

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YAVAŞ FLUOR İYONU SALINIMI YAPAN SİSTEMLERİN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Gülbahar YILDIRMAZ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Hayriye SÖNMEZ

T 99452

TC. YÜSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

2000-ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13/ 11/ 2000

Prof. Dr. Leyla DURUTÜRK
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Hayriye SÖNMEZ
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Şaziye ARAS
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Alev ALAÇAM
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Adil DENİZLİ
Hacettepe Üniversitesi

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında, her zaman samimiyet, anlayış ve yardımını esirgemiyerek bana yol gösteren ve beni her konuda teşvik eden değerli tez danışmanım Prof. Dr. Hayriye SÖNMEZ'e, yardımları ve manevi destekleri için A.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim dalı Öğretim Üyeleri ve asistan arkadaşlarıma ve klinik sekreterine, tezin teknik donanım kısmını sağlamakla kalmayıp, her zaman samimiyet, hoşgörü ve yardımını esirgemeyerek bana yol gösteren ve bütün labaratuvar imkanlarını sonuna kadar açarak beni her konuda destekleyen ve yardım eden Prof. Dr. Adil DENİZLİ'ye ve H.Ü. Kimya Bölümü araştırma görevlileri Sinan AKGÜL, Handan YAVUZ, Mehmet ODABAŞI ve Serpil ÖZKARA'ya, istatistiksel değerlendirmeleri titizlikle gerçekleştirdiği için A.Ü. Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü, Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ensar BAŞPINAR'a ve tüm yaşantımda olduğu gibi üniversite hayatımda da benden sevgi, ilgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili ailemin tüm bireylerine sonsuz teşekkürler.

SİMGELER VE KISALTMALAR

F: Fluor

HEMA: Hidroksietilmetakrilat

MMA: Metilmetakrilat

p(HEMA): Polihidroksietilmetakrilat

p(HEMA)\p(HB): Polihidroksietilmetakrilat\polihidroksibütürat

pHEMA\F:Fluorid yüklü polihidroksietilmetakrilat

pHEMA\pHB\F: :Fluorid yüklü polihidroksietilmetakrilat\polihidroksibütürat

EVAC: Etilenvinilasetat

FDA: Food and Drug Administration

AIBN: Azobisisobutironitril

SEM: Yüzey Tarama Elektron Mikroskobu.

TEM: Transmisyon Electron Mikroskobu

CLSM: Konfokal Yüzey Tarama Electron Mikroskobu

DCPD: Dikalsiyumfosfatdihidrat

YbF₃: Yterbiyumtrifluorit

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	v
Şekiller	vi
Tablolar	ix
Resimler	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Fluor	4
1.2. Mine Dokusu	5
1.3. Fluor İyonunun Bakteri Plağı Üzerine Etkisi	19
1.4. Topikal Fluorid Preparasyonları	20
1.4.1. Topikal Olarak Fluoridin Uygulama Yöntemleri	20
1.4.1.1. Profesyonel Olarak Uygulanan Topikal Fluorid Yöntemleri	22
1.5. Restoratif Materyaller ve Fluorid	27
1.6. Sürekli Fluor İyonu Salan Sistemler	36
1.7. Kontrollü Fluor İyonu Salan Sistemler	41
...	
2.GEREÇ VE YÖNTEM	62
2.1. Deneysel Çalışmalar	62
2.1.1 Polimerik Membranların Hazırlanması	62
2.1.1.1. Fluorid Yüklü p(HEMA) Membranların Hazırlanması	62
2.1.1.2 Fluorid Yüklü p(HEMA)/p(HB) Membranların Hazırlanması	63
2.2. Polimerik Membranların Karakterizasyonu	64
2.2.1. Membranların Yüzey Islanabilirliği	64
2.2.2. Polimerik Membranların Su Absorpsiyonu Ölçümleri	66
2.2.3. Taramalı Elektron Mikroskobu	66
2.3. Ağız Ortamını Taklit Eden Bir Düzenekte Fluorid Yüklü Polimerik Membranlardan p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) Fluor İyonu Salımının İncelenmesi	67
2.3.1. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenegın Hazırlanması	67

2.3.2. Fluorid Yükleme Oranının Fluor İyonu salımına Etkisi	70
2.3.3. Ortam pH'ının Fluor İyonu Salımına Etkisi	72
2.3.4. Sıcaklığın Fluor İyonu Salımına Etkisi	72
2.4. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte Membranlardan Salınan Fluor İyonunun Sağlam ve Demineralize Mine Örnekleri Üzerine Etkinliğinin İncelenmesi	74
2.4.1. Deney Düzenekğini İçin Mine Örneklerinin Hazırlanması	74
2.4.2. Mine Örneklerinde Yapay Çürüğün Oluşturulması	76
2.4.3. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte pH-Döngüsü Esnasında, Membranlardan Salınan Fluor İyonunun Sağlam ve Demineralize Mine Örnekleri Üzerine Etkinliğinin İncelenmesi	78
2.4.4. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte mine Örneklerine Uygulanan pH-Döngüsü	81
2.4.5. Mine Örneklerinde Fluor İyonu Analizi	83
2.4.6. Mine Örneklerinde Kalsiyum İyonu Analizi	85
2.5. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte pH-Döngüsünden Geçirilen Sağlam ve Demineralize Mine Örneklerinin Gözenek Derinliklerinin Hesaplanması	87
...	
3. BULGULAR	90
3.1. Polimerik Membranların Karakterizasyon Sonuçları	90
3.1.1. Membranların Yüzey İslanabilirliği	90
3.1.2 Membranların Dinamik Şişme Davranışı	91
3.1.3. Membranların SEM Görüntüleri	94
3.2. Fluor İyonu Salım Deneylerinin Sonuçları	100
3.2.1. Fluorid Yükleme Oranının Fluor İyonu Salımına Etkisi	100
3.2.2. Ortam pH'ının Fluor İyonu Salımına Etkisi	105
3.2.3. Sıcaklığın Fluor İyonu Salımına Etkisi	107
3.3. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte pH-Döngüsünden Geçirilen Sağlam ve Yapay Çürüklü Mine Örneklerinin Fluor İyonu Alımı Yönünden Değerlendirilmesi	109
3.3.1. Sağlam Mine Örneklerinde Fluor İyonu Alımının Değerlendirilmesi	109

3.3.2. Yapay Çürüklü Mine Örneklerinde Fluor İyonu Alımının Değerlendirilmesi..	113
3.3.3. Sağlam Mine Örneklerinde Asitle Dağlama Sonrası Saptanan Derinlik Değerleri	120
3.3.4. Yapay Çürüklü Mine Örneklerinde Asitle Dağlama Sonrası Saptanan Derinlik Değerleri	122
3.4. Ağız ortamını taklit eden düzenekte pH-döngüsünden geçirilen sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinin yüzey özellikleri üzerine florid yüklü p(HEMA) membranların etkisinin tarama elektron mikroskobu (SEM) değerlendirilmesi....	126
3.4.1 Sağlam ve yapay çürük oluşturulmuş minenin dış yüzey görüntüsü.....	126
3.4.2. Ağız ortamını taklit eden düzenekte pH-döngüsünden geçen sağlam mine örneklerinin dış yüzey görüntüsü.....	128
3.4.3. Ağız ortamını taklit eden düzenekte pH-döngüsünden geçen yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü.	130
3.4.4. Ağız ortamını taklit eden düzenekte pH-döngüsünden geçen sağlam mine örneğinin dış yüzey görüntüsü üzerine florid yüklü p(HEMA)'nın etkisi.	132
3.4.5. Ağız ortamını taklit eden düzenekte pH-döngüsünden geçen yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü üzerine florid yüklü p(HEMA)'nın etkisi.	134.
...	
4. TARTIŞMA	136
5. SONUÇ	167
ÖZET	171
SUMMARY	173
KAYNAKLAR	175

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Yatay kesit görüntüsünde kemik, dentin ve mine dokusunda izlenen Fluor iyonu dağılımı.....	7
Şekil 1.2. Gradientlerde herbir dokunun yüzeyinden iç kısmına doğru azalan Fluor iyonu dağılımı.....	7
Şekil 1.3. Gelişmekte olan inek diş minesinde gelişim esnasında fluor ve fosfat iyonu konsantrasyonu değerleri.....	8
Şekil 1.4. CaF_2 'ün çözünme grafiği.....	13
Şekil 1.5. Mine üzerinde CaF_2 'den oluşan koruyucu örtünün şematize edilmesi...	14
Şekil 1.6. Lezyonun şematik olarak yatay kesit görüntüsü.....	18
Şekil 1.7. Topikal florid uygulamalarının şematize edilmesi.....	21
Şekil 1.8. Salım türü.....	37
Şekil 1.9. Fluoridli mikrokapsülleri püskürten aerosol sistemler katı maddelerin şematize edilmesi.....	40
Şekil 1.10. Fluoridli mikrokapsülleri püskürten aerosol sistemler sıvı maddelerin şematize edilmesi.....	40
Şekil 1.11. İlaç plazma düzeyinin zamana karşı gösterdiği grafik	42
Şekil 1.12. İdeal difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü.....	45
Şekil 1.13. Salım mekanizmasına göre kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü.....	46
Şekil 1.14. Membranların yapısal olarak sınıflandırılması.....	47
Şekil 1.15. Membran kontrollü rezervuar tip sistemin şematik olarak gösterilmesi.....	50
Şekil 2.1. Membran yüzeyindeki hava kabarcıklarının su altında optik mikroskop fotoğraflarının şematik olarak gösterilmesi.....	65
Şekil 2.2. Ağız ortamını taklit eden düzeneğin şematik olarak gösterilmesi.....	67
Şekil 2.3. ve şekil 2.4 deney düzeneği için hazırlanan mine örnekleri.....	75
Şekil 2.5. ve şekil 2.6. Deney düzeneği için mine örneklerinin hazırlanması	75
Şekil 2.7a ve 2.7b Deney düzeneği için mine örneklerinin hazırlanması.....	77
Şekil 2.8 ve şekil 2.9. Deney düzeneği için yapay çürüklü mine örneklerinin hazırlanması	79
Şekil 2.10 ve şekil 2.11. Deney düzeneği için hazırlanan membran örnekleri	80

Şekil 2.12. Fluor iyonu kalibrasyon eğrisi	84
Şekil 2.13. Kalsiyum iyonu kalibrasyon eğrisi	86
Şekil 2.14 ve şekil 2.15 Logaritmik fonksiyon grafikleri	88
Şekil 3.1. Polimerik membranların şişme davranışı gösterilmektedir.....	92
Şekil 3.2 Polimerik membranların şişme davranışı gösterilmektedir... ..	93
Şekil 3.3. ve şekil 3.4. p(HEMA) ve p(HEMA/p(HB) membranlarda florid yükleme oranının fluor iyonu salımına etkisi.....	104
Şekil 3.5. ve şekil 3.6. p(HEMA) ve p(HEMA/p(HB) membranlarda ortam sıcaklığının fluor iyonu salımı üzerine etkisi.....	108
Şekil 3.7. ve şekil 3.8. Sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası saptanan fluor iyonu değerlerinin grublara göre dağılımı.....	119



TABLÖLAR

Tablo 3.1 Polimerik membranların yüzey temas açıları	91
Tablo 3. 2. P(HEMA) membran sistemlerde florid tükeme oranının fluor iyonu salımına etkisi.....	102
Tablo 3. 3. P(HEMA)/p(HB) membran sistemlerde florid tükeme oranının fluor iyonu salımına etkisi	103
Tablo 3.4. Ortam pH'ının fluor iyonu salımı üzerine etkisinin heriki membran için birarada gösterilmesi	106
Tablo 3.5. Ortam sıcaklığının p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membran sistemlerde fluor iyonu salımı üzerine etkisi.....	107
Tablo 3.6 Sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası 1. tabakada saptanan fluor iyonu değerleri.....	109
Tablo 3.7. Sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası 2. tabakada saptanan fluor yonu değerleri.....	110
Tablo 3.8 Sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası 1. tabakada saptanan fluor iyonu değerleri.	111
Tablo 3.9. Demineralizasyon remineralizasyon (pH-döngüsü)'den geçirilen sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası fluor iyonu değerlerinin grublara göre dağılımı.	112
Tablo 3.10. Yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası 1. tabakada saptanan fluor iyonu değerleri.....	113
Tablo 3.11. Yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası 2. tabakada saptanan fluor iyonu değerleri	114
Tablo 3.12. Yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası 3. tabakada saptanan fluor iyonu değerleri.....	115
Tablo 3.13. Yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası saptanan fluor iyonu değerlerinin grublara göre dağılımı	118
Tablo 3.14. Sağlam mine örneklerinde asit uygulaması sonrası çözünen mine tabakasının derinlik değerlerinin grublara göre dağılımı	121
Tablo 3.15. Yapay çürüklü mine örneklerinde asit uygulaması sonrası çözünen mine tabakasının derinlik değerlerinin grublara göre dağılımı	123
Tablo 3.16. Sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinin asitle dağlama sonrası oluşan derinliklerle tedavi sonrası alınan fluor iyonu değerlerinin karşılaştırılması.....	124

RESİMLER

Resim 2.1. Polimerik membranların yüzeyinde yer alan hava kabarcıklarının su altında çekilen optik mikroskop fotoğrafı gösterilmektedir.....	65
Resim 2.2. Ağız ortamını taklit etmek amacıyla hazırlanan deney düzeneği	69
Resim 3.1. p(HEMA) membranların yüzey SEM görüntüsü	95
Resim 3.2. p(HEMA) membranların kesit SEM görüntüsü	95
Resim 3.3. ve resim 3.4 Fluorid yüklü p(HEMA) membranların yüzey SEM görüntüleri	96
Resim 3.5. ve resim 3.6 p(HEMA)/p(HB) membranların yüzey SEM görüntüsü ..	97
Resim 3.7. ve resim 3.8. fluorid yüklü p(HEMA)/p(HB) membranların kesit ve yüzey SEM görüntüsü	98
Resim 3.9. ve resim 3.10. fluorid yüklü p(HEMA)/p(HB) membranların farklı açılardan kesit ve yüzey SEM görüntüsü	99
Resim 3.11. Sağlam mine örneğinin dış yüzey görüntüsü	126
Resim 3.12. Yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü	127
Resim 3.13. Yapay çürüklü mine örneğinin daha büyük büyültmede alınan dış yüzey görüntüsü	127
Resim 3.14. pH-döngüsü uygulanmış sağlam mine örneğinin dış yüzey görüntüsü.	128
Resim 3.15. pH-döngüsü uygulanmış sağlam mine örneğinin dış yüzey görüntüsü.	129
Resim 3.16. pH-döngüsü uygulanmış yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü	130
Resim 3.17. pH-döngüsü uygulanmış yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü	131
Resim 3.18 Fluorid yüklü membran sistemlerin bulunduğu ortamda pH-döngüsü uygulanmış sağlam mine örneğinin dış yüzey görüntüsü	132
Resim 3.19 Fluorid yüklü membran sistemlerin bulunduğu ortamda pH-döngüsü uygulanmış sağlam mine örneğinin daha büyük büyültmede dış yüzey görüntüsü.	133
Resim 3.20 Fluorid yüklü membran sistemlerin bulunduğu ortamda pH-döngüsü uygulanmış yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü	134

GİRİŞ

Son yıllarda özellikle 1980'lerden sonra giderek önem kazanan kontrollü salım teknolojisi, çeşitli maddelerin özellikle biyoaktif ajanların çevrelerine kontrol edilebilir bir hızda salındığı sistemlerin tümünü kapsayan, yeni ve gelecek vadeden bir teknoloji olup; tıp, farmakoloji ve ziraat alanlarında önemli kullanım potansiyeline sahiptir (Kydonius, 1990). Özellikle tıpta, çeşitli hastalıkların tedavisine yönelik olarak, ilaçların kontrol edilebilir dozlarda uygulanmasına olanak sağladığı için kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Günümüzde tüm dünyada çürük prevalansı azalmış olmasına rağmen, diş çürüğü ülkemizdeki çocukların % 80'ini etkileyen bir sorun olmaya devam etmektedir. Çürüğün oluşumunda beslenme ve oral hijyen alışkanlıklarının yanı sıra; tükürük akış hızı, dişlerin anatomisi, kalıtım, ağız florası ve fluor iyonu alımı gibi çok çeşitli etkenlerin rol oynadığı bilinmektedir.

Diş hekimliğinde 1940'lı yıllardan beri kullanılan ve günümüzde de önemini koruyan fluor iyonu, çürüğün başlamasını önlemek ve yeni başlamış opak mine lezyonlarının remineralizasyonunu sağlamak amacıyla uygulanan koruyucu tedavilerde, en yaygın kullanılan ve özellikleri iyi bilinen bir eser elementtir.

Bugünkü bilgiler ışığında, çürük profilaksisinde fluor iyonunun hem dişlerin gelişim süresince, hem de dişler sürdükten sonraki önemi ve yararları bilinmektedir. Bu amaçla yapılan sistemik uygulamalarda, fluor iyonunun minenin organik matriks oluşumu ve mineralizasyonu esnasında yapıyı güçlendirmek amacıyla, diş yapısına sokulması en yaygın uygulamadır. Özellikle fluor iyonu yönünden fakir olan bölgelerde yaşayan çocuklara sistemik florid takviyesinin yararları bilinmektedir. Ancak sistemik olarak verilen floridin yüksek toksisite riski ve dişlerde fluorozise neden olabilmesi, bu tür uygulamalara kuşku getirmektedir. Dişler sürdükten sonra ağız ortamındaki iyon alış verişi nedeniyle yüzeyel minede oluşan fluor iyonu kaybı, iyi bir çürük profilaksisi için topikal florid uygulamasını zorunlu kılmaktadır (Øgaard., 1988, Øgaard ve ark.1991, ten Cate., 1997).

Topikal florid uygulama yöntemlerinin genel amacı diş sert dokularında çürüğün başlamasını önlemek, oluşan çürük lezyonlarının geciktirilmesini, durdurulmasını hatta tersine çevrilmesini sağlamaktır.

Bu amaçla yürütülen geleneksel topikal florid uygulamaları ile çürüğün % 30-40'lara varan oranlarda önlenmesi mümkün olsa da, daha fazla koruma için minenin florid iyonu alımını artırmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (Ekstrand ve ark., 1988). Bununla birlikte, minenin florid iyonu alımı kullanılan topikal florid ajanına ve bunların uygulama yöntemlerine göre değişiklik gösterir.

Son yıllarda floridin kariostatik özellikleri üzerine yapılan çalışmalar, diş çevresindeki sıvılarda yer alan florid iyonunun önemi üzerinde durmaktadır (ten Cate ve ark., 1982, 1983, Margolis ve ark., 1986). Bu anlamda, diş plak sıvısı ile aralarında güçlü bir korelasyon olan tükürük florid seviyesinin, florid iyonunun çürük önleyici mekanizmasında etkili bir faktör olduğu belirtilmektedir (Lagerlöf ve ark., 1987, Vogel ve ark., 1992).

Ağız içi sıvılarında yer alan florid iyonu konsantrasyonu ile kariostatik etki arasında doz-cevap ilişkisi olduğuna dayanılarak yapılan deneysel çalışmalarda, 0.024 ppm florid iyonu konsantrasyonunun demineralize edici solüsyonda (pH=4.3) mine yüzeyini bir dereceye kadar koruyabileceği gösterilmiş, aynı koşullar altında yüzey altı mineral kaybının hala olduğu ancak bunun 1 ppm florid iyonu konsantrasyonu ile önlenemediği bildirilmiştir (Margolis ve ark., 1986, Daves ve Weatherell., 1990). Ağız ortamında belli oranlarda tükürük florid seviyesi oluşturulmasının mine lezyonlarının demineralizasyonunda önemli bir azalma, remineralizasyonunda ise artmanın oluşmasında kritik rol oynadığı görüşü desteklenmiştir (Bruun ve ark., 1984, Duckfort ve ark., 1991), optimal çürük önleyici korumanın sağlanmasında ağız sıvılarında bulunan florid konsantrasyonunun belli oranlarda sürekli yüksek tutulması veya sık sık artırılmasının, çürük insidansını azaltabileceği sonucuna varılmıştır (Duckfort ve ark., 1987, Ekstrand ve ark., 1988).

Aralıklı zamanlarda kullanılan çeşitli topikal florid ajanları (diş macunu, ağız gargarası, jeller gibi) tükürük florid seviyesinde geçici bir artış oluşturmaktadır (Bruun ve ark., 1984). Bu tip tek ve kısa süreli florid uygulamalarını takiben florid

iyonunun ağız ve dişlerden hızla uzaklaşması, ağız ortamında uzun süre flor iyonu kaynağı oluşturabilecek sistemleri gündeme getirmiştir.

Uzun süreli flor iyonu salımı için etkili salım sistemlerini geliştiren yaklaşımlar, hem sürekli salımı hem de kontrollü salım sistemlerini ele almaktadır. Sürekli salım yapan sistemler, ajanın aralıksız salımını yaparlar. Fakat bu salım oranı sabit değildir. Bunun aksine kontrollü salım yapan sistemler uzun bir dönemde 1 yıla kadar salım mekanizmasını ve hızını kontrol eder ve ajanın sabit oranda salımını sağlarlar.

Ağız içinde uzun süreli ve kontrollü flor iyonu salımı yapan sistemlerin olumlu klinik özelliklerini gözönünde bulundurarak yürüttüğümüz çalışmada, florid taşıyıcı sistem olarak kullanılan polimerik yapılara geçmeden önce, günümüzde tartışmasız kabul edilen bir konu olan ve diş hekimliğinde büyük bir yer tutan flor iyonu ve flor bileşiklerinin oluşturduğu koruyucu etkilere kısa bir anlatımla değinmek yerinde olacaktır.

GENEL BİLGİLER

1.1. FLOUR

Yer kabuğunu oluşturan elementler arasında 17. sırada yer alan fluor iyonu, halojenler ailesine ait olan ve periyodik cetvelin VII B grubunda bulunan bir elementtir. Bütün elementler içinde en elektronegatif ve en reaktif olanıdır. Reaksiyon gücünün yüksek olması nedeniyle çevresiyle kolayca reaksiyona giren fluor iyonu, doğada bileşikler halinde bulunur. En sık rastlanılan bileşikler flurospor (CaF_2), fluorapatit [$\text{Ca}_{10}\text{PO}_4\text{F}_2$] ve kriyolit [Na_3AlF_6] dir (Ekstrand ve ark., 1988, Newburn., 1989, Ekstrand ve ark., 1996).

Fluor iyonu çok düşük oranlarda ($0.05-2 \mu\text{g}/\text{m}^3$) flourosilikat formunda atmosferde, mika topaz ve tourmaline benzeri pegmatites yapısında kayalarda, su ve toprak kaynaklı olarak bitki ve yiyeceklerde bulunur. Özellikle çay ve tütünde yer alır. Hayvansal ürünler içerisinde balık önemli bir fluor iyonu kaynağıdır. Ancak bu gıdalardan alınan günlük ortalama fluor iyonu miktarı oldukça azdır (0.56 mg/gün) (Ekstrand ve ark., 1988).

Organizma için eser element olarak kabul edilen fluor iyonunun miktarı vücuda alınan gıdalar, içme sularındaki fluor iyonu miktarı, sistemik ve topikal florid uygulamaları gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir (Grobler ve ark., 1986).

Vücuda alındıktan sonra fluor iyonu hızla absorbe olur ve sistemik dolaşıma katılır, ardından organik materyallere bağlı olarak feçes ve idrarla vücuttan hemen atılır. Çok az bir miktarı iyonik halde metabolize edilir ve vücut içinde kanla taşınarak mineralize dokularda tutunur. Fluor iyonunun bu yapılarda tutulması, kristal kafes içine bağlanması ve kafesle bütünleşmesi apatitin kapasitesine bağlıdır. Apatit kristallerindeki hidroksil gruplarının tamamı veya bir kısmıyla yer değiştiren fluor iyonları, fluorapatit formunda mineralize dokularda depolanır (Ekstrand ve ark., 1988, 1996).

Genel olarak fluor iyonunun kariyostatik etkisi üç ana başlık altında toplanabilir;

- Dişlerin gelişim ve yaşam dönemlerinde mine yapısı üzerine etkisi
- Başlangıç halindeki çürük lezyonları üzerine etkisi
- Bakteri plağı üzerine etkisi

Bu mekanizmalar altında fluor iyonunun kariyostatik etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için mine dokusunun temel bileşimi ve yapısı, bu yapı üzerine fluor iyonunun sistemik ve topikal uygulanmasının oluşturacağı etki, bu etkiyle ortaya çıkan mine çürük arasındaki ilişkinin bilinmesi gerekmektedir.

1.2. MİNE DOKUSU .

Mine vücutta yer alan tüm mineralize dokular içinde mineral yönden en yoğun olan dokudur (Ekstrand ve ark., 1996). Minenin ağırlık olarak % 96'sı inorganik madde, % 4 organik yapı ve sudur. İnorganik yapı, kristal haldeki kalsiyum fosfat minerallerinden meydana gelir ve bu mineral içeriğinin büyük bir kısmını hidroksiapatit yapısı oluşturur, çok az bir kısmını ise (% 2-5) karbonat oluşturmaktadır. Bundan başka mine yapısında eser miktarda Na, K, Cl, Zn, Si, Sr ve F gibi elementler bulunur. Bu yapılar gerek kristal kafes içine, gerekse kristal yüzeylerine tutunarak kristalin saflığını bozar ve çözünürlüğünü artırır (Thylstrup ve Fejerskov., 1994, Ekstrand ve ark., 1996).

Hidroksiapatit kristallerinden oluşan mine translüsenttir. Yapı içinde kristaller, rodler (prizmalar) ve interrod mine olarak düzenlenmişlerdir. Genel olarak minedeki apatit kristalinin kimyasal formülü $[Ca_{10}(PO_4)X_2]$ dir. Formüldeki X, OH^- iyonları olduğunda hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)OH_2]$ oluşur. Fluor iyonu aldığında veya yapıdaki OH^- iyonlarının bir kısmıyla yer değiştirdiğinde ise flourapatit veya flourahidroksiapatit meydana gelmektedir (Ekstrand.,1988). Saf hidroksiapatiti ifade eden formül $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ 'dir. Yapıdaki Ca/P oranı 1.67 mol/L'dir. Bununla birlikte doğal mine kristalleri kalsiyum ve hidroksil iyonları bakımından yetersizdir

ve bu eksiklik kalsiyum fosfat oranını bu değerdan daha aza düşürmektedir (Barbakow., 1991).

Histolojik verilerde mine prizmaları veya rodları mine dentin sınırından yüzeye 90-120°'lik açılarla uzanan 4-6 µm çapında silindirik tarzı yapılardır. Yatay kesitlerde anahtar deliği görünümündedir ve bunlar aynı zamanda mine dentin sınırından yüzeye doğru uzanan ve çapları 40 nm'ye ulaşan altıgen şeklinde küçük kristal (veya kristalit) demetlerini tamamlar niteliktedirler (Newburn., 1989).

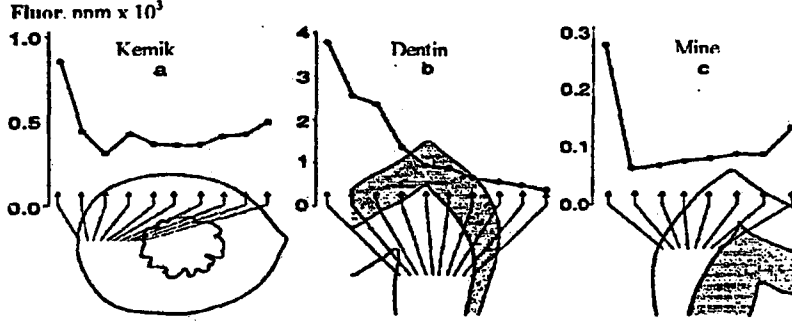
Minedeki kristaller çok sıkı dizilmekle birlikte her bir kristal arasında inter kristalin boşluklar yer alır. Bu boşluklar su ve organik materyal ile doludur. Kristaller arası boşluklar bu yapıyla beraber ince bir ağ oluştururlar. Böylece mikrogözenek veya gözenek olarak kabul edilen de ve remineralizasyon esnasında, asit mineralleri ve fluor iyonlarının giriş çıkışına olanak sağlayan diffüzyon kanalları meydana gelir (Thylstrup ve Fejerskow., 1994, Newburn., 1989).

Dişler, ağız içine sürdüklerinde, büyük oranda mineralize olmalarına rağmen yüzeyaltı mineye doğru uzanan diffüzyon kanalları ile oldukça gözenekli bir yapı sergilerler (Thylstrup ve Fejerskow., 1994).

Yüksek mineralize yapısı nedeniyle dış mekanik kuvvetlere karşı koyabilen mine yüzeyi makroskobik olarak sert ve kuvvetlidir. Mine yüzeyinde yer alan ve en önemli diffüzyon kanallarını oluşturan perikimatiler, esasen retzius çizgilerinin mine yüzeyine açılmaları ile oluşan boşluklardır. Minenin iç ve dış diffüzyonunda rol oynayan bu boşluklara, interprizmatik aralıkta oluşan ve çapları 1 µm'den daha küçük olan gelişimsel defektler veya Tomes liflerinin minede oluşturdıkları boşluklar da katkıda bulunmaktadır (Thylstrup ve Fejerskov., 1994).

Minenin bileşimi homojen değildir. Presipitasyonun ve eksternal sıvılardaki değişim reaksiyonlarının bir sonucu bu bileşim pre-erüptif (sürme öncesi) dönem boyunca olduğu kadar erupsüyon sonrasında da değişir. Bunun sonucu hem sürme öncesi hem de sürme sonrası maturasyon anatomik yüzeyde 3000 ppm, mine-dentin bileşiminde ise 100 ppm fluor iyonu eğrisi oluşturur (Ekstrand ve ark., 1996). Fluor iyonu apatit yapısındaki hidroksil iyonları ile yer değiştirebildiğinden, mineralize

olan bütün dokularda birikebilmektedir. Yani sadece minede değil kemik, dentin ve sementte de birikim gözlenir. Kemikte fluor iyonu birikimi yaşla devam eder ve benzer şekilde dentinde de mine dentin sınırından pulpaya doğru yükselen bir eğri oluşturur. Dentinin pulpaya yakın yüzeyinde en yüksek konsantrasyonda bulunur.



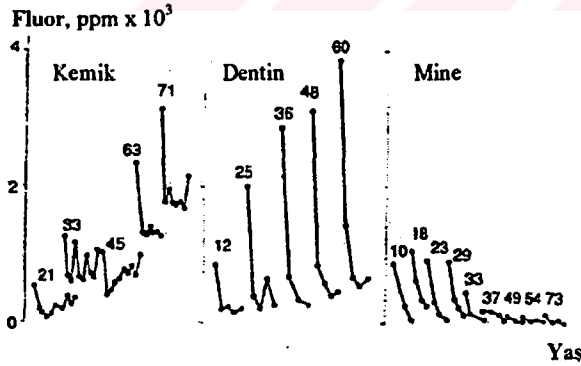
Şekil; 1.1 Yatay kesit görüntüsünde kemik, dentin ve mine dokusunda izlenen fluor iyonu dağılımı verilmektedir.

a: Fluor iyonunun periosteal ve endosteal bölgelerde nispeten yüksek konsantrasyonlarda olduğu görülmektedir.

b: Dentinde fluor iyonu konsantrasyonunun pulpa yüzeyinden mine-dentin bağlantısına doğru hızla azaldığı izlenmektedir.

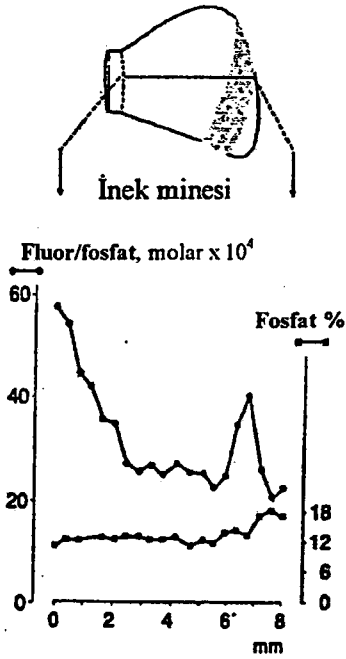
c: Minede fluor iyonu içeriğinin yüzeyde yüksek, iç kısımlarda ise düşük konsantrasyonda olduğu görülmektedir (Ekstrand ve ark., 1996).

İçme sularında fluor iyonunun 0.1 ppm'den daha az bulunduğu bölgelerde yaşayan bireylerin; yaşa göre değişen kemik, dentin ve minedeki fluor iyonu dağılımı (Şekil; 1.2)'de verilmektedir.



Şekil;1.2 Gradientlerde (eğrilerde) yaşa göre her bir dokunun yüzeyinden iç kısmına doğru azalan fluor iyonu dağılımı gösterilmektedir (Ekstrand ve ark., 1996).

Gelişmekte olan minede fluor iyonu, maturasyon safhasında minenin hızla mineralize olmaya başladığı zamanlarda veya hemen öncesinde en yüksek (pik) seviyesine ulaşmaktadır. Doku olgunlaştıkça fluor iyonu konsantrasyonu tekrar eski seviyesine düşme gösterir (Ekstrand ve ark., 1996).



Şekil; 1.3 Gelişmekte olan inek alt süt keser minesinin gelişiminin her bir safhasında yer alan fluor ve fosfat iyon konsantrasyonları verilmektedir. Fluor iyonu; F/P molar oranı olarak ifade edilmekte, fosfat ise ağırlıktaki %P olarak verilmektedir (Ekstrand ve ark.,1996).

Fluor iyonu oranının, minenin en dış yüzeyinde yüksek olması hem sürme öncesi hem de sürme sonrası dönemde, mine yüzeyi ile fluor iyonu ilişkisinin en iyi göstergesi olarak kabul edilir (Thylstrup ve Fejerskov., 1986).

Fluor iyonu minenin her yerinde çeşitli formlarda görülebilir. Apatit kristal kafesinin bir parçası olarak kristalin içinde olabilir veya kristal yüzeyine bağlanabilir. Bu bağlanma güçlü biçimde veya gevşek bağlanma tarzında olabilir. İlaveten fluor iyonu kristal yapısında bir parça olmak yerine, apatit kristal yüzeyinde (CaF_2 gibi) ikincil bir kristal gelişim fazı niteliğinde bulunabilir (Thylstrup ve Fejerskov., 1994, Ekstrand ve ark., 1996).

Fluor iyonunun apatitin bir parçası niteliğinde kristal kafes içine girmesi sürme sonrası olabildiği gibi, minenin gelişimi esnasında mine yapısı üzerine bir takım etkilerde bulunmasıyla da olabilir. Fluor iyonunun bu etkisi sürme öncesi dönemde amelogenezin bitiminden erüpsuyona kadar süren, dişin alveolar kemik içinde bulunduğu ve minenin olgunlaştığı iki dönem içinde iki farklı mekanizma ile olur (Koray., 1981).

Bunlardan ilki, fluor iyonunun amelogenezis üzerine etkisidir. Fluor iyonu, mine oluşumunu birbirini izleyen ve birbirinden farklı iki olayla etkilemektedir. Önce eser element niteliğinde çeşitli enzimatik olaylara karışıp, minenin organik matriksini oluşturan keratoprotein lifciklerinin sentezinde rol oynar. Hatta fluor iyonunun yokluğunda, bu protein sentezi oluşmaz yada fazla miktarda bulunduğunda dental fluorozis (lekeli mine) meydana gelir.

Daha sonra fluor iyonu bu organik matriksin mineralizasyonu sırasında oktokalsiyum fosfatların, kalsiyumfosfat sisteminin en ideal yapısı olan hidroksiapatite dönüşmesinde katalizör olarak rol oynar. İlaveten fluor iyonunun, apatite dönüşmekte olan kristallerin organik yapıyı oluşturan protein matrikse tutunmalarında etkili olduğu üzerinde durulmaktadır.

Fluor iyonunun, amelogenezis üzerine yaptığı etki, minenin sağlıklı gelişmesi ve iyi mineralize olmasını sağlar ve çürük profilaksisi açısından kaliteli bir mine oluşumuna katkıda bulunur.

İkincisi, fluor iyonunun sürmeden önce mine dokusunun olgunlaşması üzerine etkisidir. Çene kemiği içindeki diş folikülü çevresel doku sıvısı içindedir. Sıvı içinde yer alan fluor iyonu, olgunlaşmakta olan apatit kristali yapısına katılır. İyonik yapının ufak olması nedeniyle reaksiyonlara kolayca girebilen iyon bu dönemde;

- 1- Kristal formasyonu sırasında serbest kalmış interkristalin boşlukları doldurarak,
- 2- Kristalden kolayca ayrılabilen iyonların boşluklarını doldurarak,
- 3- Hidrosiapatit yapısında bulunan hidroksil iyonlarının kristal yüzeyine yakın olanlarıyla yer değiştirerek kristal yapıya katılır.

Mine kristallerinin gelişimi sırasında, bu şekilde yapıya giren fluor iyonu kristallerde gözeneklerin oluşmasını önler ve kristallerin her boyutta büyümelerini artırır. Ayrıca karbonat oranını da düşürür. Karbonat oranının yüksek olması minenin eriyebilirliğini artırmakta ve çürüğe karşı dişin direncini düşürebilmektedir. Fluor

iyonu, karbonat ile antagonist bir etki gösterir. Minenin fluor iyonu oranı arttıkça karbonat oranı düşer (Ekstrand ve ark., 1996).

Yıllarca fluor iyonunun mine kristallerinin oluşumu esnasında apatit yapı içine katılmasının iyonun en önemli etkisini oluşturduğu ve iyonun dişler sürdükten sonra da uğrayacakları asit ataklarına karşı kristalleri daha dirençli hale getirdiği düşünülmüştür. Ancak günümüzde yüksek toksisite riski taşıması, dişlerde fluorozise neden olması ve buna ilaveten sürme sonrasında dişlerin ağız ortamıyla iyon alış-verişinde bulunması sırasında yüzeyel mineden fluor iyonunun kaybolması, bu etkinin çok az bir öneme sahip olduğunu göstermektedir (Thylstrup ve Fejerskov., 1986, Ekstrand ve ark., 1996).

Sürme öncesi görülen bu olay, dişin sürmesinden sonra da ortamda fluor iyonu varlığında, minede oluşan iyon değişimi sırasında veya de ve remineralizasyon esnasında da gelişebilmektedir. Fluor iyonunun apatit kafes içine girerek oluşturduğu yapı fluorhidroksiapatit (FHAP) ya da fluorapatit (FAP)'dir.

Apatitin genel formülü	: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \text{X}_2$
Fluorapatit	: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \text{F}_2$
Fluorhidroksiapatit	: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 (\text{OH})\text{-XF}_x$

FHAP veya FAP sıkı bağlı florid olarak adlandırılır. Minede sıkı bağlı florid oluşum mekanizması üç şekilde ifade edilebilir (Ekstrand ve ark., 1996).

- 1- FAP'ın minede madde kaybı olmadan doğrudan çökmesi (presipitasyonu)
- 2- HAP'ın çözünmesi ve FAP olarak yeniden çökmesi (rekristalizasyonu)
- 3- Kristal yüzeydeki hidroksil iyonları ile fluor iyonunun yer değiştirmesi veya yüzeye fluor iyonu absorpsiyonu

Sıkı bağlı florid konusunda yapılan in vitro deneylerde mine konsantrasyonunun 3000 ppm'e ulaştığı durumlarda minenin çürüğe karşı yeterli direnci kazanabildiği görülmüştür. Bu oran esasen apatit kristalindeki hidroksil

iyonlarının % 10'unun fluor iyonlarıyla yer değiştirmesi demektir. Ancak hemen hemen saf fluorapatit formunda olan ve 30.000 ppm'den fazla fluor iyonu içeren köpek balığı minesinin dahi insitu deneylerde rk ataklarına karşı yeterli direnci göstermediği görülmüştür (Ogaard., 1989, 1991).

İnterkristalin sıvıda fluor iyonu

Genel olarak kristal yapılar da boşlukların bulunduğu bilinmektedir. Ancak bu boşluklar molekülün kararlılığını azaltıp, aktifliğini artırır. Bunun yanında boşlukların fluor iyonu tarafından doldurulması, kristal yapıyı hidroksilli yapıya oranla daha kararlı bir duruma dönüştürür. Bunun nedeni, fluor iyonu ile hem daha fazla sayıda hem de daha kuvvetli hidrojen bağlarının oluşturulmasıdır. Böylece, molekülün kimyasal dayanıklılığı artmakta su ve asitte daha zor çözünen bir yapı oluşmaktadır.

Son yıllarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, rk önleyici etkide özellikle de ve remineralizasyon esnasında kristaller üzerine yapışan ve kristalleri çevreleyen sıvıda yer alan fluor iyonunun, kristalin yapısına katılan ve ona güçlü biçimde bağlanan fluorid'den çok daha önemli olduğu görülmüştür (Ekstrand ve ark., 1988, 1996, ten Cate., 1998).

Asit atakları sırasında kristaller arası sıvıda fluor iyonunun mevcut olması halinde, fluor iyonu asitle birlikte kristaller arasına sızarak bu atakları engellemekte veya tamamen inhibe ederek demineralizasyonu önlemektedir. Asit ataklarından sonra pH yükseldiğinde ise kristaller arası sıvıda yer alan fluor iyonları, ortamda çözünmüş olan kalsiyum ve fosfatla birleşerek yeni minerallerin çökelmesini temin etmekte ve kısmen çözünmüş minede yeni kristal gelişimini sağlayarak remineralizasyonu hızlandırmaktadır (Ekstrand ve ark., 1988, 1996).

Kristal yüzeyinde ikincil bir kristal faz oluşumu

Sağlam mine üzerine ntrl pH'da bir fluorid solüsyonu uygulandığında mineye çok az fluor iyonu katılımı olur. Başka bir deyimle çok az FAP oluşumu gözlenir (Saxegaard ve Rolla., 1988, Ekstrand ve ark., 1996). Bunun yanında

özellikle yüksek konsantrasyonlu uygulamalarda flor iyonunun büyük bir kısmı mineden, plaktan veya tükürükten kaynaklı Ca ile birleşerek CaF_2 veya CaF_2 benzeri kristal örtü meydana getirmektedir. KOH ile çözünebilen bu yapı mineye gevşek bağlı florid formundadır (Harding ve ark., 1994).

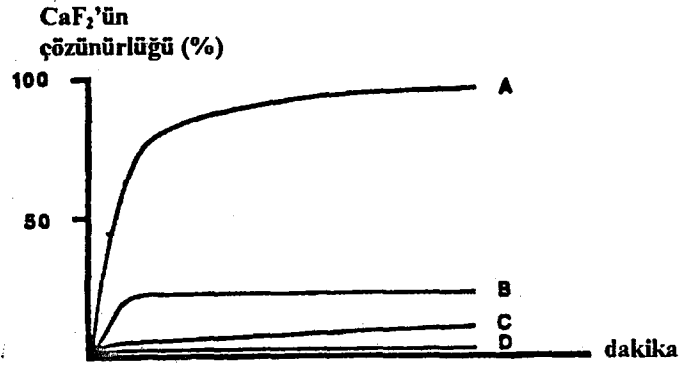
SEM ve TEM ile yapılan incelemelerde CaF_2 prizma pitleri veya perikimati kanalları boyunca uzanan fokal girintilerde yoğunlaşmış küresel globüler yapılar halinde görülür. Globüllerin boyutu 4-15 nm'den 3 μm 'ye dek değişir (Nelson ve ark., 1893,1984). Globüllerin miktarı ve boyutu solüsyonun pH'sına florid konsantrasyonuna ve uygulama zamanına bağlıdır (Saxegaard ve Rolla., 1988).

Geçmişteki yaygın görüş, suda erirgen olması nedeniyle CaF_2 'ün mine yüzeyinden kolayca uzaklaşabileceği idi. Bu durumda CaF_2 oluşması istenmeyen bir bileşikti (Mellberg ve ark., 1966, Mc Cann., 1968a).

Fakat son yıllarda in vivo çalışmalarda görülen, CaF_2 'ün nötral pH'da tükürük içinde oldukça az erirgen olduğu ve topikal florid uygulamaları sonrasında globüllerin günlerce, hatta haftalarca diş yüzeyinde kalabildiğidir (Ogaard ve ark., 1983, Dijkman ve ark., 1983, Rolla ve Ogaard., 1986, Ogaard ve ark., 1990, Rolla ve ark., 1993). Klinik çalışmalarda, ağız ortamında mine üzerinde oluşan CaF_2 veya CaF_2 benzeri materyalin çok daha stabil yapı sergilediği izlenmiştir (Ogaard., 1988).

Saf CaF_2 , in vitro koşullarda suda ve tükürükte oldukça erirgendir. Ancak aynı koşullarda fosfat veya protein varlığında dişler üzerinde oluşan CaF_2 veya CaF_2 benzeri yapılar, tıpkı ağız ortamında oluşan kristal örtü gibi saf CaF_2 'den farklı kimyasal özellikler göstermektedir (Rolla ve Ogaard., 1986, Ogaard., 1988). CaF_2 gelişimi ve çözünmesi yapının üstünü örten fosfat ile yoğun şekilde önlenirken, CaF(P) yapısı fosfat içerikli ortamlarda kolayca oluşabilmektedir.

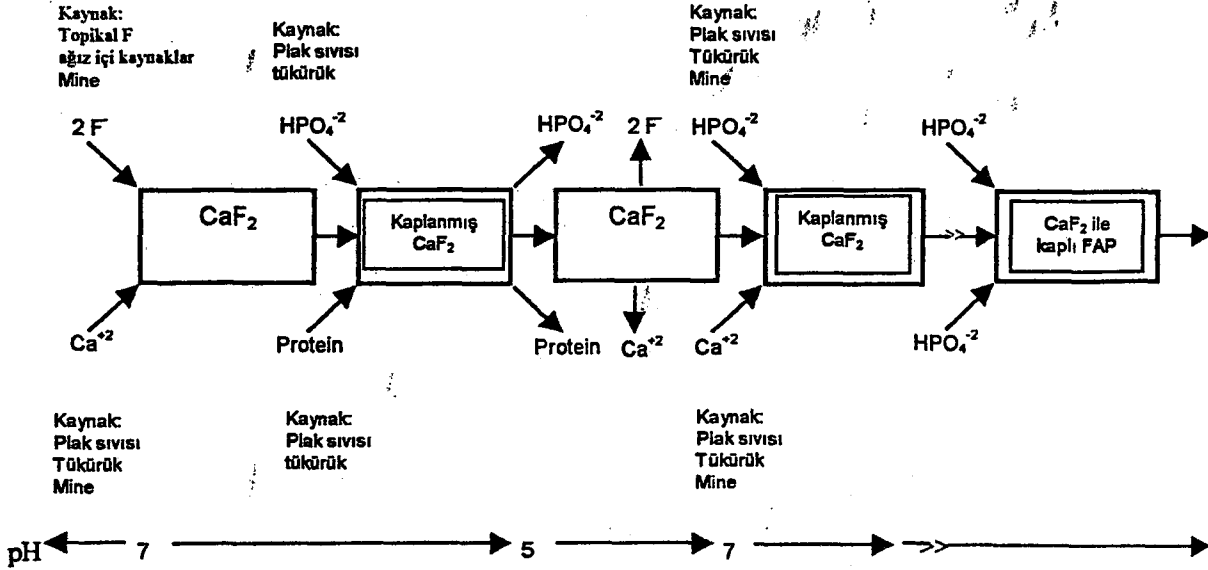
Presipite olan CaF(P) solüsyonun bileşimine göre; $\text{CaF}_{1.8}(\text{HPO}_4)_{0.1}$ veya $\text{CaF}_{1.7}(\text{HPO}_4)_{0.1}$ formundadır.



Şekil; 1.4 Kimyasal olarak saf CaF_2 'ün 20 dakika süresince çözünmesi A; suda, B; tükürükte izlenmektedir. C; 2 saat süresince 1 mmol/l fosfat tamponuyla ($\text{pH} = 7$) önceden muamele görmüş CaF_2 'ün daha sonra distile suda gösterdiği çözünme, D; 2 saat süresince tükürükle muamele gören CaF_2 'ün daha sonra distile suda gösterdiği çözünme olarak ifade edilmektedir (Rolla ve Saxegaard, 1990)

Saf CaF_2 kristallerinin çözünmesi üzerine fosfat inhibitör etkisini tanımlarken, solüsyondaki kristallerin yoğunluğu kristal yüzeyleri üzerinde absorbe olan fosfatın konsantrasyonu, solüsyonun pH 'sı ve CaF_2 'e göre saturasyon (doygunluk) derecesi gibi faktörler esas alınmalıdır (Christoffersen ve ark., 1988).

İn vivo koşullarda oluşan CaF_2 kristallerinin üzeri (HPO_4) iyonları ve protein moleküllerinin yapışmasıyla oluşan koruyucu bir tabakayla örtülür (Rolla ve Ogaard., 1986, Christoffersen ve ark., 1988, Rolla ve Saxegaard., 1990). Bir nevi CaF_2 'ün daha az erimesinin nedeni olarak gösterilen bu tabakada, fosfat iyonları sadece CaF_2 üzerinde koruyucu bir etki oluşturmaz aynı zamanda CaF_2 kristallerinin yapısına da katılır (Saxegaard ve Rolla., 1988, Rolla ve ark., 1993, Christoffersen., 1995).



Şekil; 1.5 CaF₂ kristalleri üzerinde fosfat ve proteinlerden oluşan koruyucu örtünün rolü pH'a bağımlı olarak gelişim gösterir. Plak pH'sı kritik seviyeye düştüğünde (pH=4.5-5) CaF₂'ü örten fosfat iyonları CaF₂'den ayrılır ve CaF₂ serbest hale gelir. Serbest CaF₂ çözünerek ortama flor iyonları salar. pH'ın tekrar nötr hale geldiği durumda ise fosfat iyonları tekrar CaF₂'e yapışarak kristallerin yüzeyini örter. Sonuçta CaF₂, mine yüzeyinde pH kontrollü yavaş salınım yapan bir florid deposu gibi davranarak dişin korunmasında önemli rol oynar (Rolla ve saxegaard, 1990, Ogaard., 1990, Ekstrand ve ark., 1996).

Ağız ortamında pH'ın düşmesi ile birlikte bu tabaka ortadan kalkmakta (Şekil: 2.5'de de şematize edildiği gibi) CaF₂ kalsiyum ve flor iyonlarına ayrılmaktadır. pH yükseldiğinde ise yeniden aynı örtü tabakası oluşmakta böylece CaF₂ uzun bir süre ağızda kalabilmektedir (Rolla ve Ogaard., 1986, Ogaard., 1990).

CaF₂, mine kristalleri üzerinde gevşek bağlı florid formunda absorbe olmaktan başka, lezyon gelişimi sırasında lokalize olduğu mine defektlerinden asit penetrasyonunu önlemekte, adeta pH'a bağlı bir rezervuar fonksiyonu görerek saldıgı flor iyonu ile mine içine diffuze olabilmekte ve böylece apatitin yeniden kristalizasyonunu sağlayabilmektedir (Arends ve Christoffersen., 1990, Ogaard., 1990, Ogaard ve ark., 1990).

Ayrıca yavaş çözünmesi ve uzun süreli retansiyonu yoluyla CaF₂'un, geniş perodlarda diş çevresinde artan flor iyonu seviyesi oluşturduğuna ve böylece çürüğün ilerleme oranını azalttığına inanılmaktadır (Thylstrup ve Fejerskow., 1986, Brunn ve Givskow., 1991).

Yapısında 30.000 ppm den fazla fluor iyonu bulunduran köpek balığı minesinde in situ yapılan çalışmalardan da görüldüğü üzere, mine içine giren fluor iyonu dişteki çürük gelişimini önemli ölçüde etkilememektedir. Burada önemli olan fluor iyonunun, diş koruyucu fonksiyonunun diş çevresindeki oral sıvıların doygunluk durumunu değiştirme yeteneğidir.

Ağız ortamında diş yüzeyi tükürük, dişeti sıvısı ve organik asit üreten bakteri ile sürekli ilişki halindedir.

Tükürükteki florid konsantrasyonunun yaklaşık $\frac{2}{3}$ 'ü parotid ve submandibuler (sublingual) tükürük bezlerinden gelir. Ancak tükürüğün florid konsantrasyonu sadece bezlerden salgılanan fluor iyonu ile değil, aynı zamanda diyetle alınan sıvı ve dental florid preparasyonlarıyla da ilgilidir (Bruun ve ark., 1984, Oliveby ve ark., 1987, Menteş., 1992, Ekstrand ve ark., 1996).

Tükürük stimülasyonu bu değerleri bir miktar düşürmekteyse de dinlenme halindeki tükürük debisinin, fluor iyonu miktarını etkilemediği gözlenmiştir.

Ağız ortamında dinlenme halindeki tükürüğün düşük florid konsantrasyonu esasen tükürüğün plak ve plak sıvısındaki fluor iyonu için önemli bir kaynak oluşturmadığını gösterir. Bunun yanında topikal uygulamalar sonrasında tükürük florid konsantrasyonu, ajanın içerdiği fluor iyonu miktarına bağlı olarak 100 kat hatta 1000 kat artabilmektedir (Ekstrand ve ark., 1996).

Çürüksüz çocuklardaki tükürük florid seviyesi çürüklü çocuklardan, floridli su kullanan çocuklardaki tükürük florid değerleri, floridsiz su kullanan çocuklardan yüksek bulunmuştur (Ekstrand ve ark., 1988).

Ağız ortamında tükürük dişlerle doğrudan temas halinde değildir. Diş yüzeyine öncelikle pelikül veya plak içinden geçerek ulaşmak zorundadır (Ekstrand ve ark., 1996). Plaktaki florid miktarı, tükürükten 50-100 kat daha fazladır ve bu florid kimyasal yapıya bağlı olarak üç değişik formda serbest fluor iyonları, zayıf bağlı iyonize olabilen florid ve güçlü bağlı florid olarak bulunabilir (Ekstrand ve ark., 1988).

Plak sıvısı da denilen plağın ekstraselular sıvı fazı, dental plağın ağırlık olarak % 80-85'i kadardır. Organik ve inorganik komponentler bakımından hem serum hemde tükürükten zengin olan bu fazda florid miktarı, serum düzeyine yakın derecede (0.04 ppm civarında) yer alır. Plaktaki bu florid, serbest flor iyonu olarak kabul edilir ve toplam dental plaktaki miktarın ancak % 1-5'i kadarını oluşturur. İyonize olabilen yada plağa zayıf bağlı florid formunda bulunan bu yapı toplam plaktakinin % 15-75'i kadardır. İyonize formdaki floridin varlığı çözünmeyi engellediği gibi remineralizasyonu da uyaracak etki sağlamaktadır (Thylstrup ve Fejerskov., 1986).

Aktif plak altında ortamın asidik olduğu koşullarda (pH 4-6) tükürük ve plak, minedeki apatit kristallerine göre doymamış olduğundan minede çözünme, yani mineral kaybı meydana gelir. Çözünme solüsyon apatite göre kalsiyum ve fosfat yönünden doymun hale gelinceye kadar devam eder. Mineye göre doymunluğun arttığı ve pH'ın tekrar nötral hale geldiği koşullarda ise çözünen mineraller yeniden çökerler. Mine ve oral sıvılar arasında gün boyu devam eden bu iyon alış-verişi, demineralizasyon ve remineralizasyon olaylarını meydana getirir (Arends ve ark., 1980, Thulstrup ve Fejerskov., 1986).

Her ne kadar bu olaylar ayrıntıda çok karmaşık olsalar da esasında plak içinde karbonhidratlardan, laktik asit, asetik asit, propiyonik asit gibi organik asit üretilmesinin komşu minede daima demineralizasyona neden olmadığı bilinmektedir. Böyle bir azalma sırasında çözünme sadece plak sıvısı minedeki apatit kristallerine göre doymamış hale geldiğinde başlayacaktır. Bu noktadaki pH'a "kritik pH" adı verilir. Bu kavrama göre diş minesi minerali bu değere kadar olan bir pH düşüşüne dayanabilirken, bu değerın altında çözünecektir. Kritik pH'ın gerçek değeri çözelti içindeki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonuna, kompleks iyonlara, iyonik kuvvetlere ve mine apatitin tam çözünebilirliğine bağlı olarak bölgeden bölgeye farklılıklar göstermektedir (Larsen., 1990, Pearce., 1991).

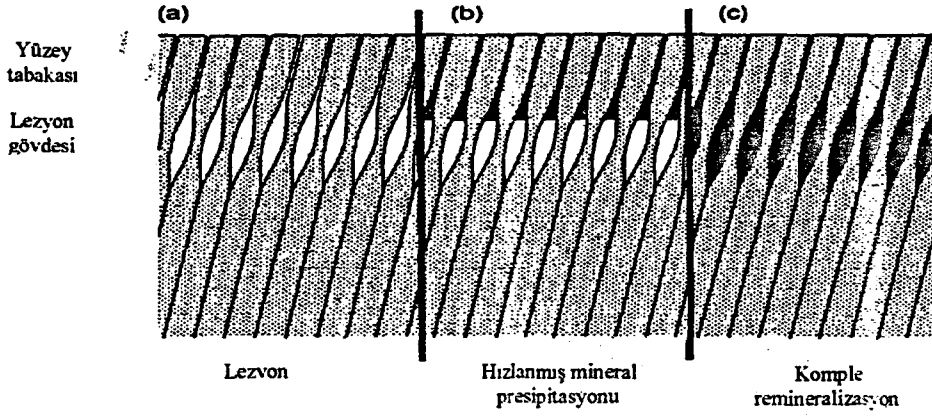
Mine-plak-tükürük proçesi bir bütün olduğundan demineralizasyon olayını takiben remineralizasyon oluşumu gözlenmektedir. Tükürüğün güçlü bir remineralizasyon potansiyeli vardır. Remineralizasyon, normalde mine yapısının

kısmen çözünmesinden sonra veya dentin dokusu üzerine apatitin veya mineral benzeri maddelerin çökmesi ile daha önce demineralize olmuş yapının kayıp vermeden kazanılması olayıdır (Jenkins., 1978).

Fluor iyonunun bu gün için kabul edilen en önemli etkisi, demineralizasyonu inhibe etmesi ve remineralizasyonu aktive etmesidir. Demineralizasyonun önlenmesi esnasında, mine yüzeyinde fluor iyonunun bulunması ortamda bulunan kalsiyum ve fosfat iyonları ile birlikte yüzeye birikmesini sağlayacak, böylece asit atağı durumunda mine yüzeyinde normalden daha az mine kristali çözünecektir. İkinci durumda, yani demineralizasyon sonrası fluor iyonu ortamda çözünmüş halde bulunan minerallerin tekrardan bu bölgelere çökerek, floridli hidroksiapatit kristallerine dönüşmesini sağlamaktadır. Ayrıca ortamdaki kalsiyum iyonlarıyla birleşerek mine üzerinde CaF_2 çökmesine neden olur. CaF_2 'ün mine yüzeyine çökmesi, minenin iç gözeneklerinde serbest kalmış olan mineral iyonlarının dışarıya difüzyonunu engeller. Nitekim bundan sonraki asit ataklarında mine aside daha dirençli olur.

Demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki denge opak mine lekesi dediğimiz, başlangıç halindeki mine lezyonlarının iyileşmesi veya kaviteye gitmesini belirlemektedir (Rolla ve Ogaard., 1986, Daves ve ten Cate., 1990). Başka bir deyimle, çürüğün başlangıç halinde olduğu opak mine lezyonları, minedeki mineral kaybının alt tabakalara doğru ilerlemesi ve bunun sonucu demineralizasyonun görünür bir hal alması olarak açıklanabilmektedir. Remineralizasyonun en iyi görüldüğü durum başlangıç halindeki mine lezyonları olmaktadır.

Genişleyen mine gözeneklerinin fluor iyonu alımına daha uygun olması nedeniyle demineralize alan fluor iyonuna karşı daha fazla afinite gösterir. Bu nedenle başlangıç halindeki mine lezyonları, etrafındaki sağlam mineye oranla daha fazla florid içermektedir.



Şekil; 1.6 Lezyonun şematik olarak yatay kesit görüntüsü (a), yüksek mineral içerikli çözeltide hızlanmış mineral presipitasyonu şeklinde oluşan remineralizasyon (b), düşük mineral içerikli çözeltide lezyon boyunca oluşabilen remineralizasyon (c) ifade edilmektedir (Ekstrand ve ark., 1996).

Lezyon remineralizasyonu üzerine fluor iyonunun etkisi incelendiğinde, kısa süre içinde uygulanan yüksek konsantrasyondaki fluor iyonu etkisinin remineralizasyon sıvısı içine devamlı ve düşük konsantrasyonda katılan fluor iyonu etkisinden farklı olduğu görülür. Birinci durumda çözeltinin yüksek oranda fluor iyonu içermesinin bir sonucu olarak, lezyonun en dış kısmında hızlanmış mineral presipitasyonu oluşur. Ortamda devamlı ve düşük konsantrasyonda fluor iyonu varlığında ise lezyonun iç kısımlarına doğru etkili ve yavaş biçimde ilerleyen difüzyon meydana gelmektedir. Böylece remineralizasyon lezyonda boylu boyunca ilerleyebilmektedir (Ekstrand ve ark., 1988) (Şekil; 1.6).

Mine- fluorid ilişkisini içeren mekanizmalardan da açıkça görüldüğü üzere, fluor iyonunun çürük önleyici etkisi mine yapısına katılan fluor iyonundan ziyade, mine ile fluor arasında oluşan iyon aktivitesi ile açıklanabilmektedir. Çok sayıda yapılan deneysel ve klinik gözlemlerden elde edilen sonuç, fluor iyonunun esas kariyostatik etkisinin topikal fluorid uygulamaları ile elde edilebileceğini göstermektedir.

Yapılan araştırma sayısının zaman içinde artması ve diş hekimliği alanında çalışmalar yapan bakteriyolog ve biyokimyacıların da katkıda bulunmasıyla, bu günkü forma ulaşan fluorid uygulamalarında, fluor iyonunun çürük önleyici etkisi farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır.

Söz konusu bu mekanizmalarda dişlerin gelişim ve yaşam dönemlerinde mine yapısı üzerine etkisi ve başlangıç halindeki çürük lezyonları üzerine etkisi gözden geçirildikten sonra flor iyonunun bakteri plağına etkisi üzerinde kısaca durmak yerinde olacaktır.

1.3 Flor İyonunun Bakteri Plağı Üzerine Etkisi

Flor iyonunun, bakteri plağının oluşumu ve metabolizması üzerine önemli etkileri olduğu görülmüştür.

- Ortamda flor iyonu bulunduğunda, mine üzerinde oluşan dental plaktaki asit üretimi etkilenecektir. Flor iyonu bakterilerin glikoz yıkımından sorumlu enzimlerini bloke ederek, glikoz yıkımını yavaşlatmakta ve ortaya çıkan asit miktarını azaltmaktadır (van Loveren., 1990, Marquis.,1990).

- flor iyonu çürük asitlerinin mineyi demineralize etmesi sonucu açığa çıkan ve plağa geçen fosfat iyonlarının, bakteri hücre membranlarına fiks olmalarını önler. Böylece plak ve mine yüzeyi arasında hem çürük asitlerinin tamponlanması hem de demineralize minenin remineralizasyonu için sebest PO_4 iyonlarının kalması sağlanmış olur. Ortamın pH'sı yükseldiğinde, bu PO_4 iyonları, Ca iyonları ile birleşerek tuz kompleksi oluşturmakta ve tekrardan çökelebilmektedir (Koray.,1981).

- flor iyonunun özellikle streptokok mutans ve sangius üzerinde bakterisid etkisi vardır ve iyonun bu etkisi organizmaların plaktaki sayılarını azaltabilmektedir (Bowden., 1990).

- flor iyonunun mine apatit yapısına girdiği durumlarda dişin yüzey enerjisi değişmekte, tükürük glikoproteinleri dişler üzerine çok zor çökelmektedir. Böylece plak daha zor oluşmaktadır.

- flor iyonu ile aynı ortamlarda bulunan bakterilerin diş yüzeyinde oluşturdukları kolonizasyonda miktar ve nitelik açısından değişiklikler oluşabilmektedir.

- fluor iyonu, bakteri biyosentezleme metabolizmasını etkiler ve diş yüzeyinde bakteriyal kolonizasyonu sağlayan ekstraselüler polisakkarit üretimine engel olur (Clarkson ve ark., 1986, van Loveren., 1990, Marquis., 1990, Bowden., 1990, Ekstrand ve ark., 1996).

Yüzyılımızın ikinci yarısında sanayileşmiş ülkelerdeki çürük prevalansında kaydedilen önemli ölçüdeki gerileme, sadece bireylerde çürük sayısının azalması şeklinde değil, ergenlik dönemine çürüksüz dişlerle ulaşan bireylerin sayısında artma şeklinde görülmekte ve bu olumlu gelişmede, en önemli etken topikal florid uygulamalarının yaygın kullanımı olarak gösterilmektedir.

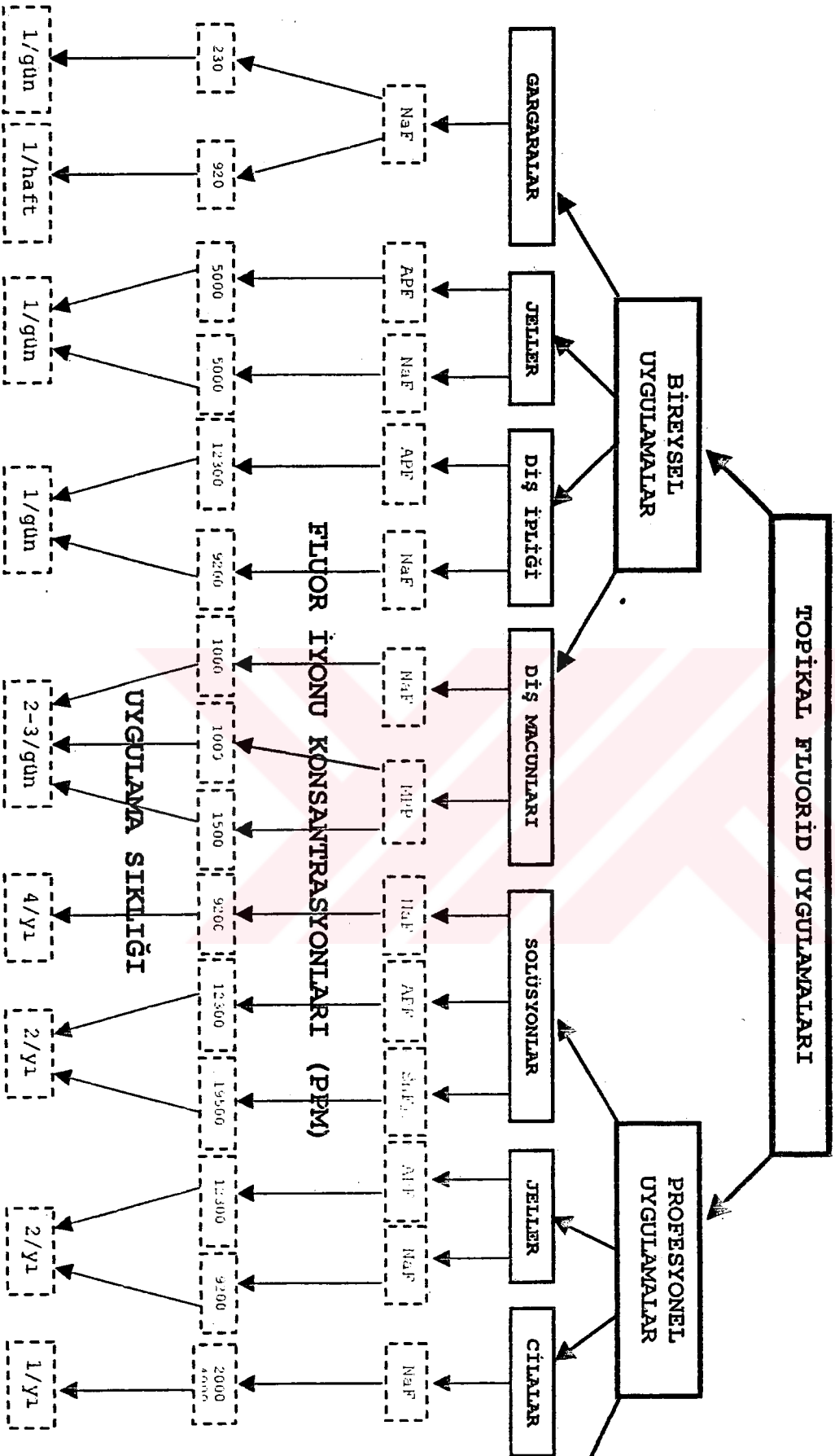
1.4 Topikal Florid Preparasyonları;

Florid bileşiklerinin yüzeyel uygulaması ile diş çürüklerinin azaltılması düşüncesi, 1940'lı yıllarda Bibby ve Knutson'un yaptığı çalışmalarla başlamış (Ekstrand ve ark., 1996) ve günümüze kadar gelmiştir.

1.4.1 Topikal Olarak Floridin Uygulama Yöntemleri

- Profesyonel uygulama yöntemleri, yüksek konsantrasyonlu florid preparasyonlarının (solüsyon, jel, cila gibi) hekim tarafından uygulandığı yöntemlerdir.

- Bireysel uygulama yöntemleri, sıkça kullanılan ve düşük konsantrasyonda fluor iyonu içeren preparatların (gargaralar, jeller, diş ipleri, diş macunları gibi) bireyler tarafından kendi kendilerine uygulayabilecekleri yöntemlerdir (Newburn., 1989, Ekstrand ve ark., 1988, 1996, Ripa., 1990, Margolis ve Moreno., 1990, Mellberg., 1990, Stookey., 1990) (Şekil; 2.8).



1.4.1.1 Profesyonel Olarak Uygulanan Topikal Fluoridler

Fluorid Solüsyonları

Sodyum fluorid (% 2-4 Na F) solüsyonları

Etkinliği 1940'lı yıllardan beridir bilinen NaF solüsyonları, diş çürüğünün önlenmesi amacıyla kullanılan ilk ajandır (Newburn., 1989). Tadı güzel olan ve diş etlerinde herhangi bir irritasyon oluşturmeyen NaF solüsyonları kimyasal olarak stabil bir yapı sergilediğinden, hazırlandıktan sonra 20 gün süreyle kullanılabilir. Uygulama işlemi birer hafta arayla ve 4 defa olan sodyum fluorid solüsyonlarında, minde oluşan fluorapatit yapısının korunabilmesi için, tedavinin çürük aktivitesi ile ilişkili olarak 6 ay veya yılda bir kez tekrarlanması gerekmektedir. Bu tür bir uygulama ile çürüğe karşı % 30 koruyuculuk sağlanmaktadır.

Kalay Fluorid (% 8-10 SnF₂) Solüsyonları;

İlk kez 1950'lerde (Mellberg ve Ripa.,1983) tanıtılan SnF₂'ün diş yüzeylerine 30 sn uygulanması sonucu, yüzeyde çürük asitlerine karşı dirençli kalay fluorid kompleksleri oluşmaktadır. Preparatın kullanılmasıyla % 50'ye varan oranlarda çürüğe karşı korunma sağlanabilmektedir. Ancak metalik ekşimsi bir tada sahip olması, hipokalsifiye sahalarda ve dolgu kenarlarında renkleşme oluşturmaları, hidrolizis ve oksidasyona uğrayarak kolayca bozulması ve bu nedenle daima taze hazırlanarak kullanılması gereği, bazı dezavantajlar oluşturmaktadır. Bu nedenle SnF₂'un pratikte kullanımı pek tavsiye edilmemektedir.

Asidolofosfat fluorid (APF) Solüsyonları

1960'lı yılların sonunda nötr NaF solüsyonuna ortofosforik asit katılmasıyla asidüle fosfat fluorid (APF) geliştirilmiştir (Brudevold ve ark 1968). Topikal ajan olarak asidüle fosfat fluorid, NaF ve 0.1 mol ortofosforik asitten meydana gelmiştir. Formülasyonuna metil selüloz katılarak jel formunda oluşturulmuştur. Genel olarak pH'ları 3-4.5 arasında değişir. Bu düşük pH'da mine daha hızlı ve daha fazla fluor

iyonu alırken, yapıdaki ortofosfat iyonlarının etkisi ile de minenin çözünürlüğü baskılanmaktadır.

APF ile minenin teması sonucu iki ayrı reaksiyon oluşur. İlk reaksiyonda yapıdaki asititeden dolayı mine yüzeyindeki mineraller erir ve flor iyonunun reaksiyon ürünlerinin mine üzerine çökmesi oluşur. Bu olayı daha yavaş seyreden flor iyonunun interprizmatik sahaya diffüzyonu ve mine kristalleri içine katılması takip eder. Sonuçta oluşan yüzeysel reaksiyonun esas ürünü CaF_2 'dir.

Yılda 1 veya 2 kez APF uygulaması ile elde edilen çürük azalması değerleri solüsyonların oluşturduğu değerlerden daha yüksektir.

APF, klinik etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle günümüzde kullanılan en popüler topikal florid ajanlarından birisidir. Ancak bununla birlikte APF'nin yapısındaki hidrojen, restoratif materyallerde (kompozit porselen gibi) yer alan cam partikülleriyle reaksiyona girer ve yüzey pürüzlemesine ve buna bağlı estetik görünümün bozulmasına neden olur. Bu olay, APF uygulanacak hasta grubuna önemli bir sınırlama getirir veya restorasyonların yüzeyinin cila ile örtülmesini gerektirir (Gwinnet ve ark., 1972, Tagaki ve ark., 1987, Addy ve ark., 1989, Chow ve Tagaki., 1995 ve Wei ve Yiu., 1993).

Tannin-Fluorid (Ta-F) Solüsyonları

Tannik asit esasen derilerin tabaklanmasında kullanılan bir bileşiktir. Tannin, derideki proteinlerle reaksiyona girerek derinin çürümeye karşı direncini artırmaktadır. Ajanın aynı mekanizma ile ağızda etkili olabileceği ve mine, plak ve tükürük proteinleriyle reaksiyona girerek diş üzerinde bir çeşit bariyer oluşturabileceği ileri sürülmüştür (Strallfors., 1968).

Çürük profilaksisinde umut verici bir materyal olarak görülen Tannin-Fluorid kombinasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda bileşiğin restoratif materyallere katılmasından başka, minenin yüzey özellikleri ve çürük oluşumu üzerine etkileri incelenmiştir (Yanaga ve ark., 1993, Yu ve ark., 1993).

Yu ve ark (1993) % 0.5 tannik asit ve 450 ppm Ta-F kombinasyonunun çürük gelişimini APF'ye oranla daha etkin bir şekilde önlediğini bildirirken; Doğruluk (1998), % 1 veya % 5 tannik asitin, % 2 NaF ile kombinasyonu sonucu oluşturduğu solüsyonla uyguladığı tedavide, bu verileri destekler nitelikte sonuçlar elde etmiş ve Ta-F tedavisi ile minenin asit direncinin % 50'ye varan oranlarda artabildiğini gözlemiştir. Aynı çalışmada APF'nin minenin en dış yüzeyinde, Ta-F'un ise derin tabakalarda flor iyonu artışına neden olduğu görülmüş ve kısa süreli uygulamalarda tannik asidin minenin flor iyonu alımını arttırmadığı ileri sürülmüştür.

Fluoridli Jeller

Profesyonel ve bireysel uygulamalar için hazırlanmış jellerde % 2-4 NaF, % 8-10 SnF ve pH'sı 2.2-4.5'a ayarlanmış APF (Asüdülo Fosfat Fluorid) kullanılmaktadır. Genel olarak profesyonel uygulamada kullanılan jellerden nötral % 2'lik NaF'ün flor iyonu içeriği 9.040 ppm, % 1.23 APF'nin flor iyonu içeriği 12300 ppm olmaktadır. Bireysel uygulamalarda ise bu oran % 0.05 NaF için 5000, % 0.05 APF için 5000 ve % 0.1 SnF için 1000 ppm civarındadır (Ripa., 1989, Wei ve Yui., 1993).

Uygulama süreleri genelde 4 dakika olarak kabul edilen jellerin, çocukların ağızlarına uygun boyutlarda, polisitren menşeyli maddelerden yapılmış kaşıklarla tatbik edilmesi söz konusudur. Jellerin kullanımı yılda 4-5 defa olmaktadır.

Bunun yanında jellerin, çocukların dişlerini fırçaladıktan sonra diş fırçaları ile evde tatbik edilmeleri de mümkündür. Yalnız bu tip jellerin hem florid içerikleri, hem de etkinlikleri kaşıkla uygulanan bireysel metoda oranla daha düşüktür.

Fluoridli Cilalar

Topikal floridin mine ile temas halinde kalıp daha uzun süre etkileşim sağlaması amacıyla, floridli cilalar üretilmiştir.

İlk kez 1960'larda tanıtılan floridli cilalar ile tedavi edilen dişlerde diş mine yüzeyinde yüksek konsantrasyonda flor iyonu alımı söz konusudur. Bu nedenle

cilaların özellikle dentin duyarlılığı ve opak mine lezyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmektedir. Opak mine lezyonları üzerinde cilalar CaF_2 çökmesini artıracak ve bu etkinin uzun süre devam etmesini sağlayacaktır.

Bundan başka floridli cilalar, özellikle sorunlu çocuklarda veya genel anestezi altında restoratif tedavisi tamamlanan çocuklarda tedavi sonrasında kullanılmaktadır (Newburn., 1989, Ekstrand ve ark., 1996).

Bireysel Uygulama Yöntemleri

Düşük konsantrasyonda floridin bireyler tarafından sıkça kullanılmasını içeren bu tür uygulamalarda, profesyonel müdahalelere benzer kariyostatik etki elde edilebilmektedir (Ripa., 1989, Konig., 1993).

Diş Macunları

Klinik değerlendirmesi ilk kez 1940'larda yapılan floridli diş macunları, floridlerin en yaygın ve en kolay kullanım yoludur. Fırçalama sırasında macun içindeki florid ile dişlerin 2-3 dakika teması sonucu sağlanan koruma % 15-40 arasındadır. Fırçaya uygulanan 1 gr macun, 1 mg florid içerdiğinden 3 yaşın altındaki çocuklarda floridli macunlar önerilmemelidir (Newburn., 1989, Stokey., 1990, Weil., 1986., Gray., 1987).

Florid içerikli diş macunlarının yararlılığının anlaşılmasıyla birlikte, daha fazla kariyostatik etki sağlamak amacıyla çeşitli florid bileşikleri ele alınmıştır. Bu konuda araştırmalar daha çok sodyum florid, sodyum monofluorofosfat ve amin florid sistemleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Diş macunlarında test edilen ilk florid bileşiklerinden olan sodyum florid, günümüzde kullanılan en yaygın materyallerden birisidir. Sodyum florid içerisindeki flor iyonu, iyonik tarzda bağlanma gösterdiğinden fırçalama esnasında kolaylıkla ortaya çıkabilmektedir.

1960'lardan bugüne değin diş macunları içerisinde kullanılan diğer bir terapötik ajan sodyum monofluorofosfattır. İçerisindeki fluor iyonunun iyonik olarak değilde kovalent tarzda bağlı olması, bileşiğin abrasiv sistemlerle uyumluluğunu sağlamaktadır. Tükürük enzimleri ile reaksiyona giren MFP (Monofluorofosfat) hidrolize olur. Bu reaksiyon kompleks zincirler halinde ard arda gelir. Daha sonraki fazda fluorapatit olarak minede depolanır. Ayrıca MFP'ın apatit yapısındaki boşluklara fosfat grupları şeklinde yerleşerek mine içine girdiğine dair görüşler vardır. Fakat MFP'ın ağız ortamında bu hidrolizi oldukça yavaştır ve dişlerin fırçalanması boyunca bileşiğin ancak % 10'nun dan daha az bir kısmı, iyonik formda florid yapısına dönüşmektedir.

Aminfluoridler, hem uzun zincirli alifatik aminlerin yaptığı fizikokimyasal koruma ile hem de floridlerin koruyucu özelliğinin bir araya gelmesi ile daha yoğun bir etkinliğe sahip oldukları için, diş macunlarında kullanılmıştır. Bununla beraber aminfluorid, yapısındaki güçlü organik bölümü ile antibakteriyal etki de göstermektedir (Mellberg ve Ripa., 1983, Newburn., 1989).

Fluoridli Gargaralar

Fluoridli ağız gargaraları diş macunları, diş ipleri, jeller gibi kişisel ağız bakım ürünlerinden birisidir. Bu ajanın kullanılmasıyla daha yaygın bir kitleye hitap edilmesi söz konusudur. Gargaralar, nötral veya asitlendirilmiş florid solüsyonları şeklinde % 0.05 konsantrasyonlarında günlük, % 0.2-5 veya haftalık NaF veya APF gargaraları şeklinde kullanılır.

Hem kolay, hem de etkin bir çürük önleyici yöntem gözüyle bakılan gargaralar aynı zamanda ucuz, uygulanması kolay ve az zaman gerektirmektedir. Okul eğitim programlarında haftada bir yapılan gargaralarla çürüğü % 30-40 oranında azaltmak mümkündür. Ancak okul öncesi dönemde bulunan çocuklarda, solüsyonların yutulması ve akut veya kronik toksisite belirtilerinin ortaya çıkması söz konusu olabildiğinden, bu grup çocuklarda dikkatli davranılması gerekmektedir (Newburn., 1989, Stookey., 1990, Ekstrand ve ark., 1996).

Fluoridli Diş ipleri

Çocuk ve yetişkinlerde sık olarak görülen ara yüz çürüklerinin en aza indirgenmesinde fırçalamayla birlikte diğer etkili bir yöntem olan diş iplerinin kullanılması da önerilmektedir. Diş ipliğinin ara yüzlerdeki plak birikimlerini temizleyerek diş çürüğü kaynağını azaltmasının yanı sıra, yapısında florid içermesi, ara yüzlerde mekanik temizlikle beraber mine flor iyonu içeriğini artıracaktır (Guo ve ark., 1989, Jorgensen ve ark., 1989, Us., 1991, Us ve ark., 1995).

1.5. Restoratif Materyaller ve Fluorid

Etkinlikleri ve güvenilirlikleri iyi bilinen geleneksel florid ajanlarına rağmen, dişlerde daha etkin koruma sağlayacak yeni tedavilere yönelik çalışmalar yoğun şekilde sürmektedir. Restoratif materyallere floridin katılması da bu çalışmalardan biridir. Bu tür materyallere florid bileşiklerinin katılmasındaki amaç, diş dokularının flor iyonu içeriği yönünden zenginleştirilmesi ve böylece klinikte görülen çürük insidansının azaltılmasıdır.

1940'lı yıllarda diş hekimleri, sekonder çürüklerdeki azalmanın düşük oranda da olsa silikat siman restorasyonları ile ilgili olduğunu gözlemişlerdir. Daha sonraki yıllarda, özellikle 1970'li yılların ortalarında Avrupa ülkelerinde yapısında florid bileşiği bulunan amalgam ve yapıştırma simanları kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yıllarda ise geniş çapta flor iyonu salan restoratif materyaller kullanıma sunulmuş ve flor iyonunun mine çürükleri üzerindeki kariyostatik etkisini gösteren birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Ripa., 1991). Ancak dental materyallere florid ilave edilmesi gerçekten materyalden etkin bir düzeyde flor iyonunun salınıp salınmayacağı, salınırsa materyallerin bu etkisinin sınırlı bir sahada mı, yoksa genel mi olacağı ve materyallerin fiziksel yönden ne türde etkileneceği tarzında sorular akla getirmektedir.

Fluorid bileşiklerinin herhangi bir dental ürün içerisine ilavesinin tek sebebi, çürüğün önlenmesidir. Bunun için esas düşünce, bu ürünlerin insanlarda çürüğü önlemede ne kadar etkili olabileceğidir.

Fluorid içeren amalgam restorasyonlar

Günümüzde estetik ve diş hekimliğindeki büyük gelişmelere rağmen, arka grup dişlerin restorasyonunda, fiziksel özelliklerinin iyi olması, uygulama kolaylığı ve ucuz olması nedeniyle hala amalgam restorasyonlar kullanılmaktadır. Ancak amalgam uzun yıllardan beridir tanınmasına rağmen, yapısındaki korozyon nedeniyle diş sert dokularında renkleşmeye neden olması, mine dokusuna bağlantısının iyi olmaması, civa içermesi, sertleşme süresinin uzun olması ve sertleşme esnasında genleşmesi gibi taşıdığı bir takım dezavantajları nedeniyle, diş hekimliğinde bir dolgu maddesi olmaktan uzaktır. İlaveten amalgamlara flüorid katılmasının materyalin mekanik ve elektrofiziksel özelliklerinde değişiklik yaptığını söyleyen araştırmalar vardır (Ripa., 1991). Bununla birlikte fluorid içeren amalgam restorasyonların kavite duvarlarında ve restorasyon marjinlerinde meydana gelen çürüğü önleme etkisine yönelik çalışmalar in vitro olarak değerlendirilmiştir (Skartveit ve ark., 1991. Donly., 1994, Eichmiller ve Marjenhoff., 1998).

Fluorid içeren amalgam restorasyonların tükürük fluorid konsantrasyonuna etkisini inceleyen bir çalışmada, restorasyonun yerleştirilmesinden birkaç saat sonra tükürükteki fluorid konsantrasyonunun, başlangıç seviyesine göre 20 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bu değer, ancak 30 gün sonra gerçek tükürük fluorid seviyesine indiği bildirilerek, esasında dişlerde remineralizasyondaki artış ile opak mine lezyonları üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Skartveit ve ark., 1985).

Bir başka çalışmada, fluorid içeren amalgam ile restore edilen dişlerde 0.05 µm en dış mine yüzeyinde fluor iyonu miktarının 4000 mg/ml, 11.5 µm derinlikte dentinde ise 9000 µm/ml olduğu bildirilmiştir (Tveit ve Lindh., 1981).

Çürüğü önleme kapasitesi açısından ele alınan konvansiyonel amalgam, fluorid içeren amalgam ve cam iyonomer simanların 8 hafta boyunca S.mutans'a maruz bırakılarak polarize ışık mikroskopunda bakıldığı çalışmada, ortalama çürük penetrasyonunun konvansiyonel amalgamda 160 µm, fluorid içeren amalgamda 46 µm ve cam iyonomer simanda 11 µm olduğu görülmüştür (Valenzuela ve ark., 1994).

Cam İyonomer Siman Restorasyonlar

Özellikle çocuk diş hekimliğinde ideal restoratif materyal gözüyle bakılan ve esas itibariyle yüksek florid içerikli bir alüminosilikat cam olan cam iyonomer siman (CİS), üzerinde yoğun çalışmalar yapılmış bir materyaldir. Bugüne kadar CİS'lerin fluor iyonu salmaları, antibakteriyal etkinlikleri ve sekonder çürük oluşu mu üzerine etkilerini inceleyen çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu araştırmaların tümü, CİS'ların fluor iyonu salarak diş minesinin çözünürlüğünü azalttığını ve asitlere karşı dirençli hale getirdiğini ayrıca S.mutans'ların diş üzerinde birikme ve büyümelerini engelleyerek, plağın sekonder çürüğü oluşturma gücünü zayıflattığını göstermişlerdir (Forsten., 1990, Hallgren ve ark., 1990, Fors ve ark., 1991, Palenik ve ark., 1992, Loyola-Rodriguez., 1994).

CİS'lar mine ve dentin dokusuna kimyasal olarak bağlandıkları ve fluor iyonu açığa çıkardıkları için, materyalle restore edilen dişlerin sekonder çürük oluşumuna karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir (Derand ve Johansson., 1985, Hicks ve ark., 1986, Varpio ve Noren., 1994, 1996).

Wesenberg ve Hels (1980) cam iyonomer restorasyonların etrafında 3 mm çapında bir florid halesi olduğunu ve bunun hem komşu dişin, hem de diş yapısının çevresi boyunca etkili olduğunu göstermiştir.

Hick ve arkadaşları (1986), Class-V kavitelere yerleştirilen CİS dolguların etrafında sekonder çürük oluşup oluşmadığını gözlemek için yaptıkları in vitro çalışmada, restorasyon ile diş ara yüzünde sekonder çürük gelişiminin önlendiğini görmüşlerdir. Araştırmacılar, bu etkinin CİS'in fluor iyonu salımına bağlı olduğunu ve dolgunun çevresindeki mine dokusu içinde yer alan fluor iyonu miktarının, dolgunun yapılmasından sonraki 6 ay içinde değişmeden kaldığını belirterek, CİS'lardan salınan fluor iyonunun zaman içinde kaybolmadığını ve hidroksiapatit yapısına girerek çürüğe karşı direnç oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Araştırmacıların çeşitli CİS'ların fluor iyonu salım özelliklerini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları benzer çalışmalarda, CİS'lardan fluor iyonu salımının en fazla 24-48 saat içinde olduğu, daha sonraki ölçüm dönemlerinde iyon

salımının giderek azaldığı gösterilmiştir (Forsten., 1977, Palenik ve ark., 1992, Forss., 1993., De Schepper ve ark., 1991, Yip., 1995).

CİS'lerden salınan fluor iyonu ile plak ve tükürük florid seviyesinde artma meydana gelmektedir. Konu ile ilgili bir çok çalışmada, CİS'lerle yapılan restorasyonların ardından plak ve tükürük florid değerlerinin, başlangıç değerlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği ancak, değerlerin bir süre sonra tekrar düşmeye başladığı buna rağmen yine de, başlangıç değerlerine göre anlamlı bir şekilde yüksek kaldığı belirtilmektedir (Koch., 1990, Fors ve ark 1991, Benelli ve ark., 1993, Hatibovic ve ark., 1994, Özalp., 1996).

Son yıllarda CİS'lerin fluor iyonu salınım sürelerini uzatmanın mümkün olup olamayacağı konusu araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, CİS'lerin çeşitli florid uygulamalarından fluor iyonu alıp almayacağı ve "rechargable" olma özelliklerinin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Nitekim bu konuda yapılan çalışmalar, çeşitli florid uygulamalarının CİS'lerin azalan fluor iyonu salınımlarını artırdığını, dolayısıyla CİS'lerin florid deposu gibi çalışarak, uzun süreli yavaş salınım yapabilen sistemler olarak kabul edilebileceklerini göstermektedir (Hatibovic ve ark., 1991, Alvarez ve ark., 1994, Hatibovic ve ark., 1994, Seppa ve ark., 1995).

CİS'lar geleneksel, metal ile güçlendirilmiş ve rezin ile güçlendirilmiş olmak üzere üç grup altında toplanır. Resin ile güçlendirilmiş CİS'lar, kimyasal olarak sertleşen geleneksel CİS'ların restoratif materyal olarak yetersiz kalmaları nedeniyle üretilmiş ve bu dezavantajlarını gidermek için içeriklerine çok az miktarda hidrofilik monomer, genellikle ışıkla polimerize olan resin niteliğinde hidroksietil metarilat (HEMA) veya BIS-GMA katılmasıyla elde edilmiş materyallerdir.

Geleneksel CİS'ların bu şekilde resin ile modifiye fluor iyonu salınımı bakımından, ters bir etkiye sahip olmadığı, resinle güçlendirilmiş CİS'ların geleneksel CİS'lar kadar fluor iyonu saldıkları tespit edilmiştir (Momo ve McCabe., 1993).

Kompomer Restorasyonlar

Kompomer, rezin esaslı kompozit ve CİS'in üstün özelliklerin birleştirmek amacı ile oluşturulmuş, yeni bir tip restoratif materyaldir (Christensen., 1997). Kompomerler, rezin modifiye CİS'a dahil edilemezler. Çünkü ışık ile aktive edilmeden cam iyonomerin sertleşme reaksiyonu olan asit/baz reaksiyonunu göstermezler. Sertleştiklerinde ise gerçek bir CİS özelliği taşımazlar (Sidhu ve Watson., 1996).

Kompomerlerin yapısındaki matrikste oluşan çapraz bağlanma sonucu ilave asit/baz reaksiyonu oluşur. Asit/baz reaksiyonu kompomerin dayanıklılığı için gerekli olan bir faktör değildir. Ancak uzun süreli flor iyonu salınımı için zorunludur (Yap ve Neo., 1995).

Kompomerler rezin ile güçlendirilmiş CİS'lardan daha az, fakat silikat simanlar kadar flor iyonu salarlar (Christensen., 1997). Kompomerlerin özellikle flor iyonu salımı için üç farklı kaynağı vardır. Bunlar, baryum aliminyum fluoritsilis cam doldurucu, yterbiyum trifluorit doldurucu ve adezivinde bulunan amonyum floritdir (Üçtaşlı., 1999).

Kompozit Restorasyonlar

Metilmetakrilat veya alifatik dimetakrilat gibi birçok monomerle dilue olan ve esas itibariyle BİS-GMA (Bisfenol A glisidal metakrilat) yapısında oluşan organik polimer matriks, dolgunun diş yapısına benzer özellikler taşıması için aliminyum, baryumoksit gibi maddelerin eklendiği inorganik faz ve bu iki fazın birleşmesini sağlayan interstisyel fazdan oluşan kompozitler, diş hekimliğinde estetik üstünlüklerinden dolayı özellikle ön grup dişlerin estetik restorasyonlarının tartışılmaz materyalidir.

Kompozit rezinlerden flor iyonu salımı, mine ve dentinde oluşan sekonder çürük oluşumuna karşı koruyuculuk sağlamak amacıyla istenilen bir durumdur. Flor iyonu salan kompozitlerin mine demineralizasyonu üzerine önleyici etkisi in vitro

olarak gösterilmiştir (Arends ve ark., 1990, Arends ve Van der zee., 1990, Dijkman ve Arends., 1992).

Yapısına yterbiyum trifluorit (YbF_3) katılarak fluor iyonu salımı sağlanan kompozit rezinin konvansiyonel kompozit ve CIS restorasyonla iyon salımı yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, 1 aylık periyot boyunca fluor iyonu salan kompozit rezinin CIS kadar olmasada 40 mg fluor iyonu salınımı yaptığı görülmüştür. Bu miktar YbF_3 doldurucuya yüklenen 43 mg fluoridin ancak $1/1000$ 'ni oluşturmaktadır (Arend ve Ruben., 1988). Aynı fluor iyonu salan doldurucu sistemi içeren kompozit rezinin sekonder çürük üzerine yapılan kantitatif mikroradyografik değerlendirmesinde rezinden salınan fluor iyonu ile 3 haftalık çürük ataklarının ardından hem lezyon derinliğinde hem de mineral kaybında % 30 azalma olduğu kaydedilmiştir (Arend ve ark., 1990).

Dijkman ve arkadaşları (1993) kompozitlerden uzun süreli fluor iyonu salınımını incelemek için yaptıkları çalışmada, 200-300 mg/cm^2 'lik bir sahada sekonder çürük oluşumunun önlendiğini göstermiştir.

Fluor iyonu salan kompozitlerin minede tekrarlayan çürük oluşumunu sürekli olarak önlediğinin izlenmesine ilaveten elde edilen bilgiler dentin marjinlerinde de çürüğün önlendiğini göstermiştir (Donly., 1994).

Çalışmalarda aynı zamanda fluor iyonu salan kompozit rezinlerin remineralize edici etkisi de gösterilmiştir. 2 hafta veya 3 ay arası kompozitlerin uygulandığı yapay çürük benzeri lezyonların gövdesinde, florid içermeyen kompozit rezinlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma elde edilmiştir (Donly ve Gomez., 1994).

Adeziv Sistemler

Estetik dolgu materyallerinin diş bağlanmasında kullanılan adeziv sistemler, genellikle rezin esaslı materyallerdir. Adesiv sistemler klinik uygulamalarına göre tek aşamalı, iki aşamalı ve üç aşamalı olabildikleri gibi, polimerizasyonlarına göre kimyasal sertleşen , ışıkla sertleşen ve hem ışık hem de kimyasal sertleşen olmak

üzere üç alt gruba ve bundan başka doldurucu içeren ve içermeyen olmak üzere de iki alt gruba daha ayrılırlar. Adeziv sistemlerin içeriklerine doldurucu olarak florid ilave edilmesi, çürüğe karşı koruyucu olmaları ve remineralizasyon sağlamaları amacına yöneliktir (Ömürlü., 1990).

Kerber ve Donly (1993) iki farklı dentin primer'inin içerisine, tüm kütlenin % 10'nunu kapsayacak şekilde amonyum florid ilave edilmesinin demineralizasyon üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, materyallerin uygulandığı grupta florid içermeyen kontrol grubuna oranla dentin marjinlerinde anlamlı düzeyde daha az demineralizasyon izlendiğini bildirmişlerdir.

Liner'lar / Kaide ve Kavite Vernikleri

İn vivo ve in vitro fluor iyonu alımı ve ajanın fluor iyonu salması, minenin florid ajanı ile temas ettiği süreye bağlıdır. Florid içeren vernikler bu amaçla üretilmiştir.

Kavite liner'ları derin restorasyonlar altında pulpayı korumak için kullanılan materyallerdir. Verniklerde derin veya sığ kavite preparasyonlarında aynı amaçla kullanılabilir.

Nitekim Mc Court ve arkadaşları (1990), florid içeren 5 kavite liner'ının 17 haftalık period boyunca iyon salımlarını inceledikleri çalışmada, materyallerden salınan fluor iyonunun istatistiksel yönden farklılık gösterdiğini ve fluor iyon seviyesinin çalışma süresi boyunca anlamlı düzeyde azaldığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte materyallerden salınan fluor iyonu ile lezyon duvarlarında ve restorasyon kenarlarında çürük oluşumunun önlenemediği rapor edilmiştir.

Liner'ların başlangıçta yüksek miktarda fluor iyonu salarken, 2 hafta içinde bu miktarın azalarak 2 µg/ml'nin altına düştüğünü bildiren çalışmalar vardır. Bununla birlikte florid ilave edilmesi ile kopal liner'ların geçirgenliğinin önemsiz düzeyde arttığı ve klorin katyonik verniğin tabaka oluşturma özelliğinin bozulduğu bildirilmektedir (Eichmiller ve Marienhoff., 1998).

CİS'lar da amalgam dolgular altında liner materyali olarak kullanılabilir. Materyalin 1 yıl sonra 0.3-1.1 µg/ml arasında değişen oranlarda flor iyonu salmayı sürdürdüğü ve amalgam restorasyonlar altında tekrarlayan çürükleri in vitro olarak azalttığı gösterilmiştir (Godoy ve Chan., 1991).

Pit ve Fissür Örtücüler

Pit ve fissür örtücüler, dişlerin pit ve fissürlerini mikro mekanik olarak tutunarak karyojenik bakterileri ve bunların zararlı ürünü olan asidi elimine edip minerin demineralizasyonunu engelleyerek fiziksel koruyucu bir tabaka oluşturan rezin materyali olarak tanımlanırlar. Fissür örtücü materyali olarak siyanoakrilat, poliüretan ve polikarboksilat siman, BİS-GMA rezinli üretdimetakrilat ve CİS kullanılmıştır.

Fissür örtücülerin ve flor iyonunun çürük önleyici etkilerini bir araya getirmek ve bu etkiden daha fazla yararlanmak için materyale florid katılması düşünülmüştür. Katılım işlemi ya çözülebilir florid tuzlarının polimerize olmamış rezine eklenmesi veya organik florid bileşiklerinin kimyasal olarak rezine bağlanması şeklinde olmaktadır. Florid tuzlarının su ile çözünüp flor iyonu salması esnasında örtücü yapısının zayıfladığı ve kısa bir süre sonra koruyuculuk etkisinin kaybolduğu gözlemlendiğinden, organik florid bileşiklerinin kullanımına daha çok yer verilmektedir.

NaF içeren bir pit ve fissür örtücünün 24 saat, 1 hafta ve 3 hafta sonunda flor iyonu salınma miktarları incelendiğinde, maksimum flor iyonu salımının 1.haftanın sonunda elde edildiği, 24 saat ile 3.haftadaki flor iyonu salınım değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir (Altay., 1995).

Tükürük florid konsantrasyonu üzerine uzun süreli etkisi olmadığından bu tip örtücülerin kullanımından elde edilecek fayda, örtücü altındaki mineye flor iyonu katılımıdır. Bu şekilde demineralizasyon esnasında alttaki mineyi koruyacağı, remineralizasyonu hızlandıracağı ve örtücü kenarlarındaki mineda çürük oluşumunu önleyeceği düşünülmektedir (Ripa., 1993).

Songpaisan ve arkadaşları (1995), yapısında % 0.5 oranında HF (hidroflorik asit) solüsyonu bulunduran fissür örtücüyü, konvensiyonel kendi kendine sertleşen rezin bazlı örtücü ve yine bu amaçla kullanılan CİS'ı karşılaştırmalı olarak 1264 çocuk üzerinde uygulayarak yürüttükleri çalışmada, kontrol grubuna oranla fissür örtücü uygulanan tedavi grubunda oklüzal yüzde lezyon gelişmediği, fissür çürük insidansında ise yine kontrol grubuna oranla % 93 oranında azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca bundan başka, CİS içerikli örtücü rezin uygulanan çocukların fissür çürüklerinde % 74 oranında azalma elde edilmiştir. Sonuçlar, florid içermeyen örtücü rezin materyalin üstün kapatma gücünün, CİS içerikli olması nedeniyle oluşturacağı çürük önleyici etkiye oranla pit ve fissür lezyonları korumada çok daha önemli olduğunu göstermiştir.

Tek ve kısa süreli florid uygulamalarını takiben fluor iyonunun hızla ağız ve dişlerden uzaklaşması, uzun süre ağız ortamında fluor iyonu kaynağı olabilecek sistemleri gündeme getirmiştir. Araştırmacılar, kısa süreli florid uygulamalarına oranla belli bir periyot boyunca fluor iyonu salan sistemlerin, minde daha fazla CaF_2 oluşturduğunu ve bu şekilde diş yüzeyinde CaF_2 kaybının minimuma indiğini gözlemişlerdir.

Özellikle bazı özel grup hastalar için, ağız ortamında uzun süre fluor iyonu salımı yapan sistemlerin ortaya koyduğu çürük önleyici ve remineralize edici etkinliğin önemi tartışılmazdır. Örneğin; baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi sonucu ağız kuruluğu çeken hastalarda, çürüklerin yaygın görüldüğü mental ve fiziksel yönden özrü olan çocuklarda, uygulanan apereylerin ve braketlerin etrafında temizleme güçlüğüne bağlı olarak oluşan mine demineralizasyonunun sık görüldüğü ortodontik vakalarda, periodontal tedavi gören ve kök çürükleri oluşan bireylerde özellikle kontrollü salım sistemleri etkili olabilecek ve böylece oral sıvılarda fluor iyonunun sürekli olarak varlığı sağlanabilecektir.

Uzun süre fluor iyonu salımı yapan sistemler

I- Sürekli fluor iyonu salan sistemler

- Tablet veya kapsüller

- Diş yüzeyine florid mikrokapsülleri püskürten aerosol sistemler

II- Kontrollü fluor iyonu salan sistemler

- fluor iyonu salan polimerler
- Membran kontrollü florid rezervuarları
- Kontrollü salım yapan cam sistemler (Hanes ve Hanes., 1986, Toumba ve Curzon., 1993)

1.6. Sürekli Fluor İyonu Salan Sistemler

Bu sistemler ajanın sürekli olarak salımını yaparlar. Fakat ajanın salım oranı sabit değildir.

Ağız içine yapıştırılarak kullanılan ve sürekli salım yapan materyallerin sunduğu bir takım avantajlar vardır. Bunlardan bazıları;

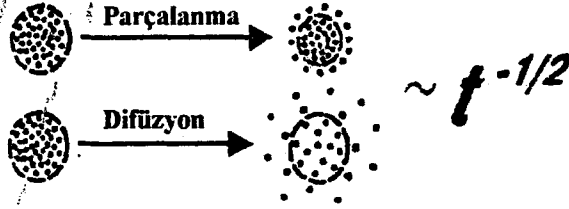
- Ajanın ilgili saha veya sahanın yakınına doğrudan olarak salınabilmesi,
- Lokal terapötik seviye optimize edilirken, sistemik dozun minimize edilmesi,
- Ajanın, uzun bir süre boyunca sürekli olarak mevcudiyetinin sağlanabilmesi,
- Dozun terapötik oranlarda ve sabit seviyede sürdürülebilmesi,
- Hekimin ajan ile direk ilgisinin minimize edilmesi ve
- Hastanın yaşayacağı komplikasyonların azaltılması veya elimine edilmesidir.

Dezavantajları ise materyal biyolojik olarak parçalanabilen yapılardan oluşmadıkça, salım amacı ile yüklenen ajan tükendiğinde yapının geri alınması ve yenilenmesi gerekmektedir.

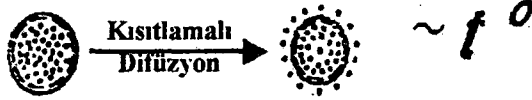
Yaygın olarak dental biyomateryallerden terapötik ajanın salım dozu için kullanılan iki genel metod vardır.

SALIM TÜRÜ

1. SALIM HIZININ ZAMANLA AZALMASI



2. SALIM HIZININ SABİT KALMASI



Şekil:1.8

- Zamanla giderek azalan hızlarda salım yapan doz (hız, zamanın kareköküne $t^{-1/2}$ 'e bağlı olarak devam eder).
- Sabit, doğrusal salım hızı oluşturan doz (oran, t^0 'a bağlı olacak şekilde zamandan bağımsızdır) (Şekil; 1.8) (Rawls.,1991)

Zamanla Azalan Hızlarda Salım ($t^{-1/2}$)

Günümüzde yaygın olarak kullanılan yapılar bu tür salım yapan materyallerdir. Bu materyaller biyolojik olarak parçalanabilen ve parçalanamayan (biyodegradable veya non biyodegradable) türde olabilmektedir.

Biyolojik olarak parçalanma özelliğine sahip olmayan yapıda, ağız ortamından alınan sıvının matriks materyali içine difuse olması gerekmektedir. Bu şekilde materyal yapısındaki ajan çözünmekte ve azalan konsantrasyon yönünde hareket ederek, matriks içinden dışarıya doğru hareket etmektedir. Burada konsantrasyon değişimi sürücü bir kuvvet oluşturmaktadır. Dışarıya doğru oluşan difüzyon hızı çoğunlukla oranı sınırlayan bir aşamadır. Zaman ilerledikçe ajan matriksin derin kısımlarından üst kısma hareket eder ve matriksten salınır. Bu, zamanla dışarıya doğru oluşan difüzyonun arttığı ve salım oranının düştüğü anlamını taşır. Bu tür materyallerde salım hızının zamanın kareköküne $t^{-1/2}$ uyacak şekilde azaldığı görülmektedir.

Salımın difüzyon yoluyla veya matriks erozyonu yada parçalanması yoluyla olduğu durumlarda salım işlevi difüzyon kontrollüdür. Salım mekanizmasında basit bir ifade ile su iç kısımlara doğru difüze olur, matriks parçalanır ve ajan salınır. Yapıdaki en dış tabaka uzaklaştıkça erozyona uğrayan yüzey sahası azalır. Başka bir deyişle, yüzey alanı azaldıkça difüzyon engellenmekte ve salım hızı düşmektedir. Erozyona uğrayan yüzey düz bir hal aldıkça, yüzey sahası aynı kalmakta ve salım zamanla değişmemektedir.

Doğrusal Hızlarda Yapılan Salım (t^0)

Bu tür salımda, sabit ve doğrusal oranda salımın gerçekleşmesi için iki büyük olasılık vardır. Bunlardan en basit olanı, çok yüksek oranda yükleme yapılarak, yapının nispeten düşük difüzyon oranına sahip ajan ile kombine kullanımıdır. Salım sisteminden beklenen sürenin, düşük hızda salınan ajanın yeterince tükenmesi için gerekli olan zamandan daha az olması gerekmektedir. Bu tip salım yapan yapılarda, çoğunlukla ajanın sadece küçük bir miktarı salındıktan sonra yeniden yükleme yapılmaktadır.

Hızı kontrollü membran bariyeri ile kombine kullanılan rezervuarlardan oluşan difüzyon ise doğrusal oranda salım gösteren en yaygın kullanım vaşitasıdır (Ansel ve Popovich., 1990, Rawls.,1991). Bu durumda ajan ağız ortamına salınmak için membranı boylu boyunca geçmek zorundadır. Materyal, aktif ajanın difüzyon oranını yavaşlatan membran için seçilmektedir. Matrikste ajan ya çözeltide doymuş halde bulunur veya matriksin doymuşluk sınırını aşacak şekilde dağılma gösterir. Dağılımda doymuşluk, ajan tamamen çözülünceye kadar devam eder. Mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde rezervuar yüzeyinden uzaklaşması onun salımını sağlar. Matriks ve dış ortam arasında oluşan sabit konsantrasyon değişimi aynı seviyede tutulur. Değişmeyen konsantrasyon eğrisi, ajanın çözülme kısmı salınıncaya kadar sabit oranda salım oluşturur.

Sürekli fluor iyonu salan tabletler ve kapsüller

Ağız ortamında yapıştırılarak kullanılan bu tip yapıların kullanılmasında amaç, tabletin verilmesinden sonra fluor iyonunun emilim ve atılım oranını yavaşlatmak ve böylece konvansiyonel tabletlerden daha uzun zaman süresince, terapötik etkili tükürük ve plazma florid seviyesi oluşturmaktır (Mirth., 1980).

Bu amaçla, Meier ve arkadaşları (1978) etil selülozlu NaF kristallerini mikrokapsül haline getirip devamlı fluor iyonu salan tabletler hazırlamışlardır. İn vitro koşullarda 24 saat boyunca fluor iyonu salan tabletlerin, in vivo koşullarda (maymunlar üzerinde), 1 mg'lık geleneksel florid tabletleri ile kıyaslanarak yürütülen çalışmada, araştırmacılar sürekli fluor iyonu salımı yapan tabletlerin daha yüksek seviyede ve sabit oranda tükürük, plak ve plazma florid seviyesi oluşturdıklarını görmüşlerdir.

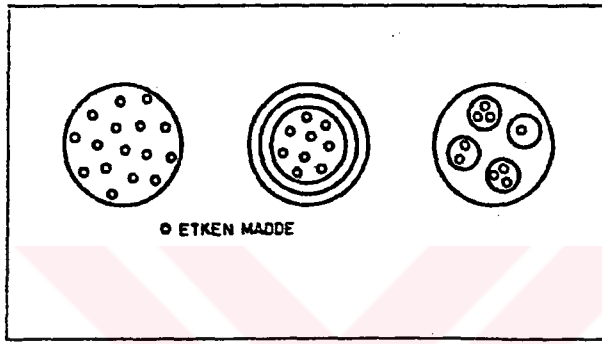
Bottenberg ve arkadaşları (1991) ağız içi kullanımda yer alması düşünülen ve yavaş salınım yapan florid içerikli tabletlerin test edilmesi ve geliştirilmesi amacı ile yaptıkları çalışmada, içinde 0.1 mg NaF bulunan, üç ayrı tipte tabletler hazırlamışlardır. İn vitro ve in vivo olarak yürütülen çalışmada tabletlerin fluor iyonu salınımları ve adesiv özellikleri incelenmiş, her iki koşulda da tabletlerin hepsinin yüksek bir başlangıç değeri ile (150-1000 µm/ml civarında) fluor iyonu saldıkları ve bu salımı 8 saatte tamamladıkları bildirilmiştir.

Aynı araştırmacılar (1992) yine içeriğinde 0.1 mg NaF bulunan, polietilen glikol polimerlerin karıştırılmasıyla hazırlanan ve biyoadeziv özelliği taşıyan tabletleri, yaşları 20-22 arasında değişen toplam 14 denek üzerinde denemişler, çalışmada, tabletlerin tükürük florid oluşturma kapasitelerini in vivo ve in vitro incelemişlerdir. Tabletlerin, 7 saat süreyle yüksek (10 µm ve yukarısı) tükürük florid seviyesi oluşturduğu izlenmiştir.

Floridli mikrokapsülleri püskürten aerosoller

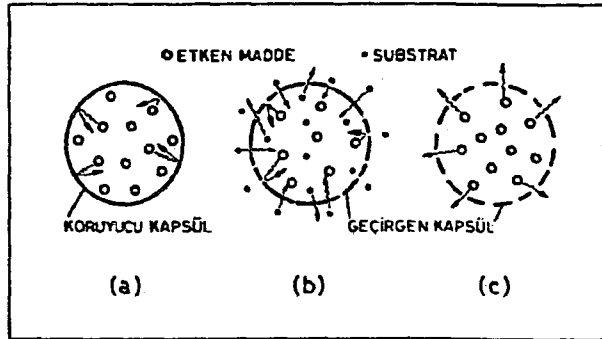
Dış yüzeylerine mikrokapsüle edilmiş fluor iyonu salım yapılarına geçmeden önce, mikrokapsülasyon sistemlerine kısaca değinildiğinde mikrokapsüllerin,

kontrollü ve geciktirilmiş salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılan yapılar olduğu görülür. Kapsüllenecek materyaller katı, sıvı, gaz veya emülsiyon, süspansiyon vb. maddeler veya bunların karışımları olabilir. Kapsüllenecek yapılar katı olduğunda kullanılan maddeler elektronik parçalardan, doku veya hücre preparatlarına kadar değişebilmektedir. Bu amaçla çok çeşitli maddeler, çok değişik amaçlar için mikrokapsüllenebilmektedir (Şekil; 1.9). Burada kapsülün yaklaşık % 70-99'u kaplanacak maddedir. Buna karşılık gelen kapsül kalınlığı ise 0.1-200 μm aralığında değişmektedir.



Şekil;1.9 (Gürsoy ve ark.,1989)

Mikrokapsülle edilen katı maddelerde, yalnız başına veya bulunduğu ortamla (çözelti, emülsiyon, süspansiyon, vb.) birlikte katı bir duvar içine alınmış olan etken maddenin yapıdan dışarı çıkabilmesi için kapsülün yırtılması veya parçalanması gerekmektedir.



Şekil;1.10 (Gürsoy ve ark.,1989)

Bu olay, mekanik olarak yapılabileceği gibi (örneğin basınç uygulayarak), ısı, elektriksel veya kimyasal yöntemler de uygulanabilir (Şekil;1.10a). İkinci tür kullanımda, yani kapsüllenecek yapılar sıvı olduğunda, materyaller genellikle biyofonksiyonel maddeler (dokular, doku parçaları, hücreler, enzimler vb. gibi biyomoleküller) olmaktadır. Bu maddeler çevreleri ile alış verişe izin veren yarı

geçirgen bir kapsül içinde hapsedilirler (Şekil;1.10b). Bir immobilizasyon yöntemi olarak değerlendirilebilecek bu yaklaşımda, mikrokapsül içine hapsedilen etken madde, kapsül duvarından geçebilen maddelerle etkileşebilir. Mikrokapsüllerin üçüncü kullanım şekilleri kontrollü veya geciktirilmiş salım işlemlerinde kullanılan uygulamalardır. Burada kapsüllenecek materyaller gaz, emülsiyon, süspansiyon vb. maddeler veya bunların karışımları olabilir. Kapsül içine alınmış etken madde kullanım sırasında kapsül duvarından belli bir hızla serbestleştirilerek çevreye verilir. Bu etken maddenin duvar üzerinden basit difüzyonu ile olabileceği gibi ortamdaki bir çözücünün etken maddeyi dışarı doğru ekstrakte etmesi (püskürtmesi), duvarın belli bir hızla parçalanması veya bunların beraberce etkin olduğu işlemlerle sağlanabilir. (Şekil;1.10c) (Gürsoy ve ark., 1989).

Fluoridli mikrokapsülleri püskürten aerosol sistemler, içerik olarak NaF kristallerinin mikrokapsül haline getirilerek kullanıldığı yöntemleri içeren sistemlerdir. Fluor iyonunun daha uzun süre temasta kalmasını sağlamak ve kullanılabilirliğini sürdürmek amacıyla, karışımın diş üzerine spreyleneceğinin ardından mine üzerinde fluorid içerikli mikrokapsül tabakası oluşturulmaktadır. Böylece bu tabaka diş üzerinde belli bir süre kalmakta ve yapısındaki fluor iyonunun mine ve plak tarafından kolayca alınmasına olanak sağlamaktadır.

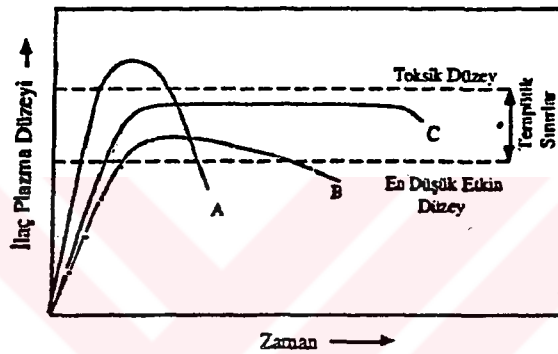
Araştırmacılar, minenin fluor iyonu alım etkinliği açısından küçük dozlarda çok sayıda uygulama ile yüksek dozlarda tek bir uygulama arasındaki farkı kıyaslamışlar ve mikrokapsüle edilen fluor iyonunun küçük dozlarda, çok sayıda uygulanmasının daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Dolayısıyla bu metoden maksimum etkinliği tekrarlanan küçük dozları gerektirmektedir (Hanes ve Hanes., 1986).

1.7. Kontrollü Fluor İyonu Salan Sistemler

Dişhekimiğinde özellikle çürüğe meyilli spesifik gruplarda kontrollü fluor iyonu salım sistemleri etkili olabilmekte ve böylece ağız sıvılarında fluor iyonunun sürekli varlığı sağlanabilmektedir.

Fluor iyonunun, kontrollü salımını yapmak üzere geliştirilen ağız içi uygulamalara geçmeden önce, genel anlamda kontrollü salım yapan sistemlere kısaca değinmek yerinde olacaktır.

Kontrollü salım yapan sistemler, minimal hasta şikayeti oluşturan ve bu arada istenen terapötik etki için aksiyon sahasına ilaç konsantrasyonunun sabit oranda dağılımını sağlayan bir yapı oluşturmaktadır. Oysa etken maddenin verilmesinde kullanılan klasik yöntemlerin bir çoğunda sık ve tekrarlanan dozlar gerekmektedir. Bu tür uygulamalarda, plazmadaki ilaç düzeyinin zamana karşı değişimini gösteren grafik (Şekil; 1.11) verilmektedir.



(Şekil:1.11) Grafikten de izlendiği üzere başlangıçta konsantrasyon bir süre artar. Bu süreyi etken maddenin sisteme yararlı hale gelme hızı belirler. Bunu konsantrasyonun düştüğü bir süre izler. Bu süre ise etken maddenin metabolize edilme, parçalanma veya etki alanından uzaklaşma gibi yollarla sisteme yararsız hale gelme hızına bağlıdır. Şekilde görüldüğü gibi, ilaç plazma konsantrasyonu, etkin düzey altına düşebilir (B) veya güvenilir düzeyin (toksik düzeyin) üstüne çıkabilir (A). Etkin düzeyin altındaki ve güvenilir düzeyin üstündeki bölgeler boşa harcanmış etken madde miktarlarını ifade eder. Ayrıca, ilaç konsantrasyonunun etkin düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması hasta için istenmeyen durumlar yaratabilir (Çelikkaya..1995).

Kontrollü salınım formülasyonları, bir salım sisteminden ajan salımının, oran ve sürenin tam kontrolünü sağlar. Burada ideal olanı uzun süreli periyotlarda ve sabit oranda sistemden ilacın salınmasıdır. Bu tip salımın sunduğu bazı avantajlar vardır.

- İlacın plazma düzeyi istenilen süre ve terapötik değerde sabit kalır.
- İlacın sistemik yolla verilmesinin neden olacağı zararlı yan etkiler bir polimer-ilacın sisteminin yerel uygulaması ile azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir.
- Hasta daha kolay uyum sağlayabilir.
- Bu yöntem ile ilaç verilmesi daha ucuz ve ilaç kaybını önleyici olabilir.

-İyi bir tıbbi kontrolün bulunmadığı az gelişmiş bölgelerde ilaç kullanımı düzeltilebilir ve kolaylaştırılabilir.

Dezavantajları ise;

- Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu,
- Parçalanabilen polimerlerden zararlı yan ürünlerin oluşması,
- Polimer fiyatı veya üretim yöntemi nedeniyle belirli bir polimer ilaç formülasyonu için gereken harcama,
- Kontrolün bozulmasına yol açan çatlaklar veya başka faktörler nedeniyle sistemin güvenilirliğinin şüpheye düşmesi,
- Sistem yerleştirildikten sonra istendiği an ilaç salımını durdurmanın güç olmasıdır.

Günümüzde klinik tedavide kullanılan çeşitli kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir. Bir gün ile bir yıl veya daha uzun süreler etki gösterebilen bu sistemler göz hastalıkları tedavisi, doğum kontrolü, şeker hastalığı, pıhtılaşmayı önleme, vb. gibi birçok uygulamalarda kullanılmaktadır.

Kontrollü Salım Yapan Sistemlerin Sınıflandırılması

Kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç salımını kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önüne alınarak iki grup altında sınıflandırılabilir. Salım işleminde hız sınırlayıcı basamak, ilacın Fick Kanunu ile ifade edilen difüzyonu (difüzyon kontrollü sistemler), polimer çözünme ortamının girmesiyle yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu (şişme kontrollü sistemler) olabilir. Manyetik kontrollü sistemlerde olduğu gibi salım dışarıdan da kontrol edilebilir. Buna göre kontrollü salım sistemleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.

I- Salım mekanizmasına göre kontrollü ilaç salım sistemleri

- Difüzyon kontrollü sistemler
 - Rezervuar (membran) sistemler
 - Matriks (monolitik) sistemler
- Kimyasal kontrollü sistemler
 - Biyodegradable (vücutta aşınan)

Pendont chain (zincire takılı) sistemler

- Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Şişme kontrollü sistemler

Ozmotik kontrollü sistemler

- Diğer sistemler

II- Uygulama yollarına göre kontrollü ilaç salınım sistemleri

- Ağız yoluyla

- Enjeksiyon yoluyla (damar içine, kas içine, periton boşluğuna

- Deri üstüne

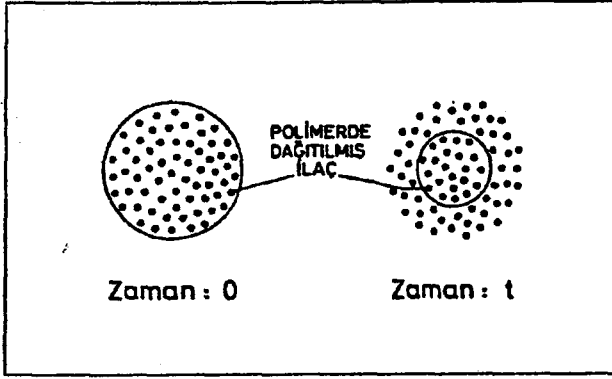
- Vajinal, servikal, uterin içi, rektal

- Burun içine, dil üstüne, ağız boşluğuna, göze ve akciğerlere yerleştirilebilir

(Denizli., 1985, Gürsoy ve ark., 1989, Çelikkaya., 1995).

En yaygın kullanım sahasına sahip olan ve rezervuar (membran) sistemleri ve matrix sistemlerinden oluşan difüzyon kontrolü sistemlerde, ilaç uygun bir çözücünde, çözünürlük değerinin üzerinde eklenerek dağıtıldıktan sonra, ilacın çevreye kontrollü salımını sağlamak üzere polimerik bir zarla kaplanmaktadır. Polimerik zarın kalınlığı ve türü salınım hızını kontrol etmekte ve bu sistemler silindirik küre ve diğer şekillerde hazırlanabilmektedir.

Membran sistemlerde, membranın hazırlanmasında çeşitli sentetik ve doğal polimerler kullanılmıştır. Bunlardan ticari olarak üretilen ve klinik olarak uygulananların başında silikon kauçuğu, polihidroksietilmetakrilat p(HEMA) gibi çeşitli hidrojeller ve etilen-vinil asetat kopolimerleri gelmektedir. Bu polimerler oldukça inerttir, biyolojik olarak parçalanmazlar, doku uyusabilirlikleri iyidir. Genellikle düşük moleküler ağırlıklı ($M.A. < 600$) maddeleri geçirirler ve çeşitli biyolojik uygulamalarda kullanılmak üzere ilgili kuruluşlardan kullanım iznine sahiptirler.



Şekil:1.12 Difüzyon kontrollü membran sistemlerin şematik görünümü (Gürsoy ve ark.,1989)

Salım Mekanizmasına Göre Kontrollü İlaç Salım Sistemleri

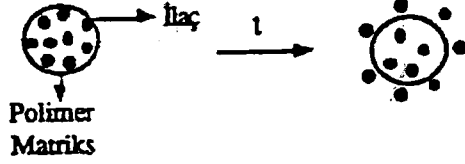
Polimer bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerde, ilaç molekülleri ya polimerik taşıyıcının içerisinde dağıtılmış veya çözünmüş ya da polimerik taşıyıcı içerisinde kapsüllenmiştir (Anderson ve Kim., 1984, Davis ve Illum., 1985, Illum., 1987). Şekil 1.14'de şematik olarak polimer bazlı ilaç taşıyıcı sistemler ve bunlardan ilacın salım mekanizması gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü üzere, örneğin tek fazlı yapıya sahip elemanlar olarak da adlandırılan difüzyon kontrollü matriks sistemlerde, ilaç molekülleri yapı içinde dağıtılmış veya çözünmüş durumdadır. Genellikle, bu tür sistemlerden ilaç salım oranı sabit değildir. Ayrıca, bu tür sistemlerde hem polimerin özellikleri (kristalinitesi, çapraz bağlanma derecesi, porozite) hem de polimer-ilac etkileşimleri (çözünürlük, uyuşabilirlik) ilaç salım oranına etki edebilmektedir.

Difüzyon kontrollü ilaç salım sistemlerinde ise ilacın doymuş çözeltisi veya süspansiyonu, bir polimerik (mikrokapsül veya içi boş fiber formundaki) membran içerisinde hapsedilmiş durumdadır ve sabit salım hızına kolayca ulaşılabilir (Şekil:1.13 ve şekil:1.14). Burada başlangıç salım gecikmesi veya ani salım gibi davranışlardan sonra sabit salım hızına ulaşılır. Polimerik membranın özellikleri değiştirilerek ilaç salımı kontrol edilebilmektedir.

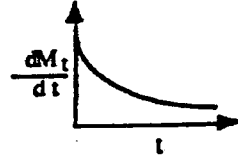
Hem membran hem de matriks sistemler degrade olan veya şişebilen polimerik yapılardan hazırlanabilmektedir. Bu tür sistemlerde ilaç salımı daha karmaşık bir şekilde gelişir. Çünkü burada ilaç salım hızı ya ilacın difüzyonu ile ya polimerin degradasyonu veya şişmesiyle ya da her iki mekanizmanın beraber işlemesiyle kontrol edilmektedir. Membran, matriks ve diğer ilaç salım sistemlerinin şematik gösterimleri ile ilaç salım kinetikleri aşağıda verilmektedir (Şekil:1.13).

Burada; J: akı, dM_t/dt : salım oranı, A: yüzey alanı, t: zaman, k: hız sabiti, n: derece, ve f: fonksiyonu ifade etmektedir.

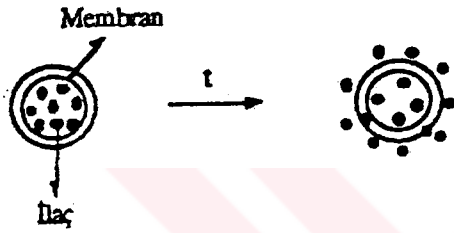
Matriks Sistemler



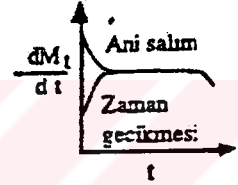
$$J = -\frac{dM_t}{dt} \frac{1}{A} = f(k t^{1/2})$$



Membran Sistemler



$$J = -\frac{dM_t}{dt} \frac{1}{A} = f(k t^0)$$



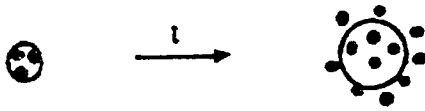
Biyodegradable Sistemler



$$J = -\frac{dM}{dt} \frac{1}{A} = f(k t^n)$$

$n = 0.5$ Fickian

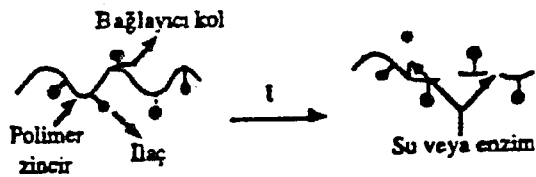
Şişebilen Sistemler



$$J = -\frac{dM}{dt} \frac{1}{A} = f(k t^n)$$

$0.5 < n < 1$ Non Fickian

Zincire Takılı Sistemler



$$J = -\frac{dM}{dt} \frac{1}{A} = f(k t^n)$$

$n > 1$ Anomolus

Bundan başka kontrollü salım için hazırlanan membranların kimyasal ve fiziksel özellikleri göz önünde bulundurularak sınıflandırıldıkları 4 ana grup vardır (Denizli., 1999).

Buna göre membranlar;

- Gözenekli veya gözeneksiz
- Simetrik veya asimetrik
- Elektriksel olarak yüklü veya nötr
- Katı veya sıvı olabilirler

Membranların yapısal olarak sınıflandırılması

- Gözenekli
- Simetrik
- Asimetrik

İntegral Asimetrik

Gözenekli zarlı

Mikrogözenekli zarlı

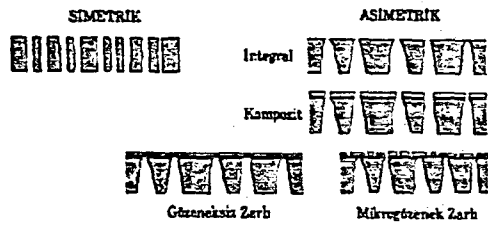
- Kompozit

Gözenekli zarlı

Mikrogözenekli

- Gözeneksiz

GÖZENEKLI MEMBRANLAR



GÖZENEKSIZ MEMBRANLAR



(Şekil:1.14 Denizli 1999)

Mikro seviyede gözenekli ve gözeneksiz olarak iki ana grub altında sınıflandırılan membranların yapısal özellikleri (Şekil.1.14)'de gösterilmektedir. Çapları 5-50 nm aralığında değişen, çeşitli büyüklükteki gözenekler içeren, katı bir fazdan oluşan gözenekli membranların simetrik veya asimetrik yapıda hazırlamak mümkündür. Asimetrik olanlar tek polimer (integral) veya birden fazla polimer tabakasından oluşabilirler (kompozit). Ayrıca gözeneksiz veya gözenekli yapıda ikinci bir membran tabakasına da sahip olabilirler. Membranın seçiciliğinde bu sık ancak çok ince yapıdaki polimerik tabaka önemli bir görev taşımaktadır. İkinci grup sentetik membranlar, gözeneksiz membran olarak adlandırılır. Bu türdeki membranların sürekli ve gözeneksiz bir yapıya sahip oldukları kabul edilebilir. Ancak, transfer olan moleküllerin geçebilmesi için gözeneksiz membranlarda gözenek olarak tanımlanabilecek açıkların olması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda ele aldığımız p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranlar; kompozit yapıda, mikro gözenekleri bulunan ve flor iyonunu difüzyon kontrollü olarak salan rezervuar (membran) sistemlerden oluşmaktadır.

Dış hekimliğinde kullanılmak üzere geliştirilen kontrollü flor iyonu salan sistemler; flor iyonu salan polimerler, membran kontrollü florid rezervuarları, kontrollü salım yapan cam malzemelerdir.

Fluor İyonu Salan Polimerler

Fluor iyonu salan polimerler etken maddeyi belirli kalınlıkta sararak flor iyonunun kontrollü tarzda salımını sağlayan preparasyonlardır. Bu polimerlerin en bilineni etil selülozdur. Bu polimerler birçok çalışmada florid preparatlarına uygulanmış ve in vitro olarak test edilmiştir. Örneğin Friedman (1980), ortodontik plak ve çiğneme cikletlerinde % 5, % 10 ve % 15 oranında NaF kullanarak etil selüloz ve polietilen glikol filmleri hazırlamış, belirli bir kalınlıkta ve miktarda bu filmleri cikletlerin içine koymuş ve bundan başka ortodontik plakları bu filmlerle kaplamıştır. İn vitro olarak yürütülen çalışmada, film kalınlığının flor iyonu salım oranını etkilemediği görülmüştür. Salımın yaklaşık 300 gün sürebildiği ve cikletlerden oluşan salımın plaklardan daha hızlı gerçekleştiği gözlenmiştir.

NaF'lı etil selülozun klinik araştırması Harrary ve Friedman (1984) tarafından yapılan çalışmayla ortaya konmuş, ortodontik plaklar etil selülozun etanol solüsyonundaki % 10'luk NaF süspansiyonuna daldırılarak filmle kaplanmıştır. Fluorid konsantrasyonu florid ve polimer ağırlığı oranında hesaplanarak 4.8-5.1 mg/plak olarak bulunmuş, daha sonra plaklar yaşları 7-12 arasında değişen çocuklarda kullanılarak, deneklerin tükürük florid seviyesi incelenmiştir. Tükürükteki florid miktarında önemli artışın sadece ilk 4 günde olduğu gözlenmiş ve tükürük florid konsantrasyonu 0.01-0.002 ppm seviyelerinde tespit edilmiştir.

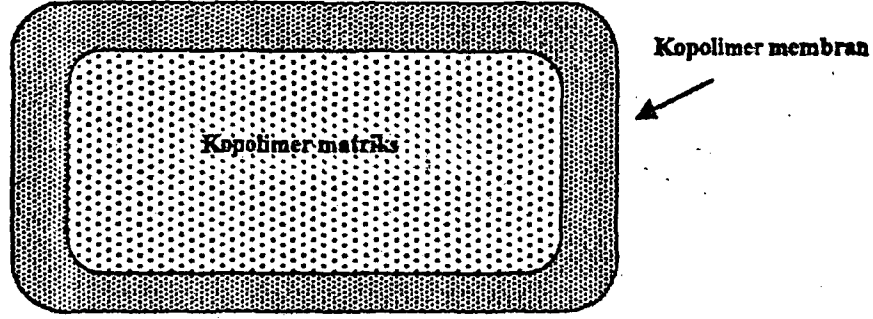
Abrahams ve arkadaşları (1980) İn vivo çalışmalarında, yüzeylerine CaF_2 tozu yerleştirilmiş, suya geçirgen selüloz diyaliz filmi kullanmışlardır. Kullanılan CaF_2 tozunun partikül boyutu 50 μ ve film yaklaşık olarak 270 μ gözenekli filtre gücüne sahiptir. Önceden demineralize edilmiş ve hareketli apereye yerleştirilmiş dişler üzerine yerleştirilen filmler, dört denek üzerinde denenmiştir. Apereyler 48 saat ağızda taşındıktan sonra demineralize dişlerin fluor iyonu alımları incelenmiştir. Deney bulguları, 50 μm derinlikte 500 ppm'lik anlamlı düzeyde fluor iyonu alımı olduğunu göstermiştir.

Membran kontrollü florid rezervuar sistemleri

Topikal florid uygulamalarından en üst derecede yararlanabilmek ve konvansiyonel olarak uygulanan yöntemlerin dezavantajlarını ortadan kaldırabilmek için, sürekli az ve sabit oranda fluor iyonu salarak, ajanın çürük önleyici ve remineralize edici etkinliğini artırmak amacı ile araştırmacılar son yıllarda ağız içi fluor iyonu salımı yapan sistemlerin gelişmesine yönelmişlerdir. Bu tür kontrol salım sistemleri, sıvı bir ortama yerleştirildiğinde hem in vitro hem in vivo koşullarda, önceden saptanmış oranlarda fluor iyonu sağlayabilmektedir (Mirth ve ark., 1985, Shern ve ark., 1987).

İlk kez Cowsar ve arkadaşları (1976) tarafından geliştirilen ve in vitro salım miktarları değerlendirildikten sonra in vivo kullanıma geçen membran kontrollü rezervuar tip sistemler, kontrollü oranlarda fluor iyonu salımı yapan ve içerik olarak iki kısımdan oluşan yapılardır. İçte kalan kısım, 50/50 oranında HEMA/MMA

kopolimer karışımından meydana gelmekte ve içeriğinde belli oranlarda NaF bulunduran merkez bir yapı oluşturmaktadır. 30/70 oranında HEMA/MMA kopolimer membran karışımından oluşan dış kısım ise iç yapıyı çevrelemekte ve aynı zamanda iyon salımını kontrol etmektedir.



Şekil:1.15. Membran kontrollü rezervuar tip sistemin, şematik olarak gösterilmesi (Corpron ve ark.1986).

İn vivo koşullarda kontrollü salım yapan kopolimer membran sistemler de yine ilk defa Cowsar ve arkadaşları tarafından (1976) hazırlanmıştır. İn vitro ortamda 30-180 gün süresince 0.002-1 mgF/gün (sabit oranlarda) flor iyonu saldıkları tespit edilen membran kontrollü rezervuar tip sistemleri hazırlarken, Cowsar ve arkadaşları (1976) iç yapı için başlangıçta 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40 ve 75/25 oranlarında değişen kopolimer membranlar kullanmışlardır. Fluor iyonunun kontrollü salımını sağlamak amacı ile iç yapıyı çevreleyen dış kısmı ise 30/70, 40/60 ve 50/50 oranlarında değişen kopolimer membranlardan hazırlamışlardır. Daha sonra membranlar üzerinde yapılan ve yapay tükürük ve insan tükürüğü kullanılan şişme deneylerinin ardından elde edilen sonuçlara göre, 50/50 oranda hazırlanmış HEMA/MMA kopolimer iç yapısı ile 30/70 oranda hazırlanmış HEMA/MMA kopolimer dış kısımdan oluşan sistemlerin kullanımına karar vermişlerdir. Ağız ortamını taklit eden bir düzeneğe hem distile su hem de yapay tükürük kullanılarak devam edilen çalışmada, deney süresi boyunca seçilen membranların günlük salınım miktarlarının 0.02-1mg/gün olduğu ve flor iyonunun sabit oranda salındığı gözlenmiştir.

Sistemin kullanımı ve güvenilirliği üzerine daha detaylı araştırmalar yapmak ve aynı zamanda membranın in vivo koşullarda sabit oranda fluor iyonu salımından emin olmak amacı ile çalışmalara hayvanlar üzerinde devam edilmiştir.

Bu amaçla yapılan ilk in vivo çalışma, yine aynı sene Cowsar ve arkadaşları tarafından av köpeklerinde, günde 0.5 mg fluor iyonu salımı yapacak şekilde ayarlanmış kopolimer membranlarla gerçekleştirilmiştir. Membranlar st çene kaninler arası bölgeye bağlanan ortodontik apereylere yerleştirilmiş Pilokarbin stimülasyonu ile periyodik şekilde toplanan tükürük örneklerini takiben yapılan incelemede, 100 günlük çalışma süresi boyunca tükürük fluorid seviyesinin anlamlı düzeyde arttığı ve sistemin in vivo koşullar altında da fonksiyon yapabildiği grlmştir.

Mirth ve arkadaşları (1983) ratlarda yaptıkları çalışmada, membran kontrollü rezervuar sistemlerin çürük önleyici etkinliğini araştırmışlardır. Cerrahi bir işlemlle ratların yanaklarına yerleştirilen bu yapılar, günde 0.15 mg fluor iyonu salacak şekilde ayarlanmıştır. Toplam 33 gün süren tedavi periyodu boyunca kopolimer membran sistemin çürük nleme potansiyeli 60 rat üzerinden değerlendirilmiştir. Bu ratlarda tedavi yapılmayan kontrol grubunun yanı sıra, içme suyunda 10 ppm fluor iyonu bulunduran pozitif kontrol grubu da oluşturulmuştur. Çürük oluşturmak üzere ilk 2 gün ratların tümünün S. Mutans ile inoküle edildiği çalışma sonunda tedavi edilen grupta, kontrol gruplarına kıyasla % 63 gibi anlamlı oranda daha az demineralize olmuş saha izlenmiştir.

Ratlar üzerinde çalışmalarını sürdüren aynı araştırmacılar 1985 senesinde membran kontrollü rezervuar sistemlerin topikal ve sistemik kullanımını değerlendirmişlerdir. Sistemden sürekli biçimde fluor iyonu alan ratlar, sırtta cilt altı implante edilmiş küçük bir pompa vasıtasıyla kontrollü tarzda fluor iyonu alan ratlar; sürekli yada aralıklı içme suyundan fluor iyonu alan ratlar olacak şekilde gruplar oluşturularak yürütülen çalışmada, rezervuar membranlardan (150-200 μ mF/gün), minipompadan (~200 μ mF/gün) ve içme suyundan alınan fluor iyonu miktarlarının birbirine yakın olmasına dikkat edilmiştir. Çürük işlemlerinden 5 hafta sonra yapılan değerlendirmede kopolimer membranlardan alınan fluor iyonunun oluşturduğu çürük

önleyici etkinliğin topikale atfedilebileceği görüşü benimsenerek, cilt altı minipompadan alınan fluor iyonunun çürük insidansını azaltmadığı izlenmiştir.

Adderly ve arkadaşları (1985) değişik oranlarda fluor iyonu salımı yapan membran kontrollü rezervuar sistemlerin, sürekli ve aralıklı zamanlarda uygulamalarını değerlendirdikleri bir başka rat çalışmasında, uygun salınım konsantrasyonuna sahip membran sistemlerin, sadece aralıklı zamanlarda kullanılması ile de çürük önleyici özelliklerini gösterebileceklerini görmüşlerdir.

Drinkard ve arkadaşları (1987), mine gelişimi sırasında aynı oranlarda sürekli veya periyodik olarak alınan günlük fluor iyonu dozunun ratların plazma, mine ve kemik florid seviyesine etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, sürekli salım için 0.01, 0.02 ve 0.04 mgF/gün salım yapan membran kontrollü rezervuar tip sistemleri kullanmışlardır. Periyodik salım için ise 4 günlük rat yavrularının sırt bölgesine cilt altı implante edilerek yerleştirilen membranlara uygun seviyede, mide tüpü veya intraperitoneal enjeksiyon yöntemine yer vermişlerdir. Ortalama 13 günlük olan ratların öldürülmesinden sonra mine, kalça ve kafatası kemikleri florid miktarları yönünden incelenmiş, çalışmada elde edilen sonuçlar, enjeksiyon yoluyla sürekli veya periyodik olarak aynı dozda fluor iyonu alan ratların, mine ve kemik florid seviyelerinde anlamlı bir farklılık oluşmadığını göstermiştir. Çalışmanın önemini ortaya koyan diğer bir sonuçta, gelişmekte olan minede sürekli veya periyodik olarak aynı dozda fluor iyonu alımı yapıldığında, mineye bağlanan fluor iyonu değerlerinin benzer seviyede olmasıdır.

Shern ve arkadaşları (1987) ağız ortamına sabit oranda fluor iyonu salımı yapan sistemleri maymunlarda kullanmışlardır. Günde 0.5 mg fluor iyonu salan kopolimer membranları 6 adet maymunun santral dişlerine yerleştirilerek sistemin performansını, güvenilirlik ve dayanıklılığını insanlar üzerinde yaygınlaşmadan önce membran sistemleri floridin farmokinetiği, plak mikroflorası ve gingival dokunun cevabı açısından değerlendirmişlerdir. Üç ayrı fazda yürütülen çalışmada tedavi öncesi faz (1-7.gün), 4 hafta tedavi fazı, diğer bir ifade ile membran sistemli faz (8-35.gün), 1 hafta da tedavi sonrası faz (36-42.günler) baz alınmıştır. Plak ve gingivitis düzeyi çalışma başlangıcında ve tedavi fazı sonrasında skorlanmıştır. Sonuçta, tedavi

süresi boyunca fluor iyonu salan kopolimer membran sistemleri kullanan hayvanlarda, idrar ve serum florid konsantrasyonunda çok az bir artış olduğu, buna karşılık tükürük ve plak florid konsantrasyonunda anlamlı bir yükselme meydana geldiği gözlenmiştir.

Mirth ve arkadaşlarının (1982) yaptıkları ilk insan çalışmasında, ağız ortamına fluor iyonu salımı yapan membran kontrollü rezervuar sistemlerin güvenilirliği, dayanıklılığı, fluor iyonu salım performansı ve bireyler tarafından kabul edilirliliği araştırılmıştır. Toplam 30 gün süren tedavi boyunca, günde 0.5 mg fluor iyonu salacak şekilde dizayn edilen membranların iç yapısında 42 mg NaF bulunmaktadır. 50/50 oranında HEMA/MMA kopolimer yapısından oluşan iç yapının çevresi 30/70 oranda hazırlanmış aynı kopolimerle çevrelenmiştir. 8 mm uzunluğunda 3 mm genişliğinde ve 2 mm kalınlığında olan kopolimer membran sistemler, üst çene 6 yaş dişinin bukkal yüzeylerine ışınlı sertleşen kompozit rezin vasıtası ile yapıştırılmıştır. Çalışma tedavi öncesi dönem (0-29.gün), tedavi dönemi (30-57.gün) ve tedavi sonra dönem (70-71.gün) olmak üzere 3 ayrı dönemde yürütülmüştür. Sonuçta, başlangıçta tespit edilen seviyesi ile kıyaslandığında, tükürük ve plak florid seviyesinde anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte serum ve idrar florid seviyesinde belirgin bir artma izlenmektedir.

Kula ve arkadaşları (1987) adolesanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, yaşları 11-14 arasında değişen 20 denek üzerinde kontrollü salım yapan membran sistemlerin farmakolojik değerlendirilmesini yapmışlardır. Günde 0.1 mg fluor iyonu salacak düzeyde dizayn edilen kopolimer membranın yapısına 42±1 mg NaF bileşiği konulmuştur. Üst çene 6 yaş dişlerinin bukkal yüzeylerine yerleştirilerek sürdürülen çalışmada, 26 hafta boyunca deneklerin tükürük, serum ve idrar florid konsantrasyonlarına bakılmıştır. Üç ayrı dönemde alınan idrar ve tükürük örnekleri, tedavi öncesi dönemde üç randevuda alınırken, tedavi dönemi (4-10. hafta) ve tedavi sonrası dönemlerde tek bir randevuda toplanmıştır. Çalışma sonunda elde edilen bilgilerin istatistiksel analizi, tedavi öncesi dönem ve tedavi dönemleri ile kıyaslandığında kopolimer membranın kullanıldığı dönem boyunca ortalama tükürük florid konsantrasyonunda anlamlı bir artış meydana geldiğini göstermiştir. Aynı

dönemde artmış serum florid seviyesi elde edilirken, idrar florid konsantrasyonunda anlamlı bir farklılık oluşmadığı gözlenmiştir.

Corpron ve arkadaşları (1986) demineralize edilmiş mine örnekleri üzerine kontrollü salım yapan membran sistemlerin etkisini inceledikleri çalışmada, çapı 3 mm, kalınlığı 2 mm olan disk şeklinde hazırlanmış kopolimer membran sistmlerin iç yapısına 33 mg NaF koymuşlardır. Hareketli aperey kullanan ve yaşları 25-56 arasında değişen 8 denek üzerinde yürütülen çalışmada kopolimer membranlar, hazırlanan apereyler üzerine yerleştirilmiştir. Toplam 30 gün devam eden çalışmada, ilk 7 gün apereylerin yan kısımlarına sadece kontrol amacı ile önceden demineralize edilmiş mine örnekleri yerleştirilmiş daha sonra aynı sayıda ilave edilen örneklerle birlikte, günde 0.5 mg fluor iyonu salımı yapan membran sistemleri taşıyan apereylere yer verilmiştir. Mikrosertlik, asit direnci ve fluor iyonu alımı yönünden değerlendirilen mine örneklerinde kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha çok remineralizasyon olduğu gözlenmiştir.

Corpron ve arkadaşlarının (1991), membran kontrollü rezervuar tip sistemlerin kök lezyonlarının in vivo fluor iyonu alımları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, yaşları 28-59 arasında değişen 7 denek üzerinde hazırlanmış alt çene akrilik apereyler kullanılmış; apereylere çift taraflı olarak yerleştirilen demineralize diş kökü örnekleri, 15 ve 30 gün süre ile ağız ortamına maruz bırakılmıştır. Böylece aynı sürelerle denenen tedavi ve kontrol grubu örnekleri oluşturulmuş, ilave örnekler 3 mm çapında disk şeklinde hazırlanmış membran kontrollü rezervuar tip sistemlerle birlikte apereylere yerleştirilmişlerdir. Toplam 15 veya 30 gün süren çalışma dönemi sonrasında örnekler fluor iyonu alımı yönünden değerlendirilmiştir. Deney süresi boyunca kopolimer membran sistemler ile birlikte kullanılan kök örneklerinde, kontrol grubu ve 15 gün süren çalışma grubuna oranla anlamlı düzeyde daha yüksek fluor iyonu alım oranları elde edilmiştir.

Cain ve arkadaşları (1994) yaptıkları bir başka insitu çalışmada, değişik oranlarda fluor iyonu salımı yapan membran sistemleri doz-remineralizasyon ilişkisine yönelik olarak ele almışlardır. Günde 0.035 mg ve 0.116 mgF gibi farklı oranlarda salım yapan kopolimer membran sistemleri üst çene 6 yaş dişlerinin bukkal

yüzlerine, demineralize edilmiş mine örneklerini ise alt çene 6 yaş dişlerinin bukkal yüzlerine yerleştirmişlerdir. Toplam 50 gün süre ile 5 grup, altında yürütülen çalışmada, yaşları 22-29 arasında değişen 28 denek kullanılmıştır. Toplam 4 ayrı grupta yürütülen çalışmada floridsiz diş macunu kullanılan kontrol grubu, 1.100 ppm florid içerikli diş macunu kullanan grup, 0.035 mgF/gün florid iyonu salan kopolimer membran ile floridsiz diş macunu kullanan grup, 0.116 mgF/gün florid iyonu salımı yapan kopolimer membran ile floridsiz diş macunu kullanan grup değerlendirilmiştir. Çalışmada kopolimer membran sistemler üst çene 6 yaş dişlerinin bukkal yüzlerine yerleştirilmiştir. Çalışma sonunda mikroradyografik olarak incelenen mine örneklerinde fluor iyonu salan membran sistemleri kullanan grupta, kontrol grubuna oranla % 30 daha çok remineralizasyon olduğu gözlenmiştir. Farklı oranda salım yapan membranları kullanan grup ile kontrol grubu kıyaslandığında tedavi grubunda % 13.7 ve % 10.5 oranında daha fazla remineralizasyon artışı izlenmiştir. Genel anlamda örneklerin artan remineralizasyonu tükürükteki fluor artışı ile paralellik göstermiştir. Salım oranının tükürük florid seviyesi ve remineralizasyon yüzdesi arasındaki ilişkinin bazen üç misli olacak şekilde doz-cevap ilişkisi oluşturduğu görülmüştür.

De Los Santos ve arkadaşları (1994) senesinde yaptıkları bir başka çalışmada kontrollü fluor iyonu salımı yapan membran sistemler ile içinde florid bulunduran cikletleri kullanarak yüzey lezyonlarının in situ remineralizasyonunu araştırmışlardır. Toplam 6 yetişkin denek üzerinde alt çene apereyler hazırlanarak yürütülen çalışmada 3 mm çapında 2 mm kalınlığında disk şeklinde yapılmış ve iç kısmında 33 mg NaF bulunan apereyleri kullanmışlardır. HEMA/MMA kopolimerlerinden üretilen günde 0.5 mgF salacak şekilde dizayn edilen kopolimer membranlar, apereylerin orta kısmına yerleştirilmiştir. Çiğnendikten 10 dakika sonra yapılarındaki floridin % 80'ini salan cikletler ise deneklere günde 5 kez çiğneme yaptırılarak kullanılmıştır. Böylece her bir çiğnemedede 0.1 mgF salımı elde edilmiş olmaktadır. Çalışma sonunda kontrollü fluor iyonu salımı yapan membran sistemler ile tedavi edilen kök örneklerinin floridli cikletlerle tedavi edilen örneklere oranla anlamlı düzeyde daha yüksek florid içeriği taşıdıkları görülmüştür.

Alaçam ve arkadaşları (1996) fluor iyonu salan hareketli apereyin 1 aylık kullanımı sonucu tükürük ve idrar fluorid seviyesini incelemişler ve yaşları 8-10 arasında değişen 40 çocukta çalışmalarını yürütmüşlerdir. İki grup halinde yürütülen çalışmada 1. gruba lingual yüzeyinde ağız içi fluor iyonu salımı yapan membran sistem yerleştirilmiş ortodontik aperey kullanılmış, diğer gruba da fluor iyonu salan akrilik polimerden hazırlanmış apereyler takılmıştır. Apereylere yerleştirilen membran kontrollü rezervuar sistemlerin iç kısımlarında 8.4 mg etilenvinilasetat (EVAC 350) ve 16.28 mg NaF kullanmışlardır. Günlük salım miktarları 0.32 mg olan kopolimer membran sistemler, metal kafes içerisine yerleştirilerek apereylere gömülmüşlerdir. Fluor iyonu salan akrilik apereylerde her bir ağırlık polimetilmetakrilat başına % 10 CaF_2 içeren opak akrilik materyal bulunmaktadır. Aperey takılmadan önce ve takıldıktan sonra 1., 7., 14., 21. ve 30. günlerde tükürük ve idrar örnekleri alınmış ve ilk hafta süresince örneklerde ortalama fluor iyonu salımının en yüksek olduğu, daha sonraki günlerde ise değerlerin belirgin tarzda azaldığı ve her iki grup içinde elde edilen verilerin paralel olduğu gözlenmiştir.

Ağız içine kontrollü salım yapan membran sistemlerden fluor iyonu salım işlevi bazı etkenler tarafından etkilenebilmektedir. Yapılan çalışmalardan da görüldüğü üzere tükürük içine yerleştirilen kopolimer membranların fluor iyonu salımı ilk birkaç gün içinde belirgin şekilde baskılanmaktadır

Adair ve arkadaşları (1993), membran kontrollü rezervuar tip sistemlerden salınan fluor iyonu üzerine yapay tükürükteki kalsiyum konsantrasyonunun etkisini değerlendirdikleri çalışmada, ilk 3 gün başlangıç salım oranları deiyonize suda saptanmış kopolimer membran sistemleri 5 gruba ayırarak incelemişlerdir. Her bir bölümde 15 örneğin yer aldığı membran sistemlerden bir grubu kontrol amacıyla devamlı deiyonize suda bekletilirken, diğer grupları oluşturan membran sistemler de 4.-13. günler arası, içeriğinde farklı oranlarda (0, 4.5, 8, 12 mg gibi) kalsiyum iyonu bulunduran yapay tükürük içine bırakılmışlardır. Toplam 19 gün süren çalışmada, 14.-17. günler arası yapay tükürükte bekletilen kopolimer membranlardan 10 adedi, tekrar deiyonize suya yerleştirilirken, her bir grubda kalan 5 örnek ise takip eden 18.-19.günlerde ya 0.1 mol/l HCl'te yada 1 mol/l KOH'de bekletilmişlerdir.. Çalışma sonunda, 14.-17.günler arası tekrar deiyonize suda bekletilen kopolimer

membranlarda salım oranı başlangıç fluor iyonu salım oranlarını korurken, bazik çözeltide bekletilen membran sistemlerin salım oranları değişmemiştir. Asitik çözeltide bekletilen membranların fluor iyonu salım değerleri ise başlangıç salım değerlerine göre % 13-49 oranında artış göstermiştir. Bundan başka sonuçlar, membran kontrollü rezervuar tip sistemlerin fluor iyonu salımlarının, farklı oranlarda kalsiyum iyonu içeren yapay tükürükte bekletildiklerinde belirgin derecede azaldığını ve azalmanın kalsiyum konsantrasyonu ile ters oranda olduğunu ortaya koymuştur.

Adair ve arkadaşlarının (1994) stimüle edilmiş insan tükürüğünde kontrollü salım yapan HEMA/MMA tip kopolimer membrandan salınan fluor iyonunu in vitro olarak saptamak ve membranın yerleştirilmesini takiben tükürükte oluşan kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışmada, her biri günde 1-2 mgF salacak şekilde dizayn edilmiş toplam 20 kopolimer membran kullanmışlardır. Çalışma, ilk 3 gün başlangıç fluor iyonu salım değerleri deiyonize suda saptanmış membran sistemlerden 13 tanesi ele alınarak yürütülmüştür. Stimüle edilmiş tükürük içinde 14-17. günlerarası bekletilen 3 kopolimer membranın fluor iyonu salım oranlarının, başlangıç değerlerine oranla % 36 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Tükürükteki kalsiyum konsantrasyonu ölçümlerinde, membran sistemlerin yerleştirilmesinden sonra kalsiyum seviyesinde azalma olduğu kaydedilmiştir. Çalışmanın sonuçları, sistemden salınan iyon ile tükürük kalsiyum seviyeleri arasında bir etkileşim olduğunu düşündürmüştür ve bu etkileşimin kopolimer membran üzerinde veya içinde kalsiyum florür oluşumuna yol açabileceğini akla getirmiştir.

Ağız içi fluor iyonu salımı yapan kopolimer membran sistemlerin dayanıklılığını incelemek amacı ile yapılan çalışmalardan bir tanesi Davidson ve arkadaşları (1985) tarafından gerçekleştirilmiştir. Yaşları 12-18 arasında değişen toplam 40 çocuk üzerinde 6 ay boyunca yürütülen çalışmada, kullanılan membran sistemlerin, sadece 8 çocukta ilk yerleştirme ile kaldığı bununla birlikte 10 adet membran sistemin aşırı aşınma nedeniyle değiştirildiği bildirilmiştir.

Bu tür membran sistemlerin çürük önleyici etkinliklerini değerlendiren klinik çalışmalarda, sistemin ağız içinde korunması ve tutuculuğunun artırılması amacı ile Billings ve arkadaşları (1998) yeni bir metod geliştirmiştir. Gelişim döneminde bulunan ve yaşları 12-15 arasında değişen 10 denek üzerinde yürütülen bu çalışmada aynı zamanda membran sistemlerin, ağız içi tükürük florid dağılımı ve tükürük florid seviyesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, kopolimer membran sistemler için dört farklı şekilde hazırlanmış paslanmaz çelik tutucular hazırlanmıştır. Üst çene 6 yaş dişi ve ikinci premolar dişlerine yerleştirilen ortodontik bantlara kaynak yapılarak bağlanan bu tutucular, ağız içi fluor iyonu salan kopolimer membranların korunmasını ve 6 aylık çalışma süresi boyunca başarılı bir şekilde ağızda kalmasını sağlamıştır. Ayrıca bundan başka, çalışma öncesi tükürük florid seviyesinin (0.07 ± 0.09) $\mu\text{g/ml}$ olduğu bildirilirken, çalışmanın 22. gününde bu değer (0.69 ± 0.42) $\mu\text{g/ml}$ 'ye yükselmiştir. Buna ilaveten membran sistemler uzaklaştırılıncaya dek (183.gün) bu seviyenin korunduğu da gözlenmiştir.

Kontrollü Salım Yapan Cam Sistemler

Son yıllarda mümkün olduğu kadar maliyeti düşük ve bireyler tarafından taşınması daha kolay olan ve diş çürüğünün başlaması ve gelişmesini önleyici nitelik taşıyan yeni bir koruyucu sistem üzerinde durulmuştur. Bu amaçla, ilk kez İngiltere'de Leeds Üniversitesinde dental kullanım için geliştirilen ve esasen Cosecure adı altında sığırlarda kobalt, selenyum, bakır gibi eser elementlerin eksikliğini gidermek amacı ile kullanılan cam sistemlere benzer yapılar üretilmiştir. Çapları 4 mm olan bu cam sistemler, yapı olarak % 13.3-21.9 oranında florid içermektedir. Ağızda 6 yaş dişlerinin bukkal yüzlerine, ışınlı sertleşen kompozit rezin kullanılarak yapıştırılan bu yapılar, tükürükle nemlendikten sonra düşük oranda fluor iyonu salmaya başlamaktadır. Salım oranları birkaç ay ile 2 yıl arasında değişen bu yapılar üzerinde yapılan çalışmalardan bir tanesinde; Toumba ve Curzon (1992) yapılarında % 13.3, % 18.3 ve % 21.9 oranında florid içeren cam sistemleri ele almışlar ve sistemlerin tükürük florid seviyesi üzerine etkinliklerini 1 ay boyunca incelemişlerdir. Çalışmada cam yapılar, deneklerin üst çene 6 yaş dişlerinin bukkal yüzlerine yapıştırılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce, başlangıç fluor iyonu seviyelerini saptamak amacıyla deneklerden ilk 5 gün içinde, dört kez tükürük

örnekleri toplanmıştır. Daha sonra aylık toplanan örneklerde, tükürük florid seviyesi saptanmıştır. Çalışma sonunda % 13.3 oranında florid içeren cam sistemlerin, diğerlerine oranla çok daha yüksek tükürük florid seviyesi oluşturduğu görülmüştür. Bunun sebebi, % 13.3'lük florid taşıyan cam sistemlerin daha yüksek oranda NaF içermesidir. % 18.3 ile % 21.9 oranında florid taşıyan diğer cam sistemlerin ise daha yüksek oranda alüminyum florid içerdiği görülmüştür. Bu yüzden daha düşük tükürük florid seviyesi oluşturmuşlardır. Bu sonuçlara göre, daha sonra yapılacak çalışmalarda yavaş flor iyonu salan cam sistemlerden % 13.3 oranında NaF içerikli yapılarının kullanılmasına karar verilmiştir (Toumba ve Curzon., 1992)).

Toumbo ve Curzon (1994), cam sistemlerin yutulmasını takiben oluşacak plazma florid seviyesini araştırdıkları çalışmada, 5 denek üzerinde çalışmışlar. Bu amaçla, ortalama 82.28 ± 0.64 mg ağırlığında 4 mm çapında ve 2 mm kalınlığında olacak şekilde hazırlanmış % 13.3 florid içerikli cam sistemleri kullanmışlardır. Çalışma 1 mgF iyonuna eş değer olan 2.2 mg NaF tabletini yutan grupla karşılaştırılarak yürütülmüştür. Alınan kan örneklerinin değerlendirilmesinden sonra, cam yapıların çalışma süresi boyunca plazma florid seviyesini değiştirmediği görülmüştür. Oysa NaF tabletini kullanan deneklerde plazma florid seviyesinin ilk 20-30 dakikada pik seviyeye ulaşmıştır.

Aynı araştırmacılar 1996(a) senesinde ağız ortamına düşük oranda ve uzun sürede flor iyonu salımı yapan cam malzemeleri, 174 çocuk üzerinde denemişlerdir. Toplam 2 yıl süren çalışmada amaç, çocukların süt dişlerinde oluşan çürüğün önlenmesi üzerine cam sistemlerin etkinliğini saptamaktır. Çalışma grubunda florid yüklü, kontrol grubunda ise yapısında florid bulunmayan cam sistemler kullanılmıştır. Yapıları zarar görmemiş cam sistemleri taşıyan 63 çocukta tamamlanan çalışmada, gruplar yaş, dişeti sağlığı, debris, diştaşı ve çürük yönünden dmfi ve dmfs değerlerini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın başlangıcında gruplar arasında istatistiksel bir farklılık izlenmezken, çalışmanın sonunda 2 grub arasında tükürük florid seviyesi yönünden anlamlı bir farklılık ortaya çıktığı görülmüştür. Bununla birlikte yavaş flor iyonu salan cam sistemlerin, çocukların süt dişlerinde de çürüğü önlemede etkin oldukları sonucuna varılmıştır.

Toumba ve Curzon (1996b), ağızda tek taraflı olarak yerleştirilen cam sistemlerin, karşı tarafta yer alan mine örneklerinin remineralizasyonu üzerine etkisini araştırdıkları bir başka çalışmada, 4 yetişkin denek üzerinde hazırlanan alt çene apereyleri kullanmışlardır. Kontrol grubunu oluşturmak üzere apereylere yerleştirilen mine örnekleri, 2 hafta sonra alınmış ve mikrosertlik yönünden incelenmişlerdir. Daha sonra apereyin bir tarafına yapısında % 13.3 oranında florid bulunduran cam sistemler ve yeni hazırlanmış mine örnekleri yerleştirilerek, deneklerin 2 gün daha bu şekilde hazırlanmış apereyleri kullanmalarına izin vermişlerdir. Tekrar mikrosertlik yönünden değerlendirmeye alınan mine örneklerinin sonuçları, cam sistemlerden salınan florid iyonunun ağızda sadece lokalize olarak kalmadığını, ağızın karşı taraftaki sahalarına da benzer remineralizasyon etkisi oluşturabildiğini göstermiştir.

Buraya değin anlatılan ve ağız ortamına uzun süreli ve kontrollü florid iyonu salımı yapan sistemlerin, olumlu klinik özellikleri gözönünde bulundurularak yürütülen bu çalışmada, florid taşıyıcı sistem olarak kompozit polimerik jel yapı kullanılmıştır. Yapıyı oluşturan temel bileşen 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA)'tır. Bu monomerden yola çıkılarak hazırlanan hidrofilik ve çapraz bağlı jelin şişmiş durumda yapısında bulundurduğu yüksek su miktarı (% 30-95) nedeniyle dokuyla uyuşabilirliğinin (Tissue Compatibility) yüksek olduğu bilinmektedir (Ratner ve Hoffman, 1976). İlk defa Wichterle ve Lim tarafından 1960'da biyolojik uygulamalarda kullanılması amacıyla sentezlenen, özellikleri ve polimerizasyon mekanizması 1965'de Refojo ve Yasuda tarafından açıklanan polihidroksietilmetakrilat p(HEMA) günümüzde kullanılan biyomalzemeler arasında çok önemli bir yer tutmaktadır (Wichterle ve Lim., 1960, Refojo ve Yasuda., 1965). Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde "Food and Drug Administration " FDA" tarafından biyomedikal amaçlar için kullanım izni olan çok az polimer membrandan biri olması, bu polimerin önemini daha da arttırmaktadır.

Sunulan çalışmada, kontrollü florid iyonu salımı yapan p(HEMA) bazlı membran sistemlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Salım hızını kontrol edebilmek amacıyla, polihidroksietilmetakrilat p(HEMA) ve polihidroksietilmetakrilat-hidroksi bütirat p(HEMA)/p(HB)] kompozit sistemleri hazırlanmıştır. İlk grup deneylerde,

fotopolimerizasyon yöntemi ile hazırlanan polimer yapı karakterize edilmiştir. Bu amaçla şişme deneyleri gerçekleştirilmiş ve yüzey/yığın yapı taramalı elektron mikroskobu ile incelenmiştir. İkinci grup deneylerde, fluor iyonu salım çalışmaları in vitro olarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, iyon salım hızına polimerik yapıya florid yükleme oranı, pH ve sıcaklığın etkileri yapay tükürük ortamında incelenmiştir. Üçüncü grup deneylerde, sağlam ve çürük dişler kullanılarak sürekli bir sistemde demineralizasyon-remineralizasyon döngüsü gerçekleştirilmiş ve florid yüklü membran bulunan ve bulunmayan ortamda yer alan mine örneklerinde oluşan gözenek derinlikleri hesaplanmıştır. Daha sonra örneklerin fluor iyonu alım değerleri belirlenmiştir. Ayrıca bundan başka bu grupta kullanılan sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinin yüzey yapıları, taramalı elektro mikroskobu (SEM) ile görüntülenerek, dişlerin yüzey morfolojisindeki değişimler incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Sunulan çalışma kapsamında yapılan deneysel çalışmalar üç ana grup altında toplanmıştır.

- 1- Florid yüklü polimerik membranların hazırlanması,
- 2- Polimerik membranların karakterizasyonu,
- 3- Ağız ortamını taklit eden bir düzeneğe, florid yüklü polimerik membranlardan flor iyonu salımının incelenmesi ve salınan flor iyonunun, pH-döngüsü esnasında sağlam ve yapay çürüklü mine örnekleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi.

2.1.1. POLİMERİK MEMBRANLARIN HAZIRLANMASI

2.1.1.1. Florid Yüklü p(HEMA) Membranların Hazırlanması

p(HEMA) membranların hazırlanmasında temel bileşen HEMA monomeri olup, Sigma (Chemical Co., ABD) firmasından sağlanmış ve kullanılmadan önce içindeki safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla vakum damıtma işlemi uygulanmıştır. Polimerizasyonda başlatıcı olarak azobisisobutironitril'den (AIBN, Riedel de-Haen, Almanya) yararlanılmıştır. Deneylerde yer verilen diğer kimyasal maddeler analitik saflıkta olup temin edildikleri gibi kullanılmışlardır.

Florid yüklü p(HEMA) membranların hazırlanmasında aşağıdaki yöntem izlenmiştir: 5 mg başlatıcı (AIBN, azobisisobutironitril) 2 ml HEMA içinde çözülmüş ve bu karışıma 3 ml fosfat tamponu (0.1 M, pH 7.0) ilave edilerek monomer karışımı elde edilmiştir. Bu karışıma % 50'lik 100, 200 ve 300 mg/g NaF polimer yükleme oranlarında olmak üzere, üç farklı miktarda florid ilavesi yapılmıştır. Daha sonra polimerik membranlar, 9 cm çapında bir petri kutusuna konulmuş ve azot atmosferi altında 2 saat süresince UV-radyasyonu ile polimerize edilmiştir. UV-radyasyon polimerizasyonundan sonra florid yüklü p(HEMA)

yapılar, petri kutusundan çıkartılmış ve çalışmanın in vitro aşamalarında kullanılmak üzere 1 cm çapında dairesel kesitlere ayrılmıştır. Bu durumda, 1 cm çapında olan polimerik membranlarda 1 g monomer başına düşen flor iyonu miktarı hesaplandığında, yukarıdaki değerler 6,6 mg/g, 13,4 mg/g ve 20 mg/g NaF ilavesine karşılık gelmektedir. Polimerik membranlar kullanılmadan önce damıtık su ile birkaç kez yıkanmış ve hazırlanan membranların kalınlıkları mikrometre (Mituyoto, Japonya) ile ölçülmüştür.

2.1.1.2. Florid Yüklü p(HEMA)/p(HB) Membranların Hazırlanması

Florid yüklü p(HEMA)/p(HB) membranların hazırlanmasında ise aşağıdaki yöntem izlenmiştir. 10 mg başlatıcı (AIBN, azobisisobutironitril) 2 ml HEMA içinde çözülmüştür. Daha sonra p(HB) 3 ml kloroformda çözülmüş (% 10 ağırlıkça) ve bu ortama 1 ml etil alkol ilave edilmiştir. p(HB) için bu şekilde elde edilen çözelti karıştırılmış ve yapıya % 50'lik 100, 200 ve 300 mg/g NaF polimer yükleme değerlerinde olmak üzere, üç farklı oranda florid ilavesi yapılmıştır. Elde edilen karışım, florid içermeyecek şekilde ele alınmış p(HEMA) membranların üzerine püskürtülmüş ve ardından elde edilen yapı, polimerizasyonu sağlamak amacıyla 9 cm çapında bir petri kabına konulmuştur. Bu kap, ultraviyole radyasyonu uygulanacak bölmeye yerleştirilmiş ve azot atmosferi altında UV-radyasyonu uygulanarak polimerizasyon başlatılmıştır. Polimerizasyon 25°C'da 2 saat devam ettirilmiştir. Bu süre sonunda UV-radyasyon uygulanması kesilerek, reaksiyon sonlandırılmış ve polimerik membrana vakum uygulanarak, çözücülerin tamamen yapıdan uzaklaşmaları sağlanmıştır. Yapılan bu işlemlerden sonra florid yüklü p(HEMA)/p(HB) yapıları, petri kutusundan çıkartılmış ve çalışmanın in vitro aşamalarında kullanılmak üzere 1 cm çapında dairesel kesitlere ayrılmıştır. Bu durumda, 1 cm çapında olan polimerik membranlarda 1 g monomer başına düşen flor iyonu miktarı hesaplandığında, yukarıdaki değerler 6,6 mg/g, 13 mg/g ve 20 mg/g NaF ilavesine karşılık gelmektedir. Polimerik membranlar kullanılmadan önce damıtık su ile birkaç kez yıkanmış ve hazırlanan membranların kalınlıkları mikrometre (Mituyoto, Japonya) ile ölçülmüştür.

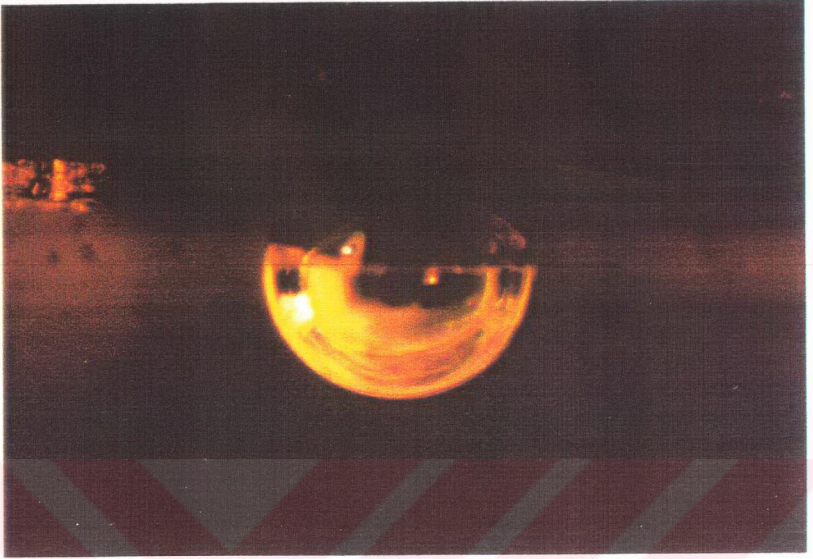
2.2. POLİMERİK MEMBRANLARIN KAREKTERİZASYONU

Polimerik fluor iyonu salım sistemlerinde, iyon salım hızı polimerik sistemin yapısına bağlıdır. Fluorid-kopolimer kompozit sistemlerin özelliklerinin belirlenmesi ve polimerik yapının tanınması amacıyla yürütülen karakterizasyon çalışmalarında membranların yüzey ıslanabilirliği, yüzey temas açısı ölçümleri ve dinamik şişme deneyleri yapılmış ve böylece kullanılan polimerik yapıların biyouyumluluğu hakkında bilgi elde edilmiştir.

2.2.1. Membranların Yüzey Islanabilirliği

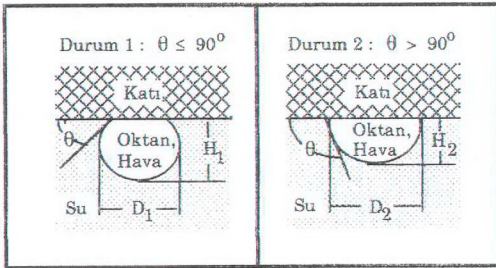
Polimerik biyomateryalin biyolojik sistemlerle etkileşmesinde gözönünde tutulması gereken en önemli hususlardan biri de, biyomateryalin biyolojik uyumluluğudur. Materyalin biyouyumluluğunu belirleyen unsurların başında, polimer yüzeyinin su ile etkileşim derecesi veya bir diğer deyişle yüzeyinin ıslanabilirliği gelir. Hidrofilik yüzeyler su ile etkileşen (ıslanabilir) yüzeylerdir. Hidrofobik yüzeyler ise suyla daha az veya hiç etkileşmeyen (ıslanabilirliği çok düşük veya ıslanamaz) yüzeylerdir. Biyouyumluluk çalışmalarında, polimerik biyomateryalin uygulama amacına bağlı olarak belirli bir yüzey hidrofilisite/hidrofobisite oranına sahip olması istenir. Biyomateryallerin yüzey ıslanabilirliğinin belirlenmesi amacıyla kullanılan yüzey karakterizasyon tekniklerinden biri de, yüzey temas açısı ölçümüdür. Polimerik materyalin yüzey temas açıları ile malzemenin biyolojik sistemle uyuşabilirliği arasında doğrudan bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Kopolimer membranların yüzey hidrofobisite/hidrofilisite ile biyolojik uyumluluğu arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi için, membranların su altında hava kabarcığı ile fotoğrafları çekilmiştir (resim; 2.1).

Daha sonra membranların yüzey temas açıları hesaplanmıştır. Temas açıları ölçümü esnasında, hava ile temas eden yüzeyin temas açısının değerlendirilmesinin yanı sıra su altında çekilen fotoğraflardan (resim 2.1) elde edilen ve şekil 2.1’de şematik olarak verilen ifadelerden başka eşitlik; 2.1 ile eşitlik; 2.2’den oluşan formüllerden yararlanılmıştır.



Resim; 2.1: Polimerik membranların yüzey hidrofobisite/hidrofilisiteleri ile biyolojik uyumluluğu arasındaki ilişkinin tespit edilebilmesi amacıyla membran yüzeyinde yer alan hava kabarcıklarının su altında çekilen optik mikroskop fotoğrafı gösterilmektedir.

Temas açıları ölçülürken hava ile temas eden yüzeyin temas açısı kaydedilmiş, elde edilen bilgiler değerlendirilirken küçük açılarının bağlı olarak hidrofil yüzeyleri, büyük değerlerin ise hidrofobik yüzeyleri temsil ettiği görülmüştür.



Şekil; (2.1) Membran yüzeyindeki hava kabarcıklarının su altında optik mikroskop fotoğraflarının şematik olarak ifade edilmesi (Denizli 1999).

$$\begin{aligned}
 q \leq 90^\circ & \longrightarrow q = \cos^{-1} (2H_1/D_1 - 1) & \text{Eşitlik: 2.1} \\
 q > 90^\circ & \longrightarrow q = 180^\circ - 2 [\tan^{-1} (2H_2/D_2)] & \text{Eşitlik: 2.2 (Denizli 1999).}
 \end{aligned}$$

Ölçüm süresince yüzeyde oluşabilecek morfolojik değişimler de (yüzeyin kuruması gibi) temas açısını etkileyen önemli parametreler arasındadır. Ölçümlerde kuru örnek kullanılması durumunda, membranlarda morfolojik yapıda tersinmez değişimler oluşabileceği rapor edilmektedir (Gekas, 1992., Roza, 1997). Bu nedenle temas açısı ölçümleri yapılan polimerik membranların, su içerisinde bekletilerek kurumaları önlenmiş ve ölçümlerin bu açıdan hatasız olması sağlanmıştır.

2.2.2. Polimerik Membranların Su Adsorpsiyonu Ölçümleri

Polimerik membranların su absorpsiyonu (şişme) kapasitelerinin belirlenmesi amacıyla aşağıda verilen yöntem izlenmiştir. Polimerik membranlar kuru halde 1 cm çapında kesilir ve hassas terazi ile (Sartorius; 1×10^{-4} duyarlılıkta) tartılır. Daha sonra membranlar bir beher içine konur ve üzerine damıtık su ilave edilir böylece oda sıcaklığında 24 saat su ile etkileşimine izin verilir. Bu süre sonunda belirli aralıklarla membranlar tekrar tartılır. Polimerik membranların su absorpsiyonu oranları kuru ve şişmiş membranların ağırlıklarının oranı aşağıdaki ifade kullanılarak hesaplanır.

$$\text{Denge Şişme Oranı} = (V_{\text{şişme}}/V_{\text{kuru}}) \times 100$$

Burada $V_{\text{şişme}}$ ve V_{kuru} sırasıyla membranların şişmeden önceki ve sonraki hacim değerleridir.

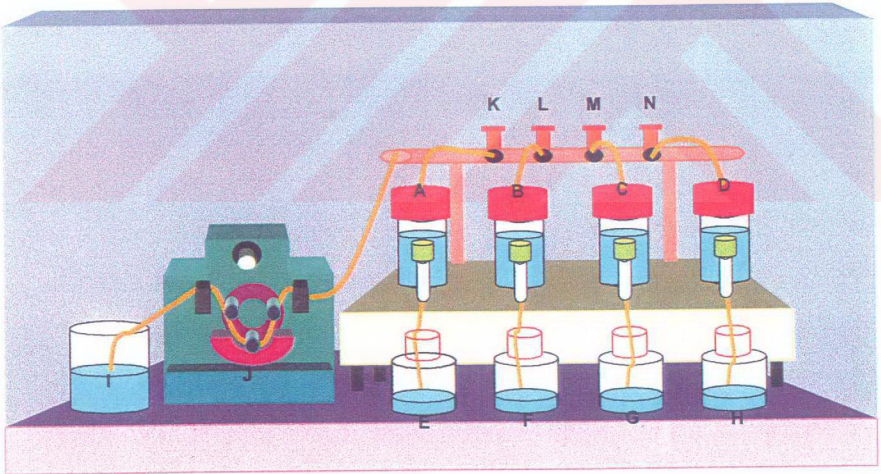
2.2.3. Taramalı Elektron Mikroskopisi

Polimerik membranların yüzey ve kesit morfolojisi, kopolimer yapıların vakum altında altın ile kaplanmasından sonra taramalı elektron mikroskobu ile (Leitz AMR-1000, Raster Electronen, Almanya) incelenmiştir.

2.3. AĞIZ OTAMINI TAKLİT EDEN BİR DÜZENЕКTE F YÜKLÜ POLİMERİK MEMBRANLARDAN (pHEMA ve pHEMA/pHB) F SALIMININ İNCELENMESİ

2.3.1 Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekğin Hazırlanması

İlk kez Cowsar ve ark., (1976) tarafından kullanılan teknik temel alınarak geliştirilen düzenekte genel amaç, ortalama 0.75 ml/dakika tükürük akışı gözlenen ağız ortamını laboratuvar koşullarına taşımaktır. Tükürüğün ağız ortamına salınması ve yutularak kaybolmasının düzeneğe yansıtılması işleminde, peristaltik bir pompa yardımıyla giriş ve çıkış kolları bulunan birer rezervuar ortamı oluşturulmuştur. Bunun için her biri 25 ml'lik hacime sahip olan 4 adet polietilen kap kullanılmıştır. Şekil (2.1)'de de görüldüğü üzere birer musluk vasıtası ile sistemin giriş ve çıkış kollarından geçerek rezervuar ortamına katılan pH döngüsü çözeltilerinin akış hızı, ağızdaki tükürüğün akış hızını taklit edecek şekilde ayarlanmıştır.



Şekil 2.2 Ağız ortamını taklit eden düzenekğin şematik olarak gösterilmesi.

Şekil; 2.2’de şematize edilen (A), (B), (C) ve (D): Fluorid yüklü polimerik membranlar ile sağlam ve yapay çürüklü dişlerin yerleştirildiği rezervuar ortamlarını göstermektedir.

(J): 0.75 ml/dakika akış hızında çözeltilerin geçişini sağlayan peristaltik pompayı ifade etmektedir.

(I): Deney çözeltilerinin bulundurulduğu kabı göstermektedir.

(E), (F), (G) ,(H): Deney düzeneğinden geçen çözeltilerin boşaltım kaplarını,

(K), (L), (M) ve (N): Rezervuar ortamlarından geçen çözeltilerin akış hızının düzenlendiği muslukları göstermektedir.

Çalışma süresi boyunca sürekli olarak çalıştırılan deney düzeneğinin çözelti akış hızı, her sabah yeniden gözden geçirilmiş ve çözeltilerin biriktiği kapların boşaltılmasına özen gösterilmiştir.



Resim: 2.2 Ağzı ortamını taklit etmek amacıyla hazırlanan deney düzeneği

2.3.2. Florid Yükleme Oranının Fluor İyonu Salımına Etkisi

Salım hızını etkileyen parametreler arasında, polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarı büyük önem taşımaktadır. Polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarının artması, difüzyon için sürücü güç olan konsantrasyon farkını arttıracak dolayısıyla aktif madde salımı hızlanacaktır. Bu durum, difüzyonla kütle aktarımını ifade eden Fick Yasasının doğal bir sonucudur. Katı sistemlerden difüzyonla kütle aktarımını ifade eden bu matematiksel bağıntı, Fick formülü ile ifade edilmektedir.

$$N = -D (\Delta C / \Delta x) \quad (\text{Eşitlik; 2.3})$$

Burada N birim alandan birim zamanda difüzlenen aktif madde miktarını, D difüzlenen aktif maddenin difüzyon katsayısını, ΔC konsantrasyon farkını, Δx ise membran kalınlığını göstermektedir.

Yukardaki matematiksel bağıntıya uygun olarak polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarında üst aktif madde sınır değeri söz konusu olmaktadır. Yükleme oranında bu sınır değerinin aşılması sonucunda, aktif madde polimer zincirlerinin birleşmesini engellemekte ve sonuçta polimer yapı elde edilememektedir. Çalışmamızda polimerik yapıların elde edilmesi esnasında, 9 cm çapında bir petri kutusuna konularak hazırlanması planlanan monomer karışımına 100-500 mg arasında değişen florid ilavesi yapılmıştır. Fakat yaptığımız polimerizasyon çalışmalarında, florid yükleme miktarının 300 mg'ın üzerine çıkarıldığı durumlarda kararlı bir polimerik yapı elde edilememiştir. Bu nedenle, florid yükleme miktarının flor iyonu salımına etkisini incelediğimiz deneylerde, florid yükleme oranı 9 cm çapındaki yapı için 100-300 mg/g polimer aralığında değiştirilmiştir.

UV-radyasyon polimerizasyonundan sonra florid yüklü p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) polimerik yapılar, petri kutusundan çıkartılmış ve çalışmanın in vitro aşamalarında kullanılmak üzere 1 cm çapında dairesel kesitlere ayrılmıştır. Bu durumda, 1 cm çapında olan polimerik membranlarda 1 g monomer başına düşen flor iyonu miktarı hesaplandığında, yukarıdaki değerler 6,6 mg/g, 13,4 mg/g ve 20 mg/g florid ilavesine karşılık gelmektedir. Bu verilerin ışığında, 1 gram monomer karışımına ilave edilen florid miktarı 6,6-20 mg arasında değiştirilerek, farklı

miktarlarda florid taşıyan polimerik yapılar hazırlanmaya çalışılmış ve böylece florid yükleme miktarının flor iyonu salımına etkisinin incelendiği deneylerde 6,6 mg/g, 13,4 mg/g ve 20 mg/g polimer aralığında tutulmuş florid yükleme oranları kullanılmıştır.

Daha sonra bu membranlar [p(HEMA) ve p(HEMA)/(pHB)] 30 gün süreyle ağız ortamını taklit eden düzenekte yapay tükürükten geçirilmiştir. Uygulanan deney süresi boyunca, polimerik yapılardan salınan flor iyonu miktarını ölçmek amacıyla, daha ilerde detaylı biçimde anlatılacağı üzere, rezervuar ortamlarından yapay tükürük örnekleri alınmış ve bu örneklerde yapılan ölçümler günlük olarak tekrarlanmıştır.

Florid yüklü polimerik membranların ağız ortamını taklit eden düzenekte saldıkları flor iyonu miktarına bakılarak yürüttüğümüz çalışmamızın bu aşamasında, yine aynı düzenekte mine örnekleri ile birlikte yapılan deneylerde, diğerlerine oranla daha yüksek flor iyonu salım değerleri (0,7 mg/g) gösterdiği için 20 mg/g NaF yükleme yapılmış p(HEMA) membranların kullanılmasına karar verilmiştir.

Demineralize edici solüsyonda (pH=4.3) bulunan 0.024 ppm flor iyonu konsantrasyonunun mine yüzeyini bir dereceye kadar koruyabileceği gösterilmiş, aynı koşullar altında yüzey altı mineral kaybının hala olduğu ancak bunun 1 ppm flor iyonu konsantrasyonu ile önlenemediği bildirilmiştir (Margolis.,1986, Daves ve Weatherell., 1990). Bu görüşten yola çıkarak, çalıştığımız formülasyonda 0,3 mg/g gibi düşük değerlerde flor iyonu salımı göstermesinden dolayı, mine örneklerini içeren çalışmalarda florid yüklü p(HEMA)/p(HB) membranların kullanılması tercih edilmemiştir.

Bununla birlikte polimerik materyalin biyouyumluluğunu belirleyen karakterizasyon çalışmalarında (membranların yüzey ıslanabilirliği, yüzey temas açısı ölçümleri, dinamik şişme deneyleri ve polimerik yapının yüzey-kesit taramalı elektron mikroskopik fotoğraflarının değerlendirildiği çalışmalarda) ve ayrıca polimerik materyalden flor iyonu salımı üzerine ortam pH'sının ve sıcaklığının

etkisinin incelendiği çalışmalarda, 20 mg/g NaF yüklemesi yapılmış her iki membran da kullanılmıştır.

2.3.3. Ortam pH'ının Fluor İyonu Salımına Etkisi

Kontrollü salım sistemlerinden aktif madde hızını etkileyen bir diğer parametrede, salım sistemini oluşturan polimerin yapısal özellikleri (polimerin molekül ağırlığı, gözenek dağılımı ve boyutu) kadar, salımın gerçekleştiği mikro çevre koşulları da önemlidir.

Ortam pH'sının flor iyonu salımına etkisini gözleyebilmek amacı ile ağız ortamını taklit eden düzeneğe yerleştirilen, 20 mg/g NaF yüklü membranların p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) 4,5-6 ve 7,4 gibi değişen pH'larda, yapay tükürükte saldıkları flor iyonu miktarları saptanmıştır.

Çalışma esnasında kullanılan yapay tükürük çözeltisinin hazırlanmasında, 1 litrelik hacim için aşağıdaki çözeltiler kullanılmıştır (El Mallakh ve Sarkar., 1990).

BİLEŞİM MİKTAR

NaCl	0.400gr.
KCl	0.400 gr.
CaCl ₂ .H ₂ O	0.795 gr.
NaH ₂ PO ₄	0.690 gr.
Na ₂ S.9H ₂ O	0.005 gr.
Distile Su	1000 ml.

2.3.4. Sıcaklığın Fluor İyonu Salımına Etkisi

İlaç salım hızını etkileyen bir diğer parametre de sıcaklıktır. Sıcaklığın polimerik membranlardan flor iyonu salımına etkisini belirlemek amacı ile iki farklı sıcaklıkta (25°C ve 37°C) çalışılmış ve florid yükleme oranı 20 mg/g olan p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB)'dan flor iyonu salım oranları saptanmıştır.

Çalışma esnasında kullanılan yapay tükürüğün pH'sı 6'dır ve bileşimi yukarda verilmektedir.

Hem ortam pH'sının, hem de sıcaklığın flor iyonu salımına etkisinin değerlendirildiği çalışmada, membranlar şekil; 2.1.'de şematize edilen düzeneğe şişmemiş halde, doğrudan konularak yerleştirilmiştir.

Farklı pH ve sıcaklıklarda değişen salım ortamının, membranlar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi sırasında, rezervuar ortamından alınan günlük 5 ml'lik yapay tükürük örneklerinde flor iyonu ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler esnasında, olası girişimleri önlemek amacı ile yapay tükürük çözeltisi üzerine 5 ml TİSAB II (Orion research., Inc., Beverly, A.B.D) çözeltisi ilave edilmiştir.

Daha sonra çözelti içindeki flor iyonu ölçümü, H.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümünde flor elektrodu (Orion research, Inc., Beverly., A.B.D) ve spesifik iyonmeter, model 407A (Orion research, Inc., Beverly., A.B.D) kullanılarak yapılmıştır.

Ölçümlerden önce elektrot, 30 dakika süreyle çalışma ortamında oda sıcaklığında bekletilmiştir. Spesifik flor iyonmetrenin kalibrasyonunun yapılmasını izleyen safhada, iyonize su örnek kabına yerleştirilmiş ve elektrot polarizasyonu sağlandıktan sonra, (10 dakika) flor elektrodu ölçüm hücresine konulmuştur. Bu esnada flor elektrodu yaklaşık 5 dakika gibi bir süre içinde dengeye gelmekte ve belli bir flor iyonu konsantrasyonunda sabit kalmaktadır. Daha sonra analizi yapılacak olan çözelti ölçüm kabına alınmış ve elektrot çözeltiye daldırılmıştır. Bu arada çözeltideki flor iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak, florid değerinde bir değişim gözlenmekte ve bir süre sonra (5-6 dakika gibi) elektrot dengeye ulaşmaktadır. Ölçüm bittiğinde ise flor elektrodu deiyonize su ile yıkanmış ve oda sıcaklığında, deiyonize su içeren bir kap içerisinde bir sonraki ölçüme kadar bekletilmiştir.

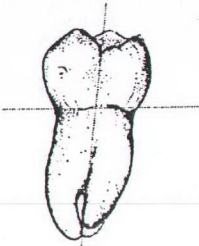
2.4. AĞIZ ORTAMINI TAKLİT EDEN DÜZENЕКTE MEMBRANLARDAN SALINAN FLUOR İYONUNUN SAĞLAM ve YAPAY ÇÜRÜKLÜ MİNE ÖRNEKLERİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN İNCELENMESİ

Çalışmanın bu bölümünde, sağlam ve yapay çürüklü dişlerde florid yüklü polimerik membranların çürük önleyici etkilerinin incelenmesi ve remineralizasyon üzerine ne düzeyde etkili olduğunun ortaya çıkarılması hedeflenmiştir.

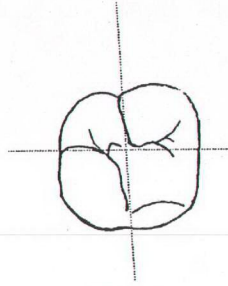
Bu amaçla, öncelikle toplam 40 adet yeni çekilmiş, çürüksüz 20 yaş dişleri kullanılmıştır. Dişlerin üzerindeki yumuşak artıklar fırça yardımıyla su altında uzaklaştırılmıştır. Mine yüzeyinde bulunan plak türü birikintiler, flor iyonunun mineye bağlanmasını önlediğinden, dişlere pomza ve lastik fırça yardımıyla hafif bir temizleme işlemi uygulanmıştır. Büyüteçle incelenen diş yüzeylerinde mine defektlerinin olmamasına dikkat edilmiştir. Kurumayı önlemek ve herhangi bir bakteriyel işleve engel olmak için yeni çekilmiş 20 yaş dişleri % 1 timol içeren distile su içerisinde bekletilmiştir (Dewald., 1997).

2.4.1. Deney Düzenegi İçin Mine Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmada ele alınan 40 adet yeni çekilmiş, 20 yaş dişinin 20 adedi sağlam mine örnekleri, diğer 20 adedi ise yapay çürüklü mine örneklerini elde etmek için kullanılmıştır. Dişler mine-sement sınırından kesilerek kron ve kök kısımlarından ayrılmıştır. Kron kısmında ikinci bir işlemle mesio-distal ve labio-lingual (veya palatinal) yönde kesim yapılmıştır. Böylece her bir diştten ikisi vestibülde, ikisi de lingualde olmak üzere 4 mine örneği elde edilmiştir (şekil; 2.3 ve şekil; 2.4).

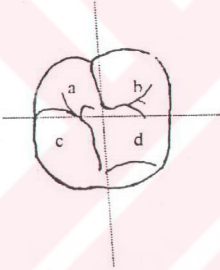


Şekil; 2.3

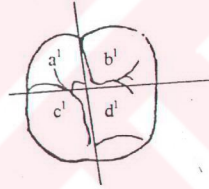


Şekil; 2.4

Hem sağlam hem de yapay çürüklü dişlerde oluşturulan bu örneklerin, ağız ortamını taklit eden düzenekte % 50'lik 20 mg/g NaF yüklü polimerik membran bulunan veya bulunmayan ortamlarda, pH döngüsünden geçirilmek üzere gruplara ayrılması şekil; 2.5 ve şekil; 2.6'da anlatılmaktadır.



Şekil; 2.5



Şekil; 2.6

Şekil; 2.5 Sağlam 20 yaş dişi örneklerinin gruplara ayrılmasını göstermektedir.

Şekil; 2.6 Yapay çürüklü 20 yaş dişi örneklerinin gruplara ayrılmasını göstermektedir.

(a,a'); Dişin yapısında bulunan, başlangıç halindeki flor iyonu değerini ölçmek amacı ile ayrılan sağlam ve yapay çürüklü 20 yaş dişi örneklerini göstermektedir.

(b,b¹); Ağız ortamını taklit eden düzeneğe, 20 mg/g florid yüklemesi yapılmış p(HEMA) membranların bulunmadığı rezervuar ortamına yerleştirilerek, pH-döngüsünden geçirilmek üzere ayrılan sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerini göstermektedir.

(c,c¹); Ağız ortamını taklit eden düzeneğe 20 mg/g florid yüklemesi yapılmış p(HEMA) membranların bulunduğu rezervuar ortamına yerleştirilerek, pH döngüsünden geçirilmek üzere ayrılan sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerini ifade etmektedir.

(d,d¹); Sağlam ve yapay çürük oluşturulmuş 20 yaş dişlerinin SEM görüntülerinin alınması için ayrılan mine örneklerini göstermektedir.

Mine örnekleri daha rahat çalışılabilmesi için dentin yüzeyinden plastik çubuklara tutturulmuştur. Daha sonra her bir mine örneğinin 1/3 vestibul ve lingual (veya palatinal) orta üçlüsüne, 3 mm çapında etiketler yapıştırılmıştır. Etiketin dışında kalan mine yüzeyleri ise iki kat renkli tırnak cilası ile örtülmüştür. Oda sıcaklığında kurumaya bırakıldıktan sonra etiketler çıkarılmıştır. Böylece 7.065 mm²'lik yüzeyi açıkta kalan, toplam 160 adet mine örneği elde edilmiştir (şekil; 2.7a ve şekil; 2.7b).

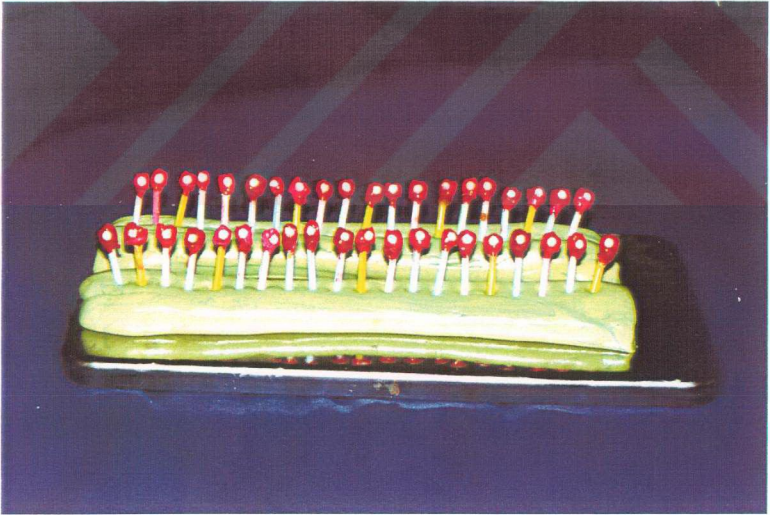
2.4.2. Mine Örneklerinde Yapay Çürüğün Oluşturulması

Çalışmada yapay çürük oluşturmak üzere ele alınan 20 adet, 20 yaş dişlerinden bölünerek ayrılan mine örneklerinde demineralizasyon oluşturulmasında, ten Cate (1982) tarafından önerilen yöntem kullanılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde bu amaçla hazırlanan demineralizasyon çözeltisinin bileşimi aşağıda verilmektedir.

2.2 mM	Ca (NO ₃) ₂
2.2 mM	KH ₂ PO ₄
50 mM	Asetik asit



Şekil: 2.7(a) ve Şekil 2.7(b)



pH'sı 4,5 olarak tespit edilen çözeltinin hazırlanmasından sonra 80 adet mine örneği, her biri 10 ml'lik demineralizasyon çözeltisi içeren tüplere asılı durumda kalacak şekilde yerleştirilmiştir. Örnekler, çözelti içerisinde 14 gün süre ile 37° C'de bekletilmiştir ve 7. günün sonunda tüplerdeki çözeltiler yeniden hazırlanarak tazelenmiştir. Tüpler, mine örnekleri üzerinde oluşan birikintilerin uzaklaştırılması amacıyla her gün ultrasonik banyoda 20 dakika çalkalanmıştır (Şekil; 2.8) ve (Şekil; 2.9).

2.4.3. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte pH-Döngüsü Esnasında, Membranlardan Salınan Fluor İyonunun Sağlam ve Yapay Çürüklü Mine Örnekleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Ağız ortamını taklit eden düzenekte, rezervuar ortamlarından pH-döngüsü çözeltilerinin (de ve remineralizasyon çözeltileri) geçirilmesi ile yürütülen çalışmada amaç, 20 mg/g NaF polimer yükleme oranında hazırlanmış p(HEMA) membranlarından salınan flor iyonunun, hem sağlam hem de yapay çürüklü dişler üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

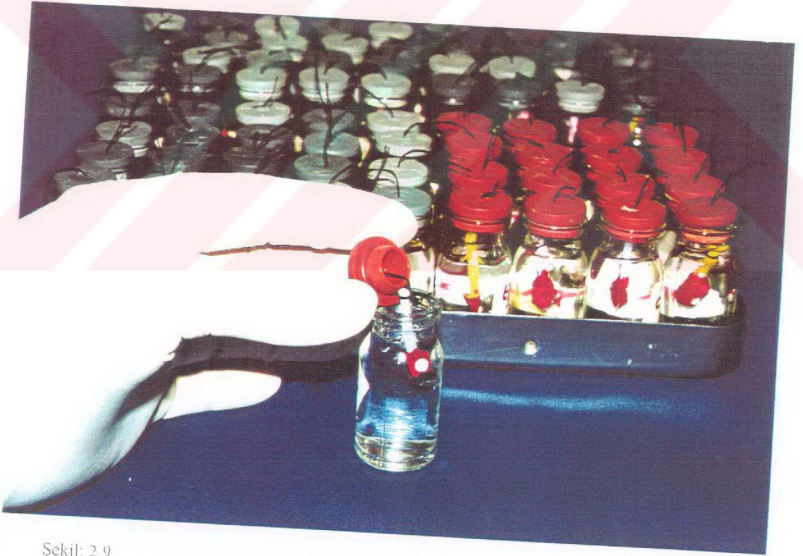
Şekil 2.2'de şematize edilen düzenekte yer alan rezervuar ortamlarının her birine, 10 adet mine örneği yerleştirilmiştir.

Düzenegin (A) ve (B) rezervuarlarında yalnızca sağlam veya yapay çürüklü mine örnekleri yer alırken, (C) ve (D) rezervuarlarına sağlam veya yapay çürüklü mine örneklerinin yanısıra ikişer adet p(HEMA) membranları konulmuştur.

pH-döngüsünün uygulanması esnasında hem membranlar hem de sağlam ve yapay çürüklü diş örnekleri, kullanım açısından plastik bir çubuğa tutturulmuş ve ortamda asılı olarak kalacak şekilde, silikon esaslı bir ölçü maddesine (optosil) oturtulmuştur. Membranların ağız ortamında sabit veya hareketli apereylere yerleştirilmeleri durumunda tek taraflı salım yapacağı düşünüldüğünden, çalışma sırasında bir yüzleri renksiz tırnak cilası ile kaplanmış (Şekil; 2.10), (Şekil; 2.11).



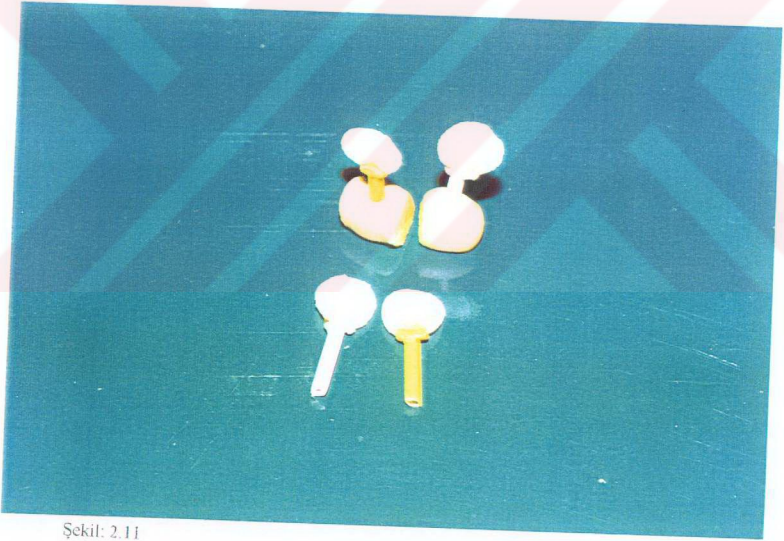
Şekil: 2.8



Şekil: 2.9



Şekil 2.10



Şekil: 2.11

Aşağıda daha detaylı anlatılacak olan pH-döngüsü esnasında, mine örnekleri ve membranlar üzerinde 0.75 ml/dakika olacak şekilde ayarlanmış de ve remineralizasyon çözeltileri geçirilmiştir. Çözeltinin akışı her sabah yenide gözden geçirilmiş ve akış, çalışma süresi boyunca aralıksız devam ettirilmiştir.

2.4.4. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte Mine Örneklerine Uygulanan pH-Döngüsü

ten Cate ve arkadaşları (1995) tarafından önerilen yöntem örnek alınarak yürütülen çalışmada, mine örnekleri günde 6 kez pH döngüsüne tabi tutulmuştur. Döngü esnasında örnekler üzerinden 0.5 saat demineralizasyon, 2.5 saat remineralizasyon çözeltisi geçirilmiştir. Bu işlemi gece boyunca toplam 6 saat uygulanan remineralizasyon işlemi izlemiştir.

Toplam 4 hafta süren çalışmada, mine örnekleri hafta sonları 48 saat süreyle remineralizasyon çözeltisi içinde bırakılmıştır. Deneylerde kullanılan de ve remineralizasyon çözeltileri H.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümünde hazırlanmıştır.

Demineralizasyon çözeltisinin bileşimi;

1.5 mM	CaCl ₂
0.9 mM	KH ₂ PO ₄
50 mM	Asetik Asit
pH: 4.75	

Remineralizasyon çözeltisinin bileşimi;

1.5 mM	CaCl ₂
0.9 mM	KH ₂ PO ₄
130 mM	KCl
60 mM	Triss
Ph: 7	

pH-döngüsünün uygulanması esnasında, florid yüklü polimerik membranlardan salınan flor iyonu miktarının değerlendirilmesi amacıyla, rezervuar kaplarının her birinden günde iki kez 5 ml'lik pH döngüsü çözeltisi (de ve remineralizasyon çözeltisi) alınmış, ölçüm esnasında olası girişimleri önlemek amacı ile üzerine 5 ml TISAB II (Orion research, Inc., Beverly, A.B.D) çözeltisi eklenmiştir. Daha sonra çözelti içindeki flor iyonu ölçümü, H.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümünde flor elektrodu (Orion research, Inc., Beverly., A.B.D) ve spesifik iyonmeter, model 407A (Orion research, Inc., Beverly., A.B.D) kullanılarak yapılmıştır.

Ölçümlerin yapılmasından evvel daha önceden de detaylı şekilde anlatıldığı üzere spesifik iyonmetrenin kalibrasyonunun yapılmasına dikkat edilmiştir.

Elektrod polarizasyonu, iyon analizi yapılacak örneğin hazırlanması, okuma, elektrodu yıkama gibi işlemlerle birlikte bir ölçüm için geçen zaman yaklaşık 20 dakikadır.

Böylece ağız ortamını taklit eden düzenekte uygulanan pH-döngüsü esnasında, 20 mg/g NaF yükleme yapılmış p(HEMA) membranların bulunduğu ortamlarda yer alan sağlam veya yapay çürüklü mine örneklerinin, membranların bulunmadığı ortamlarda yer alan mine örneklerine oranla, sürekli ve sabit oranda ortama salınan flor iyonundan ne derece etkilendiği, örneklerde yapılan flor ve kalsiyum iyon analizi sonuçlarıyla ortaya konmuş, ayrıca bundan başka SEM görüntüleri ile de desteklenerek saptanabilmiştir.

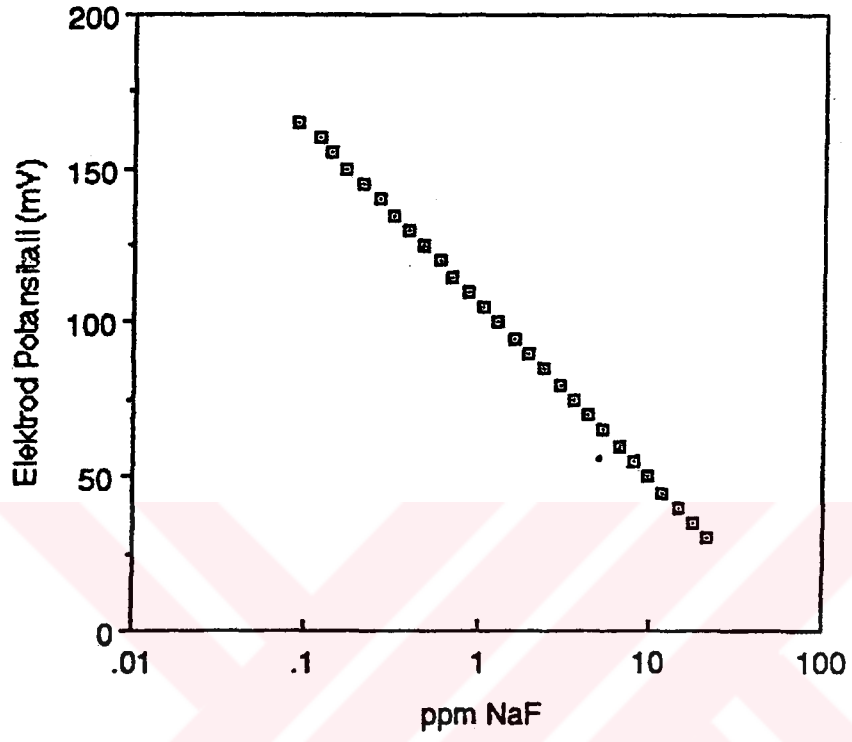
2.4.5. Mine Örneklerinde Fluor İyonu Analizi

pH-döngüsüne tabi tutulan sağlam ve yapay çürüklü mine yüzeylerinde fluor iyonu analiz işlemi, Mc Cann (1968) tarafından önerilen mine biyopsisi tekniği kullanılarak yürütülmüştür. Standart çözeltilerin hazırlanmasında 0,1 M florid çözeltisi kullanılmıştır. Elektrodların kalibrasyonunu sağlamak amacıyla stok florid çözeltisinden konsantrasyonları 0,2–5 ppm arasında değişen standart çözeltiler hazırlanmıştır. Mine örnekleri ile aynı şartları sağlamak için her standarta 0,5 ml 1 M perklorik asit, 2 ml TISAB eklenerek deiyonize suyla 5ml'ye tamamlanmıştır. Her bir ölçümden önce yeni standart çözeltiler hazırlanmış ve F kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.

Ölçümler H.Ü. Fen Fakültesi Kimya Bölümünde yapılmıştır. Mine örnekleri ile ilgili işlemlerde analiz için önce yoğunluğu 1.67 olan % 70'lik perklorik asitten (HClO_4) 1 M perklorik asit çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltiden alınan 1 M, 0.5 mL perklorit asit polietilen bir tüp içerisine konulmuştur. Daha sonra, bir diş örneği için üç kez arka arkaya tekrarlanan ve her biri ayrı bir tüpte gerçekleştirilen asitle dağlama işlemine geçilmiştir. Dağlama esnasında örnekleri tutarken, iyon çözülmesi ve istenmeyen reaksiyonların oluşmasına engel olmak için preselin ucu tırnak cilası ile kaplanmıştır.

Fluor iyonu analizlerinin gerçekleşmesinde iyonplus fluor elektrodu (Orion research, Inc., Beverly, ABD) kullanılmıştır. Fluor elektrodu ile yapılan ölçümlerde specific ionmeter, model 407A (Orion research, Inc., Beverly, A.B.D)'dan yararlanılmıştır.

Asitle dağlama işlemi esnasında her 30 sn'lik perklorik asit uygulamasından sonra, örnekler 2.5 mL deiyonize su ile yıkanmıştır. Son olarak 2 mL'lik TISAB II çözeltisi eklenerek 5 mL'ye tamamlanan çözeltiler, iyonmetre ile ölçülmüştür. (TISAB II çözeltisinin katılmasındaki amaç, mine örneğinin analiz esnasında iyon ölçümü yapılacak olan çözeltilerden alınan örneklerde olası kimyasal girişimlerin önlenmesidir). Elektrot polarizasyonun yapılması, iyon analizi yapılacak örneğin hazırlanması, okuma işlevi ve elektrodu yıkama gibi işlemlerle birlikte bir ölçüm için geçen zaman yaklaşık 20 dakikadır.

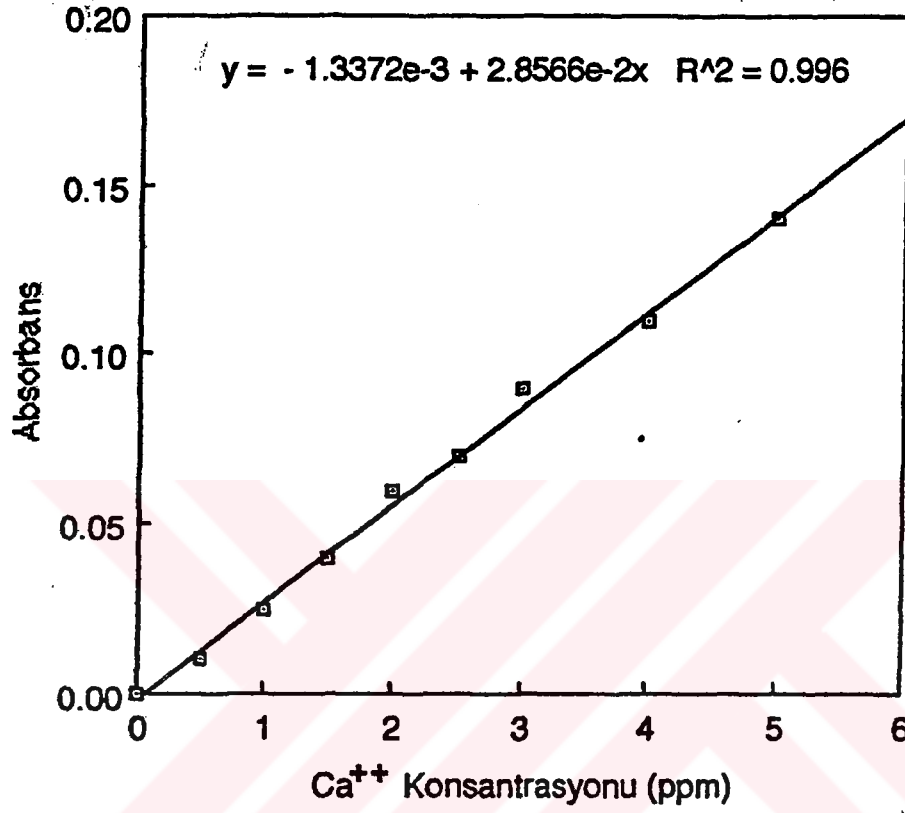


Şekil; 2.12 Fluor iyonu kalibrasyon eğrisi

2.4.6 Mine Örneklerinde Kalsiyum İyonu Analizi

Mine örneklerindeki kalsiyum tayini Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda, Carl-Zeiss 5EA marka atomik absorpsiyon spektrofotometresi (A.A.S.) kullanılarak yapılmıştır. A.A.S. yüksek sıcaklıkta örneklerin atomlaştırılması ile karakteristik dalga boylarında emilimin yüksek duyarlılıkta belirlenmesidir. Fluor iyonu analizine benzer olarak konsantrasyonları 0-5 ppm arasında değişen kalsiyum iyonu standart çözeltileri hazırlanmıştır. Örneklerle aynı şartları sağlamak için her standarta 0,5 mL 0,1 M perklorik asit, 2 mL TISAB-II ilave edilerek, deiyonize suyla 5 mL'ye tamamlanmıştır. Bu çözeltiler % 1'lik lantanyumkloritle 10 kez seyreltilmiş ve standart çözeltilerdeki kalsiyum miktarı emilim cinsinden okunduktan sonra, kalsiyum iyonu kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.

Daha sonra örneklerde kalsiyum iyonu tayini yapılmıştır. İşlem sırasında her örnekteki kalsiyum iyonu miktarı, kalsiyum kalibrasyon doğrusu kullanılarak ppm cinsinden kaydedilmiştir. Elde edilen fluor ve kalsiyum iyonu değerleri litredeki miktarlardır. Bu nedenle bulunan değerler, hazırlanan çözeltideki μg değerine çevrilmiştir. Mineden çözünen fluor iyonu değerleri, her çözeltideki kalsiyum miktarında çözünen mine derinliğinin hesaplanmasıyla derinliğe orantılıdır.



Şekil; 2.14 Kalsiyum iyonu kalibrasyon eğrisi

2.5. AĞIZ ORTAMINI TAKLİT EDEN DÜZENЕКTE pH- DÖNGÜSÜNDEN GEÇİRİLEN SAĞLAM ve YAPAY ÇÜRÜKLÜ MİNE ÖRNEKLERİNİN GÖZENEK DERİNLİKLERİNİN HESAPLANMASI

Mine çözülmesinin, diş çürüğü başlangıcındaki rolünün önemi çeşitli araştırmacılar tarafından belirlenlendikten sonra, bu konudaki çalışmalar her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. Çalışmamızın bu bölümünde sağlam ve yapay çürük oluşturulmuş dişler, sürekli sistemde demineralizasyon-remineralizasyon işlemine tabi tutulmuş ve diş örnekleri perklorik asitle muamele edilmiştir. Daha sonra mine tabakasında oluşan gözenek derinlikleri hesaplanmış ve mine yapısının flor iyonu alım değerleri belirlenmiştir.

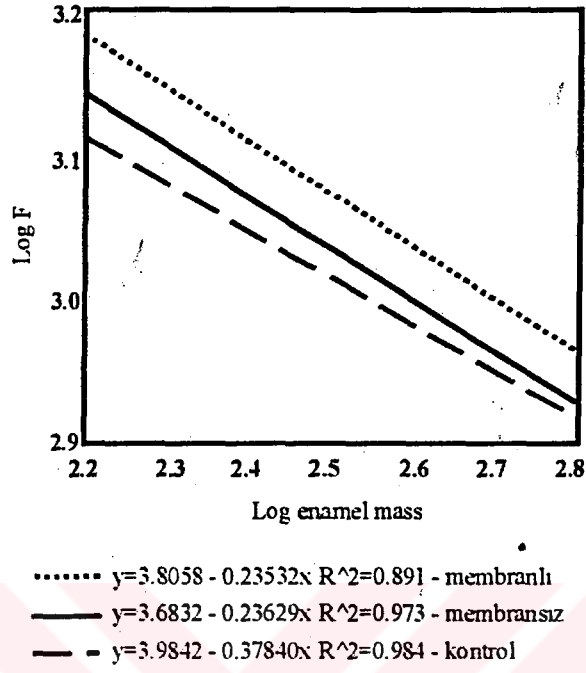
Asit uygulaması sonucu minede oluşan poröz derinliğin tayininde, minede çözülen kalsiyum miktarından yararlanılmıştır. Asitle muamele sonucu çözülen mine kütlesini içeren örneklerindeki kalsiyum iyonu miktarı, grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile tayin edilerek belirlenmiştir.. Mine kütlesinin % 37'sinin kalsiyum olduğu bilindiğinden, poröz derinliğin tayininde aşağıda verilen formülden yararlanılmıştır.

$$\text{Poröz Derinlik} = \mu\text{g Ca}^{++} \times (1/1000) \times (1/1000) \times (100/37) / [\text{Lezyon Sahası} \times \text{Yoğunluk}]$$

Sunulan çalışmada lezyon sahası 0,0706 cm², yoğunluk ise 2,95 g/cm³'dür. Yukarıda verilen ifadede elde edilen sonuç cm olduğundan, 10.000 dönüşüm ile çarpılarak poröz derinlik µm olarak hesaplanmıştır. Ancak elde edilen derinlikler standart değildir. Dağlama işlemleri esnasında standart miktarda mine çözünmemektedir. Ayrıca bundan başka pek çok element gibi flor iyonu da, mine dış yüzeyinden iç kısımlara doğru konsantrasyonunu önce doğrusal, daha sonra logaritmik olarak kaybetmektedir. Dolayısıyla minedeki flor iyonu miktarı giderek azalmakta ve bu olay (Y= a.Log x+b) gibi logaritmik bir fonksiyon göstermektedir.

Minenin çözülmesi esnasında kontrol ve tedavi gruplarının flor iyonu değerlerinin belirli derinliklere orantılanması için Log e F= a+b.Log e (mine kütlesi) denklemi kullanılmıştır. Buradaki a ve b değerleri, en küçük kareler metodu ile hesaplanarak denklemdeki yerine konulmuş böylece sağlam ve yapay çürüklü

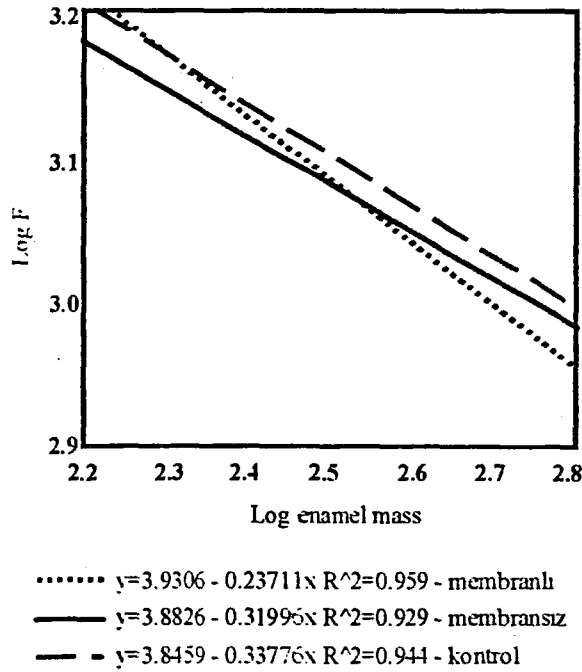
dişlerde standardize edilen derinliklerde tedavi öncesi ve sonrası fluör iyonu alım değerleri saptanmıştır.



Sağlam mine örnekleri

Şekil: 2.14

Şekil: 2.14 ve 2.15 Sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinde Logaritmik fonksiyon grafikleri



Yapay çürüklü mine örnekleri

Şekil: 2.15

Çalışmamızda ele aldığımız grupların ortalamaları arasındaki farkların anlamlılığını ortaya koymada Varyans Analizi (ANOVA) tekniğinden ve Student t testinden yararlanılmıştır. Ayrıca bundan başka farklı grupların belirlenmesi ve aradaki farkların ortaya konulmasında Duncan Multiple Karşılaştırma Testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler A. Ü. Ziraat Fakültesi Genetik ve Biyometri Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.



BULGULAR

3.1. POLİMERİK MEMBRANLARIN KAREKTERİZASYON SONUÇLARI

Polimerik membranlardan fluor iyonu salım sistemlerinde, fluor iyonu salım hızı polimerik sistemin yapısına bağlıdır. Çalışmada hazırlanan florid-polimer kompozit sistemin özelliklerinin belirlenmesi ve polimerik yapının tanınması amacıyla bu bölümde; membranların yüzey ıslanabilirliği, yüzey temas açısı ölçümleri, dinamik şişme deneyleri ve polimerik yapının yüzey-kesit taramalı elektron mikroskop fotoğrafları verilmiştir.

3.1.1. Membranların Yüzey Islanabilirliği

Polimerik materyalin yüzey temas açıları ile malzemenin biyolojik sistemlerle uyuşabilirliği arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur. Polimerik membranların yüzey hidrofobisite/hidrofilisite ile biyolojik uyumluluğu arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi için membranların su altında hava kabarcığı fotoğrafları çekilmiş, bu tarzda elde edilen resim; 2.1 ve şekil; 2.1'den alınan bilgiler ile eşitlik; 2.1 ve eşitlik; 2.2'de yer alan formüller kullanılarak yüzey temas açıları hesaplanmıştır. Temas açıları ölçülürken hava ile temas eden yüzeyin temas açısı ölçülmüş ve tablo; 3.1'de topluca sunulmuştur. Sonuçlar değerlendirilirken küçük temas açılarının bağıl olarak hidrofil yüzeyleri, büyük değerlerin ise hidrofobik yüzeyleri temsil ettiği not edilmelidir.

Genel anlamda, hazırlanan polimerik membranların yüzeylerinin bağıl olarak hidrofilik olduğu söylenebilir. Hazırlanan membranların yüzey temas açıları 45.3° - 54.8° arasında değişmektedir. En düşük yüzey temas açısı en hidrofilik yüzeye sahip olan p(HEMA) membranlarda gözlenirken, en yüksek temas açısı değeri p(HEMA)/p(HB) membranlarda elde edilmiştir. p(HB) nispeten hidrofobik bir polimerdir. Buna paralel olarak temas açısı ölçümünde de yaklaşık 9° 'lik bir artış belirlenmiştir. Polimerik yapıya aktif ajanın (fluorid) ilave edilmesinin yüzey ve yığın yapısında bazı değişimler oluşturması muhtemeldir. Bu nedenle florid yüklenmiş p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranların yüzey temas açıları

ölçülmüş ve normal membranlara göre temas açısı değerlerinin, tablo; 3.1'de de görüldüğü üzere önemli ölçüde değişmediği belirlenmiştir.

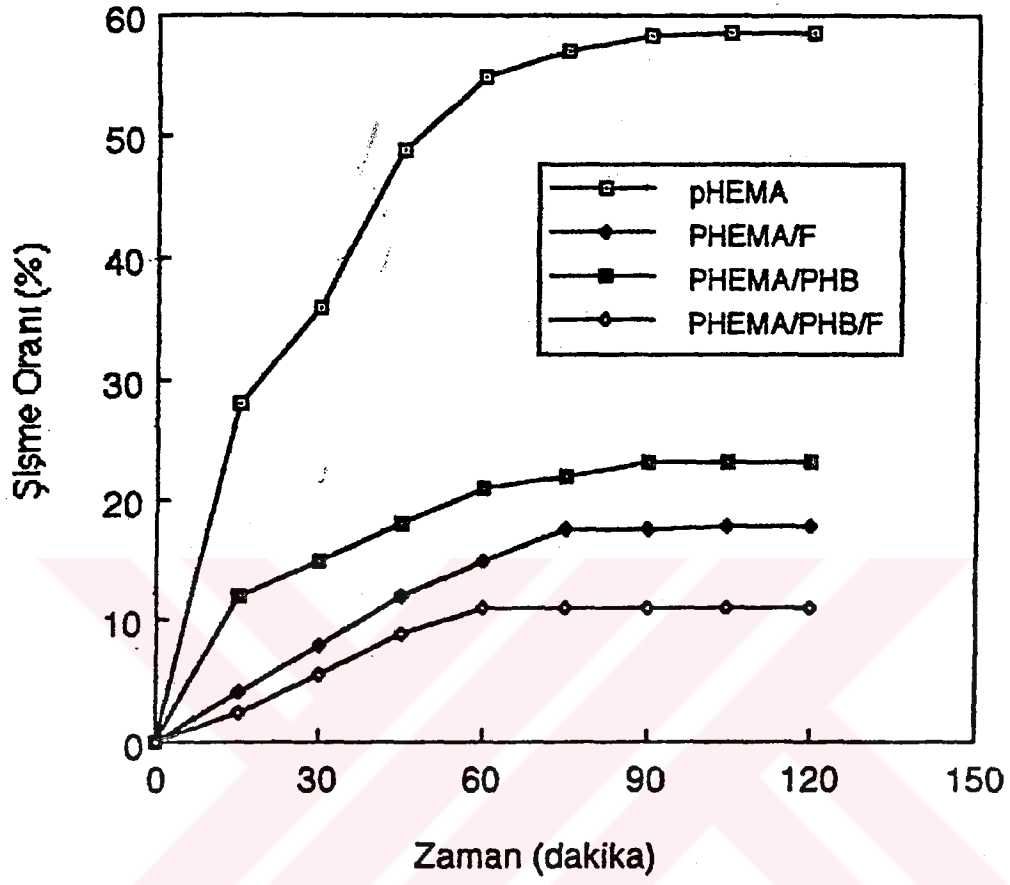
Tablo; (3.1) Polimerik membranların yüzey temas açıları.

Membran Türü	Temas Açısı (°)
pHEMA	45,3±3,6
pHEMA/F	44,7±3,8
pHEMA/pHB	54,3±2,7
pHEMA/pHB/F	54,7±2,5

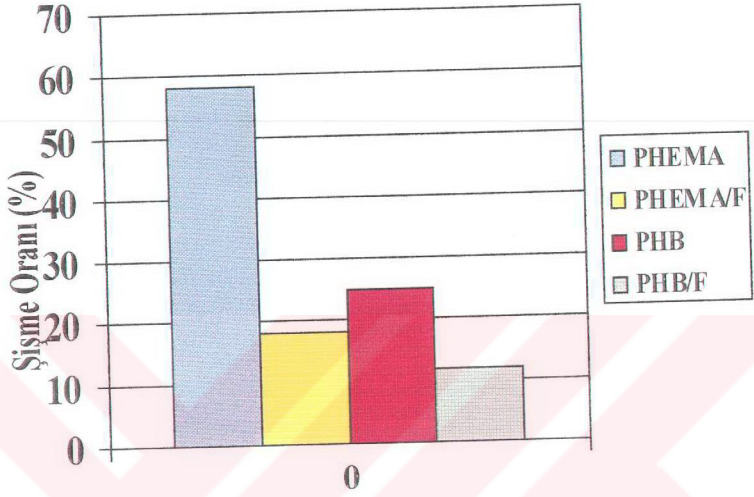
*Ölçümler on deney sonucunun ortalamasıdır.

3.1.2 Membranların Dinamik Şişme Davranışları

Bu çalışma kapsamında hazırlanan membranlar hidrofilik bir yapıya sahiptirler. Sulu ortamda çözünmezler fakat yapılarına belirli oranda su alarak şişerler. Polimerik membranların şişme davranışı şekil; 3.1'de verilmektedir. Şekilden de görüldüğü üzere genel olarak polimerik membranlara su difüzyonu çok hızlı olmakta ve yaklaşık olarak 1 saat civarında denge şişme değerine ulaşılmaktadır. Normal p(HEMA) membranların maksimum şişme oranı % 58,5'dir. Nispeten hidrofobik bir yapıya sahip olan p(HB)'in yapıya ilave edilmesi ile şişme oranının % 23,2'ye düştüğü belirlenmiştir. Fluorid yüklenmesinin polimerik yapının şişme davranışına etkisini belirlemek amacıyla, fluorid yüklü hem p(HEMA) hem de p(HEMA)/p(HB)'in şişme oranları tayin edilmiştir. Şekil;3.2'den de görüldüğü üzere her iki yapı da, fluorid yüklenmemiş yapılara oranla daha düşük şişme değerleri elde edilmiştir. Fluorid yüklü p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranların maksimum şişme oranları ise sırasıyla % 17,8 ve % 11,2'dir. Kristalin bir yapıya sahip olan NaF'ün polimerik yapıya ilave edilmesinin, şişme oranlarını azaltması beklenen bir gelişmedir. Kristalin yapılar amorf yapılara göre daha düşük şişme değerlerine sahiptirler. Daha düzenli moleküler yapıya sahip olan kısmen kristalin polimerik yapılara su difüzyonu ise amorf yapılara göre daha zor gerçekleşmektedir.



Şekil: 3.1 Polimerik membranlarda izlenen şişme davranışı gösterilmektedir.

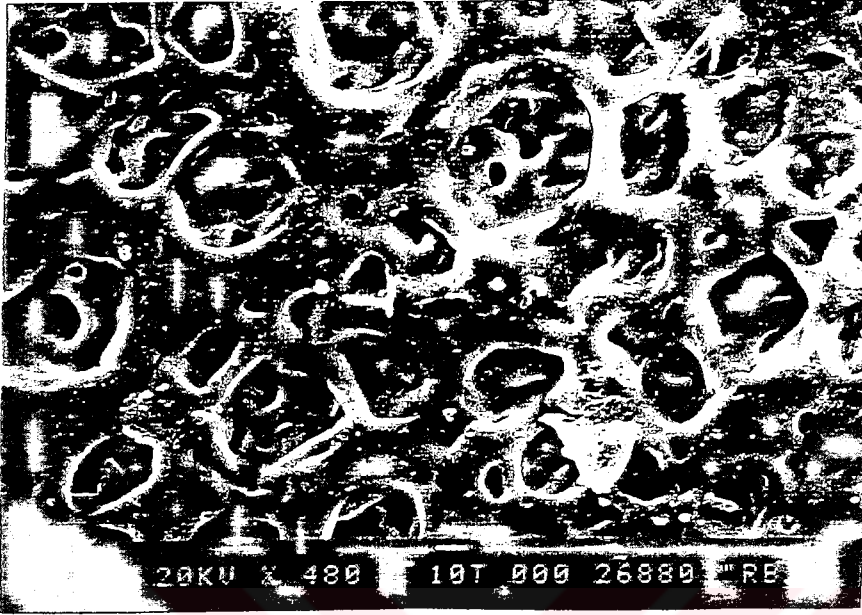


Şekil: 3.2 Polimerik membranların şişme davranışı gösterilmektedir.

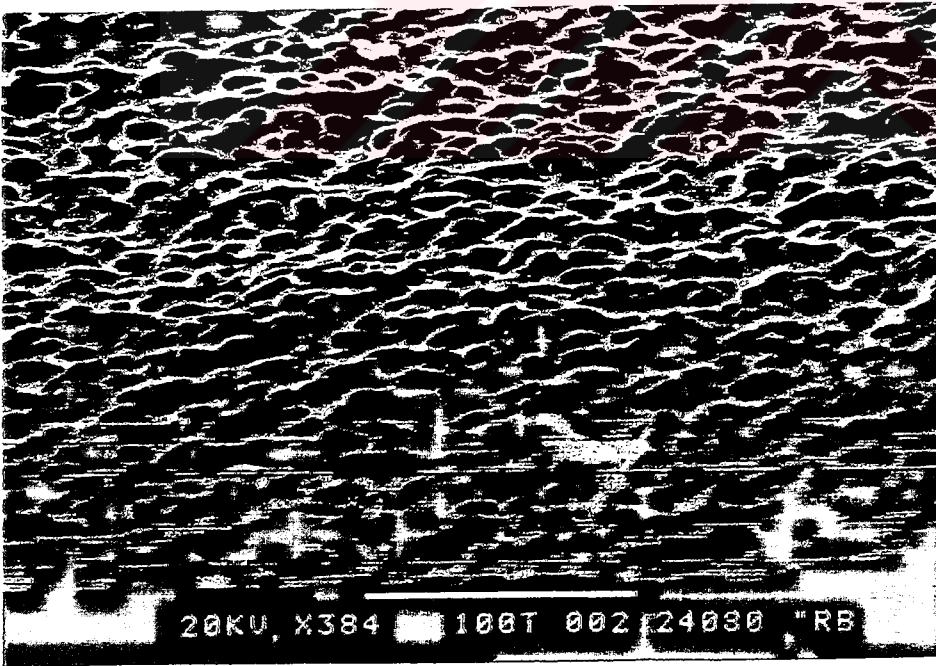
3.1.3. Membranların SEM Görüntüleri

Polimerik membranların yüzey ve kesit yapıları taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiş ve alınan fotoğraflar resim; (3.1-3.9)'da sunulmuştur. Hazırlanan p(HEMA) örneklerin SEM fotoğrafları incelendiğinde, polimerik membranın hem yüzey hem de kesitlerinin gözenekli bir yapıya sahip olduğu ve gözenek dağılımının homojen olduğu söylenebilir (Resim; 3.1 ve Resim; 3.2). Gözenek boyutları p(HEMA) membranlarda 1 μm 'den daha büyüktür. Bu büyük gözenekler flor iyonu salımı için difüzyon kısıtlamalarını azaltır ve geniş iç yüzey alanı nedeniyle daha fazla florid yüklenmesine imkan verir. Resim; 3.3 ve 3.4'de polimerik yapıya yüklenen NaF'ün homojen bir şekilde dağıldığı izlenmektedir. SEM görüntüleri, p(HEMA) polimerik sistemlere florid yüklenildiğinde de gözenekli bir yapının elde edildiğini göstermektedir. Burada not edilmesi gereken önemli bir husus, bu gözenek boyutunun ve gözenek dağılımının polimerizasyon koşulları ile istenilen şekilde ayarlanabilmesidir.

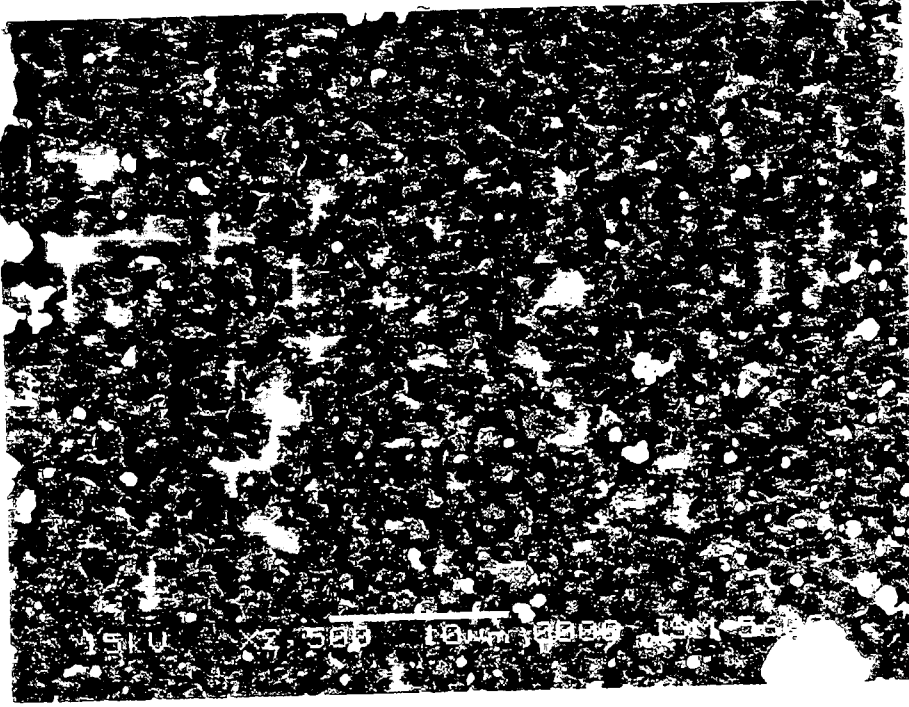
Resim; (3.5, 3.6, 3.7, 3.8 ve 3.9, 3.10) da ise fluorsuz ve florid yüklü p(HEMA)/p(HB)'in kesit ve yüzey SEM fotoğrafları verilmektedir. Fotoğraflardan da görüldüğü üzere, polimerik membranın dış kısmında flor iyonu salımını kontrol eden bir p(HB) tabakası mevcuttur. Ayrıca polimerik yapıda homojen bir NaF dağılımının sağlandığı izlenmektedir. p(HEMA)/p(HB) polimerik sisteminin yüzey SEM fotoğrafı incelendiğinde gözenekli bir yapının elde edildiği söylenebilir. Her iki polimerik sistemde de flor iyonu salımı, bu gözeneklerden aktif difüzyonla gerçekleşmektedir.



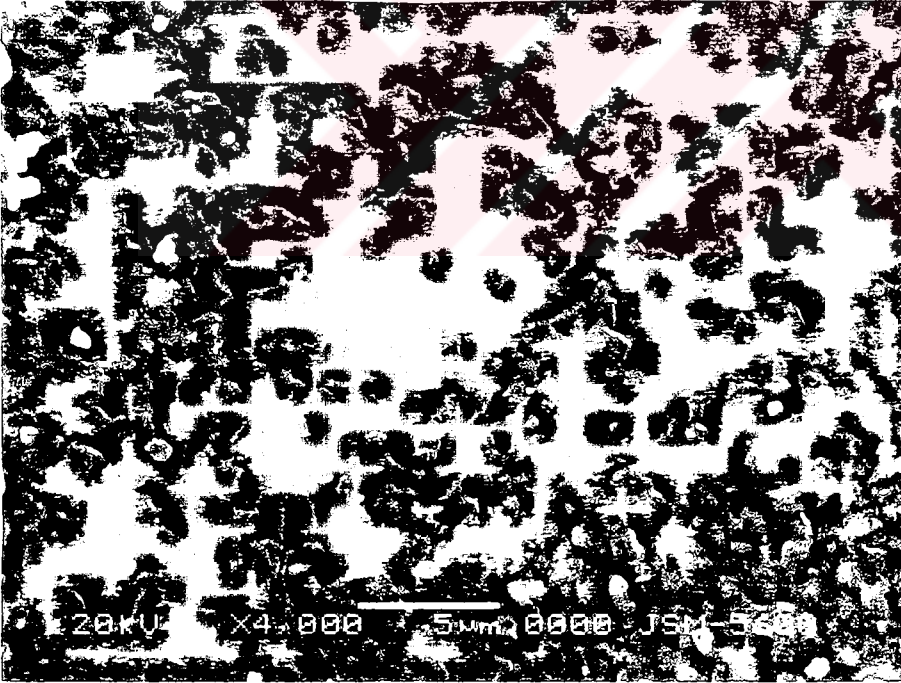
Resim: 3.1 p(HEMA) membranların yüzey SEM görüntüsü



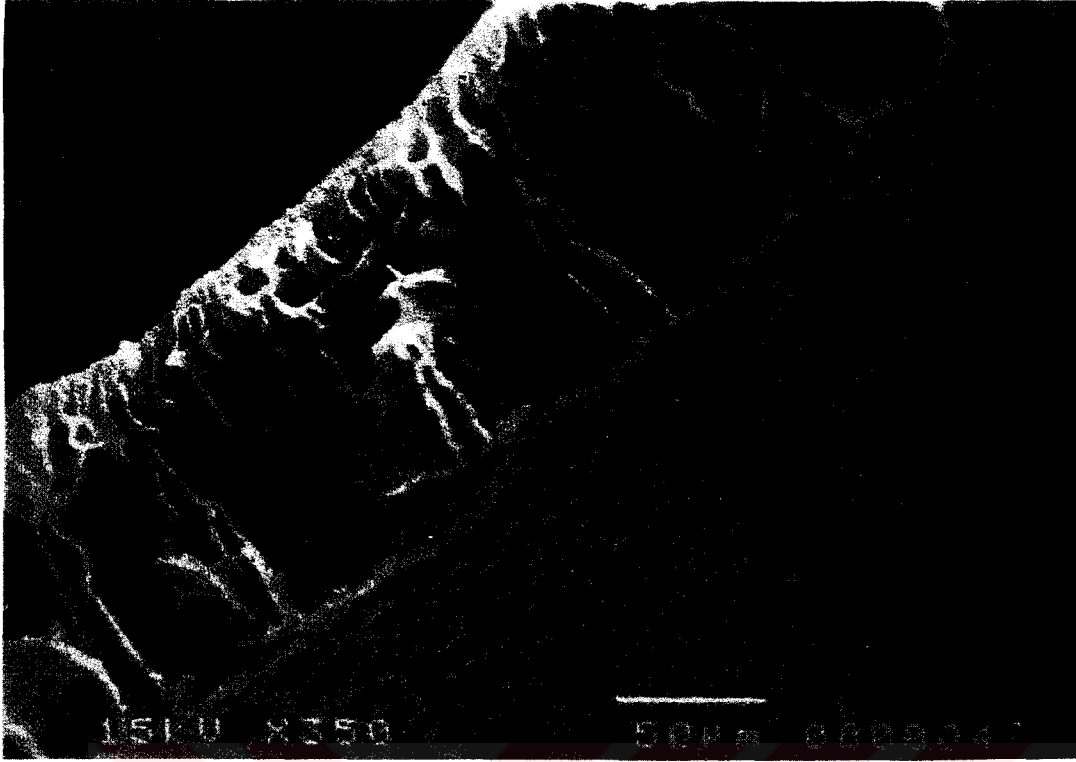
Resim: 3.2 p(HEMA) membranların kesit SEM görüntüsü



Resim: 3.3 Fluorid yüklü p(HEMA) membranların yüzey SEM görüntüsü



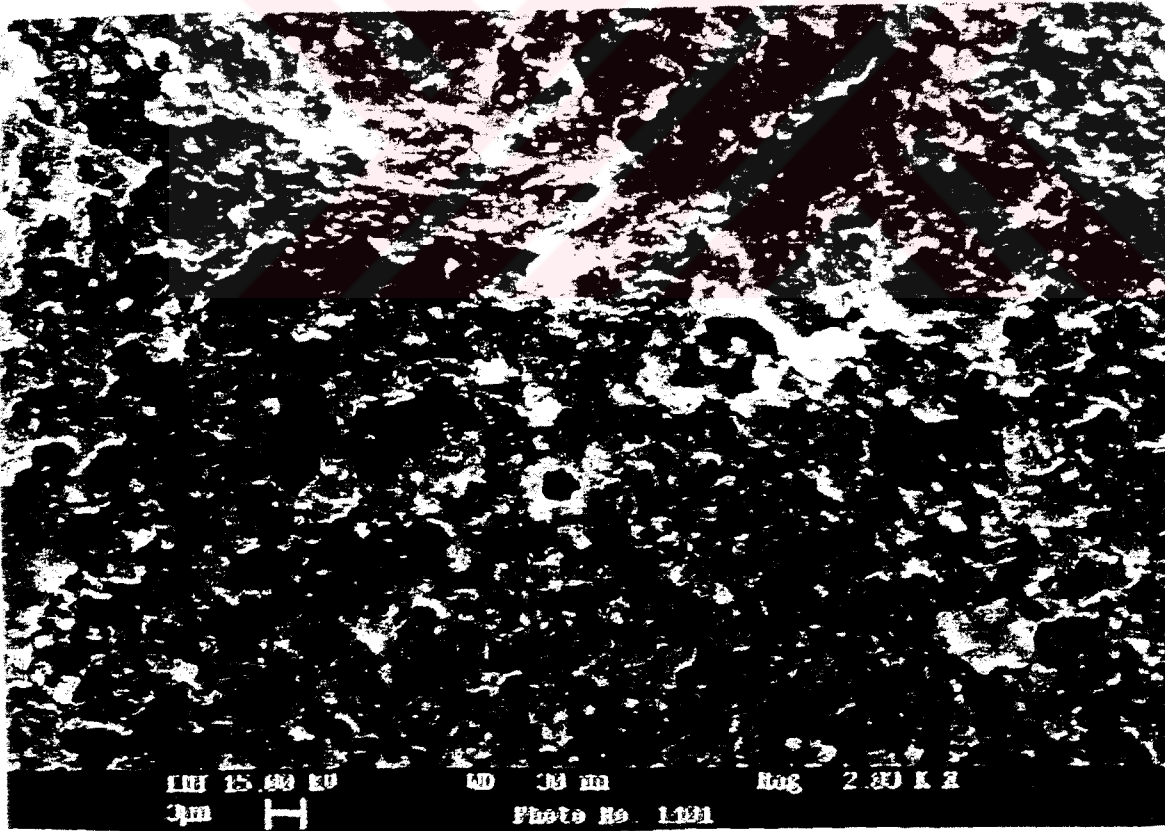
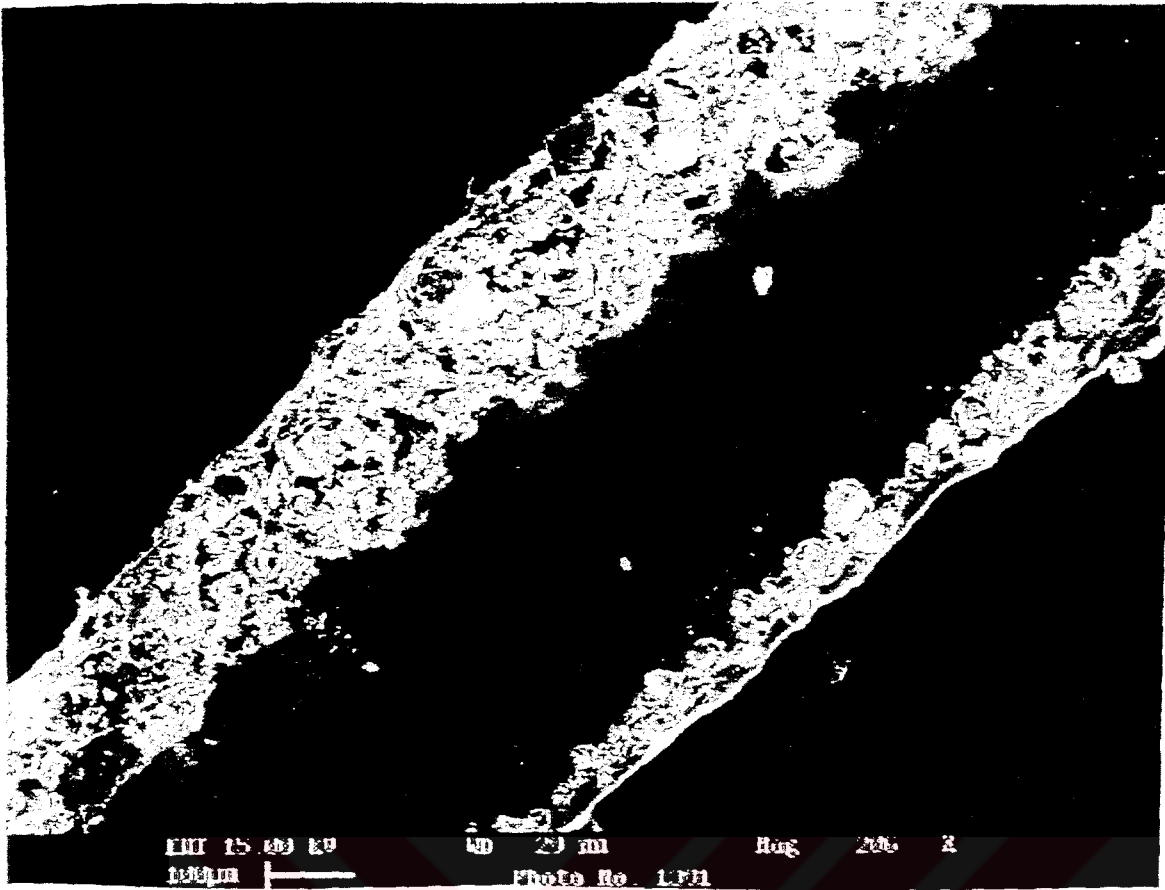
Resim: 3.4 Fluorid yüklü p(HEMA) membranların daha büyük büyültmelerle elde edilen yüzey SEM görüntüsü



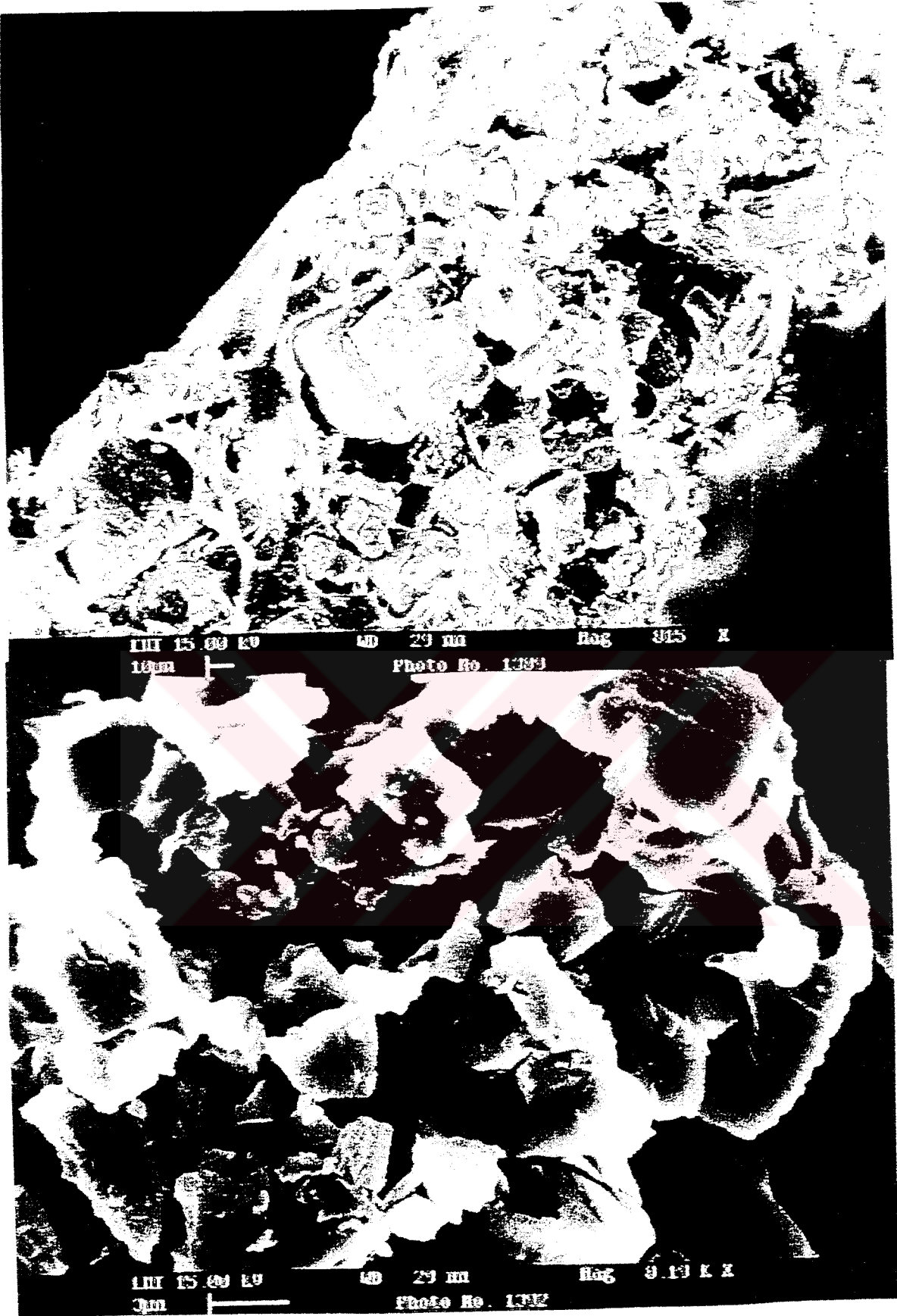
Resim: 3.5 p(HEMA)/p(HB) membranların yüzey SEM görüntüsü



Resim: 3.6 p(HEMA)/p(HB) membranların yüzey SEM görüntüsü



Resim: 3.7-3.8 Fluorid yüklü p(HEMA)/p(HB) membranların kesit ve yüzey SEM görüntüleri.



Resim; 3.9-3.10 Fluorid yüklü p(HEMA)/p(HB) membranların farklı büyültmelerle elde edilen kesit SEM görüntüleri.

3.2. FLUOR İYONU SALIM DENEYLERİNİN SONUÇLARI

Daha önceki bölümde verilen taramalı elektron mikroskobu (SEM) fotoğraflarından görüldüğü üzere bu çalışmada hazırlanan fluor iyonu salım sistemi, floridin polimer yapı içinde homojen olarak dağıldığı membran tipi bir sistemdir. Genel bilgiler bölümünde belirtildiği gibi böyle bir sistemden salım çeşitli mekanizmalarla yürüyebilir (örneğin difüzyon kontrollü veya şişme kontrollü olabilir). Çalışmada hazırlanan örneklerle ait dinamik şişme eğrileri ve daha ilerde anlatılacak olan salım hızları dikkate alındığında, araştırmada geliştirilen polimerik membranlardan fluor iyonu salımının, başlangıçta şişme kontrollü (ilk 1 saat) daha sonra ise difüzyon kontrollü olduğu gözlenmiştir. Başlangıçta, hazırlanan polimer membranlar yapılarına su alarak şişerken, başka bir ifade ile çözücü yapıya difüze olurken, fluor iyonu da ters yönde şişmiş bölgede difüzyona başlar. Yapıda polimer zincirlerinin şişmiş durumda hareketlilik kazanması ve gözenek boyutlarının değişmesi ile fluor iyonu dışarıya doğru salınır. Şişme eğrilerinden de görüldüğü gibi polimerlerin şişme davranışı oldukça hızlı olup, hemen hemen 2 saatte denge şişme değerine ulaşılmaktadır. Fluor iyonu salım deneyleri toplam 30 gün devam ettirilmiştir. Elde edilen verilere dayanarak, polimerik sistemden fluor iyonu salımının difüzyon kontrollü olduğunu söylemek mümkündür.

Yapılan fluor iyonu salım deneylerinde, polimerik membranlar şişmemiş halde doğrudan kullanılmış ve zamana karşı yüzde salım kesir değerleri bulunmuştur. Bu değerler incelenen her parametre için ayrı gruplar halinde ele alınmış ve zamana karşı grafiğe geçirilerek hazırlanmıştır.

3.2.1. Fluorid Yükleme Oranının Fluor İyonu Salımına Etkisi

Salım hızını etkileyen parametreler arasında polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarı önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarının artması, difüzyon için sürücü güç olan konsantrasyon farkını arttıracak, dolayısıyla aktif madde salımı hızlanacaktır. Bu durum difüzyonla kütle aktarımını ifade eden Fick Yasasının doğal bir sonucudur. Katı sistemlerden difüzyonla kütle aktarımını ifade eden matematiksel bir bağıntı olan Fick yasası

aşağıdaki gibi ifade edilebilir.

$$N = -D (\Delta C / \Delta x)$$

Eşitlik, (2.3) (Gürsoy.,1989)

Burada N birim alandan birim zamanda difüzlener aktif madde miktarını, D difüzlener aktif maddenin difüzyon katsayısını, ΔC konsantrasyon farkını, Δx ise membran kalınlığını göstermektedir.

Polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarı oldukça önemli olmakla birlikte, polimerik yapının oluşturulabilmesi açısından bir üst aktif madde sınır değeri söz konusudur. Yükleme oranında bu sınır değerin aşılması sonucunda aktif madde, polimer zincirlerinin birleşmesini engellemekte ve sonuçta polimer yapı elde edilememektedir. Bu verilerin ışığında, 1 gram monomer karışımına ilave edilen florid miktarı 6mg-20 mg arasında değiştirilerek, farklı miktarlarda florid taşıyan çeşitli polimerik yapılar hazırlanmaya çalışılmıştır. Fakat yapılan polimerizasyon çalışmalarında florid yükleme miktarının 20 mg'ın üzerine çıkarıldığı durumlarda kararlı bir polimerik yapı elde edilememiştir. Bu nedenle, florid yükleme miktarının fluor iyonu salımına etkisinin incelendiği deneylerde florid yükleme oranı 6,6 mg/g, 13,4 mg/g ve 20 mg/g polimer aralığında değiştirilmiştir. Tablo; 3.2 ve tablo 3.3 ile şekil; 3.3 ve şekil; 3.4'de p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membran sistemlerinden fluor iyonu salımına florid yükleme oranının etkisi verilmektedir. Şekillerden de görüldüğü üzere her iki polimer sisteminde, florid yükleme miktarının artması ile fluor iyonu salımı hızlanmaktadır. Beklenen bu durum şöyle açıklanabilir. Yükleme oranının artması ile difüzyon için gerekli olan ve sürücü gücü oluşturan konsantrasyon farkı artmakta ve sonuçta salım hızında bir artış oluşmaktadır. Bu etki daha gözenekli bir yapıya sahip olan p(HEMA) örneklerinde p(HEMA)/p(HB)'ye göre daha belirgindir. Not edilmesi gereken diğer bir husus, yapıya yüklenen florid miktarının önemli bir kısmının 30 günlük salım süresince yapıdan difüzlendiği şeklindedir. 20 mg/g florid yükleme oranında p(HEMA) membranlardan salım oranı % 85, p(HEMA)/p(HB) polimerik yapıdan salım oranı ise % 80.4 olarak belirlenmiştir. En düşük florid yükleme oranı olan 6,6 mg/g değerinde ise fluor iyonu salım kesri p(HEMA) için % 75, p(HEMA)/p(HB) için ise % 66'dır.

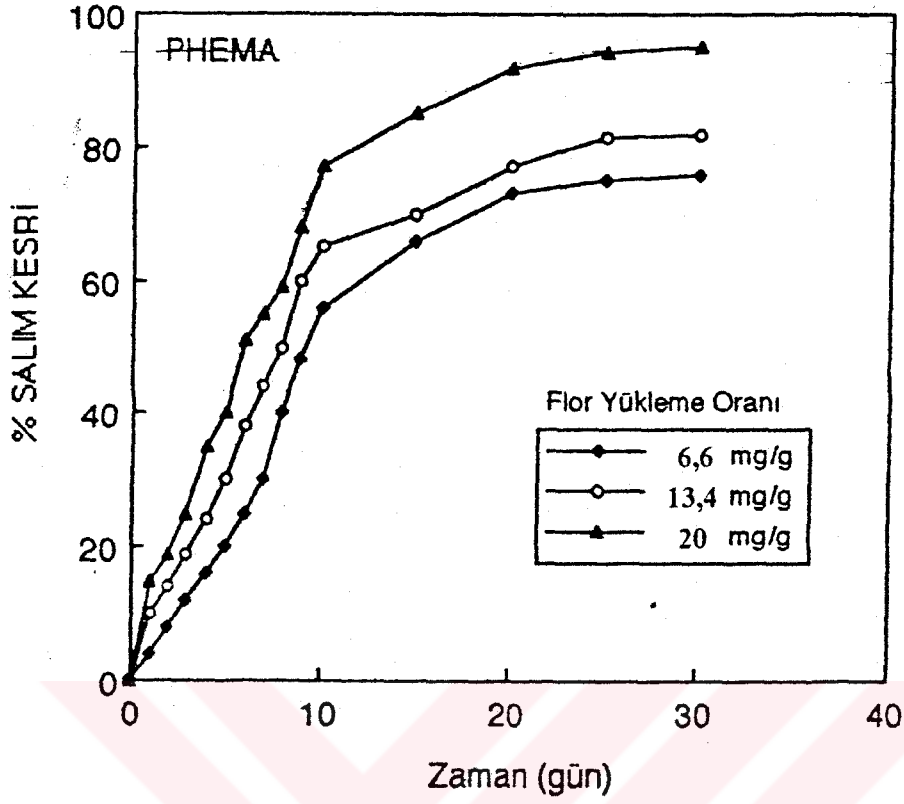
Tablo; (3.2) pHEMA membran sistemlerde florid yükleme oranının flor iyonu salınımına etkisi pH:

6.0; T: 25°C

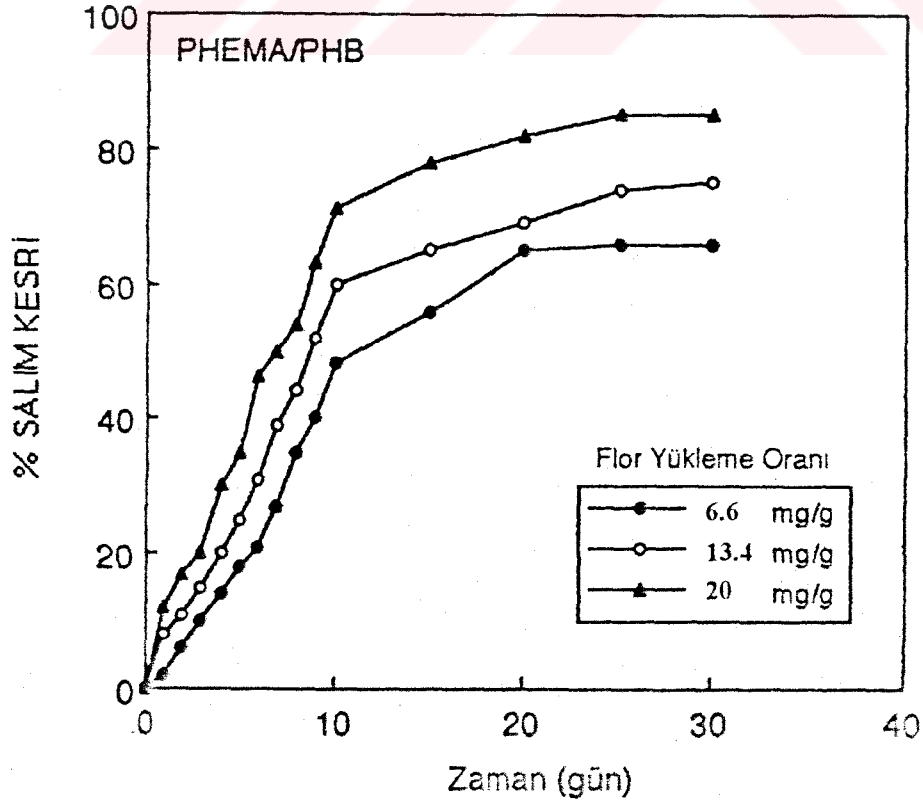
Zaman (gün)	6.6 mg	13.4 mg	20 mg
1	0.264	1.20	2.100
2	0.264	0.670	2.100
3	0.264	0.536	2.100
4	0.264	0.536	0.804
5	0.264	0.670	0.804
6	0.330	0.670	0.670
7	0.330	0.536	0.536
8	0.264	0.402	0.670
9	0.330	0.402	0.536
10	0.462	0.402	0.536
11	0.462	0.536	0.670
12	0.264	0.402	0.536
13	0.264	0.402	0.670
14	0.132	0.402	0.536
15	0.066	0.402	0.536
16	0.066	0.536	0.536
17	0.132	0.268	0.536
18	0.132	0.268	0.428
19	0.132	0.268	0.428
20	0.066	0.268	0.428
25	0.066	0.268	0.428
30	0.066	0.260	0.428
Salınan miktar	49 mg	10.60 mg	17.1 mg
Salım yüzdesi	~ %75	~ %79	~ %85

Tablo: (3.3) pHEMA/pHB membran sistemlerde florid yükleme oranının flor iyonu salınımına etkisi pH: 6.0; T:25°C

Zaman (gün)	6.6 mg	13.4 mg	20 mg
1	0.198	0.870	1.25
2	0.198	0.870	1.25
3	0.264	0.660	1.20
4	0.264	0.660	1.20
5	0.198	0.536	1.20
6	0.340	0.536	0.870
7	0.340	0.670	0.870
8	0.198	0.670	0.670
9	0.264	0.536	0.670
10	0.264	0.536	0.670
11	0.198	0.268	0.536
12	0.198	0.268	0.536
13	0.198	0.340	0.670
14	0.202	0.340	0.670
15	0.202	0.268	0.536
16	0.198	0.340	0.536
17	0.198	0.268	0.470
18	0.099	0.268	0.470
19	0.099	0.295	0.470
20	0.099	0.295	0.450
25	0.099	0.295	0.450
30	0.099	0.295	0.450
Salınan miktar	4.4 mg	10.08	16.09 mg
Salım yüzdesi	%66	%75	%80.4



Şekil; (3.3) ve (3.4) pHEMA ve pHEMA/pHB membranlarda florid yükleme oranının fluor iyonu salımına etkisi; Salım ortamı: Yapay tükürük; Salım koşulları: pH 6,0; Sıcaklık: 25° C.



3.2.2. Ortam pH'nın Fluor İyonu Salımına Etkisi

Kontrollü salım sistemlerinden aktif madde salım hızını etkileyen bir diğer parametre de salım sistemini oluşturan polimerin yapısal özellikleri (polimerin molekül ağırlığı, gözenek dağılımı ve boyutu) kadar salımın gerçekleştiği mikroçevre koşullarıdır. Beslenmeye bağlı olarak ağızdaki muhtemel pH değişimleri gözönünde tutulup, salım ortamının pH'sı 4,5-7,4 aralığında değiştirilmiştir. Tablo 3.4,'de salım ortamı pH'sının fluor iyonu salımına etkisi verilmektedir. Şekillerden de izlendiği üzere, en yüksek salım oranına pH=7,4 değerinde ulaşılmıştır. En düşük salım oranı ise pH=4,5 değerinde elde edilmiştir. Fakat bu grup deneylerde not edilmesi gereken önemli bir husus, salım ortamı pH'sının, yapıdan fluor iyonu salımına çok büyük bir etkisinin olmadığı yönündedir. Polimerik yapıda pH ile iyonize olabilen fonksiyonel gruplar mevcut olmadığından, pH'nın fluor iyonu salımına net bir etkisinin olmaması beklenen bir sonuçtur.

Ortam pH'sının fluor iyonu salımına etkisini gözleyebilmek amacı ile ağız ortamını taklit eden düzeneğe yerleştirilen 6,6 mg/g, 13,4 mg/g ve 20 mg/g NaF yüklü membranların p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) 4.5, 6 ve 7.4 gibi değişen pH'larda yapay tükürükte saldıkları fluor iyonu miktarları saptanmıştır.

Tablo. (3.4) Ortam pH'sının florür iyonu salımı üzerine etkisinin her iki membran sistemi için bir arada gösterilmesi; Florürü yüklenme oranı 20 mg/g

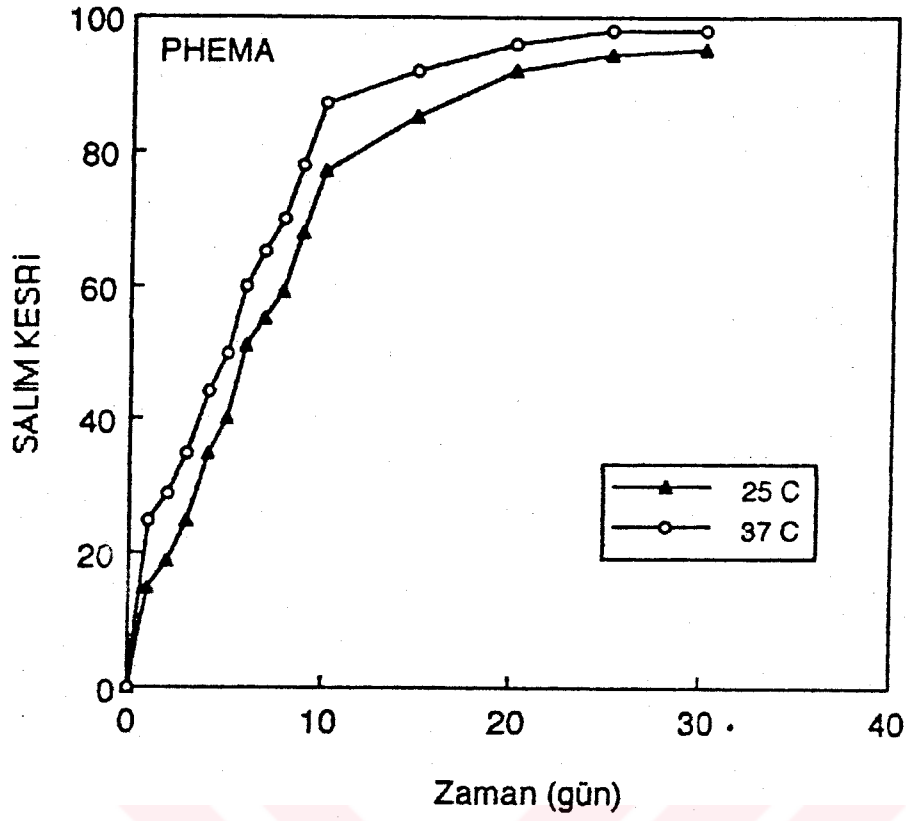
Zaman (Gün)	PHEMA/Phb			PHEMA		
	pH 4.50	pH 6.0	pH 7.4	pH 4.50	pH 6.0	pH 7.4
1	1,20	1,25	1,20	1,25	2,100	2,100
2	1,20	1,25	1,20	1,25	2,100	2,100
3	0,870	1,20	1,20	0,970	2,100	2,100
4	0,870	1,20	1,20	0,950	0,804	0,950
5	0,870	1,20	1,20	0,950	0,804	0,950
6	0,780	0,870	1,20	0,950	0,670	0,950
7	0,780	0,870	0,870	0,800	0,536	0,870
8	0,670	0,670	0,870	0,800	0,670	0,870
9	0,560	0,670	0,870	0,690	0,536	0,870
10	0,560	0,670	0,670	0,690	0,536	0,660
11	0,540	0,536	0,670	0,586	0,610	0,660
12	0,550	0,536	0,670	0,586	0,536	0,530
13	0,550	0,670	0,536	0,480	0,610	0,530
14	0,550	0,670	0,536	0,480	0,536	0,530
15	0,480	0,536	0,550	0,480	0,536	0,500
16	0,480	0,536	0,560	0,480	0,536	0,500
17	0,430	0,470	0,550	0,480	0,428	0,500
18	0,430	0,470	0,550	0,480	0,428	0,480
19	0,430	0,470	0,500	0,480	0,428	0,500
20	0,430	0,450	0,500	0,480	0,428	0,500
25	0,430	0,450	0,500	0,480	0,428	0,500
30	0,430	0,450	0,500	0,480	0,428	0,500
Salınan miktar	14,1	16,09 mg	17,15	15,3	17,1 mg	18,5
Salın yüzdesi	%71	%80	%86	%77	%85	%92

3.2.3. Sıcaklığın Fluor İyonu Salımına Etkisi

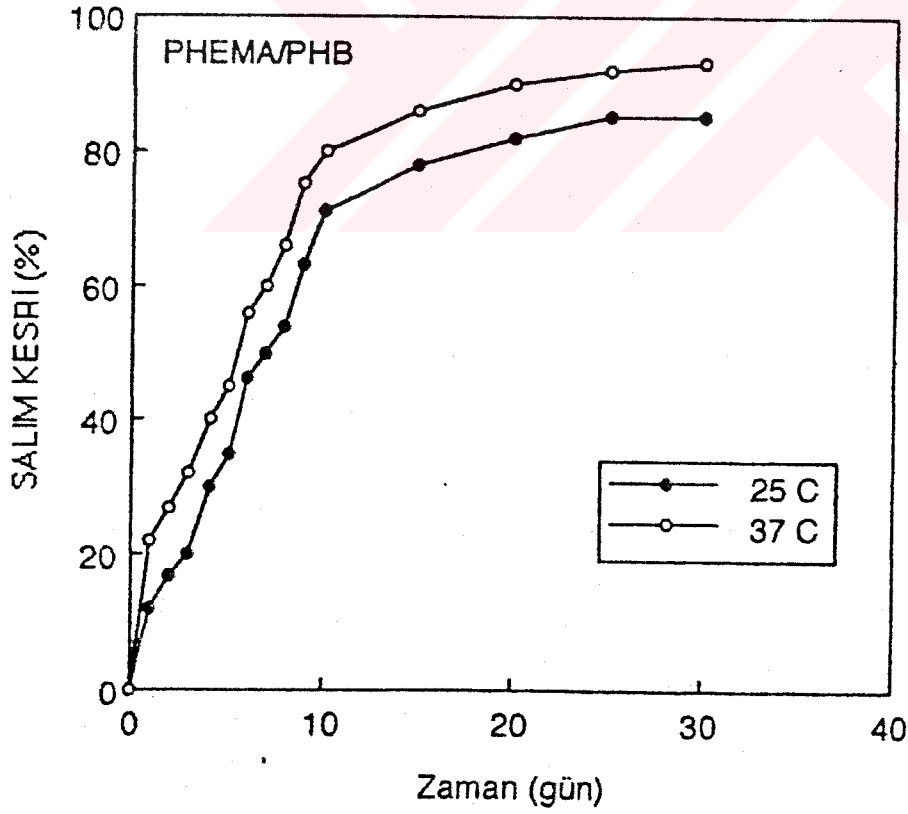
İlaç salım hızını etkileyen bir diğer parametre de sıcaklıktır. Sıcaklığın polimerik membranlardan fluor iyonu salımına etkisini belirlemek amacı ile iki farklı sıcaklıkta (25°C ve 37°C) çalışılmış ve elde edilen sonuçlar tablo; 3.5, şekil; 3.5 ve şekil; 3.6'da sunulmuştur. Dikkat edileceği üzere sıcaklığın artması ile salım kesri artmaktadır. p(HEMA) membranlarda 25° C'de % 95 olan salım kesri, 37° C'de % 98'e çıkmıştır. Bu artış p(HEMA)/p(HB) membranlarda daha belirgindir. p(HEMA)/p(HB) membranlarda 25° C'de % 85 olarak gözlenen salım kesri, 37° C'de % 93'e yükselmiştir. Bu durum şöyle açıklanabilir; sıcaklığın artması ile polimerik yapıdaki zincirlerin hareketliliği artmakta ve gözenek boyutu genişlemektedir. Gözenek çapının artmasına paralel olarak da salım hızı artmaktadır. Sıcaklığın ayrıca fluor iyonunun difüzyon katsayısını da arttırdığı not edilmesi gereken diğer bir husustur.

Tablo: (3.5) Ortam sıcaklığın pHEMA ve pHEMA/pHB membran sistemlerde, fluor iyonu salımı üzerine etkisi. Fluorid yükleme oranı: 20 mg/g. Salım koşulları: pH=6; Sıcaklık: sırasıyla 25° C ve 37° C.

Zaman (gün)	p(HEMA) 25° C	37° C	p(HEMA)/pHB 25° C	37° C
1	2.100	2.200	1.25	1.29
2	2.100	2.200	1.25	1.25
3	2.100	2.200	1.20	1.22
4	0.804	0.820	1.20	1.22
5	0.804	0.810	1.20	1.25
6	0.670	0.680	0.870	0.880
7	0.536	0.715	0.870	0.880
8	0.670	0.715	0.670	0.680
9	0.536	0.670	0.670	0.670
10	0.536	0.670	0.670	0.670
11	0.670	0.670	0.536	0.540
12	0.670	0.670	0.536	0.540
13	0.670	0.530	0.670	0.550
14	0.536	0.540	0.670	0.550
15	0.536	0.540	0.536	0.560
16	0.536	0.540	0.536	0.560
17	0.536	0.500	0.470	0.500
18	0.428	0.500	0.470	0.500
19	0.42	0.500	0.470	0.500
20	0.428	0.500	0.450	0.500
25	0.428	0.500	0.450	0.500
30	0.428	0.500	0.450	0.500
Salınan miktar	17.1 mg	18 mg	16 mg	16,8 mg
Salım yüzdesi	%85	%90	%80	%84



Şekil: (3.5) p(HEMA) membranlarda ortam sıcaklığının florür iyonu salını üzerine etkisi verilmektedir. Salım koşulları: Yapay tükürük. Fluorid yükleme oranı: 20 mg/g. pH: 6.0



Şekil: (3.6) p(HEMA)/p(HB) membranlarda ortam sıcaklığının florür iyonu salını üzerine etkisi verilmektedir. Salım ortamı: Yapay tükürük; Fluorid yükleme oranı: 20 mg/g polimer; pH: 6,0.

3.3. AĞIZ ORTAMINI TAKLİT EDEN DÜZENЕКTE pH DÖNGÜSÜNDEN GEÇİRİLEN SAĞLAM ve YAPAY ÇÜRÜKLÜ MİNE ÖRNEKLERİNİN FLUOR İYONU ALIMI YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.3.1. Sağlam Mine Örneklerinde Fluor iyonu Alımının Değerlendirilmesi

Ağız ortamını taklit eden düzenekte pH-döngüsünden geçirilen sağlam mine örneklerinde saptanan fluor iyonu değerlerinin örneklere ve gruplara göre dağılımı tablo; (3.6, 3.7, 3.8, 3.9)'de verilmektedir.

1.Tabaka (10 µm) : İlk tabaka için ortalama fluor iyonu değerleri, kontrol grubu olarak kullanılan ve hiçbir işlem uygulanmayan sağlam mine örneklerinde $1248 \pm 7,9$ ppm ($\mu\text{g/gr}$), membransız ortamda pH döngüsünden (de ve remineralizasyon çözeltisinden) geçirilmiş sağlam mine örneklerinde $1355 \pm 4,2$ ppm ($\mu\text{g/g}$) ve pH döngüsü esnasında 20 mg/g florid yüklü membranlarla birlikte rezervuar ortamlarında yer alan sağlam mine örneklerinde ise $1805 \pm 7,4$ $\mu\text{g/g}$ olarak saptanmıştır.

Tablo; (3.6) Sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası 1. tabakada (10 $\mu\text{g/g}$) saptanan fluor iyonu değerleri. ppm ($\mu\text{g/g}$).

Örnek sayısı	Kontrol	pH döngüsü+membransız	pH döngüsü+membranlı
1	1267	1366	1821
2	1250	1350	1800
3	1270	1347	1790
4	1265	1347	1815
5	1240	1350	1760
6	1210	1328	1780
7	1200	1357	1830
8	1257	1372	1830
9	1260	1368	1825
10	1268	1365	1806
ORT	$1248 \pm 7,9$	$1355 \pm 4,2$	$1805 \pm 7,4$

($p < 0,01$)

Sağlam mine örneklerinde 1.tabaka saptanan fluor iyonu değerleri, gruplar arasında istatistiksel anlamda değerlendirdiğinde, hiçbir işleme tabi tutulmamış sağlam mine örneklerinin oluşturduğu kontrol grubu ile, pH döngüsünden geçirilmiş ve membran bulunmayan rezervuar ortamında yer almış gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte pH döngüsü esnasında, 20 mg/g florid yüklü membran bulunan rezervuar ortamlarında yer alan gruptaki fluor iyonu değerleri ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

2.tabaka (20 µm) : 2. tabaka için ortalama fluor iyonu değerleri kontrol olarak kullanılan ve hiçbir işleme tabi tutulmayan sağlam mine örneklerinde 964 ± 2.7 µg/g, membransız ortamda pH döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinde 1142 ± 3.5 µg/g ve (20 mg/g florid yüklü) membranlı ortamda pH döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinde ise 1526 ± 6.7 olarak saptanmıştır.

Tablo: (3.7) Sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası 2. tabakada (20 µm) saptanan fluor iyonu değerleri (µg/gr mine).

Örnek sayısı	Kontrol	PH döngüsü+Membransız	PH döngüsü+membranlı
1	974	1159	1546
2	970	1147	1550
3	965	1145	1509
4	950	1150	1522
5	965	1132	1522
6	978	1130	1500
7	957	1130	1508
8	968	1129	1508
9	961	1145	1560
10	956	1154	1542
ORT	964 ± 2.73	1142 ± 3.5	1526 ± 6.7

($p < 0.01$)

Bu tabakada kontrol grubu ile ortamda membran bulunmayan ve bulunan koşullarda pH-döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinden oluşan gruplar arasında saptanan fluor iyonu değerleri, istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Ancak hem membransız hem de membranlı ortamlarda yer alan ve pH-döngüsünden geçirilen gruplarda, kontrol grubuna oranla daha yüksek fluor

iyonu değerleri elde edilmiş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Bu derinlikte, membranlı ortamda yer almış ve pH-döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinin oluşturduğu grupta en yüksek fluor iyonu değerleri elde edilmiş olup, değerler gruplarla kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

3.tabaka (30µm) : Bu tabaka için ortalama fluor iyonu değerleri kontrol olarak kullanılan sağlam mine örneklerinde 828 ± 3.7 µg/g, membransız ortamda pH siklusundan geçirilmiş sağlam mine örneklerinde 1050 ± 4.9 µg/g ve (20 mg/g Fluorid yüklü) membran bulunan ortamda pH siklusundan geçirilmiş mine örneklerinde ise 1396 ± 4.1 µg/g olarak saptanmıştır.

Tablo; (3.8) Sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası 3.tabaka (30 µm) saptanan fluor iyonu değerleri. ppm (µg/g).

Örnek sayısı	Kontrol	PH döngüsü+Membransız	PH döngüsü+membranlı
1	836	1053	1406
2	830	1040	1420
3	842	1029	1400
4	826	1032	1386
5	820	1045	1380
6	850	1045	1380
7	812	1050	1396
8	817	1070	1389
9	819	1072	1395
10	828	1068	1410
ORT	$828 \pm 3,76$	$1050 \pm 4,9$	$1396 \pm 4,1$

($p < 0.01$)

3. tabakada kontrol grubu ile membransız ve membranlı ortamda pH döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinden oluşan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak hem membransız hemde membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilen sağlam mine örneklerinden oluşan gruplar, kontrol grubuna oranla daha yüksek değerler sergilemiştir. Bununla birlikte membranlı ortamda pH döngüsünden geçirilen mine örneklerinden saptanan fluor iyonu değerleri en yüksek değerde olup, diğer gruplar ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo; (3,9) Demineralizasyon-Remineralizasyon (pH-Döngüsü) den geçirilen sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası florür iyonu değerlerinin gruplara göre dağılımı ($\mu\text{g/ör mine}$)

Numune sayısı	Kontrol grubu			pH döngüsü+Membransız			pH döngüsü+membranlı		
	10 μm	20 μm	30 μm	10 μm	20 μm	30 μm	10 μm	20 μm	30 μm
1	1267	974	836	1366	1159	1053	1821	1546	1406
2	1250	970	830	1350	1147	1040	1800	1550	1420
3	1270	965	842	1347	1145	1029	1790	1509	1400
4	1265	950	826	1347	1150	1032	1815	1522	1386
5	1240	962	820	1350	1132	1045	1760	1522	1380
6	1210	978	850	1328	1130	1045	1780	1500	1380
7	1200	957	812	1357	1130	1050	1830	1508	1396
8	1257	968	817	1372	1129	1070	1830	1508	1389
9	1260	961	819	1368	1145	1072	1825	1560	1395
10	1268	956	828	1365	1154	1068	1806	1542	1410
ORT	1248,7,9	964 $\pm$ 2,73	828 $\pm$ 3,76	1355 $\pm$ 4,2	1142 $\pm$ 3,5	1050 $\pm$ 4,9	1806 $\pm$ 7,4	1526 $\pm$ 6,7	1396 $\pm$ 4,1

(p<0,01)

3.3.2. Yapay Çürüklü Mine Örneklerinde Fluor İyonu Alımının Değerlendirilmesi

Ağız ortamını taklit eden düzenekte pH-döngüsünden geçirilen yapay çürüklü mine örneklerinde saptanan fluor iyonu değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo; (3.10-3.11-3.12-3.13)'de verilmektedir.

1.tabaka (10 µm) : İlk tabaka için elde edilen ortalama fluor iyonu değerleri, yapay çürük lezyonu oluşturulmuş kontrol grubunda 1149 ± 7.4 ppm ($\mu\text{g/g}$) iken, membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilen mine örnekleri grubunda 1372 ± 5.9 , membranlı pH döngüsünden geçirilmiş mine örneklerinde ise 2390 ± 7.7 ppm ($\mu\text{g/g}$) olarak saptanmıştır.

Tablo; (3.10) Yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası 1.tabakada (10 µm) saptanan fluor iyonu değerleri, ppm ($\mu\text{g/g}$ mine)

Numune sayısı	Kontrol	Membransız	Membranlı
1	1155	1383	2404
2	1120	1350	2360
3	1100	1370	2420
4	1168	1385	2350
5	1168	1340	2380
6	1145	1360	2385
7	1140	1360	2385
8	1149	1380	2390
9	1170	1396	2396
10	1170	1392	2430
ORT	$1149 \pm 7,4$	$1372 \pm 5,9$	$2390 \pm 7,7$

($p < 0.01$)

Yapay çürük lezyonlu mine örneklerinde 1.tabakada saptanan fluor iyonu değerleri gruplar arasında istatistiksel yönden değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilen mine örneklerinin oluşturduğu grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilen örneklerde tespit edilen fluor iyonu değerleri, diğer gruplara oranla daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

2.tabaka (20 μm) : Bu tabaka için yapay çürüklü diş örneklerinde minenin aldığı ortalama flor iyonu değerleri kontrol grubunda 909 ± 8.9 ppm ($\mu\text{g/g}$), membransız ortamda pH döngüsünden geçirilen grupta 1094 ± 5.3 ppm ($\mu\text{g/g}$), membranlı ortamda pH döngüsünden geçirilen grupta ise 2026 ± 7.4 ppm ($\mu\text{g/g}$) olarak tespit edilmiştir.

Tablo; (3.11) Yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası (20 μm) saptanan flor iyonu değerleri ppm ($\mu\text{g/g}$ mine)

Numune sayısı	Kontrol	Membransız	Membranlı
1	914	1108	2039
2	930	1130	2050
3	926	1100	2060
4	902	1080	2002
5	892	1068	1995
6	890	1085	1995
7	875	1090	2030
8	870	1090	2047
9	950	1098	2020
10	945	1095	2020
ORT	909 ± 8.9	1094 ± 5.2	2025 ± 7.4

($p < 0.01$)

2.tabakada hiçbir işleme tabi tutulmamış ve yapay çürük oluşturulmuş mine örneklerinde oluşan kontrol grubu ile membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilen mine örneklerinden oluşan grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık görülmemiştir. Bununla birlikte, membranlı ortamda pH döngüsünden geçirilen mine örnekleri grubunda ise saptanan değer diğer gruplardan daha yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

3.tabaka (30 μm) : Son tabaka için yapay çürüklü diş örneklerinde, minenin aldığı ortalama flor iyonu değerleri kontrol grubunda 783 ± 5.8 ppm ($\mu\text{g/g}$), membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilen grupta 985 ± 6.4 ppm ($\mu\text{g/g}$) membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilen grupta ise 1848 ± 9.4 ppm ($\mu\text{g/g}$) olarak saptanmıştır.

Tablo; (3.12) Yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası (30µm) saptanan fluor iyonu değerleri, ppm (µg/g mine)

Numune sayısı	Kontrol	Membransız	Membranlı
1	797,6	973	1852
2	810	980	1875
3	800	950	1875
4	780	976	1900
5	775	990	1805
6	750	1000	1808
7	780	1010	1830
8	760	975	1845
9	790	975	1846
10	790	1020	1846
ORT	783±5,8	985±6,47	1848±9,4

(p<0,01)

Bu tabakada yapay çürük oluşturulmuş ve pH-döngüsüne tabi tutulmamış mine örneklerinden oluşan kontrol grubu ile membransız ortamda mine pH-döngüsünden geçirilen mine örneklerinden oluşan grup arasında istatistiksel yönden bir farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilen mine örnekleri grubunda ise saptanan değer diğer 2 gruba oranla daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sağlam mine örneklerinde kontrol grubunu oluşturan mine örnekleri ile membransız ve membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş grupları oluşturan mine örneklerinin, kendi arasında fluor iyonu değerleri yönünden karşılaştırılması yapıldığında; kontrol grubundaki fluor iyonu değerleri, 1.tabakada 1248±7.9, 2.tabaka 964±2.7 ve 3.tabaka 828±3.7 ppm (µg/g) olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü üzere kontrol grubunda yüzeysel tabakadan derin tabakaya doğru fluor iyonu değerinde bir azalma olduğu gözlenmektedir. Bununla beraber her bir tabaka arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p< 0.001).

Membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinden oluşan grupta 1.,2. ve 3.tabakalarda saptanan fluor iyonu değerleri kendi içerisinde tabakalar arasındaki fark yönünden kıyaslandığında; fluor iyonu değerleri 1.tabakada 1355±4.2 ppm (µg/g), 2.tabakada 1142±3.5 ppm (µg/g) ve 3.tabakada ise 1050±4.9 ppm (µg/g) olarak tespit edilmiştir. Membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş

sağlam mine örneklerinin oluşturduğu grupta yüzeyel tabakadan derin tabakalara doğru fluor iyonu değerinde azalma izlenmektedir. Bu grupta, en dış tabakadaki fluor iyonu değeri, diğer iki tabakaya oranla daha yüksek değerdedir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir.

Membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinden oluşan grupta, her üç tabakadan saptanan fluor iyonu değerleri sırası ile 1805 ± 7.4 ppm ($\mu\text{g/g}$), 1526 ± 6.7 ppm ($\mu\text{g/g}$) ve 1396 ± 41 ppm ($\mu\text{g/g}$) olarak saptanmıştır. Bu grupta da diğer gruplarda olduğu gibi yüzey tabakadan, alt tabakalara doğru bir azalına gözlenmektedir. Her bir tabaka arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte en dış tabakada saptanan değer, diğer tabakalara oranla en yüksek değerde olup, istatistiksel olarak anlamlılık kaydetmektedir.

Yapay çürüklü mine örneklerinde, kontrol grubunu oluşturan mine örnekleri ile membransız ve membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş grupları oluşturan mine örneklerini 1., 2. ve 3. tabakalarda elde edilen fluor iyonu değerleri, kendi içerisinde tabakalar arası fark açısından kıyaslandığında, kontrol grubundaki fluor iyonu değerleri sırası ile 1149 ± 7.4 ppm ($\mu\text{g/g}$), 909 ± 8.8 ppm ($\mu\text{g/g}$) ve 783 ± 5.8 ppm ($\mu\text{g/g}$) olarak tespit edilmiştir. Bu tabakalardan elde edilen fluor iyonu değerleri yüzeyel tabakadan derin kısımlara doğru azalma göstermekle birlikte, her bir tabaka arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş yapay çürüklü mine örneklerinden oluşan grupta 1., 2. ve 3. tabakalarda saptanan fluor iyonu değerleri kendi içinde tabakalar arası fark yönünden kıyaslandığında, fluor iyonu değerleri sırasıyla 1372 ± 5.9 ppm ($\mu\text{g/g}$), 1094 ± 5.3 ppm ($\mu\text{g/g}$) ve 985 ± 6.4 ppm ($\mu\text{g/g}$) olarak tespit edilmiştir. Bu grupta, en dış tabakadan daha alt kısımlara doğru saptanan fluor iyonu değerlerinde bir azalma gözlenmektedir. Tabakalar arası izlenen fluor iyonu değerlerinde aşağı doğru inildikçe bir azalma gözlenmektedir. Tabakalar arası izlenen fluor iyonu değerleri farkı istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte en dış tabakadan elde edilen fluor iyonu değeri, diğer iki gruba oranla daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir.

Membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş yapay çürüklü mine örneklerinden oluşan grupta 1., 2. ve 3.tabakalarda saptanan fluor iyonu değerleri kendi aralarında tabakalar arası fark yönünden kıyaslandırılarak ele alındığında, 2390 ± 7.7 ppm ($\mu\text{g/g}$), 2026 ± 7.4 ppm ($\mu\text{g/g}$) ve 1848 ± 9.4 ppm ($\mu\text{g/g}$) fluor iyonu değerlerinin istatistiksel olarak anlamlılık taşıdığı görülmüştür. En dış tabakadan alt tabakalara doğru bir azalma izlenmekle birlikte, en dış tabakada saptanan değer en yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

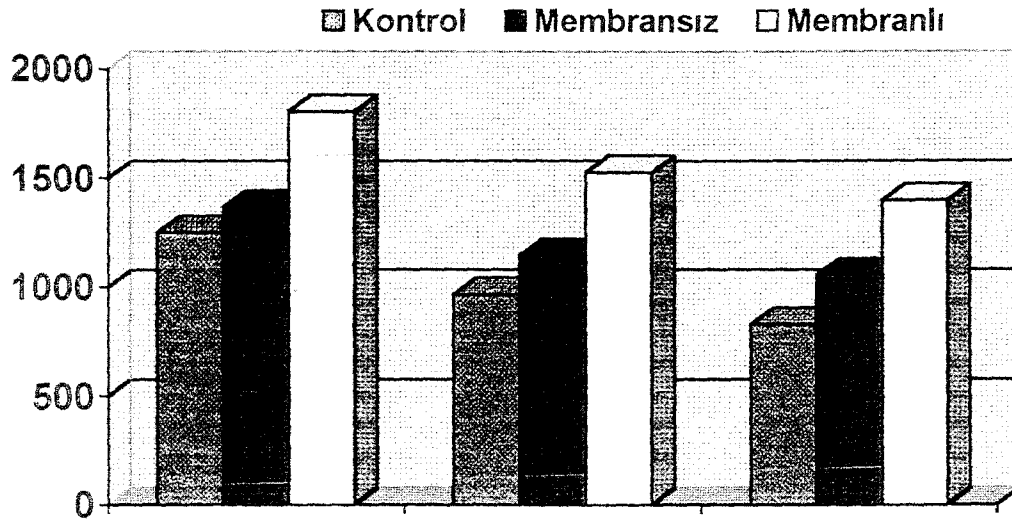
Tablo: 3.13-X-ayrık çürükli inine örneklerinde tedavi sonrası saptanan flor iyonu değerlerinin grublara göre dağılımı (ppm(ng/g))

Numune sayısı	Kontrol grubu			PII döngüsü+Membransız			PII döngüsü+membranlı		
	10 µm	20 µm	30µm	10 µm	20 µm	30µm	10 µm	20 µm	30µm
1	1155	914,7	797,6	1383,3	1108,1	373,3	2404	2039	1852
2	1120	930	810	1350	1130	980	2360	2050	1875
3	1100	926	800	1370	1100	950	2420	2060	1875
4	1168	902	780	1385	1080	976	2350	2002	1900
5	1168	892	775	1340	1068	990	2380	1995	1805
6	1145	890	750	1360	1085	1000	2385	1995	1808
7	1140	875	780	1360	1090	1010	2385	1995	1808
8	1149	870	760	1380	1090	975	2390	2047	1845
9	1170	950	790	1396	1098	975	2396	2020	1846
10	1170	945	790	1392	1095	1020	2430	2020	1846
ORT	1149±7,4	909±8,9	783±5,8	1372±5,9	1094±5,2	985±6,47	2390±7,7	2025±7,4	1848±9,4

(p<0,01)

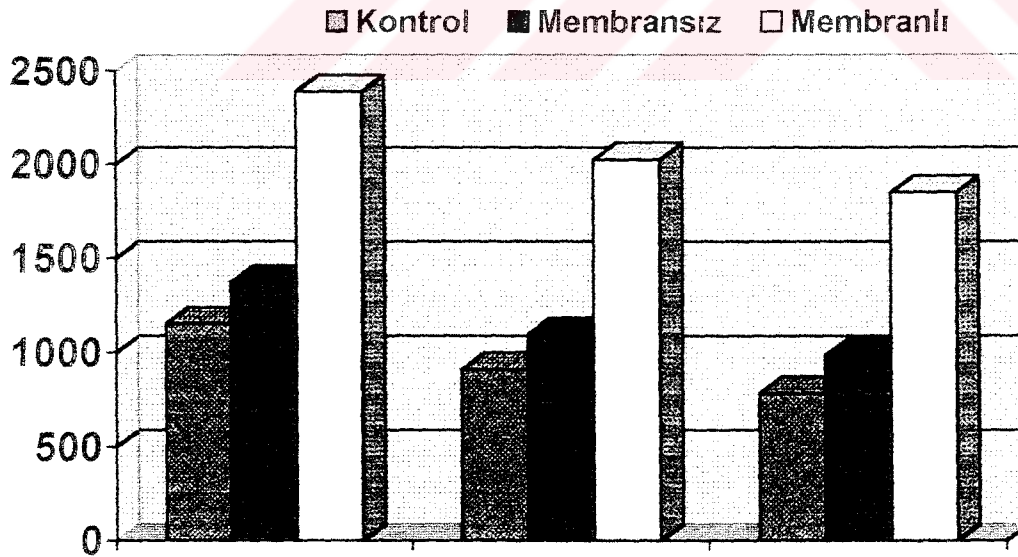
SAĞLAM MİNE ÖRNEKLERİ

F⁻ ppm (mg/g mine)



YAPAY ÇÜRÜKLÜ MİNE ÖRNEKLERİ

F⁻ ppm (mg/g mine)



Şekil; 3.7 ve 3.8 Sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinde tedavi sonrası saptanan fluor iyonu değerlerinin grublara göre dağılımı

3.3.3. Sağlam Mine Örneklerinde Asitle Dağlama Sonrası Saptanan Derinlik Değerleri

Sağlam mine örneklerinde asitle dağlama sonrası saptanan derinlik değerleri (tablo; 3.14)'da topluca verilmektedir.

1.Tabaka : Sağlam mine örneklerinde asitle dağlama sonrası saptanan ortalama derinlik değerleri kontrol grubunda 1., 2. ve 3. tabakada sırasıyla 6.89 ± 0.05 μm , 15.96 ± 0.125 μm ve 21.132 ± 0.18 μm olarak saptanmıştır.

Membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinden oluşan grupta asitle dağlama sonucu saptanan ortalama derinlik değerleri 1. 2. ve 3. tabakada sırasıyla 8.63 ± 0.128 μm , 18.93 ± 0.177 μm ve $26,24 \pm 0.182$ μm olarak tespit edilmiştir.

Membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinden oluşan grupta asitle dağlama sonrası saptanan ortalama derinlik değerleri 1. 2. ve 3. tabakada için sırasıyla $8,0.1 \pm 0.074$ μm , $18,85 \pm 0,221$ μm ve $25,26 \pm 0,080$ μm olarak elde edilmiştir.

Tablo; (3.14) Sağlam mine örneklerinde asi uygulaması sonrası çözünen mine tabakasının derinlik değerlerinin gruplara göre dağılımı

Numune sayısı	Kontrol (gum)			PH döngüsü+membranız (gum)			PH döngüsü+membranlı (gum)		
	1. tabaka 1. derinlik	2. tabaka 2. derinlik	3. tabaka 3. derinlik	1. tabaka 1. derinlik	2. tabaka 2. derinlik	3. tabaka 3. derinlik	1. tabaka 1. derinlik	2. tabaka 2. derinlik	3. tabaka 3. derinlik
1	6,90	15,80	21,50	8,40	19,10	25,70	7,80	18,60	24,80
2	6,82	16,02	22,05	8,00	19,90	25,02	8,20	18,95	25,20
3	7,06	15,60	21,80	8,00	19,90	25,90	8,20	19,20	25,20
4	6,75	15,48	21,30	8,90	18,67	26,30	8,00	19,40	24,96
5	6,60	15,30	21,00	9,07	18,50	26,10	7,95	19,40	25,30
6	6,75	16,20	20,86	9,20	18,40	26,50	7,90	19,00	25,45
7	6,80	16,20	20,75	8,75	18,40	26,60	7,60	18,80	25,30
8	7,02	16,45	20,75	8,75	18,65	26,60	7,85	18,86	25,60
9	7,10	16,30	20,6	8,60	18,86	26,90	8,30	19,05	25,6
10	7,10	16,30	21,2	8,60	19,00	26,80	8,30	19,20	25,22
ORT	6,89±0,054	15,96±0,125	21,20±0,182	8,63±0,128	18,93±0,177	26,24±0,182	8,01±0,074	18,85±0,221	25,26±0,080

(p<0,01)

3.3.4. Yapay Çürüklü Mine Örneklerinde Asitle Dağlama Sonrası Saptanan Derinlik Değerleri

Yapay çürüklü mine örneklerinde asitle dağlama sonrası saptanan derinlik değerleri tablo; 3.15’de toplu olarak verilmektedir.

1.tabaka; yapay çürüklü mine örneklerinde asitle dağlama sonrası saptanan ortalama derinlik değerleri kontrol grubunda 1. 2. ve 3. tabakada sırasıyla 9.59 ± 0.125 μm , $20,87 \pm 0.107$ μm ve $27,59 \pm 0,138$ μm olarak tespit edilmiştir.

Membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş yapay çürüklü mine örneklerinde, asitle dağlama sonrası saptanan ortalama derinlik değerleri her bir tabaka için sırasıyla $10,03 \pm 0,07$ μm , $20,03 \pm 0,123$ μm ve $27,01 \pm 0,119$ μm olarak elde edilmiştir.

Membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilen yapay çürüklü mine örneklerinde, asitle dağlama sonrası saptanan ortalama derinlik değerleri 1. 2. ve 3. tabaka için sırasıyla $11,12 \pm 0,163$ μm , $23,15 \pm 0,115$ μm ve $30,16 \pm 0,149$ μm olarak tespit edilmiştir.

Tablo; 3.15’ den de görüldüğü üzere asit dağlaması sonucunda yapay çürüklü dişlerde daha büyük poröz derinlik değerleri tespit edilmiştir. Yapay çürüklü mine örneklerinde diş minesinin yüzey morfolojisinin daha heterojen bir yapıya sahip olmasının yanısıra ortamda bol miktarda serbest Ca iyonlarının varlığı sonucunda asitin mineral yapıyı çözmesi daha kolay olmuştur. Sağlam mine örneklerinde ise bu çözünme işlemi, yapay çürüklü mine örneklerine oranla daha zor gerçekleşmektedir.

Tablo: (3.15) Çürük mine örneklerinde asıl uygulaması sonrası gözlenen mine tabakasının derinlik değerlerinin gruplara göre dağılımı

Numune sayısı	Kontrol (gum)			Membransız (gum)			Membranlı (gum)		
	1. derinlik	2. derinlik	3. derinlik	1. derinlik	2. derinlik	3. derinlik	1. derinlik	2. derinlik	3. derinlik
1	9,30	20,70	27,10	9,80	19,60	26,20	10,80	22,60	29,50
2	9,65	21,20	27,42	9,95	20,20	27,10	10,65	22,85	29,62
3	9,90	21,20	27,65	10,20	20,30	27,10	10,40	23,22	30,20
4	9,00	21,00	27,85	10,20	19,50	26,65	10,35	23,49	30,85
5	9,00	21,09	27,90	9,96	20,40	26,90	11,36	23,45	30,85
6	9,48	21,32	28,20	9,82	20,50	26,90	11,50	23,60	30,41
7	9,69	20,60	28,20	10,30	20,50	27,10	11,62	23,60	30,42
8	9,85	20,40	27,00	10,40	19,85	27,35	11,62	22,95	29,85
9	9,85	20,40	27,22	9,85	19,75	27,40	11,45	22,95	27,96
10	10,20	20,85	27,39	9,85	19,70	27,42	11,49	22,82	29,99
OKT	9,59±0,125	20,87±0,107	27,60±0,138	10,03±0,070	20,03±0,123	27,01±0,119	11,12±0,163	23,15±0,115	30,16±0,149

(p<0,01)

Tablo; 3.16 Sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinin asitle dığıllama sonrası oluşan derinliklerle tedavi sonrası alınan fluor iyonu değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol fluor iyonu değerleri				Kontrol derinlik değerleri		
GRUP	10 µm	20 µm	30 µm	10 µm	20 µm	30 µm
Sağlam	1248,7±7,9	964,1±2,73	828,0±3,76	6,89±0,050	15,968±0,125	21,127±0,182
Çürük	1148,5±7,4	909,4±8,8	783,26±5,8	9,592±0,125	20,876±0,107	27,593±0,138

(p<0,01)

Kontrol fluor iyonu değerleri				Kontrol derinlik değerleri		
GRUP	10 µm	20 µm	30 µm	10 µm	20 µm	30 µm
Sağlam	1355,0±4,2	1142,1±3,5	1050,4±4,9	8,63±0,120	18,93±0,177	26,242±0,182
Çürük	1371,6±5,9	1094,4±5,3	984,93±6,47	10,033±0,070	20,030±0,123	27,012±0,0,119

p<0,01

Membranlı fluor iyonu değerleri				Membransız derinlik değerleri		
GRUP	10 µm	20 µm	30 µm	10 µm	20 µm	30 µm
Sağlam	1805,7±7,4	1526,7±6,7	1396,2±4,1	8,01±0,074	18,85±0,221	25,26±0,080
Çürük	2390,0±7,7	2025,8±7,4	1848,2±9,4	11,12±0,163	23,15±0,115	30,16±0,149

(p<0,01)

Sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinin fluor iyonu alım değerleri ve asitle dağlama sonrası sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinde saptanan derinlik değerleri tablo; 3.16'da verilmektedir.

Tablo; 3.16'da her ne kadar fluor iyonu alım değerlerini saptamada gruplar arası karşılaştırmaların yapılması açısından standardize edilmiş derinlikler kullanılsa da, asitle dağlama sonucu çözülen mine örneklerinde genel anlamda fluor iyonu alım değerleri ile çözünen kalsiyum iyonları vasıtası ile saptanan derinlikler arasındaki ilişkiyi izlemek mümkündür.

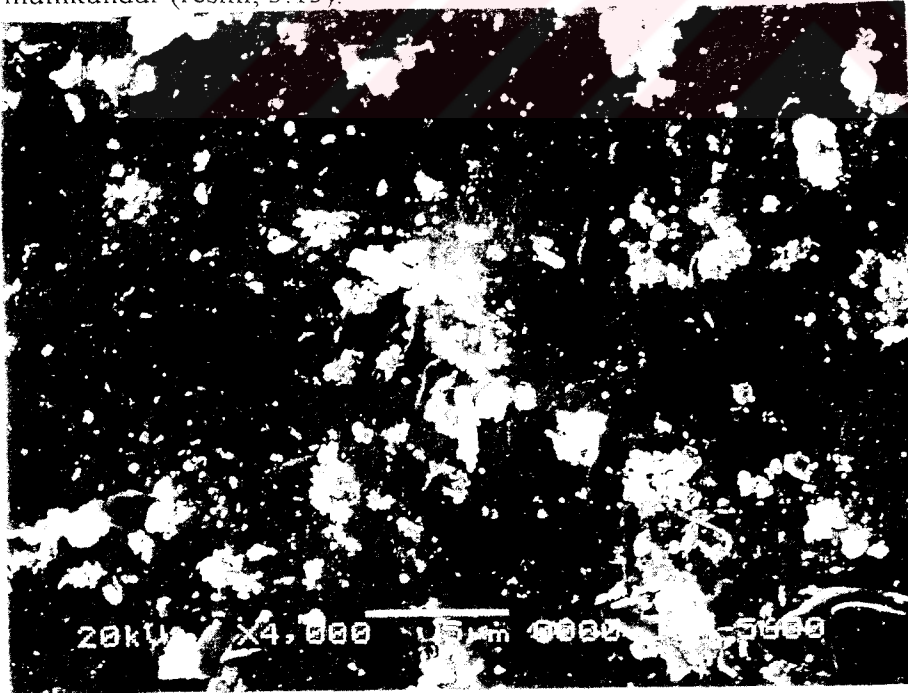


3.4. AĞIZ ORTAMINI TAKLİT EDEN DÜZENЕКTE pH-DÖNGÜSÜNDEN GEÇİRİLEN SAĞLAM VE YAPAY ÇÜRÜKLÜ MİNE ÖRNEKLERİNİN YÜZEY ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE FLUORİD YÜKLÜ p(HEMA) MEMBRANLARIN ETKİSİNİN TARAMA ELEKTRON MİKROSKOBU (SEM) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

3.4.1. Sağlam ve Yapay Çürük Oluşturulmuş Minenin Dış Yüzey Görüntüsü

Sağlam ve yapay çürük oluşturulmuş mine örneklerinin dış yüzey görüntüleri resim; 3.11 ve resim; 3.12’de verilmektedir. Sağlam mine yüzeyinde retsiüz çizgilerinin mine yüzeyine açıldıkları bölgeleri oluşturan ve küçük çatlak veya aralık şeklinde gözüken perikimatilerin yanı sıra politür sonrası yüzeyde kalan organik doku artıkları görülmektedir.

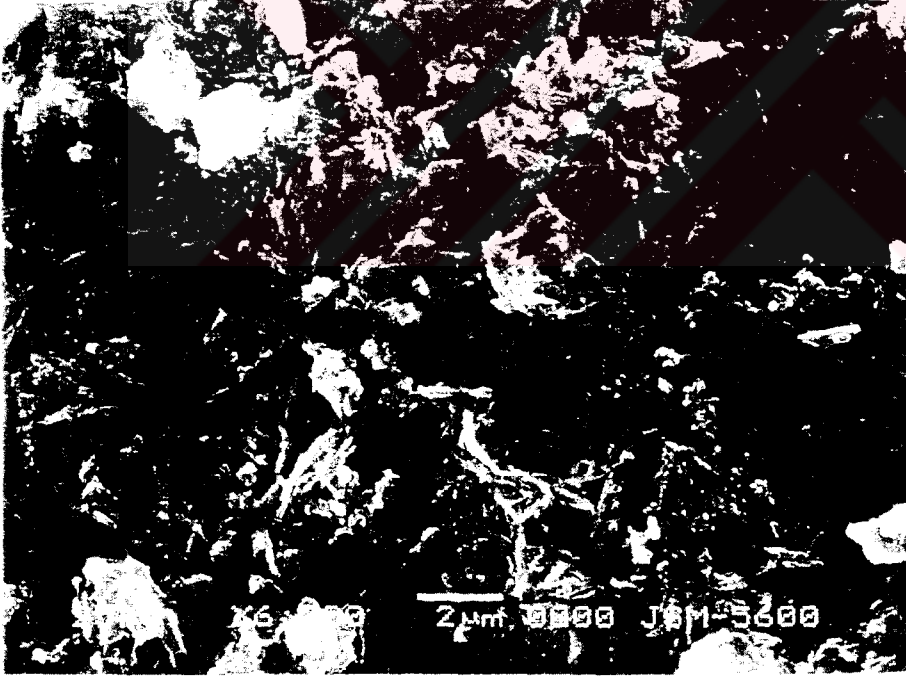
Yapay çürüklü mine örneklerinde resim; 3.12’de izlendiği gibi yüzeydeki homojen görüntünün kaybolduğu mine prizmalarının oyularak açıldığı gözlenir. Yer yer derinleşen ve dekalsifikasyon sahalarını oluşturan bu oyukların daha büyük büyültmelerde kristal yapılar arasında belirgin olarak izlenmesi mümkündür (resim; 3.13).



Resim: 3.11 Sağlam mine örneğinin dış yüzey görüntüsü



Resim: 3.12 Yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü

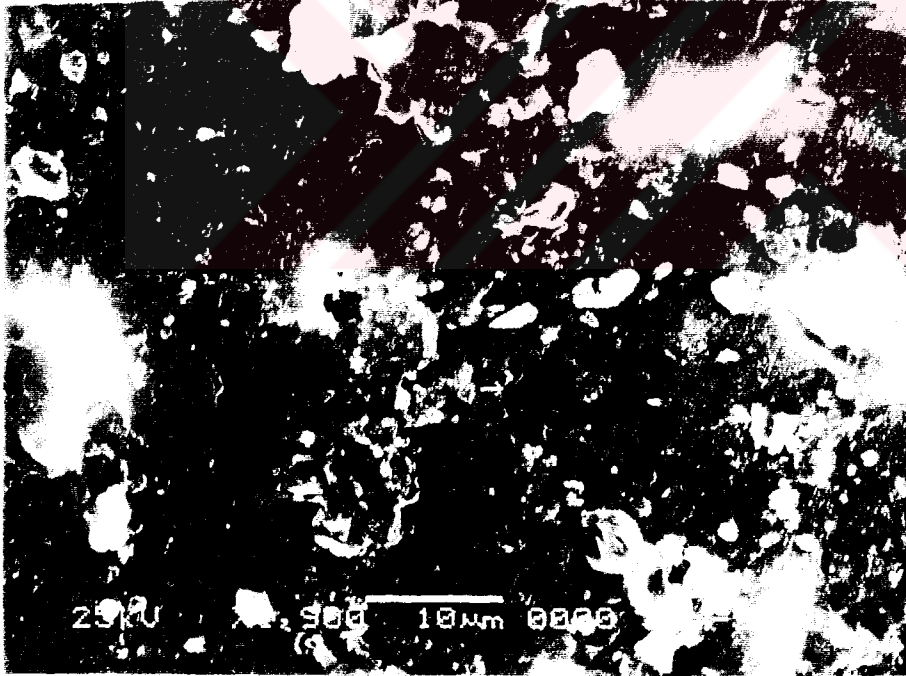


Resim: 3.13 Yapay çürüklü mine örneğinin daha büyük büyültmede alınan dış yüzey görüntüsü

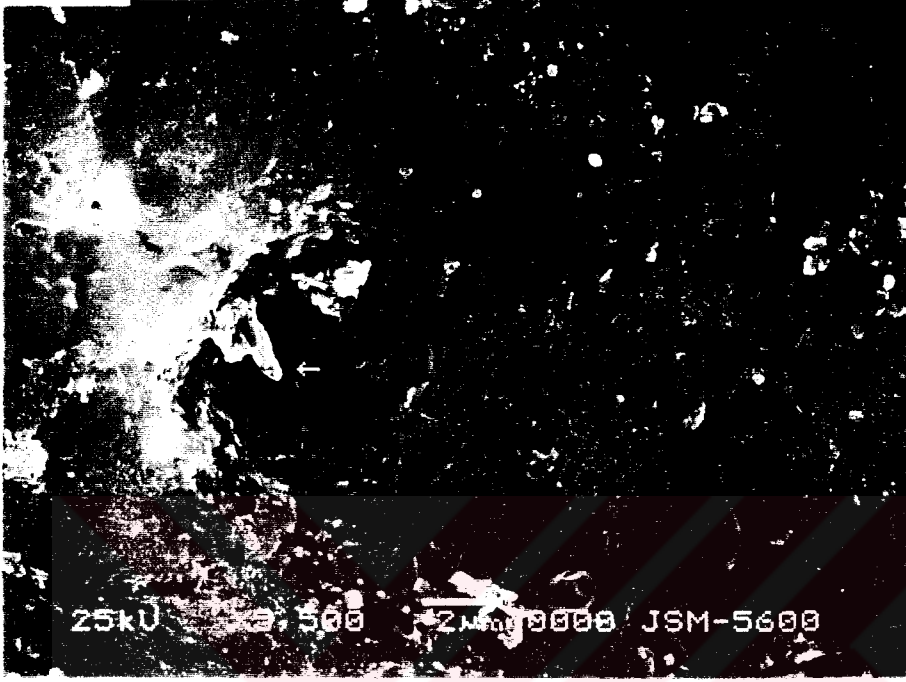
3.4.2. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte pH-Döngüsünden Geçen Sağlam Mine Örneklerinin Dış Yüzey Görüntüsü

pH-döngüsünün uygulanmasından sonra sağlam mine yüzeyi genel bütünlüğünü korumaktadır. Bununla birlikte bazı bölgelerde ince perikimatilerde bütünüyle çökme ve Tomes pit yolları ve fokal çukurlarda düzensiz çözülmeler olduğu görülmektedir (Resim; 3.14).

Daha büyük büyütmelerde sağlam mine yüzeyinde mine prizmalarının oyularak açıldığı ve mine porlarının meydana geldiği yapay çürük sahaları izlenmektedir (resim; 3.15). Bundan başka ayrıca pH-döngüsü sonrası sağlam mine yüzeyinde hala organik doku artıklarının varlığı gözlenmektedir.



Resim; 3.14 pH-döngüsü uygulanmış sağlam mine örneğinin dış yüzey görüntüsü

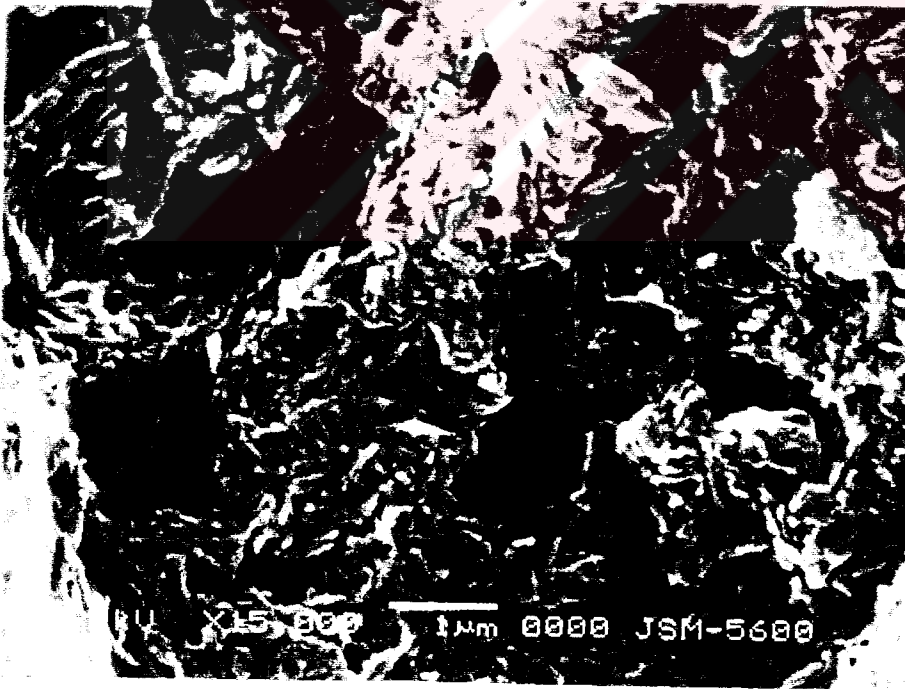


Resim; 3.15 pH-döngüsü uygulanmış sağlam mine örneğinden elde edilen dış yüzey görüntüsünde döngü sonrası mine yüzeyinde oluşan demineralizasyon bölgesi izlenmektedir.

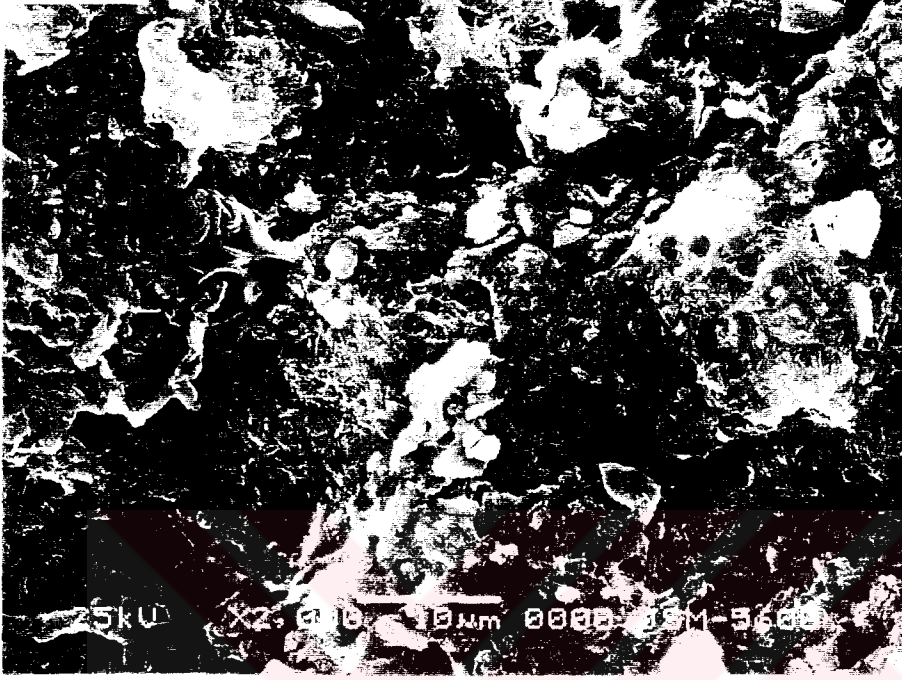
3.4.3. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte pH-Döngüsünden Geçen Yapay Çürüklü Mine Örneğinin Dış Yüzey Görüntüsü

Genel olarak değerlendirildiğinde pH-döngüsü sonrası demineralize mine yüzeyinde derin mine porlarının oluştuğu ve mine prizmalarının tamamen oyularak dekalsifiye olduğu izlenmektedir (Resim; 3.16 ve Resim; 3.17).

Bu görüntülerin yanı sıra pH-döngüsü esnasında uygulanan remineralizasyon çözeltisinin etkisiyle düzensiz bir kristalizasyon oluşumu da gözlenmektedir. Hatta bazı bölgelerde kristallerin birleşerek demetler oluşturduğu ve yüzeyi kısmen kapladığı izlenmektedir (Resim; 3.17).



Resim; 3.16 pH-döngüsü uygulanmış yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü

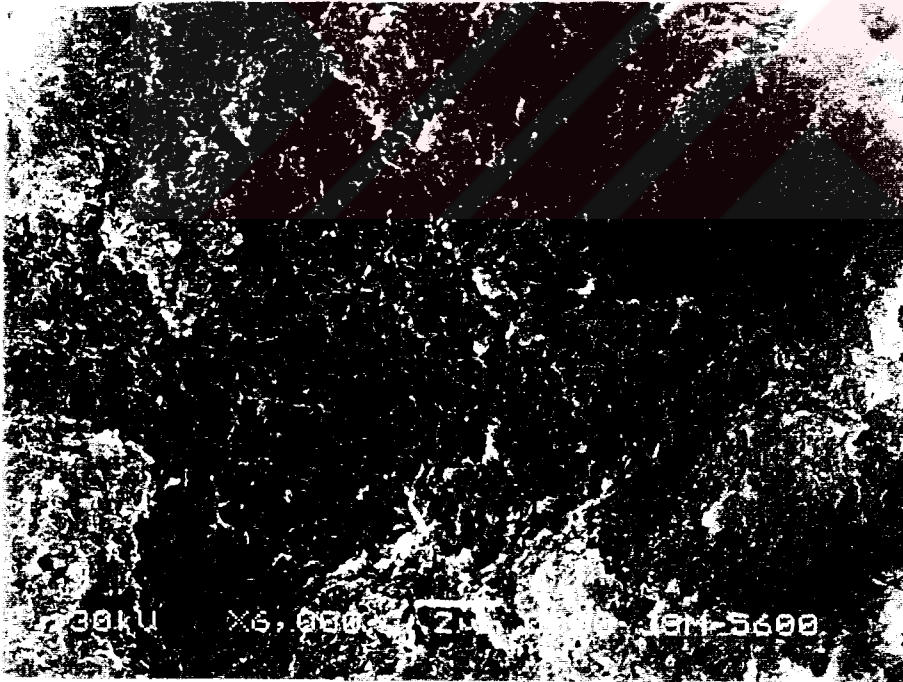


Resim; 3.17 pH-döngüsü uygulanmış yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü

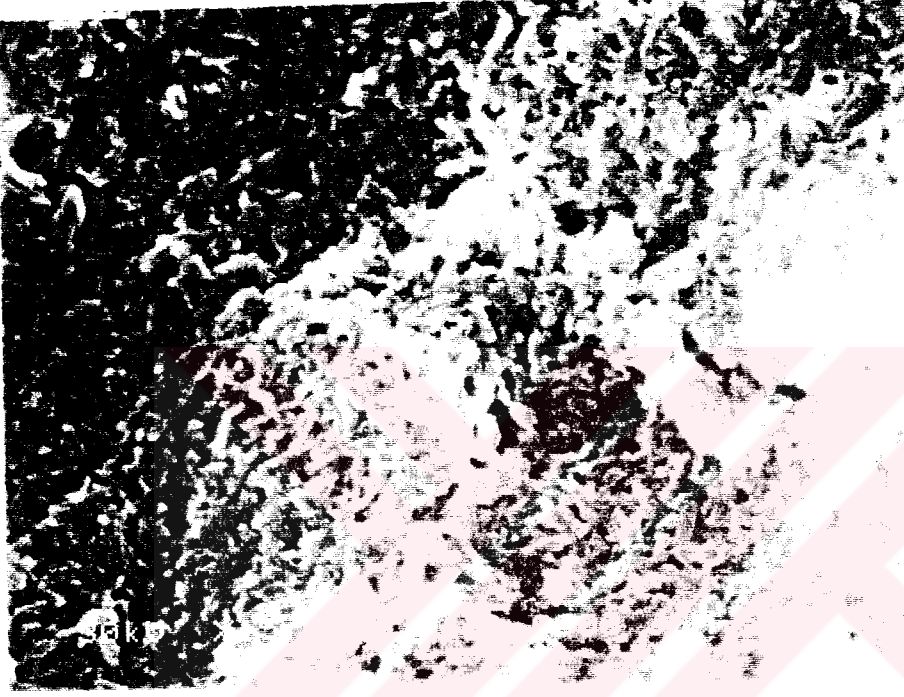
3.4.4. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte pH-Döngüsünden Geçen Sağlam Mine Örneğinin Dış Yüzey Görüntüsü Üzerine Fluorid Yüklü p(HEMA)'nın Etkisi

Küçük büyültmelerde mine yüzeyinin düzensiz yapıda yeni bir kristal örtü ile tamamen örtüldüğü görülmektedir. Daha büyük büyültmelerde düzensiz diziliş gösteren bu örtünün ince kristallerden oluştuğu gözlenir (resim; 3.8 ve resim; 3.19).

Globüler tarzdaki CaF_2 kristallerine benzemekten ziyade iğ şeklinde olan bu kristaller yer yer dağınık halde olup bazı bölgelerde birleşerek demetler oluşturmakta ve yüzeydeki porları ve kristaller arası boşlukları yoğun biçimde doldurmaktadır (resim; 3.19).



Resim; 3.18 Fluorid yüklü membran sistemlerin bulunduğu ortamda pH-döngüsü uygulanmış sağlam mine örneğinin dış yüzey görüntüsü

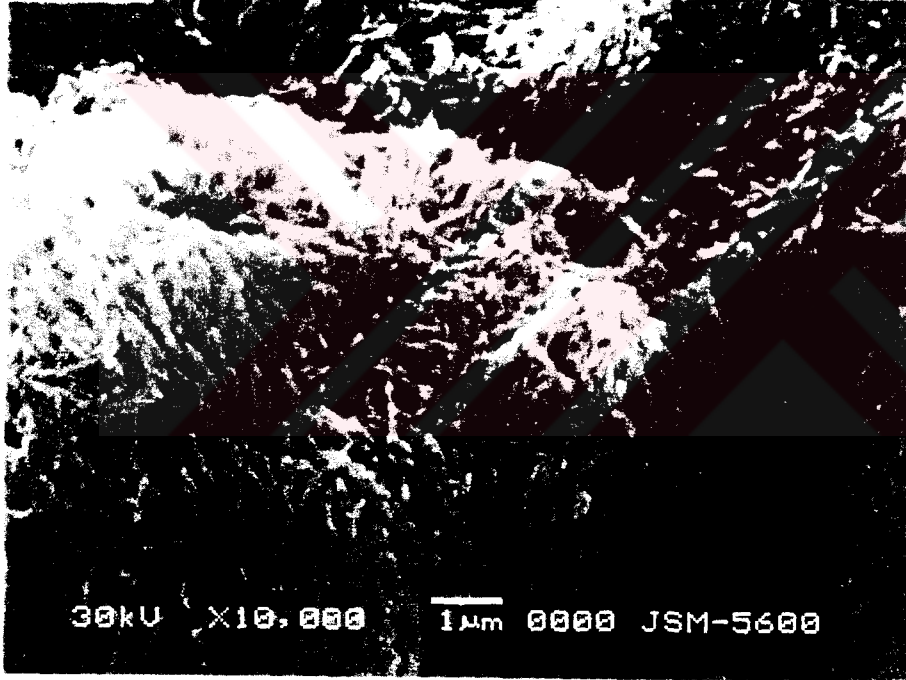


Resim; 3.19 Fluorid yüklü membran sistemlerin bulunduğu ortamda pH-döngüsü uygulanmış sağlam mine örneğinin daha büyük büyültmede dış yüzey görüntüsü

3.4.5. Ağız Ortamını Taklit Eden Düzenekte pH-Döngüsünden Geçen Yapay çürüklü Mine Örneğinin Dış Yüzey Görüntüsü Üzerine Fluorid Yüklü p(HEMA)'nın Etkisi

Yapay çürüklü mine yüzeyinin yeni bir kristal örtü ile yoğun biçimde kaplandığı görülmektedir. Yüzeyde oluşan kristal yapılar tamamen farklı morfolojik özellikler sergilemektedir.

Daha büyük büyültmelerde yüzeyi örten yapının ince iğ şeklinde kristal demetlerinden meydana geldiği ve bu demetlerin üst üste kümeleşerek düzensiz kütle tarzı yapılar oluşturduğu izlenmektedir (resim; 3.20) .



Resim: 3.20 Fluorid yüklü membran sistemlerin bulunduğu ortamda pH-döngüsü uygulanmış yapay çürüklü mine örneğinin dış yüzey görüntüsü

TARTIŞMA

Gelecek vadeden ve 1980'lerden sonra giderek önem kazanan kontrollü salım teknolojisi, çeşitli maddelerin özellikle biyoaktif ajanların (ilaçlar, proteinler vb), çevrelerine kontrol edilebilir bir hızda salındığı sistemlerin tümünü kapsayan ve tıp, farmakoloji, ziraat gibi alanlarda önemli kullanım potansiyeline sahip olan yeni bir teknoloji dalıdır.

Ağız içinde uzun süreli ve kontrollü fluor iyonu salımı yapan sistemlerin olumlu klinik özelliklerini göz önünde bulundurarak yürüttüğümüz tez çalışmasında amacımız, özellikle aktif çürüklü çocukların ağızlarında yada spesifik çocuk gruplarında (mental yönden özürlü olan veya baş-boyun bölgesinden radyoterapi gören ve ağızında yaygın olarak çürük oluşan çocuklarda), uzun sürede ve belli bir konsantrasyonda tükürük florid seviyesi oluşturacak, kontrollü fluor iyonu salım özelliği taşıyan, bir membran sistemin hazırlanması olmuştur.

Bu tür membran sistemlerin hazırlanmasında florid taşıyıcı sistem olarak iki farklı yapı üzerinde durulmuştur. Her iki sistemde de yapıyı oluşturan temel bileşen 2-hidroksietilmetakrilat (HEMA)'tır. Bu monomerden yola çıkılarak hazırlanan hidrofilik ve çapraz bağlı polimerik jelin, şişmiş durumda yapısında bulundurduğu yüksek su miktarı (% 30-90) nedeniyle doku ile uyuşabilirliğinin (Tissue Compatibility) yüksek olduğu bilinmektedir (Ratner ve Hoffman, 1976). İlk defa Wichterle ve Lim tarafından 1960'da biyolojik uygulamalarda kullanılması amacıyla sentezlenen, ve polimerizasyon mekanizması 1965'de Refojo ve Yasuda tarafından açıklanan polihidroksietilmetakrilat p(HEMA), günümüzde kullanılan biyomalzemeler arasında çok önemli bir yer tutmaktadır (Wichterle ve Lim, 1960, Refoje ve Yasuda , 1965). Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde "İlaç ve Besin İdaresi" (Food and Drug Administration, FDA) tarafından biyomedikal amaçlar için kullanım izni olan çok az polimer membrandan biri olması, bu polimerin önemini daha da arttırmaktadır.

Sunulan çalışmada, polimerik yapıdan fluor iyonu salım hızını kontrol edebilmek amacıyla iki farklı membran sistemin hazırlanması planlanmıştır. Birinci

sistemde fluor iyonu yüklü polihidroksietilmetakrilat p(HEMA) membranlar hazırlanmıştır. İkinci sistemde ise, önce p(HEMA) membran hazırlanmış ve daha sonra bu yapının üzerine florid içeren polihidroksibütirat p(HB) karışımı püskürtülerek polimerleşmeleri sağlanmış ve florid yüklü p(HEMA)/p(HB) kompozit sistemi elde edilmiştir.

Sunulan tez kapsamında, birinci bölümde fotopolimerizasyon yöntemi ile hazırlanan polimer membranlar karakterize edilmiştir. Böylece yapıya florid ilave edilmesiyle polimerik yapının karakterizasyon değişiklikleri değerlendirilebilmiştir. Bu amaçla, normal ve florid yüklü membranların şişme oranları ve yüzey/yığın yapıları taramalı elektron mikroskobu ile incelenmiştir. Bu grup deneylerde ayrıca, yüzey hidrofilitesinin belirlenmesi amacıyla polimerik membranların yüzey temas açıları tayin edilmiştir. İkinci grup deneylerde fluor iyonu salım çalışmaları in vitro olarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, yapay tükürük ortamında her iki polimerik yapıdan oluşan fluor iyonu salım hızı değerlendirilmiş ve salım hızı üzerine polimerik yapıya yüklenen florid oranı, pH ve sıcaklığın etkileri incelenmiştir. Üçüncü grup deneylerde ise sağlam ve yapay çürük oluşturulmuş dişler kullanılarak, sürekli-dolaşimli bir sistemde toplam 30 gün süre ile demineralizasyon-remineralizasyon döngüsü işlevi yapılmıştır. Diş minesinde oluşan gözenek derinliği hesaplanmış ve mine yapısının fluor iyonu alım değerleri belirlenmiştir. Ayrıca bu grupta kullanılan sağlam ve yapay çürük oluşturulmuş dişlerin, normal yüzey yapıları ve fluor iyonu salımı sonrasındaki yüzey yapıları taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenerek, dişin yüzey morfolojisindeki değişimler gözden geçirilmiştir.

Kontrollü salım sistemlerinde fluor iyonu salım hızı polimerik sistemin yapısına bağlıdır. Bu nedenle çalışmada yapılan yüzey temas açısı değerlendirmeleri, dinamik şişme deneyleri ve polimerik yapının yüzey kesit taramalı elektron mikroskobik incelemeleri, florid yüklü polimer kompozit sistemin özelliklerinin belirlenmesi ve polimerik yapının tanınması amacı ile yapılmıştır.

Biyolojik uyumluluk, polimerik biyomateryalin biyolojik sistemlerle etkileşmesinde gözönünde tutulması gereken önemli bir husustur. Materyalin

biyoyumluluğunu belirleyen unsurlar arasında polimerik yüzeyin su ile etkileşim derecesi başta gelir. Bu nedenle, polimerik biyomateryalin uygulama amacına bağlı olarak belirli bir yüzey hidrofilitite/hidrofobisite oranına sahip olması istenir. Bilindiği gibi hidrofilik yüzeyler su ile etkileşen (ıslanabilir), hidrofobik yüzeyler ise suyla daha az veya hiç etkileşmeyen yüzeylerdir. Polimerik materyallerin yüzey temas açıları ile malzemenin biyolojik sistemle uyusabilirliği arasında doğrudan bir ilişki olduğundan, biyomateryalin yüzey ıslanabilirliklerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla, membran yüzeyindeki hava kabarcıklarının su altında optik mikroskopik fotoğrafları çekilmiştir. Daha sonra hava kabarcıklarının değerlendirilmesi ve polimerik yüzeylerde temas açısının ölçüm işlemleri yapılmıştır. Ölçümler sonucunda, hazırlanan polimerik membranların açılarının $45,3^{\circ}$ - $54,8^{\circ}$ arasında değiştiği tespit edilmiştir. Bu değerlerden en düşük temas açısı p(HEMA) membranlardan elde edilirken, en yüksek temas açısı değerine p(HEMA)/p(HB) membranlarda ulaşılmıştır. Küçük temas açılarının hidrofilik yüzeyleri, büyük değerlerin ise hidrofobik yüzeyleri temsil ettiği göz önünde bulundurularak p(HEMA) polimerik yapıların hidrofilik, p(HEMA)/p(HB) membranların ise hidrofobik olduğunu söylemek mümkündür.

Polimerik yapıya florid'in ilave edilmesinden sonra membranların yüzey ve yığın yapılarında bazı değişimler olması beklenmiş ancak, yapılan ölçüm sonucunda yüzey temas açısı değerlerinin membranlara göre önemli ölçüde değişmediği izlenmiştir.

Yüzey temas açısı p(HEMA) da $45,3 \pm 3,6$ iken, florid yüklü p(HEMA) membranlarda $44,7 \pm 3,8$ değerinde saptanmıştır. Bu değerler p(HEMA)/p(HB) membranlarda $54,3 \pm 2,7$ olarak elde edilirken, florid yüklü p(HEMA)/p(HB) membranlarda $54,7 \pm 2,5$ olarak tespit edilmiştir.

Çalışma kapsamında hazırladığımız membranlar, sulu ortamda çözünmez bir yapı sergilemekle birlikte yapılarına belirli oranda su alarak şişme göstermişlerdir. Membranlarda dinamik şişme davranışlarını izlemekteki amaç, yapıya florid yüklenmesinin polimerik yapının şişme davranışının ne düzeyde etkileyeceğini değerlendirmek olmuştur. Kristalin yapıların amorf yapılara göre daha düşük şişme

değerleri göstermesinden dolayı, kristalin bir yapıya sahip olan NaF'un polimerik yapıya ilave edilmesi ile şişme oranının azaltılması, beklenen bir gelişmedir. Çünkü bilindiği gibi, daha düzenli bir molekül yapıya sahip olan kısmen kristalin polimerik yapılara su difüzyonu, amorf yapılara göre daha zor gerçekleşmektedir. Çalışmamızda, membranların dinamik şişme davranışlarından elde edilen değerler de bu görüşü destekler niteliktedir. p(HEMA) membranların maksimum şişme oranları % 58,5 iken, bu değer florid yüklü p(HEMA) membranların % 17,8'e düşmüştür. Yine p(HEMA)/p(HB) membranların maksimum şişme oranları % 23,2 iken, florid yüklü olan p(HEMA)/p(HB) membranlarında bu oran % 11,2 civarındadır. Bu değerlerden oluşan şişme eğrilerinden de izlendiği gibi, polimerlerin şişme davranışı oldukça hızlı gerçekleşmiş ve yaklaşık 2 saat gibi bir süre içinde denge şişme değerine ulaşılmıştır.

Fotopolimerizasyon yöntemi ile hazırlanan ve florid yüklü polimer kompozit sisteminden oluşan polimer membranların özelliklerinin belirlenmesi ve polimerik yapının tanınması amacıyla yapılan bir diğer değerlendirmede, membranların yüzey kesit taramalı elektron mikroskopik (SEM) incelemeleridir. p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) polimerik membranların yapılarını gösteren fotoğraflarda, hem yüzey hemde kesitlerin gözenekli bir görünüme sahip olduğu ve gözenek dağılımının homojen bir yapı sergilediği izlenmektedir. Polimerik membranlarda yapılan ölçümlerde, gözenek boyutlarının 1 µm'den daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu büyük gözenekler, flor iyonu salımı için difüzyon kısıtlamalarını azaltmakta ve iç yüzey alanının daha geniş olması nedeni ile daha fazla florid yüklenmesine olanak sağlamaktadır.

Ayrıca bundan başka p(HEMA)/p(HB) polimerik membranlarda, p(HEMA) üzerinde p(HB)'den oluşan yapıyı izlemek de mümkündür. Daha önceden hazırlanmış p(HEMA) membranların üzerine p(HB) püskürtülerek, UV-radyasyon altında polimerleştirilen bu yapılar, flor iyonunun çıkış yollarını oluşturan difüzyon kanallarına sahiptir. Fotoğraflarda açık şekilde görülen bu kanalların genişlikleri ile membran yapısındaki gözeneklerin boyutu ve gözenek dağılımının istenilen büyüklüklerde ayarlanması, polimerizasyon koşullarında yapılan değişikliklerle sağlanabilmektedir.

Fluorid yüklemiş p(HEMA)/p(HB) membranların kesit ve yüzey SEM fotoğraflarında ise polimerik membranın dış kısmında fluor iyonu salımını kontrol eden p(HB) tabakası görülmektedir. Yaptığımız tez çalışmasında, en orijinal kısımlardan birini oluşturan bu tabakada, homojen bir yapıda NaF dağılımının sağlandığı izlenmektedir.

Polimerik yapıdan salım hızını etkileyen birçok parametre vardır. Bunlardan en önemlisi, salım mekanizmasının türü ve polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarıdır. Sistemden zamanla azalan hızlarda salım istendiğinde, hız zamanın kareköküne bağlı olarak azalmaktadır. Hızın zamandan bağımsız olduğu durumlarda ise sabit ve doğrusal salım hızına ulaşılmaktadır (Rawls.,1991).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinde, aktif ajanın salımını kontrol eden mekanizma ve uygulama alanları göz önünde tutulduğunda salım işlemi, ajanın Fick yasası ile ifade edilen difüzyonu (difüzyon kontrollü sistemler), polimer çözünme ortamının olaya katılmasıyla yapının şişmesi ve ters yönde ilaç difüzyonu (şişme kontrollü sistemler) veya salımın dışardan kontrol edilebildiği manyetik kontrollü sistemler tarzında olabilmektedir. (Gürsoy ve ark., 1989).

Çalışmamızda kullandığımız membran sistemlere ait dinamik şişme eğrileri ve salım hızları dikkate alındığında, polimerik membranlardan p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) fluor iyonu salımının başlangıçta (ilk 1 saat) şişme kontrollü, daha sonra difüzyon kontrollü olduğu gözlenmiştir. Fluor iyonu salım deneyleri sırasında, şişmemiş halde doğrudan kullanılan polimerik membranlarda, ilk 1 saat içinde sistemler yapılarına su alarak şişme davranışı göstermişlerdir. Daha sonra yapıdaki polimer zincirlerin şişmiş durumda hareketlilik kazanması ve gözenek boyutlarının değişmesi ile fluor iyonu dışarıya doğru salıma başlamıştır. Başka bir ifade ile çözücü yapıya difüze olurken, fluor iyonu da ters yönde şişmiş bölgeden dışarıya doğru difüze olmuştur. Deney sonrası oluşturulan şişme eğrilerinden de izlendiği gibi, polimer membranların şişme davranışı oldukça hızlıdır ve yaklaşık 2 saat içinde denge şişme değerine ulaşılmaktadır.

SEM fotoğraflarından da görüldüğü üzere hazırladığımız fluor iyonu salım sistemi, fluorid'in polimer yapı içinde homojen olarak dağıldığı membran tipi bir

sistemdir. Bizim üzerinde çalıştığımız bu sistemler, ilk kez Cowsar (1976) tarafından geliştirilen ve in vitro salım miktarı değerlendirildikten sonra in vivo olarak kullanıma geçen membran sistemlere benzemektedir. Kontrollü olarak fluor iyonu salımı yapan ve içerik olarak iki kısımdan oluşan membran sistemlerde Cowsar, iç kısımda 50/50 oranında HEMA/MMA kopolimer karışımını kullanarak, içeriğinde belli oranda NaF bulunan bir merkez yapı oluşturmuştur. 30/70 arasında HEMA/MMA kopolimer membran karışımından meydana gelen dış kısım ise iç yapıyı çevrelemek ve aynı zamanda fluor iyonu salımını kontrol etmek amacıyla oluşturulmuştur. Araştırmacı iç yapı için başlangıçta 20/80, 30/70, 40/60, 50/50, 60/40 ve 75/25 oranlarında değişen kopolimer membranlar kullanmıştır. İç yapıyı çevreleyen dış kısım ise 30/70, 40/60 ve 50/50 oranlarında değişen kopolimer membranlardan hazırlanmıştır. Daha sonra membranlar üzerinde yapılan ve yapay tükürük ve insan tükürüğü kullanılarak yürütülen şişme deneylerinin ardından elde edilen sonuçlara göre, 50/50 oranda hazırlanmış HEMA/MMA kopolimer iç yapısı ile 30/70 oranda hazırlanmış HEMA/MMA kopolimer dış kısımdan oluşan sistemlerin kullanımına karar verilmiştir. Bizim çalışmamızda da "Food and Drug Administration" kısaca FDA tarafından biyomedikal amaçlar için kullanım izni verilen çok az polimer membrandan biri olan, p(HEMA) bazlı polimer sistemler kullanılmıştır. p(HEMA) membranların hazırlanmasında kullandığımız HEMA monomeri Sigma (Chemical Co; ABD) firmasından sağlanmış olup, içindeki safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla monomere damıtma işlemi uygulanmıştır.

Membran sistemlerde polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarının artırılması ile difüzyon için sürücü güç olan konsantrasyon farkının artırılacağı, dolayısıyla yapıdan aktif madde salımının hızlanacağı düşünülmektedir. Esasında bu durum difüzyonla kütle aktarımını ifade eden Fick yasasının doğal bir sonucudur.

$N = -D (\Delta C / \Delta x)$ şeklinde ifade edilen ve katı sistemlerden difüzyonla kütle aktarımını anlatan bu matematiksel bağıntıya dayanarak, bizim çalışmamızda da polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarı ayarlanmıştır. Yapıya yüklenen polimerizasyon başlatıcısı (AIBN, azobisisobutyronitril) ile % 50'lik, 100, 200 ve 300 mg/g NaF polimer yükleme oranlarında olmak üzere üç farklı oranda NaF ilavesi yapılmış membranlar, 9 cm çapında bir petri kutusuna yerleştirilerek, azot atmosferi altında 2 saat süresince UV-radyasyonu ile polimerize edilmiştir. Fluorid yüklü

p(HEMA)/p(HB) membranların hazırlanmasında ise florid içeriği taşımayan p(HEMA) membranların üzerine % 50'lik 100 mg/g, 200 mg/g, 300 mg/g NaF polimer yükleme oranlarına sahip p(HB) karışımı püskürtülmüş, ve ardından polimerizasyonu sağlanmış polimerik yapılar kullanılmıştır.

Membran sistemlerin hazırlanması esnasında polimerik yapıya yüklenen aktif madde miktarı oldukça önemlidir. Polimerik yapının oluşturulabilmesi açısından bu tür sistemlerde aktif madde sınır değeri ortaya çıkmaktadır. Yükleme oranında bu sınır değerinin aşılması sonucu, aktif madde polimer zincirlerinin birleşmesini engellemekte ve istenen polimer yapı elde edilememektedir. Bu verilerin ışığında, 9 cm çapında bir petri kutusuna konularak hazırlanması planlanan monomer karışımına 100-500 mg arasında değişen florid ilavesi yapılmıştır. Fakat yaptığımız polimerizasyon çalışmalarında, florid yükleme miktarının 300 mg'ın üzerine çıkarıldığı durumlarda kararlı bir polimerik yapı elde edilememiştir. Bu nedenle, florid yükleme miktarının flor iyonu salımına etkisini incelediğimiz deneylerde, florid yükleme oranı 9 cm çapındaki yapı için 100-300 mg/g polimer aralığında değiştirilmiştir.

UV-radyasyon polimerizasyonundan sonra florid yüklü p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) polimerik yapılar, petri kutusundan çıkartılmış ve çalışmanın in vitro aşamalarında kullanılmak üzere 1 cm çapında dairesel kesitlere ayrılmıştır. Bu durumda, 1 cm çapında olan polimerik membranlarda 1 g monomer başına düşen fluor iyonu miktarı hesaplandığında, yukarıdaki değerler 6,6 mg/g, 13 mg/g ve 20 mg/g florid ilavesine karşılık gelmektedir.

Ağız ortamını taklit eden düzenekte mine örnekleri ile birlikte yapılan deneylerde, diğerlerine oranla daha yüksek günlük fluor iyonu salım değerleri (0,7mg/g) gösterdiği için 20 mg/g NaF yüklemesi yapılmış p(HEMA) membranların kullanılmasına karar verilmiştir. Bu kararın alınmasında, fluor iyonu konsantrasyonu ile çürük önleyici etki arasında doz-cevap ilişkisi olduğu düşünülerek yürütülen deneysel çalışmalar, göz önünde bulundurulmuştur, Margolis (1986), Daves ve Weatherell (1990) demineralize edici solüsyonda (pH=4.3) bulunan 0.024 ppm fluor iyonu konsantrasyonunun mine yüzeyini bir dereceye kadar koruyabileceğini

göstermişlerdir. Ancak aynı şartlar altında yüzey altı mineral kaybının hala olduğu ve bu kaybın 1 ppm flor iyonu konsantrasyonu ile önlenemediği bildirilmiştir. Bu görüşten yola çıkarak mine örnekleri ile ilgili çalışmalarda çift kullanımında dahi, 1 ppm değerine ulaşamayan ve günde (0,3 mg/g) gibi düşük değerlerde flor iyonu salımı yapan p(HEMA)/p(HB) membranların kullanılmamasına karar verilmiştir.

Bununla birlikte florid-kopolimer yapıların biyouyumluluğunu araştıran ve böylece sistemlerin özelliklerinin belirlenmesi ve polimerik yapının tanınması amacıyla yürütülen karakterizasyon çalışmalarında (membranların yüzey ıslanabilirliği, yüzey temas açısı ölçümleri, dinamik şişme deneyleri ve polimerik yapının yüzey-kesit taramalı elektron mikroskopik fotoğraflarının değerlendirildiği çalışmalarda) ve ayrıca polimerik materyalden flor iyonu salımı üzerine ortam pH'sının ve sıcaklığının etkisinin incelendiği çalışmalarda, 20 mg/g NaF yüklemeli her iki membran da kullanılmıştır.

Not edilmesi gereken bir diğer husus da, 30 günlük salım süresi boyunca yapıya yüklenen florid miktarının önemli bir kısmının yapıdan difüzlendiği şeklindedir. Günde 0,3-0,7 mg/g flor iyonu salımı yapacak şekilde hazırlanan polimerik yapılardan bu süre boyunca salınan flor iyonu miktarı, en düşük florid yükleme (6,6 mg/g) değerinde p(HEMA) için % 75, p(HEMA)/p(HB) için % 66 olarak saptanmıştır. En yüksek florid yükleme (20 mg/g) oranında elde edilen flor iyonu salım kesri ise p(HEMA) membranlar için % 85, p(HEMA)/p(HB) membranlarda ise % 80,4 oranında olmuştur.

Bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda, Cowsar (1976) membran kontrollü rezervuar tip sistemleri, 30-180 gün boyunca sabit oranlarda in vitro flor iyonu salacak şekilde hazırlamıştır. Araştırmacı ağız ortamını taklit eden bir düzenekte, hem distile su hem de yapay tükürük kullanarak yürüttüğü çalışmada, deney süresi boyunca kullandığı membranların günlük salım miktarlarının 0,02-1mg (gün) olduğunu ve flor iyonunun sabit oranda salındığını tespit etmiştir.

Aynı araştırmacıların yaptıkları ilk in vivo çalışmada av köpekleri üzerinde denenen polimerik membran yapılar, günde 0,5 mg flor iyonu salımı yapacak şekilde ayarlanmıştır. Buna karşılık, Mirth ve arkadaşlarının (1983) ratlarda

yaptıkları çalışmada kullandıkları membran sistemlerin ise günde 0,15 mg fluor iyonu saldığı tespit edilmiştir.

Adderly ve arkadaşları (1985) farklı oranlarda fluor iyonu salımı yapan membran kontrollü rezervuar sistemlerin, sürekli ve aralıklı zamanlarda uygulamalarını değerlendirdikleri bir başka rat çalışmasında, 100 µgF ve 350 µgF fluor iyonu salımı yapan membran sistemleri kullanmışlardır.

Drinkard ve arkadaşları (1987) mine gelişimi sırasında aynı miktarlarda sürekli ve periyodik olarak alınan günlük fluor iyonu dozunun, ratların plazma, mine ve kemik florid seviyesi üzerine etkisini karşılaştırdıkları çalışmada, sürekli salım için 0,01, 0,02 ve 0,04 mg/gün fluor iyonu salımı yapan membran kontrollü rezervuar tip sistemler kullanmışlardır.

Mirth (1987) ağız ortamına sabit oranda fluor iyonu salımı yapan sistemleri 6 adet maymunun santral dişleri üzerine yerleştirerek gerçekleştirdikleri çalışmada, günde 0,5 mg fluor iyonu salacak şekilde hazırlanmış kopolimer membran sistemler kullanmışlardır.

Mirth ve arkadaşlarının (1982) yaptıkları ilk insan çalışmasında ise araştırmacılar, toplam 30 gün süren tedavi boyunca iç yapısında 42 mg NaF bulunan ve 50/50 oranında HEMA/MMA kopolimer iç yapıyı, 30/70 oranında hazırlanmış aynı kopolimerle çevreleyen kopolimer membran sistem kullanmışlardır. 8 mm uzunluğunda 3 mm genişliğinde ve 2 mm kalınlığında olan bu sistemler, üst çene 6 yaş dişlerinin bukkal yüzlerine yapıştırılarak kullanılmış ve günde ortalama 0,5 mg fluor iyonu salacak şekilde dizayn edilmiştir.

Kula ve arkadaşları (1987) adolesanlar üzerinde yürütölen çalışmada yaşları 11-14 arasında değişen 20 denek üzerinde kontrollü salım yapan membran sistemleri farmakolojik yönden değerlendirerek ele almışlar, deneklerde iç yapısına 42±1 mg fluorid yükleme yapılmış ve günde ortalama 0,1 mg fluor iyonu salacak şekilde ayarlanmış kopolimer membran sistemleri kullanmışlardır.

Corpron ve arkadaşları (1986) demineralize edilmiş mine örnekleri üzerine kontrollü salım yapan membran sistemlerin etkisini inceledikleri çalışmada çapı 3 mm, kalınlığı 2 mm olan disk şeklinde hazırlanmış ve iç yapısına 33 mg NaF koyulmuş membran sistemleri, hareketli apereylerin ortasına yerleştirilerek değerlendirmişlerdir. Toplam 30 gün süren çalışmada, membran sistemlerin ortalama 0,5 mg/gün fluor iyonu saldığı tespit edilmiştir.

Aynı araştırmacılar (1991), kök lezyonlarının in vivo fluor iyonu alımları üzerine membran kontrollü rezervuar tip sistemlerin etkilerini inceledikleri in situ çalışmada, yaşları 28-59 arasında değişen 7 denek üzerinde hazırlanmış, alt apereylere gömülen ve günde ortalama 0,5 mg fluor iyonu salımı yapan membran sistemler kullanmışlardır.

Cain ve arkadaşları (1994) yaptıkları bir başka in situ çalışmada, farklı oranlarda fluor iyonu salım yapan membran sistemleri doz-remineralizasyon ilişkisi yönünden ele almışlar ve bu amaçla günde 0,035 mg ve 0,116 mg fluor iyonu salımı yapan kopolimer membran sistemleri kullanmışlardır.

De Los Santos ve arkadaşları (1994) yüzey lezyonların in situ remineralizasyonlarını inceledikleri çalışmalarında, membran sistemleri her çiğnemedede 0,1 mg fluor iyonu salacak şekilde hazırlanmış çikletlerle karşılaştırmalı olarak ele almışlardır. Çalışmada, 3 mm çapında 2 mm kalınlığında disk şeklinde dizayn edilen membranların iç kısmına 33 mg NaF ilavesi yapılmış ve kopolimer yapının günde ortalama 0,5 mg fluor iyonu salarak etki gösterdiği izlenmiştir.

Alaçam ve arkadaşları (1996) ise fluor iyonu salan hareketli apereylerin 1 aylık kullanımı sonucu tükürük ve idrar florid seviyesi yönünden karşılaştırmalı olarak yürüttükleri çalışmada, iç yapısında 8,4 mg etilenvinilasetat ve 16,28 mg NaF bulunan ve günlük salım miktarları ortalama 0,32 mg fluor iyonu olacak şekilde ayarlanmış sistemler kullanmışlardır.

Bu çalışmalar göz önünde tutulduğunda, hazırlanan membran sistemlerde çalışılan florid miktarının ve salım sürelerinin çok farklı düzeylerde olduğu görülmektedir. Fluor iyonu salım deneylerini yaklaşık 30 gün sürdürerek

yürüttüğümüz çalışmada kullandığımız polimerik membranlar (pHEMA ve pHEMA-pHB), kompozit yapıda mikro gözenekleri bulunan ve flor iyonunu difüzyon kontrollü olarak salan membran sistemden oluşmaktadır. Burada belirtilmesi gereken önemli bir özellik, polimerik yapıların hazırlanması esnasında polimerizasyon koşullarında yapılan değişikliklerle membran gözenek boyutunun ve gözenek dağılımının istenilen şekilde ayarlanabilmesidir (Gürsoy ve ark, 1989). Gözenek boyutunun küçülmesi ve gözenek dağılımının sıklaştırılması ile salım hızının istenilen süreye kadar uzatılması ve istenilen miktarlarda olması mümkün olmaktadır.

Ayrıca bundan başka, N 'nin birim alandan birim zamanda difüzlenen aktif madde miktarını (cm^2/sn), D 'nin difüzlenen aktif maddenin difüzyon katsayısını, ΔC 'nin konsantrasyon farkını ve Δx 'in ise membran kalınlığını gösterdiği ve $N = -D (\Delta C / \Delta x)$ şeklinde ifade edildiği Fick yasası formülüne uygun tarzda hareket edilerek de salım hızının istenilen süre ve miktarlarda ayarlanması mümkündür.

Bizde çalışmamızda flor iyonu salım deneyleri sonucunda, her iki polimer sistemde florid yükleme miktarının artması ile flor iyonu salım hızının arttığını gözledik. Çalışmamız sonucunda en düşük florid yükleme oranında (6,6 mg/g) p(HEMA) membranlardan elde edilen flor iyonu salım yüzdesini % 75, p(HEMA)/p(HB) membranlarda ise % 66 olarak saptadık. En yüksek florid yükleme oranında (20 mg/g) ise p(HEMA) membranlar için bu değerin % 85'e, p(HEMA)/p(HB) membranlar için ise % 80,4'e ulaştığını gördük.

Bu olay, yükleme oranının artırılması ile difüzyon için gerekli olan ve sürücü güç oluşturan konsantrasyon farkında artma meydana getirildiği ve buna paralel olarak da salım hızında bir artış olduğu şekilde yorumlanabilir.

Kontrollü salım formülasyonları salım sisteminden ajan salımının, oran ve sürenin tam kontrolünü sağlamaktadır. Burada ideal olanı, sabit oranda ve uzun süreli periyotlarda oranın sistemden salınmasıdır. Bu tür salım sistemlerinde, salımı etkileyen faktörlerden salım sistemini oluşturan polimerik membranın yapısal özellikleri kadar etkili olan bir diğer parametre de, salımın gerçekleştiği mikroçevre

koşullarıdır. Bu amaçla, çalışmamızda salım ortamının pH'sı ve sıcaklığın değiştirilmesi ile salım oranlarının karşılaştırılması yapılmıştır.

Fluor iyonu salımı üzerine ortam pH'ının etkisi incelenirken, beslenmeye bağlı olarak ağızdaki muhtemel pH değişimleri göz önünde tutulmuş ve salım ortamının pH'sı 4,5-7,4 aralığında değiştirilmiştir.

Çalışmamızda, pH'ın fluor iyonu salımına etkisini gözleyebilmek amacı ile ağız ortamını taklit eden düzeneğe yerleştirilmiş (20 mg/g) yüklü p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranların 4,5- 6 ve 7,4 değerlerinde değişen pH'larda, yapay tükürükte saldıkları fluor iyonu miktarı saptanmıştır. Oda sıcaklığının 25° C olduğu bir ortamda yapılan çalışmada, en yüksek salım oranına pH=7,4 değerinde ulaşılmıştır. En düşük salım oranı ise pH=4,5 değerinde elde edilmiştir.

Buna göre, 20 mg/g florid yüklemesi yapılmış p(HEMA) membranlar için pH=4,5-6 ve 7,4 olduğunda saptanan salım oranı değerleri % 77, % 85 ve % 92 civarında iken, p(HEMA)/p(HB) membranlarda bu değerler aynı pH aralığında sırası ile % 71, % 80 ve % 86 oranında tespit edilmiştir.

Yapılan çalışma sonrası, ortam pH'ının polimerik yapıdan fluor iyonu salımını bir miktar etkilediği izlense bile, bu etkileşimin çok büyük bir yönde olmadığı görülmüştür. Bunun nedeni pH ile iyonize olabilen fonksiyonel grupların polimerik yapıda yer almaması olabilir. Bu nedenle, ortam pH'sının fluor iyonu salımına net bir etki göstermemesi beklenen bir sonuçtur. Ortam sıcaklığının fluor iyonu salımına etkisi incelenirken, kullanılan yapay tükürüğün pH'sı 6 olarak seçilmiştir.

Nitekim Adair ve arkadaşları (1993), membran kontrolü rezervuar tip sistemlerden fluor iyonu salımını değerlendirirken, 0,1 mol/L HCl aside yerleştirdikleri membranların fluor iyonu salım değerlerine bakmışlar ve elde ettikleri sonuçların başlangıçta deiyonize suda saptanan değerlerle kıyaslandığında, çok yüksek olmayacak tarzda salımın % 13-49 oranında artış gösterdiğini izlemişlerdir.

Polimerik yapıdan ajan salımını etkileyen bir diğer parametrede sıcaklık olmuştur. Çalışmamızda, bu faktörün polimerik membranlarda fluor iyonu salımına etkisini belirlemek amacıyla iki farklı sıcaklık (25° C ve 37° C) değerinde çalışılmıştır. Seçilen bu değerlerden 25° C in vitro çalışmaların yürütüldüğü normal oda sıcaklığını ifade ederken, 37° C normal koşullar altında ağız içi ortamının sıcaklık derecesini göstermektedir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, sıcaklığın artması ile salım yüzdesinin arttığını göstermiştir. Nitekim p(HEMA) membranlarda 25° C'de % 95 olan salım kesri, 37° C'de % 98'e çıkmıştır. p(HEMA)/p(HB) membranlarda 25° C'de % 85 olarak gözlenen salım kesri, 37° C'de % 93'e yükselmiştir. Bu durum, sıcaklığın artması ile polimerik yapıdaki zincirlerin hareketliliğinin arttığı ve gözenek boyutunda genişleme olduğu şeklinde açıklanabilir. Gözenek çapının artmasına paralel olarak salım hızı artmaktadır. Sıcaklığın ayrıca fluor iyonunun difüzyon katsayısını da artırdığı not edilmesi gereken önemli bir husustur.

Bundan başka membran sistemler üzerine yapılan çalışmalar göz önünde tutulduğunda, tükürük içine yerleştirilen kopolimer membranların fluor iyonu salım işlevlerinin başlangıç dönemlerine göre farklılıklar gösterdiği gözlenmektedir (Adair ve ark.,1994).

Bizim çalışmamızda da fluor iyonu salımı üzerine yapılan değerlendirmelerde (tablo; 3.3 ve tablo 3.4'de açık şekilde görüldüğü üzere), hem p(HEMA) hemde p(HEMA)/p(HB) membranlarda ilk üç gün yüksek miktarda fluor iyonu salımı elde edilirken, sürenin artmasıyla salınan miktarda bir azalma izlenmiştir.

Sistemlerde meydana gelen bu azalmanın bir nedeni, kopolimer membran yapılarında sıkça rastlanılan "burst (patlama)" etkisi olabilir. Bu etkide; membran sistemlerde yer alan ve daha çok membran yüzeyine yakın olan fluor iyonlarının, dışarıya doğru kolayca diffüzyonlanması ve böylece başlangıç dönemlerinde hızlı bir salıma neden olması söz konusudur.

Bir diğer nedeni; $N = -D (\Delta C / \Delta x)$ tarzında ifade edilen Fick yasası formülüne uygun olarak, başlangıç dönemlerinde derişim farkının maksimum olmasıdır. Bu

nedenle, ilk zamanlarda sistemden hızlı fluor iyonu salımı gerçekleşir. Derişim farkının azalmasıyla salınan miktar da azalma göstermektedir.

Bundan başka bu konuda araştırmacılar tarafından ortaya atılan iki mekanizma bulunmaktadır. Buna göre, fluor iyonu salımında meydana gelen azalmanın bir nedeni, HEMA/MMA polimer yapısından salınan fluor iyonu ile ortamdaki kalsiyum arasında bir etkileşimin olması ihtimalidir. Böyle bir etkileşim sonucu kopolimer membran üzerinde ve içinde kalsiyum florür presipite olmakta ve fluor iyonunun geçeceği difüzyon kanallarının bir kısmını tıkayabilmektedir. (Whitfort ve ark., 1986, Adair ve ark., 1993, 1994). Fluor iyonu salımında oluşan azalmanın diğer bir nedeni ise tükürük proteinlerinin kopolimer membran üzerine absorpsiyonu ve böylece fluor iyonu salım oranının sınırlanabileceği görüşüdür. absorbe olan proteinlerin aynı zamanda, kopolimer membran yüzeyinde kalsiyumfluorür örtüsü oluşturarak salımı azaltabileceği bildirilmektedir (Adair ve ark., 1994).

Nitekim Adair ve arkadaşları (1993) membran kontrollü rezervuar tip sistemlerden salınan fluor iyonu üzerine yapay tükürükteki kalsiyum konsantrasyonunun etkisini değerlendirdikleri çalışmada, başlangıç salım oranları deiyonize suda saptanmış kopolimer membran sistemleri 5 gruba ayırarak incelemişlerdir. Membran sistemlerden bir grubu deiyonize suda bekletilirken, diğer grub (0, 4.5 , 8, 12 mg gibi) farklı oranlarda kalsiyum içeren yapay tükürük içinde bekletilmiştir. Toplam 19 gün süren çalışmadan elde edilen sonuçlar , farklı oranlarda kalsiyum iyonu içeren yapay tükürükte bekletilmiş, membran kontrollü rezervuar tip sistemlerin salım düzeylerinin belirgin derecede azaldığını ve azalmanın artan kalsiyum konsantrasyonu ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur.

Adair ve arkadaşlarının (1994), stimüle edilmiş insan tükürüğünde kontrollü salım yapan HEMA/MMA tip kopolimer membrandan salınan fluor iyonunu in vitro olarak saptamak ve membranın yerleştirilmesini takiben tükürükte oluşan kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışmada, her biri günde 1-2 mg fluor iyonu salacak şekilde dizayn edilmiş, toplam 20 kopolimer membran kullanmışlardır. Birbirine benzer salım yapmaları nedeniyle 13

membran üzerinde yürütülen çalışmada, ilk 3 gün deiyonize suda sistemlerin başlangıç fluor iyonu salım değerleri ölçülmüştür. Çalışmanın 14.-17.günleri arasında stimule edilmiş tükürük içinde bekletilen üç kopolimer membranın fluor iyonu salım oranlarının, başlangıç değerlerine oranla % 36 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Tükürükteki kalsiyum konsantrasyonu ölçümlerinde, membran sistemlerin yerleştirilmesinden sonra kalsiyum seviyesinde azalma kaydedilmiştir. Çalışmanın sonuçları sistemden salınan fluor iyonu ile tükürük kalsiyum seviyeleri arasında bir etkileşim olduğunu düşündürerek, bu etkileşimin kopolimer membran üzerinde veya içinde kalsiyumfluorür oluşumuna yol açabileceğini göstermiştir. Nitekim, çalışmada ele alınan membran sistemlerin üzerinin içeriği tam olarak bilinmeyen kristalin bir yapı ile örtülü olması, bu görüşü destekler niteliktedir.

Minenin fluor iyonu alımının in vivo koşullarda değerlendirilebilmesi ile en gerçekçi sonuçlar elde edilebilmektedir. Ancak bu tür çalışmalarda, genel olarak güvenilirlikleri ve etkinlikleri belirli bir ölçüde kanıtlanmış ajanlar kullanılmaktadır. Özellikle yeni florid ajanlarının etkinliği hakkında bir takım ön bilgilerin elde edilmesinde in vitro deney koşulları tercih edilmektedir (Wei ve Connor, 1983; Wei ve Hattap; 1988, Chow ve Takagi, 1991). Bununla birlikte in vivo çalışmalarda karşılaşılan sorunlar nedeniyle, mine-fluor iyonu etkileşimi üzerine yapılan çalışmaların çoğunluğunun in vitro koşullarda yürütüldüğü izlenmiştir (Mc Cann., 1968a, Dijkman ve ark., 1982a, 1982b, Retief ve ark., 1983, Chan ve ark., 1991).

Bu nedenle çalışmamızda, fluor iyonu salımı yönünden geliştirmeye çalıştığımız p(HEMA) ve p(HEMA)/(pHB) polimerik membranların karakterizasyonunun izlenmesi ve fluor iyonu salımlarının değerlendirilmesi amacıyla, in vitro deney koşulları tercih edilmiştir.

Çalışmamızın üçüncü grup deneylerinde, sağlam ve yapay çürük oluşturulmuş dişler ele alınmış ve hazırlanan örneklerle sürekli dolaşım yapan ve ağız ortamını taklit eden bir düzenekte, yaklaşık 30 gün sürdürülen pH-döngüsü işlemi uygulanmıştır. Deneysel koşullarda yapılan bir çalışmanın in vivo koşullarını yansıtmayacağı fikrinden (Hattab ve ark., 1991) yola çıkılarak in vitro olarak yürüttüğümüz çalışmamızda, elde ettiğimiz sonuçların in vivo koşullara yakın olması

amacı ile ağız ortamını taklit eden bir deney düzeneği hazırlandı. Bu amaçla, ilk kez Cowsar (1976) tarafından kullanılan sistem temel alınarak bir düzenek geliştirildi. Ağız ortamına ortalama 0,75 ml/dakika akış hızında tükürüğün salınması ve yutulmasıyla kaybolmasının düzeneğe yansıtılması işleminde, peristaltik bir pompa yardımıyla giriş ve çıkış kolları bulunan bir rezervuar ortamı oluşturuldu. Bu rezervuar ortamlarına bağlanan musluklar vasıtası ile peristaltik pompa tarafından sisteme gönderilen pH-döngüsü çözeltilerinin akış hızı ayarlandı. Çalışma süresi boyunca sürekli çalıştırılan deney düzeneğinin çözelti akış hızı, her sabah yeniden gözden geçirildi ve herhangi bir mikrobiyolojik değişime meydan vermemek için çözeltilerin taze olarak hazırlanmasına özen gösterildi.

Ağız, asit ve ısı değişiklikleriyle gün boyu değişen bir ortamdır. Ağız ortamının mümkün olduğu ölçüde taklit edilerek yürütülen in vitro çalışmalarda elde edilen sonuçların daha gerçekçi olacağı açıktır. Bu nedenle günümüze değin ağız ortamını taklit eden çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Herne kadar Cowsar (1976) hazırladığı düzenekte yapay tükürük kullansada ağız ortamını taklit eden sistemlerde, normalde gün boyunca süren pH değişimlerinin ve dolayısıyla demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsünün baz alındığı izlenmektedir. Örnek ten Cate ve Duijsters (1982) ve ten Cate ve arkadaşları (1988) bu amaçla, mine örneklerinin deney süresince her gün 21 saat pH'sı 7 olan remineralizasyon solüsyonunda, 3 saat pH'sı 4,5 olan demineralizasyon solüsyonunda bekletilmesini önermiştir.

Featherstone ve arkadaşları (1988) pH-siklusunu 14 gün süreyle 17 saat remineralizasyon, 6 saat demineralizasyon işlemi olacak şekilde düzenlemiş ve çalışmalarını ten Cate ve Duijters'in (1982) modelini modifiye ederek yürütmüşlerdir.

Damato ve arkadaşları (1990), ten Cate'in metodunu örnek alarak 3 saat demineralizasyon siklusu uygulamış, metoddan farklı olarak remineralizasyon solüsyonu yerine yapay tükürük kullanmışlardır.

Chow ve Takagi (1991) çalışmalarında, döner bir platform üzerinde örneklerin tutuculara yerleştirilerek, pH-döngüsü çözeltilerine daldırıldığı sabit bileşimli bir florid titrasyon metodu kullanmışlar ve sistemden yapay tükürük

benzeri bir çözelti geçirerek, farklı pH'larda hazırlanan ağız gargarasının diş örnekleri üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir.

Eidelman ve Chow (1991) iki farklı sodyum tuzunun parçalanması üzerine pH ve kalsiyumun etkisini incelemek amacı ile yaptıkları çalışmada, yarı sabit bileşimli titrasyon sistemini kullanmışlar ve düşük pH değerlerinde tuz bileşimlerinde meydana gelen parçalanma oranının miktarsal olarak sürekli biçimde ölçülmesini sağlayabilmişlerdir.

Blake-Haskins ve arkadaşları (1992) yaptıkları çalışmada, demineralizasyon süresini daha uzun tutmuşlar (16 saat) ve uyguladıkları pH-döngüsü içinde minede oluşan mineral kaybını ölçmüşlerdir.

Herkströter ve arkadaşları (1991), örnekler üzerinde de ve remineralizasyon çözeltilerini gün boyu belirli aralıklarla geçiren ve sabit bileşimli olan otomatik bir pH-döngüsü sistemi kurmuş ve çürük oluşumu üzerine de ve remineralizasyon periyotlarının etkisini incelemiştir.

Robinson ve arkadaşları (1992), Kirkham ve arkadaşları (1994) pH-döngüsü sistemini gerçekleştirerek bilgisayara bağlanmış bir uzantı vasıtasıyla oluşturdukları hareketli sistemde ten Cate ve Duijsters'in (1982) önerdiği çözeltileri kullanmışlar ve örneklerin her gün 3 defa (sabah, öğle, akşam) öğünleri taklit edecek şekilde 20'şer dakika demineralizasyona tabi tutulmalarını sağlamışlardır.

Almqvist ve Lagerlöf (1993) de ve remineralizasyona tabi tutulan diş sert dokusu üzerine çözeltide sabit seviyede tutulan floridin etkisini araştırdıkları çalışmalarında, otomatik pH-döngüsü çürük modelini kullanmışlar ve örnekler üzerinden her bir 75 dakikada 1,6 ml/dakika demineralizasyon çözeltisi geçirmişlerdir. 21 gün süren çalışmada, demineralizasyon işlemi günde 15 saat süre ile 12 kez tekrarlanmış ve örnekler geriye kalan zamanda remineralizasyon periyoduna tabi tutulmuşlardır.

Exterkate ve ten Cate'in (1989) demineralizasyon üzerine pH'ın etkisini döngü sayısını ve florid tedavisini değerlendirdikleri çalışmada, sağlam mine

örnekleri günde 3, 6 ve 10 kez demineralizasyon periyoduna tabi tutulmuştur. Çalışmada remineralizasyon çözeltisi olarak ten Cate'in (1982) önerdiği çözelti kullanılırken, demineralizasyon çözeltisi olarak 3 farklı pH'da hazırlanmış çözeltilere yer verilmiştir.

Chow ve arkadaşları (1992) in vitro mine lezyonlarının remineralizasyonu üzerine iki farklı çözelti halinde hazırlanmış florid'li gargaraların etkisini değerlendirdikleri çalışmada, tedavi örneklerine sabit bileşimli florid titrasyon metodu kullanarak pH-döngüsü uygulamışlar, kontrol grubunu oluşturan örneklerini ise günde 2 kez (sabah ve akşam) yarım saat demineralizasyon çözeltisine tabi tutmuşlardır. Toplam 12 gün süren çalışmada geriye kalan zamanlarda, kontrol mine örnekleri remineralizasyon çözeltisinde bekletilmiştir.

ten Cate ve arkadaşları (1995) düşük konsantrasyonlu flor iyonu varlığında mine ve dentinin pH-döngüsüne tabi tutulmalarını inceledikleri çalışmalarında, 1982 senesinde önerdikleri çözeltileri kullanmışlar ve örneklere günde 6 kez pH-döngüsü uygulamışlardır. Yarım saat demineralizasyon, 2,5 saat remineralizasyon uygulanarak sürdürülen çalışmada, örnekler bütün gece (6 saat) remineralizasyon çözeltisinden geçirilmiş ve toplam 4 hafta süren çalışmada örnekler, hafta sonları remineralizasyon çözeltisinde bekletilmişlerdir.

Takagi ve arkadaşları (1997) kök yüzeylerinde biriken florid miktarını ölçmede, Herkströter ve arkadaşlarının kullandığı sistemi kullanmışlardır. Üç farklı tipte uygulanan de-remineralizasyon döngüsünde ten Cate ve Duijsters'in (1982) kullandığı çözeltiler örnek alınmış, örnekler günde 3 kez 20 dakika süreyle, 6 kez 10 dakika süreyle ve 6 kez 20 dakika süre ile demineralizasyon çözeltilerine tabi tutulmuşlardır.

Bu uygulamalar içinde, pH-döngüsü yönünden en yaygın kullanılan çözeltilerin ten Cate ve Duijsters'in (1982) önerdiği çözeltiler olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bizim çalışmamızda da sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerine aynı çözeltiler uygulanmış ve ten Cate ve arkadaşlarının 1995 senesinde çalıştıkları pH-döngüsü işlemi kullanılmıştır.

Bizim çalışmamızda da ağız ortamını taklit eden düzenekte membranlı ve membran bulunmayan rezervuar ortamlarında bulundurulan mine örneklerine günde 6 kez pH-döngüsü uygulandı. Toplam 30 gün süresince geceleri 6 saat remineralizasyon çözeltisine tabi tutulan örnekler, hafta sonları remineralizasyon çözeltisinden geçirildi. Böylece çalışmamızda kullandığımız günlük demineralizasyon/ remineralizasyon oranı aynı zamanda, Dijkman ve arkadaşlarının (1992) yaptıkları in situ çalışmada elde edilen oranlarla da uyumluluk göstermektedir.

Ağız ortamını taklit eden bir düzenekte rezervuar ortamlarından pH-döngüsü çözeltilerinin geçirilmesi ile yürütülen çalışmamızda amacımız, (çift membran olarak ele alındığında) 20 mg/g fluor iyonu yükleme oranında hazırlanmış ve günde ortalama 0,6-1,5 mg/g fluor iyonu salan p(HEMA) membranlardan salınan fluor iyonunun, hem sağlam hem de demineralize dişler üzerindeki etkisinin karşılaştırılmalı olarak incelenmesi olmuştur. Diş yapısındaki florid düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda, minenin hem bukkal hem de lingual yüzeyindeki florid miktarının aynı olduğu görülmüştür (Takagi ve ark; 1987, Sieck ve ark, 1990, Doğan ve ark 1992). Bu nedenle çalışmamızda fluor iyonu tayini yapmak için hazırlanan mine örnekleri, toplanan dişlerin hem bukkal hem de lingual yüzeylerinden elde edilmiştir. Ancak bireyler arasında diş yapısındaki florid düzeyinin farklı olabileceği düşüncesiyle, hem sağlam hem de yapay çürüklü dişlerde tek bir diştten elde edilen 4 mine örneğinin 2 tanesine, de ve remineralizasyon (pH-döngüsü) çözeltisi uygulanmıştır. Kalan 2 mine örneğinin bir tanesi, SEM görüntülerinin alınmasında kullanılmış, bir diğeri de dişlerdeki başlangıç florid seviyesinin saptanması açısından kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Nitekim, benzer yönde çok sayıda yapılan çalışmalarda hem vestibul hem de lingual yüzeylerden elde edilen mine örneklerinin kullanıldığı izlenmektedir. (Wei ve ark., 1976, Dijkman ve ark., 1982a, Dijkman ve ark., 1983a, Chow ve ark., 1991, Goday ve ark., 1995., Gu ve ark., 1996).

Fluor iyonu, sağlam mineye oranla daha gözenekli olan ve daha fazla serbest Ca iyonu içeren yapay çürük lezyonlarına daha fazla afinite göstermektedir. (Ogaard., 1990b, Bruun ve ark., 1983). Doğal çürük lezyonu olan minenin sağlam

mineye oranla 4 kat daha fazla fluor iyonu aldığı gösterilmiştir. (Damato ve ark., 1990).

Bruun ve Givskov (1991) yapay çürük lezyonu oluşturulmuş mine yüzeyinde forme olan CaF_2 'ün sağlam mineye oranla 10 kat daha fazla miktarda olduğunu göstermişlerdir.

Bu düşünce ile çalışmamızda, NaF yüklü PHEMA membranlardan salınan fluor iyonunun diş üzerindeki etkisinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi sırasında, hem sağlam hemde yapay çürüklü mine örneklerine yer verilmiştir.

Son yıllarda florid'in kariostatik özellikleri üzerine yapılan çalışmalar, CaF_2 oluşmasında büyük rol oynayan ve diş çevresindeki sıvılarda yer alan fluor iyonunun önemi üzerinde durmaktadır (ten Cate ve Duijsters., 1983, Margolis ve ark., 1986, Vogel ve ark., 1992). Bu anlamda, diş plak sıvısı ile aralarında güçlü bir korelasyon olan tükürük florid seviyesinin, fluor iyonunun çürük önleyici mekanizmasında etkili bir faktör olduğu bildirilmektedir (Lagerlöf., 1987, Vogel ve ark., 1992).

Ağız sıvılarındaki fluor iyonu konsantrasyonu ile kariostatik etki arasında doz-cevap ilişkisi olduğuna dayanılarak yapılan deneysel çalışmalarda, 0.024 ppm florid konsantrasyonunun demineralize edici solüsyonda (pH=4.3) mine yüzeyini bir dereceye kadar koruyabileceği gösterilmiş, aynı koşullar altında yüzey altı mineral kaybının hala olduğu ancak bunun 1 ppm fluor iyonu konsantrasyonu ile önlenemediği bildirilmiştir (Margolis ve ark., 1986, Daves ve Weatherell., 1990). Ağız ortamında belli oranlarda tükürük florid seviyesi oluşturulmasının mine lezyonlarının demineralizasyonunda önemli bir azalma, remineralizasyonunda ise artmanın oluşmasında kritik rol oynadığı görüşü desteklenmiştir (Bruun ve ark., 1984, Duckfort ve ark., 1991), optimal çürük önleyici korumanın sağlanmasında ağız sıvılarında florid konsantrasyonunu belli oranlarda sürekli yüksek tutulması veya sık sık artırılmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (Duckfort ve ark., 1991, Ekstrand ve ark., 1988).

Günümüze değin yapılan in vitro çalışmalarda, florid'lerin asıl koruyucu etkisinin yapay çürük lezyonlarının remineralizasyonu üzerine olduğu gösterilmiştir. (Ekstrand ve ark., 1988, Ogaard., 1990b, Thylstrup ve Fejerskov., 1994). Bu nedenle

mine ile fluor iyonu etkileşiminin araştırıldığı in vivo ve in vitro çalışmaların bir çoğunda fluorid'lerin sağlam mineye olduğu kadar yapay çürüklü mine üzerine etkisinin de araştırıldığı izlenmektedir (ten Cate ve Duijsters., 1983, Margolis ve ark., 1986, Lammers ve ark., 1990, Mellberg ve Fletcher., 1990, Cain ve ark., 1994).

Ağız içinde uzun süreli ve kontrollü fluor iyonu salımı yapan sistemlerin olumlu klinik özelliklerini gözönünde bulundurarak yürüttüğümüz çalışmamızda, fluorid taşıyıcı sistem olarak hazırladığımız polimerik yapılardan belli bir süre ile belli oranlarda (günde ortalama 0,6-1,5 mg/g gibi) fluor iyonunun salınmasını sağlamakla, bu sonuca yaklaşılmış olmaktadır.

Minenin fluor iyonu alımı değerlendirilirken araştırmacıların çoğu mine örneklerini hazırlamada abrazyon yöntemini kullanmaktadır. (Ten Cate ve Duijsters., 1982, Robinson ve ark., 1992, Chow ve ark., 1992, Takagi ve ark., 1997).

Esasen dişin dış yüzeyindeki organik artıkların uzaklaştırılması ve pelikül tabakasının kaldırılması amacı ile uygulanan bu yöntemde, zımpara kağıdı kullanılmakta veya pomza tozu ile politür yapılmaktadır.

Herskströter ve arkadaşları (1991) yaptıkları çalışmada, mine ve dentin örneklerine politür işlemi ve zımpara kağıdı ile abrazyon işlemi uygulamışlar, daha sonra örnekleri pH-döngüsüne tabi tutmuşlar ve örneklerin longitudinal mikroradyografi ile mineral kayıplarını ölçmüşlerdir. Çalışmada uygulanan abrazyon işleminde, zımpara kağıdı kullanıldığında minede 200-300 µm yüzeyel tabaka kaybı olduğu izlenirken, politür işleminde sadece 10 µm kalınlığında bir tabaka kaybı meydana gelmiş ve pH-döngüsü sonrası demineralizasyonun abrazyon işlemi uygulanan örneklerde diğer örneklere oranla 2 katı daha çok demineralizasyon olduğu gözlenmiştir. Yapılan pek çok çalışma gibi (Retief ve ark., 1983, 1984, Clarkson ve ark., 1986, Eliades ve ark., 1992, Modesto ve ark., 1997), bizde çalışmamızda kullandığımız 20 yaş dişlerindeki yüzeyel doku artıklarını uzaklaştırmada ve pelikül örtüsünü kaldırmada politür işlemini uyguladık. Böylece hem sağlam hem de demineralize mine örneklerinde pH-döngüsü esnasında daha fazla madde kaybı oluşmasını önlemiş olduk.

Yapay çürük lezyonu oluşturabilmek amacıyla yapılan in vitro çalışmalarda birbirinden farklı çözelti ve sürelerin kullanıldığı izlenmektedir. Bu konuda araştırmacıların bir kısmı dişleri asetik asit içinde bekletirken (Feathersone ve Rodgers., 1981, Bynum ve Donly., 1994, Varpio ve Noren., 1994), bir kısmı da laktik asit ile hazırlanan asidifiye jelatin jel içinde bekletmişlerdir (Derant ve Johansson.,1985, Hick ve ark., 1986). Örneğin Larsen ve arkadaşları (1981) ve Larsen (1990) mine üzerine CaF_2 birikimini araştırmak amacıyla yürüttükleri çalışmada, mine örneklerinde asetik asit içeren ve pH'sı 5,2 olan demineralizasyon çözeltisi kullanmışlar ve bu çözelti içinde örnekleri 7 gün bekleterek yapay çürük oluşturmuşlardır. Yine ten Cate ve arkadaşları (1988), yapay çürük oluşturmak için mine örneklerini asetik asit içerikli demineralizasyon çözeltisinde 2 hafta bekletmişlerdir. Hick (1985), Bruun ve Givskov (1993) yapay çürük lezyonu oluşturulmasında mine örneklerinin pH'sı 4,5 olan asidifiye jelatin jel içinde 12 hafta bekletilmesini önermişlerdir. Arends ve arkadaşları (1989), yapay çürük oluşturmak için mine örneklerini 3 hafta süreyle pH'sı 5 olan ve laktik asit içeren jel içerisinde bekletmişlerdir. Donly ve arkadaşları (1999) yine yapay çürük oluşturmak için ten Cate ve Duisters'in (1982) önerdiği yöntemi uygulamış ancak süreyi 5 günde sınırlı tutmuşlardır.

Bununla birlikte son yıllarda yapay çürük oluşturmak amacıyla önerilen sürenin kısaldığı, günler hatta saatleri içerecek düzeyde uygulamalar yapıldığı izlenmektedir. Örneğin; Lammers ve arkadaşları (1990) çalışmalarında yapay çürük oluşturma süresini 7 gün olarak belirtirken, Chan ve arkadaşları (1991) ve Wen ve arkadaşları (1995) bu süreyi 8 gün olarak bildirmişlerdir. Damato ve Stephan (1994) yapay çürük oluşumu için mine örneklerini pH'sı 4,5 olan demineralizasyon çözeltisinde 5 gün bekletirken, Mellberg ve Fletcher (1990) çalışmalarında 48 saat, Cain ve arkadaşları (1994) ise 39 saat demineralizasyon süresi uygulamışlardır.

Bütün bu çalışmalardan da görüldüğü üzere, günümüze değin yapay çürük oluşturmak amacıyla hem demineralizasyon süresi, hem de ortam açısından klasikleşmiş tek bir metod bulunmamaktadır. Bu nedenle, önerilen çok sayıdaki yöntem içerisinde yapay çürük oluşturmak amacıyla ten Cate (1982) tarafından önerilen 2 haftalık demineralizasyon süresi kullanılmıştır.

ten Cate ve arkadaşlarının (1995) döngüsünü uyguladığımız mine yüzeylerinin SEM görüntülerinin değerlendirilmesinde, minenin yüzey bütünlüğünün bazı bölgelerde bozulduğu ve seyrekte olsa bazı yerlerde deprese demineralizasyon bölgelerinin olduğu izlenmiştir. Bu sonuç, kullandığımız pH-döngüsünde demineralizasyonun daha etken olduğunun göstergesidir. Ancak, araştırmacılar 1988 yılında yürüttüğü çalışmada olduğu gibi 1995 yılında yaptığı çalışmada da ortamda 3 μM düzeyinde florür iyonu bulundurarak, bu dezavantajı ortadan kaldırmaya çalışmıştır. Bununla birlikte, uyguladığımız çalışmada kullanılan kopolimer membranlara florid yüklemesi yapıldığından, demineralizasyon solüsyonuna deney sonucunu etkileyebilir düşüncesi ile florid ilave edilmemesi uygun görülmüştür.

Florür iyonunun, minenin inorganik yapısı ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan yapısal değişimlerle ilişkili olarak, çürük önleyici etkisini gösterdiğine dair pek çok çalışma vardır (Ekstrand ve ark., 1996, ten Cate., 1997). Bununla birlikte, florür iyonunun çürük önleyici etkisinde esas rolünün mine yapısına katılmasından çok, de ve remineralizasyon olayları esnasında minedeki iyon alış verişini minenin lehine çevirmesi olduğuna inanılmaktadır. Yapılan bir çok çalışmada, de ve remineralizasyon esnasında plak, tükürük veya mineda bulunan florür iyonunun, demineralizasyonu durdurabildiği ve hatta remineralizasyonu başlattığı gösterilmiştir (Mellberg ve Chomicki ve ark., 1985, Barsboom ve ark., 1985, ten Cate ve Duijsters., 1998).

Bu nedenle çalışmamızda, ağız ortamını taklit eden bir düzenekte 20 mg/g florid yüklemesi yapılmış membran sistemler ile aynı ortamda yer alan mine örneklerinin yapılarına aldıkları florür iyonu düzeyinin belirlenmesine çalışılmıştır. Bu amaçla, (1968b) yılında Mc Cann tarafından geliştirilen ve klasikleşmiş bir metod olan florür iyonu biyopsisi yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde, 1 M perklorik asitle mineye 30'ar saniyelik sürelerle 3 kez ard arda dağlama yapılmış ve böylece çözünen mine derinliği ve katılan florür iyonu konsantrasyonu arasındaki ilişki belirlenmiştir (Mc Cann., 1968b, Brudevold ve ark., 1968, Dijkman ve ark., 1982a, 1982b, 1983a, Retief ve ark., 1980, 1983, 1987, Benediktson ve ark., 1982, Acuna ve ark., 1990, Chow ve ark., 1985, Chan ve ark., 1991, Pearce ark., 1995).

Asitle daşlama sonucu çözünen mine derinliği ve yapıya katılan fluor iyonu miktarı arasındaki ilişki saptanırken logaritmik değer kullanılmıştır. Çünkü pek çok element gibi fluor iyonu da, mine dış yüzeyinden iç kısımlara doğru oluşturduğu konsantrasyonunu önce doğrusal, daha sonrada logaritmik olarak kaybetmektedir. Dolayısıyla minedeki fluorid miktarı giderek azalmakta ve bu olay logaritmik bir fonksiyon ile gösterilmektedir (Retief ve ark., 1980, 1983, 1987, Acuna ve ark., 1990, Kawai ve ark., 1998).

Bizde çalışmamızda, logaritmik denklemde yerine koyabilmek amacı ile, çözünen mine derinliğindeki fluorid konsantrasyonunu belirleyebilmek için çözeltide bulunan Ca iyonlarından yararlandık. Böylece mine yüzeyine uygulanan asitleme işlemine bağlı olarak çözünen Ca miktarını tayin ederek, çözünen mine derinliğini hesaplamış olduk. (Wei ve ark., 1976, Gu ve ark., 1996, Hick., 1986, Ogaard., 1988, Tagomai ve Morioko., 1989).

Ayrıca bundan başka minenin çözünmesi esnasında kontrol ve tedavi gruplarından saptanan derinlikler standart olmamıştır Oysa asit ile daşlama sonrası elde edilen fluor iyonu karşılaştırılmasında, standart derinliklerin sağlanması gerekmektedir. (Retief ve ark., 1980, 1983, 1987 Acuna ve ark., 1990, Kawai ve ark. 1998). Bu düşünce ile çalışmamızda standart derinliklerin oluşturulması amacıyla, araştırmacılar tarafından önerilen ve en küçük kareler metodun da yer alan logaritmik fomülden yararlanılmış, Kawai ve arkadaşlarının (1998) kullandığı gibi 10 µm, 20 µm ve 30 µm'lik derinlikler ele alınmıştır.

Tedavi öncesi başlangıç fluorid seviyesini saptamak amacıyla sağlam mine örneklerinden elde edilen değerler, benzer çalışmalardan elde edilen değerlerle uyumluluk göstermektedir (Takagi ve ark., 1987, Sieck ve ark., 1990, Chan ve ark., 1991, Eronat ve ark., 1993, Tulga ve ark., 1995).

Sağlam mine örneklerinde, başlangıç değeri açısından 10 µm, 20 µm ve 30 µm derinliklerde saptanan ortalama fluor iyonu konsantrasyon değerleri sırasıyla $1248 \pm 7,95$ µm/g, $964 \pm 2,73$ µm/g ve $828 \pm 3,76$ µm/g olarak saptanmıştır.

Membransız ortamlarda, pH döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinden elde edilen ortalama fluor iyonu değerleri standardize edilen derinliklerde sırasıyla $1355 \pm 4,2 \mu\text{m/g}$, $1142 \pm 3,5 \mu\text{m/g}$ ve $1050 \pm 4,9 \mu\text{m/g}$ olarak saptanmıştır. Bu değerler, kontrol grubunda yer alan ortalama değerlerden daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık sergilememektedir

Fluorid yüklü p(HEMA) membran sistemlerle aynı ortamda pH döngüsünden geçirilmiş sağlam mine örneklerinden elde edilen ortalama fluor iyonu değerleri ise standardize edilen derinliklerde sırasıyla $1806 \pm 7,4 \mu\text{g/g}$, $1526 \pm 6,7 \mu\text{g/g}$ ve $1396 \pm 4,1 \mu\text{g/g}$ olarak kaydedilmiştir

Yapılan ölçümlerde, derinliğin artması ile birlikte elde edilen fluor iyonu konsantrasyon değerinde görülen azalma, diğer çalışmalarda bildirilen sonuçları destekler niteliktedir.(Chan ve ark.,1991, Akkaya ve ark., 1996, Kohli ve ark.,1997)

Sağlam mine örneklerinde tedavi sonrası gözlenen fluor iyonu artışı, yüzeyel tabakadan derin tabakalara indikçe azalma göstermiştir Özellikle kontrol grubuna oranla, fluorid yüklü membran bulunan ortamda yer alan mine örneklerinin fluor iyonu alım değerleri, istatistiksel yönden anlamlı düzeyde yüksek olmuştur. Ayrıca buna ilaveten değerlerin 3. Tabakada bile membran bulunmayan ortamlarda yer alan örneklere oranla yüksek seviyede olması, fluor iyonunun derin tabakalara kadar girebildiğini göstermiştir.

Yapısında % 1'lik SnF_2 bulunduran amalgam materyalden in vitro koşullarda minenin fluor iyonu alımını inceleyen Tweit ve Lidh (1981), restorasyonu takiben 7 hafta boyunca yapay tükürükte beklettikleri mine örneklerinin $0,05 \mu\text{m}$, $3,3 \mu\text{m}$ ve $8,6 \mu\text{m}$ derinliklerinde fluor iyonu miktarına bakmışlar ve bu derinliklerde sırasıyla ortalama 4200 ppm, 2600 ppm ve 3000 ppm değerlerini saptamışlardır.

İçeriğinde TbF_3 dolduruculu sistem bulunan ve fluor iyonu salımı yapan kompozit rezinleri ortodontik adheziv materyali olarak kullandıkları çalışmalarında Elaidés ve arkadaşları (1992), rezin materyali taşıyan mine örneklerini 9 aylık in vivo kullanımından sonra değerlendirmeye almışlar ve fluor iyonu alımı yönünden incelemişlerdir. Çalışmada, $50 \mu\text{m}$ derinlikte ortalama 2648 ± 605 ppm fluorid değeri

elde etmişlerdir. Fluorid içermeyen kompozit rezinlerin kullanıldığı kontrol grubunda ise bu değer 2250 ± 553 ppm seviyesinde saptanmıştır.

Fluorid içerikli üç kompozit materyalden mine ve sementin in vitro fluor iyonu alımının incelendiği çalışmada Kawai ve arkadaşları (1998) asit biyopsi tekniğini kullanarak $10 \mu\text{m}$ ve $30 \mu\text{m}$ derinliklerdeki fluorid seviyesini 30., 60. ve 90. günlerde değerlendirmeye almışlardır. Çalışmalarda fluorid tuzunun mikroenkapsülasyon yoluyla yerleştirildiği rezin materyallerinden Fluor Ever'da, en yüksek fluor iyonu alım değeri elde edilmiştir. Bu değerler, 1435 ± 684 ppm, 803 ± 417 ppm ve 655 ± 361 ppm olarak saptanmıştır. Fluoro Core materyalinden, mine yapısına katılan fluor iyonu değeri 735 ± 477 ppm, 431 ± 282 ppm ve 355 ± 240 ppm olarak bulunmuştur. Pertac-Hybrid materyalinde ise bu değerler 1022 ± 863 ppm, 703 ± 563 ppm ve 611 ± 483 ppm civarında elde edilmiştir.

Poliasit modifiye rezin kompozit materyaller [(PMRC) Variglass] ile yapılan proksimal restorasyondan mine dokusunun fluor iyonu alımını inceleyen Modesto ve arkadaşları (1997), 14 gün süre ile pH döngüsüne tabi tutulan mine örneklerini ele almışlar ve kompozit restorasyonlara (Prisma APH) oranla PMRC'dan saptanan değerlerin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Materyallerde $11.02 \mu\text{m}$, $17.12 \mu\text{m}$ ve $25.89 \mu\text{m}$ derinlikten oluşan üç tabakada elde edilen değerler sırasıyla $2482,31 \pm 158,52$ ppm, $1106,13 \pm 31,08$ ppm ve $843,25 \pm 44,67$ ppm civarındadır. Kompozit materyalde ise bu değerler sırasıyla $1291,13 \pm 120,46$ ppm, $836,00 \pm 45,96$ ppm ve $630,06 \pm 41,76$ ppm olarak saptanmıştır. Çalışmalarda kontrol grubunda saptanan değerler sırasıyla $1286,19 \pm 110,85$ ppm, $821,06 \pm 45,91$ ve $634,94 \pm 35,53$ ppm olarak bildirilmiştir.

Maksiller ve mandibuler keser dişler üzerinde fluor iyonu alımını ve tutulumunu geleneksel APF jel, thixotropic jel ve pluronic jel kullanarak değerlendiren Wei ve Connor (1983) ajanları dişlere 4 dakika uyguladıktan sonra 1. gün, 7. gün ve 28. günlerde mine örneklerinde yer alan fluor iyonu değerlerini saptamıştır. APF jelden alınan ortalama fluor değerleri, biyopsi alınan günlere uygun olarak sırasıyla 5815 ± 4432 ppm, 4709 ± 6124 ppm ve 3885 ± 4349 ppm civarındadır. Aynı örneklerin kontrol grubunda saptanan başlangıç fluor seviyesi değerleri

3593±2686 ppm'dir. Thixotropic jel grubunda bu değerler sırasıyla 4931±3800 ppm, 4365±7258 ppm ve 3862±2057 ppm civarında saptanmıştır. Kontrol grubunda saptanan ortalama değerler 3765 ± 2661 ppm seviyesinde kaydedilmiştir. Pluronic bazlı jel grubunda ise elde edilen değerler sırasıyla 5629±2793 ppm, 4320±2212 ppm ve 3717±1570 ppm civarında olmuştur. Aynı dişlerin kontrol grubunda saptanan değerler de 3063±1531 ppm'dir.

Eronat ve arkadaşlarının (1993) çeşitli topikal florid ajanlarının uygulanmasını takiben in vitro mine fluor iyonu alımını inceledikleri çalışmada, ajanlar örneklere bir kez uygulanmış ve 24 saat sonrasında değerlendirilmeye alınmışlardır. APF jel, % 2'lik NaF ile birlikte Duraphat ve Fluor Protector olmak üzere 2 floridli jel ve ciladan oluşan ajanlardan kazanılan fluor iyonu değerleri, 30 saniyelik dağlama sonrası sırasıyla 2801±632 ppm, 2933±509 ppm 3738±435 ppm ve 1322±117 ppm olarak saptanmıştır. Çalışmada, kontrol grubunda elde edilen değerler ise 639,2±84 ppm, 681±83 ppm, 522,8±33 ppm olarak bulunmuştur.

Acuna ve arkadaşları (1990) floridli cilalardan minenin fluor alımını değerlendirdikleri çalışmalarında, tedavi uygulandıktan sonra 12 gün süre ile yapay tükürük içinde bekletilen mine örneklerinde 3 farklı derinlikte (3,5 µm, 7 µm ve 105 µm) fluor iyonu değerleri saptanmıştır. Buna göre, Duraphat'dan elde edilen ortalama değerler sırasıyla 1345±811 ppm, 765±485 ppm ve 657±390 ppm civarındadır. NaF içerikli test materyalinde (CDB) ise bu değerler sırasıyla 2303±1541 ppm, 1035±808 ppm ve 779±690 ppm olarak saptanmıştır.

Sealant amacıyla kullanılan ve yapısında trifluorid BIS-GMA bulunduran rezin materyalden minenin fluor iyonu alımını inceleyen Capilouto ve arkadaşları (1990), tedaviden 1 ay sonra ortodontik amaçla çektikleri I. premolar dişlerde 10 µm, 20 µm, 30 µm derinliklerde sırasıyla 705±375 ppm, 389±214 ppm ve 234±129 ppm civarında fluor iyonu değerleri elde etmişlerdir.

Ağız gargarasından in vitro minenin fluor iyonu alımını değerlendirdikleri çalışmalarında Hong ve arkadaşları (1985), ortodontik amaçla çekim endikasyonu konulmuş dişlerden birine günde bir kez 1'er dakika süre ile %2'lik NaF tedavisi uygulamışlar, karşıt dişi de DCPD içerikli solusyonla tedavi öncesi ön muameleye

tabi tutmuşlardır. 1., 6., 11. ve 16. günlerde ön mameleyle tedaviye devam edilen çalışmada, 20. günün ardından yapay tükürükte bekletilen dişler ele alınmış ve 5 µm, 10 µm, 15 µm, 20 µm derinliklerdeki ortalama flor iyonu değerleri incelenmiştir. %2'lik NaF gargarası uygulanan grubda bu değerler sırasıyla 2342±1143 ppm, 1657±805 ppm, 1356±670 ppm ve 1178±572 ppm iken diğer grubda bu değerler 3490±1116 ppm, 2203±620 ppm, 1797±445 ppm ve 1513±357 ppm olarak saptanmıştır.

Tulga ve arkadaşlarının (1995) farklı kompozisyonlardaki floridli diş macunlarından minenin flor iyonu alımını inceledikleri çalışmalarında, 4 gün süre ile pH-döngüsüne tabi tutulan örneklerle, günde 4 defa diş macunu karışımı uygulanmıştır. Örneklerde 30 µm derinlikte elde edilen değerler 2246,1 ppm civarında bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu değerler 859,7 ppm olarak saptanmıştır.

İlthagarun ve arkadaşlarının (1996) farklı yapıda floridli diş macunlarının oluşturdukları serbest flor iyon konsantrasyonunu değerlendirmek ve in vitro flor iyonu alımını incelemek amacıyla yürüttükleri çalışmada, mine örnekleri 1 saat boyunca diş macunu içeriğine maruz bırakılmış ve ardından asit biyopsi tekniği ile oluşturulan üç ayrı tabakada flor iyonu değerlerine bakılmıştır. Ortalama 2,85 µm, 3,31 µm ve 3,33 µm derinliklerde Maximum Tartar için elde edilen flor iyonu değerleri sırasıyla 3904±282 ppm, 2977±205 ppm ve 2790±186 ppm olarak saptanmışken, Colgate MFP₂ için bu değerler 5314±499 ppm, 3758±432 ppm ve 3224±238 ppm olarak elde edilmiştir.

Yapay çürüklü mine örneklerinde, başlangıç florid değerinin saptanması açısından 10 µm, 20 µm ve 30 µm derinliklerde elde edilen ortalama flor iyonu konsantrasyon değerleri sırasıyla 1149±7,4 µm/g, 909±5,2 µm/g ve 783±5,8 µm/g olarak bulunmuştur. Bu değerler, kontrol grubunda yer alan ortalama değerlerden daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık sergilememektedir.

Membransız ortamlarda pH-döngüsünden geçirilmiş yapay çürüklü mine örneklerinden elde edilen ortalama flor iyonu değerleri, standardize edilen

derinliklerde sırasıyla $1372 \pm 5,9$ $\mu\text{m/g}$, $1094 \pm 5,2$ $\mu\text{m/g}$ ve $985 \pm 6,4$ $\mu\text{m/g}$ olarak saptanmıştır. Bu değerler, kontrol grubunda yer alan ortalama değerlerden daha düşük olmakla birlikte istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık sergilememektedir.

Fluorid yüklü p(HEMA) membran sistemlerle aynı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş yapay çürüklü mine örneklerinden elde edilen ortalama flor iyonu değerleri, standardize edilen derinliklerde sırasıyla $2390 \pm 7,7$ $\mu\text{m/g}$, $2025 \pm 7,4$ $\mu\text{m/g}$ ve $1848 \pm 9,4$ $\mu\text{m/g}$ olarak saptanmıştır.

Yapay çürüklü mine örnekleri üzerinde dişlerin flor iyonu alımı ile ilgili olarak yürütülen çalışmalardan White ve Faller (1986), içeriğinde sodyumfluorid/profosfat bulunduran diş macunlarını NaF ve MFP içerikli diş macunları ve aynı oranda heriki bileşimide içeren diş macunu ve jellerle kıyaslamışlar ve lezyon gövdesinde saptanan değerleri sodyumfluorid/profosfat'lı diş macunları için 1311 ± 74 ppm, NaF'li diş macunu için 1367 ± 69 ppm, MNP'li diş macunu için 450 ± 30 ppm ve NaF ve MFP'ın herikisini de içeren dişmacunları için 956 ± 26 ppm, jeller için ise $705 \pm 0,19$ ppm olarak saptandığını bildirmişlerdir.

Topikal sodyumfluorid ve aminfluorur solusyonlarının uygulanmasını takiben sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinde flor iyonu alımını değerlendirdikleri çalışmalarında Chan ve arkadaşları (1991), örneklerin 5 μm ve 10 μm derinliklerinde elde ettikleri ortalama değerlerin yapay çürüklü mine örneklerinde NaF solusyonu için sırasıyla $1096 \pm 0,19$ ppm ve 1016 ± 469 ppm, Aminfluorid solusyonu için ise 4068 ± 1889 ppm ve 8698 ± 3821 ppm olduğunu bildirmişlerdir.

Yürüttüğümüz çalışmada, sağlam mineden farklı olarak yapay çürüklü mine örneklerinde membran sistemli ortamda yer alan örnekler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile membransız ortamda ve membranlı ortamda yer alan mine örneklerinden oluşan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte genel anlamda ele alındığında yüzey tabakadan derin kısımlara inildikçe, flor iyonu alım değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmektedir. Bu sonuç, yapay çürüklü mine örneklerinde florid birikiminin derin tabakalara doğru arttığını bildiren Mellberg ve Fletcher (1990) ile Larsen ve arkadaşlarının (1981) sonuçlarını destekler niteliktedir.

Yapay olarak oluşturulan çürük lezyonlarında doğ al mine çürüğünün yüzey tabakası oluşmamaktadır (Ekstrand ve ark., 1988, Theuns ve ark., 1983). Yapay çürük lezyonlarında yüzeyin yumuşak ve çözünmeye yatkın olmasından dolayı, tedaviler arasında uygulanan pH-siklus esnasında yüzeyde biriken florid komplekslerinin uzaklaşması, sağlam mineye oranla çok daha kolay olacaktır. Bu da, derin tabakalarda florid düzeyinin daha yüksek görünmesinin bir diğer nedeni olabilir. Nitekim Mellberg ve Fletcher (1990), yapay mine lezyonlarında yüzey tabakasının bulunmaması nedeniyle, APF'nin sağlam mineye oranla derin tabakalara çok daha fazla ve kolaylıkla sızabileceğini dolayısıyla, daha fazla florid birikimine neden olacağını bildirmişlerdir.

SEM ile yapılan değerlendirmelerde, sağlam mine yüzeyinde retsiuz çizgilerinin mine yüzeyine açıldıkları bölgeleri oluşturan ve küçük çatlak veya aralık şeklinde gözükten perikimatilerin yanısıra, Tomes pit yolları izlenmektedir. ten Cate tarafından önerilen demineralizasyon-remineralizasyon siklusunu uygulayarak yürüttüğümüz çalışmamızda, sağlam mine yüzeyinde genel bütünlüğün korunmasıyla birlikte, seyrekte olsa bazı bölgelerde perikimati sahalarında çökme izlenmiş, tomes pit yolları ve fokal çukurlarda düzensiz çözümler oluştuğu görülmüştür. Bu bulgu, ten Cate'in (1995) pH-siklusunda demineralizasyonun daha etken olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Mine yüzeyinde oluşan kristal yapıların morfolojik özellikleri yüzeye uygulanan florid ajanlarının kimyasal kompozisyonuyla ilişkili olarak değişebilmektedir (Gwinnet ve ark., 1972, Nelson ve ark., 1983, 1986, Crall ve ark., 1983). Bunlardan örneğin zirkonyumtetrafluorür mine yüzeyinde büyük, amorf globüller oluştururken, TiF_4 daha küçük granüllerden oluşan ve mine porlarını tamamen tıkayan bir yüzey görüntüsüne neden olmaktadır (Gwinnet ve ark., 1972, Büyükyılmaz ve ark., 1995).

Ta-F tedavisi sonrası mine yüzeyinde tek bir kristalden ziyade, iğ şeklindeki ince kristal demetlerin düzensiz olarak biraraya gelmesinden oluşan sütun tarzında yapıların forme olduğu gözlenmiştir (Yu ve ark., 1993, Doğruluk., 1998).

APF ve NaF tedavileri sonrası, mine yüzeyinde 0,02 - 0,2 μm kalınlığında ve 200 nm ile 3 μm arasında değişen çapta CaF_2 granüllerinden oluşan bir kristal örtünün, yüzeyi tamamen kapladığı belirtilmiştir (Nelson ve ark., 1983, 1984, Dijkman ve ark., 1982, Saxegaard ve Rolla.,1988, Tsuda ve ark.,1993).

Dushner ve arkadaşları (1997) tarafından yapılan ve NaF tedavisi sonrası farklı basınçlar altında kurutulmamış örneklerin SEM görüntülerini (SEM/EDX tekniği) ve konfokal laser scanning elektron mikroskobu (CLSM) değerlendirmelerini içeren incelemelerde, mine yüzeyinde CaF_2 benzeri yapılar izlenmemiş ve geleneksel SEM görüntülerinden elde edilen granüllerin birer artefakt olduğu ileri sürülmüş olsa da, geleneksel topikal fluorür uygulamaları sonrası mine yüzeyinde oluşan esas ürünün, CaF_2 'den oluşan granüller veya CaF_2 benzeri yapılar olduğu, günümüzde yapılan pek çok çalışma ile ortaya konmuştur (Nelson ve ark., 1983,1984, Saxegaard ve Rolla., 1988, Cruz ve Rolla .,1992, Cruz ve ark.,1993, Larsen ve ark.,1998). Bu granüllerin boyutu şekli ve oluşturduğu örtünün kalınlığı, uygulanan solusyonun türüne, pH'sına, konsantrasyonuna ve uygulama süresine bağlı olarak değişmektedir (Crall ve ark., 1983, Nelson ve ark., 1983,1984, Saxegaard ve Rolla 1988, Ogaard 1990, Christoffersen ve ark.,1995).

Mine yüzeyinde forme olan CaF_2 tabakası, minenin yüzey özelliklerine bağlı olarak hem mine prizmalarının üzerini örtmekte, hem de mine prizmalarının arasına girebilmektedir (Dijkman ve ark., 1982a, Nelson ve ark., 1983, 1984, Saxegaard ve Rolla., 1988, Tsuda ve ark., 1993).

Çalışmamızda, 20 mg/g fluor iyonu yüklü membran sistemlerden 1 ay boyunca, hemen hemen aynı değerde salınan fluor iyonu tedavisinden sonra hem sağlam, hem de yapay çürüklü mine örnekleri üzerinde globüler yapılardan ziyade, iğ şeklinde kristallerden oluşan bir tabakanın mineyi tamamen örttüğü gözlenmiştir. Bu oluşumun yapay çürüklü mine örnekleri üzerinde daha belirgin ve yoğun kristal demetleri şeklinde görülmesi, klinik uygulamalarda oluşturulmaya çalışılan remineralizasyon prosesine ışık tutması açısından önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Fluor iyonunun, uzun süre mine örnekleriyle aynı ortamda ve belli bir konsantrasyonda bulunması nedeniyle, mine yüzeyindeki kristal yapıları organize ederek yeni bir yapı sergileyebileceği ve iç şeklindeki görüntülerin oluşmasına yol açabileceği düşünülmektedir.



SONUÇ

Çalışmamızda, ağız ortamına uzun süreli ve kontrollü fluor iyonu salım yapan sistemlerin olumlu klinik özellikleri göz önünde bulundurularak, belli bir sürede ve hemen hemen sabit oranlarda fluor iyonu salım yapan membran sistemler hazırlanmaya çalışılmıştır. Bu amaçla, florid taşıyıcı polimer olarak iki farklı yapı üzerinde durulmuştur. Bu yapılar p(HEMA) (polihidroksietilmetakrilat) ve p(HEMA)/p(HB)(hidroksietilmetakrilat/polihidroksibuturat)'dır.

Çalışmamızın birinci bölümünde, fotopolimerizasyon yöntemiyle hazırlanan polimembranlar karakterize edilmiştir. Bunun için normal ve florid yüklü membranların yüzey temas açıları ölçülmüş, şişme oranları belirlenmiş ve yüzey/kesit görüntüleri taramalı elektron mikrobi (SEM) ile incelenmiştir. İkinci grup deneylerde, fluor iyonu salım çalışmaları in vitro olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, yapay tükürük ortamında her iki yapıdan fluor iyonu salım miktarları değerlendirilmiş ve ortam pH'ının ve sıcaklığın, polimerik yapıdan salınan fluor iyonu salım hızına etkisi incelenmiştir. Üçüncü grup deneylerde ise, sağlam ve yapay çürüklü dişler ele alınmış ve sürekli-dolaşım yapan ve ağız ortamını taklit eden bir düzeneğe, yaklaşık 30 gün sürdürülen pH-döngüsü işlemi uygulanmıştır. Çalışma sonunda, sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinde oluşan gözenek derinlikleri hesaplanmış ve fluor iyonu alım değerleri belirlenmiştir. Ayrıca bundan başka, bu grupta kullanılan sağlam ve yapay çürüklü dişlerin normal yüzey yapıları ve fluor iyonu salımı sonrasındaki yüzey yapıları taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir.

Çalışmamız sırasında yapılan yüzey temas ölçümü sonrasında, hazırlanan polimerik membranlardan elde edilen değerler 45,3°-54,8° arasında değişme göstermiştir. Membranların şişme davranışlarından elde edilen değerlerde ise en yüksek şişme oranı p(HEMA) membranlarda görülmüştür (% 58,5). P(HEMA)/p(HB) membranlarda ise bu değer % 23,2 civarındadır. Bundan başka ayrıca florid yüklü p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranlarda yapıya florid yüklenmesinin dinamik şişme oranlarını azalttığı tespit edilmiştir. Bu membranlar için saptanan değerler sırasıyla % 17,8 ve % 11,2'dir.

p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HEMA) membranların SEM görüntülerinde polimerik yapıların gözenekli bir görünüme sahip ve gözenek dağılımının homojen bir yapı sergilediği izlenmiştir. Bununla birlikte p(HEMA)/p(HB) membranların yüzey kesit ve SEM görüntülerinde florür iyonunun dışarıya doğru difüze olmasını kontrol eden p(HB) tabakası açık şekilde görülmektedir. Hazırlanması yönünden çalışmamızın en orijinal bölümünü oluşturan bu tabakada, NaF partiküllerinin homojen şekilde dağıldığı izlenmektedir.

Çalışmamızın ikinci kısmında, membran sistemlerin in vitro florür iyonu salım deneyleri yapılmıştır. Bunun için ilk önce ağız ortamını taklit eden bir düzenek hazırlanmıştır. Peristaltik bir pompa yardımı ile 0,75 ml/dk hızında yapay tükürüğün (pH=6) geçirildiği bir ortama (6,6 mg/g, 13,4 mg/g ve 20 mg/g) gibi farklı oranlarda florid yükleme yapılmış membranlar konularak, yükleme oranlarının florür iyonu salımı üzerine etkisi incelenmiştir. Daha sonra aynı düzenek üzerinde, 20mg/g NaF yükleme yapılmış p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranlarda ortam pH'ın ve sıcaklığının florür iyonu salımı üzerine etkisi araştırılmıştır.

Toplam 30 gün sürdürülen florür iyonu salım deneylerinde, salım türünün difüzyon kontrolü olduğu ve polimerik yapılardan florür iyonu salımının günde 0,15-0,7 mg/g civarında değiştiği tespit edilmiştir. Çalışma süresi boyunca salınan florür iyonu miktarı, en düşük yükleme oranına sahip (6,6 mg/g) membran sistemlerde p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranlar için sırası ile % 75 ve % 66 olarak tespit edilirken, en yüksek florid yükleme oranına sahip polimerik sistemlerde (20 mg/g) p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranlar için % 85 ve % 80,4 olarak saptanmıştır.

pH'ın üç farklı (4,5-6 ve 7,4 gibi) değerlerde olduğu koşullarda yürütülen çalışmamızda, ortam pH'ının florür iyonu salımına etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte en düşük salım oranı pH= 4,5 olduğunda elde edilirken, en yüksek salım oranına pH= 7,4 değerinde ulaşılmıştır.

Çalışmamızda, iyon salımında etkili bir diğer parametre olan sıcaklığın polimerik membranlardan florür iyonu salımına etkisini belirlemek amacı ile iki farklı sıcaklık değeri kullanılmış ve elde edilen sonuçlar, sıcaklığın artması ile polimerik

sistemlerden fluor iyonu salımının arttığını göstermiştir. 25° C'de p(HEMA) membranlarda salım % 95, 37° C'de bu oran % 98 olmuştur. p(HEMA)/p(HB) membranlarda ise 25° C'de salım oranı % 85 iken, 37° C'de bu oran % 93'e yükselmiştir.

Çalışmamızın üçüncü grup deneylerinde, sağlam yirmi yaş dişlerinden hazırlanan 80 adet mine örneği kullanılmıştır. Mine örneklerinin 40 tanesi yapay çürük oluşumunu sağlamak üzere 2 hafta demineralize edici solüsyonda bekletilmiştir. Daha sonra sağlam ve yapay çürüklü mine örnekleri ayrı ayrı ele alınarak, ağız ortamını taklit eden düzeneğe yerleştirilmiş ve 0,75 ml/dk hızında de ve remineralizasyon döngüsünden geçirilmiştir. Membranlı ve membransız rezervuar ortamlarına konularak düzeneğe yerleştirilen membranlarda pH-döngüsü, toplam 30 gün devam etmiştir. Deney sonunda mine örnekleri fluor iyonu alımı yönünden değerlendirilmiştir. Fluor iyonu analizinde arka arkaya üç mine tabakası çözülmüş, ele alınan standart derinliklerde (10, 20 ve 30 µm) fluor iyonu tayini yapılmıştır. Sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinden oluşan gruplarda, mine fluor iyonu alımı açısından farkın istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Varyans Analizi (ANOVA) ve Multiple Duncan testi kullanılmıştır. Çalışmamızın sonucunda sağlam dişlerde kontrol grubunu oluşturan mine örnekleri ile membransız ve membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş grupları oluşturan mine örnekleri fluor iyonu değerleri yönünden karşılaştırıldığında, tüm gruplarda yüzeysel tabakadan derin tabakalara doğru inildikçe kayda değer bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş mine örneklerinden oluşan grupta, her üç tabakada saptanan fluor iyonu değerleri sırası ile 180,5±7,4 ppm(µg/mg)-1526±6,7 ppm(µg/mg) ve 1396±41 ppm(µg/mg) olarak tespit edilmiştir. Membransız ortamda pH-döngüsünden geçirilen sağlam mine örneklerinde bu değerler, her üç tabaka için sırasıyla 135±4,2 ppm(µg/mg), 1142±3,5 ppm(µg/mg) ve 1050±4,9 ppm(µg/mg) olarak saptanmıştır. Kontrol olarak seçilen ve sağlam mine örneklerinde başlangıç fluor iyonu değerlerini saptamak amacıyla kullanılan grupta ise bu değerler yine üç tabaka için sırasıyla 1248±7,9 ppm(µg/mg), 964±2,7 ppm(µg/mg) ve 828±3,7 ppm(µg/mg) olarak tespit edilmiştir.

Yapay çürüklü mine örneklerinde de kontrol grubunu oluşturan mine örnekleri ile membransız ve membranlı ortamda pH-siklusundan geçirilmiş gruplar ele alınmış, saptanan flor iyonu değerleri bakımından karşılaştırma yapıldığında elde edilen değerlerin, tüm gruplarda yüzeysel tabakadan derin tabakalara doğru azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş mine örneklerinden oluşan grupta, her üç tabakadan saptanan flor iyonu değerleri sırası ile 2390 ± 77 ppm($\mu\text{g/g}$), $2026 \pm 7,4$ ppm($\mu\text{g/g}$) ve $1848 \pm 9,4$ ppm($\mu\text{g/g}$) olarak tespit edilmiştir. Membransız pH-döngüsünden geçirilen yapay çürüklü mine örneklerinde bu değerler, her üç tabaka için sırasıyla $1372 \pm 5,9$ ppm($\mu\text{g/g}$), $1094 \pm 5,3$ ppm($\mu\text{g/g}$) ve $985 \pm 6,4$ ppm($\mu\text{g/g}$) olarak saptanmıştır. Kontrol olarak seçilen ve yapay çürüklü mine örneklerinde başlangıç flor iyonu değerleri saptamak amacıyla kullanılan grupta ise bu değerler $1149 \pm 7,4$ ppm($\mu\text{g/g}$), $909 \pm 8,8$ ppm($\mu\text{g/g}$) ve $783 \pm 5,8$ ppm($\mu\text{g/g}$) olarak tespit edilmiştir. Minenin çözülmesi esnasında kontrol ve tedavi gruplarının flor iyonu değerlerinin belirli derinliklere orantılanması için $\text{Log}_e F = a + b \text{Log}_e$ (mine kütlesi) denklemi kullanılmıştır. Bu denkleme göre ard arda üç kez asitle yapılan dağlama sonrası, sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinde ortaya çıkan derinlik ile mine örneklerinin flor iyonu alım değerleri karşılaştırılmıştır.

Yapılan değerlendirmeler sonucu, yapay çürüklü mine örneklerinden elde edilen flor iyonu alım değerleri, sağlam mine örneklerine kıyasla, daha yüksek değerlerde elde edilmiştir.

Çalışmamızda 20 mg/g NaF yüklü membran sistemlerden bir ay boyunca hemen hemen aynı değerlerde salınan flor iyonu tedavisinden sonra hem sağlam hem de yapay çürüklü mine örnekleri yüzeyinde iç şeklinde kristallerden oluşmuş bir tabakanın mineyi tamamen örttüğü gözlenmiştir. Bu yapının yapay çürüklü mine örnekleri üzerinde daha bariz ve yoğun kristal demetleri şeklinde görülmesi çürük profilaksisi açısından önemli bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Çok büyük büyütmelelerde ele aldığımız SEM görüntülerinde gözlenen iç şeklindeki çubuğumsu şekiller, minenin yapısında bulunan kristallerin görünümü tarzında yorumlanabilir.

ÖZET

Yavaş Salım Yapan Fluor Sistemlerin Etkilerinin Değerlendirmesi

Sunulan çalışmada, ağız içinde uzun süreli ve kontrollü flor iyonu salım yapan sistemlerin olumlu klinik özellikleri gözönünde bulundurularak, kontrollü salım yapan bir membran sistemin hazırlanması amaçlanmıştır. Fluorid taşıyıcı sistemler olarak 2 farklı yapı üzerinde durulmuştur. Bu yapılar p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB)'dir.

Çalışmamızın birinci bölümünde, fotopolimerizasyon yöntemiyle hazırlanan polimembranlar karakterize edilmiştir. Bu amaçla, normal ve flor iyonu yüklü membranların yüzey temas açıları ölçülmüş, şişme oranları belirlenmiş ve yüzey/kesit görüntüleri taramalı elektron mikrobi (SEM) ile incelenmiştir. İkinci grup deneylerde, flor iyonu salım çalışmaları in vitro olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada yapay tükürük ortamında, her iki yapıdan flor iyonu salım miktarları değerlendirilmiş ve ortam pH'nın ve sıcaklığın, polimerik yapıdan salınan flor iyonu salım hızına etkisi incelenmiştir. Üçüncü grup deneylerde ise sağlam ve yapay çürüklü dişler ele alınmış ve sürekli dolaşım yapan ve ağız ortamını taklit eden bir düzenekte yaklaşık 30 gün sürdürülen pH-döngüsü işlemi uygulanmıştır. Çalışma sonunda sağlam ve yapay çürüklü mine örneklerinde oluşan gözenek derinlikleri hesaplanmış ve flor iyonu alım değerleri belirlenmiştir. Ayrıca bundan başka, bu grupta kullanılan sağlam ve yapay çürüklü dişlerin normal yüzey yapıları ve flor iyonu salımı sonrasındaki yüzey yapıları taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir.

Çalışmamız sırasında yapılan yüzey temas ölçümü sonrasında hazırlanan polimerik membranların 45,3° - 54,8° arasında değişen açılar gösterdiği tespit edilmiştir. Membranların şişme davranışından elde edilen değerlerde ise en yüksek şişme oranı p(HEMA) membranlarda görülürken (% 58,5), p(HEMA)/p(HB) membranlarda bu değer % 23,2 civarında olmuştur. Bundan başka ayrıca, florid yüklü p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranlarda yapıya florid yüklenmesinin dinamik şişme oranlarını azalttığı tespit edilmiştir. Bu membranlar için saptanan değerler sırasıyla % 17,8 ve % 11,2'dir.

p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranların SEM görüntülerinde polimerik yapıların gözenekli bir görünüme sahip olduğu ve gözenek dağılımının homojen bir yapı sergilediği izlenmiştir. Bununla birlikte p(HEMA)/p(HB) membranların yüzey ve kesit SEM görüntülerinde flor iyonunun dışarıya doğru difüze olmasını kontrol eden p(HB) tabakası açık şekilde görülmektedir. Hazırlanması yönünden çalışmamızın en orijinal bölümünü oluşturan bu tabakada NaF partiküllerinin homojen şekilde dağıldığı izlenmektedir.

Çalışmamızın ikinci kısmında, membran sistemlerin in vitro flor iyonu salım deneyleri yapılmıştır. Bunun için ilk önce ağız ortamını taklit eden bir düzenek hazırlanmıştır. Peristaltik bir pompa yardımı ile 0,75 ml/dk hızında yapay tükürüğün (pH:6) geçirildiği bir ortamda (6,6 mg/g, 13,4 mg/g ve 20 mg/g) gibi farklı florid yüklemesi yapılmış membranların flor iyonu salımı üzerine pH'nın ve sıcaklığın etkisi araştırılmıştır.

Toplam 30 gün sürdürülen iyon salım deneylerinde salım türünün difüzyon kontrolü olduğu ve polimerik yapılardan flor iyonu salımının, günde 0,15-0,7 mg/g civarında değiştiği tespit edilmiştir. Çalışma süresi boyunca salınan flor iyonu miktarı, en düşük yükleme oranına sahip (6,6 mg/g) membran sistemlerde p(HEMA) ve p(HEMA)/p(HB) membranlar için sırası ile % 75 ve % 66 olarak tespit edilirken, en yüksek florid yükleme oranına sahip polimerik sistemlerde (20 mg/g) aynı membranlar için sırasıyla % 85 ve % 80,4 olarak saptanmıştır.

pH'nın üç farklı değerde (4,5-6 ve 7,4 gibi) olduğu koşullarda yürütülen çalışmamızda, ortam pH'nın flor iyonu salımına etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte en düşük salım oranı pH:4,5'de elde edilirken, en yüksek salım oranına pH:7,4 değerinde ulaşılmıştır.

Çalışmamızda flor iyonu salımına etkili bir diğer parametre olan sıcaklığın polimerik membranlardan iyon salımına etkisini belirlemek amacı ile, iki farklı sıcaklık değeri kullanılmış ve elde edilen sonuçlar, sıcaklığın artması ile polimerik sistemlerden flor iyonu salımının arttığını göstermiştir. 25° C'de p(HEMA) membranlarda salım % 95, 37° C'de bu oran % 98 olmuştur. p(HEMA)/p(HB) membranlarda ise 25° C'de salım oranı % 85 iken, 37° C'de bu oran % 93'e yükselmiştir.

Çalışmamızın üçüncü grup deneylerinde, sağlam yirmi yaş dişlerinden hazırlanan 80 adet mine örneği kullanılmıştır. Örneklerin 40 tanesi 2 hafta demineralize edici solüsyonda bekletilmiş ve yapay çürük oluşumu sağlanmıştır. Daha sonra sağlam ve yapay çürüklü mine örnekleri ayrı ayrı ele alınmak üzere, ağız ortamını taklit eden düzeneğe yerleştirilmiş ve 0,75 ml/dk hızında de ve

remineralizasyon döngüsünden geçirilmiştir. Membranlarla birlikte düzeneğe yerleştirilen mine örneklerinde pH siklusu, toplam 30 gün sürdürülmüştür. Deney sonunda mine örnekleri flor iyonu alımı yönünden değerlendirilmiştir. Bunun için arka arkaya üç kez mine tabakası çözülerek, standart derinliklerde (10µm, 20µm ve 30 µm) flor iyonu tayini yapılmıştır. Sağlam ve yapay çürüklü mine örnekleri arasında istatistiksel yönden karşılaştırma yapıldığında Varyans analizi ve Multible Duncan Testi kullanılmıştır.

Çalışmamızın sonunda sağlam ve yapay çürüklü dişlerde kontrol grubunu oluşturan mine örnekleri ile membransız ve membranlı ortamda pH-döngüsünden geçirilmiş grupları oluşturan mine örnekleri, flor iyonu alım değerleri yönünden karşılaştırılmış ve tüm gruplarda yüzeysel tabakadan, derin tabakalara doğru inildikçe kayda değer bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Key word: Flor iyonu, minenin flor iyonu alımı, polimerik membranlar, yapay çürük oluşturulması.

SUMMARY

The Assessment of Intraoral Fluoride Releasing Systems

In the presented study, clinical properties of an intraoral controlled release fluoride delivery systems was considered and the preparation of controlled release membrane system was aimed. As a fluoride carrier, two different systems were examined: polyhydroxyethyl methacrylate (pHEMA) and polyhydroxyethylmethacrylate/polyhydroxybutyrate (pHEMA/pHB) composite systems.

In the first part of the study, the characterization of the membranes prepared with the photopolymerization method was performed. For this purpose, contact angles and swelling ratios of fluoride loaded membranes were determined. The surface morphology of the microporous membranes was examined by using scanning electron microscope (SEM). In the second group of experiments, in vitro fluor ion release studies were carried out. In an artificial saliva medium, the amount of released fluor ion was measured and effect of medium pH and temperature was investigated. In the third group of experiments, in a continuously circulated experimental set up, that mimics the intraoral medium, the sound and artificial caries lesion bearing teeth were placed circulating pH solution for 30 days. At the end of the study the pore depths formed in the sound and artificial caries lesion bearing enamel samples were calculated and fluor ion uptake values were determined. Also, the normal surface structures of the sound and artificial caries lesion bearing teeth were examined by SEM before and after fluor ion release.

Contact angle values were found to be varied between 45.3° and 54.8° for the polymeric membranes. Swelling behavior of membranes was investigated and highest swelling ratio was observed for the p(HEMA) membranes (58.5%). For the p(HEMA)/p(HB) membranes, this value was found to be about 23.8 %. The fluoride loading onto membranes was decreased the dynamic swelling ratios. Swelling ratio of fluoride loaded membranes was found as 17.8 % and 11.2 % for the p(HEMA) and p(HEMA)/p(HB) membranes respectively.

SEM micrographs of p(HEMA) and p(HEMA)/p(HB) membranes showed that the membrane exhibited a homogeneous and highly open pore structure. In addition, from the surface and cross-sectional micrographs of p(HEMA)/p(HB) membranes, the p(HB) layer that controls the fluor ion diffusion was seen clearly. The preparation of p(HB) layer constitutes the most original part of our study with regard to the preparation method. It is observed that the NaF particles diffuse homogeneously in this polymeric layer.

In the second part of the study, fluor ion release experiments of membranes system were carried out with in vitro conditions. For this purpose, an experimental set up that mimics the intraoral medium was prepared. The effect of pH and temperature on the fluor ion release of different amounts of fluoride loaded membranes (6.6 mg/g, 13.4 mg/g and 20 mg/g) in the artificial saliva medium (pH:6.0) at a flow rate of 0.75 ml/min was investigated.

In the fluor ion release experiments continued for 30 days, it has been found that the release type was diffusion controlled and the fluor ion delivery from polymeric membranes was found to be varied between 0.3-0.7 mg/g. During the study, while the total amount of fluor ion released was found to be 75 % and 66% for the lowest amount of fluoride loaded (0.6 mg/g) p(HEMA) and p(HEMA)/p(HB) membranes, this values were found to be 85 % and 80.4 % for the highest amount of fluoride loaded (20 mg/g) p(HEMA) and p(HEMA)/p(HB) membranes respectively.

Effect of the medium pH on fluor ion release was investigated in three different pH values (4.5, 6.0 and 7.4) and it was shown that the medium pH has no considerable effect on fluor ion release. However, the lowest delivery ratio was obtained at pH:4.5, the highest delivery ratio was obtained at pH:7.4. In our study, to observe the effect of temperature on fluor ion release, the experiments were carried out in two different temperatures. The results have showed that fluor ion release from polymeric membranes was increased with temperature. At 25°C , the fluor ion release for p(HEMA) membrane was found to be 95% and at 37°C , this ratio was found to be 98%. For the p(HEMA)/p(HB) membranes these values were 85% and 93% for 25°C and 37°C respectively.

In the third group of experiments, 80 pieces of enamel samples were used. 40 pieces of these samples were placed in demineralization solution for 2 weeks to make an artificial caries lesion. Then, the sound and artificial caries lesion bearing enamel samples were taken separately and placed in an experimental set up that mimics the intraoral medium under the demineralization and remineralization cycles at a flow rate of 0.75 ml/min. pH cycle was continued for 30 days in a reservoir medium with and without fluoride loaded membranes. At the end of the experiment, the enamel samples were

assessmented for the fluor ion intake. For the analysis of fluor ion, enamel layer was dissolved sequentially at standard depths (10 μm , 20 μm and 30 μm) and fluor ion amount was determined. The sound and artificial caries lesion bearing teeth samples were compared statistically by using Variance Analysis (ANOVA) and Multiple Duncan Test.

At the end of our study, as a comparison for the fluor ion values, between the control group and the enamel samples exposed to pH cycling in without membraned and with membraned environment, in all groups, the decrease in the fluor ion values was observed through surface to deeper layers.

Key word: Artificial Caries Formation, Enamel Fluoride Uptake, Fluoride, Polymeric Membranes, SEM.

KAYNAKLAR

Abrahams, L. J. M., Yonese, W. I., Higuchi, J. L., Fox, G. T. (1980): In vivo remineralization using a sustained topical fluoride delivery system. *J. Dent. Res.*, 59: 583-587.

Acuna, V., Von Beetzen, M., Caracatsanis, Sundström, F. (1990): In Vitro Fluoride Uptake By Enamel Dentin. *Acta Odontol Scand.*, 48: 89-92.

Adair, S. M., Whitford, G. M., Hanes, M. C. (1993): Effect of artificial saliva and calcium on fluoride output of controlled-release device. *Caries Res.* 28: 28-34.

Adair, S. M., Whitford, G. M., Hanes, M. C. (1994): In vitro effect of human saliva on the output of fluoride from controlled-release devices. *Pediatr. Dent.* 16: 410-412.

Adderly, E., Mirth, D. B., Cannif, E. T., Eodpp, S. H. L. (1985): Intremittent use of intraoral fluoride releasing device and caries in rats. *J. Dent. Res.*, 63: 250 (Abstract: 676).

Addy, M., Jenkins, S., Newcombe, R. (1989): Studies on the effect of toothpaste rises on plaque regrowth. *J. Clin. Periodontol.*, 16: 380-384.

Akkaya, S., Üner, O., Alaçam, A., Değim, T. (1996): Enamel fluoride levels after orthodontic band cementation with glass ionomer cement. *European J. Orthodont.*, 18: 81-87.

Alaçam, A., Ulusu, T., Bodur, H., Öztaş, N., Ören, M., C. (1996). Salivary and urinary fluoride levels after 1 month use of fluoride releasing removable appliances. *Caries Res.*, 30: 200-203.

Almqvist, H., Lagerlöf, F. (1993): Influence of constant fluoride levels in solution on root hard tissue de-and remineralization measured by I absorptiometry. *Caries Res.*, 27: 100-105.

Altay, N. (1995): Fluorür içeren bir pit ve fissür örtücünün fluor salımının in vitro incelenmesi. *H. Ü. Diş Hek. Fak. Derg.*, 19: 98-100.

Alvarez, A. N., Burgess, J. O., Chan, D. C. N. (1994): Short term fluoride release of six glass ionomers recharged, coated and abraded. *J. Dent. Res.*, 73: 134 (Abstrac No:259).

Anderson, J. M. , Kim, S. W. (1984): Recent advances in drug delivery systems. Plenum Press. Newyork.

Ansel, H.C., Popovich, N.G. (1990): Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems 5th Ed. Philadelphia: Lea Ve Febiger, Pp. 183-191. Bak; Rawls, R. H. (1991): Preventive dental materials: Sustained delivery of fluoride and other therapeutic agents. Adv. Dent. Res., 5: 50-55.

Arends, J., Christoffersen, J. (1990): Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. J Dent. Res., 69: 601-605.

Arends, J., van der Zee, Y. (1990): Fluoride uptake in bovine enamel and dentin from a fluoride-releasing composite resin. Quint. Inter., 21: 541-544.

Arends, J., Schuthof, J., Jongebloed, W. G. (1980): Lesion depth and microhardness indentations on artificial white spot lesions. Caries Res., 14: 190-195.

Arends, J., Ruben, J., Dijkman, A. G. (1990): Effect of fluoride release from a fluoride-containing composite resin on secondary caries an in vitro study. Quint. Inter., 21: 671-674.

Arends, J., Christoffsen, J., Rubon, J., Jongebloed, W.L. (1989): Remineralization of bovine dentine in vitro. Caries Res., 23: 309-314.

Barbakow, F., Imfeld, T., Lutz, F. (1991): Enamel remineralization; how to explain it to patients. Quint. Inter., 22: 341-347.

Barsboom, P. C. F., Mei, H. C., Arend, J. (1985): Enamel lesion formation with and without 0.12 ppm F in solution. Caries Res., 19: 396-402.

Benediktsson, S. , Rebel, D. , H., Bradley, F. L., Swtizer, P. (1982): The effect of contact time of acidulated phosphate fluoride on fluoride concentration in human enamel. Arch. Oral Biol., 27: 567-572.

Benelli, E. M., Serra, M. C., Rodrigues, A. L., Curry, J. A. (1993): In situ anticariogenic potential of glass ionomer cement. Caries Res., 27: 280-284.

Billings, R. J., Adair, S. M., Shields, C. R., Moss, M. E. (1998): Clinical evaluation of new designs for intraoral fluoride releasing systems. Pediat. Dent., 20: 17-24.

Blake-Haskins, J. C., Melberg, J. R., Synder, C. (1992): Effect of calcium in model plaque on the anticaries activity of fluoride in vitro. J. Dent. Res., 71: 1482-1486.

Bottenberg, P., Cleymeel, R. Muynch, C. D., Reman, D., Coomans, D., Slop, J. D. (1992): Comparison of salivary fluoride concentrations after administration of a bioadhesive slow-release tablet and a conventional fluoride tablet. *J. Pharm. Pharmacol.*, 44: 684-686.

Bottenberg, P., Cleymeel, R. Muynch, C. D., Reman, J. P., Coomans, D., Michotte, Y., Slop, J. D. (1991): Development and testing of bioadhesive, fluoride containing slow release tablets for oral use. *J. Pharmacol.*, 43: 457-64.

Bowden, G. H. W. (1990): Effect of fluoride on the ecology of dental plaque. *J. Dent. Res.*, 69 (Spec Iss): 653-659.

Brudevold, F., Mc Cann, H. G., Gron, P. (1968): An enamel biopsy method for determination of fluoride in human teeth. *Archs Oral Biol.*, 13: 877-885.

Bruun, C., Givskov, H. (1991): Formation of CaF_2 on sound enamel and in caries like enamel lesions after different forms of fluoride applications in vitro. *Caries Res.*, 25: 96-100.

Bruun, G., Givskov, H. (1993): Calcium fluoride formation in enamel from semi or low concentrated F agents in vitro. *Caries Res.*, 27: 96-99.

Bruun, C., Theylstrup, A., Uribe, E. (1983): Loosely bound fluoride extracted natural carious lesions after topical application of APF in vitro. *Caries Res.*, 17: 458-460.

Bruun, C., Givskov, H., Thylstrup, A. (1984): Whole saliva fluoride after tooth brushing with NaF and MFP dentifrices with different F concentrations. *Caries Res.*, 18: 282-288.

Büyükyılmaz, T., Ogaard, B., Dahm, S. (1995): The effect on the tensile bond strength of orthodontic brackets of titanium tetrafluoride (TiF_4) application after acid etching. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, 108: 256-261.

Bynum, M., Donly, K. J. (1994): Caries inhibition of to light cured glass ionomer restorative materials. *J. Dent. Res.*, 73: 417 (Abst. No. 2522).

Capilouto, M. L., Paola, P. F., Gron, P. (1990): In vivo study of slow release fluoride resin and enamel uptake. *Caries Res.*, 24: 441-445.

Chan J. C. Y., Hill, F. J., Newman, H. N. (1991): Uptake of fluoride by sound and artificially carious enamel in vitro following application of topical sodium and amine fluorides. *J. Dent.*, 19: 110-115.

Christoffersen, J., Christoffersen, M. R., Arends, J., Leonardsen, E. S. (1995): Formation of phosphate-containing calcium fluoride at the expense of enamel, hydroxyapatite and fluorapatite. *Caries Res.*, 29: 223-230.

Cain, C. L., Corpron, R. E., Fee, D. S., Strochan, D. S., Kowalski C. J. (1994): Dose related remineralization using intraoral fluoride releasing device in situ. *Caries Res.*, 28: 284-290.

Chow, L. C., Takagi, S. (1991): Deposition of fluoride on tooth surfaces by a two- solution mouthrinse in vitro. *Caries Res.*, 25: 397-401.

Chow, L. C., Beaudreau, G. M., Brown, W. E. (1985): Enamel fluoride profile construction from biopsy data. *Caries Res.*, 19: 103-112.

Chow, L. C., Takagi, S., Shih, S. (1992): Effect of a two-solution fluoride mouthrinse on remineralization of enamel lesion in vitro. *J. Dent. Res.*, 71: 443-447.

Christensen, G. J. (1997): Compomers, resin-reinforced glass ionomers. *J.A.D.A.*, 128: 479-480.

Christoffersen, J., Christoffersen, M. R., Kibailczyc, W. (1988): Kinetics of dissolution and growth of calcium fluoride and effect of phosphate. *Acta Odontol. Scand.*, 46: 325-336.

Clarkson, B. H., Wefel, J. S., Feagin, F. F. (1986): Fluoride distribution in enamel after in vitro caries-like lesion formation. *J. Dent. Res.*, 65: 963-966.

Corpron, R. E., Clark, J. W., Tsai, A., More, F. G., Daniel, F. M. (1986): Intraoral effects of a fluoride-releasing device on acid-softened enamel. *J.A.D.A.*, 113: 383-388.

Corpron, R. E., More, F. G., Beltran, E. D., Clark J. W., Kowalski, C. J. (1991): In vivo fluoride uptake of human root lesions using a fluoride releasing devices. *Caries Res.*, 25: 158-160.

Cowsar, R., Tarwater, O. R., Tenavary, A.C. (1976): Controlled release of fluoride from hydrogels for dental applications. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.* 31: 180-197.

Crall, J. J., Wefel, J. S., Clakson, B. H., Silverstone, L. M., Wei, S. H. Y. (1983): SEM and electron microscope analysis of enamel treated with two-step topical fluorides in vitro. *Caries Res.* 17: 481-489.

Cruz, R., Rolla, G. (1992): The effect of time exposure on fluoride uptake by human enamel from acidulated fluoride solutions in vitro. *Acta Odontol. Scand.* 50: 50-56.

Cruz, R., Peter, M. N., Ögaard, B., Valderhaug, J. (1992): Fluoride acquisition on and in fluorotic human enamel after topical application in vitro. *Scand. J. Dent. Res.*, 101: 5-8.

Çelikkaya, E., (1995): PDLLA and PDLLA/PEG homo and copolymeric microspheres as drug carries. H. Ü. Fen Bilimleri Ens. Kimya Müh. A.B.D. Doktora Tezi.

Damato, F.A., Stephan, K.W. (1994): Demonstration of a fluoride dose response with an in situ single-section dental caries model. *Caries Res.*, 28:277-283.

Damato, F.A., Strong, R., Stephen, K.W. (1990): Effect of fluoride concentration on remineralization of carious enamel: an in vitro pH-cycling study. *Caries Res.*, 24: 174-180.

Daniel, F., M. (1986): Intraoral effect of a fluoride-releasing device on acid-softened enamel. *J.A.D.A.* 113: 383-388.

Dawes, C., ten Cate, J. M. (1990): International symposium of fluoride mechanisms of action and recommendations for use. *J. Dent. Res.*, 69 (Spec. Iss.): 505.

Davidson, W., Kula, K., Parker, E., Kula, T. (1985): Durability of intra-oral fluoride releasing device in a clinical trial. *J Dent. Res.* 64: 319 (Abst. 1299).

Davis, S. S., Illum, L., Mc Vie, J. G., Tomlinson, E. (1987): Microspheres and drug therapy. Elsevier Sci. Publ., Amsterdam.

Dawes, C., Weatherel, J. A. (1990): Kinetic of fluoride in the oral fluids. *J. Dent. Res.*, 69: 638-644.

De Los Santos, R., Lin, Y., T., Corpron, R.E., Beltran, E.D. Strachan, D., S., Landry, P., A. (1994). In situ remineralization of Root surface lesions using a fluoride chewing gum or fluoride releasing device. *Caries Res.*, 28; 441-446.

De Schepper, E. J., Berry, E. A., Calleteau J. G., Tate, W. H. (1991): A comparative study of fluoride release from glass ionomer cement. *Quint. Int.*, 22: 215-220.

Denizli, A. (1992): Hemoperfüzyon için spesifik sorbentler. H. Ü. Fen Bilimleri Ens., Kimya Müh. A. B. D., Doktora Tezi.

Denizli, K. A. (1999): İyonlaştırıcı ışınlarla ışınlanmış polikarbonatın biyo uyumluluğu. H. Ü. Fen Bilimleri Ens., Kimya Müh. A. B. D., Doktora Tezi.

Derand, T., Johansson, B. (1985): Corrosion of non-gamma amalgams. Scand. J. Dent., 93: 96-104.

Dewald, J.P. (1997): The use of extracted teeth for in vitro bonding studies*, A review of infection control consideration. Dent. Mater., 13:74-81.

Dijkman, G. E., Arends, J. (1992): Secondary caries in situ around fluoride releasing light curing composite; a quantitative model investigation on four materials with fluoride content between 0 and 26 vol %. Caries Res., 26: 351-357.

Dijkman, A.G., Tak, J., Arends, J. (1982a): Fluoride deposited by topical application in enamel. Caries Res., 16: 147-155.

Dijkman, A.G., Tak, J., Arends, J. (1982b): Comparison of fluoride uptake by human enamel from acidulated phosphate fluoride gels with different fluoride concentrations. Caries Res., 16:197-200.

Dijkman, A. G., Boer, P., Arends, L. (1983a): In vivo investigation on human enamel after topical applications. Caries Res. 17: 392-402.

Dijkman, G., De Vries, J. Arends, J. (1992): Effect of glutaraldehyde on secondary caries. Caries Res., 26: 293-298.

Dijkman, G., Tak, J., Jangebloed, W. L., Arends, L. (1983b): Influence of HClO₄ strength and etching time on rate of etching and surface roughness of human enamel. Caries Res. 17: 14-22.

Dijkman, G. E., de Vaies, J., Lodding, A., Arends J. (1993): Long-term fluoride release of visible light-activated composite in vitro; a correlation with in situ demineralization data. Caries Res., 27: 117-123.

Doğan, F., Oktay, İ., Saydam, G. (1992): Sağlam minede flour'un ve çözünen minede derinliğinin standardizasyonu. A.Ü. Diş. Hek. Derg. 19(1): 157-164.

Donly, K. Y. (1994): Enamel and dentin demineralization inhibition of fluoride releasing materials. Am. J. Dent., 7: 275-278.

Donly, K. J., Gomez, C. (1994): In vitro demineralization remineralization of enamel caries at restoration margins utilizing fluoride releasing composite resin. Quint. Inter., 25: 355-358.

Donly, K. J., Segura, A., Wefel, J. S. (1999): Evaluating the effects of fluoridreleasing dental materials on adjesent interproksimal caries. J.A.D.A. 130: 817-825.

Doğruluk, G. (1998): Tannik asit-fluorür kombinasyonunun sağlam ve opak mine üzerine etkilerinin in vitro koşullarda araştırılması. A. Ü. Diş Hek. Fak. Pedodonti A. B. D., Doktora Tezi.

Drinkard, C. R., Deaton, T. G., Bawdon, J. W. (1987): A comparison of the effects of continuous and periodic fluoride delivery on fluorie levels in plasma, enamel and bones of nursing rats. J. Dent. Res., 66:19-22.

Duckford, R. M., Morgan, S. N., Murray, A. M. (1987): Fluoride in saliva and plaque following use of fluoride-containig mouthwashes. J. Dent. Res., 69: 1730-1734.

Duckford, R.M., Knoop, D.T.M, Stephen, K.W. (1991): Effect of mouthrinsing after toothbrushing with a fluoride dentrifrice on human salivary fluoride levels. Caries Res., 25: 287-291.

Dunne, S. M., Goolnik, J. S., Millar, B. J., Seddon, R. P. (1996): Caries inhibition by a resin modified and a conventional glass ionomer cement. J. Dent., 24: 91-94.

Duschner, H., Götz, H., Ogaard, B. (1997): Fluoride- induced prepitates on enamel surface and subsurface areas visualised by electron microscopy and confocal laser scanning microscopy. Eur. J. Oral Sci., 105: 466-472.

Eichmiller, F. C., Marjenhoff, W. A. (1998): Fluoride releasing dental restorative materials. Operative. Dent., 23: 218-228.

Eildelman, N., Chow, L.C. (1991): Effects of pH and calsium on hydrolysis of Na_2SiF_6 and Na_2SnF_6 ; A Quost-Constont composition titration study. Caries Res., 25:101-107.

Ekstrand, J., Fejerskow, O., Silverstone, L.M. (1988): Fluoride in dentistry. 2 nd Edition. 1 st printing Copright. Munksgaard, Copenhagen.

Ekstrand, J., Fejerskow, O., Silversstone L. M. (1996): Fluoride in dentistry. 2nd Edition. 1st printing Copyright. Munksgaard, Copenhagen.

Eliades, T., Viazis, A. D., Eliades, G. (1992): Enamel fluoride uptake from an experimental fluoride-releasing orthodontic adhesive. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, 101: 421-424.

El Mallakh, Sarkor, N. K. (1990): Fluoride release from glass ionomer cements in de-ionized water and artificial saliva. *Dent. Mater.*, 6:118-122.

Eronat, C., Eronat, N., Alpöz, A. R. (1993): Fluoride uptake by enamel in vitro following application of various topical fluoride preparations. *J. Clinical Pediatr. Dent.* 17: 227-230.

Exterkate, R.A.M. ten Cate, J.M.(1989): pH cycling: Effect of pH, number of cycles and F treatment on demineralization of sound enamel. *Caries Res.*, 23: 439-440.

Featherstone, J.D.B., Rodgers, B.E., (1981): Effect of acetic lactic and other organic acids on the formation of artificial carious lesions. *Caries Res.*, 15: 377-385.

Featherstone, J.D.B., Shariati, M. Brugler, S., Fu, J., White, D.J. (1988): Effect of an anticalculus dentifrice on lesion progression under pH cycling conditions in vitro. *Caries Res.*, 22: 337-341.

Friedman, M. (1980): Fluoride prolonged release preparations for topical use. *J. Dent. Res.* 59: 1392-1397.

Forss, H. (1993): Release of fluoride on other elements from light cured glass ionomer in neutral and acidic conditions. *J. Dent. Res.*, 72: 1257-1262.

Forss, H., Jokinen, J., Spets-Haponen, S., Seppa, L., Luoma, H. (1991): Fluoride and mutans streptococci in plaque grown on glass ionomer and composite. *Caries Res.*, 25:454-458.

Forsten, L. (1977): Fluoride release from a glass ionomer cement. *Scand. J. Dent. Res.*, 85: 503-504.

Forsten, L. (1990): Shortand long term fluoride release glss ionomers and other fluoride containing filling materials in vitro. *Scand. J. Dent. Res.*, 98: 179-185.

Gekas, V., Persson, K. M., Wahlgren, M., Sivik, B. (1992): Contact angles of ultratration membranes and their possible correlation to membrane performance. *J. Membrane Sci.* 72: 293.

Godoy, G., F., Chan, D. C. (1991): Long term fluoride release from glass ionomer lined amalgam restorations. *Am. J. Dent.*, 4: 223-225.

Godoy, F.G. Hicks, M.J., Flaitz, C.M., Serg, J.H. (1995): Acidulated phosphate fluoride treatment and formation of caries-like lesions in enamel: *J. Clin. Pediat. Dent.*, 19:105-110.

Gray, A. S. (1987): Fluoridation; time for a new base line?. *J. Canad. Dent. Assn.*, 10: 763-765.

Grobler, J. R., Jouw, A. J., Rosouw, R. J. (1986): Surface enamel fluoride concentrations of different types of human teeth in a high-and near optimal-fluoride are. *J. Dent. Res.*, 56: 945-947.

Gu, Z., Li, J., Söremark, R. (1996): Influence of tooth surface conditions on enamel fluoride uptake after topical application of TiF_4 in vitro. *Acta Odontol Scand.*, 54:280-281.

Guo, M. K., Chow, L. C., Schreiber, C. T., Brown, W. E. (1989): Comprasion of fluoride uptake produced by tray and flossing methods in vitro. *J. Dent. Res.*, 68: 496-498.

Gürsoy, A. Pişkin, E., Dortunç, B. Peppas, N. (1989): Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler. *Marmara Üniversitesi Ecz. Fak. Yayınları*, No: 469/5. İstanbul.

Gwinnet, A. J., Bounocore, M. G., Sheykhholleslam (1972): Effect of fluoride on etched human and bovine tooth enamel, surfaces as demonstrated by scanning electron microscopy. *Arch. Oral Biol.* 17: 271-278.

Hallegren, A., Oliveby, A., Twetman, S. (1990): Salivary fluoride concentrations in children with glass ionomer cemented orthodontic applican appliances. *Caries Res.*, 24: 239-241.

Hanes, M. C., Hanes, P. J. (1986): Effective delivery systems for prolonged fluoride release review of literature. *J.A.D.A.*, 113: 431-436.

Hanes, M. C., Hanes, P. J. (1986): Effective delivery systems for prolonged fluoride release review of literature. *J.A.D.A.*, 113: 431-436.

Harding, A. M., Zero, D. T., Featherstone, J. D. B., Mc Cormack, S. M., Shields, C. P., Proskin, H. M. (1994): Calcium fluoride formation on sound enamel using fluoride solutions with and without lactate. *Caries Res.*, 28: 1-8.

Harray, D., Friedman, M. (1984): Enhancement of fluoride concentration in saliva after topical application of fluoride fluoride sustained-release dosage form on orthodontic plates. *J. Pharm. Sci.* 73: 135-136.

Hatibovic-Kofman, S., Koch, G. (1991): Fluoride release from glass ionomer cement in vivo and in vitro. *Swed. Dent. J.*, 15: 253-258.

Hatibovic-Kofman, S., Koch, G., Ekstrand, J. (1994): Glass ionomer as a rechargeable fluoride system. *J. Dent. Res.*, 73: 134 (Abst. No:260).

Hattab, F. N., El- Mowafy, O. M., Salem, N. S., El- Badrawy, W. A. G. (1991): An in vivo study on the release of fluoride from glass ionomer cement. *Quint. Inter.*, 22: 221-224.

Herkströter, F. M., Witjes, M., Arends, J. (1991): Demineralization of human dentin compared with enamel in a pH- cycling apparatus with a constant composition during de and remineralization periods. *Caries Res.*, 25: 317-322.

Hick, M. J. (1985): Internal morphology of surface zones from acid etched caries-like lesions: Scanning electron microscopic study. *J. Dent. Res.*, 64:1296-1301.

Hick, M. J., Flatz, C. M., Silverstone, L. M. (1986): Secondary caries formation in vitro around glass ionomer restorations. *Quint. Inter.*, 17: 527-532.

Hong, Y. C., Chow, L. C., Brown, W. E. (1985): Enhanced fluoride uptake from mouthrinses. *J. Dent. Res.*, 64: 82-84.

Illum, L., Davis, S. S. (1987): Polymers in controlled drug delivery. Wright Bristol.

Itthagarun, A., Wei, S. H. Y. (1996): Analysis of fluoride ion concentrations and in vitro fluoride uptake from different commercial dentifrices. *Intern. Dent. J.* 46:357-361.

Jenkins, G. N. (1978): The physiology and biochemistry of the mouth. Fourth Ed., Blackwell Scientific publications, Oxford, London Edinburgh, Melbourne, pp: 54-112, 466-500,

Jongensen, J., Shields, C. P., Proskin, H. M. (1989): Fluoride uptake into demineralized primary enamel from fluoride impregnated dental floss in vitro. *Pediatr. Dent.* 11: 17-20.

Kawai, K., Tantbiroja, D., Kamalawat, A. S., Hasegawa, T., Retief, D. H. (1998): In vitro enamel and cementum fluoride uptake from three fluoride-containing composites. *Caries Res.*, 32: 463-469.

Keiber, L. J., Donly, K. J. (1993): Caries inhibition by fluoride releasing primers. *Am. J. Dent.*, 6: 216-218.

Kirkham, J., Robinson, C., Strong, M., Shore, R. C. (1994): Effect of frequency and duration of acid exposure on demineralization/remineralization behaviour of human enamel in vitro. *Caries Res.*, 28: 9-13.

Koch, G., Hatibovic-Kofman, S. (1990): Glass ionomer cements as a fluoride release system in vivo. *Swed. Dent. J.*, 14: 267-273.

Kohli, K., Houpt, M., Shey, Z. (1997): Fluoride uptake by proximal surfaces from professionally applied fluorides: An in vitro study. *J. Dent. Child.*, 64: 28-31.

Konig, K. G. (1993): Role of fluoride toothpastes in a caries-preventive strategy. *Caries Res.*, 27: 23-28.

Koray, F. (1981): Dünya kitabevi İstanbul. sayfa: 87-100.

Kula, T., Kula, T., Davidson, W., Parker, E. (1987): Pharmacological evaluation of an intraoral fluoride releasing device in adolescents. *J. Dent. Res.*, 66: 1538-1542.

Kydonieus, A. F. (1990): Controlled release technologies, methods, theory and applications. CRC, Pres. Boca Rotan, Florida.

Lagerlöf, F., Oliveby, A., Ekstrand, J. (1987): Physiological factors influencing salivary clearance of sugar and fluoride. *J. Dent. Res.*, 66: 430-435.

Lammers, P. C., Borggreven, J. M., Driessens, F. C. M. (1990): Influence of fluoride on in vitro remineralization of artificial subsurface lesions determined with a sandwich technique. *Caries Res.*, 24: 81-85.

Larsen, M. J. (1990): Chemical events during tooth dissolution. *J. Dent. Res.*, 69: 575-580.

Larsen, M. J., Richard, A. (1998): CaF₂ formation on human enamel in a salivary film. *Caries Res.*, 32: 267-317.

Larsen, M. J., Lambrou, D., Fejerskov, O., Tachos, B. (1981): A study on accumulation and release of loosely bound fluoride on enamel. *Caries Res.*, 15: 273-277.

Loyola-Rodriguez, J. P. (1994): Growth inhibition of glass ionomer cement on mutans streptococ. *Pediat. Dent.*, 16: 346-349.

Modesto, A., Chevitaese, O., Cury, A., Viera, A. R. (1997): Variglass fluoride release and uptake by an adjacent tooth. *Am. J. Dent.* 10: 123-127.

Margolis, H. C., Moreno, E. C. (1990): Pysicochemical perspectives on the cariostatic mechanisms of systemic and topical fluorides. *J. Dent. Res.*, 69 (Spec. Iss.): 606-613.

Margolis, H. C., Moreno, E. C., Murphy, B. J. (1986): Effect of fluoride in solution on enamel demineralization in vitro. *J. Dent. Res.*, 65: 23-29.

Marquis, R. E. (1990): Diminished acid tolerance of plaque bacteria caused by fluoride. *J. Dent. Res.*, 69 (Spec. Iss.): 672-675.

Mc Cann, H. G. (1968 a): The solubility of fluorapatite and its relationship to that of calcium fluoride. *Archs. Oral Biol.*, 13: 987-1001.

Mc Cann, H. G. (1968 b): Determination of fluoride in mineralized tissue using the fluoride ion electrode. *Archs. Oral Biol.*, 13: 475-477.

Mc Court, J. M., Cooley, R. J., Huddleston, A. M. (1990): Fluoride release from fluoride-containing liners/bases. *Quint. Int.*, 21: 41-45.

Meier, P. M., Dillon, J., Marco, D. D. (1977): Enhancement of caries prevention effect of fluoride tablets via sustained release. *J. Dent. Res.*, 57: 211 (Abstract No: 548).

Mellberg, J. R., Ripa, L. W. (1983): Fluoride preventive Dentistry. Theory and cilnical applications. Chigaco. Illinois; Quintessenc,e Publishing. Co Inc. 181-275.

Melberg, J.R., Chomicki, W. G. (1985): Effect of soluble calcium fluoride uptake by artificial caries lesions in vivo. *Caries Res.*, 19: 122-125.

Mellberg, J. R., Fletcher, R. (1990): Effect of strontium comlex on fluoride uptake by artificial caries lesions and sound enamel in vitro. *Caries Res.*, 24: 93-96.

Mellberg, J. R., Laakso, P.V., Nicholson, C. R. (1966): The acquisition and loss of fluoride by topically fluoridated human tooth enamel. *Arch. Oral Biol.*, 11: 1213-1220.

Menteş, A. (1992): Fluoridin etki mekanizması üzerine güncel yaklaşımlar. ORAL Derg., 9: 35-38. Microradiographic study of demineralization of shark enamel in human caries model. Scand. J. Dent. Res., 96: 209-211.

Mirth, D.B. (1980): The use of controlled and sustained release agents in dentistry; A review of applications for the control of dental caries. Pharma. Therap. Dent., 5: 59-67.

Mirth, D. B. (1987): Controlled release therapeutic systems; technology applicable to the treatment of oral disease. Adv. Dent. Res., 1: 109-118.

Mirth, D. B., Adderly, D. D., Amsbough, S. M. (1983): Inhibition of caries with fluoride releasing device. J.A.D.A., 107: 55-60.

Mirth, D. B., Shern, R. J., Emilson, C. G., Adderly, D. D., Gomez, I. M. (1982): Clinical evaluation of an intraoral device. J.A.D.A., 105: 791-797.

Mirth, D. B., Adderly, D. D., Torrens, E. M., Cännif, E. T., Eddpp, S.H.L. (1983): Intermittent use of intraoral fluoride releasing device and caries in rats. J. Dent. Res., 63: 659 (Abstrac No: 40).

Mirth, D. B., Adderly, D. D., Torrens, E. M., Amsbough, S. M., Li, S. H., Bowen, W. H. (1985): Comparison of the cariostatic effect of topically and systemically administered controlled- release fluoride in the rat. Caries Res., 19: 466-474.

Momoi, Y., Mc Cabe, J. F. (1993): Fluoride release from light activated glass ionomer restorative cement. Dent. Mater., 9: 151-154.

Nelson, D. G. A., Jongeblaed, W. L., Arends, J. (1983): Morphology of enamel surfaces treated with topical fluoride agents; SEM considerations. J. Dent. Res., 62: 1201-1208.

Nelson, D. G. A., Jongeblaed, W. L., Arends, J. (1984): Chystalographic structure of enamel treated with topical fluoride agents; TEM and XRD considerations. J. Dent. Res., 63: 6-12.

Newbrun, E. (1989): Cariology. Third Edition. Quintessence Publishing Co, Inc., Chicago Illionois.

Newburn, E. (1992): Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements and topical fluoride agents. J. Dent. Res., 71: 1255-1265.

Ogaard, B. (1988): Applicability of acid etching techniques for fluoride determination on enamel after topical fluoride treatment. *Acta. Odontol. Scand.*, 46: 337-340.

Ogaard, B. (1990 b): Effects of fluoride on caries development and progression *iv vivo*. *J. Dent. Res.*, 69: 813-819.

Ogaard, B., Rolla, G., Helgeland, K. (1983): Uptake and retention of alkali-soluble and alkali-insoluble fluoride in sound enamel *in vivo* after mouthrinses with % 0.05 or %0.2 NaF. *Caries Res.*, 17: 520-524.

Ogaard, B., Rolla, G., Arends, A. J. (1989): Demineralization of F- treated shark enamel. *Caries Res.* 23: 115 (Abstract No: 90).

Ogaard, B., Rolla, G., Ruben, J., Arends, A. J. (1990): Relative cariostatic effects of KOH-soluble and KOH-insoluble fluoride *in situ*. *J. Dent. Res.*, 69: 1505-1507.

Ogaard, B., Rolla, G., Dijkman, T., Ruben, J., Arends, A. J. (1991): Effect of fluoride mouthrinsing on caries lesion development in shark enamel; an *in situ* caries model study. *Scand. J. Dent. Res.*, 99: 372-377.

Ogaard, B., Arends, A. J., Schuthof, J., Rolla, G., Ekstrand, J., Oliveby, A. (1986): Action of fluoride on initiation of early enamel caries. *in vivo*. *Caries Res.* 20: 270-277.

Oliveby, A., Ekstrand, J., Lagerlöf, F. (1987): Effect of salivary flow rate on salivary fluoride clearance after use of a fluoride-containing chewing gum. *Caries Res.*, 21: 393-401.

Ömürlü, H. (1990): Erikinlerde kök çürüğü dağılımı. *G. Ü. Diş Hek Fak. Der.* 7: 101-114.

Özalp, N. (1996): Cam ionomer simanlardan salınan florun etkinlikleri. A. Ü. Diş Hek. Fak. Pedodonti A.B.D., Doktora Tezi.

Palenik, C. J., Behnen, M. J., Setcos, C., Miller, C. H. J. (1992): Inhibition of microbial adherence and growth by various glass ionomer *in vitro*. *Dent. Mater.*, 8: 16-20.

Pearce, E. L. F. (1991): Relation ship between demineralization events in dental and the pH and mineral content of plaque. *Proc. Finn Dent. Soc.*, 87: 527-529.

Ratner, D. B., Hoffman, A. S. (1976): Synthetic hydrogels for biomedical applications: in hydrogels for medical and related applications. Bak, Andrade, J. D., ed. ACS. Symposium Series, Washington DC.

Rawls, R. H. (1991): Preventive Dental Materials: Sustained Delivery Of Fluoride And Other Therapeutic Agents. *Adv. Dent. Res.*, 5: 50-55.

Refojo, M. F., Yasuda, H. (1965): *J. Applied Polymer Science.*, 9: 24-25.

Retief, D. H., Harris, B. E., Bradley, E. L. (1987): Enamel fluoride uptake, distribution and retention by human after 1 and 24 hour application of various topical agent. *J. Dent. Res.*, 59: 573-583.

Retief, D. H., Bradley, E. L., Halbrook, M., Switzer, P. (1983): Enamel fluoride uptake, distribution retention from topical fluoride agents. *Caries Res.*, 26: 14-17.

Retief, D. H., Bradley, E. L., Denton, J. C., Switzer, P. (1984): Enamel and cement fluoride uptake from glass ionomer cement. *Caries Res.*, 18: 250-257.

Retief, D. H., Sorvas, P. G., Bradley, E. L., Taylor, R. E., Walker, A. R. (1980): In vitro fluoride uptake, distribution and retention by human enamel after 1 and 24 hour application of various topical fluoride agents. *J Dent. Res.*, 59: 573-583.

Ripa, L. W. (1989): Clinical studies of high potency fluoride dentifrices; a review. *J.A.D.A.*, 118: 356-360.

Ripa, L. W. (1990): An evaluation of the use of professional (operative-applied) topical fluorides. *J Dent. Res.*, 69 (Spec. Iss.): 786-796.

Ripa, L. W. (1991): Dental materials related to prevention fluoride incorporation into dental materials: Reaction paper. *Adv. Dent. Res.* 5: 56-59.

Ripa, L. W. (1993): Sealant Revisited; a update of the effectiveness of pit and fissure sealants. *Caries Res. (Spec. Iss)*, 27: 77-82.

Robinson, C., Kirkham, J., Baverstock, A. C., Shore, R. C. (1992): A flexible and rapid pH cycling procedure for investigations into the remineralization and demineralization behaviour of human enamel. *Caries Res.*, 26: 14-17.

Rolla, G., Ogaard, B. (1986): Studies on the solubility of calcium fluoride in human saliva. *IRL Press.*, 45-50.

Rolla, G., Saxegaard, E. (1990): Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides with emphasis on the role of calcium fluoride in caries inhibition. *J Dent. Res.*, 69 (Spec. Iss.): 780-785.

Rolla, G., Ogaard, B., Cruz, R. A. (1993): Topical application of fluorides on teeth. *J. Clin. Periodontol.*, 20: 105-108.

Rosa, M. J., Pinho, M. M. (1997): Membrane surface characterization by contact angle measurements using the immersed method. *J. Membrane Sci.* 134: 167.

Saxegaard, E., Rolla, G. (1988): Fluoride acquisition on and in human enamel during topical application in vitro. *Scan. J. Dent. Res.*, 96: 523-535.

Seppa, L., Korhonen, A., Nuutinen, A. (1995): Inhibitory effect on *Strep. Mutans* by fluoride-treated conventional and resin-reinforced glass ionomer cement. *Eur. J. Oral Sci.*, 103: 182-185.

Shern, R. J., Mirth, D. B., Emilson, C. G., Adderly, D. D., Bowen W. H. (1987): Evaluation of an intraoral controlled release delivery system for fluoride in primates. *Dent. Oral Epidemiol.*, 15: 113-116.

Sidhu, S. K., Watson, T. F. (1996): Resin-modified glass-ionomer materials. Part 2: Clinical aspect. *Dent. Update.*, 23:12-16.

Sieck, B., Takagi, S., Chow, L. C. (1990): Assesment of loosely-bound and firmly-bound fluoride uptake by tooth enamel from topically applied fluoride treatments. *J Dent. Res.*, 69: 1261-1265.

Skarveit, L., Tveit, A. B., Ekstrand, J. (1985): Fluoride release from a fluoride-containing amalgam in vivo. *Scand. J. Dent. Res.*, 93: 448-452.

Skarveit, L., Wefel, J. S., Ekstrand, J. (1991): Effect of fluoride amalgams on artificial recurrent enamel and root caries. *Scand. J. Dent. Res.*, 99: 287-294.

Songpaisan, Y., Bratthall, D., Phantumvanit, P., Somridhivej, Y. (1995): Effects of glass ionomer cement, resin-based pit and fissure sealant and HF applications on occlusal caries in a developing country field trial. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 23: 25-29.

Stookey, G. K. (1990): Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides. *J Dent. Res.*, 69: 1261-1265.

Stralfors, A. (1967): Effect on hamster caries by purine derivatives vanillin and some tannin-containing materials. *Archs. Oral Biol.* 12: 321-332.

Tagamori, S., Morioka, T. (1989): Combined effects of laser and fluoride on acid resistance of human dental enamel. *Caries Res.*, 23: 225-231.

Takagi, S., Chow, L. C., Yamada, E. M., Brown, W. E. (1987): Enhanced enamel F uptake by monocalcium phosphate monohydrate gels. *J. Dent. Res.*, 66: 1523-1526.

Takagi, S., Chow, L. C., Shih, S., Sieck, B. A. (1997): Effect of a two solution fluoride mouth rinse on deposition of loosely bound fluoride on sound root tissue and remineralization of root lesions in vitro. *Caries Res.*, 31:206-211.

ten Cate, J. M. (1997): Review on fluoride with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention. *Eur. J. Oral Sci.*, 105: 461-465.

ten Cate, J. M., Duijters, P. P. E. (1982): Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Res.*, 16: 201-210.

ten Cate, J. M., Duijsters, P. P. E. (1983): Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. *Caries Res.*, 17: 513-519.

ten Cate, J. M., Damen, J. J. M., Buijs, M. J. (1988a): Inhibition of dentin demineralization by fluoride in vitro. *Caries Res.*, 32: 141-147.

ten Cate, J. M., Buijs, M. J., Domen, J. J. M. (1995): pH- cycling of enamel and dentin lesions in the presence of low concentrations of fluoride. *Eur. J. Oral Sci.*, 103: 362-367.

ten Cate, J. M., Damen, J. J. M., Buijs, M. J. (1998): Inhibition of dentin demineralization by fluoride in vitro. *Caries Res.*, 32: 141-147.

ten Cate, J. M., Timmer, K., Shariati, M., Featherstone, J. D. B. (1988b): Effect of timing of fluoride treatment de and remineralization in vitro; A pH-cycling study. *Caries Res.*, 22: 20-26.

Theuns, H. M., Van Dick, J. W. E., Driessense, F. C. M., Groeneveld, A. (1983): Effect of time and degree of saturation of buffer solutions on artificial carious lesion formation in human tooth enamel. *Caries Res.*, 17: 503-512.

Thylstrup, A., Fejeskov, O. (1986): Textbook of cariology. 2 nd Edition. 1 st printing Copyright. Munksgaard, Copenhagen.

Thylstrup, A., Fejeskov, O. (1994): Textbook of cariology, 2 nd Edition. 1 st printing Copyright. Munksgaard, Copenhagen.

Toumba, K. J., Curzon, M. E. J. (1992): Effectiveness of percentage of fluoride in a slow releasing device on fluoride levels in saliva. 39 th ORCA, Helsinki Finland.

Toumba, K. J., Curzon, M. E. J. (1993): Slow- release fluorid. Caries Res., 27 (Suppl 1): 43-46.

Toumba, K. J., Curzon, M. E. J. (1994): Plazma fluoride F levels following ingestion of F glass slow-releasing device. Caries Res., 28: 181-124..

Toumba, K. J., Curzon, M. E. J. (1996a): The prevention of dental caries in primary teeth using fluoride slow releasing glass device in children. Caries Res., 32: 267:(Abstrac No): 5.

Toumba, K. J., Curzon, M. E. J.(1996b): Fluoride glass slow-release device and right-and left sided effect on caries. Caries Res., 32: 317 (Abstrac No): 121.

Tsuda, H., Jongebloed, W. L., Stokroos, I., Arends, J. (1993): Combined Raman and SEM study on CaF_2 formed on/in enamel by APF treatments. Caries Res., 27: 445-454.

Tulga, F., Gümüşsoy, S., Durutürk, L., Ören, M. C. (1995): Farklı kompozisyonlardaki fluorürlü diş macunlarında minenin fluorür alımının değerlendirilmesi. Pedodonti Klinik/Araştırma Derg., 2: 81-86.

Tveit, A. B., Lindh, V. (1981): Fluoride uptake in enamel and dentin surface exposed to a fluoride containing amalgam in vitro a proton microbe analysis. Acta. Odontol. Scand., 38: 279-283.

Us, Z. (1991): arayüzlerine diş ipliği ile asidüle fosfat fluorid uygulanması sonucu süt dişleri minelerindeki fluorid alımının in vitro olarak değerlendirilmesi. G. Ü. Diş Hek. Fak. Pedodonti A.B.D., Doktora Tezi.

Us, Z., Ören C., Ulusu, T., Orbey, T. (1995): In vitro evaluation of fluoride uptake with application of acidulated phosphate fluoride to interproksimal enamel of primary teeth using dental floss. J. Dent. Child., 62:274-278.

Üçtaşlı, K. M. B. (1999): Servikal çürüklerin restorasyonunda kullanılan estetik restoratif materyallerin in vitro ve in vivo incelenmesi. G. Ü. Diş Hek. Fak. Dış Hastalıkları ve Tedavisi A.B.D., Doktora Tezi.

Valenzuela, V. S., Abarca, A. M., Silva, N. D. C., Franco, M. E., Huerta, S. M. (1994): In vitro inhibition of marginal caries-like lesions with fluoride-containing amalgam. *Oper. Dent.*, 19: 91-96.

van Loveren, C. (1990): The antimicrobial action of fluoride and its role in caries inhibition. *J. Dent. Res.*, 69 (Spec. Iss.): 676-681.

Varpio, M., Noren, J. G. (1994): Artificial caries in primary and permanent teeth adjacent to composite resin and glass ionomer cement restorations. *Pediat. Dent.*, 16: 107-109.

Vogel, G. L., Carey, C. M., Ekstrand, J. (1992): Distribution of fluoride in saliva and plaque fluid after a 0.048 mol/L NaF rinse. *J. Dent. Res.*, 71: 1553-1557.

Wei, S. H. Y., Connor, C. W. (1983): Fluoride uptake and retention in vitro following topical applications. *J. Dent. Res.*, 62: 830-832.

Wei, S. H. Y., Hattab, F. N. (1988): Enamel fluoride uptake a new APF foam. *Pediat. Dent.*, 10: 111-115.

Wei, S. H. Y., Yiu, C. K. Y. (1993): Evaluation of the use of topical fluoride gel. *Caries Res.*, 27 (Suppl 1): 29-34.

Wei, S. H. Y., Soboroff, D. M., Wefel, J. S. (1976): Effect of titanium tetra fluoride on human enamel. *J. Dent. Res.*, 55: 426-431.

Weil, R. B. (1986): Your guide to fluoride. *J.A.D.A.*, 113: 506-565.

Wen, H. B., Cui, F. Z., Chan, X. Q., Wang, Q., Li, H. D. (1995): Structure of artificial enamel lesions after topical applications of high-concentration sodium fluoride solution in vitro. *Caries Res.*, 29: 122-129.

Wesenberg, G., Halls, E. (1980): The in vitro effect of a glass ionomer cement on dentine and enamel walls. *J. Oral Rehabil.*, 7: 35-42.

White, D. J., Faller, R. V. (1986): Fluoride uptake from an anti-calculus NaF dentifrice in vitro. *Caries Res.*, 20: 332-336.

Whitford, G. M., Allison, N. B., Devine H. A., Maher, J. T., Mansson, A. B. (1986): Fluoride diffusion from slow-release devices. *J. Dent. Res. (Spec. Iss.)* 65: 209.

Wichterle, O., Lim, D. (1960): *Nature (Lond.)*, 185: 117.

Yamaga, M., Koide, T., Heida, T., Daito, M. (1993): Obturation of dentinal tubules with tanin-fluoride preparation (HY agent) incorporated into glass ionomer

cemenr. J. Osaka Dent. Univ., 27: 77-87. [http://www. Healtgate. com./ c.../q-tormat. Cgi?t=G&d=tmb90&m=1318407&ui=9423842](http://www.Healtgate.com/c.../q-tormat.Cgi?t=G&d=tmb90&m=1318407&ui=9423842) Erişim Tarihi 31.08.2000.

Yap, A. V. J., Neo, J. C. L. (1995): Non-cariou cervical tooth loŝ. Part 2; management. Dent. Update. 22: 364-368.

Yip, H. K. (1995): The effect of ŝample dimension on the fluoride uptake and release from L. C. Glass ionomer cements. Caries Res., 29: 316 (Abstract No: 85).

Yu, H., Xu, L. X., Oho, T., Morioka, T (1993): The Effect of a tannin-fluoride mixture on human dental enamel. Caries Res., 27: 161-168.

