, seçici olarak bir tripsin enzimi ile parçalanması ile elde edildiği belirlenmiştir (Reynolds ve diğerleri, 1994).

Kazein sütün içerisindeki proteinlerin yaklaşık olarak %80' ini oluşturmakla birlikte yaklaşık olarak 30-300 nm çapında partiküllerden oluşan bir fosfoproteindir (Azarpazhoh, Limeback, 2008). Kazein fosfolipitleri, fosferil uzantılar aracılığıyla kalsiyum ve fosfatı, kazein fosfopeptit-amorf kalsiyumfosfat nanokompleksi şeklinde stabilize etmektedir (Reynolds, 1998).

CPP-ACP nano kompleksinin çürük önleyici etkisi 3 farklı mekanizmayla açıklanmaktadır;

1. CPP_ACP ağız içerisindeki plak yapısına katılır ve bu sayede plaktaki kalsiyum ve fosfat seviyesini anlamlı şekilde yükseltir. Plaktaki kalsiyum ve fosfat seviyesi ile demineralizasyon arasında ters bir oran bulunmakta ve CPP-ACP bu aşamada demineralizasyona engel olabilmektedir.
2. Diş sert dokuları üzerinde yerleşen CPP-ACP molekülleri ağız ortamındaki serbest kalsiyum ve fosfat iyonlarının da diş yüzeyine çökmesini sağlayarak diş yüzeyini mineraller açısından aşırı doymun hale getirebilmektedir.
3. Dental plakta yer alan mikroorganizmaların diş yüzeyine tutunmalarına engel olarak bakteri kolonizasyonunu engelleyebilmektedir (Ardu ve diğerleri, 2007).

Yapılan çalışmalarda CPP-ACP'ın demineralizasyonu inhibe ederken, remineralizasyonu artırdığı gösterilmiştir (Cochrane ve diğerleri, 2008).

Fluorid ve CPP-ACP diş sert dokularında remineralizasyon amacıyla birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki gösterirler. Fluoridin şu anda kabul edilen çürük önleyici mekanizması F iyonlarının diş yüzeyine lokalizasyonu sonucu F-HAP oluşumudur. Fluorapatit, kalsiyum ve fosfat diş yüzeyinde birlikte lokalize olmaktadır ve çürük önlemede birbirlerine olan katkısı diş yüzeyinde amorf calcium fluorophosphat (ACPF) olarak bulunmalarından kaynaklanmaktadır (Cochrane ve diğerleri, 2008). Fluoride göre CPP-ACP' nin avantajlarından birisi de minede fluoroze neden olmamasıdır. CPP-ACP'

nin tek başına veya florürle beraber kullanılması F ihtiyacını azaltabilir ve bu da fluorozis görülme sıklığının düşmesini sağlayabilir. Ancak herhangi bir klinik uygulama için Ige alerjisi olan hastalarda kazein alımından kaynaklanabilecek olası yan etkiler düşünülmelidir (Azarpazhoh, 2008). CPP-ACP, sakız, ağız çalkalama suları, spreylar ve diş macunlarına ilave edilerek minede demineralizasyonun önlenmesine ve başlangıç çürük lezyonlarının remineralize edilmesine ve diş hassasiyetinin azaltılmasına da yardımcı olmaktadır (Azarpazhoo, 2008).

2.4.12. Teobromin

Fluoridin zararlı etkilerinin gözlenmesi ile diş çürüklerinin oluşumunun engellenmesinde ve remineralizasyonun sağlanmasında yeni arayışlara girilmiştir. Çikolatanın diş çürükleri ile arasındaki ilişkinin bilinmesine rağmen, yapılan çeşitli çalışmalarda çikolatanın içerisinde birkaç çürük inhibe edici madde olduğunu bildirmişlerdir (Syafira ve diğerleri, 2012).

Doğal olarak kakao ve çikolata içerisinde bulunabilen ve beyaz kristal bir toz yapısında bulunan teobromin alkaloid bir bileşik olup teofilin ve kafein benzeri bileşikler içermektedir. Teobromin (3,7-dimethy-lxanthine) yapısal olarak kafeine oldukça benzemektedir ve ismi kakaonun latince de ki adı olan ‘theobromine cacao’ dan gelmektedir. Diş sert dokuları üzerindeki remineralizasyon etkisinin keşfedilmesi ile çürük önleyici etkisi araştırılmaya başlanmıştır (Syafira ve diğerleri, 2012).

Syafira ve diğerleri, (2012) çekilmiş premolar dişler üzerinde yaptıkları çalışmada, değişik oranlarda teobromin kullanarak diş yüzeyinde mikrosertlik değerlerindeki değişimleri incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, teobrominin kullanıldığı bütün konsantrasyonlarında minenin sertliğini arttırdığını, ancak en iyi sonucun 1000 mg/L konsantrasyonuna sahip teobrominden kaynaklandığını görmüşlerdir. Böylece teobrominin çürük oluşumunu önlemede etkili olduğunu bildirmişlerdir.

2.4.13. Remodent

Rusya’ da kullanımı oldukça yaygın olan ve doğal ham maddelerden elde edilen Remodent, kalsiyum, fosfat ve fluoride ek olarak makro ve mikro elementler ve organik

materyallerde içermektedir (Kolmakow ve diğerleri, 1990). Bu içeriği sayesinde, diş yüzeyi ile temas etmesi halinde lezyonun alt tabakalarına difüze olarak minenin sahip olduğu kristal yapısında değişiklik yapmaktadır. Mineral difüzyonunda organik yapının önemli bir kısmını oluşturan proteinler ile makro ve mikro elementler taşıyıcı olarak rol oynamaktadır (Kolmakow, 1991).

Ağız ortamına yeni sürmüş ve henüz gelişimi tamamlanmamış dişlerde remineralize edici ajan uygulamaları diş düzeyleri daha doymuş hale gelmedikleri için daha kolay olmaktadır. Bu nedenle remodent veya diğer remineralize edici materyallerin en uygun kullanım zamanları dişlerin ağız ortamına yeni sürdükleri zamanlardır (Kolmakow, 1991).

2.4.14. Kalsiyum gliserofosfat

Minenin asıl yapısal elemanları, sağlam minedeki mineral kütlesinin %56-57' sini oluşturan kalsiyum ve fosfattır. Fluorid, normalde minenin çözünürlüğünü azaltmasına rağmen asıl yapısal eleman olarak kabul etmek zordur. Sağlam minede ancak %0.15 oranında florid bulunurken, erken evre fluorozisli hastalarda bu oranın %0.18 olduğu bilinmektedir. Fluorid asıl etkisini asit ataklarına dirençli apatit formları oluşturarak göstermektedir. Bu yüzden remineralizasyon tedavisi kalsiyum ve fosfatlı formüller kullanılarak gerçekleştirilir. Örneğin; geleneksel floridli diş macunlarıyla, kalsiyum, fosfat ve floridli çözünebilir tuzları içeren diş macunlarını karşılaştırdığımızda, kalsiyum ve fosfat ilavesi ile daha başarılı remineralizasyon sağlanabildiği bildirilmiştir (Sarap ve diğerleri, 2014).

Yapılan in vitro çalışmada, küçük yaşta çocuklar tarafından yutulan F konsantrasyonunun azaltılması için uygulanan olası yöntemlerin, diş macununun içerisindeki F konsantrasyonunun azaltılması, diş fırçasına konulan diş macunu miktarının azaltılması, kullanılan macun miktarının ve fırçalamadan sonra tükürme işlemini yaparken çocukların denetlenmesi olduğu dikkat çekilmiştir. Bunun dışında yutulan F miktarını azaltmak için floridli remineralizasyon ajanlarında da alternatifler üretilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla düşük floridli diş macunlarına organik veya inorganik fosfat eklenmesiyle, bu macunların etkinliği artırılmaya çalışılmıştır. Bu kombinasyonlar, organik ve inorganik fosfat içeriklerinden dolayı, yutulduğunda dahi 1100 ppm F içeren macunlardan çok daha düşük florozis riski taşımaktadırlar. Üzerinde çalışılmış fosfatlar arasında, Ca_2 , PO_4 , kaynağı olan

ve anti-karyojenik özellik gösteren kalsiyum gliserofosfat (CaGP) dikkat çekmiştir. Çalışmada, plasebo grubu, 500 ppm NaF grubu, 500 ppm NaF + 0.25% CaGP grubu, 500 ppm F + 0.25% CaGP (500 MFP CaGP) diş macunu grubu, 1100 ppm floridli diş macunu grubu oluşturulmuş ve ürünler 1 hafta boyunca günde 2'şer defa kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda; F konsantrasyonu azaltıldığında, ya da koruyucu amaçlı inorganik maddeler eklenmesi durumunda, asitlere karşı çürük karşıtı etkilerin sürdürülebilmesinin mümkün olduğunu göstermiştir. İçerisine 0.25% CaGP eklenmiş düşük F konsantrasyonuna sahip diş macunları, 1100 ppm F içeren macunları ile benzer yüzey mikrosertliği sonuçları göstermiştir (Zaze ve diğerleri, 2014).

Kalsiyum gliserofosfat, yapılan çalışmalar sonucunda, pH tamponlama etkisi olduğu, plaktaki Ca_2 ve PO_4 oranını artırdığı, plak hacmini azalttığı, diş dokuları üzerine etkileri olduğu ve antikaryojenik aktivitesi de olduğu bilinen organik bir fosfattır. Kalsiyum gliserofosfatın, düşük dozda F içeren diş macunlarına katılması sonucunda, geleneksel diş macunlarına benzer anti-karyojenik etkiler ve remineralizasyon aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum, antikaryojenik etkilerini artırmasından dolayı diş macunlarına eklenmesine yol açmıştır.

Bu antikaryojenik etkisi;

- Plak pH'sının tamponlanmasıyla,
- Plak Ca ve PO düzeylerinin artışıyla ve
- Diş mineralleri ile doğrudan etkileşim yoluyla olmak üzere çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır (Barbosa ve diğerleri, 2012).

Diş macunlarına ve ağız gargalarına, antikaryojenik ajanların eklenmesi, çürükten ve erozyondan korunmayı sağlamaktadır. Bununla birlikte, F' un bu önleyici etkilerinin, yüksek dozlarda uygulandığında daha etkili sonuçlar verdiği bilinmektedir. Kalsiyum gliserofosfat, HAP ile etkileşime girerek mineyi karyojenik asit ataklarına karşı daha dirençli hale getirmektedir. Ayrıca floridle birlikte kullanıldığında, daha düşük florid konsantrasyonlarında daha etkili remineralizasyon sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Thiago ve diğerleri, 2015).

2.5. Minede Oluşan Demineralizasyon-Remineralizasyon Değişikliklerini Değerlendirmede Sık Kullanılan Yöntemler

İn vitro koşullarda demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinin minedeki çürük lezyonları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinde iyot absorbsiyometrisi, polarize ışık mikroskopisi, light-scattering, iyot geçirgenliği, ıslak kimyasal analiz, kantitatif ışık etkili floresans yöntemi, mikroradyografi, yüzey mikrosertliği analizi, scanning electron microscopy (SEM), atomic force microscopy (AFM) gibi çeşitli direkt ve indirekt yöntemler de kullanılmaktadır (Arends, ten Bosch, 2000). Yapılan bu çalışmada remineralizasyon ajanlarının etkinliğini değerlendirmek için yüzey mikrosertliği, SEM ve AFM analizleri tercih edilmiştir.

2.5.1. Yüzey mikrosertliği

Mikrosertlik testleri, diş sert dokularındaki mineral değişikliklerinin belirlenmesinde kullanılan kolay ve güvenilir yöntemlerdendir. Özellikle 50 µm' den daha sığ çürük lezyonları için kullanılabilen; tek seferde 50-200 g kuvvet uygulanabilen hassas bir tekniktir. Yüzey mikrosertliği testleri, belirli bir zaman sürecinde, belli bir yük altındaki mikro elmas ucun test edilecek materyal üzerine kuvvet uygulaması sonrası elde edilen izin bir mikroskop yardımıyla ölçülmesi ile gerçekleşmektedir. Birçok mikrosertlik ölçüm yöntemi bulunmaktadır. Ancak diş sert dokularının mikrosertlik ölçümleri sıklıkla Knoop ve Vicker' s testleri ile yapılmaktadır (Schulze ve diğerleri, 2003).

Knoop sertlik ölçüm yöntemi

Bu yöntemde, sertliği ölçülecek materyal üzerine, iki yüzü arasında 172 derece olan ve diğer iki yüz ile 130 derece açı yapan, 4 yüzlü uzatılmış piramit şeklinde, batıcı bir elmas uç kullanarak belli bir yük uygulamaktadır. Elde edilen iz, ana hatları ile eşkenar dörtgen şeklindedir. Özellikle, elastik materyaller test edilirken, kuvvet kaldırıldıktan sonra oluşan izde elastik bir düzelme meydana gelmektedir. Vicker' s testinden farklı olarak bu düzelme eşkenar dörtgenin kısa olan kenarını etkilemektedir. Bu sebeple ölçümler dörtgenin uzun olan kenarı esas alınarak yapılmaktadır. Knoop sertlik numarası, Newton olarak gösterilen test yükünün, mm² olarak ifade edilen iz alanına bölümü olup, $KHN=1.451 \times \text{kuvvet} / (\text{uzun köşegen})^2$ formülü ile hesaplanmaktadır. Test edilen

materyalin sertliği arttıkça Knoop sertlik değeri de artmaktadır. 0,1 kg' dan 1 kg' a kadar değışen bir aralıkta yük uygulanabilmektedir (Anusavice, 2003).

Vicker's sertlik ölçüm yöntemi

Vicker' s sertlik ölçme yöntemi, önceden polisaj yapılmış materyalin yüzeyine, tabanı kare olan piramit şeklindeki ucun, belirli bir yük altında batırılması ve yük kaldırıldıktan sonra oluşan izin köşegenlerinin ölçülmesi prensibine dayanmaktadır. Ölçüm, cihaza ilave edilmiş bir mikroskop yardımı ile yapılmaktadır. Mikroskop üzerindeki iki paralel çizgi, piramitin köşelerini teğet geçecek şekilde ayarlanmaktadır. Mikroskopta önce alt ve üst köşenin sonra sağ ve sol köşenin ölçümleri yapılmakta ve elde edilen değerlerin ortalaması alınmaktadır. (Hikita ve diğerleri, 2007) Çıkan sonuç Vickers sertlik değerini (VHN=Vicker' s Hardness Number) vermekte; kilogram (kg) ile ifade edilen test yükünün, mm² ile ifade edilen test iz alanına bölümü ile elde edilmektedir. Elde edilen iz alanı değeri küçüldükçe, Vicker' s sertlik değeri artmaktadır. Bu durum da materyalin daha sert olduğunu göstermektedir. Elde edilen değerlerin güvenilir olması, kullanılan elmas ucun zamanla deforme olmaması, her tür sert materyal yüzeyleri için kullanılabilir olması cihazın avantajlarındandır. Kırılgan materyallerin ve dış sert dokuların sertliklerinin test edilmesi için uygun olduğu belirtilmektedir (Anusavice, 2003).

2.5.2. Taramalı elektron mikroskobu

Mine yüzeyinin topografik yapısının ve meydana gelen değışikliklerin detaylıca incelenmesine olanak tanıyan taramalı elektron mikroskobu (scanning electron microscopy (SEM)) ilk kez 1965 yılında kullanılmıştır (McMullan, 1995). Yüksek voltajlı elektronların dış yüzeyine gönderilmesi ve yüzeyin taranması sırasında, elektronla yüzey arasındaki etkileşimin algılayıcılarda toplanarak sinyal güçlendiricilerden geçtikten sonra ekrana yansıtılması prensibiyle çalışmaktadır (Arends, Bosch, 1992). SEM başlangıç mine lezyonlarının yüzey morfolojilerinin incelendiği birçok in vitro çalışmada altın standart olarak kullanılmaktadır (Huang ve diğerleri, 2009, Nakashima ve diğerleri, 2009, Roveri ve diğerleri, 2009b, Huang ve diğerleri, 2010, Najibfard ve diğerleri, 2011, Chen ve diğerleri, 2013, Patil ve diğerleri, 2013, Lelli ve diğerleri, 2014).

2.5.3. Atomik kuvvet mikroskobu

Atomik kuvvet mikroskobu (atomic force microscopy (AFM)) çok yüksek çözünürlüklü bir taramalı tünelleme mikroskobudur. Ulaşılmış çözünürlük bir kaç nanometre ölçeğinde olup optik tekniklerden en az 1000 kat fazladır. AFM' nin öncülü olan taramalı tünelleme mikroskobu 1980' lerin başında Binning ve Rohrer tarafından IBM Research - Zürih'te geliştirilmiş araştırmacılara 1986 Nobel Ödülü'nü kazandırmıştır. İlk ticari AFM 1989'da piyasaya sürüldü. AFM, nano boyutta görüntüleme ölçme ve malzeme işleme konusunda en gelişmiş araçlardan biridir. Yüzey pürüzlülüğünü ölçmek için kullanılan atomic force microscopy (AFM) yüzey analizi için kullanılan uç ile analizi yapılacak olan yüzey arasındaki atomik etkileşimleri kullanarak yüzeyin oldukça hassas bir seviyede 100 ila 150 mikron aralığında ölçülmesine imkan veren bir cihazdır. AFM ile yüzeyin pürüzlülüğü yüzeyde varolan kusurlar düzensizlikler ve bu düzensizliklerin yoğunluğu incelenebilmektedir (Oura ve diğerleri, 2013).

AFM yüzey pürüzlülüğü analizi için kullanılan farklı diğer yöntemlerden vakuma ihtiyaç duymaması hava ve sıvı ortamlar içerisinde çalışabilmesi gibi özellikleri sayesinde avantajlı bir konuma sahiptir. Sayılabilecek diğer üstün özellikleri ise incelenecek yüzeyin herhangi bir madde ile kaplanmasına gerek olmamasıdır. Oldukça yüksek çözünürlükte ve net bir görüntü elde edilebilmektedir. Bu avantajlarının yanı sıra elde edilen görüntünün kalitesinin mikroskopta kullanılan tarayıcı ucun eğrilik yarıçapı ile ilişkili olması piezo elektrik olaylardan maddelerden etkilenmesi gibi dezavantajları da mevcuttur (Oura ve diğerleri, 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada çekilmiş 3. molar dişlerin mine yüzeylerinde oluşturulan başlangıç mine lezyonlarında remineralizasyon sağlamak amacıyla florid, novamin, nano-hidroksiapatit, içerikli diş macunları ve ozonun tek başlarına ve diş macunlarının ozon ile birlikte kullanımları sonrası yüzey mikrosertlikleri Vicker's mikrosertlik testi kullanılarak, yüzey morfolojileri ise SEM ve AFM kullanılarak in vitro ortamda değerlendirilmiştir.

Çalışma Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Yüzey mikrosertliği ölçümleri Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Hekimliği Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. SEM görüntüleri Gazi Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı'nda ve AFM görüntüleri de Bilkent Üniversitesi Uluslararası Nano Teknoloji Araştırma Merkezi'nde (UNAM) gerçekleştirildi.

3.1. Etik Kurul Onayı

Yapılan bu çalışmanın etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21071282-050.99- sayı numarasıyla alınmıştır (Ek-1).

3.2. Çalışmada Kullanılacak Örnek Sayısının Belirlenmesi

Çalışmaya başlamadan önce mikrosertlik testi için örneklem hacminin belirlenmesi amacıyla 'güç analizi' gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir ölçüm zamanı içerisinde, gruplardan en az ikisi arasında yüzey mikrosertliği yönünden en az 30 birimlik bir farkın, %85 güç ve Bonferroni Düzeltmesine göre % 8,3 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için alt grupların her birine en az 9'ar örneğin dahil edilmesi öngörülmüştür. 3:9 oranında olası bir veri kaybı doğrultusunda alt grupların her birine 12'şer örneğin alınması planlanmıştır. Örneklem genişliği hesaplamaları G*Power 3.0.10. (Franz Faul, Universität Kiel, Kiel, Germany) paket programında yapılmıştır.

3.3. Çalışmada Kullanılan Mine Örneklerinin Hazırlanması

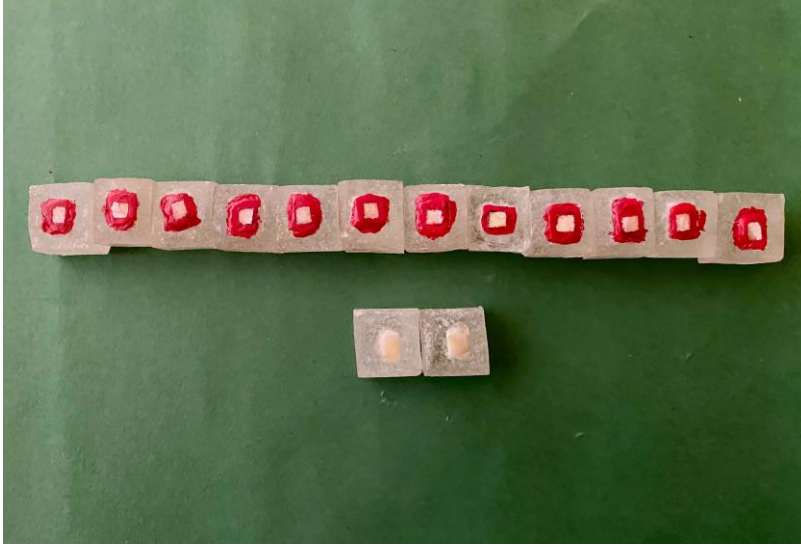
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğine başvuran hastalardan, gömülü kalmış ve çekim endikasyonu konmuş, 96 adet üçüncü molar diş

toplanmıştır. Dişlerin üzerinde bulunan yumuşak doku artıkları akan suyun altında fırçalanarak temizlenmiştir. Elde edilen dişler deney zamanına kadar oda ısısında %0,1 timol içeren distile su içerisinde saklanmıştır. Dişlerin kökleri kron-kök birleşiminden elmas separe ile su soğutması altında kesilerek uzaklaştırılmış ve kron kısımları bukko-lingual olarak eşit olacak şekilde mesio-distal yönde su soğutması altında elmas separe yardımıyla ikiye ayrılmıştır. Dişlerin 96 adet (n=12) bukkal yarıları mikrosertlik ölçümleri için kullanılırken, lingual yarılarında 24 tanesi (n=3) AFM ölçümleri için kullanılmıştır. SEM ölçümleri için dişlerin linugal yarılarında 8 tanesi, demineralizasyon ve remineralizasyon ölçümlerinde kullanılmak üzere eşit iki parçaya kesilerek kalıplara gömülmüştür.

Elde edilen her bir örnek, 1,5 cm x 1,5 cm x 1,5 cm hacminde ki plastik kalıplara, mine yüzeyleri açıkta kalacak ve yere paralel olacak şekilde soğuk bakalit (CEM 3020, Wegberg, Almanya) içerisine gömülmüştür. Mine yüzeylerinde düz ve parlak yüzey elde etmek amacıyla, Gazi Üniversitesi Malzeme ve Metalürji Mühendisliği bünyesindeki ATA Saphir 320 Grinder-Polisher cihazında (Almanya); örneklerin mine yüzeyinde su soğutması altında 400, 600, 800, 1200 ve 2000 gritlik silikon karbid zımparalama ve 1/4 mikronluk elmas polisaj patları (Microdiamant GBH, Almanya) ile polisaj işlemleri gerçekleştirilmiştir (Resim 3.1).



Resim 3.1. Zımpara ve polisaj cihazı ve kullanılan polisaj patı



Resim 3.2. Çalışmada kullanılan mine örnekleri

Çalışmada 8 adet deney grubu bulunmaktadır;

Grup 1; Tedavi uygulanmayan grup (kontrol grubu)

Grup 2; Fluorid içerikli diş macunu ile tedavi edilen grup

Grup 3; Novamin içerikli diş macunu ile tedavi edilen grup

Grup 4; Nano-Hidroksiapatit içerikli diş macunu ile tedavi edilen grup

Grup 5; Ozon gazı ile tedavi edilen grup

Grup 6; Ozon gazı ve fluorid içerikli diş macunu ile tedavi edilen grup

Grup 7; Ozon gazı ve novamin içerikli diş macunu ile tedavi edilen grup

Grup 8; Ozon gazı ve nano-hidroksiapatit içerikli diş macunu ile tedavi edilen grup

3.4. Mine Yüzeylerinde Başlangıç Mine Lezyonu Oluşturulması

Mikrosertlik ve AFM ölçümleri için kullanılacak örneklerin yüzeyinde 3x3 mm² lik pencere hazırlanmış ve geriye kalan mine yüzeyleri aside dirençli tırnak cilası ile kaplanmıştır. SEM incelemeleri için kullanılacak lingual yarılarda pencere oluşturulmamış ve bu yarılardan bir tanesi demineralizasyon sonrası, diğer yarısı da remineralizasyon sonrası incelemelerinde kullanılmak üzere yüzeylerinde başlangıç mine lezyonu oluşturulmak amacıyla diğer örneklerle aynı işlemlere tabi tutulmuştur. Yapılan çalışmamızda, başlangıç ölçümlerinin tamamlanmasının ardından in-vitro ortamda başlangıç mine lezyonları oluşturulmuştur.

Hazırlanan mine yüzeylerinde, başlangıç mine lezyonu oluşturmak amacıyla pH' ı 4,5 olan asit jel tekniği kullanıldı (Lynch ve ten Cate, 2006). Demineralizasyon jelinin hazırlanması için kullanılan tüm kimyasallar Merck (Merck KGA, Darmstadt, Almanya) firmasından temin edildi ve kimyasal jel Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda hazırlandı.

Asit jel;

- %8 karboksimetil selüloz
- 0,1 mol/l laktik asit

İçermekte olup, pH'ı potasyum hidroksit (KOH) ile 4,5 olacak şekilde ayarlandı.

Başlangıç mine lezyonlarının oluşabilmesi için hazırlanan örnekler, asit jel ile mine yüzeyleri temas edecek şekilde 96 saat süreyle etüv içerisinde 37 santigrat derece sıcaklıkta bekletilmiştir. Demineralizasyon jeli 48 saat sonra değiştirilerek örneklerin taze jel içerisinde beklemesi sağlanmıştır (Lynch ve ten Cate, 2006). Demineralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra, jel distile su ile yıkanarak uzaklaştırılmış ve örnekler deney süresine kadar oda sıcaklığında distile su içerisinde saklanmıştır.

3.5. Çalışmada Kullanılan Remineralizasyon Materyalleri

Yapay olarak oluşturulan başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde kullanılan remineralizasyon materyalleri aşağıda gösterilmiştir.



Resim 3.3. Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyalleri

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan remineralizasyon materyallerinin içeriği

	Marka	Aktif içerik
Colgate Çürüğe Karşı Koruma	Colgate-Palmolive Company, USA	Sodyum monoflorfosfat (1450 ppm F) , kalsiyum karbonat, sorbitol, sodyum lauril sülfat, hidratesilika, aroma, selüloz gam, sodyum karbonat, benzil alkol, fosforik asit, sodyum sakkarin, sodyum bikarbonat
Sensodyne Onarım ve Koruma	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare L.P., Usa	Gliserin, PEG-8, Silika, Kalsiyumsodyumfosfosilikat , Sodyumlaurilsülfat,, aroma, titanyumdioksit, karbomer, poliakrilik asit, sodyum sakkarin
Prevdent	PrevDent Usa	Su, hidratesilika, sorbitol, gliserin, ksilitol, potasyum nitrat, hidroksiapatit(nano) , magnezyum alüminyum silikat, sodyum lauril sarkosinat, fenoksietanol, potasyum klorid, sodyum sülfat, sodyum sakkarin, linalol, limonen, benzil benzoat, ksantan gam, nane özütü
Ozon	OzonyTron X Munich, Germany	Ozon gazı

3.6. Mine Örneklerine Deney Materyallerinin Uygulanması

Çalışmada kullanılan diş macunları mikrofırça yardımıyla günde 2’şer kez uygulanmış ve 2 dakika örnekler üzerinde bekletilmiştir. Sonrasında distile su ile yıkanmış ve saklama kaplarına yerleştirilmiştir. Diş macunları 14 gün süreyle sabah 09.00 ve akşam 20.00 saatlerinde uygulanmış ve örnekler remineralizasyon işlemleri uygulandıktan sonra distile su içerisinde saklanmaya devam etmişlerdir.

Ozon uygulamaları için ozon cihazı (OzonyTron XP, MIO International Ozonytron, Almanya) üretici firmanın talimatına uygun olacak şekilde, 60 µg/dk olarak ayarlandı ve 30 sn. boyunca uygulandı. Ozon uygulamaları haftada bir kez olmak üzere toplam 2 kez yapıldı ve diş macunları ile birlikte kullanıldığı gruplarda diş macunu uygulamalarından hemen önce gerçekleştirildi (Lynch, 2004).

3.7. Yüzey Mikrosertliği Ölçümleri

Yüzey mikrosertliği ölçümü yapılacak olan örnekler ölçüm öncesi distile su ile 5 saniye yıkanıp kağıt havlu ile kurutulduktan sonra alkol yardımıyla dehidrate edilerek ölçüme hazırlanmıştır. Ölçümler ‘Shimadzu HMV-700 Vicker’s Mikrosertlik ölçüm cihazı

(Japonya)' ile gerçekleştirilmiştir (Resim 3.4). Örnekler ışık mikroskopunun altına koyularak, 40X büyütmeli okülerde net görüntü elde edilmesi amacıyla ayarlanmıştır. Mine yüzeylerine birbirinden yaklaşık 100 mikron uzaklıkta üç ayrı noktadan, 10 saniye boyunca 100 gF yük otomatik olarak uygulanmıştır. Elde edilen iz alanı belirlenerek ölçümler gerçekleştirilmiştir ve üç farklı ölçüm değeri elde edilmiştir. Bulunan üç değerın ortalaması otomatik olarak hesaplanarak, her örnek için Vicker' s sertlik değeri kaydedilmiştir.

Yüzey mikrosertliği ölçümleri; örneklerde herhangi bir işlem uygulanmadan önce T0, demineralizasyon sonrası T1 ve remineralize edici uygulamaların ardından T2 olmak üzere üç ölçümden meydana gelmektedir.



Resim 3.4. Shimadzu HMV-700 Vicker's mikrosertlik ölçüm cihazı (Japonya)

3.8. Örneklerin Scanning Elektron Microscopy (SEM) ile İncelenmesi ve Yüzey Analizlerinin Yapılması

Minede oluşturduğumuz başlangıç mine lezyonlarının yüzey özellikleri ve remineralizasyon sonrasında oluşan değişikliklerin belirlenebilmesi amacıyla Gazi Üniversitesi Malzeme ve Metalürji Anabilim Dalı'nda bulunan SEM cihazıyla mine örneklerinin yüzey analizi ve görüntüsü elde edildi. Tüm örnekler havasız bir ortamda vakum cihazı (Quorum SC7620, Quorum Technologies Ltd, İngiltere) ile 20 mA akım şiddetinde, numunenin üzerine altının püskürtülmesiyle oluşan ince bir filmle kaplandı

(Şekil 3.5) ve SEM cihazı (Jeol JSM-7001F, Japonya) ile $\times 2500$ büyütme altında görüntüler elde edildi (Şekil 3.5).



Resim 3.5. Örneklerin yüzey analizlerini yapmak için kullanılan yüzey kaplama cihazı Quorum SC7620 (İngiltere) ve scanning electron microscopy Jeol JSM-6060LV (Japonya)

3.9. Deney Materyallerinin Atomik Force Microscopy (AFM) Cihazı ile Değerlendirilmesi

AFM (PSIA XE-100, PSIA Inc., USA) ile incelemeler başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon işlemleri sonrası, Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi (UNAM)' da yapılmıştır (Şekil 3.6.). Ölçümler sırasında inceleme yapan ucun (kantilever) zarar görmemesi için sıvı izolasyon bantları çıkarılmıştır. Dış yüzeyinde $10 \times 10 \mu\text{m}$ boyutlarındaki alanlarda ölçümler yapılmış, 256 piksel çözünürlükte fotoğraflar elde edilmiştir. Başlangıç mine lezyonlarının derinliği ve pürüzlülük ortalaması XEI (XEI Data Analysis Program, 1.6 Version, PSIA Inc., USA) analiz programıyla hesaplanmıştır.



Resim 3.6. Lezyonun topografik yapısını ve yüzey pürüzlülüğünü hesaplamada kullanılan atomik kuvvet mikroskobu PSIA XE-100, (USA)

3.10. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde IBM Statistics Package for Social Sciences (SPSS ver. 25.0) istatistiksel paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığı, Tip 1 hata değeri (α) %5'in altında olan durumlar anlamlı kabul edilecektir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile diğer normalite ölçütleriyle birlikte incelenmiş olup normal dağılıma uygun olduğu görülmüştür. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) kullanılmıştır.

Değişkenler normal dağılıma uygun olduğu için grup içi karşılaştırmalarda paired-samples t test gruplar arası karşılaştırmalarda One-way ANOVA testi kullanılmış olup alt grup farklılıkları değerlendirmek için post-hoc Tukey HSD testi uygulanmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,001 kullanılmış olup; $p \leq 0,001$ olması durumunda anlamlı bir farklılığın olduğu, $0,001 \leq p$ olması durumunda ise anlamlı bir farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

4. BULGULAR

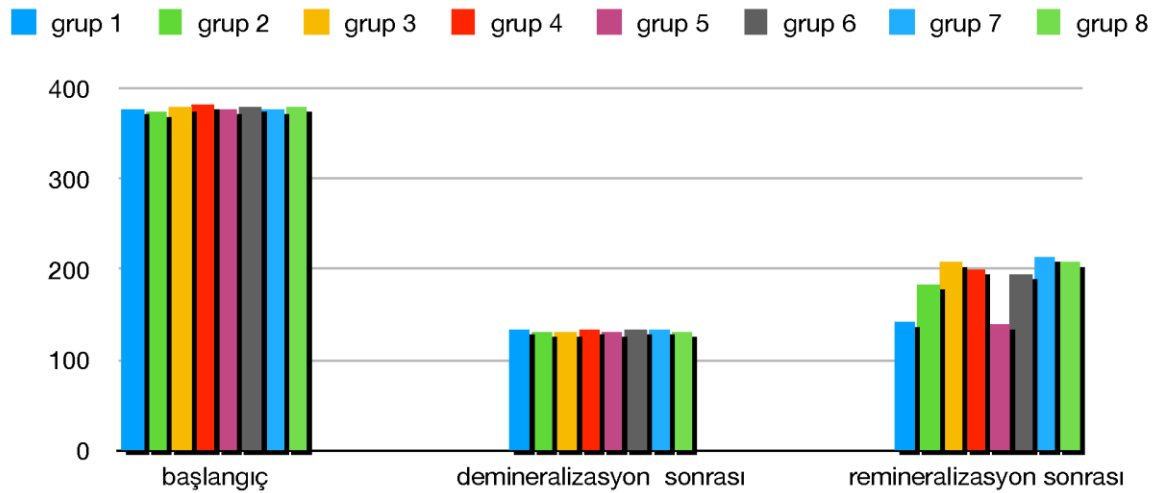
4.1. Mikrosertlik Analizine Ait Bulgular

Tüm grupların başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon işlemleri sonrası ortalama mikrosertlik değerleri çizelge 4. 1’de gösterilmiştir. Çizelgede; başlangıç (T0), demineralizasyon sonrası (T1) ve remineralizasyon sonrası (T2) ile ifade edilmiştir.

Çizelge 4.1. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik ölçümlerinin karşılaştırılması

	n	Başlangıç ölçümü (T0)	Demineralizasyon sonrası (T1)	Remineralizasyon sonrası (T2)
Grup 1 (kontrol)	12	376,33±4,38a1	134,76±3,16b2	142,98±2,61c2
Grup 2 (fluorid)	12	374,49±4,44a1	129,93±3,37b2	182,64±2,57d3
Grup 3 (novamin)	12	379,63±4,54a1	131,45±4,48b2	209,56±5,52e3
Grup 4 (n-HAP)	12	381,83±5,78a1	134,87±5,62b2	199,73±6,62f3
Grup 5 (ozon)	12	378,25±5,34a1	129,84±4,23b2	139,68±5,73c2
Grup 6 (ozon+fluorid)	12	380,70±5,58a1	134,78±6,55b2	194,43±5,48f3
Grup 7 (ozon+novamin)	12	377,84±6,25a1	132,94±5,83b2	214,31±4,75e3
Grup 8 (ozon+n-HAP)	12	380,09±5,97a1	131,83±7,37b2	209,73±5,64e3

* Farklı küçük harfler satırlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu, farklı rakamlar sütunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçları göstermektedir. *p<0,001 anlamlı olarak alınmıştır.



Resim 4.1. Gruplara ait başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon işlemleri sonrası elde edilen mikrosertlik değerleri ortalaması (kgf/mm²)

Grup içi başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değişimleri karşılaştırmaları;

- Yapılan mikrosertlik ölçümleri sonucunda, tüm gruplarda başlangıç ve demineralizasyon sonrası elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ($p \leq 0,001$).
- Demineralizasyon ve remineralizasyon sonuçları karşılaştırıldığı zaman ise; grup 1 ve grup 5 haricinde tüm gruplarda remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir ($p \leq 0,001$).

Çizelge 4.2. Gruplar arası remineralizasyon sonrası mikrosertlik ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

Grup-Grup	Remineralizasyon-demineralizasyon (T2-T1)	p
Grup 1 ile Grup 2	-39,66	$p < 0,001$
Grup 1 ile Grup 3	-66,58	$p < 0,001$
Grup 1 ile Grup 4	-56,75	$p < 0,001$
Grup 1 ile Grup 5	-6,70	0,03
Grup 1 ile Grup 6	-51,45	$p < 0,001$
Grup 1 ile Grup 7	-71,33	$p < 0,001$
Grup 1 ile Grup 8	-66,75	$p < 0,001$
Grup 2 ile Grup 3	-26,92	$p < 0,001$
Grup 2 ile Grup 4	-17,10	$p < 0,001$
Grup 2 ile Grup 5	32,96	$p < 0,001$
Grup 2 ile Grup 6	-11,80	$p < 0,001$
Grup 2 ile Grup 7	-31,67	$p < 0,001$
Grup 2 ile Grup 8	-27,09	$p < 0,001$
Grup 3 ile Grup 4	9,84	$p < 0,001$
Grup 3 ile Grup 5	59,88	$p < 0,001$
Grup 3 ile Grup 6	15,13	$p < 0,001$
Grup 3 ile Grup 7	-4,75	0,31
Grup 3 ile Grup 8	-0,17	1,00
Grup 4 ile Grup 5	50,05	$p < 0,001$
Grup 4 ile Grup 6	5,30	0,18
Grup 4 ile Grup 7	-14,58	$p < 0,001$
Grup 4 ile Grup 8	-10,00	$p < 0,001$
Grup 5 ile Grup 6	-44,75	$p < 0,001$
Grup 5 ile Grup 7	-64,63	$p < 0,001$
Grup 5 ile Grup 8	-60,05	$p < 0,001$
Grup 6 ile Grup 7	-19,88	$p < 0,001$
Grup 6 ile Grup 8	-15,30	$p < 0,001$
Grup 7 ile Grup 8	4,58	0,35

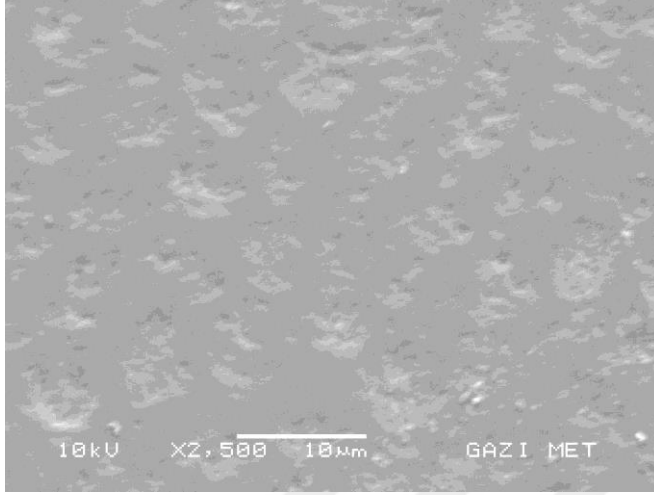
* $p \leq 0,001$ anlamlı olarak alınmıştır.

Gruplarası yüzey mikrosertliği ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması;

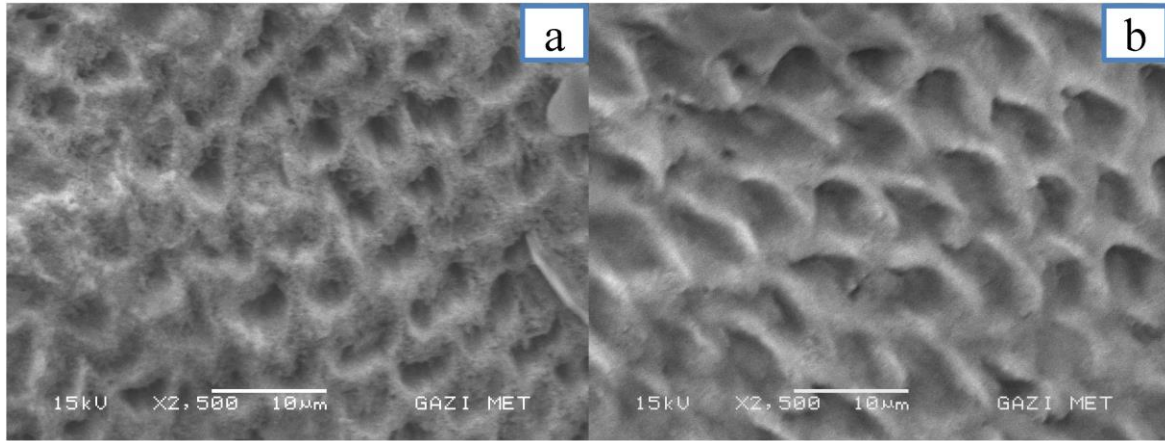
- Başlangıç ve demineralizasyon ölçümleri sonrası elde edilen değerlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmezken, remineralizasyon işlemleri sonrası yapılan ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p<0,001$).
- Remineralizasyon işlemleri sonrası, en düşük mikrosertlik değerlerine grup (1-5)' te rastlanırken, en yüksek değerler grup (3-7-8)' te ölçülmüştür. Grup (3-7-8) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olamamakla birlikte en yüksek sayısal değerler grup 7' de ölçülmüştür. ($p\leq0,001$).
- Diş macunlarının tek başlarına kullanıldıkları gruplar (2-3-4) karşılaştırıldığında, grup 3'ün grup (2-4)' e oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek, grup 4'ünde grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek mikrosertlik değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. ($p\leq0,001$).
- Ozonun tek başına kullanıldığı durumda yüzey mikrosertliği çok az yükselirken bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p\leq0,001$).
- Diş macunları ile ozonun beraber kullanıldığı gruplar (6-7-8) karşılaştırıldığında, grup (7-8)'in grup 6'ya oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek mikrosertlik değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Grup 7 ve grup 8 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken sayısal olarak daha yüksek mikrosertlik değerleri grup 7' de elde edilmiştir ($p\leq0,001$).
- Aynı diş macunlarının ozon ile birlikte ve tek başlarına kullanıldıkları gruplar karşılaştırıldığında (grup 2-6, grup 3-7, grup 4-8), novamin kullanılan gruplar (grup 3-7) hariç diğer gruplarda ozon gazının mikrosertlik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı belirlenmiştir ($p\leq0,001$).

4.2. Scanning Electron Microscopy Görüntülerinin İncelenmesi

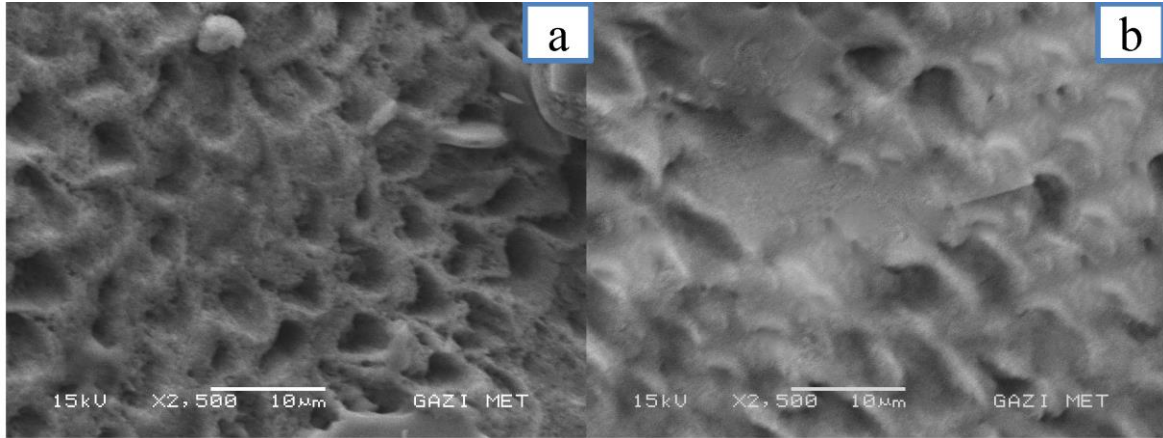
Hazırlanan mine örneklerinin, başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon işlemleri sonrası olmak üzere üç kez, taramalı elektron mikroskobu ile yüzey görüntüleri x2500 büyütmede alınarak yüzey özelliklerindeki değişimler incelenmiştir.



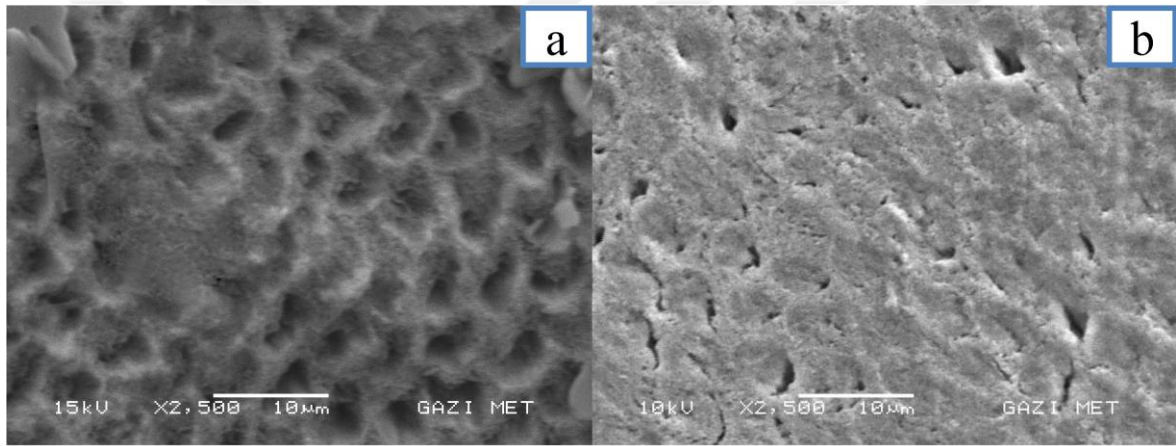
Resim 4.2. Zımpara ve polisaj işlemleri sonrası elde edilen mine yüzeyi SEM görüntüsü (x2500)



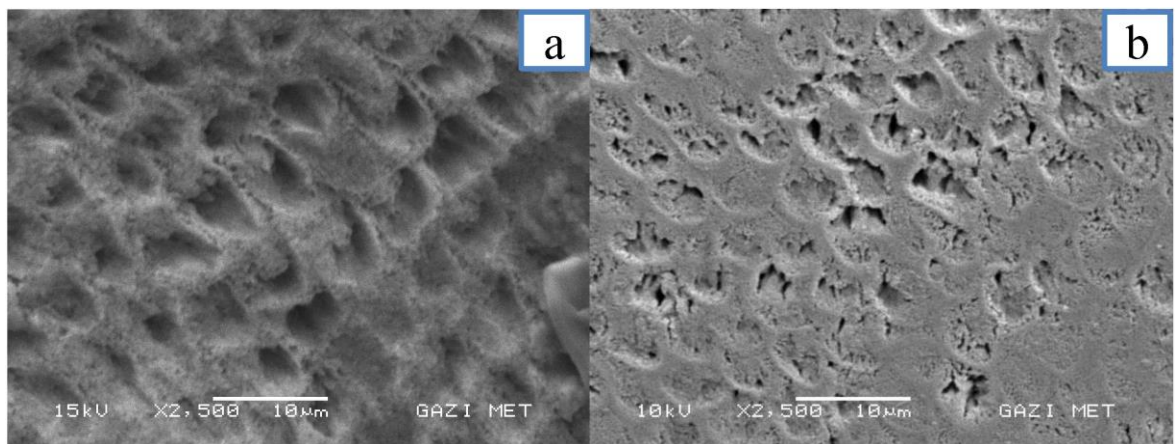
Resim 4.3. Grup 1 (kontrol); tedavi edilmeyen grup, (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)



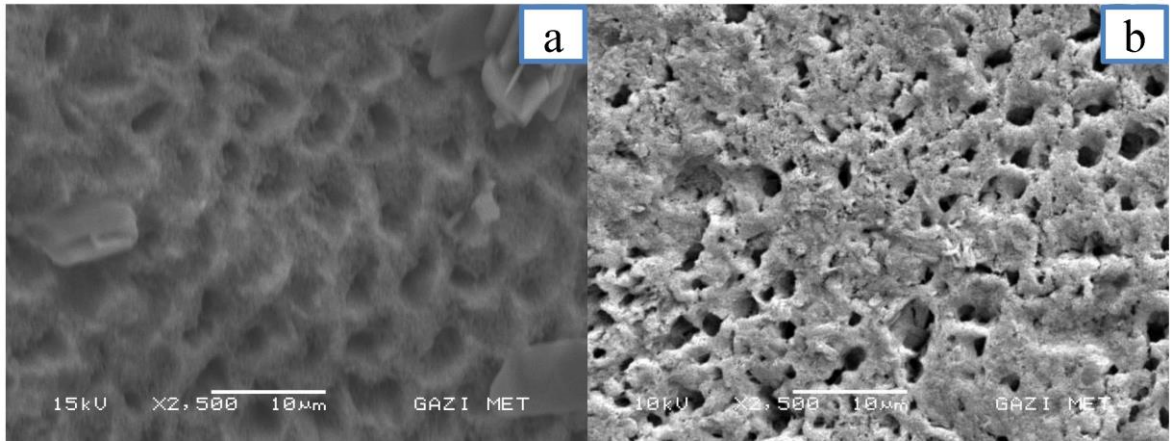
Resim 4.4. Grup 2; Fluoridli diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)



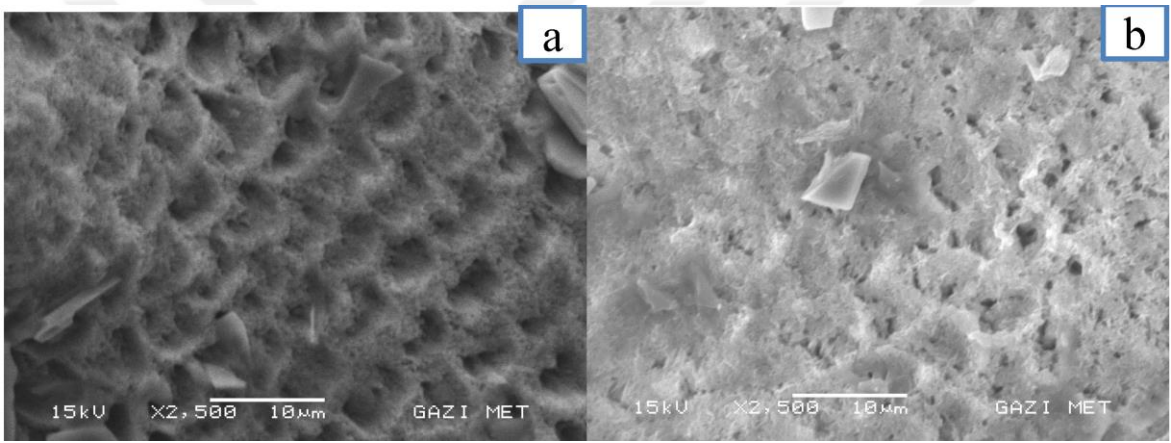
Resim 4.5. Grup 3; Novaminli diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri



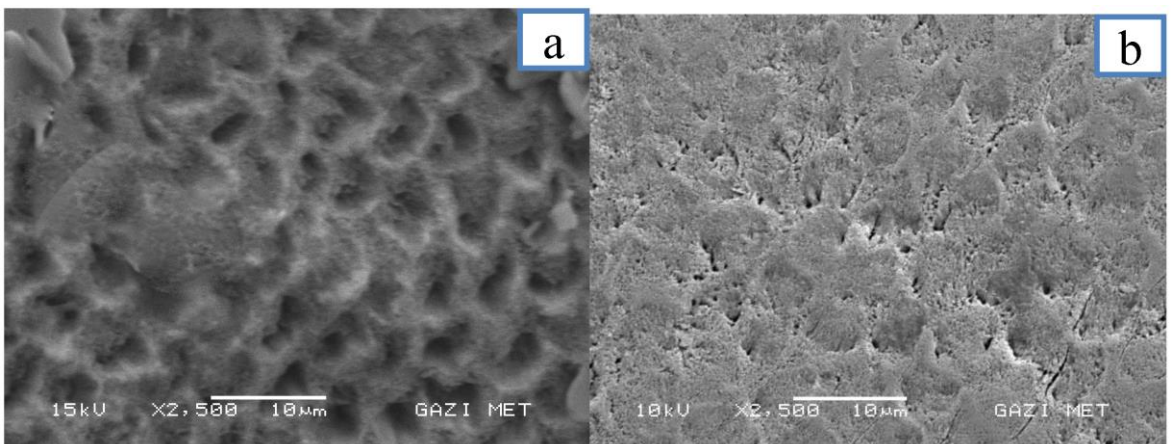
Resim 4.6. Grup 4; n-HAPlı diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)



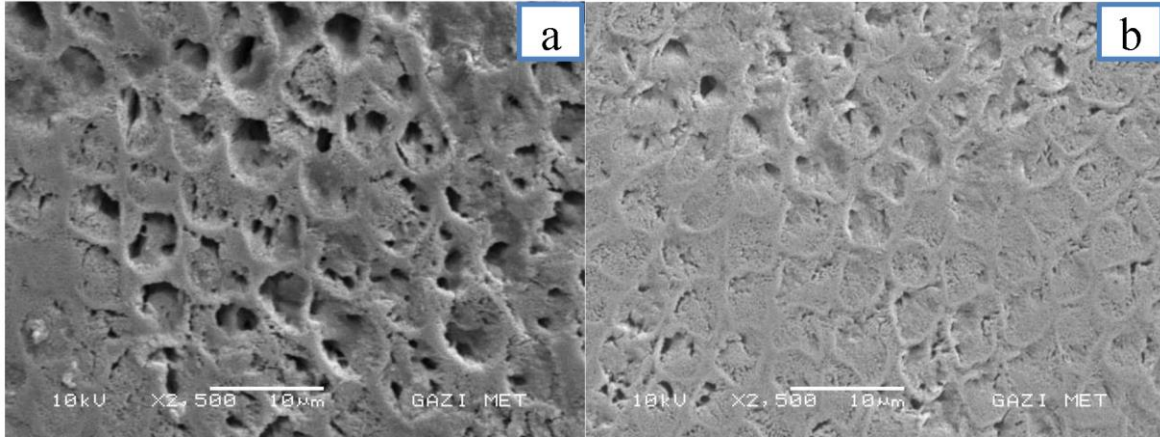
Resim 4.7. Grup 5; Ozon ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)



Resim 4.8. Grup 6; Ozon + Fluoridli diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)



Resim 4.9. Grup 7; Ozon + Novaminli diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)



Resim 4.10. Grup 8; Ozon + n-HAPlı diş macunu ile tedavi edilen grup. (a) demineralizasyon sonrası, (b) remineralizasyon sonrası elde edilen SEM görüntüleri (x2500)

Örnekler hazırlanırken yapılan zımpara ve polisaj işlemleri sonrası, başlangıç mine lezyonu oluşturulmadan yapılan SEM incelemesinde (Resim 4.2), örnek üzerinde oldukça düz ve pürüzsüz yüzeyler dikkat çekerken, demineralizasyon işlemleri sonrası başlangıç mine lezyonu oluşturulan mine yüzeyinde, inorganik yapının kaybıyla girintili çıkıntılı, düzensiz ve poröz bir yapı kazandığı ve mine prizmalarına ait kristal yapıların çözünerek küçük kaviteasyonların olduğu gözlenmiştir. Bal peteği şeklinde ki görüntü, perikamata çizgileri ile paralel olacak şekilde, prizma korlarının eriyerek periferel bölgelerinin sağlam kalması sonucu oluşmaktadır.

Remineralizasyon işlemleri sonrası alınan SEM görüntülerinde ise;

- Grup 1, tedavi edilmeyen grup, bal peteği görüntünün korunduğu ve yüzey özelliklerinde değişiklik oluşmadığı gözlenmiştir.
- Tedavi uygulanan bütün gruplarda yüzey özelliklerinde en fazla sayıda porda kapanma ve en homojen yüzey görüntüleri, grup 7 (b) ve grup 8 (b) de elde edilirken, grup 5 (b)' te yüzeyde gözlenen porların bir kısmının genişlerken bir kısmının ortadan kaybolduğu gözlenmiştir.
- Ozonun, diş macunları ile birlikte kullanıldığı gruplarda aynı diş macunlarının tek başlarına kullanıldığı gruplara oranla daha fazla porun kapandığı ve daha homojen bir remineralizasyon elde edildiği belirlenmiştir.

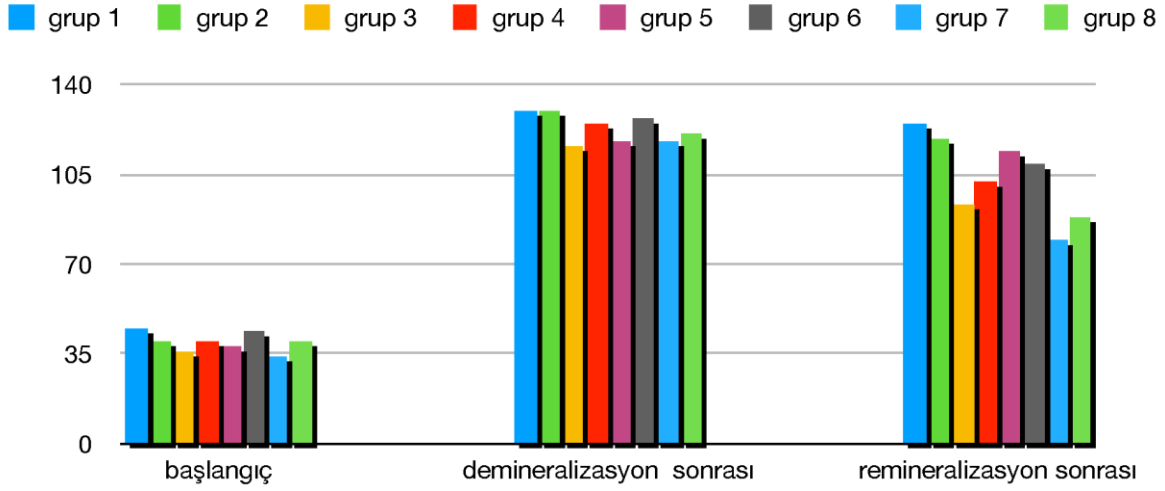
4.3. Atomic Force Microscopy Ölçüm Sonuçları

Hazırlanan mine örnekleri, zımpara ve polisaj, demineralizasyon ve remineralizasyon işlemlerinin ardından üç kez AFM ile incelenmiş ve grupların ortalama yüzey pürüzlülüğü değerleri nanometre cinsinden hesaplanmıştır. Demineralizasyon uygulanmadan yapılan ölçümlerde elde edilen değerler Ra0 olarak adlandırılmıştır. Grupların demineralizasyon işlemleri sonrası yapılan ölçümlerinin ardından elde edilen değerler Ra1, remineralizasyon işlemleri ardından yapılan ölçümlerin sonuçları da Ra2 olarak adlandırılmıştır. Tüm gruplarda zımpara ve polisaj işlemleri ile düz ve parlak yüzeyler elde edildikten sonra yapay başlangıç mine lezyonlarının oluşturulmasıyla yüzey pürüzlülüğünde artma ve remineralizasyon materyallerinin uygulanması ile örneklerin yüzey pürüzlülüklerinde azalma gözlenmiştir.

Çizelge 4.3. Grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü ölçümlerinin karşılaştırılması

	n	Ra0	Ra1	Ra2
Grup 1 (kontrol)	n=3	44,98±2,62a1	130,16±3,27b2	125,14±5,91c2
Grup 2 (fluorid)	n=3	40,06±8,35a1	129,98±12,56b2	118,41±5,59c2
Grup 3 (novamin)	n=3	35,65±4,09a1	115,42±4,26b2	92,75±5,80d3
Grup 4 (n-HAP)	n=3	39,42±8,46a1	124,39±6,54b2	102,49±2,45e3
Grup 5 (ozon)	n=3	38,15±6,77a1	117,53±8,19b2	113,61±7,67c2
Grup 6 (ozon+fluorid)	n=3	43,82±2,87a1	126,97±8,31b2	108,77±3,18e3
Grup 7 (ozon+novamin)	n=3	33,76±5,10a1	117,99±9,57b2	79,29±10,08d3
Grup 8 (ozon+n-HAP)	n=3	39,35±1,53a1	120,35±9,78b2	88,34±3,88d3

*Farklı küçük harfler satırlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu, farklı rakamlar sütunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçları göstermektedir. *p≤0,001 anlamlı olarak alınmıştır.



Resim 4.11. Gruplara ait başlangıç, demineralizasyon ve remineralizasyon işlemleri sonrası elde edilen yüzey pürüzlülüğü değerleri ortalaması

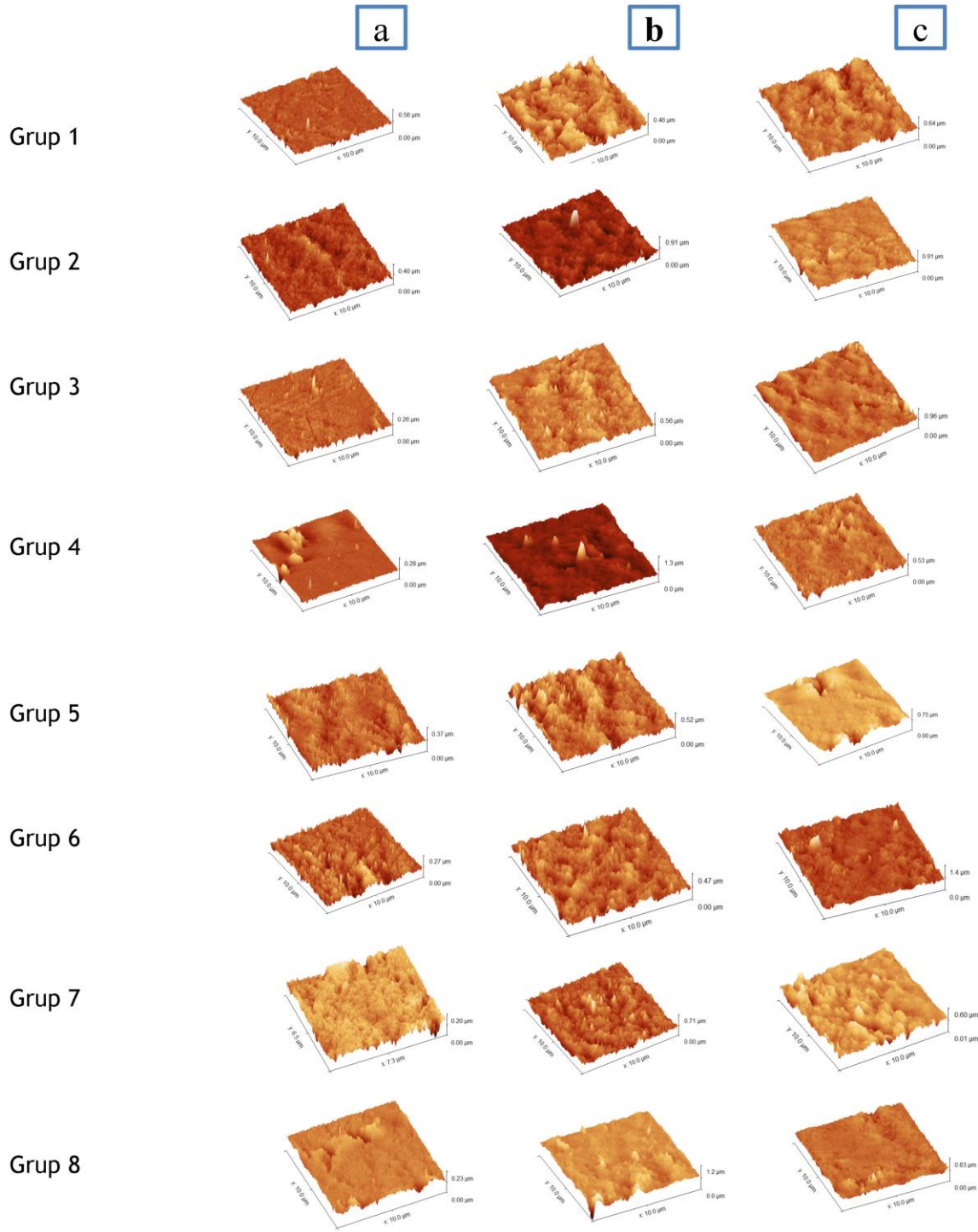
Yüzey pürüzlülüğü sonuçlarının grup içi karşılaştırması

- Yapılan yüzey pürüzlülüğü ölçümleri sonucunda; bütün gruplarda başlangıç ve demineralizasyon sonrası ölçümleri sonrasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p \leq 0,001$).
- Demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası ölçümler grup içi karşılaştırıldığında grup 1, grup 2 ve grup 5 dışındaki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ($p \leq 0,001$).

Çizelge 4.4. Grupların remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

Grup-Grup	Remineralizasyon-Demieralizasyon (Ra2-Ra1)	p
Grup 1 ile Grup 2	6,73	0,23
Grup 1 ile Grup 3	26,39	p<0,001
Grup 1 ile Grup 4	20,65	p<0,001
Grup 1 ile Grup 5	1,53	0,01
Grup 1 ile Grup 6	12,37	p<0,001
Grup 1 ile Grup 7	32,85	p<0,001
Grup 1 ile Grup 8	26,80	p<0,001
Grup 2 ile Grup 3	18,66	p<0,001
Grup 2 ile Grup 4	13,92	p<0,001
Grup 2 ile Grup 5	-3,80	0,75
Grup 2 ile Grup 6	5,64	p<0,001
Grup 2 ile Grup 7	27,12	p<0,001
Grup 2 ile Grup 8	20,10	p<0,001
Grup 3 ile Grup 4	-4,74	p<0,001
Grup 3 ile Grup 5	-22,86	p<0,001
Grup 3 ile Grup 6	-14,02	p<0,001
Grup 3 ile Grup 7	4,46	1,00
Grup 3 ile Grup 8	-0,60	0,43
Grup 4 ile Grup 5	-20,12	p<0,001
Grup 4 ile Grup 6	-8,30	p<0,001
Grup 4 ile Grup 7	10,20	p<0,001
Grup 4 ile Grup 8	4,15	p<0,001
Grup 5 ile Grup 6	12,84	p<0,001
Grup 5 ile Grup 7	32,32	p<0,001
Grup 5 ile Grup 8	25,27	p<0,001
Grup 6 ile Grup 7	21,48	p<0,001
Grup 6 ile Grup 8	13,43	p<0,001
Grup 7 ile Grup 8	-5,05	0,21

*p<0,001 anlamlı olarak alınmıştır.



Resim 4.12. Deney gruplarının başlangıç (a), demineralizasyon sonrası (b) ve remineralizasyon sonrası (c) 3 boyutlu AFM görüntüleri

Gruplarası yüzey pürüzlülüğü ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması;

- Bütün gruplarda, en düşük yüzey pürüzlülüğü sonuçları zımpara ve polisaj işlemleri sonrası yapılan başlangıç ölçümlerinde elde edilirken, en yüksek yüzey pürüzlülüğü sonuçları başlangıç mine lezyonları oluşturulduktan sonra elde edilmiştir.
- Remineralizasyon işlemleri sonrasında yapılan ölçümlerde sayısal olarak en düşük değerler grup 7 de en yüksek değer ise tedavi edilmeyen grup 1 de belirlenmiştir.
- Diş macunlarının tek başlarına remineralizasyon ajanı olarak kullanıldığı gruplar (2-3-4) karşılaştırıldığında, deneyler sonucunda en düşük yüzey pürüzlülüğü sonuçları grup 3' te gözlenirken, grup (2-4)' ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Grup 4 ile grup 2 karşılaştırıldığı zaman ise grup 4' ün istatistiksel olarak anlamlı şekilde grup 2'den daha düşük yüzey pürüzlülüğü değerlerine ulaştığı belirlenmiştir ($p \leq 0,001$).
- Diş macunları ile ozonun kombine kullanıldığı gruplar (6-7-8) karşılaştırıldığında grup (7-8)'in grup 6' ya oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük yüzey pürüzlülüğü değerlerine sahip olduğu ve bu iki grubun arasında anlamlı farklılık olamamakla beraber grup 7' nin daha başarılı sonuçlar verdiği belirlenmiştir ($p \leq 0,001$).
- Aynı diş macunlarının tek başlarına ve ozon ile birlikte remineralizasyon ajanı olarak kullanıldığı grupların karşılaştırılmasında grup 2-6 ve grup 4-8 arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara rastlanırken, grup 3 ile grup 7 arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara rastlanmamıştır ($p \leq 0,001$).





5. TARTIŞMA

Diş çürüğü, karyojenik mikroorganizmalar tarafından diş sert dokularında meydana getirilen patolojik yıkım olarak tanımlanabilmektedir. Minede gözlenen başlangıç çürük lezyonları, çevresindeki sert mineye göre daha yumuşaktır. Genel olarak beyaz opak lekeler şeklinde gözlenirken, hava ile kurutma sonucunda beyazlıklarının arttığı gözlenir. Mine yapısından çözünen kalsiyum, fosfat iyonları ve apatit kristalleri demineralizasyonun başlamasına sebep olur. Oluşan bu demineralizasyon alanları, herhangi bir önlem alınmadığında hızla ilerleme gösterir ve sonuç olarak diş sert doku kayıplarıyla sonuçlanan kavite oluşumları gözlenir (Caufield, 2005).

Diş çürüğü, koruyucu tedavi protokollerinin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılmasına rağmen karyojenik gıda tüketim sıklığının ve miktarının da artması nedeniyle ‘çocuklarda en sık görülen kronik hastalık’ olarak anılmaya devam etmektedir (Huang ve diğerleri, 2011).

Günümüzde karyojenik gıdaların tüketim miktarının ve sıklığının artması nedeniyle diş çürüklerinin de sayısı artmakta ve bunların tedavisi için gerekli yatırımın bazı gelişmekte olan ülkelerdeki tüm halk sağlığı masraflarını geçebildiği bildirilmektedir. Bu sebeplerden dolayı bu hastalıkların önüne geçilebilmesi için konservatif tedavi seçeneklerini tercih etmek ve koruyucu önlemlerin alınmasını sağlamak büyük önem teşkil etmektedir (Drewnowski, Popkin 1997, Yee, Sheiham, 2002). Bu nedenlerden dolayı günümüz diş hekimliğinin hedefi koruyucu uygulamaları yaygınlaştırarak ağız ve diş sağlığının bozulmadan önce korunmasını sağlamaktır.

Kavitasyon oluşmamış başlangıç mine lezyonu seviyesindeki diş çürüklerinin, orjinal kristal yapısında bozulma meydana gelmediği için kaybettikleri minerallerin tekrar çökmesi ile geri döndürülebileceği hatta asit ataklarına karşı daha dirençli hale gelebileceği klinik olarak kanıtlanmıştır. Tükürükte doymun halde bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının bu kristal yapının üzerine çökmesi ile remineralizasyon süreci başlar ve başlangıç mine lezyonları geri döndürülebilir (Roberson, 2006).

Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu, 100 yıla yakındır üzerinde çalışılan bir konudur ve hastalığın klinik sürecinde remineralizasyon ile non-invaziv tedavi seçeneğinin en büyük klinik avantaj olduğu bildirilmiştir. Bu amaçla florid içerikli remineralizasyon

ajanları 1930' lu yıllardan beri diş çürüklerinin azalması ve remineralizasyonun desteklenmesi için kullanılmaktadır (Reynolds ve diğerleri, 2008).

Topikal floridlerin, mine demineralizasyon süreci boyunca kaybolan kalsiyum ve fosfat iyonunun yerine fluorapatit oluşumunu destekleyerek minenin asit ataklarına karşı daha güçlü olmasını sağladığı ve çözünürlüğünü azalttığı belirtilmiştir (Reynolds ve diğerleri, 2008). Florid varlığında, minenin yapısında bulunan apatit kristallerindeki hidroksil iyonları flor iyonları ile yer değiştirir. Bu sayede fluororapatit molekülleri oluşur ve bu yapı asit ataklarına karşı daha dirençli olduğu için çürük oluşumunu engellemede önemli rol oynamaktadır. Flor iyonu bu özelliği sayesinde minenin yüzey sertliğini artırabilir (Aren, 2014).

Florid, güçlü antikaryojenik özelliği ile remineralizasyon çalışmalarında anlamlı sonuçlar veren koruyucu bir ajandır. Floridlerin etki mekanizmasına ilişkin mevcut kavram, floridlerin esas olarak topikal uygulamalar ile demineralizasyonun inhibisyonu ve remineralizasyonun artırılması yoluyla çalıştığını göstermektedir. Yapılan meta-analiz çalışmaları sonucunda elde edilen raporlar, florid içeren diş macunlarının etkinliğini açıkça göstermektedir. Bu nedenle ucuz maliyetlerle geliştirilebilen ve yaygın olarak rahatlıkla kullanılabilen floridli diş macunları, birçok gelişmiş ülkede diş çürüklerinin azalmasının nedeni olarak gösterilmektedir. Mine remineralizasyonu üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu tespit edilen floridli diş macunu ile fırçalamayı takiben birkaç saat boyunca ağız sıvılarında düşük florid seviyeleri bulunmaya devam edebilmekte ve koruyuculuğun süresini uzatabilmektedir (Petersen ve diğerleri, 2016).

Diş çürüklerinden korunmak için kullanılan uygulamaların ve ürünlerin herkes tarafından ulaşılabilir olması, profesyonel uygulamalar gerektirmeden kişilerin kendi başlarına uygulayabilecekleri, maliyeti düşük ve etkinliğinin yüksek olması gerekmektedir (Adair, 2006, Dağ, Özalp, 2013). Bu bağlamda kişilerin bireysel olarak en etkili şekilde çürükten korunma metodu olarak karşımıza diş macunu kullanımı çıkmaktadır. Florid eklenmiş diş macunları en yaygın olarak kullanılan remineralizasyon ajanlarından ve florid ilavesiyle antikaryojenik etkiye sahip olurlar. Ancak düşük dozlarda uzun süreli florid içerikli ürün kullanımının solunum, gastrointestinal ve genitoüriner sistem rahatsızlıklarına sebep olabileceği bildirilmektedir (Itthagarun ve diğerleri, 2010).

Fluoridin, düzenli kullanımının dişleri çürüklere karşı gösterdiği koruyucu etkisinin yanı sıra toksik etkiler de gösterebilmesi nedeniyle kullanımı kısıtlanmaktadır. Diş çürüğünden korunmak için florid hala en etkili remineralizasyon ajanı olarak ön plana çıkmaktadır. Ancak fluoridin olası toksik etkileri ile ilgili tartışmalar giderek artmaktadır ve bu nedenle florid kadar etkili ve daha güvenli kullanıma sahip remineralizasyon materyalleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır (Toumba ve diğerleri, 2009).

Türk Pedodonti Derneği' nin 2019 yılında yayınladığı Florür Durum Raporu Güncellemesi' nde; ilk dişin sürmesi ile 2 yaşına kadar olan zamanda sürüntü şeklinde 1000 ppm Fluorid içeren diş macunu, 2-6 yaş arası çocuklarda bezelye tanesi kadar 1000 ppm içerikli diş macunu ve 6 yaş üzeri çocuklarda fırçanın uzunluğu kadar 1450 ppm florid içerikli diş macunu kullanılmasını önermektedir.

Bu bilgilerin ışığında, çalışmamızda floridli diş macunlarının optimum remineralizasyon etkinliğini saptamak amacıyla 1450 ppm F içeriğine sahip olduğu belirtilen florid içerikli bir (Colgate Çürüğe Karşı Koruma) diş macununun kullanımı tercih edilmiştir.

Novamin, bir diğer adıyla kalsiyum sodyum fosfosilikat, su ile temas ettiğinde iyon salınımı gerçekleştiren ve mine yüzeyinde yüksek oranlarda kalsiyum ve fosfat minerallerinin birikimi ile remineralizasyon sağlayan bir remineralizasyon ajanıdır (Azarpazhooh ve Limeback, 2008b). Novamin tarafından salınan bu iyonlar, diş sert dokularındaki minerallerin kimyasal yapısına benzer olan hidroksikarbonatapatit tabakası oluşumunu sağlar ve diş sert dokuları ile bağlanarak demineralizasyonu engellerken remineralizasyona olanak sağlar (Burwell ve diğerleri, 2009, Gjorgievska, Nicholson, 2011, Wang ve diğerleri, 2011, Mehta ve diğerleri, 2014, Mohanty ve diğerleri, 2014).

Novaminin en karakteristik ve remineralizasyon için en önemli özelliği enzimatik faaliyetler göstermeleri sonucu, üç boyutlu vasküler yapı oluşumunu destekleyerek, kemik dokudaki mezenkimal hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olmaları ve kemik doku ile organik bağlarla bağlanmalarıdır. Bu sebeple etkin bir remineralizasyon materyali olabileceği düşünülmüş ve çeşitli ağız bakım ürünlerine ve diş macunlarına eklenmiştir (Kumar, 2009).

Son yıllarda, nanomateryal içeren ağız sağlık ürünleri geliştirilerek, biyomimetik bir yaklaşım sağlanmaya çalışılmaktadır. Nanoapatit veya nanomateryaller içeren ağız suları ve diş macunları bu ürünlere örnek olarak verilebilir. Mikrometre düzeyinde başlangıç çürüklerinin bu ürünlerle onarımı sağlanabilirken, daha büyük çürüklerin onarımının henüz araştırma düzeyinde olduğu belirtilmiştir (Huang ve diğerleri, 2011).

Minenin demineralizasyonunu önlemek ve remineralizasyonunu sağlamak amacıyla ortamda minenin yapı taşı olan hidroksiapatit kristallerinin nano boyutlarda üretilen sentetik formlarının bulunmasının etkili bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Sentetik olarak üretilen bu nano-hidroksiapatit kristalleri, morfolojileri, kimyasal ve fiziksel bileşimleri ve yapılarına göre oldukça yüksek biyomimetik özellikler gösterebilmektedir (Nakashima ve diğerleri, 2009, Hannig, Hannig, 2012, Swarup, Rao, 2012).

Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda minenin remineralizasyonu amacıyla nano boyutlu hidroksiapatit kristallerinin kullanımı olumlu sonuçlar vermekte ve bu nedenle gün geçtikçe n-HAP içerikli diş macunları ve ağız bakım ürünlerinin sayısı da artmaktadır (Najibfard ve diğerleri, 2011).

Fluoridin olası toksik etkileri nedeniyle son yıllarda, biyoyumlu ve nano boyutlu yeni remineralizasyon ajanlarının araştırılması gündemdedir. Bu nedenle, çalışmamızda deneysel olarak oluşturulan başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu amacıyla florid içerikli diş macununa alternatif olarak novamin ve nano-hidroksiapatit içerikli diş macunlarının kullanımı tercih edilmiştir.

Diş çürüklerinin oluşumunun önlenmesi için, dental plaktaki karyojenik mikroorganizmaların sayısının azaltılması, plak pH' ının yükseltilmesi ve dişlerin remineralizasyonunun sağlanabilmesi için birçok koruyucu tedavi protokolü bulunmaktadır. Ozon gazı, karyojenik mikroorganizmaların sayısının azaltılmasında etkili, antibakteriyel, antifungal ve antiviral özellik gösteren, non-invaziv yöntemlerle uygulanabilen bir ajandır. Ozon gazının kullanımı günümüzde kullanılan diğer çürük temizleme ve antimikrobiyal ajan uygulamalarına kıyasla daha hızlı ve daha kolay bir yöntem olarak bildirilmektedir (Johansson ve diğerleri, 2009).

Ozon, kanıtlanmış güçlü antimikrobiyal etkisi, karyojenik mikroorganizmaları azaltıcı ve çürük lezyonundaki organik asitlere karşı yararlı oksidan özelliği ile başlangıç mine lezyonlarının tedavisinde etkili olabilmektedir (Knezevic ve diğerleri., 2007, Lynch, 2008). Birçok çalışma ozon uygulamasının kavitasyon oluşmamış çürük lezyonlarında remineralizasyon sürecini başlattığını bildirmektedir (Baysan, Lynch, 2004).

Ozon ve remineralizasyon ajanlarının başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda sinerjik etkisi ile ilgili çalışmalar mevcuttur ve bu etkinin ozonun hipermineralizasyonu inhibe etmesiyle açıklanabilir. Lezyonun yüzeyinde hipermineralizasyona engel olarak remineralizasyon materyallerinin, daha etkin şekilde lezyonun derin kısımlarına ulaşabilmesini sağladığı düşünülmektedir (Baysan, Lynch, 2004, Duggal ve diğerleri, 2012).

Yürütülen bu çalışmada, bir remineralizasyon yöntemi olarak ozon uygulaması tek başına ve remineralize edici ajan eklenmiş diş macunları ile birlikte kullanılarak başlangıç mine lezyonlarındaki remineralizasyon etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir.

Başlangıç mine lezyonları üzerine farklı remineralize edici ajanların etkinlikleri in vivo ve in-situ koşullarda yapılan çeşitli araştırmalarla değerlendirilebilmektedir. Ağız ortamının dinamik bir yapıda olması ve in-vivo çalışmalarda ağız içerisindeki mekanik, termal ve kimyasal streslerin uzaklaştırılamaması ve bireysel değişkenlerin kontrol edilememesi, bu tür çalışmalarda başarısızlık nedenlerinin tam olarak ortaya konulamamasına neden olabilmektedir. Bu sebeple çalışmalarda tek tek bütün değişkenlerin kontrol edilebileceği ‘in vitro’ çalışma kavramı ortaya çıkmıştır. Bu yöntemle yapılan çalışmalarda kullanılan materyallerin klinik uygulamalarda göstereceği performanslara ilişkin çok önemli ve yol gösterici sonuçlar elde edilebileceği için ürünlerin rutin kullanımına başlamadan önce in vitro testlere tabi tutulması büyük önem taşımaktadır (Van Meerbeek ve diğerleri, 2003). İn vitro test yöntemleri diş sert dokularının remineralizasyonun araştırıldığı çalışmalarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (Nakashima ve diğerleri, 2009, Huang ve diğerleri, 2010, Huang ve diğerleri, 2011, Besinis ve diğerleri, 2014). Bu sebeplerle biz de çalışmamızda kullandığımız deney materyallerinin başlangıç mine lezyonlarına olan remineralizasyon etkisini in-vitro koşullarda değerlendirmeyi tercih ettik.

Diş sert dokularının remineralizasyonu ile ilgili yapılan in vitro çalışmalarda yaygın olarak çekilmiş insan ve hayvan dişleri kullanılmaktadır (Meyer-Lueckel ve diğerleri, 2004, Mueller ve diğerleri, 2006, Paris ve diğerleri, 2006, Paris ve diğerleri, 2007). Bu çalışmalarda hayvan dişlerinden en yaygın olarak kullanılanları sığır dişleridir ve boyutlarından dolayı kolay çalışma alanı sunmaktadır. Ancak mineral içeriklerinin insan dişlerinden farklı olması ve uzun süreli demineralizasyon-remineralizasyon döngülerine maruz kaldıklarında yapılarının bozulması nedeniyle elde edilen sonuçları etkileyebilmektedir (Edmunds ve diğerleri, 1988, Lynch, Ten Cate, 2006).

Minenin remineralizasyonu üzerinde yapılmış olan in vitro çalışmaların pek çoğu incelendiğinde, bu çalışmalarda kullanılan mine örneklerinin çekilmiş insan 3. molar dişlerinden elde edildiği görülmektedir. Bu dişlerin kullanım amacı ise, 3. molar dişlerin diğer dişlere kıyasla daha fazla çekim işlemi gerektirmesi, daha kolay ulaşılabilir olması ve zaman kazandırmasıdır. Ayrıca insan 3. molar dişlerinin özellikle çekim endikasyonu konulmuş olanların pek çoğunun gömülü kalmış olmaları ve karyojenik mikroorganizmalar ve asit ataklarına maruz kalmamış olmaları da tercih edilme sebeplerindendir. Bu nedenlerden dolayı bu tez çalışmasında çekilmiş gömülü 3. molar insan dişleri kullanılmıştır (Paris ve diğerleri, 2007).

İn vitro çalışmalarda kullanılacak çekilmiş dişlerin deney süresine kadar en uygun koşullarda bekletilebilmesi için farklı solüsyonlar kullanılabilir. Dişlerin dehidratasyonunu önlemek için distile su ve serum gibi solüsyonlar kullanılabilir ancak bu materyaller dişler üzerinde mikroorganizmaların üremesini engelleyemedikleri için timol, etanol, sodyum hipoklorit, formol ve gluteralehit gibi ajanların eklenerek kullanılması önerilmektedir (Seçilmiş ve diğerleri, 2013). Kullanılan antibakteriyel ajanların diş sert dokularında herhangi bir kimyasal değişikliğe neden olmaması gerekmektedir ve en yaygın olarak kullanılan formol ve timol ajanlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada formolün dişleri çürüklere karşı daha dirençli hale getirebilirken timolün olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (Tosun ve diğerleri, 2005) (Moura ve diğerleri, 2004). Kullandığımız saklama solüsyonunun çalışma sonuçlarını etkilememesi için, dişlerin deney süresine kadar muhafaza edilmesi amacıyla Najibfard ve diğerleri, (2011) çalışmasına benzer şekilde %0,1'lik timol solüsyonu tercih edilmiştir.

İn vitro koşullarda yapılan remineralizasyon çalışmalarında, özellikle deney sonrası değerlendirme yöntemlerinin çeşidine göre mine yüzeyinde aşındırma ve düzleştirme uygulamaları yapılmaktadır (Chedid, Cury, 2004). Bu çalışmada da, ölçüm metodu olarak mikrosertlik, SEM/AFM değerlendirmeleri kullanılacağı için mine yüzeylerinde düz, standart ve homojen yüzeyler elde etmek amacıyla; örneklerin mine yüzeyinde su soğutması altında 400, 600, 800, 1200 ve 2000 gritlik silikon karbid zımparalama ve 1/4 mikronluk elmas polisaj patları ile polisaj işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Başlangıç mine lezyonları ile ilgili yapılan in-vitro çalışmalarda dişlerin yüzeyinde, başlangıç mine lezyonun oluşturulması, deney materyallerin uygulanması ve deney sonrası ölçümlerin daha standart yapılabilmesi için küçük bir pencere açıkta bırakılmakta ve geriye kalan diş yüzeyi aside karşı dirençli tırnak cilası ile kaplanmaktadır (Thaveesangpanich ve diğerleri, 2005b, Itthagarun ve diğerleri, 2007, Rana ve diğerleri, 2007, Meyer-Lueckel, Paris, 2008, Itthagarun ve diğerleri, 2010). Bizim çalışmamızda da hazırlanan mine örneklerinin üzerine aside dayanıklı tırnak cilası kullanılarak 3x3 mm² lik alan açıkta bırakılacak şekilde pencere oluşturulmuştur.

İn vitro koşullarda hazırlanan remineralizasyon çalışmalarında diş yüzeyinde başlangıç mine lezyonu oluşturmak için genellikle pH' ı 4,4-5,0 aralığında değişen asetatlı jeller ya da solüsyonlar kullanılmaktadır. Bu materyaller içerisinde 16 saat ile 50 gün arasında değişen sürelerde bekletilerek deneyler için uygun başlangıç mine lezyonları elde edilebilmektedir (Ten Cate, Dijusters, 1982; Ten Cate ve diğerleri, 1995, Lynch, Ten Cate, 2006, Paris ve diğerleri., 2007, Queiroz ve diğerleri, 2008, Buzalaf ve diğerleri, 2010). Bu yöntemler demineralizasyon solüsyonunun apatitle doygunluğuna ve kimyasal bileşimine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Lynch, Ten Cate, 2006).

Bu demineralizasyon yöntemlerinden hangisine başvurulacağı oluşturulmak istenilen lezyonun nasıl olmasının istendiği ile alakalıdır ve bizim çalışmamızda eroziv olmayan, başlangıç mine lezyonunun doğal formuna daha uygun ve elde edilen remineralizasyon değişikliklerini daha belirgin görmemizi sağlayacağı düşünüldüğü için asit jel tekniği kullanılmıştır (Lynch, Ten Cate, 2006). Asit jel uygulanan mine örnekleri, önerildiği üzere 37 °C'ye ayarlanmış etüv cihazında 96 saat süreyle ve 48 saatte bir asit jel yenilenecek şekilde bekletilmiştir (Kumar ve diğerleri, 2008).

İn vitro yöntemlerle hazırlanan başlangıç mine lezyonlarında demineralizasyonun etkisinin net olarak görülebilmesi için demineralizasyon solüsyonu veya jelinin pH' ının 4,1-5,0 aralığında olmasının önemli olduğu belirtilmiştir (Thaveesangpanich ve diğerleri, 2005a). Bu nedenle çalışmamızda kullanılan demineralizasyon jelinin pH'ı 4,5 olarak belirlenmiştir.

Koruyucu tedavilerin mine üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda farklı uygulamalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda mine örnekleri yüzeyine önce koruyucu tedaviler uygulanıp sonra pH siklusuna maruz bırakılmış (Santaella ve diğerleri, 2004, Liu ve diğerleri, 2006, Tagliaferro ve diğerleri, 2007), kimi çalışmalarda ise başlangıç çürüğü oluşturulduktan sonra koruyucu tedaviler uygulanıp tedavilerin etkinlikleri değerlendirilmiştir (Thaveesangpanich ve diğerleri, 2005b, Pulido ve diğerleri, 2008, Chen, Huang, 2009). Çalışmamızda başlangıç mine çürük lezyonları oluşturulup sonra koruyucu tedavi yöntemleri uygulanmış ve diğerleri arasından bu koruyucu tedavi yöntemlerinin etkinlikleri çeşitli metotlarla değerlendirilmiştir.

Diş sert dokularının yüzey mikrosertlikleri, içeriğindeki mineral yüzdesi ile doğrudan korelasyon içerisinde bulunur ve bu nedenle diş yüzeylerindeki demineralizasyon ve remineralizasyon değişikliklerinin değerlendirilmesinde yüzey mikrosertliğinin ölçülmesi başarıyla kullanılabilen bir yöntemdir.

Diş sert dokularının mineral içeriği yüzey mikrosertliği değerleri ile doğrudan ilişkilidir ve bu nedenle diş yüzeyinde meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyon değişikliklerinin dolaylı olarak ölçülebilmesi için yüzey mikrosertliği ölçümlerine başvurulmaktadır (Philips, Woodward, 2000, Casals, diğerleri, 2007). Yüzey mikrosertliği ölçüm teknikleri hızlı, yıkıcı olmayan ve kolay uygulanabilir yöntemlerdir ve aynı örnekler üzerinde tekrar tekrar ölçüm yapılmasına olanak sağlayarak deneysel varyasyonları azaltır (Zamfirova ve diğerleri, 2003, Argenta ve diğerleri, 2003). Bu sebeplerle ve aynı zamanda da kantitatif ölçümlere göre kolay ve pratik uygulanabilirliği sebebiyle çalışmamızda mikrosertlik analiz yöntemi tercih edilmiştir. Mikrosertlik ölçüm yöntemi olarak kırılğan materyalleri ve diş sert dokularının sertliklerinin test edilmesi için uygun olduğu belirtilen Vicker' s yöntemi tercih edilmiş ve ölçümlerde bölgesel farklılıkların ortadan kaldırılması için 3 farklı bölgeden ölçüm yapılmış ve ortalamaları alınmıştır.

Huang ve diğerleri, (2009) yılında yayınladıkları, 1450 ppm florid içerikli diş macunu ve nano-hidroksiapatit içerikli diş macununun remineralizasyon etkinliklerini mikrosertlik testleri ile değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlarda nano-hidroksiapatit içerikli macun kullanılan grupta florid içerikli macunlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek mikrosertlik değerlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. n-HAP' ın bu etkinliğini, nanopartiküllerinin lezyonun gözeneklerine nüfuz ederek ve bir yapı iskelesi gibi davranarak, ortamdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının üzerine çökmesine izin vererek mine kalsiyum kristalleri arasındaki boşlukları doldurmaları ve homojen bir kristal mine yapısı oluşmasına olanak sağlayabileceği şeklinde açıklamışlardır.

Vahid ve diğerleri, (2012), 60 çekilmiş dişi önce pH siklusa maruz bırakmış ve ardından novamin ve florür içeren remineralizasyon ajanı uygulamışlardır ve novaminin başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda etkili olduğunu söylemiş ve novamin içerikli ajanların flora alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Mikrosertlik değerlerindeki değişim değerlendirildiğinde novamin uygulanan grupta florid uygulanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi sonuçlar bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Gjorgievska ve diğerleri, (2013), novamin, hidroksiapatit içerikli diş macunları ile stronsiyum asetat katılmış florid içerikli diş macunlarının demineralize edilmiş minede meydana getirdiği değişiklikleri SEM ve mikrosertlik analiz yöntemlerini kullanarak inceledikleri çalışmada; mikrosertlik sonuçlarına göre, novamin ve hidroksiapatitin demineralize mine yüzeyinde depolanma ve koruyucu yüzey tabakası oluşturmak suretiyle remineralizasyonu arttırdığı ve florid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek yüzey mikrosertlik sonuçları ölçüldüğünü belirtmişlerdir.

Tschoppe ve diğerleri, (2011) yılında yaptıkları çalışmalarında, n-HAP içeren bir diş macununun mine ve dentin remineralizasyonu üzerindeki etkilerini florid ve CPP-ACP içeren macunlarla karşılaştırmış ve n-HAP içeren diş macununun mikrosertlik değerleri açısından mine ve dentin remineralizasyonu için florürlü diş macunundan daha fazla etkinliğe sahip olduğunu bildirmektedirler.

Haghoo ve diğerleri, (2016) yılında yaptıkları ve novamin ile nano-hidroksiapatit içerikli diş macunların süt dişlerindeki remineralizasyon kapasitelerinin ilk kez değerlendirildiği

alışmalarında her iki grupta da remineralizasyonun sağlandığı, mikrosertlik değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayacak şekilde novamin kulanılan grubun daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında iki grupta da tedavi sonrası mikrosertlik değerlerinin sağlam mine seviyesine ulaşamadığı da belirtilmiştir.

Samuel ve diğerleri, (2016) yılında yaptıkları çalışmalarında %10 n-HAP içerikli remineralizasyon solüsyonu ile ozonlanmış suyu birlikte ve tek başına kullanarak başlangıç mine çürüklerine olan etkisini in vivo olarak DİAGNOdent yardımı ile değerlendirmiş ve sonuç olarak ozonlanmış suyun n-HAP içerikli solüsyonun remineralizasyon kapasitesini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığını bildirmişlerdir.

Yürütülen bu çalışmada, florid, novamin ve n-HAP içeren diş macunlarının tek başına kullanıldığı gruplar mikrosertlik değerleri açısından karşılaştırıldığında novamin grubunda (grup 3), n-HAP grubu (grup 4) ve floridli diş macunu grubuna (grup 2) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek mikrosertlik değerleri saptanmıştır. n-HAP grubu (grup4) ile florid grubu (grup 2) arasındada yine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın mikrosertlik sonuçlarına göre, novamin ve n-HAP' ın demineralize mine yüzeyinde depolanma ve koruyucu tabaka oluşturmak suretiyle remineralizasyonu artırdığı dşncesini destekler niteliktedir.

Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu amacıyla tek başına ozon uygulanan grupta ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselme gözlenirken, diğer tedavi uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük mikrosertlik değerlerine ulaşmıştır. Bu sonuç ozonun tek başına remineralizasyon etkinliğinin diğer ajanlar gibi yüksek olmadığını göstermektedir.

Ozon ve diş macunlarının beraber kullanıldığı gruplar (6-7-8) karşılaştırıldığında, ozon ile birlikte diş macunu kullanımında novamin grubu (grup 7) hariç, diğer tüm gruplarda istatistiksel olarak daha yüksek mikrosertlik değerlerine rastlanırken ve ozonun diş macunlarının remineralizasyon yeteneklerini önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir.

Ozonun, novamin (grup 7) ve n-HAP (grup 8) içeren diş macunlarıyla beraber kullanıldığı gruplarda ölçülen mikrosertlik değerleri, ozonun floridle (grup 6) beraber kullanıldığı

grubun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Grup 7 ve grup 8 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmezken sayısal olarak daha başarılı sonuçlar novamin grubu (grup 7)'de ölçülmüştür. Ozon ve remineralizasyon ajanlarının sinerjik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda ozonun lezyon yüzeyinde hipermineralizasyona engel olarak remineralizasyon materyallerinin daha etkin şekilde lezyonun derin kısımlarına ulaşabildiğini sağladığı düşüncesine katılmaktayız.

Mine yüzeyinde oluşan demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirilmesinde polarize ışık mikroskobu, mikrosertlik değerlendirmesi, mikroradyografi, konfokal taramalı elektron mikroskop (CLSM), TEM ve SEM gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden en sık kullanılanları polarize ışık mikroskobu, AFM, mikroradyografi ve SEM'dir (Clasen, Ogaard, 1999, Hicks ve diğerleri, 2004a).

SEM, genellikle destekleyici teknik olarak modern bilimin hemen hemen her alanında kullanılan iyi tanımlanmış bir görüntüleme tekniğidir. SEM, diş hekimliğinde organik içerikli materyalleri, mine yüzeyinin topografik yapısını ve meydana gelen değişiklikleri ultramikroskopik düzeyde inceleyebilmektedir. SEM yüksek çözünürlük ve düşük elektron voltajı kullanarak morfolojik yüzey özelliklerinin net bir şekilde incelenebilmesini sağlamaktadır (Sakoolnamarka ve diğerleri, 2002).

SEM, incelenmek istenen yüzeyin, istenen farklı büyütme seçenekleri ile yüzeyde oluşan, değişen veya yok olan birçok yapının ayrıntılı bir şekilde izlenmesine olanak veren, çok eski yıllardan beri kullanılan ve diş yüzeyinin topografyasının morfolojik olarak incelenmesinde en etkili ve en popüler yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (Souza- Gabriel ve diğerleri, 2008).

İn vitro çürük lezyonlarının demineralizasyon ve remineralizasyonunun değerlendirilmesinde en hassas yöntem olan SEM ile yapılan yüzey analizinin çürük benzeri lezyonların değerlendirilmesinde güçlü bir metot olduğu rapor edilmiştir (Arnold ve diğerleri, 2003, Pai ve diğerleri, 2008). SEM bulguları incelenen yüzeyin topografyası açısından büyük önem taşımaktadır. SEM, florür içerikli ürünlerin demineralizasyon-remineralizasyon etkisinin araştırıldığı pek çok çalışmada çeşitli araştırmacılar tarafından kullanılmıştır (Gerould, 1945, Nelson ve diğerleri, 1983, Tepper ve diğerleri, 2004,

Cecchini ve diğerleri, 2005, Bevilacqua, diğerleri, 2008, Chen, Huang, 2009, Gjorgievska, Nicholson, 2011, Patil ve diğerleri, 2013).

Kinsun, (2007) yılında yayınladığı çalışmasında nHAP, (1450ppm) florid ve %2,5' luk sodyumflorid içerikli diş macunlarının başlangıç mine lezyonlarına etkisini karşılaştırarak oluşan yüzey değişikliklerini SEM yardımı ile incelemiştir. Sonuçta her grubun kendine özgü bir remineralizasyon şekli olduğu belirlenmiş ve n-HAP içerikli diş macununun oluşturduğu remineralizasyon yüzeyinin, floridli diş macununun oluşturduğu yüzeye oranla daha düzgün ve pürüzsüz nitelikte olduğu, floridli diş macun kullanılan grupta homojen olmayan bir tabaka olduğu ve bazı mikroporların kapanmadığını bildirmiştir.

Yamagishi ve diğerleri, (2005) yılında yayınladıkları çalışmalarında nHAP içeren diş macunu ile 1450 ppm florid içeren diş macununun başlangıç mine lezyonlarındaki remineralizasyon etkisini karşılaştırmışlar ve uygulama sonrası lezyonları SEM kullanarak incelemişlerdir. 1450 ppm florid içeren diş macunu uygulanan minede remineralize yüzeyin homojen olmayan bir görüntüye sahip olduğu ve remineralizasyon tabakası ile mine yüzeyi arasında belirgin bir aralığın bulunduğu, nHAP içeren macun grubunda ise mineye bütünüyle penetre olduğu tespit edilmiştir.

Gjorgievska ve diğerleri, (2013), novamin, hidroksiapatit ve stronsiyum asetat katılmış florür içerikli diş macunlarının demineralize edilmiş minede meydana getirdiği değişiklikleri SEM ve mikrosertlik analiz yöntemlerini kullanarak inceledikleri çalışmada; SEM sonuçlarına göre, nHAP ve novamin içerikli diş macunlarının uygulandığı grupta yüzeyde demineralizasyonun kaybolduğu ve yüzeyin koruyucu bir tabakayla örtüldüğü; ancak bu tabakanın floridli diş macunu uygulanan grupta mine yüzeyinin bazı kısımlarında kesintilere uğradığı ve tam olarak remineralizasyon görüntüsü elde edemedikleri belirtilmiştir.

Nie ve diğerleri, (2007), başlangıç çürük lezyonu olan dişlere distile su, florür ve ozon tedavisi uygulamış ve sonuçları SEM görüntüleri ve floresans görüntüleri kullanarak değerlendirmişlerdir. SEM'de ozon ve distile su grubunun yüzey morfolojisinde poröz yapılar izlenirken; florid grubunda ise diş yüzeyinin düz olduğu ve açıkta kalan porların azaldığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda deiyonize su ve ozon uygulaması arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, florid en etkili yöntem olarak rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da novamin ve n-HAP içerikli macunların kullanıldığı gruplarda florid ve ozonun tek başlarına kullanıldığı gruplara göre demineralizasyonun kaybolduğu, daha düzenli ve homojen yüzeyler elde edilirken, ozon kullanılan grupta açıkta kalan por miktarının da florid kullanılan gruba oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ozonun tek başına kullanıldığı grupta bazı porlar kapanırken bazı porların daha da genişleyerek açıkta kaldığı gözlenmiştir. Bu durum ortamda herhangi bir remineralizasyon ajanı olmadığı durumlarda porları genişlettiği ancak tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.

Ozonun diş macunları ile birlikte kullanıldığı gruplarda, aynı diş macunlarının tek başlarına kullanıldığı gruplara oranla daha fazla yüzeyde demineralizasyon alanının kaybolduğu ve yüzeyin koruyucu bir tabakayla örtüldüğü belirlenmiştir. Bu durum ozonun okside edici özelliği ile porları genişleterek remineralizasyon materyallerinin daha derin kısımlara penetrasyonunu artırmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda yüzey özelliklerini incelemeye kullanılan AFM, tarayıcı uçlu mikroskoplar ailesinin bir üyesidir. AFM' nin temel uygulamaları polimerler, seramikler, metaller, biyomoleküller ve hücreler gibi farklı materyallerden yüksek çözünürlükte görüntü elde etmektir. Fleksibl kantilever ucunda 4-60 nm yarıçapında çok keskin uçlarla örneklerin nanometrik kesitler halinde incelenmesini sağlamaktadır. Z yönündeki kantilever hareketine bağlı olarak yüzeyde tip tarafından tarama yapılırken yüzey topografisi elde edilmektedir. Kantileverin sırtından yansıyan diyot lazer ışını fotodiyot üzerindeki lazerin konumuna göre örneğin yüzey haritası çıkarılmaktadır.

AFM kullanılarak yapılan ölçümlerde üç boyutlu görüntülerin elde edilebilmesi ve daha yüksek çözünürlüklü görsel değerlendirmeler yapılabilmesi SEM ve profilometre ile yapılan görsel ölçümlere oranla daha fazla detayın elde edilebilmesine olanak sağlamaktadır (Folwaczny ve diğerleri, 1998, Demirel ve diğerleri, 2005, Tholt ve diğerleri, 2006). SEM kullanılarak yapılması planlanan değerlendirmelerden önce materyal yüzeyinin karbon veya altın ile kaplanması işlemine ihtiyaç vardır. AFM' nin diğer avantajlarından biriside budur ve kaplama işlemi yapılmadığı için aynı örnekler üzerinde tekrar tekrar çalışma imkanı sunmaktadır. AFM elde edilen yüzey görüntülerinin hem 3 boyutlu hem de daha detaylı elde edilmesine olanak sağlarken aynı zamanda yüzey pürüzlülüğü değerlerinin rakamsal ölçümlerini de kullanıcıya sunmaktadır (Silikas ve diğerleri, 1999, Teixeira ve diğerleri, 2005, Tholt ve diğerleri, 2006, Doğan, 2005).

Wang Y ve diğerkleri, (2016) yılında yayınladıkları çalışmalarında CPP-ACP içerikli diş macunu, %8 arjinin içerikli diş macunu ve novamin içerikli diş macunlarının başlangıç mine lezyonlarının tedavisi ve asit ataklarına karşı koruyucu etkilerini yüzey mikrosertliği ve yüzey pürüzlülüğü ölçümleri ile değerlendirmişlerdir. Novamin içerikli diş macunu kullanılan grupta CPP-ACP içerikli diş macunu kullanılan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek yüzey mikrosertliği ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük yüzey pürüzlülüğü değerleri elde edilirken arjinin içerikli diş macunu kullanılan grup ile istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanmadığını bildirmişlerdir.

Mielczarek ve Michalik, (2014) yılında yaptıkları çalışmalarında; nHAP, nHAP+1450 ppm F ve 1450 ppm F içeren diş macunlarının başlangıç mine lezyonlarında remineralizasyon etkisini yüzey mikrosertliği ve yüzey pürüzlülüğü testlerini kullanarak değerlendirmişler; üç macunun da yüzey sertliğini benzer miktarda arttırdığı fakat nHAP+F' li diş macunu grubunun yüzey pürüzlülüğünü oldukça azalttığı görülmüştür. nHAP'in mineral kaybını tamir ederken aynı zamanda yüzeye de daha homojen bir remineralizasyon etkisi olduğu ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak nHAP içeren macun grubu ile fluor grubu arasında yüzey pürüzlülüğü açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmazken bizim çalışmamız da bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur.

Yapılan bu çalışmada da, remineralizasyon sonrası elde edilen yüzey pürüzlülüğü değerleri karşılaştırıldığında, en düşük değerlerin grup (3-7-8)' de elde edildiği ve en yüksek yüzey pürüzlülüğü değerlerinin grup (1-2-5)' te elde edildiği belirlenmiştir ($p \leq 0,001$).

Bu üç materyalin tek başlarına remineralizasyon materyali olarak kullanıldığı gruplar (2-3-4) karşılaştırıldığında grup 3' ün, grup 4 ve grup 2' den istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük yüzey pürüzlülüğü değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Grup 4' te, grup 2' den daha düşük yüzey pürüzlülüğü değerleri gösterirken aralarında ki fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu amacıyla tek başına ozon uygulanan gruptaki yüzey pürüzlülüğü sonuçları kontrol grubu (grup 1) ve florid grubu (grup 2) ile anlamlı farklılık göstermeyecek değerlere ulaşırken, diğerk tedavi uygulanan gruplara göre

istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek yüzey pürüzlülüğü değerleri göstermiştir.

Ozon ve remineralizasyon materyallerinin beraber kullanıldığı gruplarda, yüzey pürüzlülüğü sonuçları değerlendirildiğinde ozon ile birlikte diş macunu kullanımında novamin hariç diğer diş macunlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük yüzey pürüzlülüğü değerlerine rastlanmıştır ve ozonun diş macunlarının remineralizasyon yeteneklerini önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir.

Ozonun, novamin (grup 7) ve n-HAP (grup 8) içeren macunlarla beraber kullanıldığı gruplarda ölçülen yüzey pürüzlülüğü değerleri, ozonun floridle (grup 6) beraber kullanıldığı grubun değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Grup 7 ve grup 8 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın mikrosertlik, SEM ve AFM bulguları birbirilerini destekler niteliktedir.

Yürütülen bu çalışmanın sınırları dahilinde F, novamin ve n-HAP içerikli diş macunlarının daimi dişler üzerinde oluşturulan başlangıç mine lezyonlarında anlamlı şekilde remineralizasyon bulguları sergilediği belirlenmiştir. Novamin ve n-HAP içerikli diş macunlarının remineralizasyon etkinliği, floride oranla anlamlı şekilde daha başarılı bulunmuştur ve novamin daha başarılı sayısal sonuçlar vermiştir. Elde edilen sonuçlar ışığında, ozon gazının tek başına uygulanmasının yeterli remineralizasyon sağlayamadığı ve diğer diş macunları ile birlikte kullanımı ile her üç diş macununun da remineralizasyon etkisini artırdığı belirlenmiştir. Haftada bir kez ozon gazı uygulamasının kullanımının kolaylığı ve kısa sürelerde tamamlanabilmesinin özellikle yüksek çürük riski grubunda bulunan hastalarda tercih edilerek remineralizasyon kapasitesinin artırılmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak çalışmada kullanılan tüm diş macunlarının tek başlarına kullanımının başlangıç mine lezyonlarında etkinliği saptanmış olup, ozon gazı ile birlikte kullanımını oluşturduğu sinerjik etkinin de önemli olduğu görülmektedir. Tüm bu bilgilerin ışığında kullanılan bu remineralizasyon uygulamalarının farklı değerlendirme yöntemleri ve in vivo çalışmalarla desteklenmesinin klinik uygulamaları için daha yol gösterici olacağı kanısındayız.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneysel olarak oluşturulan başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu amacıyla farklı içerikli diş macunları ve ozonun etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada yüzey mikrosertliği Vicker's mikrosertlik testi kullanılarak ve yüzey morfolojileri SEM ve AFM kullanılarak belirlenmiştir.

- Gruplar arası ölçümlerde başlangıç ve demineralizasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamazken remineralizasyon sonrası ölçümlerde kontrol (grup 1) ve ozon (grup 5) dışında tüm gruplar istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler gösterdi ($p \leq 0,001$). Ancak hiçbir grupta başlangıç mikrosertlik değerlerine ulaşamadığı saptandı.
- Gruplar arası ölçümlerde tüm gruplar arasında en düşük mikrosertlik değerleri kontrol (grup 1) ve ozon (grup 5) grubunda gözlenirken, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olacak şekilde en yüksek değerler novamin (grup 3), ozon + novamin (grup 7), ozon + n-HAP (grup 8) gruplarında elde edilmiştir ($p \leq 0,001$).
- Diş macunlarının tek başlarına kullanıldığı gruplar karşılaştırıldığında (grup 2,3,4), grup 3' ün grup 2 ve grup 4' ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek yüzey mikrosertliği değerlerine ulaştığı belirlenirken, grup 4 ile grup 2 arasındaki farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve grup 4' ün daha yüksek sonuçlar verdiği belirlenmiştir. ($p \leq 0,001$).
- Mikrosertlik test sonuçlarına göre novamin tek başına ve ozonla birlikte kullanımında tüm gruplar arasında en yüksek mikrosertlik değerlerini göstermektedir.
- SEM görüntüleri incelendiğinde tedavi uygulanan bütün gruplarda yüzey özelliklerinde en fazla sayıda porda kapanma ve en homojen yüzey görüntüleri, grup 7 ve grup 8 de elde edilmiştir.
- Grup 5' te yüzeyde gözlenen porların bir kısmının genişlerken bir kısmının ortadan kaybolduğu gözlenmiştir. Ozonun, diş macunları ile birlikte kullanıldığı gruplarda

aynı diş macunlarının tek başlarına kullanıldığı gruplara oranla daha fazla porun kapandığı ve daha homojen bir remineralizasyon elde edildiği belirlenmiştir.

- Gruplar arası ölçümlerde başlangıç ve demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamazken, tüm grupların remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerleri demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerlerinden kontrol (grup 1), 1450 ppm florid (grup 2) ve ozon (grup 5) haricinde istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler gösterdi ($p \leq 0,001$). Ancak hiçbir grupta başlangıç yüzey pürüzlülüğü değerlerine ulaşılamadığı saptandı.
- Gruplar arası ölçümlerde tüm gruplar arasında en yüksek yüzey pürüzlülüğü değerleri kontrol (grup 1), 1450 ppm florid (grup 2) ve ozon (grup 5) grubunda gözlenirken, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olacak şekilde en düşük değerler novamin (grup 3), ozon + novamin (grup 7), ozon + n-HAP (grup 8) gruplarında elde edilmiştir ($p \leq 0,001$).
- Diş macunlarının tek başlarına kullanıldığı gruplar karşılaştırıldığında (grup 2,3,4), grup 3' ün grup 2 ve grup 4' ten istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük yüzey pürüzlülüğü değerlerine ulaştığı belirlenirken, grup 4 ile grup 2 arasındaki farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve grup 4' ün daha düşük sonuçlar verdiği belirlenmiştir. ($p \leq 0,001$).
- AFM incelemelerinin sonuçlarına göre novamin tek başına ve ozonla birlikte kullanımında tüm gruplar arasında en düşük yüzey pürüzlülüğü değerlerini göstermektedir.
- Çalışmada kullanılan 3 farklı içerikli diş macunun da diş minesi üzerinde etkili remineralizasyon sağladığı tespit edilirken ozon gazının tek başına kullanımının yeterli remineralizasyon sağlamadığı belirlenmiştir. Sayısal olarak floridli diş macunu gruplarına kıyasla daha başarılı sonuçlar veren novamin ve n-HAP içerikli diş macunlarının floridli diş macunlarına alternatif olarak kullanılabileceği ve ozon gazının remineralizasyon materyallerinin etkisini artırmakta kullanılabileceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

- Aas, J. A. Griffen, A. L, Dardis, S. R., Lee, A. M., Olsen, 1, Dewhist, F. E. Leys, E. J. & Paster, B. J. (2008). Dental caries bacteria in primary and peer technique in children and young adults. *Clinical Microbiology Journal*, 46(4), 1410-1417
- Abu Naba'a, L., Al Shorman, H., Holmes, J., Peterson, L., Tagami, J., & Lynch, E. (2004). Evidence-based research into ozone treatment in dentistry: An overview. Lynch, E., (Editor). *Ozone: The revolution in dentistry*. London: Quintessence Pub. Co, 73-115.
- Abu-Naba'a, L., AI Shorman, H., & Lynch E. (2003a). 6-month clinical indices changes after treatment pit and fissure caries (PFC). *Journal of Dental Research*, 32(3), 112-116
- Abu-Naba'a, L., Al Shorman, H., & Lynch, E. (2003). Ozone treatment of primary occlusal pit and fissure caries: 12 months clinical severity changes. *Caries Research*, 37, 268-272.
- Abu-Naba'a, L., Al Shorman, H., & Lynch, E. (2003b). Ozone treatment of primary occlusal pit and fissure caries (POPFC): 12 mounths clinical severity changes. *Caries Reserach*, 23, 189-194.
- Adair, S. M. (2006). Evidence-based use of fluoride in contemporary pediatric dentistry. *Pediatric Dentistry*, 28(2), 133-142.
- Ahmed. J, Binnal, A., Rajan, B., Denny, C. & Shenoy, N. (2013). Ozone applications in dentistry: an overview. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 3(3), 11-14
- AI Shorman, H. Abu-Naba'a, L., & Lynch, E. (2002). Patient's attitude to treatment of pit and fissure caries with ozone. *Caries Research*, 81, 34-40.
- Aimutis, W. R. (2004). Bioaciive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *Journal of Nutrition*, 134, 989-995.
- Akay, G. A., Altay, N., & Çalış, Ü. (2004). Effect of chewing gum containing calcium-fluoride on salivary and plaque in situ. *Turkish Journal of Pharmatic Science*, 1(3), 177-192.
- Akkurt, M. D., Polat, G. G., Altun, C., & Başak, F. (2010). Diagnosis and treatment methods of white point lesions, ADO. *Journal of Clinical Sciences*, 4(2), 536-544 .
- Alammari, M. R., Smith, P. W., De Josselin de Jong, E., & Higham, S.M. (2013). Quantitative light-dependent fluorescence (QLF): A tool to detect early occlusal dental caries and to support decision making in vivo. *Journal of Dentistry*, 41(2), 127-131.
- Alauddin, S. S. (2004). *In vitro remineralization of human enamel with bioactive glass containing dentifrice using confocal microscopy and nanoindentation analysis for early caries defence*. Abstract of Thesis, 2004. University of Florida. Accessed:

20.09.2013. Available: http://etd.fcla.edu/UF/UFE00071_62/alauddin_s.pdf. Son Erişim Tarihi: 20 Haziran 2020.

- Al-Khateeb, S., Exterkate, R.A. M., de Josselin de Jong, E, Angmar-Mánsson, B., & Cate, J. M. (2002). Light-induced fluorescence studies on dehydration of newly introduced enamel lesions. *Caries Research*, 36(1), 25-30.
- Allan, I., Newman, H., & Wilson, M. (2001) Antibacterial activity of particulate bioglass against supra- and subgingival bacteria. *Biomaterials*, 22(12), 1683-1687.
- Alliot-Licht, B., Jean, A. and Gregoire, M. (1994). Comparative effect of calcium hydroxide and hydroxyapatite on the cellular activity of human pulp fibroblasts in vitro. *Archives Oral Biology*, 39(6), 481-489.
- Altenburger, M. J., Schiirmeister, J. F, Wrbas, K. T, Kiasser, M. & Helwig, E. (2008). Fluoride uptake and re-mineralization of enamel lesions after weekly application of different concentrated fluoride gels. *Caries Research*, 42(4), 312-318.
- Amaechi, B. T., Nakata, K., Nikaido, T., Nakashima, S., Nango, N. (2012), An approach to normalizing micro-CT depth profiles of mineral density for monitoring enamel remineralization progress. *Dental Materials Journal*, 31(4), 511-540.
- Amaechi, B. T., Porteus, N., Ramalingam, K., Mensinkai, P. K. (2013). Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine, *Caries Research*, 47, 399-405.
- Amaral, D. J. B., Sasaki, K. T., Martiinhon, C. C., & Delbem, A. C. (2013). Effect of low- fluoride dentifrices supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization in situ, *American Journal of Dentistry*, 26(2), 75-80.
- American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). (2007). Definition of early [http://aapd.org/media/Policies Guidelines D ECC. PDFs. childhood caries \(ECC\)](http://aapd.org/media/Policies%20Guidelines%20ECC.PDF).
- American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). (2008). Early Childhood Caries Policy (ECC): Classifications, Consequences and Preventive Strategies. URL: [http://www.aapd.org/media/policies guidelines'p classification pdf](http://www.aapd.org/media/policies%20guidelines%20p%20classification%20pdf) Last access: 22 November 2015.
- American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). (2010-2011). Policy On Childhood Difficulties Onbio (ECC). URL pune [http: //www.aapd. orgimedia/policiesidelines'p eccuniquechallenges.pdf](http://www.aapd.org/media/policies%20guidelines%20p%20eccuniquechallenges.pdf) accessed on 22 November 2015.
- American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). (2014). Guideline on fluoride therapy, 37(15/16), 176-179.
- American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). (2016). Policy on early childhood caries (ECC): Classifications, consequences, and preventive strategies, 38(16/17), 52-54.
- American Dental Association American Council. (2006). Evidence-based clinical recommendations for professionally applied topical fluoride. Journey of the American Dental Association, 137(8), 1151-1159.

- Anauate, N. C., Cristina, M. M., Paulino, N., Anido-Anido, A., Amore, R. De Mendonca, S. Borelli, N. I., & Antonio B. W. (2013). Effects of typified propolis oh mutans streptococci and lactobacili: 3 randomized clinical trials. *Brazilian Dental Science*, 16, 31-6.
- Anderson, M. (2002). Risk assessment and epidemiology of dental caries: Review of The Literature, *Pediatric Dentistry*, 24(5), 377-385.
- Andersson, O. H., & Kangasniemi, I. (2015). Calcium phosphate formation at the surface of bioactive glass in vitro. *Journal of Biomedical Material Research*, 25, 1019-1030.
- Angmar, B., Carlstrom, D., & Glas, J. E. (1963). Studies on the ultrastructure of dental enamel: IV. The mineralization of normal human enamel. *Journal of Ultrastructure Research*, 8(1), 12-23.
- Angmar-Mansson, B. E, af-Khateeh, S. & Tranacus, S. (1998). Caries diagnosis. *Dental Journals*, 62(10) 771-780.
- Angmar-Mansson, B. E., & Bosch, I. J. (2001). Quantitative light-induced ground formation (OLF): and a method for evaluating new-onset caries lesions. *Dentomaxillafacial Surgery*, 30(6), 298-307,
- Anuate, N. C., Cristina, M. M., Paulino, N., Anido, A., Amore, R. de Mendonca, S. Borelli, N. L., & Antonio, B. W. (2013). Effects of typified propolis oh mutans streptococci and lactobacilis: 3 randomized clinical trials. *Brazilian Dental Science*, 16, 31-6.
- Anusavice, K. J. (2003). *Phillip's science of dental materials*. (Eleventh Edition). Louis: Elsevier (Original of the work was published in 1996), 96-99.
- Aoba, T. (2004). Solubility properties of human tooth mineral and pathogenesis of dental caries. *Oral Diseases*, 10(5), 249-257.
- Arathi Rmalbotra, N. (2011). The role of remineralizing agents in dentistry a review. *I Compendium* 32, 26-31.
- Ardu, S., Castioni, N. V., Benbachir, N., & Kreici, I. (2007). The benefits and possible risks of using fluoride toothpaste in children. *TOBD*, 140, 74-9.
- Aren, G. (2014). Çocukta floridli diş macunu kullanımının yararları ve olası riskleri. *TDBD*, 140, 74-9.
- Arends, J, & Ten Bosch J. J. (1992). Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of Dentistry Research*, 71, 924-928.
- Arends, J., & Christoffersen, J. (1986). The nature of early caries lesions in enamel. *Dental Research*, 65(1), 2-11.
- Arnaud, T.M.S., Neto, B.B., & Diniz, F.B. (2010), Chitosan effect on dental enamel demineralization: an in vitro evaluation. *Journal of Dentistry*, 38(11), 848-852.

- Atabek, D. (2014). Ozone applications in the treatment of dental caries. *Acta Odontologica Turcica*, 31(3), 149-153.
- Atabek, D., & Öztaş, N. (2011). Effectiveness of ozone with or without the additional use of remineralizing solution on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. *European Journal of Dentistry*, 5(4), 393-399.
- Atalayın, Ç., Kaya, A. & Pamir, T. (2009). Investigation of enamel surfaces with different topical fluorine agent with SEM and microhardness analysis. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 33(3), 23-30.
- Attin, T., Wegehaupt, F., Gries, D., & Wiegand, A. (2007). The potential of deciduous and permanent bovine enamel as substitute for deciduous and permanent human enamel: Erosion-abrasion experiments. *Journal of Dentistry*, 35(10), 773-7.
- Avşar, A. (2002). The use of titanium tetrafluoride solution as a local forid agent. *Cumhuriyet University Faculty of Dentistry Journal*, 5, 111-116.
- Axelsson, P. (1999). Other caries-preventive factors. In Axelsson P editor. *Risk prediction and preventive dentistry*. (1th ed.), Chicago: Quintessence Publishing Co, 77-105.
- Axelsson, P. (2000). *Diagnosis and risk prediction of dental caries*. Karl taste: Quintessence Publishing Co Inc. 181-204.
- Azarapazhooh, A., & Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. *Journal of Dentistry*, 36(2), 104-116.
- Bader, J. D., & Shugars, D. A. (2006). The evidence supporting alternative management strategies for early occlusal caries and suspected occlusal dentinal caries. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 6(1), 91-100.
- Bader, J. D., Shugars, D. A., & Bonito, A. J. (2001). Systematic reviews of selected dental Caries. *Journal of Dental Education*, 65(10), 960-8.
- Bahrololoomi, Z., Musavi, S. A., & Kabudan, M. (2013). In vitro evaluation of the efficacy of laser fluorescence (DIAGNOdent) to detect demineralization and remineralization of smooth enamel lesions. *Journal of Conservative Dentistry*, 16(4), 362-366.
- Bakry, A. S., Tamura, Y., Otsuki, M., Kasugai, S., Ohya, K., & Tagami, J. (2011). Cytotoxicity of 45S5 bioglass paste used for dentine hypersensitivity treatment. *Journal of Dentistry*, 39(9), 599-603.
- Barbosa, C. S., Montagnolli, L. G., Kato, M. T., Sampaio, F.C., & Buzalaf, M. (2012). Calcium glycerophosphate supplemented to soti drinks reduces bosine enamel Erosion. *Journal of Applied Oral Science*, 20(4), 410-3.
- Baysan, A., & Beighton, D. (2007). Assessment of the ozone-mediated killing of bacteria in infected dentine associated with non-cavitated occlusal carious lesions. *Caries Research*, 41(5), 337-341.

- Baysan, A., & Lynch, E. (2004). Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. *American Journal of Dentistry*, 17(1), 56-60.
- Baysan, A., Whiley, R. A. & Lynch, E. (2000). Antimicrobial effect of a novel ozone-generating device on micro-organisms associated with primary root carious lesions in vitro. *Caries Research*, 34(6), 498-501.
- Becker, M. R., Paster, B. J., Leys, E. J., Moeschberger, M. L., Kenyon, S. G., Galvin, J. L., Boches, S. K., Dewhirst, F. E., & Griffen, A. L. (2002). Molecular analysis of bacterial species associated with childhood caries. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(3), 1001-1009.
- Belli, R., Christos, R. Edward, W. S., Baratieri L. N., Anselm P., Ulrich, L. (2011) Wear and morphology of infiltrated white spot lesions. *Journal of Dentistry*, 39(5), 376-38.
- Bennett, T., & Van, A. C. (2013) Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Monograph in Oral Science*, 23:15–26. DOI: 10.1159/000350458.
- Bentley, E. M., Ell Wood, R. P., & Davies, R. M. (1999). Fouride Ingestion From toothpaste by young children. *British Dental Journal*, 186(9), 460-462.
- Bergmann, K.E., Bergmann, R.L. (1995) Salt fluoridation and general health. *Advance Dental Research*, 9: 138-143.
- Berkovitz, B. K. B., Hollannd, G. R., Moxham, B. J. (2002). *Oral anatomy, embryology and histology*. (3rd ed.), London: Mosby, 101-108.
- Berkovitz, R. J. (2003). Acquisition and transmission of mutans streptococci. *Journal of Californian Dental Association*, 31, 135-38.
- Besinis, A., Noort, R. V., & Martin, N. (2012). Infiltration of demineralized dentin with silica and hydroxyapatite nanoparticles. *Dental Materials*, 28, 1012-1023.
- Birkhed, D., Edwardsson, S., Kalfas, S., & Svensater, G. (1984). Cariogenicity of sorbitol. *Swedish Dental Journal*. 8, 147-54.
- Bjelkhagen, H., Sundström, F., Angmar-Månsson, B., & Rydén H. (1982). Early detection of enamel caries by the luminescence excited by visible laser light. *Swedish Dental Journal*, 6(1), 1-7.
- Bocci V. (1992) Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A hypothesis. *Medical Hypotheses*, 39(1), 30-34.
- Bocci V. (1994) Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. *Journal of International Medical Research*, 22(3), 131-144.
- Bocci V. (1996b) Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozone therapy today. *Journal of Biological Regulator and Homeostatic Agents*, 10(2-3), 31-53.
- Bocci V. (1999) Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br Journal of Biomedical Science*, 56(4), 270-279.

- Bocci V. (2004) Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflammation*, 13(1), 3-11.
- Bocci, V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of Medical Research*, 37(5), 93-104.
- Bocci, V., & Paulesu, L. (1990). Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Hematologica*, 75(6), 510-515.
- Bocci, V., Luzzi, E., Corradeschi, F., Paulesu, L., Rossi, R., Cardaioli, E., & Di Simplicio, P. (1993). Studies on the biological effects of ozone: 4. Cytokine production and glutathione levels in human erythrocytes. *The Journal of Biological Regulator and Homeostatic Agents*, 7(4), 133-138.
- Bocci, V., Valacchi, G., Corradeschi, F., & Fanetti, G. (1998). Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators Inflammation*, 7(5), 313-317.
- Borges, B. C., De Souza Borges, J., De Araujo, L. S., Machado, C. T., Dos Santos A.J., & De Assuncao Pinheiro, I. V. (2011). Update on nonsurgical, ultraconservative approaches to treat effectively non-cavitated caries lesions in permanent teeth. *European Journal of Dentistry*, 5, 229-36.
- Borsatto, M. C., Corona, S. A., Dibb, R. G., Ramos, R. P., Pecora, J. D. (2001). Microleakage of a resin sealant after acid-etching, Er: YAG laser irradiation and air-abrasion of pits and fissures. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*, 19(2), 83-87.
- Botushanov, P. I., Grigorov, G. I., & Aleksandrov, G. A. (2001). A clinical study of silicate toothpaste with extract from propolis. *Folia Mediacana*, 43, 28-30.
- Bowden, G., & Edwardsson, S. (1994) Oral ecology and dental caries. In: *Textbook of clinical cariology*. (Second Edition), Tyylstrup, A., Fejerskov, O. (Eds.), Munsgaard, Copenhagen, 203-216.
- Bozok, Y. (2011). Current approaches to dentine sensitivity, etiology and treatment: Desensitizing toothpastes. *ADO Journal of Clinical Sciences*, 5, 859-66.
- Boztaş, G., & Ömürlü, H. (2014). Ozone treatments in restorative dentistry. *Ataturk University Faculty of Dentistry Journal*, 9(9), 158-168.
- Brambilla, E. (2001). Is it capable of fighting old and new dental diseases? *Fluoride Caries Research*, 35(1), 6-9.
- Brauner, A. (1991). Clinical studies of therapeutic results from ozonized water for gingivitis and periodontitis. *Zahnarztl Prax*, 42(2), 48-50.
- Braxton, A., Garrett, L., Versluis-Tantbirojn, D. & Versluis, A. (2014). Does fluoride gel / foam application time affect enamel demineralization? *Journal of Tennessee Dental Association*, 94(1), 28-31.

- Brazelli, M., McKenzie, L., Fielding, S., Frase, C., Clarkson, J., Kilonzo, M. and Waugh, N. (2006). Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of HealOzone for the treatment of occlusal pit, fissure caries and root caries. *Health Technology Assessment*, 10(16), 3-96.
- Brunel, A., Vannier, R., & Archinet, F. (1965). Sterilization of minute endodontic material by the combination of ethylene oxide and ozone. Experimental evaluation of its effectiveness. *Acta Stomatologica Belgica*, 62(3), 355-359.
- Buchalla, W., Imfeld, T., Attin, T., Swain, M. V., & Schmidlin, P. R. (2008). Relationship between nano hardness and mineral content of artificial carious enamel lesions. *Caries Research*, 42, 157-163.
- Burdock G.A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol*, 36: 347-63. The use of sorbitol and xylitol sweetened chewing gum in caries control. *Journal of American Dental Association*, 137, 190-6.
- Burwell, A. K., Litkowski, L. J., & Greenspan, D. C. (2009). Calcium sodium phosphosilicate (Novamin®): Remineralization potential. *Advances Dental Research*, 21, 35-39.
- Burwell, A., Jennings, D., Muscle, D., & Greenspan, D. C. (2010) NovaMin and dentin hypersensitivity--in vitro evidence of efficacy. *Journal of Clinical Dentistry*, 21(3), 66-71.
- Buzalaf, M. A. R., Hannas, A. R., Magalhaes, A. C., Rios, D., Honório, H. M. & Delbem, A. C. B. (2010). pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*, 18(4), 316-334.
- Calvo, A. F. B., Tabchoury, C. P. M., Del Bel Cury, A. A., Tenuta, L. M. A., da Silva, W. J. & Cury, J. A. (2012). Effect of acidulated phosphate fluoride gel application time on enamel demineralization of deciduous and permanent teeth. *Caries Research*, 46(1), 31-37.
- Can-Karabulut, D. C., Karabulut, B., & Solak, H. (2010). Bacteriological techniques and methods of creating artificial caries in enamel. *Süleyman Demirel University Faculty of Dentistry Journal*, 2(2), 127- 136.
- Cardoso, C. A. B., de Castilho, A. R. F., Salomao, P. M. A., Costa, E. N., Magalhães, A. C. and Buzalaf, M. A. R. (2014). Effect of xylitol varnishes on remineralization of artificial enamel caries lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, 42(11), 1495-1501.
- Carey, C. M. (2014). Focus on fluorides: Update on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *Journal of Evidence Based Dentistry Practice*, 14, 95-102.
- Carlos, J. P. (1987). Topical fluorides; Optimizing safety and efficacy-introduction. *Dental Research*, 66(5), 1055.

- Carvalho, T. S., Peters, B. G., Rios, D., Magalhaes, A. C., Sampaio, E. C., Puzalv, M. A. R., Bönecker, M. J. S., (2015). Fluoride varnishes with calcium glycerophosphate fluoride release and effect on in vitro enamel demineralization. *Brazilian Dental Journal*, (1), 1-7.
- Casals, E., Boukpepsi, T., Mcqueen, C. M., Eversole, S. I. & Faller, R. V. (2007). Anticaries potential of commercial dentifrices as determined by fluoridation and remineralization efficiency. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 8(7), 1-10.
- Casamassimo, P. S., Fields, H. W., McTigue, D. J., & Nowak, A. J. (2013). Pediatric dentistry. Infancy through adolescence. (5th edition) Missouri, *Elsevier Saunders*, 112-203.
- Caufield, P. W. (2005). Dental caries: An infectious and transmissible disease where have we been and where are we going. *Journal of Dentistry*, 2(71), 23-27.
- Çehreli, S. B., Güzey, A., & Ünver, B. (2010). The effects of prophylactic ozone pretreatment of enamel on shear bond strength of orthodontic brackets bonded with total or self-etch adhesive systems. *European Journal of Dentistry*, 4(4), 367-373.
- Celiberti, P., Pazera, P. & Lussi, A. (2006). The impact of ozone treatment on enamel physical properties. *American Journal of Dentistry*, 19(1), 67-72.
- Çelik, E. U. Yazkan, B., & Katirci, G. (2011). Treatment of bladder lesions. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 21, 48-56.
- Ceyhan, T., Gunay, V., Capoglu, A., Sayrak, H., & Karaca, C. (2007). Production and characterization of a glass-ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects. *Acta Orthophedy and Traumatology Turcica*, 41(4), 307-313.
- Chandra, S., Chandra, S. & Chandra, G. (2007). *Textbook of operative dentistry*. (First edition). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., 39-41.
- Chedid, S. J, & Cury, J. A., (2004). Effect of 0.02% NaF solution on enamel demineralization and fluoride uptake by deciduous teeth in vitro. *Brazilian Oral Research*, 18, 18-22.
- Cheng, L., & Ten Cate, J. M. (2010). Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *International Journal of Oral Science*, 2, 15-20.
- Cheng, L., Li, J. Y., Huang, S., Zhou, X. D. (2009). Effect of *Galla chinensis* on enhancing remineralization of enamel crystals. *Biomedical Material*, 4, 034103.
- Cheng, L., Li, J., Hao, Y., & Zhou, X. (2008). Effect of compounds of *Galla chinensis* and their combined effects with fluoride on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Journal of Dentistry*, 36(5), 369-373.
- Cheng, L., Li, J., Hao, Y., Zhou, X. (2009). Effect of compounds of *Galla chinensis* and their combined effects with fluoride on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Journal of Dentistry*, 36(5), 369-73.

- Cheng, L., Ten Cate, J. M. (2010). Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *International Journal of Oral Science*, 2, 15-20.
- Choo-Smith, L. P., Dong, C. C., Cleghorn, B., & Hewko, M. (2008). Shedding new light on early caries detection. *Journal of Canadian Dental Association*, 74(10), 913-918.
- Chu, J. P., Li, J. Y., Haoy, Q., & Zhou, X. D. (2007). Effect of compounds of *Galla chinensis* on remineralization of initial enamel carious lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, 35, 383-7.
- Civelek, A., Özel, E., & Kavaloglu, Ç. Ş. (2004). Topical fluoride applications in dentistry. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dental Physician Journal*, 5(2), 103-109.
- Clark, A. E., Thai, B. J., Jlang, H., & Greenspan, D. C. (2004). Efficacy of dentifrice containing bioactive glass (novamin) on dentine hypersensitivity. *Journal of Dental Research*, 4, 21-25.
- Clark, M. B., & Slayton, R. L. (2016). Fluoride use in caries prevention in the primary care setting. *American Academy of Pediatrics*, 2014(134), 626-633.
- Clarkson, J. J., & McLoughlin, J. (2000). Role of fluoride in oral health promotion. *International Dental Journal*, 50(3), 119-128.
- Cochrane, N. J., Anderson, P., Davis, G. R., Adams, G. G., Stacey, M. A., & Reynolds, E. C. (2012). An X-ray microtonographic study of natural white-spot enamel lesions. *Journal of Dental Research*, 91(2), 185-191.
- Cochrane, N. J., Saranathan, S., Cai, F., Cross, K. J., & Reynolds, E. C. (2008). Enamel subsurface lesion remineralization with casein phosphopeptide stabilized solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Research*, 42, 88-97.
- Cochrane, N. J., Walker, G. D., Manton, D. J. & Reynolds, E. C. (2012). Comparison of quantitative light-induced fluorescence, digital photography and transverse microradiography for quantification of enamel remineralization. *Australian Dental Journal*, 57(3), 271-276.
- Craig, W. I., & Nguyen, T. T. R. (1984). Caffeine and theobromine levels in cocoa and caroh products. *Food Science*, 49, 302-303.
- Cury, J. A., & Tenuta, L. M. A. (2009). Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian Oral Research*, 1(23), 23-30.
- Cury, J. A., Tenuta, & L. M. (2008). How to maintain cariostatic flouride concentration in the oral environment. *Advences Dental Research*, 20(1), 13-6.
- Dahnhardt, J. E., Jaeggi, T., & Lussi, A. (2006). Treating open carious lesions in anxious children with ozone. A prospective controlled clinical study. *American Journal of Dentistry*, 19(5), 267-270.
- Darling, A. I. (1961). The selective attack of caries on the dental enamel. *Annals of the Royal Collage of Surgeon of England*, 29, 354-369.

- Davis, G. R., & Wong, F. S. (1996). X-ray microtomography of bones and teeth. *Physiological measurement*, 17(3), 121.
- De Buryn, H., & Buskes, H. (1988). Caries Preventive Effectiveness of Fluor Protector and Fluoride Lacquer, Duraphat under very cariogenic conditions. *International Journal of Oral Science*, 3, 118-120.
- De Josselin de Jong, E., Sundstrom, F., Westerling, H., Tranaus, S., Ten Bosch, J., & Angmar-Mánsson, B. (1995). A new method for in vivo quantification of chano initial enamel caries with laser fluorescence. *Caries Research*, 29(1), 2-7,
- De Souza, C. C., Cury, J. L. M., Coutinho, T. C. L, Da Silva, E. M. & Tostes, M (2014). Effect of different application frequencies of CPP-ACP and fluc dentifrice on demineralized enamel: a labrotory study. *American Journal of Dentistry*, 27(4), 215-219.
- Deery, C., & Toumba, K. J. (2008). *Diagnosis and prevention of dental caries*. (3th ed), Oxford University Press, 109-129.
- Delbem, A. C. & Cury, J. A. (2002). Effect of application time of APF and NaF gel on microhardness and fluoride uptake of in vitro enamel caries (Abstract). *American Journal of Dentistry*, 15(3), 169-172.
- Delbem, A. C., Bergamaschi, M., Rodrigues, E., Sasaki, K., T., Vieira, A. E., & Missel E., M. (2012), Anticaries effect of dentifrices with calcium citrate and sodium trimetaphosphate. *Journal of Applied Oral Science*, 20(1), 94-98.
- Delbem, A. C. B., Sasaki, K. T., Vieira, A. E. M., Rodrigues, E., Bergamaschi, M., Stock, S.R., & De Carlo, F. (2009). Comparison of methods for evaluating mineral loss: hardness versus synchrotron microcomputed tomography. *Caries Research*, 43(5), 359-365.
- Diamanti, I., Koletsi-Kounari, H., Mamai-Homata, E., Vougiouklakis, G. (2011). In vitro evaluation of fluoride and calcium sodium phosphosilicate toothpastes, on root dentine caries lesions. *Journal of Dentistry*, 39(9), 619-28.
- Dickinson, M. (2006). The teeth and their environment. In: Nanomechanics MANN chemistry and strucnare at the enamel surface Ed: Duckwortl RM. Monographs in Oral Science, 19,105-31.
- Dijkman, A., Huizinga, E., Ruben, J., & Arends. J. (1990). Remineralization of human enamel in situ after 3 months: the effect of not brushing versus the effect of an F dentifrice and an F-free dentifrice, *Caries Research*, 24, 263-6.
- Domejean, S., White, J. M., & Featherstone, J. D. (2011). Validation of the CDA CAMBRA caries risk assessment a six year retrospective study. *Journal of the California Dental Association*, 39(10), 709- 715.
- Dong, Z., Chang, J., Zhou, Y., & Lin, K. (2011). In vitro remineralization of human dental enamel by bioactive glasses. *Journal of Material Science*, 46, 1591-1596.

- Dualibe, S. A., Goncalves, A. G., & Ahid, F. J. (2007). Effect of a propolis extract on *Streptococcus mutans* counts in vivo. *Journal of Applied Oral Science*, 15, 420-3.
- Duckworth R. M. (2013) Pharmacokinetics in the oral cavity: fluoride and other active ingredients; in toothpastes. *Monograph in Oral Science*; 23,121–135.
- Duggal, M. S., & Curson, M. E. J. (2003). *Encyclopedia of food sciences, food technology and nutrition*. (2nd ed.). London: Academic Press Limited.
- Duggal, M. S., Nikolopoulou, A., & Tahmassebi, J. F. (2012). The additional effect of ozone in combination with adjunct remineralization products on inhibition of demineralization of the dental hard tissues in situ. *Journal of Dentistry*, 40(11), 934-940
- Duggal, M. S., Toumba, K. J., Amaechi, B. T., Kowash, M. B. & Higham, S. M. (2001). Enamel demineralization in situ with various frequencies of carbohydrate consumption with and without fluoride toothpaste. *Journal of Dental Research*, 80(8), 1721-1724.
- Earl, J. S., Leary, R. K., Muller, K. H., Langford, R. M., & Greenspan, D. C. (2011). Physical and chemical characterization of dentin surface following treatment with novamin technology. *Journal of Clinical Dentistry*, 22(3), 62-7.
- Earl, J. S., Topping, N., Elle, J., Langford, R. M., & Greenspan, D.C. (2011). Physical and chemical characterization of the surface layers formed on dentin following treatment with a fluoridated toothpaste containing NovaMin. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Weybridge, Surrey, UK. *Journal of Clinical Dentistry*, 22(3), 68-73.
- Eatherstone, J. D., & Mellberg, J. R., (1981). Relative rates of progress of artificial coriousiesions in bovine, ovine and human enamel. *Caries Research*, 1(15), 109-114.
- Edgar, W. M., & Higham, S. M. (1995). Role of saliva in caries models. *Advances in Dental Research*, 9, 235-8.
- Edmunds, D. H., Whittaker, D. K., & Green, R. M. (1988). Suitability of human, bovine, equine and ovine tooth enamel for studies of artificial bacterial carious lesions. *Caries Research*, 22, 327-336.
- Efeoğlu, N., Wood, D. J., & Efeoğlu, C. (2007). Thirty-five percent carbamide peroxide application causes in vitro demineralization of enamel. *Dental Materials*. 23.900-904.
- Efflandt, S. E., Magne, P., Douglas, W. H., & Francis, L. F. (2002). Interaction between bioactive glasses and human dentin. *Journal of Material Science of Medicine*, 13(6), 557-565.
- Ehrlich, H., Koutsoukos, P. G., Demadis, K. D., & Pokrovsky, O. S., (2008). Principles of demineralization: modern strategies for the isolation of organic frameworks: Part I. Common definitions and history. *Micron*, 39(8), 1062-1091.

- Elkassas, D., & Arafa, A. (2014). Remineralizing efficacy of different calcium- phosphate and fluoride based delivery vehicles on artificial caries like enamel lesions. *Journal of Dentistry*, 4(42), 466-474.
- Elliott J. C. (1997). Structure, crystal chemistry and density of enamel apatites. *Ciba Foundatin Symposium*, (205), 54-67.
- Elliott, J. C., Anderson P., Gao, X. I., Wong F. S. L., Davis, G. R., Dowker, S. E. P. (1994). Application of scanning microradiography and X-ray micro- tomography to studies of bones and teeth. *Journal of X-ray Science and Technology*, 4(2), 102-117.
- Ellwood, R., Fejerskov, O. and Kidd, E. A. M. (Editors) (2003). Clinical use of fluoride in dental caries. (First Edition). UK: *Blackwell Munksgaard*, 189-223.
- Elsayad, L I. (2011). Chemical analysis and surface morphology of enamel following ozone application with different concentrations and exposure times. *Journal of Advanced Research*, 2(2), 131-136.
- Elton, V., Cooper, L., Higham, S.M., Pender N. (2009). Validation of enamel erosion in vitro. *Journal of Dentistry*, 37(5), 336-341.
- Emilson, C. G. (1994). Potential efficacy of chlorhexidine against mutans streptococci and human dental caries. *Journal of Dental Research*, 73, 682-91.
- Ercan, E., Baglar, S., & Çolak, H. (2010). Topical fluoride application methods in dentistry. *Cumhuriyet Dental Journal*, 13(1), 27-33.
- Ergin, E., & Eden, E. (2015). Remineralization of enamel lesions with different agents. *Turkey Clinical Journal of Pediatric Dental-Special Topics*, 1(3), 57-64.
- Evcin, A. (2007). Biyo malzemelere giriş. *Afyon Kocatepe Üniversitesi*. <http://www.2.aku.edu.tr/~evcin/biomaterials/giris.pdf>. Son Erişim Tarihi: 20 Haziran 2020.
- Everett, E. T. (2011). Fluoride's Effects on the Formation of Teeth and Bones, and the Influence of Genetics. *Journal of Dental Research*, 90(5), 552-60,
- Farooq, I., Moheet, I. A., Imran, Z., Farooq, U. (2013). A review of novel dental carie preventive material: Casein phosphopeptide- amorphons ealciumn phosphate (CPp. ACP) complex. *King Sand University Journal of Dental Sciences*, 4, 47-51.
- Featherstone, J. D. (2000). The science and practice of caries prevention. *Journal of the American Dental Association*, 131(7), 887-899.
- Featherstone, J. D. (2004). The continuum of dental caries-evidence for a dynamic disease process. *Journal of Dental Research*, 83, 39-42.
- Featherstone, J. D. (1999). Prevention and reversal of dental caries: Role of low-level fluoride. *Community Dental Oral Epidemiology*, 27(1), 31-41.
- Featherstone, J. D. (2006). Caries prevention and reversal based on the caries balance. *Pediatric Dentistry*, 28(2), 128-132.

- Featherstone, J. D. (2008). Dental caries: a dynamic disease process. *Australian Dentistry Journal*, 53, 289-291.
- Featherstone, J. D., Adair, S. M., & Anderson, M. H. (2003). Caries management by risk assessment: consensus statement. *Journal of Californian Dental Association*, 31, 257-69.
- Featherstone, J. D., Glena, R., Shariati, M., Shields, C. P. (1990). Dependence of in vitro demineralization of apatite and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *Journal of Dental Research*, 69, 620-625.
- Fejerskov, O. (1997). Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25, 5-12.
- Fejerskov, O. (2004). Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Research*, 38, 182-91.
- Fejerskov, O., & Kidd, E. A. M. (2003). Clinical cariology and operative dentistry in the twenty-first century. In *Dental caries: the disease and its clinical management*. Fejerskov, O., Kidd, E. (Editors), Copenhagen, Denmark. *Blackwell Munksgaard*, 3-7.
- Fejerskov, O., & Thylstrup, A. (1994). Clinical and pathological features of dental caries. In *Textbook of Clinical Cariology*, (2nd Ed.), Munksgaard., 111-157.
- Feng, Y., Yin, W, Hu, D., Zhang, Y. P., Ellwood, R. P. & Pretty, I. A. (2007). Assessment of autofluorescence to detect the remineralization capabilities of sodium fluoride, monofluorophosphate and non-fluoride dentifrices. *Caries Research*, 41(5), 358-364.
- Ferreira, M. A., Latorre Mdo, R., Rodrigues, C. S., & Lima, K. C. (2005). Effect of regular fluoride gel application on incipient caries lesions. *Oral Health Preventive Dentistry*, 3(3), 141-149.
- Filippi, A. (1997). Ozone is the most effective disinfectant for dental treatment units: results after 8 years of comparison. *Ozone; Science and Engineering*, 19, 527.
- Fitzgerald, R. J., Jordan, H. V., & Archard, H. L. (1996). Dental caries in gnotobiotic rats infected with a variety of *Lactobacillus acidophilus*. *Archives of Oral Biology*, 11, 473-476.
- Forsback, A. P., Areva, S., & Salonen, J. I. (2004). Mineralization of dentin induced by treatment with bioactive glass S53P4 in-vitro. *Acta Odontologica Scandinavica*, 62(1), 14-20.
- Freire, I. R., Pessan, J. P., Amaral, J. G., Martinhon, C. C. R, Cunha, R. E., & Delbem, A. C. B. (2016). Anticaries effect of low-fluoride dentifrices with phosphates in children A randomized, controlled trial. *Journal of Dentistry*, 50, 37-42.
- Froum, S. J., Weinberg, M. A., Tarnow, D. (1998). Comparison of bioactive glass synthetic bone graft particles and open debridement in the treatment of human periodontal defects. A clinical study. *Journal of Periodontology*, 69, 698-709.

- Full, L. E., Dorothy McComb, B. D. (2001). Diagnosis of occlusal caries: Part I. recent diagnostic technologies. *Journal of the Canadian Dental Association*, 67(8), 459-63.
- Gaffar, A., Afflitto, J., & Nabi, N. (1997). Chemical agents for the control of plaque and plaque microflora. *European Journal of Oral Science*, 105, 502-507.
- Gandiz, K. and Çelenk, P. (2006). Evaluation of remineralization of enamel caries in vitro with electronic caries monitor. *Hacettepe Dentistry Faculty Test Magazine*, 4(30), 18-24.
- Garcia-Godoy, F., & Hicks, M. J. (2008). 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*, 139, 25-34.
- Geatherstone, J. D., Ten Cate, I. M., Shariati, M., & Arend, S. J. (1983). Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries Research*, 17(5), 385-391.
- Geesink, R.G., de Groot, K., & Klei C.P. (1988). Bonding of bone to apatite-coated implants. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 70(1), 17-22.
- Geiger, A. M., Gorelick, L., Gwinnett, A. J., & Benson, B. J. (1992). Reducing white spot lesions in orthodontic populations with fluoride rinsing. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 101(5), 403-407.
- George, K., & Stookey, M. S. D. (2008). The effect of saliva on dental caries. *JADA*, 139, 115-17.
- Gerould, C. H. (1945). Electron microscope study of the mechanism of a fluorine deposition in teeth. *Journal of Dental Research*, 24, 223-233.
- Ghajari, M. F, Torabzadeh, H., Safavi, N, Sohrabi, A., & Ardakani, F. F. (2014). Fluoride release from three glass ionomers after exposure to sodium fluoride and acidulated phosphate fluoride gels. *Dental Research Journal*, 11(5), 604-609.
- Girenes, G., & Ulusu, T. (2014). An in vitro evaluation of the efficacy of a novel photophoresis fluoride tray on remineralization. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(4), 327-334.
- Gjorgievska, E. S., & Nicholson, J. W. (2010). A preliminary study of enamel remineralization by dentifrices based on RECALDENT™ (CPP-ACP) and NOVAMIN® (calcium sodium phosphosilicate). *Acta Odontologica Latinoamericana*, 23(3), 234- 239.
- Gjorgievska, E. S., Nicholson, J. W., Slipper, I. J., & Stevanovic, M. M. (2013). Remineralization of demineralized enamel by toothpastes: a scanning electron microscopy, energy dispersive X-ray analysis, and three-dimensional stereomicrographic study. *Microscopy and Microanalysis*, 19(3), 587-595

- Gjorgievska, E. S., & Nicholson, J. W. (2010). A preliminary study of enamel remineralization by dentifrices based on Recaldent (CPP-ACP) and Novamin (calcium-sodium-phosphosilicate). *Acta Odontologica Latino-Americana*, 23(3), 234-239.
- Gmor, R., Giertsen, E., van der Veen, M. H., Josselin de Jong, E., Ten Cate, J. M., & Guggenheim, B. (2006). In vitro quantitative light-induced fluorescence to measure changes in enamel remineralization. *Clinical Oral Investigations*, 10(10), 187-195.
- Goepferd, S. J., & Olberding, P. (1989). The effect of sealing white spot lesions on lesion progression in vitro. *Pediatric Dentistry*, 11(1), 14-6.
- Gomer, I., Zakian, C., Salsone, S., Pinto, S. C., Taylor, A., Pretty, L. A. & Elwood, R. (2013). In vitro performance of different methods in detecting occlusal caries lesions. *Journal of Dentistry*, 41(2), 180-186.
- Gomez, J., Pretty, L. A., Santarpia III, R. P., Cantore, B., Rege, A., Petrou, L. & Ellwood, R. P. (2004). Quantitative light-induced fluorescence to measure enamel remineralization in vitro. *Caries Research*, 48(3), 223-227.
- Görken, F. N., Erdem, A. P., İkikarakayalı, G., & Sepet. E. (2013). Effects of nano-hydroxyapatite (u-HAP) toothpaste on enamel remineralization. *Journal of Faculty of Dentistry of Istanbul University*, 47(2), 81-88.
- Goswami, M., Saha, S., & Chaitra, T. R. (2012). Latest developments in non-floridated remineralizing technologies. *Journal of Indian Society Pedodontic Preventive Dentistry*, 1(30), 2-6.
- Goyal, C. R., Qaqish, J. O., Sharma, N.C., Warren, P. R., Cugini, M., & Thompson, M.C. (2005). Plaque removal efficacy of a novel tooth wipe. *Journal of Clinical Dentistry*, 16(2), 446.
- Grauwe, A., APS, J. K., & Martens, L. C., (2004). Early Childhood Caries (ECCY what's in a name? *European Journal of Pediatric Dentistry*, 5, 62-70.
- Griffin, S. O., Regnier, E., Griffin, P. M., & Huntley, V. (2007). Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *Journal of Dental Research*, 86(5), 410-415.
- Grondahl, H. J., & Hollender, L. (1986) The value of the radiologic examination in caries diagnosis. *Textbook of Cariology*, 235-248.
- Grootveld, M., Baysan, A., Sidiiqui, N., Sim, J, Silwood., C., & Lynch, E. (2004). History of the clinical applications of ozone. In E. Lynch (Editor), *Ozone: The Revolution in Dentistry*. London: Quintessence Publishing Co, 23-30.
- GSK. Novamin Technology Science. Available online: [https://www. Gskhealthpartner.com/en-gb/oral-health/brands/sensodyne/science/novamin/](https://www.Gskhealthpartner.com/en-gb/oral-health/brands/sensodyne/science/novamin/). Son Erişim Tarihi: 7 Haziran 2021.
- Guerrieri, A., Gaucher, C., Bonte, E. & Lasafargues, J. J. (2012). Minimal intervention dentistry: Part 4. Detection and diagnosis of initial caries lesions. *British Dental Journal*, 213(11), 551-7

- Gupta, G. & Mansi, B. (2012). Ozone therapy in periodontics. *Journal of Medicine and Life*, 5(1), 59-67.
- Hacıogulları, O., Ulusoy, N., & Er, F. (2015). Dentin asin sensitivity: Complete and treatment methods. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 25(1), 95-106.
- Haghighi, R., & Naderi, N. (2007). Comparison of calcium hydroxide and bioactive glass after direct pulp capping in primary teeth. *Journal of Dentistry*, 4(4), 155-159.
- Haikel, Y., Frank, R. M., Voegel, J. C. (1983). Scanning electron microscopy of the human enamel surface layer of incipient carious lesions. *Caries Research*, 17(1), 1-13.
- Haimovici, A., Lacatusu, S., Irjicianu, A., Joan, E. (1970). Ozone in endodontic therapy. *Stomatologia*, 17(4), 303-307.
- Hallgren, A., Oliveby, A., & Twetman, S. (1990). Salivary fluoride concentrations in children with glass ionomer cemented ortodontic appliances. *British Dental Journal*. 39-41.
- Hannig, M., & Hannig, C. (2012). Nanotechnology and its role in caries therapy. *Advances Dental Research*, 24, 53-57,
- Hannig, M., & Hannig, C. (2010). Nanomaterials in preventive dentistry. *Nature Technology*, 565-569.
- Harorh, A. (2014). Agez diy and chin radiology. Istanbul: *Nobel Tip Bookstores*, 205-303.
- Harris, N. O., & Garcia-Godoy, F. (2004). Primary preventive dentistry, (Sixth edition). New Jersey: Pearson Prentice Hall, 47-272.
- Harris, R., Nicoll, A.D., Adair, P.M., & Pine, C.M. (2004). Risk factors for dental caries in young children: A systematic review of the literature. *Community Denial Health*, 21, 71-85.
- Hassanein, O.E., & El-Brolossy, T. A. (2006). An investigation about the remineralization potential of bio-active glass on artificially carious enamel and dentin using Raman spectroscopy. *Egypt Journal of Solids*, 29, 69-80.
- Hatibovic-Kofman, S., El-Kassem, M., Inocencio, F, Selimović, M., & Raimundo, L. (2008). Evidence based effectiveness of pit and fissure sealants applied by students and padiatric dentistry after five years. *Acta Stonatologica Croatica*, 42(3), 218-228.
- Hayashi, Y., Ohara, N., Ganno, T., Yamaguchi, K., Nakamura, T., & Sato, M. (2007). Chewing chitosan containing gun effectively inhibit the rwth of cariogenic bacteria. *Archieves of Oral Biology*, 21(4), 290-4.
- Hayes, M. L., & Roberts, K. R. (1978) The breakdown of glucose, xylitol and other sugar alcohols by human dental plaque bacteria. *Archieves Oral Biology*, 23(6), 445-51.
- Hench, L. L., & West, J. K. (1996). Biological applications of bioactive glasses. *Life Chemistry Reports* 13, 187-241.

- Herkstreter, F. M., Noordmans, J., & Ten, B. (1996). Wave length 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*, 69, 1824-1827.
- Hicks, J., Garcia-Godoy, F., & Flaitz, C. (2004). Biological factors in dental caries enamel structure and caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(3), 203-214.
- Hicks, J., Garcia-Godoy, F., & Flaitz, C. (2004a). Biological factors in dental canes enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(2), 119-124.
- Hicks, M. J., & Flaitz, C. M. (2000). Enamel caries formation and lesion progression with a fluoride dentifrice and a calcium-phosphate containing fluoride dentifrice: a polarized light microscopic study. *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 67(1), 21-28.
- Hikita, K., Van Meerbeeka, B., De Muncka, J., Kedaa, T., Van Landuyta, K., Maidab, T. Lambrechtsa, P, & Peumans, M. (2007). Bonding effectiveness of adhesive luting agents to enamel and dentin. *Dental Materials*, 23(1), 71-80.
- Holmes, J. (2003a). Clinical reversal of occlusal pit and fissure caries using ozone. *Journal of Dental Research*, 82, 354.
- Holmes, J. (2003b). Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. *Gerodontology*, 20(2), 106-114.
- Horowitz, I. S. (1990). The water fluoridation and other systemic fluorides. *Journal of Dental Research*, 69, 760-764.
- Horuztepe, S. A., Ergin, E., & Gürgan, S. (2015). A new method of removing white point lesions, resin infiltration technique: case report. *Acta Odontologica Turcica*, 32(3), 153-157.
- Hu, J. C., Chun, Y. H., Al Hazzazzi, T., & Simmer, J. P. (2007). Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs*, 186(1), 78-85.
- Huang, S. B., Gao, S., & Yu, H., (2009) Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial coamel lesion in vitro. *Biomedical Materials*, 4, 034104.
- Huang, S., Gao, S., Cheng, I., & Yu, H. (2010). Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralization of initial enamel lesion in Vitro. *Journal of Dentistry*. 38, 811-819.
- Huang, S., Gao, L., Cheng, H. (2011). Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries Research*, 45, 460-468.
- Huang, T. T., Jones, A. S., He, L. H., Darendeliler, M. A., & Swain, M. V. (2007). Characterization of enamel white spot lesions using X-ray micro-tomography. *Journal of Dentistry*, 35(9), 732-743.

- Huth, K. C., Jakob, F. M., Saugel, B., Cappello, C., Paschos, E., Hollweck, R., Hickel, R., & Brand, K. (2006) Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *European Journal of Oral Science*, 114(5), 435-440.
- Huth, K. C., Paschos, E., Brand, K., & Hickel, R. (2005a). Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. A controlled prospective clinical study. *American Journal of Dentistry*, 18(4), 223-228.
- İlbars, T. Local Fluoride Applications in Preventive Dentistry; T. C. Ministry of Health, General Directorate of Treatment Services, Oral and Dental Health Department. URL: <http://saglik.gov.tr/TR/dosya/1-74957/h/yerel-florur-uygulamalari.pdf> Last accessed date: 13 November 2014.
- İnternet: American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). (2008). Policy on early childhood caries (ECC): classifications, consequences and preventive strategies, URL: http://www.aapd.org/media/policies_guidelines/p_eccclassifications.pdf Son Erişim Tarihi: 24 Haziran 2020.
- İnternet: American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). (2010-2011). Policy on early childhood caries (ECC): Unique challenges and treatment option. URL: http://www.aapd.org/media/policies_guidelines/p_eccuniquechallenges.pdf Son Erişim Tarihi: 25 Haziran 2020.
- İnternet: Huang, S., B., Gao, S., S. & Yu, H. (2009). Effect of Nano-Hydroxyapatite Concentration on Remineralization of Initial Enamel Lesion in Vitro. Biomedical Materials, Web: 4. <http://carifree.com/media/wysiwyg/downloads/Effectofnanohydroxyapatiteconcentrationonremineralizationofinitialenamellesioninvitro.pdf>. Accessed November 15, 2014. Son Erişim Tarihi: 20 Haziran 2021.
- İsmail, A. L. (1997). Clinical diagnosis of procasilatid carious lesions. *Comsenity Dental Epidemiology*, 25, 13-21.
- İsmail, A. L. (2004). Visual and visuo-tactile detection of dental canes. *Journal of Dental Research*, 83, 56.
- İsmail, A. L., & Sohn, W. (1999). A systematic review of choical diagnostic criteria of girl childhood caries. *Journal of Pediatric Dentistry*. 59(3), 171-91.
- Issa, A. I., Preston, K. P., Preston, A. J., Toumba, K. J., & Duggal, M. S. (2003). A study investigating the formation of artificial sub-surface enamel caries-like lesions in deciduous and permanent teeth in the presence and absence of fluoride. *Archives of Oral Biology*, 48(8), 567-571.
- İttahagarun, A., Cheung, Y. M., & King, N. M. (2010). The effect of nano- hydroxyapatite containing toothpaste on artificial enamel carious lesion progression: an in vitro pH cycling study. *Hong Kong Dental Journal*, 7, 61-66.
- İttahagarun, A., King, N. M. & Rana, R. (2007). Effects of child formula dentifrices on artificial caries like lesions using in vitro pH-cycling: preliminary results. *International Dental Journal*, 57(5), 307-313.

- Itthagarun, A., Verma, S., Lalloo, R., King, N. M., Wefel, J. S., & Nair, R. G. (2011). Effects of fluoridated milk on artificial enamel carious lesions: a pH cycling study. *Journal of Dentistry*, 39(12), 817-24.
- Iuima, Y., Takagi, I., & Rubeni Arrends, I. (1999). Remineralization of in vivo and in vitro Formed Enamel Lesions, *Caries Research*, 33, 206-213
- Iv, K.L., Zhang, J.X., Meng, X.C., & Li, X.Y. (2007). Renoneralization effect of the nano-HA toothpaste on artificial caries. In *Key Engineering Materials*. 330, 267-270.
- Jabbarifar, E., Razavi, M., & Ahmadi, N. (2007). Histopathological responses of dog's dental pulp o mineral trioxide aggregate, bioactive glass, formocresol, hydroxyapatite. *Dental Research Journal*, 4(2), 83-87.
- Jacobson, A. P. M., Map, M., Strang, R., & Stephen, K. W. (1991). Effect of low fluoride levels in de / remineralizing solutions of a pH-cycling model. *Caries Research*, 25, 2301.
- James, P. (2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of Dental Education*, 65, 896-905.
- Jardim, J. J., Pagot, M. A., & Maltz, M. (2008). Artificial enamel dental caries treated with different topical fluoride regimes: An in-situ study. *Journal of Dentistry*, 36(6), 396-401.
- Jenkins, G. N. (1999). Review of fluoride research since 1959. *Archieves of Oral Biology*, 44(12), 985-992.
- Jensen, M. E. (1999). Diet and dental caries. *Dental Clinics of North America*, 43(4), 615-633.
- Jeong, S. H., Lee, Y. E., Baek, H. J., Choi Y. H., Park Y. D., & Song, K. B. (2013). Comparison of remineralization effect of three topical fluoride regimens on enamel initial carious lesions. *Journal of Dentistry*, 38(2), 166-171.
- Jham, C., & Correia, A. (2010). The efficacy of novamin powered technology oravive and topexrenew, crest and prevident 5000 plus in preventing enamel demineralization and white spot lesion formation. University of Iowa, *Biomaterials*, 36(10), 145-146
- Jiroušek, O. (2012). Nanoindentation of human trabecular bone tissue mechanical properties compared to standard engineering test methods. In *Nanoindentation in Materials Science*, 259-284.
- Johansson, E., Claesson, R., van Dijken, J. W. (2009). Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species. *Journal of Dentistry*, 37(6), 449-453.
- Johansson, E., van Dijken, J. W. V., Karlsson, L. & Andersson-Wenckert, I. (2014). Treatment effect of ozone and fluoride varnish application on occlusal caries in primary molars: a 12-month study. *Clinical Oral Investigations*, 18(7), 1785-1792.

- Jones, R. S., Darling, C. L., Featherstone, J. D., & Fried D. (2006). Imaging artificial caries on the occlusal surfaces with polarization-sensitive optical coherence tomography. *Caries Research*, 40(2), 81-89.
- Kagihara, L.E., Niederhauser, V.P., & Stark, M. (2009). Assessment, management, and prevention of early childhood caries. *Journal of American Academical Nurse Practices*, 21(1), 1-10.
- Kamburoğlu, K., Barenboim, S. F., Aritürk, T., & Kaffe, I. (2008). Quantitative measurements obtained by micro-computed tomography and confocal laser scanning microscopy. *Dentomaxillofacial Radiology*, 37, 385-391.
- Kang, H., Jiao, J. J., Lee, C., Le, M. H., Darling, C. L. & Fried, D. (2010). Nondestructive assessment of early tooth demineralization using cross-polarization optical coherence tomography. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 16(4), 870-876.
- Kargul, B., Ozcan, M., Peker, S., Nakamoto, T., Simmons, W.B., & Falster, A. U. (2012). Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: A pilot study. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 10, 275-82.
- Kay, M. I., Young, R. A., & Posner, A. S. (1964). Crystal structure of hydroxyapatite, *Nature*. 204, 1050-1052.
- Kazancioğlu, H. O., Kürklü, E., & Ezirganlı, S. (2014). Effects of ozone therapy on pam swelling, and trismus following third molar surgery. *International Journal of Ura and Maxillofacial Surgery*, 43(5), 644-648.
- Keles, K. (2010). Investigation of bracket bonding strength after remineralization of white lesions on enamel surface with “CPP-ACP”: In vitro study. (Ph.D. Thesis), *Çukurova University Institute of Health Sciences, Adana*, 2-13.
- Kenji, A. (1997). Re-examination of acute toxicity of fluoride. *Journal of Dentistry*, 30, 89-104.
- Keskin, G., & Güler, Ç. (2013). Casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate in dentistry. *Atatürk Üniversitesi Dişçilik Fakültesi Dergisi*, 23(1), 261-268.
- Keyes P. H. (1944). A method of recording and scoring gross carious lesions in the molar teeth of Syrian hamsters. *Journal of Dental Research*. 23, 439-444.
- Khosla, E., Kuriakose, S. & Suderasen, C. (2014). Surface micromorphological changes of glass ionomer following application of 1.23% acidulated phosphate fluoride: a scanning electron microscope study. *Indian Journal of Dental Research*, 25(4), 493-498.
- Khunkar, S.J., Utaka, S., Hariri, I., Sadr, A., Ikeda, M., Nakashima, S., Nikaido, T. & Tagam, J. (2015). Formation and characterization of hypermineralized zone beneath dentine lesion body induced by topical fluoride in-vitro. *Archives of Oral Biology*, 60(4), 574-581.

- Kidd, E. A. (1984). The diagnosis and management of the 'early' carious lesion in permanent teeth. *Dental Update*, 11(2), 69-70.
- Kidd, E. A. M. & Bechal, S. J. (1997). *Essentials of dental caries*. (Second edition). London: Oxford Express, 20-120.
- Kidd, E. A. M., & Fejerskov, O. (2004). What constitutes dental caries? histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. *Dental Research*, 83, 35-8.
- Kidd, E. A. M., Mejare, I., & Nyvad, B. (2003). Clinical and radiographical diagnosis, dental caries: The disease and its clinical management. O, Fejerskov, E. Kidd (Editors), *Blackwell: Munksgaard*, 36-96.
- King, N. M., Itthagarun, A., & Cheung, M. (2006) Remineralization by nanohydroxyapatite- containing dentifrice: A pH cycling study using slurry. *Journal of Dental Research*, 85, 43-46.
- Kırzioğlu, Z., & Ozkul, O. S. (2014). Alternative materials used to prevent dental caries. *Ataturk University Dentist Faculty Journal*, 9, 104-112.
- Knezevic, A., Tarle, Z., Mandic, V. N., Prskalo, K., Panduric, V., & Jankovic, B. (2007) Primary fissure carious lesion reversal using ozone. *Acta Stomatologica Croatia*, 41, 31-38.
- Ko, H. Y., Kang, S. M., Kim, H. E., Kwon, H. K. & Kim, B. I. (2014). Validation of quantitative light-induced fluorescence-digital (QLF-D) for the detection of approximal caries in vitro. *Journal of Dentistry*, 43(5), 568-575.
- Koch, G. & Poulsen, S. (2012). *Clinical approach in pediatric dentistry*. (Trans: G. Aren), Istanbul: Media Publishing Group, 101-111.
- Koçyiğit, C., & Özalp, N. (2015). *Evaluation of fluoride in the remineralization of initial enamel lesions*. (Doctoral Thesis), Ankara University, Ankara.
- Kolmakow, S., Honkala, E., Kuzmina, E. M., Borovsky, E. V., & Vasina, S. A. (1991). Effect of the paste of nanohydroxyapatite-free activity. Effect of the mineralizing agent on the permanent teeth. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 5, 179-187.
- Kolmakow, S., Kuzmina, E.M., Smirnova, T.A., Honkala, E., & Borovsky, E.V. (1990). Mineralizing agents in caries prevention: a review of the effects of Remodent. *Journal of Pediatric Dentistry*, 14, 231-234.
- Koray, F. (1981a). Diş çürükleri. *İstanbul: Altın Matbaacılık*, 3, 196-202.
- Korkmaz, H., & Küçükolbaşı, H. (2013). Ozone applications in dentistry. *Journal of Atatürk University Faculty of Dentistry*, 7(7), 125-134.
- Korkmaz, Y. N., Büyük, S. K., & Yağcı, A. (2014). White point lesions, diagnostic methods and quantitative light-effect fluorescence (QLF) with orthodontic treatment. *Journal of Atatürk University Faculty of Dentistry*, 1311(9), 146-153.

- Korkut, B., Tağtekin, D. A., & Yanıkoğlu, F. Ç. (2011). Early diagnosis of dental caries and new methods of diagnosis: QLF, Diagnodent, electrical conductivity and ultrasonic system. *Journal of Ege University Faculty of Dentistry*, 32(2), 55-67.
- Kotsanos, N., & Darling, A. I. (1991). Influence of post-eruptive age of enamel on its susceptibility to artificial caries. *Caries Research*, 25(4), 241-250.
- Kronenberg, O., Lussi, A., & Ruf, S. (2009). Preventive effect of ozone on the development of white spot lesions during multibracket appliance therapy. *The Angle Orthodontist*, 79(1), 64-69.
- Kucuk, E. B., Malkoc, S., & Demir, A. (2016). Microcomputed tomography evaluation of white spot lesion remineralization with various procedures. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(3), 483-490.
- Küçükeşmen, C., & Sönmez, H. (2008). Evaluation of the effects of fluoride on human body and teeth in dentistry. *S.D.U. Tıp Fakültesi Dergisi*, 15(3), 43-53.
- Kudiyirickal, M.G., & Ivancakova, R. (2008). Early enamel lesion part I. Classification and detection. *Acta Medica*, 51(3), 145-149.
- Kühnisch, J., K. R., Ekstrand, K. R., Pretty, I. A., Twetman, S., van Loveren, Gizani, S., & Spyridonos Loizidou, M. (2016). Best clinical practice guidance for management of early caries lesions in children and young adults; an EAPD policy document. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 17(1), 3-12.
- Kul, S. (2011). Determining the sample width in clinical trials. *Gaziantep University Medical Faculty Journal*, 11, 129-132.
- Kulan, M., & Ulukapı, I. (2011). Bioactive glasses in dentistry. *Istanbul Üniversitesi Faculty of Dentistry Journal*, 45(1), 65-70.
- Kumar, A., Bhagawati, S., Tyagi, P. & Kumar, P. (2015). Current interpretations and scientific rationale of the ozone usage in dentistry: A systematic review of literature. *European Journal of General Dentistry*, 3(3), 175-180.
- Kumar, C. (2009). Nanoscale bioactive silicate glasses in biomedical applications in: *Nanostructured oxides*. Wiley-VCH, 203-216.
- Kumar, G. S. (2014). Enamel. In G. S. Bhaskar (Editor), *Orban's oral histology & embryology*. (13th ed.), Elsevier Health Sciences, 50-93.
- Kumar, V. L., Thagarun, A., & King, N. M. (2008). The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of artificial caries-like lesions: an in vitro study. *Australian Dental Journal*, 53(1), 34-40.
- Kunzel, W. (1993). Systemic use of fluoride-other methods: salt, sugar, milk, etc. *Caries Research*, 27, 16-22.
- Larsen, M. J., Pearce, E. I. (2003). Saturation of human saliva with respect to calcium salts. *Archives Oral Biology*, 48(4), 317-322.

- LaTorre, G. (2010) A randomized controlled clinical study evaluating the efficacy of two desensitizing dentifrices. *Journal of Clinical Dentistry*, 21(3), 82-7.
- Lee, B., Kang, S., Wang, Y., Lin, F., & Lin, C. (2007). In vitro study of dentinal tubule occlusion with sol-gel DP-bioglass for treatment of dentin hypersensitivity. *Material Journal*, 2(61), 52-61.
- LEE, Y. (2013). Diagnosis and Prevention Strategies for Dental Caries. *Journal of Lifescde Medicine*, 3 (2), 107-109.
- Lee, Y. E., Baek, H. J., Choi, Y. H., Jeong, S. H., Park, Y. D. & Song, K. B. (2013). Comparison of remineralization effect of three topical fluoride regimens on enamel initial carious lesions. *Journal of Dentistry*, 38(2), 166-171.
- Leeds, A. R. (1880). Lines of discovery in the history of ozone. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1(3), 363-391.
- Lenander-Lumikari M., & Loimaranta, V. (2000). Saliva and dental caries. *Advances in Dental Research*, 14, 40-47.
- Leus, A., Zhardetsky, A. L., Zhugina, I. F., Novikova, V. V., Rusak, A. S., & Shchur, N. I. (2011). Medical efficacy of the ROCS toothpastes in improving oral health of school children. *Scientific Articles*, 1-6.
- Leverett, D. H., Featherstone, J. D., & Proskin, H. M. (1993). Caries risk assessment by a crosssectional discrimination model. *Journal of Dental Research*, 72(2), 529-37.
- Li, X. (2014). The remineralisation of enamel: a review of the literature. *Journal of Dentistry*, 42, 12-20. DOI: 10.1016/S0300-5712(14)50003-6.
- Li, Y., & Wang, W. (2002). Predicting caries in permanent teeth from caries in primary teeth: an eight-year cohort study. *Journal of Dental Research*, 81, 561-566.
- Lil Pan, H, Tao, J., Xu, X., Mao, C., Gu, X., & Tang, R. (2008). Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks. *Journal of Materials Dentistry*, 18, 40794084.
- Litkowski, L. J., Hack, G. D. I., Sheaffer, H. B., & Greenspan, D. C. (1997). Occlusion of dentin tubules by 45s5 bioglass. In, Bioceramics 10, Proceedings of the 10th International Symposium on Ceramics in Medicine, Paris, France, *Journal of Clinical Dentistry*, 13(7), 46-47.
- Lix Wang, J., Joiner, A., & Chang, I. (2014). The remineralization of enamel: A review of literature. *Journal of Dentistry*, 42(1), 12-20.
- Lo, E. C. M., Zhi, O. H., & Itthagarun, A. (2010). Comparing two quantitative methods for studying remineralization of artificial caries. *Journal of Dentistry*, 38(4), 352-359.
- Loesche, W. J. (1986). Role of Streptococcus mutans in human dental decay. *Microbiol ogy Review*, 50(4), 353-380.

- Loncar, B., Mravak Stipetic, M., Matosevic, D., & Tarle, Z. (2009). Ozone application in dentistry. *Archives of Medical Research*, 40(2), 136-137.
- Longbottom, C., & Huysmans, M. C. D. N. J. M. (2004). Electrical Measurements for use in caries clinical trials. *Journal of Dental Research*, 83, 76-79.
- Longbottom, C., Ekstrandb, K., Zeroc, D., Kambarad, M. (2009). Novel preventive treatment options. *Monographs in Oral Science*, 21, 156-63.
- Longbottom, C., Huysmans, M. C., Pitts, N. B., Los, P., & Bruce, P. G. (1996). Detection of dental decay and its extent using a.c. impedance spectroscopy. *Nature Medicine*, 2, 235-7.
- Lu, K. L., Zhang, I. X., Meng, X. C., & Li, X. Y. (2007). Remineralization effect of the nano-HA toothpaste on artificial caries. *Key Engineering Materials*, 330-332, 267-70.
- Lussi, A., Hibst, R., & Paulus, R. (2004). DIAGNOdent: An optical method for caries detection. *Journal of Dentistry*, 32, 80-3.
- Lussi, A., Imwinkelried, S., Pitts, N., Longbottom, C. & Reich, E., (1999) Performance and reproducibility of a laSCT fluorescence system for detection of occlusal caries in vitro. *Caries Res*, 33, 261-6.
- Lussi, A., Kohler, N., Zero, D., Schaffner, M., & Megert, B. (2000). A comparison of the erosive potential of different beverages in primary and permanent teeth using an in vitro model. *European Journal of Oral Science*, 108(2), 110-4.
- Lussi A, Megert, B., Longbottom, C., Reich, E., & Francescut, P. (2001) Clinical performance of a laser fluorescence device for detection of occlusal caries lesions. *Eur Journal of Oral Science*, 109(1), 14-19,
- Lynch, E. (2004a). The revolution in dentistry 1st edition. London: Quintessence Publishing Co. Ltd. 54-59.
- Lynch, E., Baysan, A. (2001) Reversal of primary root caries using a dentifrice with a high fluoride content. *Caries Research*, 35(1), 60-64.
- Lynch, H., & Milgrom, P. (2003). Xylitol and dental caries: an overview for clinicians. *Journal of Californian Dental Association*, 31(3), 205-9.
- Lynch, R. I. M., Smith, S. R. (2012). Remineralization agents new and effective or Just marketing hype? *Advance Dental Research*, 24(2), 63-67.
- Lynch, R. J. M. (2004). Calcium glycerophosphate and caries a review of the literature. *International Dental Journal*, 54(5), 310-314.
- Lynch, R. J. M., & Ten Cate, J. M. (2006). The effect of lesion characteristics at baseline on subsequent de- and remineralization behavior. *Caries Research*, 40(6), 530-535.
- Lynch, R. J. M., Ten Cate, J. M. (2006). Effect of calcium demineralization in an in vitro biofilm model. *Caries Research*, 40(2), 142-147.

- Macedo, N., Matudo, F., Macedo, L., Gonzales, M., Ouchi, S., & Carvalho, Y. (2004). Bone defect regeneration with bioactive glass implantation in rats. *Journal of Applied Oral Science*, 12(2), 137-43.
- Madan, N., Madan, N., Sharma, V., & Pardal, D. (2011). Tooth remineralization using bio active glass-a novel approach. *Journal of Academic Advance Dental Research*, 2(2), 45.
- Magne, P. (2007). Efficient 3D finite element analysis of dental restorative procedures using micro-CT data. *Dental Materials*, 23, 539-548.
- Maheswari, S. U., Raja, J., Kumar, A. & Seelan, R. G. (2015). Caries management by risk assessment: A review on current strategies for caries prevention and management. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(2), 320-324.
- Mainwaring, P. J., & Naylor, M. N. (1982). A four-year clinical study to determine the caries-inhibiting effect of calcium glycerophosphate and sodium fluoride in calcium carbonate base dentifrices containing sodium monofluorophosphate. *Caries Res*, 17(3), 267-76.
- Makinen, K. K. (2010). Sugar alcohols, caries incidence and remineralization of caries lesions a literature review. *International Journal of Dentistry*, 24(3), 1-23.
- Malkoc, M. A. (2010). Investigation of air bubbles, solubility, water absorption and compression resistance after polymerization in snappy cements. (Doctorate Completion Test), *Selcuk University*, Konya.
- Manchery, N., John, J., Nagappan, N., Subbiah, G. K., & Premnath, P. (2019). Remineralization potential of dentifrice containing nano-hydroxyapatite on artificial carious lesions of enamel: A comparative *in vitro* study. *Dental Research Journal*, 16, 310-317.
- Marcucci M. C., Ferres, P., Viaguera, C. G., Bankovav, F., De Castro, S. L., Dantas, A. P., Valente, P., & Paulino, N. (2013). Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities, *Journal of Pharmacology*, 74, 105-112.
- Margeas, R. (2006) Remineralization with a uciue delivery system. In H.C. Margolis, Y. P. Zhang, C. Y. Lee, R. L. Kent, I. C. Moreno. (1999). Dentistry Kinetes of erianvel demineralization in viaro. *Journal of Dental Research*, 78(3), 1326-35.
- Margolis, H. C., & Moreno, E. C. (1990) Physicochemical perspectives on the cariostatic mechanisms of systemic and topical fluorides. *Journal of Dental Research*, 69, 606-613.
- Margolis, H. C., Varughese, K., & Moreno, E. C. (1982). Effect of fluoride on crystal growth of calcium apatites in the presence of a salivary inhibitor. *Calcified Tissue International*, 34,33-40.
- Marinho, V. C. C., Higgins, J. P. T., Logan, S., & Sheiham, A. (2007a). Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD002284.

- Marinho, V. C. C., Higgins, J. P. T., Logan, S., & Sheiham, A. (2007b). Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD002279.
- Marinho, V. C., Higgins, J. P., Logan, S. & Sheiham, A. (2002). Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 6(2), 1-50.
- Mathew, A., Reddy, N. V., Sugumaran, D., Peter, J., Shameer, M., & Dauravu, L.M. (2013). Acquired acid resistance of human enamel treated with laser (Er: YAG laser and Co2 laser) and acidulated phosphate fluoride treatment: An in vitro atomic emission spectrometry analysis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4(2), 170.
- Mazzaqui, S. A., Burrow, M. F., Tyas M. J., Dashper, S. G., Eakins, D., & Reynolds, E. C. (2003). Incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass-ionomer cement. *Journal of Dental Research*, 82, 914-8.
- Mcclure, F. J. (1970). Water fluoridation. The Search and the Victory, National Institute of Dental Research Bethesda, Maryland. Library of Congress Catalog, 75, 604642.75-82.
- McDonald, R. E., Avery, D. R., & Stookey, G. (2000). Dentistry for the child and adolescent. (3rd ed.). Mosby Inc, St. Louis, 209-246.
- McMullan, D. (1995). Scanning electron microscopy 1928-1965. *The Journal of Scanning Microscopies*, 17(3), 175-185.
- Megighiam, G. D., Bertolini, L., De Pieri, A., & Lynch, E. (2003a). In-vivo treatment of occlusal caries with ozone. *Journal of Dental Research*, 82, C535.
- Megighiam, G. D., Bertolini, L., DePieri, A., & Lynch, E. (2003b). In vivo treatment of occlusal caries with ozone: One- and two-months' effect with light-induced fluorescence (QLF) as diagnostic methods. *Journal of Dental Research*, 82, B354.
- Mehta, A. B., Kumari, V., Jose, R., & Izadikhah, V. (2014). Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: An in-vitro pH-cycling study. *Journal of Conservative Dentistry*, 17(1), 3-7.
- Mehta, R., Nandlal, B. & Prashanth, S. (2013). Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride on artificial enamel white spot lesion: an in vitro light fluorescence study. *Indian Journal of Dental Research*, 24(6), 681-689.
- Mei, M. L., Li, Q. I. L., Chu, C. H., Lo, E. C., & Samaranayake, L. P. (2013). Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobiology*, 26(12), 4.
- Mellberg, J. R., & Chomicki, W. G. (1998) Fluoride uptake by artificial caries lesions from fluoride dentifrices in vivo. *Journal of Dental Research*, 62(5), 540-542.

- Mellberg, J. R., Ripa, L. W., & Leske, G. S. (1983). Formation of dental caries. In J. R. Mellberg, L. W. Ripa, & G. S. Leske, (Editors), *Fluoride in preventive dentistry*. (1th ed.), Chicago: Quintessence Pub Co, 15-41.
- Meyer-Lueckel, H., & Paris, S. (2008). Progression of artificial enamel caries lesions after infiltration with experimental light curing resins. *Caries Research*; 42, 117-124.
- Miake, Y., Saeki, Y., Takahashi, M., & Yanagisava, T. (2003). Remineralization effects of xylitol on demineralized enamel. *Journal of Electron Microscopy*, 52(5), 471- 476.
- Millar, B. J., & Hodson, N. (2007). Assessment of the safety of two ozone delivery devices. *Journal of Dentistry*, 35(7), 195-200.
- Milleman, J. L., Milleman, K. R., Clark, C. E., Mongiello, K. A., Simonton, T. C., & Proskin, H. M. (2012). NUPRO sensodyne prophylaxis paste with NovaMin for the treatment of dentine hypersensitivity: a 4-week clinical study, *American Journal of Dentistry*, 25(5), 262-268.
- Moriyama, C. M., Rodrigues, J. A., Lussi, A., & Diniz, M. B. (2014). Effectiveness of fluorescence-based methods to detect in situ demineralization and remineralization on smooth surfaces. *Caries Research*, 48(6), 507-514.
- Morton, E. J., Webb, S., Bateman, J. E., Clarke, L. J., & Shelton, C. G. (1990), Three-dimensional x-ray microtomography for medical and biological applications. *Phys Medical Biology*, 35(7), 805-820.
- Mount, G. J. (2005). Defining, classifying, and placing incipient caries lesions in perspective. *Dentistry of Clinical North America*, 49, 701-723.
- Moura, J. S., Rodriguez, L. K. A., Del Bel Cury, A. A., Lima, E. M. C. X., & Garcia, R. M. C. (2004). Influence of storage solution on enamel demineralization submitted to pH cycling. *Journal of Applied Oral Science*, 12(3), 205-208.
- Mousavinasab, S. M., & Meyers, I. (2009). Fluoride release by glass ionomer cements, compomer and giomer. *Dental Research Journal*, 6(2), 75-81.
- Murdoch-Kinch, C. A., & McLean, M. E. (2003). Minimally invasive dentistry. *The Journal of American Dental Association*, 134(1), 87-95.
- Muzarelli, K., Tarsi, R., Flippini, O., Giovaneitie, B., Iagini, G., & Varaldo, P. E. (1990). Antimicrobial properties of N carboxybutyl chitosan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 34 2019-23.
- Nagayoshi, M., Fukuizumi, T., Kitamura, C., Yano, J., Terashita, M., & Nishihara T. (2004). Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral Microbiology and Immunology*, 19(4), 240-246.
- Nagayoshi, M., Kitamura, C., Fukuizumi, T., Nishihara, T., Terashita, M. (2004b). Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *Journal of Endodontics*, 30(11), 778-781.

- Najibfard, K., Ramalingam, K., & Chedifu, L. (2004). Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *Journal of Clinical Dentistry*, 22, 139-143.
- Najibfard, K., Ramalingam, K., Chedjieu, I., & Amaechi, B. T. (2011). Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *Journal of Clinical Dentistry*, 22(5), 1-5.
- Nakashima, S., Yoshie, M., Sano, H., & Bahar, A. (2009). Effect of a test dentifrice containing nano-sized calcium carbonate on remineralization of enamel lesions in vitro. *Journal of Oral Science*, 51(1), 69-77.
- Nalbantgil, D., Öztoprak, M. O., Çakan, D. G., Bozkurt, K., & Arun, T. (2013). Prevention of demineralization around orthodontic brackets using two different fluoride varnishes. *European Journal of Dentistry*, 7(1), 41-47.
- Nanci A. (2007). Enamel composition, formation and structure, ten cate's oral histology development structure and function. *Elsevier Health Science*, 141-190.
- Naumova, E. A., Gaengler, P., Zimmer, S., & Arnold, W. H. (2010). Influence of individual saliva secretion on fluoride bioavailability. *Open Dental Journal*, 27, 185-190.
- Naumova, E. A., Sandulescu, T., Bochnig, C., Gaengler, P., Zimmer, S., & Arnold, W.H. (2012). Kinetics of fluoride bioavailability in supernatant saliva and salivary sediment, *Archives Oral Biology*, 57, 870-876.
- Neto, F. C. R., Maeda, F. A., Turssi, C. P., & Serra, M. C. (2009). Potential agents to control enamel caries-like lesions. *Journal of dentistry*. 37(10), 786-90.
- Neves, A. A., Coutinho, E., Cardoso, M. V., Jaecques, S. V., & Van Meerbeek, B. (2010). Micro-CT based quantitative evaluation of caries excavation. *Dental Materials*, 26(5), 579-588.
- Newburn, E. (1989). *Cariology*. (3rd ed.), Quintessence Publishing Co, New York, 110-180.
- Newburn, E. (1989). Current concepts of caries etiology. In E. Newburn (Editor), *Cariology*, (3th ed.), U.S.A: Quintessence Publishing Co, 29-63.
- Ngaotheppitak, P., Darling, C. L. & Fried, D. (2005). Measurement of the severity of natural smooth surface (interproximal) caries lesions with polarization sensitive optical coherence tomography. *Lasers in Surgery and Medicine*, 37(1), 78-88.
- Nicolodi, L., Sjölander, E., & Olsson, K. (2004). *Biocompatible ceramics-an overview of applications and novel materials*. KTH. Course 2B1750- Smart Electronic Materials.
- Nogales, C.G., Ferrari, P.H., Kantorovich, E.O., & Lage-Marques, J. L. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(4), 75-84
- Nyvad, B. (2004). Diagnosis versus detection of caries. *Caries Research*, 38(3), 192-198.

- O'Reilly, M. M., & Featherstone, J. D. B. (1987). Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: an in vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 92(1), 33-40.
- Ogaard, B. (1990). Effects of fluoride on caries development and progression in vivo. *Journal of Dental Research*, 69, 813-819.
- Oggard, B. (2001). CaF₂ Formation: Cariostatic properties and factors of enhancing the effect. *Caries Research*, 35(1), 40-44.
- Oguntebi, B., Clark, A., & Wilson, J. (1993). Pulp capping with bioglass and autologous demineralized dentin in miniature swine. *Journal of Dental Research*, 72, 484-9.
- Oin, M., Li, J., Zhang, S., & Ma, W. (2008). Risk factors for severe early childhood caries in children younger than 4 years old in Beijing, China. *Pediatric Dentistry*, 30(2), 122-128.
- Oizumi, M., Suzuki, T., Uchida, M., & Furuya, J., (1998) Okamoto Y. In vitro testing of a denture cleaning method using ozone. *Journal of Medical Dental Science*, 45(2), 135-139.
- Oliviera, G. M. S., Ritter, A. V., Heymann, H. O., Donovan, T., Brock, G., & Wright, T. (2014). Remineralization effect of CPP-ACP and fluoride for white spot lesions in vitro. *Journal of Dentistry* URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2014.09.004>.
- Onuma, K., Yamagishi, K., & Oyane, A. (2005). Nucleation and growth of hydroxyapatite nanocrystals for nondestructive repair of early caries lesions. *Journal of Crar Growth*, 282(1-2), 199-207.
- Oshiro, M., Yamaguchi, K., Takamizawa, T., Enage, H., Watanabe, T., Irokawa, A., Ando, S., & Miyazaki, M. (2007). Effect of CPP-ACP paste on tooth mineralization, an FE-SEM study. *Journal of Oral Science*, 49(2), 115-120.
- Oura, K., Lifshits, V., Saranin, A., Zotov, A., & Katayama, M. (2013). *Surface science: An introduction*. Springer Science & Business Media.
- Özalp S., & Tulunoğlu, O. (2014). SEM-EDX analysis of brushing abrasion of chitosan and propolis based toothpastes on sound and artificial carious primary enamel surfaces *Journal of Pediatric Dentistry*, 24, 349-357.
- Özdaş. D. Ö. (2014). Update, preventive applications in pediatric dentistry. *Selcuk Dental Journal*, 2(1), 84-91.
- Özler, M., Öter, Ş., & Korkmaz, A. (2009) The use of ozone gas for medical purposes. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 8(1), 69-74.
- Palaniswamy, U. K., Prashar, N., Kaushik, M., Lakkam, S. R., Arya, S., & Pebbeti, S. (2016). A comparative evaluation of remineralizing ability of bioactive glass and amorphous calcium phosphate casein phosphopeptide on early enamel lesion. *Dental Research*, 13, 297.

- Palti, D. G., Machado, M. A. A. M., da Silva, S. M. B., Abdo, R. C. C., & Lima, J. E. O. (2008). Evaluation of superficial microhardness in dental enamel with different eruptive ages. *Brazilian Oral Research*, 22(4), 311-315.
- Paris, S., Meyer-Lueckel, H., Colfen, H., & Kielbassa, A. M. (2007). Resin infiltration of artificial enamel caries lesions with experimental light curing resins. *Dental Materials*, 26, 582-588.
- Parkinson, C. R., & Willson, R. J. (2011). A comparative in vitro study investigating the occlusio and mineralization properties of commercial toothpastes in a four-day dentin disc model. *Journal of Clinical Dentistry*, 22(3), 74-81.
- Peng, E. E., Boelho, M. G., & Mailinna, I. P. (2012). Sitver compousds used in sdenitiste for ares managesent: A review. *Journal of Dentistry*, 40, 531-534.
- Peters, O., Laib, A., Ruegsegger, P., & Barbakow, F. (2000). Three dimensionet analysis of root canal geometry by high-resolution computed tomograpy. *Journal of Dental Research*, 79, 1405-1409.
- Petersen, P. E., & Lennon, M. A. (2004). Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: The WHO approach. *Community Dental Oral Epidemiology*, 32, 319-21.
- Petersen, P. E., & Ogawa, H. (2016). Prevention of dental caries through the use of fluoride – The WHO approach. *Community Dental Health*, 33, 66-68.
- Petersson, L. G. (1993). Fluoride mouthrinses and fluoride varnishes. *Caries Research*, 27, 35- 42.
- Petri, D. F., Donega, J., Benassi, A. M., & Bocangel, J. A. (2007). Preliminary study on chitosan modified glass ionomer restoratives. *Dental Materials*, 23, 1004-1010.
- Piesco, N. P., & Simmelink, J. (2001). Histology of enamel in oral development and histology. J. Avery (Editor), (3th ed.), 153-171.
- Pirlips, M. I., Darr, J. A., Luklinska, Z. B., & Rehman, L. (2005). Synthesis and characterization of nano-biomaterials with potential osteological applications *Journal of Materials in Medicine*, 16(29), 115-9.
- Pitts, N. B. (1997). Diagnostic tools and measurements - impact on appropriate care. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 25(1), 24-35.
- Pitts, N. B. (2004a). Are we ready to move from operative to non-operative preventive treatment of dental caries in clinical practice? *Caries Research*, 38, 294-304.
- Pitts, N. B. (2004b). Modern concepts of caries measurement. *Journal of Dental Research*, 83, C43-47.
- Pollard, M. A. (1995). Potential cariogenicity of starches and fruits as assessed by the plaque-sampling method and an intraoral cariogenicity test. *Caries Research*. 29(1), 68-74.

- Polydorou, O., Pelz, K. & Hahn P. (2006). Antibacterial effect of an ozone device and its comparison with two dentin-bonding systems. *European Journal of Oral Sciences*, 114(4), 349-353.
- Poskus, L. T., Placido, E., & Capel Cardoso, C. E. (2004). Influence of placement techniques on Vickers and Knoop hardness of class II composite resin restoration. *Dental Materials*, 20(8), 726-732.
- Posner, A.S., & Perloff, A. (1957). Apatites deficient in divalent cations. *Journal of Research National Bureau of Standards*, 58, 279-286.
- Preston, A. J. (2010). Dentifrices-an update. *Medicina Oral Patologia Oral Cirugia Bucal*, 15(6), 976-982.
- Pretty, I. A. & Maupome, G. (2004). A closer look at diagnosis in clinical dental practice. Part 1. Reliability, validity, specificity and sensitivity of diagnostic procedures. *Journal of the Canadian Dental Association*, 70(4), 251-255.
- Pretty, I. A. (2006). Caries detection and diagnosis: Novel technologies. *Journal of Dentistry*, 34(10), 727-739.
- Pretty, I. A., & Ekstrand, K. R. (2016). Detection and monitoring of early caries lesions: a review. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 17(1), 13-25.
- Pretty, I. A., Edgar, W. M., & Higham, S. M. (2004). The effect of dehydration on quantitative light-induced fluorescence analysis of early enamel demineralization. *Journal of Oral Rehabilitation*, 31(2), 179-184.
- Pretty, I. A., Hall, A. F., Smith, P. W., Edgar, W. M., & Higham, S. M. (2002). The intra- and inter-examiner reliability of quantitative light-induced fluorescence (QLF) analysis. *British Dental Journal*, 193(2), 105-109.
- Pretty, I. A., Smith, P. W., Edgar, W. M. & Higham, S. M. (2003). Detection of in vitro demineralization adjacent to restorations using quantitative light induced fluorescence (QLF). *Dental Materials*, 19(5), 368-374.
- Puig, S. M., & Almerich, S. J. M. (2009). Comparison of the remineralizing effect of a sodium fluoride mouthrinse versus a sodium monofluorophosphate and calcium mouthrinse: An in vitro study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 1(1), 31-36.
- Puig-Silla, M., Montiel-Company, J. & Almerich-Silla, J. (2009). Comparison of the remineralizing effect of a sodium fluoride mouthrinse versus monofluorophosphate and calcium mouthrinse: An in vitro study. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal*, 14(5), 257-262.
- Pulido, M. T., Wefel, J. S., Hernandez, M. M., Denehy, G. E., Guzman-Armstrong, S., Chalmers, J. M. & Qian, F. (2008). The Inhibitory effect of MI Paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. *Operative Dentistry*, 33(5), 550-555.

- Qgaard, B., Seppa, L., & Rolla, G. (1994). Professional topical fluoride applications Clinical efficacy and mechanism of action. *Advances Dental Research*, 8, 190-201.
- Queiroz, C. S., Hara, A. T., Paes Leme, A. F., & Cury, J. A. (2008). pH-Cycling models to evaluate the effect of low fluoride dentifrice on enamel de- and remineralization. *Brazilian Dental Journal*, 19(1), 21-27.
- Rahiotis, C., & Vougiouklakis, G. (2007). Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *Dent*, 35, 695-698.
- Ramos-Gomez, F. I., Crystal, Y. O., Domejean, S., & Featherstone, J. D. B. (2012). Minimal intervention dentistry: part 3. Pediatric dental care-prevention and management protocols using caries risk assessment for infants and young children. *British Dental Journal*, 213(10), 501-508.
- Ramos-Jorge, J., Pordeus, I. A., Ramos-Jorge, M. I., Marques, L. S., Paiva, S. M. (2014). Impact of untreated dental caries on quality of life of preschool children different stages and activity. *Community Dent Oral Epidemiology*, 42, 311-322.
- Rana, R., Itthagarun, A., & King, N. M. (2007). Effects of dentifrices on artificial caries like lesions: An in vitro pH-cycling study. *International Dental Journal*; 57, 243-248.
- Rao, A., & Malhotra, N. (2011). The role of remineralizing agents in dentistry: A review *Compendium*, 32(6), 26-33.
- Record, S., Montgomery, D. F., & Milano, M. (2000). Fluoride supplementation and caries prevention. *Journal of Pediatric Health Care*, 14, 247-9.
- Rehder Neto, F. C., Maeda, F. A., Turssi, C. P., & Serra, M. C. (2009). Potential agents to control enamel caries-like lesions. *Journal of Dentistry*, 37(10), 786-790.
- Reynolds E. C. (1998). Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Special Care in Dentistry*, 18, 8-16.
- Reynolds, E. C. (1997). Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *Journal of Dental Research*, 76, 1587-95.
- Reynolds, E. C. (2008) Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence. *Australian Dentistry of Journal*, 53(3), 268-73.
- Reynolds, E. C., Cai, F., Cochrane, N. J., Shen, P., Walker, G. D., Morgan, M. V. & Reynolds, C. (2008). Fluoride and caseine phosphopeptide amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*, 87(4), 344-348.
- Reynolds, E. C., Cai, F., Shen, P., & Walker, G. D. (2003). Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of Dental Research*, 82, 206-11.

- Reynolds, E. C., Cain, C. J., Webber, F. L., Black, C. L., Riley, P. F., Johnson, I. H., & Perich, J. W. (1995). Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic caseinphosphopeptides in the rat. *Journal of Dental Research*, 74(6), 1272-1279.
- Reynolds, E. C., Riley, P. F., & Adamson, N. J. A. (1994). Selective precipitation purification procedure for multiple phosphoserine-containing peptides and methods for their identification. *Analytic Biochem*, 217(2), 277-284.
- Reynolds, E.C., Cai, F., & Cochrane, N.J. (2008). Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*, 87, 344-8.
- Rickard, G. D., Richardson, R., Johnson, T., McColl, D. & Hooper, L. (2004). Ozone therapy for the treatment of dental caries. *Australian Dental Journal*, 49(4), 1-24.
- Ricketts, D. N., Ekstrand, K. R., Kidd, E. A., & Larsen, T. (2002). Relating visual and radiographic ranked scoring systems for occlusal caries detection to histological and microbiological evidence. *Operative Dentistry*, 27(3), 231-237.
- Roberson T. M. (2006). Art of science of operative dentistry. (Çev. S. Gürkan). (Fifth Edition), Mosby Elsevier. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 67-114.
- Roberson, T. M. (2010). Cariology: The lesion, etiology, prevention, and control. Sturdevant's art and science of operative dentistry. In T. M. Roberson, H. O. Heymann, E. J. Swift (Editors), *Art and science of operative dentistry*. (5th ed.), Ankara: Güneş Kitabevi, 65-135.
- Roberson, T. M. (2006). Cariology: The lesion, etiology, prevention, and control. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry*, (5. bs.), T. M. Roberson (Editor), St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Roberson, T. M., Heymann, H., & Swift, E. (2002). *Jr. Sturdevant's Art & science of operative dentistry*. (4th ed.), St. Louis, MO: Mosby/Elsevier, 93.
- Robinson, C, Weatherell, J. A., & Hallsworth, A. S. (1971). Variation in composition of dental enamel within thin ground tooth sections. *Caries Research*, 5(1), 44-57.
- Robinson, C., Shellis, R. P, Hallsworth, A. S., & Kirkham, J. (2002). Organic material and the optical properties of the dark zone in caries lesions of enamel. *European Journal of Oral Science*, 110, 392-395.
- Robinson, C., Shore, R. C., Brooks, S. J., Strafford, S., Wood, S. R., & Kirkham, J. (2000). The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews of Oral Biology and Medicine*, 11(4), 481-495.
- Robinson. C., Weatherell, J. A., & Hallsworth, A. S. (1983). *Alterations in the composition of permanent human enamel during carious attack. Demineralization and remineralization of the teeth*, Oxford: IRL Press, 209.
- Rosen, S., Min, D. B., Harper, D. S., Harper, W. J., Beck, E. X., & Beck, F. M. (1984). Effect of cheese, with and without sucrose, on dental caries and recovery of streptococcus mutans in rats. *Journal of Dental Research*, 63(6), 894-896.

- Rosenblatt, A., Stamford, T.C.M., & Niederman, R. (2009). Silver diamine Fluoride ISDE) may be better than fluoride varnish and no treatment in arresting and preventing: cavitated carious lesions. *Journal of Dental Research*, 88(8), 116-25.
- Sa, Y., Liang, S., Ma, X., Lu, S., Wang, Z., Jhang, T., & Wang, Y. (2014). Compositional, structural and mechanical comparisons of normal enamel and hypomaturational enamel. *Acta Biomaterialis*, 10(12), 5169-5177.
- Şahin, F.Ü., & Topuz, O. (2014). Microcomputer tomography applications in dentistry research. *Acta Odontologica Turcica*, 31(2), 114.
- Sakallıoğlu, U., & Yavuz, Ü. (2006). İnterproksimal kemikiçi defektlerin rekonstrüksiyonunda biyoaktif cam içerikli alloplastların etkinliğinin incelenmesi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 30(1), 17-24.
- Salako, N., Joseph, B., Ritwik, P., Salonen, J., John, P., & Junaid, T. A. (2003). Comparison of bioactive glass, mineral trioxide aggregate, ferric sulfate and formocresol as pulpotomy agents in rat molar. *Dental Traumatology*, 19, 314-320.
- Salian, S., Thakur, S., Kulkarni, S., Şahin, F.Ü., & Topuz, O. (2014). Microcomputer tomograph applications in dentistry research. *Acta Odontologica Turcica*, 31(2), 114.
- Sampaio, F. C., & Levy, S. M. (2011). Systemic fluoride. *Monographs in Oral Science*, 22, 133-145.
- Samuel, S. A., & Marguerita, F. (2009). Evaluation of novamin as an adjunct to fluoride for caries lesion remineralization. *Oral Science*, 10, 32-35.
- Samuel, S. R., Dorai, S., Khatri, S. G. & Patil, S. T. (2016). Effect of ozone to remineralize initial enamel caries: In situ study. *Clinical Oral Investigations*, 1-5.
- Sano, H., Nakashima, S., Songpaisan, Y. & Phantumvanit, P. (2007). Effect of a xylitol and fluoride containing tooth paste on the remineralization of human enamel in vitro. *Journal of Oral Science*, 49(1), 67-73.
- Santos, A. P. P., & Soviero, V. M. (2002). Caries prevalence and risk factors among children aged 0 to 36 months. *Pesquisa Odontologica Brasileira*, 16(3), 203-8.
- Sarap, L. R., Podzorova, E. A., Matelo, S. K., & Kupets, T. V. (2010). *Use of the remineralizing gel rocs medical minerals in dental practice*. Moscow: DRC Group.
- Savaş, S., & Küçükylmaz, E. (2014). Remineralization agents and anti-caries agents used in dentistry. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 9, 113-125.
- Scheie, A., & Peterson, F. (2004). The biofilm concept: consequences for future prophylaxis of oral diseases? *Clinical Oral Biology*, 15, 4-12.
- Schulze, K. A., Marshall, S. J., Gansky, S. A. & Marshall, G. W. (2003). Color stability and hardness in dental composites after accelerated aging. *Dental Materials*, 19(7), 612-619.

- Schwass, D. R., Swain, M. V., Purton, D. G., & Leichter, J. W. (2009). A system of calibrating microtomography for use in caries research. *Caries Research*, 43, 314-321.
- Seçilmiş, A., Dilber, E., Öztürk, N., & Yılmaz, F.G. (2013). The effect of storage solutions on mineral content of enamel. *Materials Science Applications*, 4, 439-445.
- Selwitz, R. H., İsmail, A. I., & Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *Lancet*, 369(9555), 51-59.
- Şener, Y., Botsalı, M., Koyutürk, A., & Gökalp, A. (2007). Konya ili sınırlarındaki üç farklı kaynak suyunun florid düzeylerinin araştırılması. *Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 16, 15-17.
- Seow, W. K. (1998). Biological mechanisms of early childhood caries. *Community Dental and Oral Epidemiology*, 26(1), 8-27.
- Seppa, L., Forss, H., & Qgaard, B. (1993). The effect of fluoride application on fluoride release and the antibacterial action of glass ionomers. *Journal of Dental Research*, 72, 1310-4.
- Seredin, P., Goloshchapov, D., Prutsku, T., & Ippolitov, Y. (2015). Phase transformations in a human tooth tissue at the initial stage of caries. *Plus One*, 10(4), 0124008.
- Shasikala, K., & Sheela, N. V. (2011). Qualitative analysis of remineralized carious lesions subjected to fluoride supplement through confocal laser scanning microscope. *Open Journal of Stomatology*, 1(1), 55-60.
- Sheiham, A. (2006). Dental caries affects body weight, growth and quality of life in pre-school children. *British Dental Journal*, 201(10), 625-626.
- Shen, P., Cai, F., Nowicki, A., Vincent, J., & Reynolds, E.C. (2001). Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*, 80(12), 2066-2070.
- Shetty, S., Hegde, M. N. & Bopanna, T. P. (2014). Enamel remineralization assesment after treatment with three different remineralizing agents using surface microhardness: an in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*, 17(1), 49-52.
- Shi, X. Q., Tranæus, S. & Angmar-Månsson, B. (2001). Comparison of QLF and DIAGNOdent for quantification of smooth surface caries. *Caries Research*, 35(1), 21-26.
- Shiau, H. J. (2012). Dentin hypersensitivity. *Evidence Base Dentistry*, 12, 220-8.
- Shibasaki, K., Sano, H., Matsukubo, T., & Takaesu, Y. (1994). Effects of low molecular chitosan on pH changes in human dental plaque. *Bull Tokyo Dental Coll*, 35.33-9.
- Silverstone, L. M. & Hicks, M. J., (1988). Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. II Surface morphology of sound enamel and caries like lesions of enamel. *Quintessence International*, 19(11), 773-785.

- Simmer, J. P. & Hu, J. C. (2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of Dental Education*, 65(9), 896-905.
- Singh, U. P., Tikku, A. P., Chandra, A., Loomba, K. & Boruah, L. C. (2011). Influence of caries detection dye on bond strength of sound and carious affected dentin: An in-vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*, 14(1), 32-35.
- Sitthisetapong, T., Doi, T., Nishida, Y., Kambara, M. & Phantumvanit, P. (2015). Effect of CPP-ACP paste on enamel carious lesion of primary upper anterior teeth assessed by quantitative light-induced fluorescence: A one-year clinical trial. *Caries Research*, 49(4), 434-441.
- Sjogren, K., Birkhed, D., Ruben, J., & Arends, J. (1995). Effect of post-brushing water rinsing on caries- like lesions at approximal and buccal sites. *Caries Research*, 29(5), 337-342.
- Skold, U. M., Petersson, L. G., Lith, A., & Birkhed, D. (2005). Effect of school-based fluoride varnish programmes on approximal caries in adolescents from different caries risk areas. *Caries Research*, 39, 273-279.
- Soi, S., & Vinayak, V. (2013). Fluorides and their role in demineralization and remineralization. *Journal of Dental Science and Oral Rehabilitation*, 12(3), 19–21.
- Spleith, C. H., Alkilzy, M., Schmitt, J., Berndth, C., & Welk, A. (2009). Effect of xylitol and sorbitol on plaque acidogenesis. *International Journal of Dentistry*, 40, 279-85,
- Srinivasan, N., Kavitha, M., & Loganathan, S. C. (2010). Comparison of the remineralization potential of CPP-ACP and CPP-ACP with 900 ppm fluoride on eroded human enamel: Sudden vitro study. *Archives of Oral Biology*, 55(7), 541-4.
- Srinivasan, V., Deery, C., & Nugent, Z. (2005). In-vitro microleakage of repaired fissure sealants: A randomized, controlled trial. *International Journal of Pediatric Dentistry*. 15, 51-60.
- Stock, S. R., Vieira, A. E. M., Delbem, A. C. B., Cannon, M. L., Xiao, X., & De Carlo, F. (2008). Synchrotron microcomputed tomography of the mature bovine dentinoenamel junction. *Journal of Structural Biology*, 161(2), 162-171.
- Stoor, P., Söderling, E., & Salonen, J. I. (1998) Antibacterial effect of a bioactive glass paste on oral microorganisms. *Acta Odontologica Scandinavica*, 53, 161-165.
- Stralfors, A. (1966). Inhibition of hamster caries by cocoa: The effect of whole and defatted cocoa, and the absence of activity in cocoa fat. *Archives of Oral Biology*, 11, 149-161.
- Sturdevant, C. M., Roberson, T. M., Heymann, H. O., & Sturdevant, J. R. (2002). Cariology: The lesion, etiology, prevention, and control. Chapter 3 in: *The Art and Science of Operative Dentistry*, 65-132.
- Sudağıdan, M. (2001). *Test biomaterials in biological systems*. (Fulfillment Dissertation), Izmir Institute of Technology.

- Sudjalim, T. R., Woods, M. G., & Manton, D. J. (2006). Prevention of white spot lesions in orthodontic practice: A contemporary review. *Austuralian Dental Journal*, 51(4), 284-289.
- Sugawara, T., Nakashima, S., Shimizu, A., Tagami, J. & Momoi, Y. (2015). Evaluation of a new hardness tester (Cariotester): Comparison with transverse microradiography for assessing the inhibitory effect of fluoride application on bovine root dentin demineralization. *Dental Materials Journal*, 34(3), 371-378.
- Sun, F. C., Engelman, E. E., McGuire, J. A., Kosmoski, G., Carratello, L., Ricci-Nittel, D., Zhang, J. Z., Schemehorn, B. R. & Gambogi, R. J. (2014). Impact of an anticaries mouthrinse on in vitro remineralization and microbial control. *International Journal of Dentistry*, 982071.doi: 10.1155/2014/98207 1.
- Sun, F. C., Engelman, E. E., McGuire, J. A., Kosmoski, G., Carratello, L., Ricci-Nittel, D., Zhang, J. Z., Schemehorn, B. R. & Gambogi, R. J. (2014). Impact of an anticaries mouthrinse on in vitro remineralization and microbial control. *International Journal of Dentistry*, 982071.doi: 10.1155 / 2014/ 982071.
- Swain, M.V., & Xue, J. (2009). State of the art of Miero-CT applications in dental research. *International Journal of Oral Science*, 1, 177-88.
- Swan, E. (2000). Dietary fluoride supplement protocol fort he new millenium. *Journal of Canada Dental Association*, 60, 362-363.
- Swarup, J. S., & Rao, A. (2012). Enamel surface remineralization: Using synthetic nano-hydroxyapatite, *Contemporary Clinical Dentistry*, 3, 433-436
- Syafire, A. G., Permatasari, & R., Wardani, N. (2012) Theobromine effects on enamel surface microhardness: In vitro. *Journal of Dentistry*, 19(2), 32-36.
- Symons, A. L., Chu, C. Y., Meyers, & I. A. (1996). The effect of fissure morphology and pretreatment of the enamel surface on penetration and adhesion of fissure sealants. *Journal of Oral Rehabilitation*, 23(12), 791-798.
- Tahmassebi, J. F., Chrysafi, N., & Duggal, M. S. (2014). The effect of ozone on progression or regression of artificial caries-like enamel lesions in vitro. *Journal of Dentistry*, 42(2), 167-174.
- Tai, B. J., Jiang, H., Ggrenspan, D. C., Zhong, J., Clark, A. E., & Du, M. Q. (2006). Anti-gingivitis effect of a dentifrice containing bioactive glass (Novamin®) particulate. *Journal of Clinical Periodontology*, 33, 86-91.
- Tange, T., Sakurai, Y., Hirose, M., Noro, D., & Igarashi, S. (2004). The effect of xylitol and fluoride on remineralization for primary tooth enamel caries in vitro. *Pediatric Dentistry*, 14(1), 55-59.
- Tantbirojn, D., Huang, A., Ericson, M. D., & Poolthong, S. (2008). Change in surface hardness of enamel by a cola drink and a CPP-ACP paste. *Journal of Dentistry*, 36, 74-79.

- Tanzer J. M. (1995). Dental caries is a transmissible infectious disease: The Keyes and Fitzgerald revolution. *Journal of Dental Research*, 74(9), 1536-1542.
- Ten Cate J. M. & Mundorff, S. A. (1995). Working group report 1: Laboratory Models for caries (in vitro and animal models). *Advances Dental Research*, 9(3), 332-334.
- Ten Cate J. M. (1990). In vitro studies on the effects of fluoride on de- and remineralization. *Journal of Dental Research*, 69, 614-619.
- Ten Cate J. M. (1994). In situ models, physico-chemical aspects. *Advances Dental Research*, 2(8), 125-133.
- Ten Cate J. M. (1999). Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*, 57, 325-329.
- Ten Cate J. M., Larsen, M. J., & Pearceif Fejerskov, O. (2003). Chemical interactions between the tooth and oral fluids. In O. Fejerskov, K. Edwina (Editors), *Dental caries, the disease and its clinical management*. Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 49-70.
- Ten Cate J. M., & Duijsters, P. P. (1982). Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Research*, 16(3), 201-10.
- Ten Cate J. M., & Featherstone, J. D. (1991). Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2(3), 283-96.
- Ten Cate J. M., Larsen, M. J., Pearce, E. I. F., & Fejerskov, O. (2008). *Chemical interactions between the tooth and oral fluids*. In: *Dental caries - The disease and its clinical management*. O. Fejerskov, E. Kidd (Editors), (2nd ed.), Oxford: Blackwell.
- Ten Cate, J. M. (2012). Novel anticaries and remineralizing agents: Prospects for the future. *Journal of Dental Research*, 91(9), 813-815.
- Ten Cate, J. M., & Van Loveren, C. (1999) Fluoride Mechanisms. *Dental Clinics of North America*, 43(4), 713-742.
- Ten Cate, J. M., Larsen, M. J., Pearce, E. I. F., & Fejerskov, O. (2003). Chemical interactions between tooth and oral fluids. In O. Fejerskov, E. Kidd (Editors), *Dental caries*, (First Edition), Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 49-70.
- Ten to Cate, J. M. (1997). Review on fluorid, special emphasis on calcium fluorid mechanisms in caries prevention. *European Journal of Oral Sciences*, (105), 461-465.
- Tenuta, L. M. A., & Cury, J. A. (2010). Fluoride: Its role in dentistry. *Brazilian Oral Research*, 24(1), 9-17.

- Tenuta, L. M., Cenci, M. S., Cury, A. A., Pereira-Cenci, T., Tabchoury, C. P., Moi, G. P., & Cury, J. A. (2009). Effect of a calcium glycerophosphate fluoride dentifrice formulation on enamel demineralization in situ. *American Journal of Dentistry*, 22, 278-282.
- Tenuta, M. A., Zamataro, C. B., Cury, A. A., Tabchoury, C. P. M., & Cury, J. A. (2009). Mechanism of fluoride dentifrice effect on enamel demineralization, *Caries Research*, 43, 278-285.
- Thaveesangpanich, P., Itthagarun, A., King, N. M. & Wefel, J. S. (2005). The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *International Dental Journal*, 55(4), 217-223.
- Thaveesangpanich, P., Itthagarun, A., King, N. M., Wefel, J. S., & Tay, F. R. (2005b). In vitro model for evaluating the effect of child formula toothpastes on artificial caries in primary dentition enamel. *American Journal of Dentistry*, 18, 212-216.
- Thearmontree, A., Piwat, S., Chankanka, O., Thompson, V. P., & Silva, N. R. F. A. (2013). Structure and properties of enamel and dentin. Non-metallic biomaterials for tooth repair and replacement. *P. Vallittu (Editor)*, 3-19.
- Theodore, M. R., Harald, O., Heymann Edward, J., & Swifth, J. R. (2006b). Clinical significance of dental anatomy, histology, physiology and occlusion. In *Art and Science of Operative Dentistry*, (5th ed.), 17-63.
- Theodore, M., Roberson Harald, O., Heymann Edward, J., & Swifth J. R. (2006a). The lesion, etiology, prevention and control. In *Art and Science of Operative Dentistry*, (5th edition), Mosby, 64-84.
- Thiago, S. C., Marcelo, B., Markus, J. A., Marilia, A. R. B., Fabio, C. S., & Adrian, L. (2015). Fluoride varnishes containing calcium glycerophosphate: Fluoride uptake and the effect on in vitro enamel erosion. *Clinical Oral Investigations*, 19, 1429-1436.
- Thitasomakul, S., Pithpornchaiyakul, W., Teanpaisan, R., & Madyusoh, S. (2006). A longitudinal study of early childhood caries in 9-to 18-month-old Thai infants. *Community Dental and Oral Epidemiology*, 34(6), 429-436.
- Thomson, W. M. (2004). Dental caries experience in older people over time: What can the larger cohort studies tell us? *Brazilian Dental Journal*. 196. 89-92.
- Thylstrup, A., & Fejerskov, O. (1986). *Pathology of dental caries*. Textbook of cariology, Copenhagen: Munksgaard. 204-234.
- Thylstrup, A., Fejerskov, O., & Larsen, M. J. (1994) Polarized light microscopy of enamel structure in incisors from newborn infants. *Scandinavian Journal of Dental Research*, 84(5), 243-254.
- Tohda, H., Takuma, S., & Tanaka, N. (1987). Intracrystalline structure of enamel crystals affected by caries. *Journal of Dental Research*, 66(11), 1647-1653.

- Tosun, G., Sener, Y., Şengün, A. (2007). Effect of storage duration / solution on microshear bond strength of composite to enamel. *Dental Materials Journal*, 260, 116-121.
- Tosun, G., Şener, Y., & Şengün, A. (2005). The effect of different storage solutions on the enamel resistance of composite resin. *Hacettepe Faculty of Dentistry Journal*, 29(3), 2-6.
- Toumba, K. J., Curzon, M. E. (1993) Slow-release fluoride. *Caries Research*, 27, 43-46.
- Toumba, K., J., Al-Ibrahim, N., & S., Curson, M. E. (2009). A review of slow-release fluoride devices. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 10(3), 175-182.
- Tranæus, S., Al-Khateeb, S., Björkman, S., Twetman, S., & Angmar-Månsson, B. (2001). Application of quantitative light-induced fluorescence to monitor incipient lesions in caries-active children. A comparative study of remineralization by fluoride varnish and professional cleaning. *European Journal of Oral Sciences*, 109(2), 71-75.
- Tschoppe, P., Zandim, L. D., Martus, P., & Kielbassa, M. A. (2011). Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *Journal of Dentistry*, 39, 430-437.
- Ttargarun, A., Wei, S. H., Wefel, J. S. (2000). Dentifrices on enamel lesion progression: an in vitro pH-cycling study. *International Dental Journal*. 50, 21-28.
- Türk Diş Hekimleri Birliği. (2019). Florür Durum Raporu Güncellemesi. https://www.tdb.org.tr/ekler/Florur_Durum_Raporu_2019.pdf. Son Erişim Tarihi: 20 Haziran 2021.
- Turssi, C. P., Maeda, F. A., & Messias, D. C. (2011). Effect of potential remineralizing agents on acid softened enamel. *American Dentistry*, 24(3), 165-8.
- Twetman, S., Axelsson, S., Dahlgren, H., Holm, A. K., Kallestal, C., & Lagerlof, F. (2003). Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: A systematic review, *Acta Odontologica Scandinavica*, 61, 347-355.
- Ulusoy, A. T. (2010). Current preventive approaches in pedodontics. *Journal of Atatürk University Faculty of Dentistry*, 200(3), 28-37.
- Ulusoy, A. T. (2011). Casein-containing foods and dental products. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 4, 24-31.
- Ünal, M., & Öztaş, N. (2015). Remineralization capacity of three fissure sealants with and without gaseous ozone on non-cavitated incipient pit and fissure caries. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 39(4), 364-370.
- Ünlü, N., Özer, F., & Ünlü, A. C. (2001). Florlu and florsuz diş macunu kullanmanın tükürük akış hızı, tamponlama kapasitesi, kalsiyum, fosfor, total protein ve flor konsantrasyonlarına etkisi. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi*, 11, 52-60.
- Uskokovic, V. (2013). Bionmineralization and remineralization of tooth enamel. Non-metallic biomaterials for tooth repair and replacement, P. Vallto (Editor), 29-44.

- Uysal, T., Akkurt, M. D., Amasyali, M., Ozcan, S., Yagcia Basak, F., & Sagdic, D. (2011). Does a chitosan-containing dentifrice prevent demineralization and orthodontic brackets? *Angle of Orthodonty*, 81, 319-25.
- Valinoti, A. C., Da Silva, Pierro V. S., Da Silva, E. M., & Maia, L. C. (2011). In vitro alterations in dental enamel exposed to acidic medicines. *International Journal of Pediatric Dentistry*; 21, 141-150.
- Van Lovereen, C. & Palenstein Helderma, W. V. (2016). EAPD interim seminar and workshop in Brussels May 9 2015 Non-invasive caries treatment. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 17(1), 33-44.
- Van Meerbeek, B., De Munck, J., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Vijay, P., Van Landuyt, K., Lambrechts, P. & Vanherleand, G. (2003). Buonocore memorial lecture adhesion to enamel and dentin: Current Status and future challenges. *Operative Dentistry*, 28(3), 215-235.
- Venkateswarlu, P. (1990). Evalyation of analytical methods for fluorine in biological and related materials. *Journal of Dental Research*, 9, 514-21.
- Vieira, A. E. M., Delbem, A. C. B., Sassaki, K. T., Cannon, M. L., Stock, S. R., Xiao, X., & De Carlo, F. (2006). Quantitative analysis of mineral content in enamel using synchrotron microtomography and microhardness analysis; In U. Bonse (Editor), *Proceedings of SPIE: Developments in X-Ray Tomography V. Bellingham, SPIE*, 6318, 1-5.
- Villena, R. S., Tenuta, L. M. A., & Cury, J. A. (2009). Effect of APF gel application time on enamel demineralization and fluoride uptake in situ. *Brazilian Dental Journal*, 20(1), 37-41.
- Villena, S. R. (2000). An investigation of the transverse technique of dentifrice application to reduce the amount of fluoride dentifrice for young children. *Pediatric Dentistry*, 22(4), 312-317
- Vogel, G., L, Zhang, Z., Carey, C. M., Ly, A., Chow, L. C., & Proskin, H. M. (2000). Composition of plaque and saliva following use of an a-tricalcium-phosphate-68 containing chewing gum and a subsequent sucrose challange. *Journal of Dental Research*, 1(79), 58-62.
- Vongsavan, K., Surarit, R., & Rirattanapong, P. (2014). The combined effect of xylitol and fluoride in varnish on bovine teeth surface microhardness. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 45(2), 505-510.
- Waller, E., Van Daclen, C. J, & Van der Veen, M. H. (2012). Application of QLFTM for Diagnosis and Quality Assessment in Clinical Practice. Web: <http://www.inspektor.nl/download/WhitepaperQLF-1l.pdf> Last accessed October 1, 2015.
- Walsh, T., Worthington, H. V., Glenny, A. M., & Marinho, V. C. (2019) Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries cochrane. *Database Systematic Review*; 3(3), 23-25.

- Wang, Z., Jiang, T., Sauro, S., Pashley, D.H., Toledano, M., Osorio, R., Liang, S., Xing, W., Sa, Y., & Wang, Y. (2011). The dentine remineralization activity of a desensitizing bioactive glass-containing toothpaste: an in vitro study. *Australian Dental Journal*, 56(4), 372-381.
- Warren, J. J., & Levy, S. M. (2003). Current and future role of fluoride in nutrition. *Dental Clinical North America*, 47, 225-43.
- We, M., Ruys, A. J., Swain, M. V., Milthorpe, B. K., & Sorrell, C. C. (2005). Hydroxyapatite-coated metals: Interfacial reactions during sintering. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 16(2), 101-6.
- Weatherell, J. A., & Robinson, C. (1973). The inorganic composition of teeth. In: I. Zipkin (Editor), *Biological mineralization*. New York: John Wiley, 3, 43-74.
- Wefel, J. S., & Harless, J. D. (1981). The effect of topical fluoride agents on fluoride uptake and surface morphology. *Journal of Dental Research*, 60, 1842-1848.
- Welbury, R., Duggal, M., & Hosey, M. T. (2005). *Pediatric dentistry*. Oxford: Oxford Medical Publications.
- Wenzel, A., Fejerskov, O., Kidd, E., Joyston-Bechal, S., & Groeneveld, A. (1990). Depth of occlusal caries assessed clinically, by conventional film radiographs, and by digitized, processed radiographs. *Caries Research*, 24(5), 327-33.
- West, N. X., & Joiner, A. (2014). Enamel mineral loss. *Journal of Dentistry*, 42, 2-11.
- White, S. N., Luo, W., Paine, M. L., Fong, H., Sarikaya, M., & Snead, M. L. (2001). Biological organization of hydroxyapatite crystallites into a fibrow continuum toughens and controls anisotropy in human enamel. *Journal of Dental Research*, 8, 321-326.
- Whitford, G. M., Wasdin, J. L., Schafer, T. E., & Adair, S. M. (2002). Plaque fluoride concentrations are dependent on plaque calcium concentrations. *Caries Res*, 36, 256- 265.
- Wiegand, A., Krieger, C., Attin, R., Hellwig, E. & Attin, T. (2005). Fluoride uptake and resistance to further demineralization of demineralized enamel after application of differently concentrated acidulated sodium fluoride gels. *Clinical Oral Investigations*, 9(1), 52-57.
- Wilczyńska-Borawska, M., Leszczynska, K., Nowosielski, C. & Stokowska, W. (2011). Ozone in dentistry: microbiological effects of gas action depending on the method and the time of application using the ozonytron device. Experimental study. *Annales Academiæ Medicæ Stetinensis*, 7(2), 99-103.
- Willmot, D. R. (2004). White lesions after orthodontic treatment: Does low fluoride make a difference? *Journal of Orthodontics*. 31, 235-242.
- Wilson, N. H. F. (Editor), (2013) *Treatment of minimally invasive dentistry diy treatment*. (Trans. Colak, H.) Istanbul, Berlin, London. Chicago, Milan, Rarselona, Sas Pasulo, Tokyo, New Delhi, Moscow, Prague, Vargova: Quintessence Publishing, 31-72.

- Wong, F. S. L., Anderson, P., Fan, H., & Davis, G. R. (2004). X-ray microtomographic study of mineral concentration distribution in deciduous enamel. *Archives of Oral Biology*, 49, 937-944.
- Wong, M. C. M., Glenny, A. M., Tsang, B. W. K., Lo, E. C. M., Worthington, H. V., & Marinho, V. C. C. (2010). *Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Wright, J. T., Hanson, N., Ristic, H. Whall, C. W., Estrich, C. G., & Zentz, R. R. (2014). Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years. *Journal of American Dental Association*, 145(2), 182-9.
- Yamagishi, K., Onuma, K., Suzuki, T., Okada, F., Tagami, J., Otsuki, M., & Senawangse, P. (2005). Materials chemistry: a synthetic enamel for rapid tooth repair. *Nature*, 433(7028), 819.
- Yamazaki, H., Litman, A., & Margolis, H. C. (2007). Effect of fluoride on artificial caries lesion progression and repair in human enamel: Regulation of mineral deposition and dissolution under in vivo-like conditions *Archives of Oral Biology*, 52(2), 110-120.
- Yassen, G. H., Platt, J. A., & Hara, A. T. (2011). Bovine teeth as substitute for human teeth in dental research: A review of literature. *Journal of Oral Science*, 53(3), 273-82.
- Yazıcı, A. R., Kiremitçi, A., Çelik, C., Özgünaltay, G., & Dayangaç, B. (2006). A two-year clinical evaluation of pit and fissure sealants placed with and without air abrasion pretreatment in teenagers. *Journal of American Dental Association*, 137, 1401-1405.
- Yazıcıoğlu, O., & Ulukap, H. (2014). The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions an in vivo study. *International Dental Journal*, 64(1), 1-11.
- Yee, R., Holmgren, C., Mulder, J., Lama, D., Walker, D., & Helderman P.W. (2009) Topical application on silver diamine fluoride may arrest dental caries. *Journal Dental Research*, 88(77), 644-7.
- Yetkiner, A. A., Ateş, M., Ergin, E, Ertuğrul, F. & Eden, E. (2014). In vitro antibacterial effect of ozone application in different styranes with different ozone generators. *Ege University Faculty of Dentistry Journal*, 35(1), 19-25.
- Yeung, C. A., Hitchings, J. L., Macfarlane, T. V., Threlfall, A. G., Tickle, M., & Glenny, A. M. (2007). Fluoridated milk for preventing dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD003876.
- Yin, W., Hu, D. Y., & Fan, X., (2013). A clinical investigation using quantitative light-induced fluorescence (QLF) of the anticaries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate. *Journal of Clinical Dentistry*, 24,15-22.
- Yin, W., Hu, D.Y., & Li, X. (2013). The anti-caries efficacy of a dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF), *Journal of Dentistry*, 41(2), 22-8.

- Yli-Urpo, H., Forsback, A. P., Vakiparta, M., Vallittu, P. K., & Narhi, T.O. (2004). Release of silica, calcium, phosphorus and fluoride from glass ionomer cement containing bioactive glass. *Journal of Bio-material Applied*, 19, 5-20.
- Yost, J., Li, Y. (2008). Promoting Oral Health from birth through childhood, Prevention of early childhood caries. *MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing*, 33(1), 17-23.
- Yuan, P., Shen, X., Liu, J., Hou, Y., Zhu, M., Huang, J., & Xu, P. (2012). Effects of dentifrice containing hydroxyapatite on dentinal tubule occlusion and aqueous hexavalent chromium cations sorption: a preliminary study. *Plus, One*, 7, 452-483.
- Zaslansky, P., Friesem, A. A., & Weiner, S. (2006). Structure and mechanical properties of the soft zone separating bulk dentin and enamel in crowns of human teeth: insight into tooth function. *Journal of Structural Biology*, 153(2), 188-199,
- Zaze, S. F., Dias, A. P., & Sasaki, K. T. (2014). The effects of low-fluoride toothpaste supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization. *Clinical Oral Investigations*, 18(6), 1619-1624.
- Zero, D. T. (1999). Dental caries process. *Dental Clinics of North America*, 43(4), 635-664.
- Zero, D. T., Rahbek, I., Fu, J., Proskin, H. M., & Featherstone, J. D. (1990). Comparison of the iodide permeability test, the surface microhardness test, and mineral dissolution of bovine enamel following acid challenge. *Caries Research*, 24(3), 181-188.
- Zhang, L., Zou, L., Lij Hao Y., Xiao, L., Zhou, X., & Li, W. (2009). Effect of enamel organic matrix on the potential of *Galla chinensis* to promote the remineralization of initial enamel carious lesions in vitro. *Biomedical Materials*, 4(3), 034102.
- Zhang, Q., Zo, J., Yang, R., & Zhou, X. (2011). Remineralization effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate crème on artificial early enamel lesions of primary teeth. *International Journal of Pediatric Dentistry*, 21(5), 374-81.
- Zhang, X., Li, Y., Sun, X., Kischen, A., Deng, X., Yang, X., Wang, H., Cong, C., Wang, Y., & Wu, M. (2014). Biomimetic remineralization of demineralized enamel with sano-complexes of phosphorylated chitosan and amorphas calciumphosphate. *Journal of Materials Science, Materials in Medicine*, 25(12), 2619-2628.
- Zhi, Q.H., Lo, E.C., & Kwok, A.C.Y. (2013). An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Australian Dental Journal*, 58(1), 50-56.
- Zhou, C., Zhang Bai, Y., & Li, S. (2014). Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions. *Journal of Dentistry*, 42(1), 21-29.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 24.09.2020-E.22097



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Diş Hekimliği Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 21071282-050.99-
Konu : Etik Kurul

Sayın Prof. Dr. Nurhan ÖZTAŞ KIRMIZI
Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Farklı Remineralize Edici Ajan İçerikli Diş Macunları ve Ozonun Kombine Kullanımlarının Başlangıç Mine Lezyonlarındaki Remineralizasyon Etkinliklerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
Kurul Başkanı

Önemli Not: Sağlık Bakanlığına başvuruda bulunacak çalışmaların, Kurulumuz tarafından incelenmiş ve onaylanmış "Değerlendirilen Belgeler" kısmında belirtilmiş olan Tarih ve Versiyon/Revizyon numaralarının yazılması gerekmektedir. Aksi takdirde Sağlık Bakanlığına teslim edilen belgelerde Tarih ve Versiyon/Revizyon numaralarında uyumsuzluk yaşanmaktadır ve bu nedenle dosyalar reddedilmektedir. Bu konuya önem verilmesi bilgilerinize sunulur.

Ek: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 Sayfa)/Elden Teslim Edilecektir.

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prof. Dr. Nurhan ÖZTAŞ KIRMIZI tarafından gönderilen "Farklı Remineralize Edici Ajan İçerikli Diş Macunları ve Ozonun Kombine Kullanımlarının Başlangıç Mine Lezyonlarındaki Remineralizasyon Etkinliklerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI				
	AÇIK ADRESİ:				
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nurhan ÖZTAŞ KIRMIZI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. Nurhan ÖZTAŞ KIRMIZI tarafından gönderilen "Farklı Remineralize Edici Ajan İçerikli Diş Macunları ve Ozonun Kombine Kullanımlarının Başlangıç Mine Lezyonlarındaki Remineralizasyon Etkinliklerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.09.2020	VERSİYON 2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.08.2020	VERSİYON 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	03.08.2020	VERSİYON 1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	03.08.2020– VERSİYON 1			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: GÜDHKA EK. 2020.20/4	Tarih: 24.09.2020				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof. Dr. Tayfun ALAÇAM	Endodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU (Etik Kurul Başkanı)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Hülya ERTEN	Restoratif Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Burcu BALOŞ TUNCER	Ortodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Şebnem GÜLEN	Fizyoloji	Ufuk Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ	Çocuk Diş Hekimliği	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Orhan Mecit ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Ferhan EĞİLMEZ (Bildirimlerden sorumlu olan üye)	Protetik Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR (Etik kurul başkan yardımcısı)	Periodontoloji	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

EK-1. (devam) Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prof. Dr. Nurhan ÖZTAŞ KIRMIZI tarafından gönderilen "Farklı Remineralize Edici Ajan İçerikli Diş Macunları ve Ozonun Kombine Kullanımının Başlangıç Mine Lezyonlarındaki Remineralizasyon Etkinliklerinin Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU								
Doç. Dr. Benay YILDIRIM	Oral Patoloji	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Hakan TÜZÜN	Halk Sağlığı	Gazi Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Av. Efe AYAZ	Avukat	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
İlker YAVUZ	Fotoğraf Eğitmeni	-	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐

*Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : BAKIR, Emre

Uyruğu : T.C.

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2022- Halen
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014
İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2016-Halen	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	Doktora Öğrencisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Çocuklarda İmplant Uygulamaları ve Büyüme-Gelişim Faktörü / Selcuk Dental Journal
Remineralization Materials Used in Dentistry / Journal of Gazi University Health
Science Institue



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

