



**ALOE VERA İÇEREN VE İÇERMEYEN FARKLI FLOR ORANLARINA SAHİP DİŞ
MACUNLARININ REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİN DEMİNERALİZE MİNE
ÜZERİNDE *İN VİTRO* OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Cansu YIKICI

**UZMANLIK TEZİ
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

EYLÜL 2021

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

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

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

Cansu YIKICI

14.09.2021

ALOE VERA İÇEREN VE İÇERMEYEN FARKLI FLORÜR ORANLARINA SAHİP DİŞ MACUNLARININ
REMİNERALİZASYON ETKİNLİKLERİNİN DEMİNERALİZE MİNE ÜZERİNDE *İN VİTRO* OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Cansu YIKICI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Eylül, 2021

ÖZET

Remineralizasyon uygulamalarında, altın standart olarak kabul edilen florürün kimyasal etkili nörotoksik materyaller arasında sayılması, florozis riski, florürün remineralizasyon ihtiyacını tek başına karşılayamaması gibi nedenlerle alternatif materyaller geliştirilmeye çalışılmış ve hayatın her alanında olduğu gibi diş hekimliği alanında da doğal ürünlere olan ilginin artmasıyla birlikte bu ürünlerle ilişkili çalışmalar hız kazanmıştır. Bu *in vitro* tez çalışmasının amacı hem saf aloe veranın hem de aloe verayla birlikte farklı florür formülasyonları ve farklı florür miktarlarına sahip ticari olarak elde edilebilen diş macunlarının yapay başlangıç mine lezyonları üzerinde etkinliklerini değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Çalışmada 72 adet çekilmiş insan molar diş meziodistal olarak ikiye ayrıldı ve dişlerin vestibül ve palatal/lingual yüzeyleri kullanılarak 144 adet örnek hazırlandı. Yüzey işlemleri tamamlanan dişlerin yüzeyleri 3x3mm²lik pencereler oluşturacak şekilde tırnak cılasıyla 2 kat kaplandı. Örneklerin başlangıç mikrosertlik ölçümleri yapıldı ve kaydedildi. Takiben örnekler 7 gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda tutularak yapay başlangıç mine lezyonu oluşması sağlandı. Tekrarlanan mikrosertlik ölçümünün ardından örnekler grupların başlangıç mikrosertlik ortalamaları benzer olacak şekilde toplamda rastgele 8 gruba (n=18) dağıtıldı. Dişler 14 gün boyunca; günlük 6 saat demineralizasyon, 16 saat remineralizasyon solüsyonunda tutularak ve solüsyon değişim zamanlarındaki 1'er saatlik zamanlarda bütün örneklerle 2 dakika süreyle deney materyali uygulanarak pH siklusuna tabi tutuldu. 14 günün sonunda mikrosertlik ölçümleri tekrarlandı, kaydedildi ve istatistiksel analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Oostende, Belçika; <http://www.medcalc.org>; 2013) programı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi. İstatistik sonuçlarını değerlendirdiğimizde demineralizasyon sonrası ve siklus sonrası mikrosertlik değerleri karşılaştırıldığında en düşük değerleri Grup B1 ve A2 gösterirken, Grup A1, A2, A4, B1, B2'nin siklus sonrası değerleri, demineralizasyon sonrası değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu. Grup A3 ve Grup B3 demineralizasyon sonrası ve siklus sonrası mikrosertlik değerleri açısından anlamlı fark göstermezken sadece Grup B4 istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek değerler gösterdi. Çalışmamızın sınırları dahilinde aloe vera ve 1440 ppm florür kombinasyonunun başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonunda kullanılabilecek etkili bir ajan olduğu söylenebilir.

Bilim Kodu : 1015
Anahtar Kelimeler : Aloe vera, Remineralizasyon, Diş macunu
Sayfa Adedi : 120
Danışman : Doç. Dr. Suat ÖZCAN

IN VITRO EVALUATION OF REMINERALIZATION ACTIVITIES OF TOOTHPASTES WITH AND WITHOUT
ALOE VERA WITH DIFFERENT RATIOS OF FLUORIDE ON DEMINERALIZED ENAMEL

(Speciality Thesis)

Cansu YIKICI

GAZI UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

September, 2021

ABSTRACT

In remineralization treatments, alternative materials have been tried to be developed due to the fact that fluoride, which is accepted as the gold standard, is known as a chemically active neurotoxic material, the risk of fluorosis, and the inability of fluoride to meet the need for remineralization alone. With the increase in interest in natural products in the field of dentistry, as in all areas of life, studies related to these products have gained momentum. The aim of this in vitro thesis study is to evaluate and compare the efficacy of both pure aloe vera and commercially available toothpastes with different fluoride compounds and different fluoride amounts on artificial initial enamel lesions. In the study, 72 extracted human molar teeth were divided into mesiodistal and 144 specimens were prepared using the vestibule and palatal/lingual surfaces of the teeth. The surfaces of the teeth whose surface treatments were completed were covered with nail polish in 2 layers to form 3X3 mm windows. The initial microhardness values of the samples were measured and recorded. The specimens were kept in the demineralization solution for the following 7 days, resulting in artificial initial enamel lesion. After repeating the microhardness measurement, the samples were randomly distributed to 8 groups (n=18) in total, with the mean microhardness values of the groups being similar. The teeth were subjected to pH cycle by keeping them in demineralization solution for 6 hours and remineralization solution for 16 hours daily for 14 days and applying the test material to all samples for 2 minutes at 1 hour intervals during solution change times. At the end of 14 days, microhardness measurements were repeated and data were recorded. Statistical analyzes were performed using MedCalc Statistical Software version 12.7.7. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013). The significance level was determined as 0.05. In the statistical results, when the microhardness values after demineralization and post-cycle were compared, Group B1 and A2 showed the lowest values, while Group A1, A2, A4, B1, B2 post-cycle values were found to be statistically significantly lower than the post-demineralization values. While Group A3 and Group B3 did not show a significant difference in terms of microhardness values after demineralization and post-cycle, only Group B4 showed statistically significantly higher values. Within the limits of our study, it can be said that the combination of aloe vera and 1440 ppm fluoride is an effective agent that can be used in the remineralization of initial enamel caries.

Science Code : 1015
Key Words : Aloe vera, remineralization, toothpaste
Page Number : 120
Advisor : Doç. Dr. Suat ÖZCAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, hoşgörü ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen, en zor zamanlarımda ve kararlarımda desteğini hep hissettiğim, sadece akademik olarak değil hayata dair tavsiyeleriyle de yol gösteren, kendimi öğrencisi olmaktan dolayı şanslı hissettiğim sevgili danışman hocam Doç. Dr. Suat ÖZCAN'a

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, Prof. Dr. Oya BALA, Prof. Dr. Mine Betül ÜÇTAŞLI, Prof. Dr. Hacer Deniz ARISU, Dr. Öğr. Üyesi Cemile Kedici ALP'e

Uzmanlık eğitimim boyunca, yanımda olduklarını hissettiğim, tez sürecimde de desteklerini esirgemeyen Dr. Sinem AKGÜL ve Dr. Hanife ALTINIŞIK'a

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden beri, birlikte paylaştığımız, öğrendiğimiz, büyüdüğümüz, sadece meslektaş olmakla kalmayıp hayatım boyunca yanımda olacaklarını bildiğim Dt. Zeynep GÜL, Dt. Zuhale KAM ÇALIŞKAN, Dt. Cansu ÇAKIR, Dt. Rümeysa BATTAL, Dr. Meryem HÜRBAĞ, Uzm. Dt. Ceyda GÜNDOĞDU, Dt. Merve AKSOY, Dt. Aybek ASKAROV, Uzm. Dt. Fatma BOYDAŞ, Öğr. Gör. Abdelrahman WASFİ, Dt. Seden TÜZEL, Dt. Merve NEZİR ve ismini sayamadığım bütün asistan arkadaşlarıma

Desteklerini hayatımın her anında hissettiğim dostlarım Ayşe Nur KARAKAYA, Melisa ERGÜL, Nagihan KALINTAŞ, Gizem ÇAĞLAR, Selin Seda ÇAĞLAR, Kübra ÇELEBİ'ye

Hayata dair yaşanabilecek bütün zorluklarda ele ele verip üstesinden geldiğimiz, zaman zaman birlikte büyüdüğümüz, desteklerini her daim hissettiğim, beni bu günlere getiren canım çekirdek ailem, annem Songül YIKICI ve babam Bülent YIKICI'ya

Sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aloe Vera	3
2.1.1. Aloe veranın genel özellikleri ve içeriği	3
2.1.2 Aloe veranın tıp ve diş hekimliğinde kullanım alanları	5
2.2. Mine Dokusu	8
2.3. Diş Çürüğü	10
2.3.1. Diş çürüğü tanımı ve risk faktörleri	10
2.3.2. Demineralizasyon	12
2.3.3. Remineralizasyon	13
2.4. Başlangıç Mine Lezyonu	14
2.4.1. Klinik özellikleri	15
2.4.2. Başlangıç mine lezyonlarının tabakaları	17
2.5. Başlangıç Mine Lezyonlarına Tedavi Yaklaşımları	19
2.5.1. Ağız hijyeninin geliştirilmesi ve plak kontrolü	19
2.5.2. Diyetin düzenlenmesi	21

	Sayfa
2.5.3. Florür	22
2.5.4. Kalsiyum fosfat bazlı sistemler	31
2.5.5. Polifosfat sistemleri	38
2.5.6. Biyomimetik rejeneratif yaklaşımlar	39
2.5.7. Ozon	42
2.5.8. Klorheksidin glukonat	43
2.5.9. Arjinin	44
2.5.10. Ksilitol	45
2.5.11. Kitosan	46
2.5.12. Doğal ürünler	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1 Gereç	51
3.1.1 Diş Örneklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Araçlar	51
3.1.2. Kullanılan solüsyonlar	51
3.1.3. Aloe veranın hazırlanması	54
3.1.4 Kullanılan diş macunları ve içerikleri	55
3.1.5. Macun solüsyonlarının hazırlanması	59
3.1.6. Vibrasyon cihazı	60
3.1.7. Mikrosertlik cihazı	60
3.2. Yöntem	61
3.2.1. Power analiz	61
3.2.2. Diş seçimi	62
3.2.3. Örneklerin hazırlanması	62
3.2.4. Başlangıç mikrosertlik ölçümlerinin yapılması	63
3.2.5. Başlangıç mine lezyonlarının oluşturulması ve mikrosertlik ölçümü	63

	Sayfa
3.2.6. Çalışma gruplarının hazırlanması	64
3.2.7. pH siklusu ve deney materyallerinin uygulanması	65
3.2.8. Mikrosertlik ölçümü ve istatistiksel analiz	66
4.BULGULAR.....	69
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	97
KAYNAKÇA.....	99
EKLER.....	117
EK-1. Etik Kurul Onayı	118
ÖZGEÇMİŞ	119

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Aloe vera yaprak özü ve eksüdalarının aktif bileşenleri	4
Çizelge 2.2. Apatit formülasyonlarının asidik koşullarda çözünürlükleri	9
Çizelge 2.3. Normal ve değişmiş minenin klinik karakteristiği	15
Çizelge 2.4. Mine lezyonlarının klinik önemi	16
Çizelge 2.5. Farklı lokasyonlardaki içme suyu florür konsantrasyonları	25
Çizelge 2.6. Florür takviye dozları	27
Çizelge 3.1. Demineralizasyon solüsyonu içerik ve pH değeri	54
Çizelge 3.2. Remineralizasyon solüsyonu içerik ve pH değeri	54
Çizelge 4.1. Başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası yüzey mikrosertlik değerleri (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan), grup içi (Wilcoxon test) ve gruplar arası (Kruskal Wallis test) karşılaştırma sonuçları	70
Çizelge 4.2. Siklus sonrası ortalama mikrosertlik değerlerinin Post-Hoc ikili karşılaştırılması	76

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Çürük dengesi	14
Şekil 3.1. Çalışma grupları	64
Şekil 3.2. Bir günlük pH siklusu	66
Şekil 4.1. Başlangıç, demineralizasyon ve siklus sonrası ortalama mikrosertlik değerleri	71
Şekil 4.2. Siklus sonrası ortalama yüzey mikrosertlik değerleri	71
Şekil 4.3. Siklus sonrası Grup A1 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar	72
Şekil 4.4. Siklus sonrası Grup A2 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar	72
Şekil 4.5. Siklus sonrası Grup A3 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar	73
Şekil 4.6. Siklus sonrası Grup A4 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar	73
Şekil 4.7. Siklus sonrası Grup B1 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar	74
Şekil 4.8. Siklus sonrası Grup B2 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar	74
Şekil 4.9. Siklus sonrası Grup B3 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar	75
Şekil 4.10. Siklus sonrası Grup B4 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar	75
Şekil 4.11. Tüm grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası, siklus sonrası standart sapma ve medyan değerleri karşılaştırması	77

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Soğuk tamir akriliği.....	52
Resim 3.2. Zımpara ve polisaj cihazı	52
Resim 3.3. Tampon çözeltileri ve pH metre.....	53
Resim 3.4. Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları	53
Resim 3.5. Aloe vera bitkisi	55
Resim 3.6. Florür içermeyen diş macunu.....	56
Resim 3.7. Florür içermeyen aloevera içerikli diş macunu	56
Resim 3.8. 1100 ppm florür içerikli diş macunu	57
Resim 3.9. 1000 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu.....	57
Resim 3.10. 1450 ppm florür içerikli diş macunu	58
Resim 3.11. 1440 ppm florür ve aloevera içerikli diş macunu.....	58
Resim 3.12. Hassas terazi.....	59
Resim 3.13. Karıştırıcı ve tüp içerisinde homojenize edilen macun solüsyonu	60
Resim 3.14. Vibrasyon cihazı.....	60
Resim 3.15. Mikrosertlik cihazı	61
Resim 3.16. Mine yüzeyinin 3x3 mm ² 'lik alanı açıkta kalacak şekilde tırnak cilası ile kaplanmış görüntüsü	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
°C	Santigrat Derece
cm	Santimetre
gr	Gram
mg	Miligram
mg/l	Miligram/Litre
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mM	Milimolar
mm ²	Milimetre Kare
n	Örnek Sayısı
nm	Nanometre
p	İstatistiksel Anlamlılık Değeri
sn	Saniye
µm	Mikrometre

Kısaltmalar	Açıklamalar
ACFP	Amorfoz Kalsiyum Florür Fosfat
ACP	Amorfoz Kalsiyum Fosfat
AmF	Amin Florür
APF	Asidüle Fosfat Florür

Kısaltmalar	Açıklamalar
β -TCP	β -trikalsiyum fosfat
Ca	Kalsiyum
CaCl ₂	Kalsiyum Klorid
CaF ₂	Kalsiyum Florür
CaGP	Kalsiyum Gliserofosfat
CH ₃ COOH	Asetik Asit
CPP-ACFP	Kazein Fosfopeptif Amorfoz Kalsiyum Florür Fosfat
CPP-ACP	Kazein Fosfopeptid Amorfoz Kalsium Fosfat
DCPD	Dikalsium Fosfat Dihidrat
F ⁻	Florür
f- β TCP	İşlevselleştirilmiş B Trikalsiyum Fosfat
H	Hidrojen
HA	Hidroksiapatit
KCl	Potasyum Klorit
KHN	Knoop Sertlik Değeri
KOH	Potasyum Hidroksit
MFP	Monoflorofosfat
NaF	Sodyum Florür
NaH ₂ PO ₄	Sodyum Dihidrojen Fosfat
nHAP	Nanohidroksiapatit
O ₃	Ozon
OLP	Oral Liken Planus
P	Fosfor
pH	Power Of Hydrogen (Hidrojenin Gücü)
PO ₄ ³⁻	Fosfat
ppm	Parts Per Million (Milyonda Bir Birim)
SDF	Gümüş Diamin Florür
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
SMFP	Sodyum Monoflorofosfat
SnF ₂	Kalay Florür

Kısaltmalar**Açıklamalar****STMP**

Sodyum Trimetafosfat

VSN

Vicker's Sertlik Değeri



1.GİRİŞ

Sağlık, sadece hastalık veya sakatlık durumunun yokluğu olarak değil, bir bütün olarak fiziksel, zihinsel ve sosyal yönden tam iyilik hali olarak tanımlanmaktadır[1]. Bu açıdan bakıldığında diş ve çevre dokularının sağlığı genel sağlık kavramından ayrı düşünülemez. Bireyin günlük hayatta gerçekleştirdiği beslenme, sindirim gibi yaşamsal faaliyetlerin yanı sıra fonetik ve estetiğin sağlanması gibi birçok durumda diş ve dişi çevreleyen dokular sağlık denklemine dahil olmakta ve önemli görevler üstlenmektedir. Bu sebeple diş ve çevre dokularının sağlıklı olma halinin temini ve idamesi hekimlerin ve bireylerin önceliğinde olması gereken, önem arz eden bir konudur.

Diş çürükleri bireylerin hayatları boyunca her yaşta karşısına çıkabilen, en yaygın bilinen çok faktörlü kronik hastalıklardandır. Diş çürüklerinin erken aşamada teşhisi ve uygun tedavi prosedürlerinin tatbiki yanında dişlerin çürümelerini önlemek amaçlı koruyucu yaklaşımların uygulanması da diş çürüklerinin oluşumunu ve ilerlemesini önlemek adına oldukça önemlidir.

Son yıllarda ortaya çıkan minimal girişimsel diş hekimliği kavramıyla birlikte diş çürüğünün klinik gözlenebilir ilk bulgusu olan beyaz nokta lezyonlarının erken evrede tespiti ve bu dokuların remineralizasyonu için klinik olarak etkili yaklaşımlara olan ihtiyaç oldukça fazla gündeme gelen bir konudur. Bu noktada florür aracılı remineralizasyon sistemleri Dr. H. Trendley Dean'in ilk florür çalışmalarının sonuçlarıyla birlikte çalışılmaya başlanmış, diş çürüklerini önleyen bir ajan olarak florürün keşfi diş hekimliğinde bir milat olarak görülmüştür. Bu keşfin ardından florürlü diş bakım ürünleri de oldukça hızlı gelişmiş ve florür sistemik ve topikal birçok kullanım alanı bulmuştur. Ancak uzun yıllar boyunca diş çürüklerinin durdurulmasında altın standart olarak kabul edilen florür zamanla çeşitli soru ve sorunların da kaynağı olmaya başladı. Florürlü diş macunlarının düzenli kullanımına rağmen bazı bölgelerde diş çürüğü gelişiminin devam etmesi hatta artması, dünya genelinde değişen beslenme kültürüyle birlikte florürün onarım potansiyelinin limitli kalması, son yıllarda florürün kimyasal etkili nörotoksik bir madde olarak sınıflandırılması bunlardan bazılarıdır[2, 3].

Yıllar boyunca diş hekimlerinin çürükle mücadelesinde anahtar rol oynayan florürle ilgili son dönemde gündeme gelen olumsuzlukların ardından yeni arayışlara olan bilimsel ilgi de artmıştır. Birçok araştırmacı mine dokusunun florürsüz remineralizasyonu, florürün etkisinin ve güvenliğinin arttırılarak mine remineralizasyonu ve hatta mine rejenerasyonu ile ilgili araştırmalara yönelmiş ve alternatif arayışlar hız kazanmıştır. Tabii ki bu noktada insanoğlunun son dönemlerde yükselen trend “doğal ürünler”e olan ilgisinin artmasının da etkileri olmuş ve doğal ürünlerin antioksidan, antibakteriyal, antiviral, antienflamatuar etki göstermesi gibi pek çok farklı özelliklerinin yanında remineralizasyon potansiyelleri ve çürük önleyici ajan olarak kullanılabilme potansiyelleri de araştırma konularında üst sıralara yükselmiştir.

Literatürde kitosandan propolise, probiyotiklerden kakaoya kadar oldukça geniş bir yelpazede doğal ürünler remineralizasyon ve çürük önleyici etkileri açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar incelendiğinde aloe vera gibi uzun yıllar boyunca terapötik ve medikal anlamda kullanım alanı bulan bir bitki çok kısıtlı sayıda remineralizasyon çalışmasında değerlendirilmiş ve çalışmalarda elde edilen bilgilerin daha detaylı çalışmalarla desteklenmesi gerektiği önerisi yapılmıştır.

Bu sınırlı çalışmalar ve öneriler göz önüne alınarak planlanan bu çalışmanın amacı hem saf aloe veranın hem de aloe verayla birlikte farklı florür formülasyonları ve farklı florür miktarlarına sahip ticari olarak elde edilebilen diş macunlarının yapay başlangıç mine çürüğü lezyonları üzerindeki demineralizasyon/remineralizasyon etkinliklerinin mikrosertlik ölçüm yöntemiyle değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aloe Vera

2.1.1. Aloe veranın genel özellikleri ve içeriği

Aloe vera adını sırasıyla “parlayan madde” ve “doğru” anlamına gelen Arapça “alloeh” ve Latince “vera” kelimesinden almaktadır[4]. Bu bitki bilinen en eski bitkilerden biridir ve insanlar tarafından belgelenen ilk kullanımı, MÖ 3500'den kalma bir Mısır papirüsüne kadar uzanmaktadır[5]. Yaklaşık 2000 yıl önce, Yunan bilim adamları aloe verayı her derde deva olarak gördüler. Mısırlılar ise “ölümsüzlük bitkisi” adını verdiler[4].

Aloe vera bitkisinin incil zamanlarına dayanan bir geçmişi vardır. Binlerce yıldır çeşitli kültürlerde (Yunanistan, Mısır, Hindistan, Meksika, Japonya, Çin, vb.) tıbbi amaçlar için kullanılmıştır. Mısır Kraliçeleri Nefertiti ve Kleopatra bu bitkiyi düzenli güzellik rejimlerinin bir parçası olarak kullandılar. Büyük İskender ve Kristof Kolomb'un yaralı askerlerin tedavilerinde aloe veradan faydalandıkları bilinmektedir[6].

Aloe vera, asphodelaceae familyasına ait çok yıllık, kuraklığa dayanıklı, etli bir bitkidir[7]. Genç bitkilerde yapraklar yer seviyesinde görünür, ancak daha yaşlı bitkilerde gövde 25 cm uzunluğa kadar büyüyebilir. Bitki başına 15 ila 30 yaprak olabilir; alttaki yaşlı yapraklar yaygındır, daha az beyazımsı lekesi vardır ve tamamen olgun yapraklar, lekesiz, gri-yeşil renklidir. Genç yapraklar daha diktir, her iki tarafta düzensiz beyazımsı lekeler bulunan parlak yeşil renktedir ve yapraklarda kenarları boyunca testere benzeri dişler vardır[8].

Aloe vera yaprağı, dış kalın katman, orta katman ve iç jel olmak üzere üç kısma ayrılmıştır. Koruyucu bir rolü olan dış yeşil kabuk tabakası, öncelikle karbonhidrat ve protein üretiminde rol oynar. Orta katman, genellikle aloe suyu, öz suyu veya aloe olarak adlandırılan, yoğun şekilde acı, sarı bir lateks üretir. Acılığı, aloin, aloe emodin ve yüksek konsantrasyonlarda antrakinon içeren ilgili bileşiklerin varlığından kaynaklanmaktadır. Yaprığın bu kısmında barbaloin, aloe-emodin-9-anthron, isobarbaloin, anthron glikozitler ve kromonlar gibi başka bileşenler de vardır. İç jel %98 su, %0,66 katı içerik ve %0,56 çözünür katı içerir. Aloe vera jelinin kuru formu polisakkaritler (%53), şeker (%17),

mineraller (%16), protein (%7), lipitler (%5) ve fenolik bileşikler (%2) içerir. Ayrıca bu bitkide vitaminler, mineraller, ligninler, saponinler, salisilik asitler ve amino asitlerin farklı fonksiyonel aktiviteleri vardır[9, 10]. Aloe vera yaprak özü ve eksüdalarının aktif bileşenleri Çizelge 2.1’de gösterildiği gibidir[10].

Çizelge 2.1. Aloe vera yaprak özü ve eksüdalarının aktif bileşenleri

Sınıf	Bileşikler	Etkileri
Vitaminler	C, A ($\beta\beta$ -karoten) ve E kolin, folik asit, $\alpha\alpha$ - tokoferol, B1, B2, B6, B12	Antioksidan
Enzimler	*Amilazlar, lipazlar, alkalın fosfatazlar, selülozlar, katalazlar ve peroksidazlar *Karboksiptidazlar ve bradikininazlar *Lektinler	*Yağları ve şekerleri parçalayarak sindirime yardımcı olurlar. (biyo kimyasal katalizörler) *Bradikininlerin inaktivasyonu (antienflamatuar) *Antitümör
Mineraller	Sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, selenyum, manganez, bakır, çinko, krom ve demir	Enzimlerin fonksiyonunda görevleri vardır. Az bir kısmı antioksidan görevi görür.
Antrakinonlar	Barbaloin, aloeemodin - 9 - antron, Isobarbaloin, Antron - C - glikozitler ve kromonlar	Büyük miktarda güçlü müshil etkisi. Az miktarda: bağırsaktan emilime yardımcı olur, güçlü antimikrobiyal ajanlar, güçlü analjezik etki
Hormonlar	Oksinler, gibberellinler	Yara iyileşmesi ve antienflamatuar etki
Salisilik asit	Aspirin benzeri bileşik	Antienflamatuar ve antibakteriyel
Amino asitler	22 non-esansiyel amino asitten 20'sini ve 8 esansiyel amino asidin 7'sini içerir	

Çizelge 2.1. (devam) Aloe vera yaprak özü ve eksüdalarının aktif bileşenleri

Lignin	Topikal preparatlarda bulunan inert bir madde	Diğer bileşenlerin cilde nüfuz edici etkisini artırır.
Steroller	*Kolesterol, kampesterol, β - sitosterol ve lupeol *Lupeol	*Antienflamatuvar *Antiseptik ve analjezik
Saponinler	Sabunsu maddeler	Temizleyici ve antiseptik
Şekerler	*Monosakkaritler (glukoz ve fruktoz) ve polisakkaritler (glukomannoz ve polimannoz) *Glumannan	*İmmünomodülatör *Nemlendirici

2.1.2 Aloe veranın tıp ve diş hekimliğinde kullanım alanları

Aloe veranın, antimikrobiyal[11, 12], antifungal[13, 14], antiviral[15, 16], antikanser[17], antioksidan[17], antihiperlipidemik[18, 19], antiülser[20, 21], yanık yarası iyileştirici[22], antidiyabetik[23], immünostimülatör[24], antiobezite[10] etkeni gibi terapötik ve medikal birçok kullanımı vardır.

Aloe veranın içeriğindeki antrakınonlar ve dihidroksiantrakınonlar, asemannan, saponinler aloe vera jelinin bilinen aktif antimikrobiyal bileşikleridir[25]. Ferro ve diğerleri aloe vera jelinin iki gram pozitif bakteri olan *Shigella flexneri* ve *Streptococcus pyogenes*'in büyümesini inhibe edebildiğini göstermiştir[11]

Jain ve diğerlerinin, aloe vera jelinin oral patojenlere karşı antibakteriyel etkisini araştırdıkları in vitro çalışmalarının sonucunda hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu sonucuna ulaşmışlar ve yüksek konsantrasyonlarda kullanımıyla bazı oral enfeksiyöz hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılabileceğini kanıtlamışlardır[12].

Shamim ve diğerlerinin Aloe barbadensis miller ile birlikte çeşitli bitkisel ajanların yüzeysel mikozlarla ilişkili bazı yaygın mantar türlerine karşı etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında Aloe barbadensis'ten etanol ile elde edilen ekstraktların Candida türlerine karşı yüksek inhibisyon zonu kaydettiğini belirttiler[26].

Sydskis ve diğerlerinin Aloe barbadensis ile birlikte bir dizi bitki özünün antiviral etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında Herpes simpleks virüsü tip 1'e karşı bitki özlerinin antiviral etkinliğini incelemişler ve değerlendirilen tüm bitki özlerinin virüsü etkisiz hale getirebildiğini bildirmişlerdir. Aloe barbadensisin aktif içeriğinde de yer alan aloe emodin; adenovirüs ve rinovirüs dışında herpes simpleks virüsü tip 1, tip 2, varisella zoster virüsü, ile pseudorabies virüsünü inaktive ettiğini, antakinonlarınsa herpes simpleks virüsünün zarf yapısını bozduğunu göstererek zarflı virüslere karşı doğrudan virüsidal etkisi olduğunu göstermişlerdir[15].

Aleo vera jel içeriğinde antioksidan etkilerden sorumlu olabilecek fenolik antioksidanla birlikte glutatyon peroksidaz aktivitesi ve süperoksit dismutaz enzimleri bulundu[17]. Y. Hu, Xu ve Q. H'nun aloe vera ekstraktlarının antioksidan potansiyelinin değerlendirdikleri çalışmalarında aloe veranın polisakkarit ve flavonoid konsantrasyonları belirlendi ve antioksidan aktiviteleri sentetik antioksidanlar ve α -tocopherle ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak aloe vera özlerinin karşılaştırılan gruplara göre eşdeğer veya daha yüksek antioksidan aktivite sağladığı görülmüştür[27].

Aloe vera bitkisinin ayrıca antioksidan, antienflamatuar, mukus salgılayan, hücre koruyucu ve iyileştirici aktivitelerinden kaynaklanan antiülser aktivitesi de vardır[20, 21].

Aloe vera bu geniş etki yelpazesinin doğal bir sonucu olarak diş hekimliğinde de yaygın kullanım alanı bulmuştur. Örneğin oral liken planus (OLP); mukozal yüzeylerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Choonhakarn ve diğerlerinin topikal OLP tedavisinde aloe vera ve plasebo gruplarını karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmalarında aloe vera jel kullanımının, OLP'nin klinik gelişimini ve semptomatik etkilerini baskılamada plasebodan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha etkili olduğunu bulmuşlar ve aloe vera jelin, OLP'li hastalar için güvenli bir alternatif tedavi olarak düşünülebileceğini belirtmişlerdir[28].

Ali ve Wahbi 'nin [29] alove veranın semptomatik oral liken planusu olan hastalarda ağrının hafifletilmesi ve/veya klinik iyileşme üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladıkları sistematik derleme ve meta analizlerinde kortikosteroidlerin halen altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, çeşitli rapor edilmiş yan etkileri olduğu ve hiç bir yan etki göstermeyen alove vera ile elde edilen sonuçların ise umut verici olduğunu belirtmişlerdir.

Nair ve diğerleri [30] alove veranın aftöz stomatit, oral liken planus, oral submuköz fibrozis gibi oral mukozal hastalıklar üzerine etkilerini inceledikleri sistematik derlemenin sonucunda alove vera jelinin benzersiz özelliklere sahip, tıbbi değeri yüksek ve yan etkileri çok az bir ürün olduğunu belirterek, çeşitli oral mukozal hastalıkların tedavisinde kesinlikle önerilmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Pulpatomi; dişin canlılığının korunması amacıyla koronal pulpanın çeşitli seviyelerde çıkarılmasının ardından restorasyonun tamamlanmasını içeren bir tedavi şeklidir. Çocuklarda pulpatomi prosedürü ajanı olarak alove vera başarıyla kullanılmıştır. Gupta ve diğerlerinin [31] pulpatomi ajanı olarak alove vera kullandıkları çalışmalarında, hastalar 30 ve 60. günlerde ağrı, mobilite ve apse semptomunu kontrol etmek için çağırılmış ve pulpatomi yapılan dişlerde işlem bitiminden 2 ay sonra apse, mobilite ve ağrı semptomlarının oluşmadığı rapor edilmiştir.

Kuru soket olarak da bilinen alveolar osteitis çekimden bir ila üç gün sonra ortaya çıkan oldukça yaygın görülen ciddi derecede ağrılı bir komplikasyondur[32]. Bu klinik komplikasyonun insidansının azaltılması amacıyla alove veranın iç jelinden elde edilen acemannan hidrojel içeren dondurularak kurutulmuş yama ile klindamisin emdirilmiş jelatin süngerin karşılaştırıldığı Poor ve diğerlerinin[33] çalışmalarında acemannan hidrojel içerikli yamanın klindamisin emdirilmiş jelatin süngere kıyasla alveolar osteitis insidansını önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir.

Diş hekimliğinde kök kanal tedavisinin başarısında *Enterococcus faecalis* gibi dirençli mikroorganizmalar hala bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır ve bu bakteri, başarısız vakaların %22-77'sinde bulunan, tekrarlayan enfeksiyonların ve dirençli enfeksiyonların patojenitesinde en yaygın mikroorganizmadır[34]. *Enterococcus faecalis*'e karşı kanal içi

medikamanların antibakteriyal etkinliğine dair oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Aloe vera kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda alo veranın *Enterococcus faecalis*'e karşı etkili bir antibakteriyel ajan olduğu gösterilmiştir[34, 35].

Kriplani ve diğerleri[36] süt dişlerinde çeşitli kanal dolgu materyallerinin aloe vera ile birlikte antibakteriyal etkisini araştırdıkları çalışmalarında aloe veranın çinko oksit öjenol ve kalsiyum hidroksit ile birleştirilmesinin materyallerin antimikrobiyal aktivitelerini arttırdığını ancak en güçlü antimikrobiyal aktivitenin aloevera + steril su grubunda gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda aloe veranın potansiyel bir kök kanal dolgu malzemesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

Aloe vera periodontoloji alanında da değerlendirilmiş ve ürünün etkili bir plak önleyici olduğu ve gingivitis tedavisinde başarılı bir ajan olabileceği[37], lokal uygulanması ile kronik periodontitiste kazıma ve kök yüzeyi şekillendirme prosedürlerinin yanında yardımcı bir tedavi olabileceği[38], klorheksidinin hala altın standart olmasına rağmen aloe veranın da bildirilen herhangi bir yan etki olmaksızın plak ve diş eti iltihabı skorlarını azaltmada umut verici sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir[39].

Bütün bunlara ilave olarak aloe vera protez yapıştırıcısı olarak, kök kanal tedavisi esnasında gutta perkaların dekontaminasyonunda, diş macunu ile ağız gargaralarının bileşeni olarak ve dental ünitlerin su borularının dezenfeksiyonunda kullanılabilmektedir.[4].

2.2. Mine Dokusu

Diş minesini, ameloblastlar tarafından oluşturulan, dişlerin kronlarını örten, epitelyal kökenli vücutta en sert, en yüksek mineralizasyona sahip olan aselüler, yarısaydam bir dokudur. Ameloblastlar, diş kronu oluşturulduktan sonra fonksiyonel yeteneklerini kaybettikleri için formasyon sonrası mine dokusu kendini tamir etme yeteneğinden yoksundur, yapısı sadece mineral kaybı ya da kazancına izin vermektedir ve tükürüğün sağladığı koruyucu etki ve remineralizasyon potansiyeli dışında hiçbir fizyolojik onarım aracı yoktur[40].

İnsan diş minesinin kalınlığı, dişin yüzeylerine göre değişkenlik gösterir. Dişin insizal ve oklüzal bölgelerinde, diğer yüzeylere göre daha kalındır. Küçük azı ve büyük azı dişlerinin

tüberkül tepelerinde 2,3-3 mm, kesicilerin insizal kısımlarında 2 mm kalınlığındadır ve kole bölgesine doğru hızlıca incelerek bıçak sırtı görünümünü alır[41].

Diş minesi ağırlık olarak %92-96 inorganik, %1-2 organik ve %3-4 su içerirken hacimsel olarak ise bu oranlar daha değişkendir ve inorganik içerik %80-95 aralığındadır. Doku hacminin kalan %5 ila 20'sini organik materyal ve/veya sıvı oluşturur. İnorganik bileşeni çoğunlukla hidroksiapatit (HA) kristalleri oluşturur[42, 43]. Kemik, dentin ve semente karşılık gelen kristal hacminin 1000 katından fazlasını mine dokusu içerir[44]. Organik kısım, esas olarak amelogenin, ameloblastin ve tuftelin gibi proteinlerden oluşur ve eser miktarda proteoglikan ve lipoidler çoğunlukla minenin olgunlaşmasıyla birlikte kaybolur. Diş minesinin kendine özgü bu bileşimi onu cansız, kırılkan ve onarılamaz hale getirir. Bu nedenle, dişin uygun fonksiyonu için altta yatan dentin desteği zorunludur[43].

Mine, dentin ve kemik minerali yaklaşık olarak şu basitleştirilmiş formülle temsil edilebilir: $Ca_{10-x}(Na)_x(PO_4)_{6-y}(CO_3)_z(OH)_{2-u}(F)_u$. Minenin temel mineral bileşimi olan kalsiyum hidroksiapatitin sitokiyometrik formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ 'dir. Hidroksiapatit içinde eksiklikler ve farklı element değişimleri olabilir. Örneğin kalsiyum yerine sodyum, magnezyum, çinko vs. fosfat yerine karbonat, hidroksil yerine florür gibi. Bu eksiklik ve değişimler hidroksiapatitin davranışı ve özellikle de düşük pH'ta çözünürlüğü üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin saf hidroksiapatitteki hidroksil (OH^-) iyonu bir florür iyonu (F^-) ile değiştirilirse, ortaya çıkan mineral florapatittir ($Ca_{10}(PO_4)_6(F)_2$) ve asitler tarafından çözünmeye karşı oldukça dirençlidir[45, 46]. Asidik koşullarda apatit formülasyonlarının çözünürlükleri Çizelge 2.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Apatit formülasyonlarının asidik koşullarda çözünürlükleri

Dental mineral (Karbonatlı apatit)	$Ca_{10-x}(Na)_x(PO_4)_{6-y}(CO_3)_z(OH)_{2-u}(F)_u$	Asidik koşullarda en çok çözünür.
Hidroksiapatit	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	Asidik koşullarda daha az çözünür.
Florapatit	$Ca_{10}(PO_4)_6(F)_2$	Asidik koşullarda en az çözünür.

Hidroksiapatit kristalleri uzun (muhtemel 1 mm'ye kadar), 50 nm genişliğinde ve 25 nm kalınlığındadır. Mine temel olarak; yaklaşık 1000 adet kristal demetinin oldukça organize şekilde düzenlenmesiyle meydana gelir ve mine dentin bileşiminden dış yüzeye doğru uzanan yaklaşık 4-5 mikron genişliğindeki mine prizmalarından (rod), prizmaları çevreleyen prizma kını ve bunların arasındaki interprizmatik matriksten oluşur. Mine prizmaları çapraz kesitlerde yuvarlak şekilli bir baş veya gövde kısmıyla bir kuyruk kısmından oluşur. Her bir prizmanın yuvarlak baş kısmı komşu iki prizmanın kuyruk kısmı arasına uzanır. Baş kısmının merkez bölgesindeki apatit kristallerinin uzun aksları neredeyse mine prizmalarının uzun aksına paralelken, kuyruk bölgesindeki kristaller 65 dereceye kadar artan açılarda eğimli uzanırlar. İnterprizmatik matriks; kristallerin dizilimlerinden sapmasıyla oluşan bir arayüzdür ve hacimce %15 oranında organik madde/su ile doludur. Laktik asit hidrojen peroksit gibi küçük moleküllerle hidrojen ve kalsiyum gibi iyonların geçişine izin vererek difüzyon yolları oluşturur. Prizmaların bu üstün organizasyon ve mineralizasyon özellikleri diş minesine olağan üstü fiziksel özellikler vererek omurgalı vücudundaki en sert doku olmasını sağlasa da diş minesi çürükler tarafından oldukça hızlı bir şekilde harap olabilir [41, 44, 45, 47].

2.3.Diş Çürüğü

2.3.1. Diş çürüğü tanımı ve risk faktörleri

Çürük; geleneksel tanımıyla konakçı faktörler, diyet ve diş plağının etkileşimiyle oluşan çok faktörlü bir hastalıktır[48, 49]. Modern tanımıyla ise biyolojik faktörlerle birlikte çevresel, sosyal ve psikolojik faktörleri de içerir. Günümüzde diş çürüğü; içerisinde biyolojik, psikolojik, sosyal ve davranışsal bileşenlerin de bulunduğu genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim olarak da tanımlanmaktadır[50].

Son yıllarda diş çürüğü sıklığında dünya çapında bir azalma görülmüş olsa da, daimi dişlerde tedavi edilmemiş çürükler yaygın olarak devam etmekte olup, küresel nüfusun yaklaşık %35'ini etkilemekte[51] ve küresel sağlık harcamalarının yaklaşık %4,6'sı diş hastalıklarının doğrudan tedavisi için kullanılmaktadır[52].

Diş çürükleri; bireylerin yaşamları boyunca duyarlı oldukları en yaygın kronik hastalıklar arasındadır. Diş çürükleri, asit üreten bakteriler ile fermente olabilen karbonhidrat arasındaki kompleks etkileşimle birlikte dişler ve tükürük dahil birçok faktörün de etkisi ile zamanla oluşur. Çürük, dişlerin hem kronlarında hem de köklerinde gelişebilir ve erken çocukluk döneminde bebeklerin ve küçük çocukların süt dişlerini etkileyen agresif bir hastalık olarak ortaya çıkabilir. Çürük riski belirlenirken, yüksek sayıda karyojenik bakteri, yetersiz tükürük akışı, yetersiz florür maruziyeti, kötü ağız hijyeni, bebeklik döneminde uygun olmayan beslenme yöntemleri ve yoksulluk gibi fiziksel, biyolojik, çevresel, davranışsal ve yaşam tarzıyla ilgili faktörler birlikte değerlendirilir[53].

Dişler, diş plağını oluşturan bakterilerle kaplıdır. Mutans streptokokları (*S.mutans* ve *S.sobrinus* dahil) ve *Lactobasil* gibi dental plaktaki bazı bakteriler asidojeniktir. Yani fermente olabilen karbonhidratları metabolize ettiklerinde asit üretirler. Laktik, asetik, propiyonik ve formik asit gibi bu asitler, diş minesinin veya dentinin kalsiyum fosfat mineralini çözebilir. Bu süreç durdurulmaz veya tersine çevrilmezse, çürük lezyonu ilerler ve sonunda kavite oluşmasına sebep olur. Glikoz, sükroz, fruktoz veya pişmiş nişasta gibi fermente edilebilir herhangi bir karbonhidrat, organik asitlerle (örneğin asetik, laktik, propiyonik) bu bakteriler tarafından metabolize edilebilir. Asitler plaktan geçerek gözenekli mineye (veya ulaşırsa dentine) dağılır ve yolculukları boyunca hidrojen iyonları üretmek için ayrışır. Hidrojen iyonları minerali kolayca çözerek kalsiyum ve fosfatı çözelti içinde serbest bırakır ve bu da dişin dışına doğru difüze olabilir[46].

Diş çürüğü, belirtilen bakterilerin karbonhidratları fermente etmeleri neticesinde oluşan bulaşıcı bir bakteriyel hastalıktır. Meydana getirdiği kavitasyon bitiş noktasıdır. Bakteriler, bebeğin hayatının çok erken dönemlerinde annelerden veya bakıcılardan bebeklere aktarılır ve dişler çıkmadan dahi yumuşak dokularda kolonizasyonu mümkündür. Dişler sürdükçe, karyojenik bakteriler tarafından kolonize edilir, diş plağı oluşur ve yıkım döngüsü başlar[54].

2.3.2. Demineralizasyon

Temel olarak normal şartlar altında tükürük ve ağız içi sıvıların hidroksiapatit ve floroapatitten doygun olması gerekmektedir. Eğer yeterli doygunlukta olmazsa başka bir sebep olmaksızın diş sert dokuları çözünmeye başlayacaktır[55].

Mineral çözünmesinde plak pH değeri, tükürük pH değerinden çok daha önemli olmasına rağmen plak pH'ındaki her azalmada teorik olarak mineden mineral çözünmesi başlasa da aslen her zaman böyle bir çözünme olmamaktadır. Çözünme olabilmesi için plak sıvısındaki asit içeriğinin mineye diffüze olabilecek konsantrasyonlarda olması gereklidir. Plak pH'ının nötr veya nötre yakın olması plak sıvısının kalsiyum ve fosfata doygun olduğunu gösterir ki bu durumda mineral çözünmesi gerçekleşmez. Ancak pH belirli bir değer altına düştüğünde plak sıvısında kalsiyum fosfat iyon doygunluğu azalarak diş yüzeyinden çözünme meydana gelir ki bu sürecin başladığı pH değerine de "Kritik Ph"adı verilir[50].

Mine dokusundan mineral çözünebilmesi için kritik pH olarak kabul edilen ortalama değer 5.5 olsa da bu değer sabit değildir ve ortamda bulunan asidin tipi, florür konsantrasyonu, kalsiyum ve fosfat iyon derişimi veya dişin belirli bölgelerindeki mineral çözünme özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir. Plak pH'ındaki düşüşler; bakteri, tükürük veya diyetle alakalı faktörler arasındaki kompleks etkileşimle doğrudan ilişkilidir[50].

Hidroksiapatit pH 5,5 ve altında hidrojen iyonlarına reaktiftir, çünkü bu hidroksiapatit için kritik pH'tır. H^+ iyonları mine kristal yüzeyine hemen bitişik sulu ortamda tercihen fosfat grupları ile reaksiyona girer. İşlem, H^+ ilavesiyle $(PO_4)^{3-}$ ün $(HPO_4)^{2-}$ ye dönüştürülmesi ve aynı zamanda H^+ 'nın tamponlanması olarak tanımlanabilir. $(HPO_4)^{2-}$ normal hidroksiapatit dengesine katkıda bulunamaz ve bu nedenle hidroksiapatit kristali çözünür. Buna demineralizasyon denir. Spesifik olarak, mine prizmaları üzerindeki yüzey kristallerinin çözünmesine neden olarak mineyi daha gözenekli hale getirir. Prizmaların merkezi çekirdeği kalabilir, ancak optik özellikleri değişir[56].

Başlangıçta diş minesinin fiziksel özellikleri önemli ölçüde azalmaz, ancak zamanla yüzey kırılğan hale gelir ve sond gibi aletler tarafından kolayca hasar görebilir. Sonunda diş yüzey çökecek, plak bakterileri kavitasyonu kalıcı olarak kolonileştirmeye başlayacak ve süreç geri

döndürülemez hale gelecektir. Penetrasyonun hızı ve derinliği, minede florapatitin varlığına veya yokluğuna ve ayrıca asit saldırısının konsantrasyonuna ve sıklığına bağlı olacaktır[57].

2.3.3. Remineralizasyon

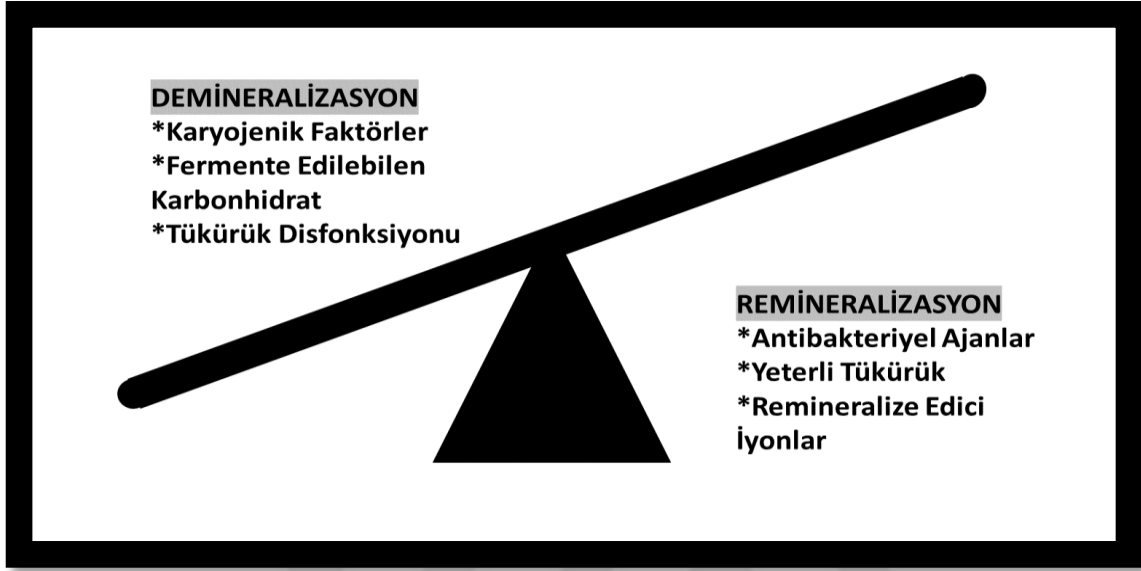
"Remineralizasyon" terimi, demineralize bir diş bölgesinin tam onarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Bu, klinik olarak beyaz nokta lezyonlarının ve aşınmış minenin tebeşirimsi görünümünün ortadan kalkması olarak gözlemlenmiştir. Alternatif olarak, "remineralizasyon" terimi, mineral biriktirme sürecini açıklamak için kullanılabilir. Bu tanıma göre, remineralizasyon sadece mine kusurlarında oral sıvılardan minerallerin çökeldiği nötr pH dönemlerinde değil, aynı zamanda çürük gelişimi sırasında da meydana gelir[58].

Demineralizasyon işlemi, pH nötralize edilirse ve yakın çevrede yeterli Ca^{2+} ve PO_4 iyonları mevcutsa tersine çevrilebilir. Apatit çözünme ürünlerinin tamponlaması ile pH nötr seviyelere gelebilir ya da tükürükteki Ca^{2+} ve $(\text{PO}_4)^{3-}$ iyonlarının varlığı çözünme sürecini engelleyebilir. Bu, kısmen çözülmüş apatit kristallerinin yeniden inşasını sağlar ve remineralizasyon olarak adlandırılır[57].

Normalde remineralizasyon, kendi kendini sınırlayan ve özellikle florür varlığında iyonların lezyonun derinliğine nüfuz etmesini önleyen bir yüzey olgusudur. Florapatitin hızlı birikmesi ile oluşan yüzeyel remineralizasyonla birlikte demineralizasyona daha dirençli bir yüzey tabakası oluşur. Fakat oluşan bu daha sert yüzey tabakası lezyonun derinlemesine remineralizasyonu için gereken kalsiyum fosfat iyonlarının lezyonun derinliklerine geçişine de engel olur[57].

Demineralizasyon ve remineralizasyon süreci çoğu insanda gün içinde sıklıkla gerçekleşir. Özellikle biyofilm pH'ı bir tampon görevi gören tükürük tarafından düzenlendiğinde remineralizasyon sıklıkla gerçekleşir. Remineralize alanlar, orijinal diş yapısına göre tükürükten kalsiyum ve fosfat alımı nedeniyle daha yüksek florür konsantrasyonuna ve daha az mikro gözenekli yapıya sahiptir[53].

Diş çürüklerinin ilerlemesi veya tersine dönmesi "çürük dengesi" yani demineralizasyonu destekleyen patolojik faktörlerle, dengeyi remineralizasyona yönlendiren koruyucu faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Çürük dengesi Şekil 2.1’de özetlendiği gibidir[59].



Şekil 2.1. Çürük dengesi

2.4. Başlangıç Mine Lezyonu

Başlangıç mine lezyonu, minede sağlam yüzeyin altında demineralize alan ile karakterize edilen çürüğün ilk görünür kanıtıdır. Lezyon gövdesi içinde artan gözeneklilik, bu lezyonların karakteristik beyazımsı görünümüne neden olur. Bu nedenle bu lezyonlara genellikle beyaz nokta lezyonları da denir[60]. Bu durum diş çürüklerinin tersine dönme olasılığı olan ilk klinik gözlemlenebilir halidir. Başlangıç mine lezyonları kavitsiyonsuz mine çürüğü lezyonu veya başlangıç lezyonu olarak da bilinmektedir[41, 61].

Minede beyazımsı renk değişimlerinin tek sebebi beyaz nokta lezyonları değildir. Sürme öncesi veya sonrası dönemdeki hasarın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Dişlerde meydana gelen her bir renk değişikliği için beyazlatma, mikro aşındırma, rezin infiltrasyonu ve ciddi vakalarda restorasyonları içeren tedavi seçenekleri arasından en uygun olanını belirlemek için doğru teşhis önemlidir. Florozis, travmatik hipokalsifikasyon ve molar kesici hipomineralizasyonu (MIH) mine gelişimi sırasındaki olumsuzluklardan kaynaklanan durumlardır. Çürükten kaynaklanan, sürme sonrası gözlenen renk değişikliklerine beyaz

nokta lezyonları denir. Tüm bu durumlar, mine mineral fazının azalması, kimyasal bileşiminin ve dolayısıyla optik özelliklerinin değişmesi ile ilişkilidir[62, 63].

2.4.1. Klinik özellikleri

Başlangıç mine lezyonları yüzey ıslak olduğunda kısmen ve tamamen görünmez hale gelebilirken hipokalsifiye mine dişin ıslaklık veya kuruluğundan daha az etkilenir. Hipokalsifiye mine potansiyel estetik kaygı dışında klinik problem teşkil etmez. Başlangıç mine lezyonlarında yüzey değişmemiştir ve dokusal olarak tespit edilemez. Daha ilerlemiş lezyonlarda düzensiz bir yüzey oluşur, etkilenmemiş normal mineye kıyasla daha pürüzlüdür. Sondlamada ufalanan yumuşak tebeşirimsi mine yüzeyi aktif çürüğün bir işaretidir. Bununla birlikte, sondun tedbirsiz bir şekilde kullanılması, daha önce kavitasyon oluşmamış bir alanda gerçek kavitasyonu beraberinde getirebilir ve çoğu durumda restoratif müdahale gerektirir. Proksimal düz yüzeylerde de benzer lezyonlar meydana gelse de bunların görsel muayene ile saptanması daha zordur. Başlangıç mine lezyonları radyograflarda bazen yüzeysel mine ile sınırlı zayıf bir radyolusensi olarak görülebilir.

Proksimal lezyon radyografıta açık bir şekilde görüldüğünde lezyon önemli ölçüde ilerlemiş olabilir ve kavite olsa da olmasa da altta yatan dentinde histolojik değişiklikler muhtemelen zaten meydana gelmiştir. Normal ve değişmiş mine dokusunun klinik karakteristiği Çizelge 2.3'te ve mine lezyonlarının klinik önemi Çizelge 2.4'te özetlenmiştir[41].

Çizelge 2.3. Normal ve değişmiş minenin klinik karakteristiği

	Hidrate (Islatıldığında)	Kuru Ortamda	Yüzey Yapısı	Yüzey Sertliği
Normal Mine	Transludent	Transludent	Düz	Sert
Hipokalsifiye Mine	Opak	Opak	Düz	Sert
Aktif Başlangıç Çürüğü	Transludent (Erken Aşamada) Opak (Yerleşmiş Başlangıç Lezyonları)	Opak Opak	Sert Sert	Yumuşamış Yumuşamış
Durmuş Başlangıç Çürüğü	Parlak ve/veya Koyu	Parlak ve/veya Koyu	Düz	Sert

Çizelge 2.4. Mine lezyonlarının klinik önemi

	Biyofilm	Mine Yapısı	Restoratif olmayan, Terapötik Tedavisi (örn. Remineralizasyon, Antimikrobiyal,pH kontrolü	Restoratif Tedavi
Normal Mine	Normal	Normal	Endike değil	Endike değil
Hipokalsifiye Mine	Normal	Anormal ama zayıflamamış	Endike değil	Sadece estetik sebeplerle
Kavite Oluşmamış Çürük Lezyonu	Karyojenik	Pöröz, zayıflamış	Uygun	Endike değil
Aktif Çürük	Karyojenik	Kavite, çok zayıf	Uygun	Uygun
İnaktif çürük	Normal	Remineralize, güçlü	Endike değil	Sadece estetik Sebeplerle

Beyaz nokta lezyonları genellikle yetersiz ağız hijyeni nedeniyle, etkilenen yüzeyde uzun süreli plak birikiminin bir sonucu olarak gelişir. Bu koşulların sürdürülmesi ile asitler mineye yayılır ve yüzey altı mine dokusunu demineralize etmeye başlar. Demineralizasyon işlemi durdurulmazsa, sağlam mine yüzeyi sonunda çöker ve kavite oluşur[61].

Bu lezyonlar beyaz, tebeşirimsi, opak bir görünümle karakterizedir ve genellikle pit, fissür ve dişlerin düz yüzeylerinde bulunur. Beyaz nokta lezyonlarının en sık tespit edilen lokalizasyonu dişin servikal üçte birlik kısmındadır[64].

Bu lezyonların klinik özellikleri şunları içerir:

- Dehidrate edildiğinde tebeşirimsi beyaz bir görünüm ile değişen ışık özelliklerinden dolayı minenin normal yarı saydamlığının kaybı;
- Pit ve fissürlerde, sondlamadan kaynaklanan hasara duyarlı kırılmalı bir yüzey tabakası;
- Yüzey altında artan gözeneklilik ile artan renklenme potansiyeli

- Radyografik olarak, transillüminasyonla veya modern lazer cihazları ile tespit edilebilen alt yüzey yoğunluğunun azalması;
- Özellikle gelişmiş remineralizasyon tedavilerinin kullanımıyla daha ileri asit tehditlerine karşı artan direnç ile remineralizasyon potansiyeli[57].

Çürük tespiti için görsel inceleme ve radyograf kullanımı gibi geleneksel yöntemlerin yanında dişlerin oto-floresansı (Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF) gibi), elektrik direnci (Elektronik Çürük Monitörü (ECM) gibi), Fiber-Optik Transillüminasyon (FOTİ), DIAGNOdent, Digital Fiber Optik Transillüminasyon(DIFOTİ),Optik Koherens Tomografisi (OCT), Polarizasyona Duyarlı Optik Koherens Tomografi (PSOCT) sistemi, Frekans Alanlı Fototermal Radyometri (FD-PTR veya PTR) gibi yöntemler de mevcuttur[65].

2.4.2. Başlangıç mine lezyonlarının tabakaları

Erken mine lezyonu, dört farklı histopatolojik bölge ile karakterizedir. İki demineralizasyon bölgesi (saydam tabaka ve lezyon gövdesi), iki remineralizasyon bölgesi (karanlık tabaka ve yüzeyel tabaka) mevcuttur[65].

Transludent (saydam) tabaka (%1 gözenek hacmi)

Mine lezyonunun ilerlediği en derin alan olarak kabul edilir ve lezyonun ilerleme yönünü gösterir. Polarize ışık mikroskobu altında mine ile aynı kırılma indeksine sahip bir solüsyonla (quinolin) porların doldurulması koşuluyla incelendiğinde sağlıklı mineye benzer kırılma indeksine sahip olduğu için saydam görünmektedir ki ismini de buradan alır[66, 67].

Sağlam minenin gözenek hacmi %0.1 iken saydam tabakanın gözenek hacmi (mineral kaybı) yaklaşık 10 katı (%1)'dir[66]. Saydam bölge, incelenen çürük lezyonların yaklaşık % 50'sinde görülür[68].

Karanlık tabaka (%2-4 gözenek hacmi)

Bu bölgedeki mikro-gözenekli yapıdan kaynaklı quinolin absorbe edilemez ve bu sebeple polarize ışığı geçirmediği için karanlık gözüktür ki ismini buradan alır.[66]

Karanlık tabaka remineralizasyonun gözlemlendiği bir tabakadır. Bu tabaka lezyonun hem demineralizasyon hem remineralizasyon aşamasından geçtiğini gösterir. Karanlık tabaka boyutu remineralizasyon potansiyeliyle ilişkilidir. Bu tabakada remineralizasyon da görüldüğü için por genişliği azalmıştır[47, 67].

Karanlık tabaka çürük lezyonun yaklaşık %95'inde görülür. Karanlık tabaka göstermeyen dişler remineralize edici bir solüsyona yerleştirildiğinde, saydam tabaka ile lezyon gövdesi arasındaki konumda görünür hale gelir[68].

Lezyon gövdesi (>%5-25 gözenek hacmi)

Karanlık bölgenin küçük büyüklükte por genişliğinin aksine tamamen büyük geniş porların baskınlığı lezyon gövdesinin karakteristik özelliğidir[69]. Lezyonun çoğunluğunu oluşturur ve üstteki sağlam mine yüzeyinin yaklaşık 15-30 µm altında yer alır[66].

Sağlam mineye oranla yaklaşık %24 mineral kaybı gözlenir. Retzius çizgilerinin belirgin olarak izlendiği bu tabaka mikroradyografilerde radyolusent olarak izlenir. Taramalı elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde bakteri varlığı görülmektedir[70].

Bu bölgede, gözenek hacmi lezyonun kenarlarında yaklaşık %5 ile merkezde yaklaşık %25 arasında değişir. Bu kayda değer demineralizasyona rağmen, kalan kristaller protein matrisi üzerindeki temel yönelimlerini hala korurlar[68].

Yüzeyel tabaka (%1 ila <%5 gözenek hacmi)

Karanlık tabaka ile birlikte başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyon bölgeleridir. Başlangıç lezyonlarının yüzeyel tabakasında elektron mikroskobu ile küçük gözenekler veya mikrokannallar gözlenmiştir[68].

Polarize ışık mikroskobu, mikroradyografi ve mikrodensitometri ile yapılan incelemede bütünlüğü bozulmamış yüzeyel tabakanın, çürük lezyonun altındaki demineralize yüzey altı mineden daha az demineralize olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, yüzeyel tabakanın yüzey altı ile karşılaştırıldığında karakteristik remineralizasyon özelliği vardır. Dolayısıyla,

bozulmamış yüzeyel tabakanın daha yüksek mineral içeriğine neden olan; bu yüksek derecedeki remineralizasyondur. Remineralize edilmiş yüzeyel tabakanın oluşumu ve korunmasının, yüzey altı mineden çözünmüş mineral iyonlarının birikmesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Bozulmamış yüzeyel tabakanın remineralizasyonu için ek bir iyon kaynağı da ağız ortamındaki iyonların geçişine bağlı olarak lezyonun dışından olabilir. Yüzeyel tabakada mineral iyonlarının birikme hızı ile dişin dış tarafındaki kayıp oranı karşılaştırıldığında bir denge durumu ortaya çıkabilir. Bu dinamik bir demineralizasyon ve remineralizasyon sürecini göstermektedir. Yüzeyel tabaka, iyon temini durana kadar veya kaviteasyon gerçekleşene kadar sürekli olarak yenilenebilir[71].

Lezyonun ilk oluşumu, mine yüzeyini oluşturan mine prizmalarından hidroksiapatitin çözünmesinden kaynaklanmaktadır. İlk çözünme, minede az miktarda mineral kaybına neden olur ve saydam tabakaya benzer bir görünüme sahip olur. Bu ilk lezyonun remineralizasyonunun yararı olmadan devam eden demineralizasyonla, çevredeki sağlam mineye benzeyen bir yüzeyel tabaka oluşur. Altta yatan mineden devam eden mineral çözünmesiyle, lezyonun gövdesi genişir ve üstteki yüzeyel tabakayı saydam tabakadan ayırır. Lezyon gelişimi nispeten uzun bir sürede meydana gelirse, saydam bölgeden mineral fazların çökmesi ile yeniden mineralizasyon bölgesi (karanlık tabaka) meydana gelecektir. Lezyon oluşumu kısa bir sürede ortaya çıkarsa, karanlık bölge oluşmaz ve lezyon geniş, ağır şekilde demineralize edilmiş lezyon gövdesi ve minimum kalınlıkta bir yüzeyel tabakası ile hızlı ilerleme olur. Belli bir derecede demineralizasyon gerçekleştiğinde, lezyon beyaz bir nokta görünümüne bürünecek ve klinik olarak saptanabilir hale gelecektir[66].

2.5. Başlangıç Mine Lezyonlarına Tedavi Yaklaşımları

2.5.1. Ağız hijyeninin geliştirilmesi ve plak kontrolü

Diş plağı, diş yüzeyinde bakteri ve tükürük kökenli polimer matriksine gömülü halde bulunan çeşitli mikrobiyal topluluk olarak tanımlanmıştır. Yerleşik plak mikrobiyotası, fakültatif anaerobik ve zorunlu anaerobik türler dahil olmak üzere çok çeşitli gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerden oluşur. Diş plağının gelişimi çeşitli aşamalara bölünebilir fakat dinamik ve sürekli bir süreç olduğu için bu aşamalar üst üste gelebilir. Bu aşamalar

pelikl formasyonundan başlayarak gelişen biyofilm içinde yatay ve dikey tabakaların gelişimi ve artan bakteri dizilimiyle birlikte büyüme ve zirve topluluğun oluşumuna kadar ilerleyen karmaşık bir süreçtir[72].

Ağız hijyeninin ve plak kontrolünün etkili ve düzenli olarak sağlanması, başlangıç mine lezyonlarının oluşumunun önlenmesinden oluşmuş bir başlangıç lezyonunun remineralize edilmesine kadar olan süreçte en başta gelen husus olarak kabul edilebilir. Zira plak oluşumuyla birlikte, oluşması muhtemel bir plağın karyojenik içeriğinin de azaltılmasıyla çürük oluşumunun temel faktörlerinden olan plak faktörünün elimine edilmesi için önemlidir. Klinisyenler tarafından, diş fırçalama ve diş ipi kullanılması plak kontrolünün mekanik olarak sağlanarak oral hijyenin temini için altın standart olarak kabul edilir[73].

Gallagher ve diğerlerinin; ağız sağlığı uzmanlarının genellikle uygun bir teknikle en az 2 dakika diş fırçalamayı önermelerine rağmen genel popülasyonda ortalama diş fırçalama süresinin 45 saniyeye yakın olduğunu ve geleneksel manuel diş fırçasıyla macun kullanımının eğitimsiz bir popülasyonda fırçalama süresiyle plağın uzaklaştırılması arasındaki ilişkinin belirsizliğini vurgulayarak yaptıkları çalışmalarının sonuçlarındaki önemli bir bulgu 2 dakika diş fırçalamanın, 45 saniyeye kıyasla plağın uzaklaştırılmasında %26 iyileşme sağlamasıydı[74]. İdeal fırçalama süresine ilişkin bilimsel araştırmalarda netlik elde edilemese de 150 gramlık bir kuvvetle günde 2 kez 2 dakikadan fazla fırçalama yapıldığında çok az avantaj sağlanabileceğini söylemek mümkündür. Ayrıca kullanılan diş fırçasının 3 ayda bir değiştirilmesi de diş fırçasının etkinliğini kaybetmemesi açısından önemlidir. Bir diğer faktör de diş fırçalarının kontaminasyonudur ki bu noktada doğru tasarlanmış fırçalar tercih edilebilir veya fırçanın kullanımdan sonra çapraz enfeksiyonu veya reenfeksiyonu önlemek amacıyla bir dezenfeksiyon yöntemi olarak antimikrobiyal (örn. klorheksidin) spreyler kullanılabilir. Suyla durulama kontaminasyonu azaltmada etkisiz kalmaktadır. Fırçaların kontaminasyonu ile ilişkili farklı yaklaşımlar ise diş fırçalama yapılmadan önce ağız gargaralarının kullanılması, güçlü bir yüzey aktif madde veya amin florür, kalay florür içeren diş macunlarının tercih edilmesi olabilir[75].

Diş fırçalamanın tekniği de ağız hijyeninin temini için önemli bir faktördür. Bass, Stillman, Fones, Charter, horizontal, vertikal, scrub ve roll gibi birçok manuel diş fırçalama yöntemi arasında en yaygın olarak önerilen Bass ve roll teknikleridir[75].

Bununla birlikte, bireylerin diyet düzenindeki alışkanlıklarını değiştirmek ve etkili ağız hijyeni için yüksek derecede motivasyonu sürdürmek zor olduğundan, diş plağını kontrol etmek veya konağın direncini artırmak için alternatif önleyici tedbirler geliştirilmektedir. Günümüzde geleneksel mekanik ağız hijyeni prosedürlerine ek olarak diş macunlarına ve gargaralara antiplak veya antimikrobiyal ajanların eklenmesi yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında bitki özütleri (sanguinarin), metal tuzları (kalay, çinko), enzimler (glukan hidrolazlar), kuaterner amonyum bileşikler (setilpiridinyum klorür), bisbiguanidler (klorheksidin) ve fenoller (triklosan) sayılabilir. Delmopinol, düşük antimikrobiyal aktiviteye sahip yüzey aktif bir ajan olarak hem in vitro hem de in vivo plak oluşumunu azaltabilir[72]. Arjinin, ksilitol gibi ajanlar çürük lezyonları etrafındaki dental biyofilmin miktarını, bileşimini ve metabolik aktivitesini etkilemek ve florürün remineralize edici etkisini arttırmak için tasarlanan plak modifiye edici ajanlardandır[76].

2.5.2. Diyetin düzenlenmesi

Şeker terimi teknik olarak iki karbonhidrat sınıflandırmasını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bunlar monosakkaritler (glikoz, fruktoz, galaktoz) ve disakkaritlerdir (sukroz, laktoz, maltoz). Sofra şekeri, bal, pekmez, yüksek fruktozlu mısır şurubu, dekstrozu ve şeker alkoller (monosakkaritlerin alkol formları) gibi enerji kaynakları ekstrinsik besleyici tatlandırıcılardır ve yiyecek/içeceklere eklenir. Sükroz, glikoz, fruktoz ve maltozun asidojenliği ve karyojenitesi benzerdir; ancak laktoz daha az karyojeniktir. Doğal olarak oluşan tahıllar, meyveler ve sebzeler, diğer protein, sindirilemez lif ve yağ asidi bileşenlerini içeren gıdalar intrinsik şeker kaynaklarıdır. Bu intrinsik şekerlerin çürük sürecini desteklediğini gösteren kanıt yoktur[77].

Çürük, şeker bağımlı bakteriyel bir hastalıktır ve diyetteki karbonhidratlar arasında sükroz, asitlere fermente edilebildiği ve diş plağındaki mikroorganizmalar tarafından hücre içi ve hücre dışı polisakkaritlere metabolize edilebildiğinden en karyojenik şeker olarak kabul

edilir[78]. Fakat şeker endüstrisinin sükrozu üretmeye ve pazarlamaya oldukça istekli oluşu, birçok topluluk için nispeten ucuz bir kalori kaynağı oluşu ve şeker endüstrisinin sorumluları ile diş sağlığı sorumluları arasında net bir iş birliğinin olmaması sebebiyle gelecekte de çoğu topluluğun diyetinin karyojenik bir bileşeni olarak karşımıza çıkacağını söylemek mümkündür. Öte yandan sağlık kurumları rafine şekerlerin diş çürükleri için önemli bir etyolojik faktör olduğunun farkında olarak sükrozla tatlandırılmış yiyecek, içeceklerin alım sıklığının azalmasını desteklemekte ve gelişmiş ülkelerde düşük kalori ve düşük şekerli ürünlere olan talep ve alternatif tatlandırıcıların kullanımı artmaktadır[79].

Diyetin; ağız sağlığı uzmanlarınca kontrol edilerek diş çürüklerinin önlenmesi ve oluşmuş bir lezyonun remineralizasyonun teşvikinde uygulanan tedavileri genel sağlık ilkeleriyle çelişmemesi koşuluyla daha az karyojenik asit atağıyla desteklemesi adına önemlidir. Bu bağlamda dikkat edilmesi gereken noktalar ve öneriler;

- “Kötü” yiyeceklere örnek vermektan çok “iyi” diyetle odaklanmak
- Yiyeceklerin birleştirilmesi, sıralaması hakkında önerilerde bulunmak, tükürük üretimi ve karyojenik gıdaların kullanımının ardından klirensin arttırılmasına yönelik örnekler vermek (örneğin çiğ yiyecekleri pişmişle, protein açısından zengin yiyecekleri asidojenik gıdalarla birleştirmek veya karyostatik bir beslenmenin ardından ksilitollü sakız çiğnemek gibi)
- Su ihtiyacının giderilmesi ve klirensin arttırılması amacıyla sık su içilmesinin teşvik edilmesi
- Karyostatik gıdalarla birleştirilebilecek şekerli içecek tüketimini; yemek ve atıştırma zamanlarıyla sınırlama şeklinde özetlenebilir.[77]

2.5.3. Florür

Henri Mossan tarafından 1886'da keşfedilen florür, aşındırıcı soluk sarı bir gazdır. Halojen ailesine ait oldukça yüksek elektronegatifliğe sahip bir iz elementtir. Genellikle doğada bileşikler halinde, canlı cansız neredeyse tüm yapılarda mevcuttur. Florürün insan dişleri üzerindeki etkisi, 1909 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nin Colorado kentinde, iki diş hekimi Frederick McKay ve Grant Black'in uygulama alanlarındaki benekli mine (Colorado

Brownstain) nedenleri hakkında bir araştırma başlattıklarında tanınmıştır. McKay, Kempf ve Churchill tarafından 1931'de Idaho ve Arkansas'taki alanlarda su örnekleri üzerine yapılan çalışmalar, benekli mine ve yüksek su florür seviyeleri arasındaki bağlantıyı doğrulamıştır[2].

Bu keşiften kısa süre sonra yeni sorular gündeme gelmeye başladı. Bu nedenle florürün diş minesine etkileri araştırılmaya başlandı. Bu ilk florür çalışmalarının mimarı Dr. H. Trendley Dean'di. Dean, 1931'de florozun epidemiyolojisini araştırmaya başladı ve içme suyunda 1.0 ppm'e kadar florür seviyelerinin çoğu insanda mine floroza neden olmadığını buldu. Bu bulguyla çalışmaları farklılaşmaya başladı. McKay ve Black'in florozis ile ilgili çalışmalarında, diş minesinin çürümeye karşı alışılmadık derecede dirençli olduğunu okuduğunu hatırladı. Dean, içme suyuna fiziksel ve kozmetik açıdan güvenli seviyelerde florür eklemenin diş çürümesine karşı savaşmaya yardımcı olup olmayacağını merak etti. 1944'te Dean merakının sonucuna ulaştı. O yıl, Michigan Grand Rapids Şehir Komisyonu, Michigan Sağlık Bakanlığı ve diğer halk sağlığı örgütlerinden araştırmacılarla sayısız tartışmadan sonra ertesi yıl su kaynağına florür eklemek için halk oylaması yapıldı. 1945 yılında Grand Rapids dünyada içme suyunu florlayan ilk şehir oldu. 15 yıllık proje boyunca, araştırmacılar Grand Rapids'in yaklaşık 30.000 okul çocuğunda diş çürümesi oranını izledi. 11 yıl sonra çürük oranının %60'tan fazla düştüğü belirlendi[2].

Bu verilerden sonra da dünya genelinde florür çalışmaları devam etti ve florürlü ürünlerin çürüklerin önlenmesindeki rolünü doğrulayan çok sayıda sistematik derleme ile çürük lezyonlarını durdurmak için altın standart olarak tanımlandı[80-84].

Florürün çürük önleyici etkisi üç yolla gerçekleşir. Bunlar; demineralizasyonu önleme, remineralizasyonu artırma ve antibakteriyel etki gösterme şeklindedir [85]. Ağız ortamında pH düştüğü zaman Ca^{+2} ve PO_4^{+3} dişten uzaklaşır ve demineralizasyon başlar. Bu esnada ağız içinde sürekli ve az miktarda bulunan florür, floroapatit olarak minede birikir ve demineralizasyonu önler. pH normale döndüğünde Ca^{+2} ve PO_4^{+3} tekrar diş yüzeyine geri döner ki florür burada remineralizasyonu katalizler ve bakteriyel enzimleri inhibe ederek bakteriyel asit oluşumunu önler[86]. Florürün topikal etkisi ile yüzeydeki hidroksiapatit kristalleri iyonize olur ve açığa çıkan kalsiyum ile reaksiyona girerek CaF_2 (kalsiyum florür)

tabakası oluşur. Bu tabaka diş yüzeyinden uzaklaşmaz ve alttaki apatit kristallerine florür iyonu salarak florür rezervuarı görevi görür ve floroapatite dönüşmelerini sağlar.

Florürün dişlerin sürmesinden önce diş dokusuna etkisi sistemik uygulamalarla meydana gelirken, diğer etkiler ya topikal uygulamalarla ya da sistemik uygulamaların topikal etkisi sonucu oluşmaktadır. Sistemik olarak verilen florun diş oluşumu sırasındaki etkisi dişin sağlıklı gelişmesini, iyi mineralize olmasını sağlamaktadır ve bu şekilde diş dokusu çürüklere daha dayanıklı hale gelmektedir[86]. Fakat sistemik uygulamaların çeşitli problemler oluşturma ihtimali nedeniyle kullanımında tartışmalar mevcuttur

Sistemik florür uygulamaları

İçme sularının florürlenmesi

Florür çevrede her yerde bulunur ve bu nedenle içme suyu kaynaklarının en azından az miktarda florür içermesi muhtemeldir. Diş çürüklerinin önlenmesi için kasıtlı olarak florür eklenmemiş içme sularında doğal olarak bulunan florür miktarı, suyun jeolojik ortamına bağlı olarak oldukça değişkendir[87].

Çizelge 2.5'te farklı ülke ve şehirlerde, içme sularındaki florür konsantrasyonları gösterilmiştir. Florür için içme sularındaki standart değerler; Türk Standartları Enstitüsüne (TS 266) göre de 1,5mg/l [88], Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre de 1.5 mg/l'dir[89].

Topluluk içme suyunun florürlenmesi, çoğu toplumun tüm üyelerine florür vermenin en adil ve uygun maliyetli yöntemi olarak görülmektedir. Dean, sulardaki florür seviyeleri ile ilgili ilk araştırması sonucunda optimal su florür konsantrasyonunu 1mg/l olarak belirlemiştir. Sıcak iklimlerde insanlar ılıman iklimlerde olduğundan daha fazla su içtiğinden, 1,0 mg/l'lik bu rakam bir aralıkta (0,7-1,2 mg/l) değiştirildi; bir toplulukta ortalama sıcaklık ne kadar yüksek olursa, içme suyunda bulunması önerilen florür seviyesi o kadar düşük olur. 1962'de Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi, bu aralığı içme suyunda florür konsantrasyonu için bir standart olarak benimsemiştir ve o zamandan beri bu standart yaygın olarak kullanılmaktaydı. Ancak 1990'lara gelindiğinde, bu standartların dünyanın her yerinde uygun olmadığı anlaşıldı. Bu aralığın kullanıldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde bile,

klimanın ortaya çıkışı, işlenmiş alkolsüz içeceklerin ve işlenmiş gıdaların tüketiminin artması ve diğer florür kaynaklarının kullanılabilirliğinin artması, özellikle 1970'lerden itibaren florür içeren diş macunlarının kullanımı bu aralığı geçersiz kıldı. Dünyanın diğer bölgelerinde, özellikle Afrika ve Asya'nın tropikal ve subtropikal bölgelerinde, birçok farklı ırk ve kültürde bulunan çeşitli diyet uygulamaları önerilen aralığın muhtemelen hiç uygun olmadığı anlamına geliyordu. Bu durumun anlaşılmasından sonra ülkeler sularındaki florür seviyelerini düzenlemeye başladılar[95].

Çizelge 2.5. Farklı lokasyonlardaki içme suyu florür konsantrasyonları

Lokasyon	Florür Konsantrasyonu (mg/litre)	Açıklama	Referans
Almanya	0.02–0.17	1975-1986 yılları arasında Almanya'daki çeşitli tesislerden toplanan içme suyu konsantrasyonları	[90]
Çek Cumhuriyeti	0.05–3.0	Çek Cumhuriyeti'ndeki 36 ilçeden 1994 ve 1996 yılları arasında toplanan 4000'den fazla içme suyu örneğindeki konsantrasyon aralığı	[91]
Hollanda	0.04–0.23	1985 yılında 12 ilde su arıtma tesislerinden toplanan içme suyu örnekleri	[92]
Polonya	0.02–3.0	1993-1995 yılları arasında orta ve kuzey Polonya'daki 94 bölgeden toplanan içme suyu örneklerindeki ortalama konsantrasyon aralığı	[93]
Türkiye (İstanbul)	0.05-0.16	İSKİ Genel Müdürlüğü, 7 ayrı ilçedeki İçme suyu Arıtma Tesisleri Aylık Ortalama Analiz Raporu- Mart 2020	[94]
Türkiye (Ankara)	<0,1	ASKİ Genel Müdürlüğü Mart 2020 İçme Suyu Kalite Kontrollerinin Ortalama Sonuçları	[88]

Tuzların florürlenmesi

Suların florürlenmesinin teknik, finansal veya sosyokültürel nedenlerle mümkün olmadığı yerlerde tuzların florürlenmesi düşünülmelidir. Küçük gruplar veya büyük popülasyonlar için kullanılabilir, çok ekonomiktir ve gerektiğinde seçim özgürlüğü sağlar.

Optimum konsantrasyon için, tuz alım çalışmaları ve florür maruziyetinin değerlendirmesi yapılmalıdır. Birkaç çeşit tuz (evde, fırınlarda, restoranlarda ve diğer büyük mutfaklarda) florize edildiğinde 200 mg F/kg tuz konsantrasyonu minimum olarak kabul edilebilir, ancak bu konsantrasyonun iki katı sadece evsel tuz floridize edildiğinde uygun olabilir[95]. Tuz florürleme sistemlerinin teknik işlemleri düzenli olarak izlenmeli ve kaydedilmelidir. Ek olarak, doğru konsantrasyon ve homojenlik (yani eklenen florürün karışım boyunca eşit olarak dağıtılması) tüketiciye sunulan ambalajlarda periyodik olarak tespit edilmelidir. Florür konsantrasyonu tüm tuz paketlerinde görülmelidir. Diş çürüğü ve dental mine floroza araştırmaları periyodik olarak yapılmalıdır. Florür dozajının uygunluğunu değerlendirmek için program başlangıcından önce ve sonra idrar florür atılımı izlenmelidir.

Sütlerin Florürlenmesi

Sütlerin florürlenmesi, halk sağlığı açısından, tüketenlerin belirli sorumluluklar üstlenmelerini veya davranışlarını değiştirmelerini gerektirmeden florürün faydalarını sağlama girişimidir. Sütün florür için alternatif olabilmesi ilk olarak 1962'de İsviçre'den Ziegler tarafından rapor edilmiştir[96]. 2013 yılında Bánóczy ve diğerlerinin yayınladığı bir makaleye göre florürlenmiş süt alan bir milyondan fazla çocuk vardır[97]. Sütün florürlenmesi güvenlidir ve maliyeti düşüktür. Süte ilave edilen florür miktarına, yaşa ve arka plan florür maruziyetine bağlı olarak karar verilir. Miktar genellikle küçük çocuklar için günde yaklaşık 0,5 mg ve daha büyük çocuklar için günde yaklaşık 1,0 mg'dır.

Çalışmalarda, süt dişleri üzerinde en iyi etkiyi sağlamak ve yılda en az 180 gün süt tüketimini sürdürmek için erken çocukluk döneminde programa başlamanın önemli olduğu vurgulanmaktadır[98, 99].

Florür Takviyeleri (Tabletler ve Damlalar)

Florür içermeyen su kaynakları olan topluluklarda diş çürüklerinin kontrolünde florür takviyeleri, damlalar ve çiğnenebilir tabletlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar, bilimsel literatürde düzenli olarak bildirilmektedir. Florür tabletlerinin kullanımı evde veya okul bazlı programlarda olabilir. Florür tabletlerinin üretiminde lojistik bir sorun yoktur, ancak florür tabletlerinin ve damlalarının optimum dozajı hakkında önemli tartışmalar olmuştur.

İçme suyundaki florür seviyesi, toplumun daimi kesici dişlerindeki floroz insidansı, bebeklerin florür damlası veya tablet almaya başlama yaşı (her damla veya tabletteki florür miktarı, genellikle günde bir kez alınır), çocuğun tahmini çürük risk durumu ve florürlü diş macunlarının satış ve kullanım şekli, dozaj rejimleri hazırlayan uzman grupları tarafından dikkate alınan faktörlerden bazılarıdır.

Genel olarak kabul gören florür takviye dozajları içme suyundaki flor konsantrasyonuna bağlı olarak Çizelge 2.6'da gösterildiği gibidir[100].

Çizelge 2.6. Florür takviye dozları

Yaş	<0.3 ppm	0.3 ppm-0.6 ppm	>0.6 ppm
0-6 ay	0	0	0
6ay- 3yaş	0.25 mg	0	0
3yaş-6yaş	0.50 mg	0.25 mg	0
6yaş-en az 16yaş	1 mg	0.50 mg	0

Fakat florür takviyelerinin bir halk sağlığı önlemi olarak etkisiz olduğu bulunmuştur. Çünkü günlük rejime uyum zayıf olabilir ve bunları kullanan çocuklar genellikle ağız sağlığı konusunda daha bilinçli ailelerden gelmektedir[95].

Topikal Florür Uygulamaları

Florürlü Diş Macunları

Diş macunları neredeyse bütün dünyada evrensel olarak kabul gören ve günlük rutin kullanımda olan ağız/diş sağlığı ürünleridir. Diş macununun yaklaşık 4000 yıl geriye uzanan bir geçmişi vardır[101]. Fakat asıl gelişimi 1857'de diş fırçasının geliştirilmesiyle başlamıştır[68]. Florürün dikkat çekici çürük önleyici etkisi 1940'ların başlarında belirlenildikten sonra ve bu bilgi 1945'te suların florlanması ve 1945'te florür içeren diş macununun ilk kez denenmesini sağlamıştır [102]. Florürlü diş macunları ilk defa 1955 yılında piyasaya sürülmüştür[103]. Etkili bir florürlü diş macunu formüle etmek kolay olmamıştır ve yaygın olarak kullanılabilir hale gelmesi 25-30 yıl sürmüştür.

Diş macunlarında farklı florür formülasyonları kullanılmaktadır. İlk olarak NaF (sodyum florür) eklenmiştir. Diş macunundaki aşındırıcı, o sırada genellikle kullanılan aşındırıcı olan kalsiyum karbonattı. İki yıl süren ilk denemede hiçbir çürük önleyici etki bulunmadı[102]. Bu durum zamanla farklı florür formülasyonlarının ve aşındırıcıların geliştirilmesine yol açtı.

Diş macunlarında bulunan ana florür formülasyonları, sodyum florür ve sodyum monoflorofosfattır (SMFP), ancak kalay florür (SnF_2) ve amin florür (AmF) de kullanılmaktadır[104]. Diş macunlarında kullanılan florür bileşiğiyle uyumlu aşındırıcı kullanılması florürün etkinliği açısından önemlidir. "Standart" diş macununun florür konsantrasyonunun 1.000 ila 1.500 ppm arasında olduğu genel olarak kabul edilmektedir ve bu Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen bir standarttır. Fakat bazı ülkelerde düşük flor konsantrasyonlarında (<1000 ppm) pazarlanmakta ve yüksek flor konsantrasyonlarında (>1500 ppm) florür içeren diş macunları reçete ile alınabilmektedir[95].

Florürlü Gargaralar

Florürlü ağız gargaralarının çürüklerin azaltılmasındaki etkinliği ilk olarak Bibby ve diğerleri tarafından incelendi ve florürlü gargaralar kullanıldığı zaman yeni çürük oluşumunda %43'lük bir azalma olduğu sonucuna varıldı[105]. Florürlü ağız gargaralarında kullanılan ajanlar arasında sodyum florür çözeltileri, asidüle fosfat florür (APF) çözeltileri ve kalay

florür çözeltileri bulunur[106]. 200-250 ppm arasında bir florür konsantrasyonuna sahip florürlü gargaralar günlük kullanım içindir. Ayrıca 900-1000 ppm florür arasında değişen daha yüksek florür konsantrasyonlarına sahip olanları da mevcuttur. Bu tür ağız gargaraları haftalık kullanım için uygundur. 1000 ppm florür içeren 10 ml gargara 10 mg florür içerir.

Florürlü ağız gargarası çalışmalarından alınan raporlar, hem günlük hem de haftalık gargara kullanımının diş çürüklerini önlemede eşit derecede etkili olduğunu göstermektedir[107]. Florlu gargaralar önerilen talimatlara uygun olarak kullanılmalıdır. Florürlü diş macununun yaygın kullanımda olduğu durumlarda, florürlü gargaralar ideal olarak ağız içi florür seviyelerini korumak için diş fırçalamaya ek olarak farklı bir zamanda kullanılmalıdır[108].

Florür Vernikleri

Florür vernikleri diş yüzeyine uygulandıkları anda hava/tükürük ile temasla kuruyarak diş yüzeyini kaplamaları, uzun süreli flor salınımı sağlayarak temas süresini uzatmaları amacı ile geliştirilmişlerdir. Sadece profesyonel uygulamalar içindir. Florürlü vernik uygulamaları, altı yaşından küçük çocuklar için önerilen tek profesyonel topikal florür uygulamasıdır[109].

Vernikler 1000 ila 56.300 ppm florür içerir ve tedavi gören çocukların yüksek çürük riski kategorisine girip girmediğine bağlı olarak yılda iki veya dört kez uygulanmalıdır[106]. Yapılan araştırmalarda, yılda iki ila dört kez uygulanan florür verniğinin, kalıcı dişlerdeki çürüklerde (plasebo veya hiç tedavi edilmemiş dişlere kıyasla) %43 ve çocukların ve ergenlerin süt dişlerinde % 37'lik bir azalma sağladığı belirtilmiştir[110].

Uygulanması hızlı ve kolay olduğundan küçük çocuklarda ve yüksek çürük riskli çocuklarda kullanımıyla toplum bazlı flor uygulamalarının bir parçası olarak uygulanması giderek daha fazla önerilmektedir. Sularını florlayan ülkeler için ise sadece yüksek çürük riskine sahip çocuklara uygulanması önerilirken sularını florlamayan ülkeler için tüm çocuklar ve yetişkinler için kullanımı önerilir. Yüksek çürük riski olan bireylerde uygulama sıklığı arttırılmalıdır[95].

Florür Jelleri

Viskoz bir dokuya sahiptir ve tüm dental arkı bir seferde tedavi etmek için bir kaşığa uygulanabilme avantajına sahiptir. Jeller florür preparatlarının viskozitesini arttırmak için genellikle selüloz ilavesi ile hazırlanır. Sadece kalay florür gliserin ile katılaştırılır[111]. En sık kullanılan ajanlar

- %8-10'luk kalay florür
- %2'lik sodyum florür
- %1.23'lük asidüle fosfat florürdür.

APF jelleri piyasada en yaygın kullanılan profesyonel jellerdir. Genel olarak sodyum florürlü jeller piyasada nötr pH'ta, 9000 ppm florür konsantrasyonlarında, APF jeller düşük pH'ta 12.300 ppm florür konsantrasyonlarında bulunur. Düşük pH'ın minde flor alımını arttırdığı düşüncesiyle asidik hazırlanmaktadır[112]. Uygulama esnasında dişlerin pomza, lastik vb ile mekanik temizlenmesinin ardından uygulama prosedürleri bulunsa da, florürün diş üzerindeki pelikül ve mineye geçişi ve bakteri plağında CaF_2 'un tutunmasının ardından asit etkeni ile çözünüp florür deposu görevini gerçekleştirebilmesinin kanıtlanması nedeniyle plak kaldırılmamalıdır[113].

Dişler kurutulduktan sonra kaşık yardımıyla jel uygulanmalı, 4 dakika kadar beklenmelidir. Uygulama sonrasında hastanın 30 dakika boyunca ağzını çalkalamaması ve herhangi sıvı/besin almaması gerektiği hatırlatılmalıdır. Uygulama sırasında mutlaka tükürük emici kullanılmalı ve uygulama sonrasında hastanın tükürmesi tavsiye edilerek sistemik flor alımı minimize edilmelidir. Tavsiye edilen uygulama sıklığı yılda 2 olmakla birlikte yüksek çürük riskli hastalarda kullanım sıklığı arttırılabilir.

Yavaş Salınım Yapan Florür Cihazları

Yavaş salımlı bir florür cihazının amacı, düzenli profesyonel katılım veya hasta uyumu gerektirmeden, uzun bir süre (1-2 yıl) boyunca intraoral olarak tutarlı bir florür seviyesi oluşturmaktır[95]. Halen kullanılmakta olan ağız içi cihazlar iki tiptir: kopolimer membran cihazı ve florür cam boncuk cihazı. Cihazlar genellikle doğrudan diş ile ya da ortodontik bir

bant ya da plastik braket vasıtasıyla arka dişin bukkal yüzeyine tutturulur. İn vivo çalışmalardan, yavaş salımlı florür cihazlarının tükürük florür seviyelerinde sürekli bir artış sağlayabileceğini dair kanıtlar bulunurken[114] yavaş salımlı florür cihazlarını diğer florür terapisi türleriyle karşılaştıran hiçbir kanıt bulanamamıştır[115].

Yavaş salımlı florür cam boncuklarının çürük önleyici etkisini belirlemek için yeterli kanıt yoktur. Mevcut kanıtlar çok düşük kalitededir ve ortalama olarak hastaya yararının potansiyel olarak fazla tahmin edilmesi söz konusudur[115].

Gümüş Diamin Florür (SDF)

Gümüş bileşikleri 100 yıldan fazla süre boyunca çürüklerin tedavisinde restoratif tedaviye alternatif olarak kullanılmıştır[116]. 1970'lerin başında, Japonya'da Dr. Nishino ve Yamaga, çözeltiyi stabilize etmek için gümüşü florür ile amonyak kullanarak birleştiren bir formülasyon geliştirdi[117]. Günümüze kadar farklı ülkelerde farklı konsantrasyonlarda gümüş içeren ürünler piyasaya sürüldü. SDF'nin etki mekanizmasının, remineralizasyon (floroapatit oluşumu) ve gümüşün antimikrobiyal etkilerinin bir kombinasyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir[118].

Bazı klinik çalışmalar, çürük önleme oranının %80'den fazla olduğunu göstermektedir[119], ancak bu tür çalışmalar yüksek bir yanlılık riski ve çok çeşitli sonuçlara sahiptir ve şu anda koşullu önerilere yol açmaktadır[120]. SDF'nin bildirilen tek yan etkisi, çürük lezyonlarının tedaviden sonra siyah lekelenmesidir ve teması ile cildi geçici olarak lekelemesidir[121].

2.5.4. Kalsiyum fosfat bazlı sistemler

Günümüzde yüksek çürük riskli hastalarda florür etkinliğinin artırılması ihtiyacı çoğu zaman kalsiyum fosfat bazlı sistemlerle karşılanmaktadır. Kalsiyum fosfat bazlı sistemler düşük florür dozlarında yüksek remineralizasyon etkinliği açısından tercih edilebilmektedir.

Topikal florür uygulamalarında, özellikle de hiposalivasyon koşullarında ortamda bulunan düşük Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonları remineralizasyon için sınırlayıcı bir faktördür. Bu yüzden dış kaynaklı Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonları varlığında F^- iyonu aracılı remineralizasyon arttırılabilir.[3]

Cohrane ve diğerkleri kalsiyum-fosfat bazlı sistemleri 3 gruba ayırmıştır. Bunlar kristalin, stabilize olmayan amorfoz veya stabilize amorfoz formülasyonlarıdır[122].

Kristalin kalsiyum fosfat bazlı sistemler

Dikalsium fosfat dihidrat (DCPD)

DCPD florürün remineralizasyon etkinliğinin artırılması amacıyla dental ürünlere eklenebilen ve florür varlığında apatitin kolayca floroapatite dönüşümünü teşvik edebilen bir öncüdür[123].

Yüksek flor konsantrasyonlarında (topikal florür uygulanması gibi) oluşan ana ajan kalsiyum florür olacaktır. Çürük oluşturuıcı asidik koşullar altında kalsiyum florürün varlığı DCPD'ın floroapatite dönüşümünü kolaylaştırır[124].

Zhang ve diğerklerinin diş macunundaki DCPD aşındırıcının minenin remineralizasyonu üzerindeki etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında ortalama mineral kazanımı monoflorofosfat (MFP) / DCPD içerikli diş macununda silika plasebo, DCPD plasebo, MFP / silika gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu[125].

Sullivan ve diğerkleri bir tarafında NaF diğerk tarafında DCPD içeren çift odacıklı diş macununun çürük önleyici etkinliğini değerlendiren bir dizi çalışma yapmışlardır. 1100 ppm florür içerikli NaF / DCPD diş macunu 1100 ppm florür içerikli NaF / silika ile karşılaştıran bir *in vitro* florür alım çalışmasında NaF / DCPD 'nin önemli ölçüde daha fazla florür sağladığı gösterilmiştir. NaF / DCPD diş macunu ile yapılan 6 günlük bir *in vivo* fırçalama çalışmasında, DCPD penetre edilmiş mineden fırçalamadan bu yana 18 saate kadar plakta mevcut olduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan deneyinde 1100 ppm florür içerikli NaF / silika, 250 ppm florür içerikli NaF / silika, silika ve DCPD diş macunlarına kıyasla NaF / DCPD içerikli diş macununun florür sağlamanın diğerklerinden anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. Kümülatif sonuçlar değerlendirildiğinde DCPD'nin tek başına da çürük önleyici etki gösterdiği ve NaF / DCPD içerikli çift odacıklı diş macununun çürük önleyici etkisi desteklenmektedir[126].

Sonuç olarak DCPD'nin florür ile sinerjistik etkisinin bulunduğu, remineralizasyonu desteklediği ve dental ürünlere eklenebileceği söylenebilir.

İşlevselleştirilmiş β Trikalsiyum Fosfat (f- β TCP)

İşlevselleştirilmiş β Trikalsiyum Fosfat, diş macunu, jel, gargara veya vernik gibi tek fazlı sulu veya susuz topikal florür formülasyonuna dahil edilen özel, düşük dozlu bir kalsiyum fosfat sistemidir[123].

β -trikalsiyum fosfat (β -TCP), işlevselleştirilmiş β -trikalsiyum fosfat elde etmek için karboksilik asitler ve yüzey aktif maddelerle birleştirilerek modifiye edilir[127].

β -TCP'yi işlevselleştirmenin amacı, erken florür kalsiyum etkileşimlerini önleyen engeller yaratmaktır ve böylece diş macunu ve ağız gargaralarında kullanıldığında hedefe yönelik düşük doz uygulaması sağlanır[128]. Çoğunlukla tükürük Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonlarının neden olduğu remineralizasyon ile diş yüzeyindeki F^- iyon aktivitesini artırmak için tasarlanmıştır[3].

Plasebo kontrollü klinik çalışmalar, tek başına florüre göre florür ile birlikte f- β TCP kombinasyonunun hem beyaz nokta lezyonlarında hem de aşınmış minede daha güçlü ve aside dirençli mineral tabakası ile remineralizasyonu iyileştirebileceği gösterilmiştir[128-130].

Her ne kadar ticari ürün olarak mevcut olsa da klinik kullanımının tavsiye edilmesi için daha detaylı kontrollü randomize çalışmalar gerekli görülmektedir.

Kalsiyum sodyum fosfosiliklat (Biyoaktif cam)

Kristalin kalsiyum fosfat sistemlerinden bir diğeri biyoaktif camlar olarak adlandırılan katı kalsiyum sodyum fosfosilikatlardır.

Geliştirilen ilk biyoaktif camlardan biri %45 SiO_2 (Silisyum oksit), %24.5 Na_2O (Sodyum Oksit), %24.5 CaO (Kalsiyum Oksit) ve %6 P_2O_5 (Fosfor Pentoksit) içeren 45S5

biyocamdır[122]. Hench ve diğerkleri tarafından osteogeneze yardımcı olma yeteneği sebebiyle incelenmiştir[131].

Diş hekimliğinde dentin túbüllerinin fiziksel tıkanması ile aşırı duyarlılığın tedavisi için geliştirilmiştir fakat son çalışmalar, bu materyalin demineralizasyonu önleme ve/veya mineralizasyona yardımcı olma potansiyeli olduğunu göstermiştir[132].

Kalsiyum sodyum fosfosiliklat, tükürük gibi vücut sıvılarına maruz kaldığında reaksiyona girer ve kimyasal olarak mine ve dentine benzer bir mineral olan hidroksikarbonat apatit katmanı bırakır.

Matsuyoshi ve diğerklerinin kalsiyum sodyum fosfosiliklat içerikli diş macunun mine remineralizasyonuna etkisini inceledikleri çalışmalarında mevcut deneysel koşullar altında, kalsiyum sodyum fosfosiliklat içeren diş macunlarının mine remineralizasyonunu teşvik ettiği ve demineralizasyonunu engellediği sonucuna varsalar da ağız içi ortamda sonuçların oldukça farklı olabileceği ve kalsiyum sodyum fosfosiliklat içerikli diş macununun *in vivo* koşullarda klinik etkinliğini kanıtlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir[133].

Kumar ve Sreedharan'ın monoflorofosfat, kazein fosfopeptid amorfoz kalsiyum fosfat ve kalsiyum sodyum fosfosiliklatın *in vitro* remineralizasyon potansiyellerini karşılaştırdıkları çalışmalarında kalsiyum sodyum fosfosiliklatın en efektif remineralizasyon ajanı olduğunu göstermişlerdir. Kazein fosfopeptid amorfoz kalsiyum fosfat ikinci sırada yerini alırken monoflorofosfatın en az etkili remineralizasyon ajanı olduğunu belirtmişlerdir[134].

Stabilize olmayan amorfoz kalsiyum fosfat sistemleri

Kalsiyum tuzlarıyla fosfat tuzları intraoral ortamda tükürük aktivitesiyle karışıkça kalsiyum ve fosfat iyonları sağlamaları, karışma neticesinde ortamda amorfoz kalsiyum fosfat (ACP) veya florür varlığında amorfoz kalsiyum florür fosfat (ACFP) olarak çökmesi temeline dayanır.

ACP'leri uygulama yöntemi iki sınıf sistemle sınırlıdır. Birinci sınıfta, önceden oluşturulmuş ACP'ler tek fazlı bir sistem olarak uygulanabilir. Şu anda mevcut tek fazlı örnekleri, ACP içeren sakız ve dental kompozitlerdir. Bu ürünler susuz formüle edilebilir veya ACP'nin kullanımdan önce reaksiyona girmesi, apatit oluşumunun önlenmesi için stabilize edilebilir.

İkinci sınıf, kalsiyum bileşenini fosfattan ve varsa florür bileşenini ikisi de uygulanıncaya kadar ayırmak için kullanılabilen iki fazlı paketleme sistemlerini içerir. Reaktif bileşenlerin fiziksel olarak ayrılması, ürün kullanılabildiği kadar kalsiyum fosfat oluşumunu engeller. İki fazlı bir sistemin bir örneği, kalsiyum bileşeninin fosfat ve florür içeren bileşenden ayrıldığı bir diş macunudur; bu iki bileşen fırçalama sırasında karıştırılır.

İki fazlı bir sistemin başka bir örneği, yüksek konsantrasyonlarda bir kalsiyum çözeltisi ve bir fosfat çözeltisinin iki aşamalı uygulanmasıdır. Kalsiyum solüsyonu önce diş yüzeyine uygulanır, ardından fosfat solüsyonları uygulanır; ACP hemen oluşur ve kısa bir süre içinde *in vivo* apatite dönüşür. Bikarbonat ACP oluşum oranını düzenlemek için kullanılabilir ve kazein fosfopeptid ACP'yi diş yüzeyinde lokalize etmek için kullanılabilir. Her ikisi de mineral birikimini kolaylaştırmak için kalsiyum ve fosfat iyonlarının uzun bir süre aşırı doygunluk durumunu korumaya yardımcı olur[135].

Cochrane ve diğerleri intraoral ortamda, ACP ve ACP'nin potansiyel olarak çok kararsız ve hızlı bir şekilde hidroksiapatit ve florhidroksiapatit gibi daha termodinamik olarak stabil, kristalli bir faza dönüşebileceğini fakat faz dönüşümünden önce, kalsiyum ve fosfat iyonlarının, mine yüzey altı lezyon remineralizasyonunu desteklemek için geçici olarak biyolojik olarak kullanılabilir olması gerektiğini vurgulamışlardır[122].

ACP / ACP sistemlerinin uzun süreli kullanımında diş taşı oluşumunu arttırma durumunun veya remineralizasyon etkinliklerinin değerlendirilmesi için daha uzun süreli kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Stabilize kalsiyum fosfat sistemleri

ACP ve ACP sistemlerinin temel problemi olan stabilizasyonun süt kazeinlerinin[136] ve tükürük statherininin[137] stabilizasyon özelliklerini kopyalayan bir biyomimetik remineralizasyon sistemi olarak , kazein fosfopeptidlerine dayalı olarak geliştirilmiştir.

Kazeinler, sığır sütündeki toplam proteinin %80'ini oluşturur ve misel kompleksleri olarak bulunurlar[138].

Kazeinin kalsiyum ve fosfat iyonlarını stabilize etme yeteneği, kısmi enzimik sindirimle küçük peptitler (kazein fosfopeptitler) olarak salınabilen dizilerde bulunur.

Kazein fosfopeptid amorfoz kalsiyum fosfat (CPP-ACP)

CPP-ACP nanokompleksleri, tükürükte kolayca çözünürler ve supragingival plakta lokalize olmalarını sağlayan bir difüzyon gradienti oluştururlar. Karyojenik atak sırasında oluşan düşük pH koşulları, Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyonlarının alınmasını kolaylaştırır, demineralizasyonu inhibe eder ve salınan iyonların çökmesi ile ortaya çıkan başlangıç lezyonunun remineralizasyonunu kolaylaştırır[139].

CPP-ACP teknolojisinin, ağız gargarası içinde verildiğinde supragingival plaktaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı ve *in situ* yüzey altı mine lezyonlarının mineralizasyonunu desteklediği gösterilmiştir[139].

Dewani ve diğerleri CPP-ACP sistemlerinin 60 çocuk üzerinde CPP-ACP içerikli sakız kullanımıyla *in vivo* remineralizasyon etkinliklerini değerlendirdikleri randomize olmayan klinik çalışmalarında günlük 20 dakika 15 gün boyunca sakız çiğnemelerini sağlamışlardır. Çalışma sonuçlarında başlangıç ve 15. gün değerleri arasında tükürüğün kalsiyum ve fosfat değerlerinde anlamlı farklar gözlenmiş, CPP-ACP içeren şekersiz sakızın ek bir çürük önleme aracı olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir[140].

Shen ve diğerlerinin yaptığı kontrollü randomize *in situ* çalışmalarında 1000 ppm florür, 5000 ppm florür, CPP-ACP içerikli bir diş macunu, CPP-ACP + 900 ppm florür içerikli bir diş

macunu ile f- β TCP + 950 ppm florür içerikli bir diş macununu karşılaştırmışlardır. Sadece CPP-ACP içerikli ve CPP-ACP + 900 ppm florür içerikli diş macunu tükürükteki kalsiyum ve fosfat seviyelerini önemli ölçüde arttırmıştır. Ürünler, en düşükten en yükseğe doğru remineralizasyon potansiyelleri plasebo <1000 ppm florür = f- β TCP + 950 ppm florür <5000 ppm florür < CPP-ACP < CPP-ACP + 900 ppm olacak şekilde sıralanmıştır. Sonuç olarak f- β TCP + 950 ppm florür içerikli diş macununun 1000 ppm florür içerikli diş macunundan önemli ölçüde farklı olmadığını oysa CPP-ACP ve CPP-ACP + 900 ppm florür içerikli diş macununun 5000 ppm florür içerikli diş macunundan üstün olduğunu ve CPP-ACP + 900 ppm florür içerikli diş macununun en yüksek düzeyde mine lezyonu remineralizasyonu sağladığını belirtmişlerdir[141].

Ma X ve diğerlerinin 2019 yılında yayınladıkları CPP-ACP'nin beyaz nokta lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinlikleri değerlendirdikleri sistemik inceleme ve meta analiz sonuçlarına göre CPP-ACP'nin mükemmel remineralizasyon etkileri sergilediğini ve beyaz nokta lezyonlarının tedavisinde form, estetik ve fonksiyonunda göze çarpan bir iyileşme görüldüğünü belirtmişlerdir[142].

Farklı randomize kontrollü çalışmalar, yayınlanmış literatür ve sistemik derlemelerde çeşitli çelişkili sonuçlar görmek mümkündür. Bu durum CPP-ACP teknolojisinin yetersiz anlaşılmasından veya rakip ürün üreticileri arasındaki istatistiksel güç ve olası çıkar çatışmalarından kaynaklanıyor olabilir[3].

CPP-ACP içerikli ürünlerin, florür bazlı ürünlere kıyasla erken lezyonların remineralizasyonunu etkileyip etkilemediğini göstermek için yüksek riskli popülasyon gruplarına odaklanan daha uzun süreli bağımsız çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kazein fosfopeptif amorfoz kalsiyum florür fosfat (CPP-ACFP)

CPP-ACP'nin tek başına yeterli remineralizasyon kapasitesinin olduğu bilinse de bu ürünün maksimum etkisinin florürle birlikte kullanıldığında olduğu bildirilmektedir. CPP-ACP ile florürün sinerjistik etkisinin ayrı ayrı kullanımlarından ziyade, CPP-ACFP olarak kullanılmasının daha fazla remineralizasyon yaratacağı belirtilmiştir[143].

Yazıcıoğlu ve diğerlerinin CPP-ACFP ile tedavi edilmiş oklüzal ve düz yüzeylerde beyaz nokta lezyonlarını kantitatif değerlendirdikleri çalışmalarında hem oklüzal hem de düz yüzey ölçümlerinde remineralizasyonun meydana geldiğini göstermişler ve 4 hafta boyunca 4 dakika süreyle CPP-ACFP'nin günlük lokal uygulanması ile başlangıç mine lezyonlarının önemli ölçüde remineralizasyon ile sonuçlandığını belirtmişlerdir[144].

Mehta ve diğerlerinin yapay beyaz nokta lezyonları üzerinde CPP-ACP ve CPP-ACFP'nin remineralizasyon etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında yapay tükürüğe kıyasla iki ajanın da önemli miktarda remineralizasyon sağladığını göstermişlerdir fakat iki ajan arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. CPP-ACP ve CPP-ACFP'nin 7. günden sonra yapay tükürüğe kıyasla anlamlı bir remineralizasyon sağladığını göstermişler ancak 14. günden sonra, yapay tükürüğe kıyasla hem CPP-ACP hem de CPP-ACFP tarafından üretilen remineralizasyonun anlamlı olmadığını belirtmişlerdir[145].

Huang ve diğerleri beyaz nokta lezyonları üzerinde CPP-ACP ve 900 ppm florür içerikli bir diş macunu, florür vernik (22600 ppm florür) ve klasik bakım olarak 1100 ppm florürlü bir diş macununu karşılaştırdıkları randomize kontrollü klinik çalışmalarında CPP-ACP ve florür içerikli diş macunu ile florür verniğinin, 8 haftalık bir süre içinde beyaz nokta lezyonlarının görünümünü iyileştirmek için normal evde bakımdan daha etkili görünmediği belirtmişlerdir[146].

CPP-ACFP içerikli ürünlerin kullanımı destekleyen çalışmalar bulunmasına rağmen uzun süreli kontrollü randomize çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.5. Polifosfat sistemleri

Geleneksel florürlü diş macunlarının çürük önleyici etkilerinin artırılarak genel popülasyonda ve esas olarak yüksek çürük riski olan hastalarda çürük oluşumunu azaltmak veya çocuklarda florozis riskinin azaltılması amacıyla florür dozunun azaltılarak florür etkinliğinin artırılması oldukça önemlidir.

In vitro çalışmalar ürüne inorganik fosfat ekleyerek, diş macunlarındaki florür konsantrasyonunu düşürmenin mümkün olduğunu göstermiştir[147]. Çalışılan polifosfat

sistemlerinden bazıları sodyum trimetafosfat (STMP), kalsiyum gliserofosfat (CaGP) veya heksametafosfattır.

Takeshita ve diğerlerinin [148] STMP eklenmiş düşük florürlü bir diş macununun minenin remineralizasyonu üzerindeki etkisini *in situ* değerlendirdikleri çalışmalarında düşük florürlü STMP eklenmiş bir diş macununun standart 1100 ppm florürlü diş macunununkine benzer bir remineralizasyon kapasitesi oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları Danelon ve diğerlerinin [149] çalışmalarını desteklemektedir.

Freire ve diğerlerinin [150] çocuklarda fosfatlı düşük florürlü diş macunlarının çürük önleyici etkilerini değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında 500 ppm florür eklenmiş %1 STMP içerikli diş macununu, 500 ppm florür eklenmiş %0.25 CaGP içerikli diş macununu ve 1100 ppm florür içerikli diş macununu karşılaştırmışlardır. 500 ppm florür ve STMP içerikli diş macunu için gözlemlenen ortalama çürük artışı 1100 ppm florür ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşükken, 500 ppm florür ve CaGP içerikli diş macunu için bulunan değerlerin 1100 ppm florür içerikli diş macunundan önemli ölçüde farklı olmadığını bulmuşlardır. 6 yaşın altındaki çocuklar için geleneksel formülasyonlara güvenli bir alternatif olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir.

2.5.6. Biyomimetik rejeneratif yaklaşımlar

Olgun mine aselülerdir ve diş çürüğü veya erozyon veya konjenital malformasyon, travma veya çiğneme nedeniyle meydana gelen önemli mineral kaybından sonra yenilenmez. Başlangıç mine lezyonları ve mikrometre düzeyinde eroziv alanları tedavi etmenin yolu, remineralize edici ajanların uygulanmasıdır. Florür veya kazein fosfopeptit amorföz kalsiyum fosfat içeren ağız sağlığı ürünleri minenin remineralizasyonunda etkilidir, ancak bu ticari olarak temin edilebilen ürünlerin hiçbiri organize apatit kristallerinin oluşumunu teşvik etme potansiyeline sahip değildir [151].

Günümüzde çürük diş dokularından, biyolojik benzer dokulara; tamirden, rejeneratif biyomineralizasyon terapilerine geçiş eğilimi vardır. Bu alanda çalışılan materyallerden bazıları dentin fosfoproteininden türetilmiş 8DSS peptidleri, kendiliğinden bir araya gelen P11-4 peptidleri, amelogenin, poli (amido amin) dendrimerler, nanohidroksiapatittir [3].

8DSS peptidleri

Dentin fosfoproteinleri, dentin hücreleri tarafından sentezlenen dentin ekstraselüler matriksinin önemli bir nonkollajenöz bileşenidir. Dentin matrisinin kalsifikasyonunu çekirdekletme, hidroksiapatit kristallerinin morfolojisini ve büyümesini düzenlemeye yardımcı olma ve mineralize doku stabilitesinin düzenlenmesi gibi dentin biyomineralizasyonunun çeşitli yönlerinde rol oynar[152].

Bunlardan aspartat-serin-serin sekiz kat tekrarları olan 8DSS peptidleri, biyolojik olarak yönlendirilmiş mineral birikimine aracılık etmede en aktif olanlardır ve mineral birikimini destekleme yeteneğine sahiptirler[153].

Yang ve diğerlerinin [152] *in vitro* yapay başlangıç mine lezyonlarında 8DSS'nin demineralize minenin remineralizasyonunu teşvik etme kapasitesini test ettikleri çalışmalarında mineral birikiminin 8DSS ve NaF uygulanmış örneklerde sadece yüzey tabakasında değil, aynı zamanda lezyon gövdesinde de önemli ölçüde yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçları Hsu ve diğerlerinin [154] 8DSS peptidlerinin mine üzerinde mineral birikimini teşvik etmek ve demineralize minenin yüzey özelliklerini iyileştirmek için kullanımını gösteren çalışmalarını desteklemektedir.

Bugüne kadar, 8DSS peptidleri sadece *in vitro* olarak incelenmiştir. Klinik olarak kullanıldığında bazı zorluklar göstermesi muhtemeldir. Örneğin; bu peptidlerin ağız ortamındaki enzimatik etkiden kurtulup kurtulamayacağı bilinmemektedir. Bir başka sorun ise 8DSS'in kalsiyumu kuvvetli bir şekilde bağlaması kontrol edilmediğinde kalkülüs oluşumuna yol açabilmesidir[152].

Ancak florürsüz biyomineralize edici ajan olarak büyük bir umut vaad eden 8DSS'in klinik kullanımı daha ileri *in vivo* çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Kendiliğinden bir araya gelen P11-4 peptidleri

Mine matriks proteinlerini taklit etmek ve hidroksiapatit oluşumuna katkıda bulunan bir üç boyutlu matris oluşturmak için tasarlanmış kendi kendine birleşen peptid P11-4, yüzey altı lezyonlarının remineralizasyonu için kullanılmıştır[155].

Üstün ve Aktören [156] yapay çürük lezyonlarında kendi kendine birleşen peptitlerinin (P11-4) CPP-ACFP ve NaF içeren ajanlarla biyomimetik remineralize edici etkinliğini analiz etmek ve karşılaştırmak amaçlı yaptıkları çalışmalarında P11-4'ün en iyi remineralizasyon etkinliğini gösterdiğini, ardından CPP-ACFP ve NaF'nin geldiğini göstermişlerdir ve mine yüzey altı lezyonlarının biyomimetik remineralizasyonunda başarılı bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Schlee ve diğerlerinin [157] başlangıç proksimal çürük lezyonların tedavisinde kendi kendine birleşen peptid P11-4'ün klinik performansı üzerine yayınladıkları uygulamaya dayalı bir vaka serisinde P11-4 ile tedavi edilen çürük lezyonlarının, tedaviden 6–12 ay sonra bile stabil kalan, önemli ölçüde gelişmiş bir görsel görünüm ve radyografik opasite artışı gösterdiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmanın sonuçlarında P11-4'ün tükürük tarafından yönlendirilen doğal remineralizasyon/rejenerasyon mekanizmasına dayandığına inanıldığından, etkinliği kişinin tükürük kalitesine, özellikle mineral içeriğine, pH'ına ve akış hızına bağlı olduğunu vurgulamışlardır.

P11-4 ulaşılması zor bir hedefe yönelik önemli ve umut vaat eden bir adım olsa da çalışmaların sonuçlarının doğrulanmasına ve ek faktörlerin belirlenmesine yönelik daha uzun süreli kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Nanohidroksiapatit (nHAP)

Hidroksiapatit, mineralize biyolojik dokuların ana inorganik bileşenidir. Son yıllarda nanoteknolojiye ilginin artmasıyla birlikte mineral kaybeden diş minesinin rekonstrüksiyonu için biyomimetik bir malzeme olarak nanohidroksiapatit üzerine yapılan çalışmalar tartışılmış ve önemli ilgi görmüştür.

Nanohidroksiapatit, diş macunlarında bulunduğu proteinlerle ve ayrıca plak ve bakteri parçalarıyla güçlü bir şekilde bağlanma kabiliyetine sahiptir. Ayrıca nanohidroksiapatit,

mine yüzeyindeki küçük delikleri ve çöküntüleri onardığı için dolgu görevi görür. Bu durum, nanohidroksiapatiti oluşturan parçacıkların küçük boyutu ile geliştirilmiş bir işlemdir[158].

Najibfard ve diğerlerinin [159], nHAP içeren diş macunlarının erken çürük lezyonlarının remineralizasyonu ve demineralizasyonun inhibisyonu üzerindeki etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında nHAP içeren diş macunu, florürlü diş macunu ile karşılaştırılabilir remineralizasyona neden olduğunu, çürük gelişimini inhibe ettiğini böylece nHAP içeren diş macununun florürlü diş macununa etkili bir alternatif olabileceğini belirtmişlerdir.

Nanohidroksiapatit ürünleri 1980'lerden beri mevcut olsa da florürlü diş macunlarına üstün etkinliğini kanıtlayan iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Klinisyenlerin florürlü diş macunu veya ağız gargaralarının yerine nanohidroksiapatit içerikli oral hijyen ürünlerini önerebilmesi için daha fazla kanıt gereklidir.

2.5.7.Ozon

Ozon (O_3), üç oksijen atomundan oluşan doğal bir gaz moleküldür. Atmosferin stratosfer tabakası bol miktarda ozon içerir ve canlı organizmaları ultraviyole ışınlarından korur. Ozon havadan daha ağır olduğundan yüksek rakımlardan yeryüzüne doğru inerken temas ettiği her türlü kirletici ile birleşir ve havayı temizler ki bu dünyanın kendi kendini temizlemesinin doğal yoludur[160].

Ozon ilk kez 1840 yılında ozon tedavisinin babası olarak kabul edilen Alman kimyager Christian Friedrich Schonbein tarafından gözlemlendi. Dr.Edward Fisch, muayenehanesinde ozon kullanan ilk diş hekimi ve ozonu ameliyatta kullanarak sonuçlarını paylaşan ise Alman cerrah Dr. Erwin Payr'dır. Dental cerrahide, ozonlanmış su hemostazı teşvik etmek, yerel oksijen teminini arttırmak ve bakteri çoğalmasını engellemek için kullanıldı[161].

Günümüzde diş çürüklerini tedavi etmek için farmasötik yaklaşımların popülerlik kazanmasıyla birlikte çürük tedavisi, kavitenin dezenfeksiyonu ve çürük ile ilişkili mikroorganizma seviyelerinin azaltılması için yeni bir konsept olarak ozon tedavisi tanıtıldı.

Teorik olarak ozon, aktif çürük lezyonlarında bakteri sayısını azaltarak çürüğün ilerlemesini geçici olarak durdurabilir, bu durum da restorasyon ihtiyacının giderilmesiyle veya geciktirilmesiyle sonuçlanabilir. Bu sadece ozonun belirgin antimikrobiyal özelliklerine değil, aynı zamanda ozonun karyojenik bakteriler tarafından üretilen piruvik asidi asetat ve karbondioksite oksitlediği gerçeğine de atfedilir [160-162].

Ozon tedavisi diş hekimliğinin hemen hemen her alanında geniş bir uygulama alanına sahiptir. Eşsiz özellikleri arasında immünostimülan, analjezik, antihipnotik, detoksik, antimikrobiyal, biyoenerjetik ve biyosentetik etkiler bulunur. Atravmatik, ağrısız, invaziv olmayan doğası ve göreceli olarak rahatsızlığın olmaması, hasta tarafından kabul edilebilirliğini ve uyumunu artırarak onu özellikle pediatrik hastalar için ideal bir tedavi seçeneği haline getirse de [160] çürük yönetimi açısından daha iyi tasarlanmış, randomize klinik kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.8. Klorheksidin glukonat

Klorheksidin glukonat hücresel membranların bozulmasına sebep olan geniş spektrumlu antimikrobiyal ajandır. 1950'lerden beri klinik kullanımı olan bir biguanid bileşiği, glukonat tuzudur. Klorheksidin glukonat, o zamandan beri cerrahi el yıkamalarda, antiseptik olarak ve yara sepsisi için çeşitli topikal tedavilerde, ayrıca plak önleyici bir ajan olarak çeşitli ağız hijyeni ürünleri içinde ve periodontal hastalığın tedavisi için topikal yavaş salımlı araçlar içinde de yaygın şekilde pazarlanmaktadır [163]. Düşük konsantrasyonda bakteriyostatik, yüksek konsantrasyonda ise sitoplazmanın çökmesine neden olarak bakterisittir [164].

Klorheksidin glukonat, şu anda mutans streptokoklara ve diş çürüklerine karşı en güçlü antimikrobiyal ajandır. Asetat (diasetat), glukonat ve hidroklorür tuzları olarak bulunur. Diş çürüğünün önlenmesinde klorheksidin glukonat kullanımı, diş çürüğünün cerrahi olmayan bir yönetimi olarak gösterilmiştir ve modern çürük tedavisi modelini temsil etmiştir. Hem plak hem de tükürükte mutans streptokok düzeylerinin azaltılması için güvenli ve etkili bir antiseptik olarak kabul edilir. Çürüklerin önlenmesi için farklı uygulama yöntemleri önerilmiştir. En sık kullanılanları; ağız gargaraları (%0,12 ve %0,2), jeller (%0,12 ve %1) ve verniklerdir (%40'a kadar) [165].

Brookes ve diğerlerinin 2020 tarihli klorheksidinin oral kullanımıyla ilgili yaptıkları son derlemelerinde diş çürüklerinin temelde karbonhidrat varlığında laktik asit üreten *Streptococcus mutans* ve *Lactobacilli spp* gibi bakterileri içeren plak oluşumundan kaynaklandığını belirterek %0,2'lik klorheksidinin plak konsantrasyonlarını azalttığı için günlük olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Fakat klorheksidin uygulamasının plağı azaltmasına rağmen diş çürüklerini aynı anda azaltmadığına ve %0,2 lik klorheksidin jel uygulamasıyla *Streptococcus Mutans*'ın azalmadığını belirten çalışmalar mevcuttur. Dahası, diş yüzeyine uygulanan klorheksidin verniğinin diş çürüğü oranlarını azalttığına dair güçlü kanıtlar yoktur. Çürüğün önlenmesi için şu anda %0.05 sodyum florür günlük gargara olarak önerilmektedir. Eğer ağız gargaraları plak azaltma için kullanılmak isteniyorsa (diş fırçalama ve interdental alanların temizlenmesine ek olarak) florürlü diş macularının etkilerini azaltmaması amacıyla diş fırçalama ve klorheksidin gargara kullanımı arasında 30 dakika-2 saatten fazla zaman olmalıdır.[166]

2.5.9. Arginin

Arginin, hayvan hücrelerindeki çok yönlü amino asitlerden biridir ve sadece proteinlerin değil aynı zamanda nitrik oksit, üre, glutamat, kreatin vs sentezi için de öncü görevi gören bir amino asittir[167]. Arginin, insan tükürüğünün doğal bir bileşenidir. Tükürük peptitleri ve proteinleri bol miktarda arginin içerir[168].

Yapılan ilk *in vitro* çalışmalarda, arginin karbonhidrat varlığında bile tükürüğün pH'ını yükseltici etkisinden sorumlu ana tükürük bileşeni olarak tanımlandı. Supragingival biyofilmlerde, arginin esas olarak sitrülün, ornitin, karbondioksit, adenosin trifosfat ve amonyak üretmek için belirli oral bakterilerce metabolize edilir. Arginin metabolizmasından amonyak üretimiyle birlikte sitoplazmik ve çevresel pH artışları görülür ve oral bakterilerce kullanılan çeşitli mekanizmalarda kullanılır[169].

Çok sayıda çalışma, argininin oral biyofilmlerin pH ve ekolojisini etkileyebileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, daha fazla remineralizasyonla çürük lezyonu oluşumunun önlenmesini arttırmak için çözünmeyen kalsiyum ve 1450 ppm florür (sodyum monoflorofosfat) içeren diş macunu (%1,5 arginin içerikli) tanıtıldı. Biyofilm pH'ı üzerindeki

bu potansiyel etki, mekanik plak kontrolünü destekleyerek, konakçı ile biyofilm homeostazının korunmasına yardımcı olur. Arginin olmayan formülasyonlarla karşılaştırıldığında arginin + florür + kalsiyum formülasyonu için tutarlı üstün sonuçlar gösteren birkaç randomize klinik çalışma yürütülmüştür. Yakın tarihli bir sistematik inceleme ve meta-analiz, bu formülasyonun potansiyel olarak daha üstün bir çürük önleyici etki sunduğu sonucuna varmıştır. Farklı bir sistematik derleme, yürütülen çalışmalarda yüksek ticari önyargı riski nedeniyle, mevcut kanıtların arginin içeren diş macununun üstün çürük önleyici etkinliğini desteklemek için yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Özet olarak, klinik deneyler, bu formülasyonun, tek başına florürlü diş macununun performansını önemli ölçüde artırma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir; ancak, sonuçlar yüksek kaliteli, uzun vadeli ve potansiyel olarak daha az ön yargılı çalışmalarda onaylandıktan sonra nihai öneriler yapılmalıdır[76].

2.5.10. Ksilitol

Uzun yıllardır yapay tatlandırıcı olarak kullanılan ksilitol pek çok meyve sebze doğal olarak bulunan 5 karbonlu bir şeker alkolüdür. Sükroz ile aynı kalori değerine/ tatlılığa sahiptir ve sakızlarda tatlandırıcı olarak karyojenik olmadığı gösterilmiştir. Ksilitolün çürük önleyici etkisi şimdiye kadar, streptokokların mutans grubunun ve diş plağının büyümesini ve metabolizmasını inhibe etme kabiliyeti ile gösterilmiştir. Ksilitolü sakızların doğal ve yapay çürük lezyonlarının sertliğini arttırdığını ve remineralize ettiği, çürüğün ilerlemesini durdurduğu da bildirilmiştir ve bunlar, ksilitol ile tatlandırılmış sakızın tükürük akışını uyarma özelliğine atfedilmiştir[170].

Etki mekanizması bilinmemekle birlikte, ksilitolün sulu çözelti içinde kalsiyum ile birleştiğine, kalsiyum ve / veya fosfat iyonlarının mineden çözünmesini engellediğine ve mine remineralizasyonu için gerekli kalsiyum taşıyıcısı olarak hareket ettiğine inanılmaktadır. Ayrıca ksilitol florür ile birlikte kullanıldığında demineralizasyonun engellendiği ve remineralizasyonun arttığı bilinmektedir[171].

Miake ve diğerlerinin yüksek çözünürlüklü elektron mikroskobu ve mikroradyografik değerlendirmeyi içeren çalışmalarında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %20 ksilitol

solüsyonuna batırılmış mine örneklerinin orta ve derin katmanlarında yüksek bir remineralizasyon gösterildi[171].

İnsan minesinde florür ve ksilitol içerikli diş macunlarının remineralizasyon etkinliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada 500 ppm florür (NaF) ve %5 ksilitol içerikli diş macunu 14 günlük tedavi sonucunda sadece 500 ppm florür içerikli diş macununa kıyasla remineralizasyonu arttırdığı gösterilmiştir ve mevcut bulgularla 500 ppm florür ve %5 ksilitol içerikli diş macununun hem çürük önleyici hem de florozisi azaltmada yararlı olabileceği belirtilmiştir[172].

2.5.11. Kitosan

Kitin, doğada bol miktarda bulunan ve lifli bir yapı ile karakterize edilen hayvansal kökenli bir polisakkarittir. Karides, yengeç ve istakoz gibi böcek ve kabukluların dış iskeletinin ana bileşeninin temelini oluşturur. Kimyasal yapısı selüloza benzerdir[173]. Kitosan; kitinin deasetilasyonu ile elde edilen bakterisidal ve/veya bakteriyostatik özellikler gösterdiği için diş çürüklerinin önlenmesine yönelik çalışmalarda kullanılan doğal bir polimerdir. Kitosan ayrıca toksik olmadığı kabul edilen biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen bir materyaldir[174].

Arnaud ve diğerlerinin[174] kitosanın de-remineralizasyon süreçlerindeki etkisini ve antikaryojenitesini araştırdıkları *in vitro* pH siklusu çalışmalarında kitosan, diş minesinin de-remineralizasyon sürecini etkilemiş ve konstrasyon / maruziyet süresine bağlı olarak minenin %55-81 aralığında mineral kaybının inhibisyonuna yol açmıştır ve kitosanın asit penetrasyonunun önlenmesinde mekanik bir bariyer görevi görebileceğini varsaymışlardır.

Zhang ve diğerlerinin[175] kitosan ile ön tedavi uygulanmış başlangıç mine lezyonlarının pelikül tabakası varlığında biyoaktif cam ile remineralizasyonunu araştırdıkları çalışmalarında kitosan ile ön tedavi uygulanmış biyoaktif cam ve biyoaktif cam-poliakrilik asit grupları daha fazla yüzey ve yüzey altı mikrosertliği gösterdi. Kitosanla ön tedavi uygulanmış biyoaktif cam grubu sadece biyoaktif cam uygulanmış gruptan daha yoğun yüzey altı yapısı gösterdi. Kitosanla ön tedavi uygulanmış biyoaktif cam ve poliakrilik asit grubu, biyoaktif cam ve poliakrilik asit grubuna kıyasla Taramalı Elektron Mikroskopisi ile

incelemelerinde daha mine benzeri yapı sergiledi. Sonuçta kitosan uygulanmış grupların, sadece yüzeyde değil, aynı zamanda yüzey altında da mikrosertliği arttırmada diğer gruplara göre anlamlı olmayan daha büyük bir eğilime sahip olduğu, pelikül varlığında kitosanın yüzey altı remineralizasyonunu attırma potansiyelinin etkilenmediği, kitosan ile ön tedavi uygulanmış biyoaktif cam grubunun diğer tüm gruplara kıyasla daha yüksek yüzey biyomekanik özellikleri ve yoğun alt yüzey gösterdiği belirtilmiştir.

Ayrıca, gelecek vaat eden biyomateryallerden biri, mineral içeriği sağlayan ve Ca-P'nin organizasyonunu etkileyen, mine benzeri bir yapı oluşturan kitosan-amelogenin hidrojelidir. Amelogenin türevi peptidler içeren kitosan hidrojinin antibakteriyel ve remineralizasyon potansiyeli gösterilmiş ve klinik yararlılığı doğrulanmıştır[176].

2.5.12. Doğal ürünler

Çürümeyi azaltıcı ve önleyici alternatif yaklaşımlardan biri de doğal ürünlerdir. Çürük önleyici etkilere sahip doğal ürünler çeşitli yiyecekler, içecekler, çiçekler veya geleneksel bitkiler olabilir. Etkili bileşenlerin çoğunun polifenol bileşikler olduğu kanıtlanmıştır. Doğal ürünlerin çoğu antibakteriyel ajanlar olarak incelenirken, bazılarının de/ remineralizasyon dengesini değiştirmede etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, çürük önleyici etki mekanizmaları, doğal ürünlerin çoğu için hala belirsizdir. Gelecekte, *in vitro* deneyler, hayvan çalışmaları ve *in situ* araştırmalar yoluyla yeni ve etkili doğal ürünler aramak için daha fazla çaba harcanması ve nanoteknoloji gibi yeni teknolojilerin yardımıyla bunların çürük önleyici etkilerinin artırılması gerekiyor[177].

En umut verici olan doğal ürünlerden biri galla chinensis'tir. Parazitik yaprak bitleri tarafından üretilen ve demineralizasyonu engellemede, remineralizasyonu ve florürün etkinliğini artırmada etkili olduğu bulunan bir üründür[3].

Cheng ve diğerlerinin [178] galla chinensis bileşiklerin ve bunların florür ile kombine etkilerinin *in vitro* başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında galla chinensis'in kimyasal bileşenlerinin diş minesinin remineralizasyonunu artırmayı başardığını ayrıca remineralizasyonu arttırmada florür ile kombine etkileri bulunduğunu belirtmişlerdir.

Bir diğ er doğal ürün arap zamk  veya akasya zamk  olarak bilinen bir ağağ reğine sızıntısıdır ve çok eski zamanlardan beri bilinen önemli bir maddedir[179]. Esas olarak yüksek moleküler ağırlıklı polisakkaritlerden oluşur ve yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum, magnezyum ve potasyum tuzları ve hidrolizden sonra arabinoz, galaktoz, ramnoz ve glukuronik asit ürünleri içerir[180].

Onishi ve diğerlerinin [180] arap zamkının çürük benzeri mine lezyonları üzerinde remineralizasyon etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında arap zamkına maruz kalan azı dişlerinin remineralizasyon oranı, NaF'ye maruz kalanlara benzer iken, her ikisinin oranları distile su kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksekti.

Bunların yanında kitosanın bakterisit ve bakteriyostatik etkisi, propolisin antibakteriyal, antioksidan etkileri, kakao ve kahvenin bakteriyel adezyonu engelleme potansiyelleri, probiyotikler ile ağız florasının düzenlenmesi gibi etkileri ile remineralizasyona olan katkılarının detaylı çalışmalarla desteklenmesi ve yeni alternatif remineralizasyon ajanlarının çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Son dönemde remineralizasyon potansiyeli araştırılmaya başlanan doğal ajanlardan bir tanesi de aloe veradır. Konuyla alakalı oldukça sınırlı çalışmalardan bir tanesinde Silva ve diğerleri florürlü diş macunu ve aloe vera diş jeli kullanılarak diş fırçalamanın yapay mine lezyonları üzerindeki etkilerini Knoop sertlik değeri (KHN) analizi ile değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında sağlam sığır kesici dişleri ile hazırladıkları örnekleri demineralize ederek yapay çürük lezyon oluşumunu sağlamışlar. Deneyde 1450 ppm florür içerikli diş macunu ile aloe vera bazlı diş jeli 10.000, 25.000, 50.000 ve 100.000 fırçalama döngülerinde kullanılmıştır. Knoop mikrosertlik değerleri demineralizasyon sonrası ve fırçalama döngüleri sonrasında ölçülmüştür. Sonuç olarak fırçalama süreleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu gözlemlemişlerdir. Aloe vera diş jeli 10.000, 25.000 ve 100.000 döngüde 1450 ppm florür içerikli diş macunundan daha yüksek KHN değerleri sergilemiştir. Bu  alışmada Knoop mikrosertliğinin sonuçları, aloe vera bazlı diş jelinin, minede başlangıç lezyonları üzerinde florür içerikli diş macunu kadar etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, çürük  nleme potansiyelini en üst düzeye çıkarırken florozis gelişme riskini en aza indirmek için, aloe vera bazlı diş jeli (florür

içermeyen), özellikle 6 yaşından küçük çocuklarda ağız hijyenine bir alternatif olacağını vurgulamışlar ve aloe vera diş jelinin demineralize mine yüzeyindeki remineralizasyon mekanizmasını netleştirmek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir[181].

Bu konudaki sınırlı araştırmalar ve toplumda doğal ürünlere artan talep göz önüne alındığında çalışmamızda sadece aloe vera uygulamasının ve farklı florür formülasyonlarıyla birlikte farklı flor miktarlarına sahip diş macunlarının demineralize mine üzerindeki demineralizasyon-remineralizasyon etkinliklerinin *in vitro* koşullarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.





3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın tüm deney aşamaları, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

In vitro olarak planlanan tez çalışmamıza, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından 16.07.2020 tarihli GÜDHKAEK. 2020.15/3 karar no'lu etik kurul onayı alınarak başlandı.

3.1 Gereç

3.1.1 Diş Örneklerinin Hazırlanmasında Kullanılan Araçlar

Pomza, polisaj fırçası, elmas separe

Soğuk tamir akriliği (İntegra, bg-dental, Ankara, Türkiye) (Resim 3.1.)

Zımpara ve polisaj cihazı (Presi Mecapol P230 (Grenoble, Fransa)) (Resim 3.2.)

Silikon karbid kağıtlar zımparalar (Atlas brand, English abrasives, İngiltere)

Tırnak cilası (Flormar No:48, Kosan Koz. San. Ne Tic. A.S. G.O.S.B., Kocaeli, Türkiye)

3.1.2. Kullanılan solüsyonlar

Çalışmamızda iki ayrı solüsyon kullanılmıştır. Bunlar örneklerin yüzeylerinde başlangıç mine lezyonu oluşturulması ve pH siklusunun demineralizasyon aşamasında kullanılmak üzere pH: 4,5 demineralizasyon solüsyonu ve pH siklusunun remineralizasyon aşamasında kullanılmak üzere pH: 7,0 remineralizasyon solüsyonudur(Resim3.4.).

Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının içerik ve pH değerleri sırasıyla Çizelge 3.1. ve Çizelge 3.2'de gösterildiği gibidir.



Resim 3.1. Soğuk tamir akriliği

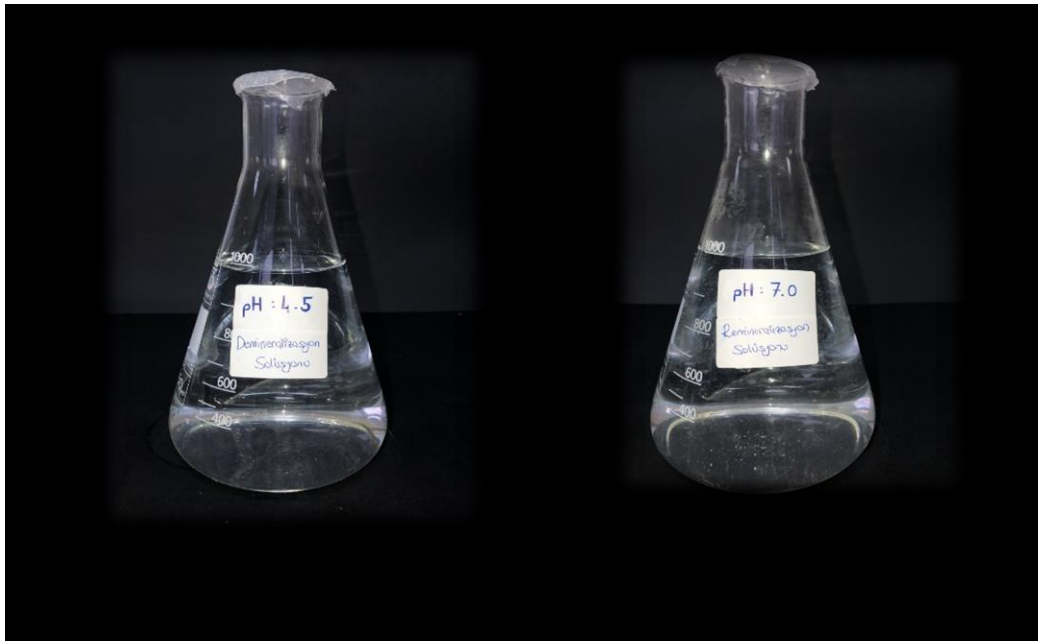


Resim 3.2. Zımpara ve polisaj cihazı

Her ölçümden önce pH metrenin(ADWA AD12, Szeged, Macaristan) pH:4 ve pH:7 tampon çözeltileri (ChemBio Laboratory research, İstanbul, Türkiye) kullanılarak kalibrasyonu yapılmıştır.



Resim 3.3. Tampon çözeltileri ve pH metre



Resim 3.4. Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları

Çizelge 3.1. Demineralizasyon solüsyonu içerik ve pH değeri

Demineralizasyon Solüsyonu	
2,2 mM kalsiyum klorid	CaCl ₂
2,2 mM sodyum dihidrojen fosfat	NaH ₂ PO ₄
50 mM asetik asit	CH ₃ COOH
1M potasyum hidroksit	KOH
PH: 4,5 (pH ayarlaması KOH kullanılarak yapıldı)	

Çizelge 3.2. Remineralizasyon solüsyonu içerik ve pH değeri

Remineralizasyon Solüsyonu	
1,5 mM kalsiyum klorid	CaCl ₂
0,9 mM sodyum dihidrojen fosfat	NaH ₂ PO ₄
150 mM potasyum klorit	KCl
1 M potasyum hidroksit	KOH
PH: 7,0 (pH ayarlaması KOH kullanılarak yapıldı)	

3.1.3. Aloe veranın hazırlanması

Aloe vera yaprakları steril bir bıçakla kesildikten sonra üzerindeki toz ve kalıntıların uzaklaştırılması adına akar su altında yıkandı. Yaprakları steril bıçakla diseke edildi. Renksiz

parankimatöz doku yani alojel kazındı önce küçük parçalara ayrıldı ve ezilerek homojenize hale getirildi ve uygulandı. Her işlemten önce taze bir şekilde hazırlandı.



Resim 3.5. Aloe vera bitkisi

3.1.4 Kullanılan diş macunları ve içerikleri

Deneyde kullanılan materyal seçiminde aloe vera etkinliğinin kıyaslanması için, aloe vera içeren ve içermeyen farklı flor oranlarına sahip diş macunları seçildi. Deney materyalleri ve içerikleri görselleriyle birlikte aşağıda sıralanmıştır.

Florür içermeyen diş macunu (R.O.C.S. Junior; WDS, Moskova, Rusya)

Su, gliserin, silika, ksilitol (%12), kokamidopropil betain, sodyum lauroil sarkosinat, populus tremuloides kabuğu özü, ksantan sakızı, aroma, kalsiyum gliserofosfat, hidroksiasetofenon, sodyum benzoat, potasyum sorbat, sodyum sakarin, magnezyum klorür, 0-cymen-5-ol, potasyum hidroksit



Resim 3.6. Florür içermeyen diş macunu

Florür içermeyen aloe vera içerikli diş macunu (SPLAT Special Organik Diş Macunu, Novgorod, Rusya)

Hidrojene nişasta hidrolizatı, su, hydrated silica, gliserin, sodyum coco sülfat, aroma, selüloz sakızı, sodyum benzoat, çinko glukonat, kalsiyum laktat, potasyum sorbat, ksantan sakızı, stevia rebaudiana yaprağı ekstresi, limonen, turunçgil limon kabuğu yağı, çay ağacı yaprak yağı, turunçgil aurantium bergamia kabuğu yağı, dipotasyum glisirizat, melia azadirachta yaprağı ekstresi, portakal kabuğu Yağı, ananas sativus meyve özü, melia azadirachta çiçek özü, maltodekstrin, okaliptüs globulus yaprağı yağı, linalool, aloe barbadensis yaprağı ekstresi



Resim 3.7. Florür içermeyen aloevera içerikli diş macunu

1100 ppm florür içerikli diş macunu (Oral-B KIDS, P&G, Gross-Gerau, Almanya)

Sorbitol, su, hidratlı silika, sodyum lauril sülfat, trisodyum fosfat, aroma, selüloz sakızı, sodyum fosfat, sodyum sakarin, sodyum florür (1100 ppm), karbomer, limonen, polisorbat 80, sodyum hidroksit, ci 42090



Resim 3.8. 1100 ppm florür içerikli diş macunu

1000 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu (LR Aloe vera KIDS, LR Health & Beauty, Ahlen, Almanya)

Sorbitol, aloe barbadensis özü, hidratlı silika, ksilitol, su, ksantan sakızı, sodyum C14-16 olefin sülfonat, aroma, kalsiyum gliserofosfat, sodyum florür (1000 ppm), mika, Cı 19140 (sarı 5), Ci 42090(mavi 1), Ci 77891(titanyum dioksit)



Resim 3.9. 1000 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu

1450 ppm florür içerikli diş macunu (Colgate Total, Colgate-Palmolive, Guangzhou, Çin)

Gliserin, su, hidratlı silika, sodyum lauril sülfat, arjinin, aroma, çinko oksit, selüloz sakızı, poloxamer 407, çinko sitrat, tetrasodyum pirofosfat, ksantan sakızı, benzil alkol, kokamidopropil betain, sodyum florür (1450 ppm), sodyum sakarin, fosforik asit, sukraloz, Cı 77891



Resim 3.10. 1450 ppm florür içerikli diş macunu

1440 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu (LR Aloe vera sensitive protect tooth paste, LR Health&Beauty, Ahlen, Almanya)

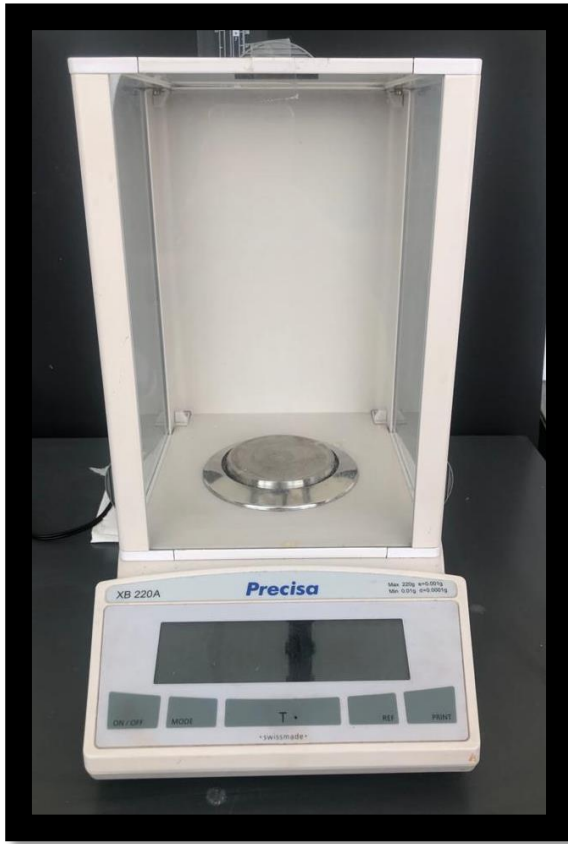
Aloe barbadensis yaprak suyu, kalsiyum karbonat, gliserin, sorbitol, potasyum klorür, silika, sodyum monoflorofosfat (1440 ppm), kokamidopropil betain, hidroksietilselüloz, aroma, sodyum sakarin, sodyum hidroksit, CI 42090(mavi 1), CI19140(sarı 5)



Resim 3.11. 1440 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu

3.1.5. Macun solüsyonlarının hazırlanması

Çalışmamızda deney materyalleri ağırlıkça 1/3 oranında distile su ile bulamaç haline getirilerek kullanıldı. Hassas terazi (Precisa XB 220A; Precisa Instruments, Dietikon, İsviçre) (Resim 3.12.) kullanılarak ağırlığı belirlenen macun ve distile su tüp içerisinde birleştirildikten sonra karıştırıcı (Advanced Vortex ZX3, Velp scientifica) kullanılarak homojen bir karışım oluşması sağlandı. Deney materyalleri her uygulamadan önce taze olarak hazırlandı. (Resim 3.13.)



Resim 3.12.Hassas terazi



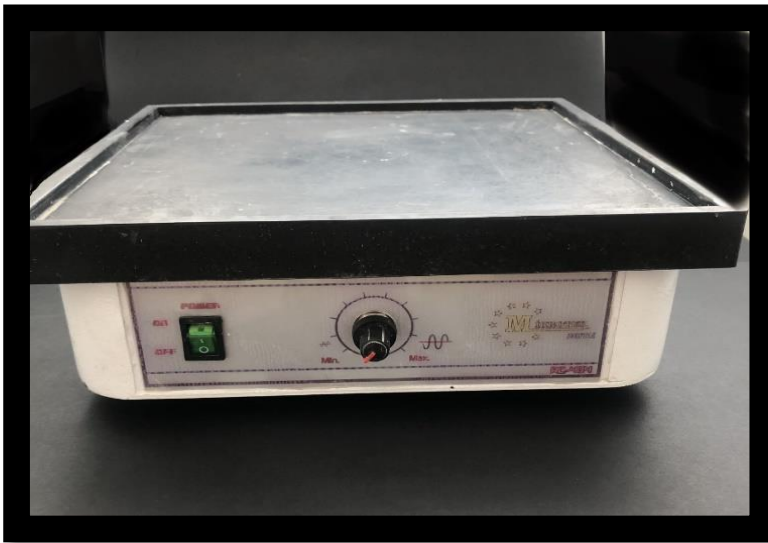
Resim 3.13. Karıştırıcı ve tüp içerisinde homojenize edilen macun solüsyonu

3.1.6. Vibrasyon cihazı

Vibrasyon cihazı (Mikrotek dental, RC-404, Ankara, Türkiye) (Resim 3.14.)

3.1.7. Mikrosertlik cihazı

Hazırlanan örneklerin başlangıç, lezyon oluşumu sonrası ve deney bitiminde mikrosertlik analizlerinin yapılması için Vicker's sertlik ölçüm cihazı (Shimadzu HMV-700 Shimadzu, Kyoto, Japonya) kullanıldı (Resim 3.15.).



Resim 3.14. Vibrasyon cihazı



Resim 3.15. Mikrosertlik cihazı

3.2. Yöntem

3.2.1. Power analiz

Aloe vera içeren veya içermeyen farklı florür içeriklerine sahip diş macunlarının remineralizasyon etkinliklerinin demineralize mine örnekleri üzerinde mikrosertlik ölçümü ile *in vitro* olarak mikrosertlik değerleri açısından 0,40'lık etki büyüklüğü dikkate alındığında herhangi 2 grup arasındaki farkların %80 güç ve %5 yanılma düzeyinde istatistiksel olarak önemliliğini test edebilmek için grupların her birine en az 14 'er örnek alınması planlandı. 1:4 oranında olası veri kaybı dikkate alındığında alt grupların her birine en az 18 'er örneğin dahil edilmesi öngörüldü. Örneklem genişliği hesaplamaları G*Power 3.1.9.6. (Franz Faul, Universitat Kiel, Almanya) paket programında yapıldı.

3.2.2. Diş seçimi

İn-vitro olarak yürütülen çalışmamızda diş seçimi; çekim endikasyonu konulan insan molar dişleri arasından görsel olarak incelendiğinde çürük, kırık, çatlak, restorasyon, demineralizasyon, hipomineralizasyon, aşınma olan dişler çalışma dışı bırakılarak yapıldı. Çekimi yapılan dişlerin üzerindeki eklentiler mekanik olarak uzaklaştırıldıktan sonra pomza ve polisaj fırçası kullanılarak temizlendi. En fazla 2 ay süreyle haftalık olarak değiştirilerek distile suda bekletildi.

3.2.3. Örneklerin hazırlanması

Çalışmamız dişlerin hem vestibül hem de palatinal yüzeyleri kullanılacak şekilde planlandığı için öncelikle dişlerin kökleri mine sement birleşiminden su soğutması altında elmas separe yardımıyla ayrıldıktan sonra kökleri ayrılan dişler yine su soğutması altında mezio-distal olarak ikiye ayrıldı. Her bir yarı vestibül veya palatinal yüzey üst kısımda kalacak şekilde önceden hazırlanan 1,5 cm çapında 1 cm yüksekliğinde silindirik silikon kalıplar kullanılarak soğuk tamir akriliği içerisine gömüldü. Akrilin polimerizasyonu esnasında ortaya çıkan ısıdan korumak için örnekler polimerizasyon esnasında su içerisinde bekletildi. Akrilin polimerizasyonunu takiben örneklerin mikrosertlik ölçümü yapılacak yüzeyleri zımpara polisaj cihazında sırasıyla 400, 600, 1200 gritlik silikon karbid kağıt zımparalar kullanıldıktan sonra yumuşak kıllı bir fırça yardımıyla akar su altında nazikçe fırçalanarak organik kalıntılar uzaklaştırıldı ve yüzey işlemleri tamamlandı.

Parlatılan yüzeylere 3x3 mm²'lik bir alan açıkta kalacak şekilde etiketler yapıştırıldı ve kalan yüzeyler tırnak cilası ile iki kat kaplandı (Resim 3.16.).



Resim 3.16. Mine yüzeyinin 3x3 mm²'lik alanı açıkta kalacak şekilde tırnak cilası ile kaplanmış görüntüsü

3.2.4. Başlangıç mikrosertlik ölçümlerinin yapılması

Akrile gömülen ve yüzey işlemleri tamamlanan örneklerin başlangıç, lezyon oluşumu sonrası ve deney sonrası mikrosertlik ölçümleri Vicker's sertlik ölçüm cihazı ile aynı prosedür kullanılarak yapılmıştır. Hazırlanan mine örnekleri test mikroskobunun altına yerleştirilerek X40 büyütme ile 3x3 mm²'lik alanda mikroskop tablası hareket ettirilerek ve kenar bölgelerden kaçınılarak net görüntü sağlandı. Mine örneklerine 10 saniye süreyle 200 gram kuvvet uygulandıktan sonra elmas ucun mine üzerinde oluşturduğu şeklin köşegenlerinin uzunluğu ölçüldü ve cihaz mine örneğinin mikrosertlik değerini otomatik olarak hesapladı. Ölçümler 3x3 mm²'lik alanda birbirinden farklı noktalardan 3 kez tekrarlandı ve elde edilen veriler kaydedildi.

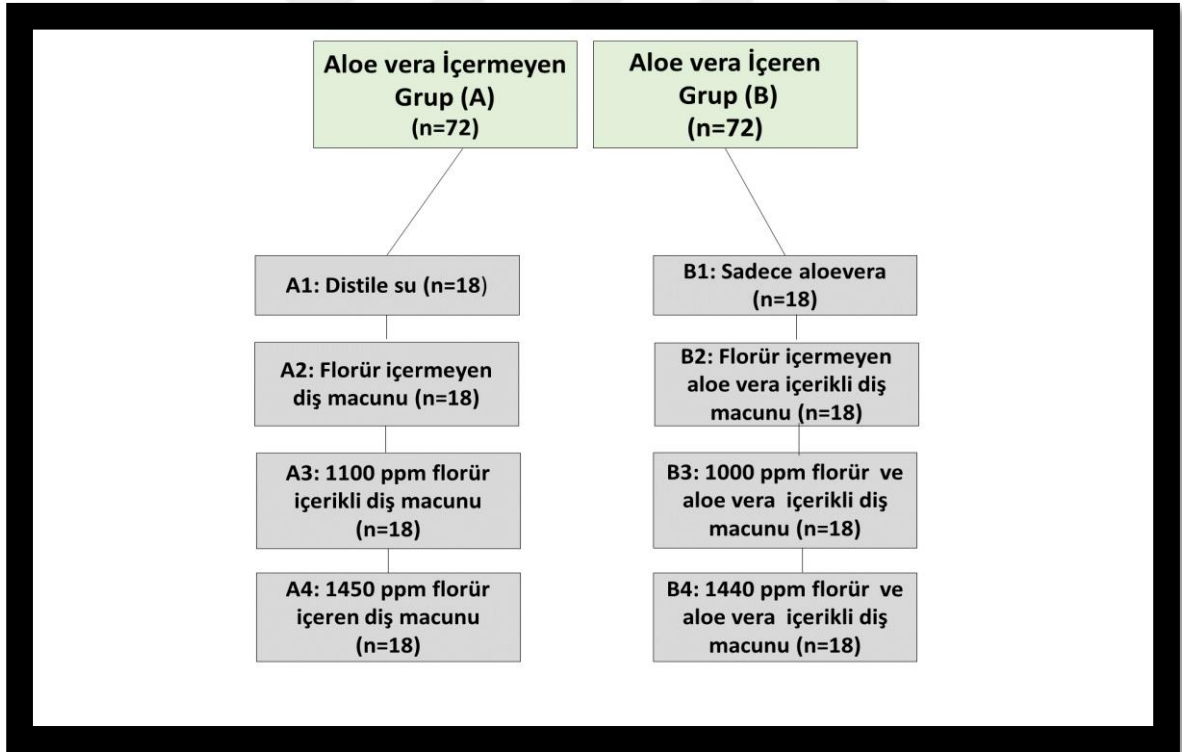
3.2.5. Başlangıç mine lezyonlarının oluşturulması ve mikrosertlik ölçümü

Başlangıç mikrosertlik değerleri belirlenen örnekler pH:4,5 olarak hazırlanan demineralizasyon çözeltisinde 7 gün süreyle 37°C etüvde bekletildi. Demineralizasyon solüsyonu her gün tazelandı. 7 günün sonunda etüvden çıkarılan örnekler akar su altında yüzeye zarar vermeden nazikçe durulandı ve örneklerin kurutulmasının ardından yüzeylerde opak beyaz lezyon oluşumu gözlemlendi. Lezyon oluşumu sonrası sertlik

değerlerinin belirlenene kadar geçen sürede dehidratasyonun önlenmesi için distile suda beklemeye alındı. Örneklerin lezyon oluşumu sonrası sertlik ölçümleri yine Vicker's sertlik ölçüm cihazı kullanılarak aynı prosedürde tekrarlandı. Yapılan ölçümlerde minumum hata olması açısından başlangıç ölçümü sonrası diş yüzeylerinde Vicker's ucuyla oluşturulan şekiller tespit edilerek, oluşan şekillerin yakınından ölçümler yine 3'er kez olmak üzere tekrarlandı ve kaydedildi.

3.2.6. Çalışma gruplarının hazırlanması

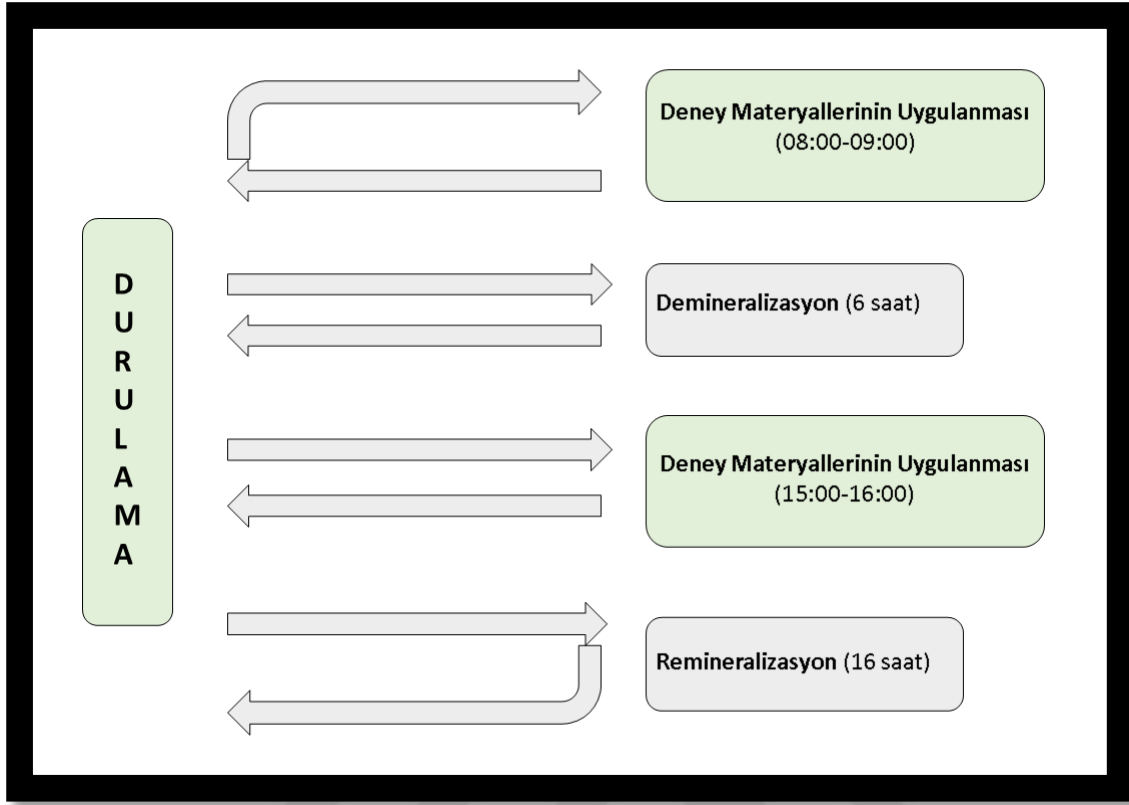
Örnekler; başlangıç lezyon oluşumu sonrası Vicker's sertlik ölçümlerinin ortalama değerleri benzer olacak şekilde önce 2 ana gruba sonra da 4'er alt gruba rastgele dağıtıldı. Her alt grupta örnek sayısı n=18 olacak şekilde 8 ayrı şeffaf kapaklı kutuya yerleştirildi ve kutular isimlendirildi. Şekil 3.1'de çalışma grupları özetlenmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma grupları

3.2.7. pH siklusu ve deney materyallerinin uygulanması

Örnekler ağız ortamındaki değişikliklerin taklit edilmesi amacıyla örnekler 14 gün boyunca pH siklusuna tabi tutuldu. Her bir siklusun başlamasından önce örnekler akar su altında durulandı. 08.00 itibariyle bütün örneklere deney materyalleri uygulanmaya başlandı. Distile suyla işlem öncesi homojenize edilerek hazırlanmış deney materyalleri silikon kalıplara eşit şekilde olacak şekilde yerleştirildikten sonra örnekler ayrı ayrı deney materyali içerisine daldırıldı. Deney materyalleri, dişleri fırçalarken ağız içerisinde meydana gelen akışı taklit etmek amacıyla vibrasyon cihazı üzerinde titreşim oluşturularak 2 dakika boyunca uygulandı. Deney materyali uygulanan örnekler akar su altında nazikçe durulandı. Bütün örneklere deney materyalleri 1 saat içinde uygulandı. 09.00 itibariyle aynı grupta olan örnekler ayrılmadan eşit miktarda demineralizasyon solüsyonuna ayrı ayrı olacak şekilde yerleştirildi. 6 saat boyunca demineralizasyon solüsyonunda bekletildikten sonra akar su altında nazikçe durulandı. 15.00 – 16.00 aralığında yeniden deney materyallerinin uygulanması işlemi aynı şekilde yapıldı. Akar su altında nazikçe durulanan örnekler ertesi sabah 08.00'a kadar kalacak şekilde yine aynı gruptaki örnekler ayrılmadan eşit miktardaki remineralizasyon solüsyonlarına ayrı ayrı yerleştirildi. Böylece 16 saat remineralizasyona bırakılan örnekler ertesi gün tekrardan aynı sıklusa toplamda 14 gün boyunca tabi tutuldu. pH siklusunun bir günü Şekil 3.2'de gösterildiği gibidir.



Şekil 3.2. Bir günlük pH siklusu

3.2.8. Mikrosertlik ölçümü ve istatistiksel analiz

14 günlük pH siklusu tamamlanan örneklerin son mikrosertlik ölçümü yine Vicker's sertlik ölçüm cihazı kullanılarak, ölçüm aşamasından kaynaklı meydana gelebilecek hataları minimize etmek amacıyla daha önce başlangıç ve lezyon oluşumu sonrası ölçüm sırasında Vicker's ucuyla oluşturulan şekiller tespit edilerek yakınından ölçüm yapıldı ve kaydedildi.

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum).

Bağımlı ve normal dağılıma uygun olmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişki için Wilcoxon Signed Rank test ile incelenmiştir. Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.





4.BULGULAR

Bu tez çalışmasında aloe vera içeren ve içermeyen farklı diş macunlarının remineralizasyon etkinlikleri çekilmiş insan dişi mine örnekleri üzerinde Vicker's sertlik ölçüm yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Vicker's sertlik değerleri (VHN) kontrol grubu (Grup A1-distile su) ve saf aloe vera jel (Grup B1) ile florürsüz (Grup A2), florürsüz aloe vera içerikli (Grup B2), 1100 ppm florürlü (Grup A3), 1000 ppm florür ve aloevera içerikli (Grup B3), 1450 ppm florürlü (Grup A4) ve 1440 ppm florür ve aloe vera (Grup B4) içerikli ticari olarak ulaşılabilen çeşitli diş macunu gruplarında değerlendirildi. Sertlik ölçümleri Vicker's sertlik ölçüm cihazı (Shimadzu HMV-700 Shimadzu, Kyoto, Japonya) kullanılarak karşılaştırmalı olarak incelendi.

Çalışmada yer alan toplam 8 gruptan elde edilen başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve medyan değerleri ile birlikte grup içi (Wilcoxon test) ve gruplar arası (Kruskal Wallis test) karşılaştırmalarının sonuçları Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Tüm grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası mikrosertlik ortalaması değerleri Şekil 4.1' de verilmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda (p^4) tüm gruplardan elde edilen başlangıç ve demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,05$), siklus sonrası değerlerde anlamlı farklılıklar gözlemlendi ($p<0,001$). Grup içi karşılaştırmalarda başlangıç ve demineralizasyon sonrası (p^1), başlangıç ve siklus sonrası (p^2) mikrosertlik değerleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenirken ($p<0,001$), demineralizasyon sonrası ve siklus sonrası (p^3) değerlerin karşılaştırılmasında Grup A3 ve Grup B3'te istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Grup A1, A2, A4, B1, B2 istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük, Grup B4 ise istatistiksel olarak anlamlı yüksek mikrosertlik değerleri gösterdi.

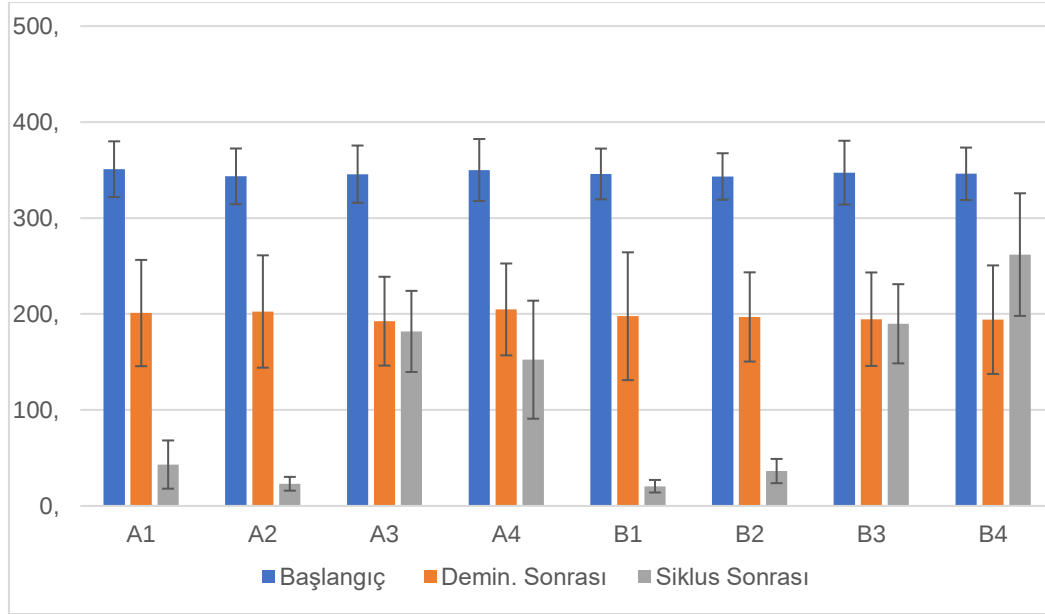
Çizelge 4.1. Başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası yüzey mikrosertlik değerleri (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, medyan), grup içi (Wilcoxon test) ve gruplar arası (Kruskal Wallis test) karşılaştırma sonuçları

	Başlangıç	Demin. Sonrası	Siklus Sonrası			
	Ort.+SS Med (Min.- Maks.)	Ort.+SS Med (Min.- Maks.)	Ort.+SS Med (Min.- Maks.)	p ¹	p ²	p ³
A1	350,89±29,05 346,17 (297,33- 409)	201±55,36 192,33 (114-323,33)	43,11±25,15 35,05 (13,1-121)	<0,001	<0,001	<0,001
A2	343,44±29,05 343 (270- 383,67)	202,61±58,54 190,83 (116-299)	23,09±7,19 23,37 (12,3-37,1)	<0,001	<0,001	<0,001
A3	345,74±29,84 339,5 (292,67- 404,67)	192,54±46,29 176,67 (136,67- 287,33)	181,86±42,27 178,5 (100,57- 262)	<0,001	<0,001	0,728
A4	350,06±32,27 347,17 (272,33- 414,33)	204,76±47,88 200,67 (140,67-294)	152,39±61,51 132,17 (97,3- 358,33)	<0,001	<0,001	0,003
B1	345,94±26,44 346 (297,33- 393)	197,7±66,6 182,67 (121,67- 310,67)	20,53±6,54 18,68 (9,8-29,27)	<0,001	<0,001	<0,001
B2	343,3±24,21 344,5 (297,33- 401,67)	196,95±46,48 202,67 (123-286)	36,36±12,63 37,27 (14,83- 54,27)	<0,001	<0,001	<0,001
B3	347,31±33,26 350 (248,33- 390,67)	194,59±48,72 188,67 (126,67- 282,33)	189,82±41,26 185,67 (100,13- 243)	<0,001	<0,001	0,556
B4	346,11±27,33 340,5 (296- 387,67)	194,09±56,54 177,83 (121,67- 319,67)	261,91±63,88 283,5 (130,67- 337)	<0,001	<0,001	0,001
p⁴	0,982	0,993	<0,001			

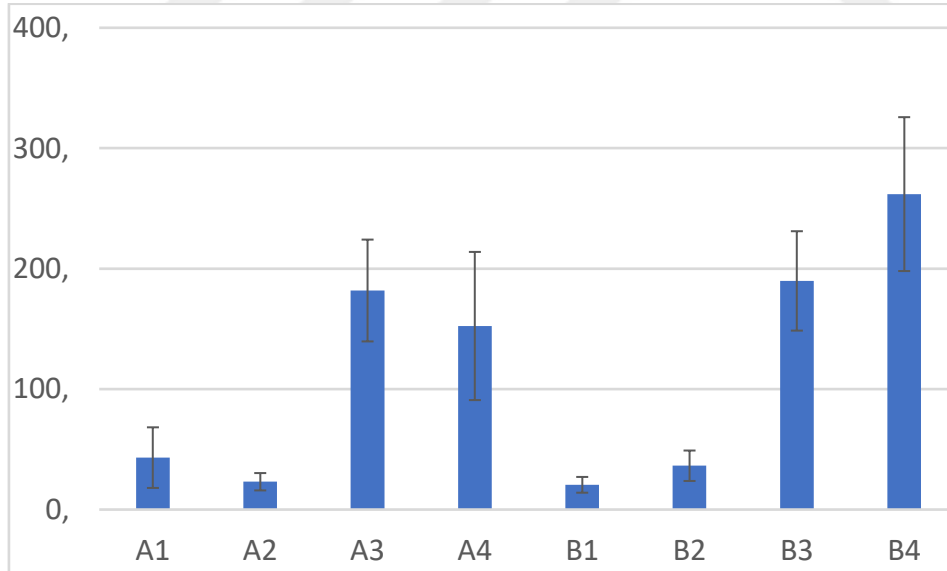
Wilcoxon test (Grup için karşılaştırmalar: ¹Baş. vs. Demin. Sonrası, ²Baş. vs. Siklus Sonrası, ³Demin. Sonrası vs. Siklus Sonrası), Kruskal Wallis test (⁴Gruplar arası karşılaştırmalar)

pH siklusu sonrasında elde edilen yüzey mikrosertlik değerleri ortalamaları istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar ($p<0,001$) gözlemlendi. En düşük ortalama yüzey mikrosertlik değeri ortalaması saf aloe vera jel grubunda (Grup B1), en

yüksek yüzey mikrosertlik değeri ortalaması ise 1440 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu grubunda (Grup B4) gözlemlendi (Şekil 4.2.).

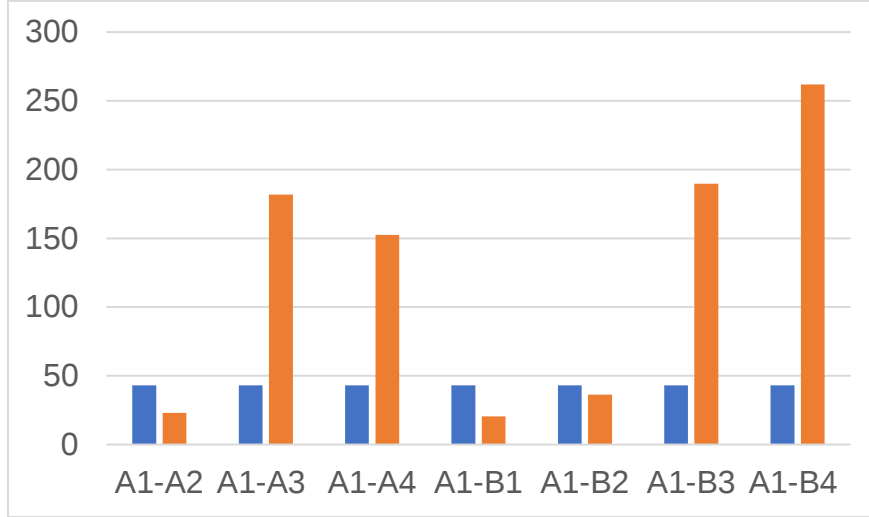


Şekil 4.1. Başlangıç, demineralizasyon ve siklus sonrası ortalama mikrosertlik değerleri



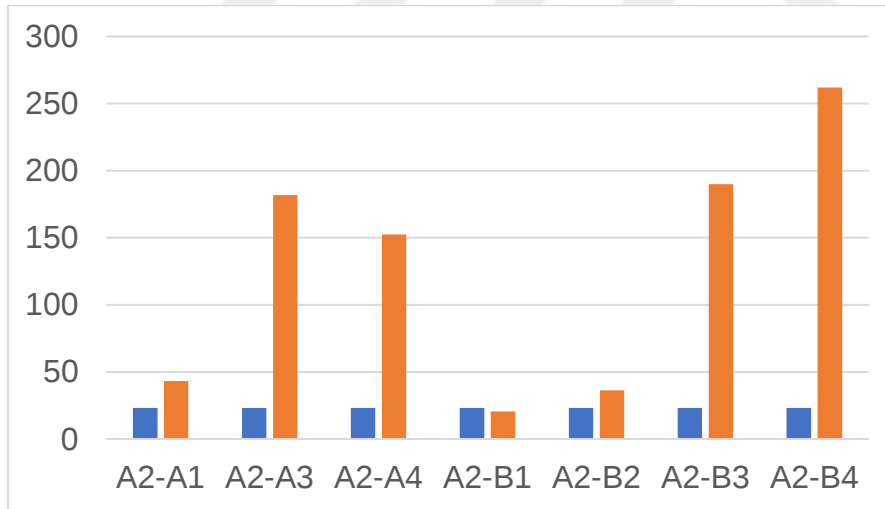
Şekil 4.2. Siklus sonrası ortalama yüzey mikrosertlik değerleri

Siklus sonrası mikrosertlik değerlerinin Post-Hoc ikili karşılaştırılmasında Grup A1 ile diğer bütün grupları karşılaştırdığımızda Grup A2 ve Grup B1 istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler göstermiştir. Grup B2 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken diğer bütün gruplar istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler göstermiştir (Şekil 4.3.).



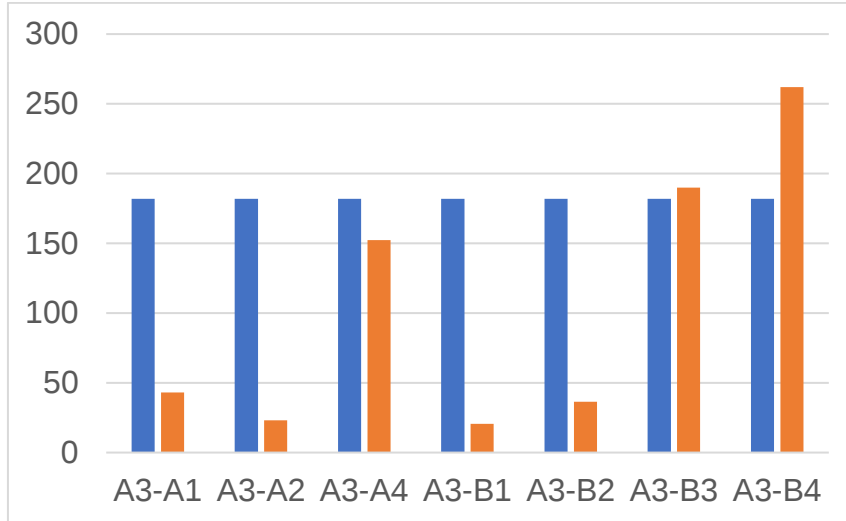
Şekil 4.3. Siklus sonrası Grup A1 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar

Siklus sonrası Grup A2 ile diğer bütün grupların Post-Hoc ikili karşılaştırılmasında sadece Grup B1 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken diğer bütün gruplar istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler göstermiştir (Şekil 4.4.).



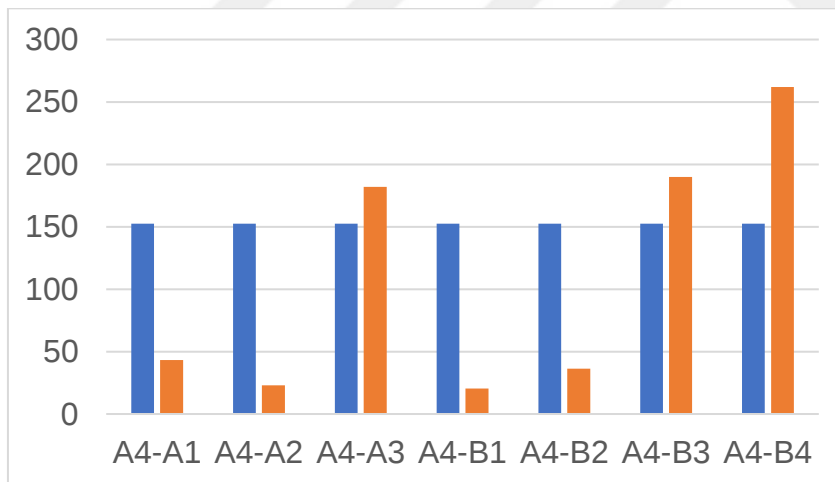
Şekil 4.4. Siklus sonrası Grup A2 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar

Siklus sonrası Grup A3 ile diğer bütün grupların Post-Hoc ikili karşılaştırılmasında Grup B3 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken sadece Grup B4 istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler göstermiştir. Diğer bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler gözlenmiştir (Şekil 4.5.).



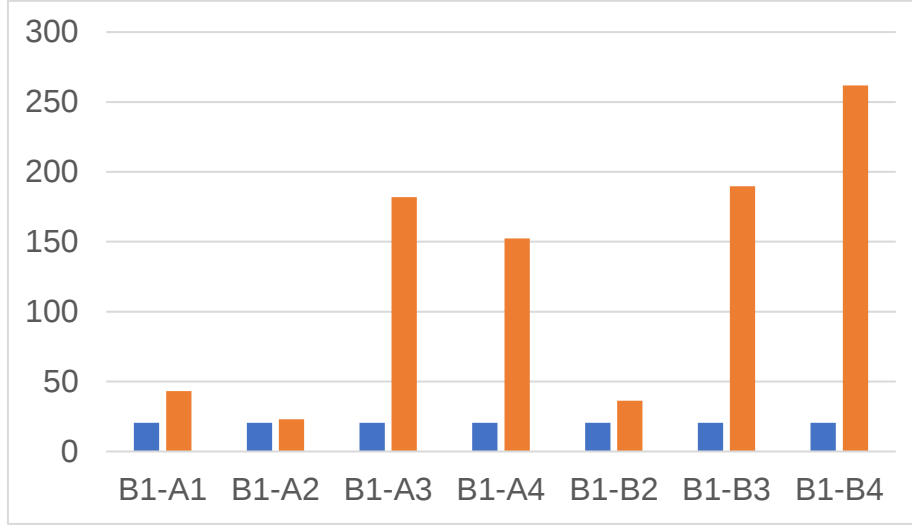
Şekil 4.5. Siklus sonrası Grup A3 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar

Siklus sonrası Grup A4 ile diğer bütün grupların Post-Hoc ikili karşılaştırılmasında Grup A3, B3, B4 istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler gösterirken, diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler gözlenmiştir (Şekil 4.6.).



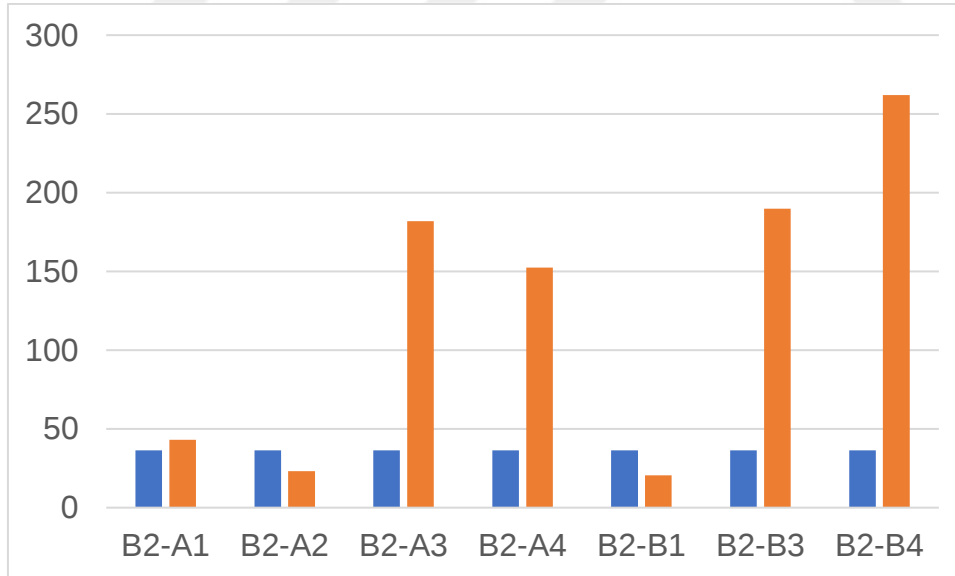
Şekil 4.6. Siklus sonrası Grup A4 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar

Siklus sonrası Grup B1 ile diğer bütün grupların Post-Hoc ikili karşılaştırılmasında sadece Grup A2 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken diğer bütün gruplar istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler göstermiştir (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. Siklus sonrası Grup B1 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar

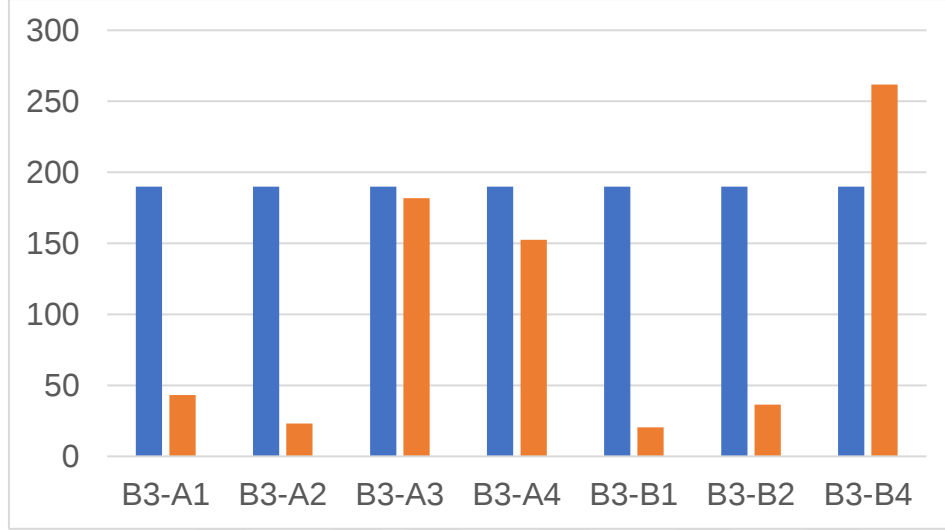
Siklus sonrası Grup B2 ile diğer bütün grupların Post-Hoc ikili karşılaştırılmasında Grup A2 ve B1 istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler göstermiştir. Grup A1 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken diğer bütün gruplar istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler göstermiştir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Siklus sonrası Grup B2 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar

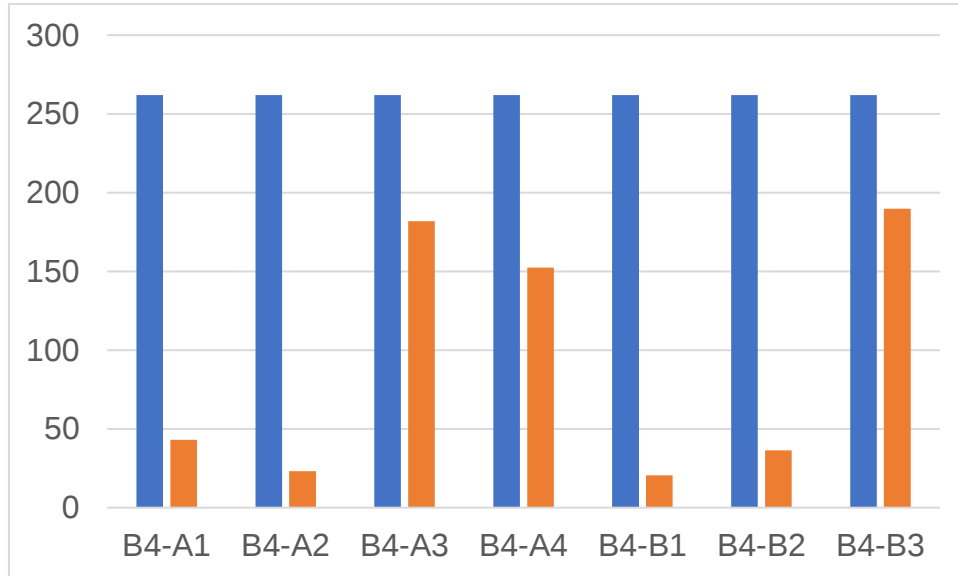
Siklus sonrası Grup B3 ile diğer bütün grupların Post-Hoc ikili karşılaştırılmasında Grup A3 ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Sadece Grup B4 istatistiksel

olarak anlamlı yüksek değerler gösterirken diğer bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler bulunmuştur (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. Siklus sonrası Grup B3 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar

Son olarak siklus sonrası Grup B4 ile diğer bütün grupların Post-Hoc ikili karşılaştırılmasında diğer bütün gruplar istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler göstermiştir (Şekil 4.10.).



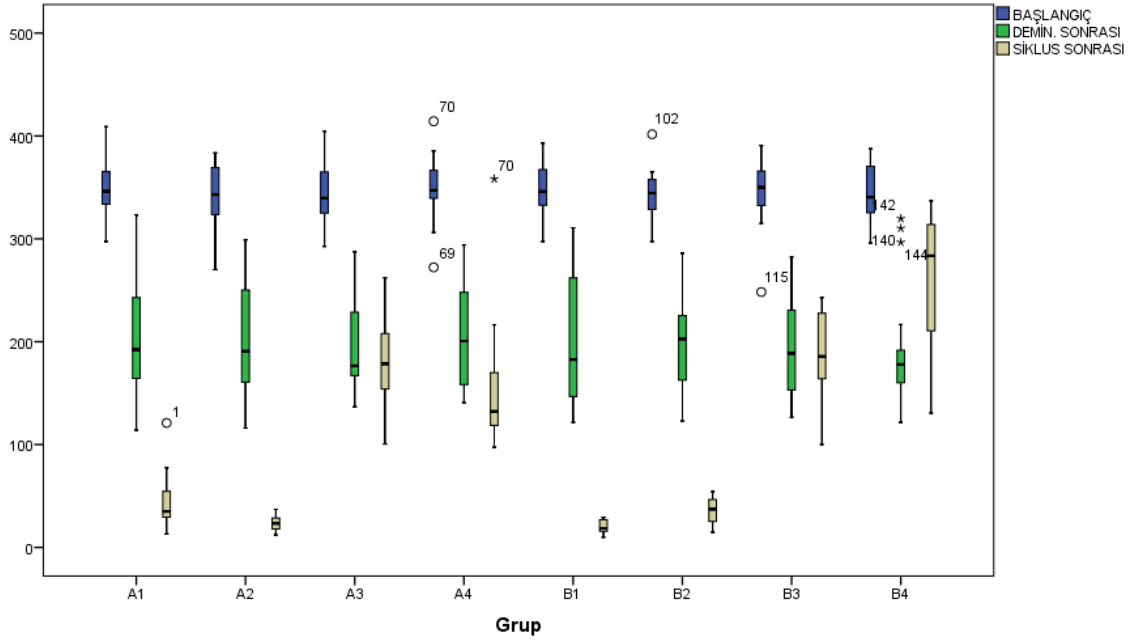
Şekil 4.10. Siklus sonrası Grup B4 ile diğer gruplar arasında Post-Hoc ikili karşılaştırmalar

Siklus sonrası ortalama mikrosertlik değerlerinin Post-Hoc ikili karşılaştırılması Çizelge 4.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.2. Siklus sonrası ortalama mikrosertlik değerlerinin Post-Hoc ikili karşılaştırılması

Post-Hoc İkili Karşılaştırmalar	Siklus Sonrası
A1 vs. A2	<0,001
A1 vs. A3	<0,001
A1 vs. A4	<0,001
A1 vs. B1	<0,001
A1 vs. B2	0,606
A1 vs. B3	<0,001
A1 vs. B4	<0,001
A2 vs. A3	<0,001
A2 vs. A4	<0,001
A2 vs. B1	0,389
A2 vs. B2	0,001
A2 vs. B3	<0,001
A2 vs. B4	<0,001
A3 vs. A4	0,012
A3 vs. B1	<0,001
A3 vs. B2	<0,001
A3 vs. B3	0,481
A3 vs. B4	<0,001
A4 vs. B1	<0,001
A4 vs. B2	<0,001
A4 vs. B3	0,002
A4 vs. B4	<0,001
B1 vs. B2	<0,001
B1 vs. B3	<0,001
B1 vs. B4	<0,001
B2 vs. B3	<0,001
B2 vs. B4	<0,001
B3 vs. B4	0,001

Bütün gruplara ait başlangıç, demineralizasyon sonrası, siklus sonrası standart sapma ve medyan değerleri karşılaştırması Şekil 4.11’de özetlenmiştir.



Şekil 4.11. Tüm grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası, siklus sonrası standart sapma ve medyan değerleri karşılaştırması



5. TARTIŞMA

20. yüzyılda diş hekimliği uygulamalarının temelini G.V Black'in kavite prensipleri ve "korumak için genişlet" kavramı oluşturmuştur. Bu kavram çerçevesinde bu dönemde diş hekimliği pratiği diş çürüğünü ortadan kaldırmanın tek etkili yönteminin tüm demineralize alanların ortadan kaldırılmasını, kendi kendine temizlenen marjinler yaratmak için kavite kenarlarının bukkal, lingual yüzeylere doğru genişletilmesini hatta çürük içermese de oklüzal yüzeydeki fissürlerin de kavite preperasyonuna dahil edilmesi ve oluşturulan kavitenin inert bir materyalle restorasyonunu içeriyordu[182].

Black'in önerdiği kavite tasarımları, keskin çizgi açıları, düz zeminler oluşturmak gibi geometrik hassasiyet ve demineralize diş yapısının tamamen kaldırılmasını öneriyordu oysaki oklüzal anatomideki küçük bir değişiklik bile kasp eğimlerinde stres artışlarına veya değişen oklüzal anatomi nedeniyle parafonksiyonel temaslara sebep olabilir. Bu değişikliklerin biri veya birkaçının meydana gelmesi fizyolojik oklüzal aşınma sürecini hızlandırabilir veya periodontal sorunlara yol açabilir. Kavite prensiplerinin de ötesinde çürük süreci diş dokusunun bakteriyel bir enfeksiyonunun sonucudur ve dişin restorasyonu enfeksiyonu tedavi etmez. Bu sebeptir ki orijinal diş yapısının olabildiğince korunması ve herhangi bir lezyonla olabilecek en konservatif şekilde mücadele edilmesi en doğru yaklaşım olacaktır[183]. Buradan yola çıkarak günümüzde modern diş hekimliği, minimal invaziv diş hekimliği, minimal müdahale konseptleri, koruyucu diş hekimliği gibi kavramlar ortaya çıkmıştır.

Teknolojik yenilikler, dental materyal bilimindeki son gelişmeler diş hekimlerine diş yüzeylerinin korunması, internal remineralizasyonun sağlanması için terapötik araçların kullanımı, başlangıç lezyonların erken tespiti gibi olanaklar sunmuştur. Bu noktada bireylerin risk seviyelerinin belirlenmesi ve risk düzeyine dayalı olarak tedavi prosedürlerinin uyarlanması, çürük süreci ve süreci etkileyen faktörlerin iyi anlaşılması önemlidir. Diş çürükleri; plak bakterilerinin diyetle yer alan şekerleri aside metabolize etmesi, oluşan asidin diş sert dokularındaki hidroksiapatitten kalsiyum ve fosfat iyonlarının çözünmesine sebep olmasıyla karakterize aşamalı bir demineralizasyon sürecidir[53]. Demineralizasyon, pH: 5,5'in altına düşmesi sonucu mine dokusunda asit atakları ve asidin

diş dokularına infiltrasyonu sonucu başlar. Diş yüzeyinde kavitasyon oluşturmamış bir lezyonu remineralize etmek mümkündür. Bu yaklaşım girişimsel yaklaşımdan kolay olmasa da diş yapılarının ve dentisyonun çok daha uzun ömürlü olarak korunması için uygulanması oldukça değerlidir. Ayrıca herhangi bir şekilde hastalığı önleyeceği varsayımıyla geniş şekilde tasarlanmış kavitelerle doğal diş yapısının feda edilmesi kabul edilemez bir yaklaşımdır. Ne zaman ki çürük lezyonu mine yüzeyinden dentine doğru ilerler ve sonunda mine dokusunda kavitasyon görülür, plak birikimini kontrol etmek, kalsiyum, fosfat, florür iyonlarının demineralize sahaya ulaşmasını sağlamak zorlaşır, remineralizasyon potansiyeli azalacağından bu noktada girişimsel yaklaşım endikedir[183].

Modern diş hekimliği, çürük dokuların girişimsel restorasyonu yerine koruyucu bir yaklaşıma odaklanmıştır. Çürük dokusunun klinik gözlemlenebilir ve tersine çevrilebilir ilk aşaması beyaz nokta lezyonlarıdır. Ağız içi ortamda demineralizasyon ve remineralizasyonun dengede olması lezyonun ilerleyişini önler, remineralizasyon süreci baskın olursa da tersine çevrilir. Klinik pratiğinde uygulanabilecek basit tükürük testleri ile karyojenik bakteri seviyelerinin ölçümü, tükürük akış hızı ve tamponlama kapasitelerinin belirlenmesi, diyet analizinin yapılması dengenin remineralizasyon lehine çevrilmesi açısından önemlidir. Analizlerin sonucunda hastanın çürük risk seviyesine göre antibakteriyal ajanlar (örn: klorheksidin), tamponlamayı arttıran ajanlar, tükürük akış hızının arttırılması için şekersiz sakızlar ve diyet danışmanlığı önerilebilir, muayenehane veya evde florür uygulamalarına yönlendirilebilir[183].

Florür, demineralizasyonu önleyen, çürük lezyonların gelişmesini ve ilerlemesini önleyen en önemli ajandır ve çürükleri önlemedeki kritik rolü çok sayıda sistematik derleme ile kanıtlanmıştır[80-84]. Florür sistemik uygulamanın yanında florürlü diş macunları, gargaralar, jeller, vernikler, ağız içi florür salınımı yapan apareyler ve topikal florür kombinasyonu uygulamaları gibi yöntemlerle de uygulanabilir.

Günümüzde çocukların çoklu kaynaklardan florüre maruz kalmaları sonucu potansiyel dental florozis riskinin artması ve florürün son dönemlerde kimyasal ve nörotoksik bir madde olarak sınıflandırılması yüksek florürlü ürünlerin kullanımıyla ilişkili endişelerin artmasına sebep olmuştur[3].

Florürlü su ve florürlü diş macunlarının yaygın kullanımının, her ikisine de maruz kalan popülasyonlarda mevcut florosis seviyeleriyle ilişkili oldukları kabul edilmiştir. Bununla birlikte, her ikisinin de florosis seviyelerine göreceli etkisi hala net değildir. Wong, Glenny, Tsang, Lo ve diğerleri küçük çocuklarda topikal florürlü ürünlerin kullanımıyla dental florosis riski arasındaki ilişkiyi tanımlamak amaçlı hazırladıkları derlemenin sonucunda küçük çocuklar tarafından florürlü diş macunu kullanımının artmış florosis riski ile ilişkili olduğu hipotezini destekleyen güçlü kanıtlar bulamamışlardır[184].

Düzenli olarak florürlü su ve diş macunu kullanan ülkelerde florosis ile ilgili mevcut epidemiyolojik verilerin, halk sağlığı açısından florosisin endişe kaynağı olmaması dikkate değerdir. Örneğin Brezilya popülasyonunda önemsiz seviyelerdeki ağır florosis prevalansı ile birlikte, orta dereceli florosis vakalarının genel prevalansının %1,5 olduğu; herhangi bir derecede florosis gösteren 12 yaşındaki çocukların %25,2'sinin çoğunluğunun (%19,3) şüpheli ve çok hafif seviyeler gösterdiği belirlenmiştir. Bu veriler diş macunlarından kaynaklanan florosis riski hakkındaki tartışmanın, popülasyon düzeyinde epidemiyolojik dağılımını mutlak yansıtmadığını göstermektedir[185]. Daha da önemlisi, dental florosis seviyesinin, etkilenenlerin ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisine dair önemli veriler vardır. Çok hafif ve hafif florozun (florürlü su ve diş macunu gibi geleneksel yöntemlerin çürüklerin önlenmesi için düzenli kullanımıyla ilişkili seviyeler) endişe kaynağı olmadığı vurgulanmıştır[186].

“Florürlü diş macunu çürükleri önlemede ne kadar etkilidir?” sorusunun cevabını araştıran sistematik bir derlemede dahil edilen 54 çalışmanın sonuçları analiz edilmiş ve sonuç olarak genç kalıcı dişlerde plaseboya kıyasla florürlü diş macunlarının günlük kullanımının çürüğü önleyici etkisi olduğu, 1500 ppm florür içeren diş macunlarının, standart 1000 ppm florür diş macunlarına kıyasla daha üstün bir koruyucu etki gösterdiği, ayrıca denetimsiz fırçalamaya kıyasla denetimli diş fırçalama ile daha yüksek çürük azalmasına dair güçlü kanıtlar olduğu saptanmıştır. Florürlü diş macunu kullanılan gruplarda denetimli fırçalama olsun ya da olmasın plasebo veya diğer florür içermeyen diş macunları kullanılan gruplarla karşılaştırıldığında, florürün çürük önleyici etkisi açısından anlamlı sonuçlar tespit edilmiştir. Bu derlemede florürlü diş macunlarının günlük kullanımını destekleyen kanıtlar ortaya konmuştur. Ayrıca 6 yaşın altındaki çocuklarda düşük florür konsantrasyonlu (<1000

ppm) diş macunu kullanımının florürün yutulmasına bağlı riskleri ve dental florozis riskini azaltılabileceği öne sürülmüştür. Ancak bunların etkinliği belirsizdir ve güçlü klinik, bilimsel kanıtlarla desteklenmemektedir. Bu sebeple çocuklarda florozis riskinin kontrol edilmesi ve azaltılmasının yanında yeterli derecede etki gösterebilmesi için uygun miktarlarda daha yüksek florür konsantrasyonlarındaki macunların kullanımının kontrollü olarak teşvik edilmesinin de gerekli olabileceği belirtilmiştir[187].

Florürün terapötik etkisi olmadan, izole bir şekilde diş fırçalamak çürük kontrolü üzerinde sadece sınırlı bir etkiye sahiptir. Biyofilmin çürük gelişimdeki önemi ve biyofilmin kaldırılmasının çürük kontrolü üzerindeki rolü göz önüne alındığında, sadece florürlü bir diş macunu kullanımı bile oral kavitedeki florür konsantrasyonu arttırarak ideal fırçalamanın gerçekleştirilemediği çürüğe yatkın alanlarda bile çürüğün ilerlemesini azaltabilir. Bu sebeple doğru ve etkili fırçalamanın yanında çürük lezyonlarının kontrol edilebilmesi için florürlü diş macunlarının kullanılması da oldukça önemlidir[185].

Bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda; düzenli florürlü diş macunu kullanılmasına rağmen çürük gelişiminin devam ettiği hatta bazı popülasyonlarda arttığı gösterilmiştir. Bu durum dünya genelinde diyet içeriğinde işlenmiş ve şeker içerikli gıdaların kullanımının artmasına ve florürün demineralize dokuyu remineralize etme kapasitesindeki yetersizliğe dayandırılmaktadır. Florür aracılı tükürük remineralizasyonun dışın dış 30 µm'si ile sınırlı olduğu ve bu yüzeysel remineralizasyonun yüzey altı lezyonlarının ne estetik ne de yapısal özelliğini iyileştirebileceği, hatta bu yüzeysel remineralizasyonla birlikte gizli çürük (florür sendromu) riskini arttırılabileceği belirtilmiştir[3]. Açıkça görülmektedir ki florürün remineralizasyon etkinliğini arttırabilen, çürük lezyonlarını daha yoğun şekilde onarabilen yeni nesil remineralizasyon teknolojilerine ihtiyaç vardır[188].

Bu amaçla kazein fosfopeptid amorfoz kalsium fosfat, kazein fosfopeptif amorfoz kalsiyum florür fosfat, işlevselleştirilmiş β trikalsiyum fosfat, biyoaktif cam, sodyum trimetafosfat gibi mineral satürasyonunu arttıran bileşikler; arjinin, triklosan, ksilitol gibi biyofilmi modifiye eden ajanlar[76]; nanohidroksiapatit, poli (amido amin) dendrimerler, amelogenin, kendiliğinden bir araya gelen P11-4 peptidleri, dentin fosfoproteininden türetilmiş 8DSS peptidleri gibi biyomimetik remineralizasyon ajanları[3]; galla chinensis[178], arap

zamkı[180], kitosan, propolis, probiyotiklerle birlikte aloe vera[181] gibi doğal ürünler de çalışılan ajanlardan bazılarıdır.

Günümüzde doğal ürünlere olan talep hızla artmaktadır. Aloe veranın remineralizasyon etkinliği ile ilgili literatürde oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur[181, 189]. Ancak karyojenik bakterilere karşı üstün bakterisidal özellikler göstermesi nedeniyle, diş macunlarında ve gargaralarda optimum konsantrasyonlarda aloe vera jel kullanılmasının diş çürüklerinin önlenmesinde faydalı olabileceğine dair bazı düşünceler de mevcuttur[190]. Bu tez çalışmasında bu düşünceler de göz önünde bulundurularak farklı içeriklerde ticari olarak elde edilebilen diş macunlarının ve saf aloe vera jelinin demineralize mine dokusu üzerinde pH siklusu yöntemiyle remineralizasyon etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Karyoloji araştırmalarında demineralizasyon-remineralizasyon çalışmaları için farklı yöntemler bulunmaktadır. *In vivo* yöntemler; uygulanan yöntemin ve kullanılan materyalin ağız ortamındaki diş dokusu üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesine izin veren yöntemlerdir. Kemirgenler, *in vivo* çalışmalarda diş çürüklerini incelemek için yaygın olarak kullanılan hayvanlardır. Hayvan çalışmaları, çürük araştırmalarında uzun ve başarılı bir geçmişe sahiptir. Çürük sürecinin izole edilmiş bileşenlerini ölçen *in situ* ve *in vitro* sistemlerin aksine, hayvan çürüğü modelleri gerçek diş çürüğünü değerlendirir. *In vivo* çalışmalarda tükürük tüm bileşenleriyle mevcuttur. Böylece konakçı savunmasının bileşenleri de denkleme dahil olabilir ve test materyallerinin oral ortamdan uzaklaşmasını daha doğru bir şekilde simüle edebilir. Bununla birlikte bazı etik sorunlar, ağız florası ve diş plağının bileşimindeki farklılıklar, farklı beslenme alışkanlıkları, tükürüğün miktarı ve içeriğindeki değişkenlik, yiyeceklerin oral ortamda bekleme süresi ve dişlerin morfolojilerindeki farklılıklar gibi etkenler *in vivo* çalışmaların kısıtlamalarını oluşturmaktadır[191, 192].

In situ çalışmalar, *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların avantajları ve sınırlamaları arasında bir denge kurmak için önerilmektedir. Bu çalışmalar dental ekosistemin fiziksel ve kimyasal özellikleri hakkında temel bilgilerin temin edilmesini sağlar. Uygulanacak teknik ve materyaller hakkında klinik kullanım öncesi yeterli derecede bilgiye ulaşılabilmesi için

hazırlanacak *in situ* modellerin kontrolsüz ağız içi koşulları yeterince simüle etmesi ve yüksek düzeyde kontrollü deneysel parametreleri bir araya getirmesi gerekir. Bu sebeple *in situ* çalışmaların 4 temel unsuru genellikle insan veya hayvan dışı substratı, karyojenik ortamın dış biyofilmi, düzenli karbonhidrat yüklemesi ve etkili reaksiyon süresidir. *In situ* çalışmalarda doğal ve deneysel değişkenlerin çoklu kombinasyonları dahil edildiğinden çalışma tasarımları çeşitli sınırlamalara sahiptir ve bunun yanında oldukça karmaşıktır [192, 193].

In vitro çalışmalar, ağız ortamını farklı bakış açılarından simüle eder ve doğal bir ortama göre daha kontrol edilebilir koşullar sunar. Planlanan çalışmaya göre çalışma tasarımları basit ya da karmaşık olabilir. *In vitro* çalışmalarda doğal çürük gelişim sürecinin birebir taklit edilmesi neredeyse imkansızdır. Ancak yapılan araştırmalar sonucunda anlamlı ve faydalı sonuçlar elde edilebilmektedir. Karyoloji alanında yapılan çalışmalarının büyük çoğunluğunu *in vitro* çalışmalar oluşturur ve diğer yöntemler ile kıyaslandığında daha az zaman alması, araştırma gereksinimlerinin karşılanması için koşulların basit ve tekrarlanabilir olması, tek bir değişkenin değerlendirilebilmesi, daha az masraflı olması yöntemin önemli avantajlarından [192]. Bu avantajları da göz önünde bulundurularak bu çalışmada aloe veranın demineralizasyon-remineralizasyon etkinliği çekilmiş insan dişleri üzerinde *in vitro* olarak değerlendirilmiştir.

Mellberg [200] ve Ogaard&Rolla [201] *in vitro* ve *in situ* çalışmalarda dental substrat seçiminde gerekli kriterleri tanımlamış ve insan dişlerinin klinik açıdan en uygun substrat olduğunu belirtmişlerdir. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada çekilmiş insan molar dişleri tercih edildi. Fakat insan diş dokusunun genetik etkiler, çevresel koşullar (diyet, florür maruziyeti, önceden meydana gelen çürük oluşum atakları), yaş (sürme sonrası olgunlaşma ve dentin sklerozu) gibi nedenlerle bileşiminin değişken olabileceği ve bu farklılıkların asit atakları karşısındaki yanıtlarda büyük değişikliklere neden olabileceği de unutulmamalıdır [194].

In vitro çalışmalarda çekimden sonra dişlerin dehidrasyonunu engellemek amacıyla uygun saklama solüsyonlarında bekletilmesi deneysel çalışmaların sonuçlarını etkileyebilmesi açısından önemlidir. Bu solüsyonlar, çeşitli formlarda su (distile, deiyonize, musluk, antibakteriyel içerikli v.b.), Hank'ın dengeli tuz çözeltisi, formalin, alkol, timol, sodyum

hipoklorit, glutaraldehit ve salin solüsyonlarını içerir[195, 196]. Bu çalışmada kullanılan çekilmiş insan molar dişleri deney sürecinin başlama aşamasına kadar en fazla 2 ay beklemek ve her hafta değiştirilmek kaydı ile distile su içerisinde bekletildi.

Dişlerde meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyonun analizi için doğrudan mineral kaybı/kazancı tespit yöntemlerinden (örn: mikroradyografi) veya bunları tamamlayan dolaylı ölçüm tekniklerinden (örn: iyodür geçirgenliği, gözeneklilik, ışık saçılımı ve yüzey mikrosertliği) yararlanılabilir. Yüzey mikrosertliği tamamlayıcı olarak en uygun tekniktir[197]. Akkus ve diğerlerinin [198] raman spektroskopisi ile sağlıklı minenin mineral içeriğini ölçerek değerlerin sertlik ölçümüyle korelasyonunu araştırdıkları çalışmalarında mineral içeriğinin mine sertliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde dişlere pH siklusu uygulanmasının ardından mikrosertlik ölçümleriyle yüzeyin değerlendirildiği pek çok çalışmaya rastlanmıştır[199-201]. Bu sebeple bu tez çalışmasında dişlerde meydana gelen mineral/kayıp kazancının değerlendirilmesi yüzey mikrosertlik değerleriyle yorumlandı.

Mikrosertlik çalışmalarında eğimli ve yere paralel olmayan örneklerde yanıltıcı olarak elmas uç daha büyük bir girinti oluşturur, dolayısıyla daha küçük bir mikrosertlik değeri verir. Bu sebeple hazırlanan örneklerin mikrosertlik ölçümü yapılacak yüzeylerinin düz olması çalışma sonuçlarını etkileyebilecek önemli bir parametredir. Ayrıca mine dokusunun dış yüzeyinde prizma içermeyen yaklaşık 30 µm kalınlığında apatit kristallerinin birbirine paralel düzenlendiği “prizmasız mine tabakası” mevcuttur. Bu tabaka yüksek miktarda mineralize ve aside dirençlidir[41]. Çalışmada hem düz bir yüzey sağlanması hem de mineralden zengin, aside dirençli bu yüzeyel tabakanın kaldırılması amacıyla bütün örneklerle Oliveira ve diğerlerinin çalışmasına benzer şekilde 400, 600, 1200 gritlik silikon karbid kağıt zımparalar kullanılarak yüzey işlemleri tamamlandı[202].

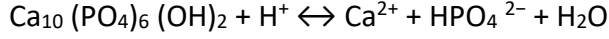
Dişlerin mikrosertlik değerleri, Knoop sertlik (KHN), Vickers sertlik (VHN) ve Brennell'in sertlik değerleri ile belirlenebilir. Diş hekimliğinde sıklıkla uygulanan sertlik ölçüm yöntemleri Vickers ve Knoop mikrosertlik ölçüm yöntemleridir. Bu çalışmada örneklerin yüzey sertliklerinin değerlendirilmesi amacıyla Vickers sertlik ölçüm yöntemi tercih edilmiştir. Vicker's sertlik cihazında elde edilen kare şekilli girintiyi ölçmek daha kolay ve daha doğrudur. Testten sonra elde edilen bu kare şeklindeki girintideki en küçük

değişiklikler bile kolayca tespit edilebilir ve hatalı ölçümler yapılmasının önüne geçilebilir. Ancak Knoop sertlik testi, birbirine paralel karşılıklı yüzeyler ile örnek yüzeyinde eşkenar dörtgen bir şekil oluşturur ve bu şekilde meydana gelebilecek hataların tespit edilmesi daha zordur[203].

Diş minesinin mikrosertlik değerinin tespitinde kullanılan yük ve süre değişiklik göstermektedir. Literatürde farklı yük değerlerini farklı sürelerde uygulayan çalışmalar bulunmaktadır [204-206]. Materyalden beklenen yüzey sertlik değeri arttıkça uygulanan yük miktarı ve süre artmaktadır. Tam tersi şekilde yumuşak materyallerde daha düşük kuvvet daha kısa sürede uygulanmalıdır. Aksi halde materyal kırılabilme ve ezilebilmektedir. Lupi-Pegurier ve diğerleri[207] ve Montasser, El-Wassefy&Taha[208]' çalışmalarında minenin mikrosertlik değerlerini incelemişler ve çalışmalarını 200 gr yük altında ve 10 sn sürede gerçekleştirmişlerdir. İnsan diş minesinin mikrosertlik değerlerini ölçtüğümüz bu çalışmada daha önce yapılan mine mikrosertliğinin Vicker's sertlik ölçüm yöntemi ile değerlendirildiği çalışmalara benzer şekilde 200 gr yük 10 sn sürede uygulanmıştır. Dişlerin başlangıç, lezyon oluşumu sonrası, pH siklusu sonrası mikrosertlik ölçümleri yapıldı ve kaydedildi.

Çok sayıda *in situ* yapılmış çalışma ve klinik araştırmalara rağmen, *in vitro* modeller halen karyoloji araştırmalarında en yaygın kullanılan yöntemlerdir. *In vitro* çalışmalar için kullanılan demineralizasyon-remineralizasyon modelleri, biyofilm modelleri ve kimyasal modeller olarak ayrılabilir. Biyofilm modellerinde çürük lezyonlarını etkileyen ana faktörün karyojenik bakteriler olduğu temel alınmıştır. Tek bir bakteri suşu veya kombinasyonları şeklinde tasarlanabilir. Dental plak veya tükürükten gelişen mikroközmos biyofilmleri kullanılarak doğal diş plağının fizyolojik ve mikrobiyolojik özelliklerini yakından taklit edilebilir. Kimyasal modeller ise demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini simüle etmek için asit veya asit tamponu kullanımı yoluyla çürük sürecini taklit eden modellerdir. *In vitro* çalışmaların çoğunda mine ve/veya dentin üzerinde yapay çürükler veya demineralize lezyonlar oluşturmak için kimyasal modeller kullanılmıştır. Asitlik derecesi belli bir noktanın (kritik pH) altına düştüğünde mineden hidroksiapatit çözünür (demineralizasyon), pH yükseldiğinde ise çözünen mineraller yeniden diş dokusuna döner

(remineralizasyon). Kimyasal modeller temelde şu eşitlikle temsil edilebilir (Soldan sağa demineralizasyon, sağdan sola remineralizasyon) [192].



Kimyasal modeller de basit mineralizasyon ve pH siklusu modelleri olmak üzere ikiye ayrılır. Basit mineralizasyon modellerinde demineralize lezyonlar oluşturmak için hafif organik asitler ve laktik asit / asetik asit gibi asit tamponları veya asidik jeller kullanılır. Bu hafif asitler inorganik asitlerden daha çok doğal çürüklere benzeyen demineralize lezyonlar yaratır. İnorganik asitler (hidroklorik asit, fosforik asit ve sitrik asit) kullanılarak ise asit erozyon modelleri oluşturulabilir. Bu inorganik asitler, karyoloji araştırmaları için kullanılanlardan daha asidiktir ve pH değerleri 1,0 kadar düşük olabilir[192].

Kimyasal modeller arasında yer alan, modern halinin Ten Cate ve Duijsters [209] tarafından 1982 yılında oluşturulduğu pH siklusu modelleri, dental yapıların (mine veya dentin) demineralizasyon ve remineralizasyon kombinasyonlarına maruz kalması şeklinde uygulanır. Bu kombinasyon uygulamalarının önemli bir avantajı, çürük oluşum sürecinde gözlenen mineral kaybı ve kazancı esnasında meydana gelen dinamikleri taklit edebilmek amacıyla tasarlanmış pH siklusu modelleri olmalarıdır. Yüksek bilimsel kontrol, *in vitro* modellere özgü düşük değişkenlik ve küçük numune boyutu avantajlarından bazılarıdır. Bu model hızlı ve ucuz test için çalışmalarda yaygın olarak kullanılmakta ve araştırmacılara klinik araştırmalara uygun çalışma tasarımı oluşturmak için gerekli, yeterli nicel veri sağlamaktadır[194]. Bu çalışmada da belirtilen avantajları da göz önünde bulundurularak kimyasal bir model olan pH siklusu modeli kullanıldı.

Günümüze kadar yapılan *in vitro* remineralizasyon çalışmalarında örnekler üzerinde başlangıç mine lezyonu oluşturmak amacıyla farklı pH'larda laktatlı / asetatlı jel veya solüsyonlar kullanılmıştır. Kullanılan bu farklı protokoller, farklı lezyon tiplerinin oluşmasına yol açacaktır (erozyon benzeri lezyonlar olarak da bilinen yüzeyi zayıflatılmış lezyonlar veya çürük benzeri lezyonlar olarak da adlandırılan yüzey altı lezyonlar). Demineralizasyon prosedürlerinin erozyon benzeri lezyonlardan ziyade çürük benzeri lezyonları(daha az demineralize yüzey tabakasına sahip yüzey altı lezyonu) indüklemesi gerekir[194].

Bu tez çalışmasında başlangıç mine lezyonu oluşturmak ve pH siklusunun mineral kaybı aşamasında kullanılmak üzere demineralizasyon solüsyonu ve pH siklusunun remineralizasyon kısmında kullanılmak üzere iki farklı solüsyon hazırlanmıştır. Çalışmamızda Itthagarun, King & Cheung [210]’nın ve Mehta ve diğerlerinin [211] çalışmasına benzer şekilde 2.2 mM kalsiyum klorid (CaCl_2), 2.2 mM sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4), 50 mM asetik asit (CH_3COOH), 1M potasyum hidroksit (KOH) ile pH ayarlaması yapılarak remineralizasyon solüsyonu; yüzey altı lezyonu oluşumunu teşvik edeceği için [209] 1.5 mM kalsiyum klorid (CaCl_2), 0.9 mM sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4), 150 mM potasyum klorit (KCl), 1 M potasyum hidroksit (KOH) ile pH ayarlaması yapılarak demineralizasyon solüsyonu hazırlandı.

Kimyasal modellerin kullanıldığı *in vitro* çalışmaların pek çoğunda, minede yüzey altı demineralizasyon oluşturmak için kararlı bir pH değeri olan tek bir çözelti kullanılmış ve diş örneklerinin, pH’ı 4,4-5,0 arasında olan bu çözeltilerde 16 saat ile 28 gün arasında değişen sürelerde bekletildiği belirtilmiştir [194]. Bu bilgiye dayanarak çalışmada pH: 4,5 hazırlanan demineralizasyon çözeltisinde 7 gün bekletilerek yapay çürük lezyon gelişimi sağlandı. Ağız ortamını taklit etmek amacıyla *in vitro* hazırlanan çalışmalarda tükürüğün özelliklerini taklit etmesi amacıyla remineralizasyon solüsyonunun pH’ının 6,8-7,0 arasında olması gerektiği bildirilmiştir [212]. Bu çalışmamızda da örneklerin remineralizasyon aşamalarında kullandığımız solüsyonun pH değeri 7,0 olarak hazırlandı.

Aloe vera kullanılan çalışmalarda taze bitkiden aloe jel elde edilirken farklı teknikler kullanılmıştır. Jain, Supreet ve diğerleri [12] aloe vera yapraklarını yıkadıktan sonra aloe jeli steril bir kapta toplamışlar ve çözücü olarak dimetil sülfoksit kullanarak jeli 4°C’de saklamışlardır. Calvalho, N.C. ve diğerleri [213] ise kazıyarak aloe jeli elde ettikten sonra steril bir toplayıcıda plastik bir filme sararak -18° ile -25° arasında donana kadar bekletmişler ve takiben kurutma yaparak (liyofilizasyon) saklamışlardır. Bu çalışmada aloe jel elde etmek amacıyla aloe vera yaprakları steril bir bıçakla kesildikten sonra üzerindeki toz ve kalıntıların uzaklaştırılması adına akar su altında yıkandı. Yaprakları steril bıçakla diseke edildi. Renksiz parankimatöz doku yani aloe jel kazındı önce küçük parçalara ayrıldı ve ezilerek homojenize hale getirildi ve uygulandı [214, 215]. Çalışmada aloe jel elde

edildikten hemen sonra uyguladığı ve her uygulama öncesinden taze bir şekilde hazırlandığı için depolama ve bekletme amacıyla farklı işlemler uygulanmamıştır.

Bu *in vitro* pH siklusu çalışmasında deney materyali olarak aloe jel ile birlikte ticari olarak ulaşılabilen çeşitli diş macunları kullanılmıştır. Demineralizasyon ve remineralizasyonun değerlendirildiği *in vitro* çalışmalarda diş macunu benzeri deney materyaller genellikle distile su veya deiyonize su ile bulamaç haline getirilerek veya direkt olarak bir aplikatör/fırça yardımıyla uygulanmıştır. Patil, Namrata ve diğerleri [216] deney materyallerini pamuk uçlu bir aplikatörle, Joshi, Chintan ve diğerleri [217] yumuşak kıllı bir diş fırçasıyla direkt olarak uygularken, Buzalaf ve diğerleri [194] florürlü diş macunlarının çürük kontrolündeki etkinliğinin *in vitro* değerlendirilmesi için pH siklusu modellerinin güçlü yönlerini ve sınırlamalarını inceledikleri derlemelerinde; diş macunlarının su veya tükürük ile ağırlıkça 1/3 veya 1/4 oranında dilüe edilmesiyle kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu sebeple çalışmada kullanılan deney materyalleri Cheng ve diğerleri [168] çalışmalarına benzer şekilde ağırlıkça 1/3 oranında distile su eklenerek bulamaç haline getirildi. Oluşturulan bulamaçlar, karıştırma cihazında (Advanced Vortex ZX3, Velp scientifica) eşit süre boyunca karıştırılarak homojenize hale gelmesi sağlandı.

Deney materyallerinin örneklerle uygulanması aşamasında bazı çalışmalarda ağız ortamındaki dinamiği taklit etmek adına çeşitli cihazlar kullanılarak titreşim uygulanmıştır. Örneğin; Soygun ve diğerleri[218] türbula çalkalayıcı, Fidalgo ve diğerleri[219] orbital çalkalayıcı, Lee ve diğerleri[220] hassas kontrollü dijital rotator kullanmışlardır. Bu tez çalışmasında da aynı amaçla vibrasyon cihazı (Mikrotek dental, RC-404, Ankara, Türkiye) kullanılarak titreşim uygulanmış ve dişlere deney materyelleri uygulanırken ağız ortamının dinamiği taklit edilmeye çalışılmıştır.

Amaechi ve diğerleri [221] çeşitli demineralizasyon / remineralizasyon modellerini dezavantajları ve uygulamaları ile ayrıntılı olarak inceledikleri çalışmalarında pH siklusu modelini bütün örneklerle 2 dakika boyunca toplamda yaklaşık 1 saat olacak şekilde deney materyallerinin uygulanması ve ardından durulanması, 6 saat sürecek demineralizasyon prosedürü uygulandıktan sonra durulanması ve yine bütün örneklerle 2 dakika, toplamda yaklaşık 1 saat olacak şekilde ikinci kez deney materyallerinin uygulanması ve durulanması,

ve 16 saat süren remineralizasyon solüsyonlarında bekletilmesi şeklinde ifade etmişlerdir. Bu ifade edilen bir günlük siklustur ve deney materyali olarak insan dişi mine dokusu kullanıldığında toplamda 14 gün boyunca, sığır dişi minesini kullanıldığında ise 9 gün boyunca tekrarlandığını belirtmişlerdir. Bu tez çalışmasında kullandığımız pH siklusu bahsedilen çalışma ile paralellik göstermektedir ve toplamda 14 gün boyunca uygulanmıştır.

Çalışma gruplarını oluştururken başlangıç mikrosertlik ölçümü değerlerine göre ortalamaları yaklaşık benzer olacak şekilde örnekleri dağıttığımız grupların, gruplar arası karşılaştırmaları sonucunda başlangıç ($p^4 > 0,05$) ve demineralizasyon sonrası ($p^4 > 0,05$) ortalama mikrosertlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmediği ve bu durumun siklus sonrasında elde edilen ortalama mikrosertlik değerlerinin anlamlı bir şekilde yorumlanabilmesine olanak sağlayabileceğini söyleyebiliriz.

Diş hekimliğinde florürlü diş macunlarının *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla remineralizasyon etkinliği ortaya konmuş ve yine birçok çalışma ile remineralizasyon işlemlerinde altın standart olduğu kabul edilmiştir[80-84]. Çalışmamızda 1100 ppm florür içerikli (Grup A3) ve 1000 ppm florür ve aloe vera içerikli (Grup B3) diş macunu gruplarının grup içi karşılaştırılmasında demineralizasyon sonrası ve siklus sonrası değerlerinde anlamlı farklılık görülmemesi ($p^3 > 0,05$) çalışmada oluşturduğumuz *in vitro* deney koşullarındaki pH siklusunda demineralizasyon prosedürünün daha ağır basması ile açıklanabilir.

Grup içi karşılaştırmalarda, başlangıç ve demineralizasyon sonrası değerler yorumlandığında, bütün gruplarda demineralizasyon sonrası elde edilen değerlerin başlangıç değerlerinden anlamlı oranda daha düşük ölçülmesi ile ($p^1 < 0,001$) bütün gruplarda başarılı bir şekilde başlangıç mine lezyonu oluşturulabildiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde florür içermeyen gruplarda; distile su (Grup A1), florürsüz macun grubu (Grup A2), saf aloe vera jel grubu (Grup B1) ve florürsüz aloe vera içerikli macun grubunun (Grup B2) istatistiksel olarak diğer bütün gruplardan anlamlı olarak düşük değerler gösterdiğini görmekteyiz. Grupların pH değerlerine baktığımızda distile su (Grup A1) grubu pH: 6,1-6,5 aralığında, saf aloe vera jel grubu (Grup B1) pH:5,5 olarak, florürsüz macun grubu (Grup A2) pH: 6,5 ve florürsüz aloe vera içerikli macun grubu

(Grup B2) pH: 6,2 değeriinde ölçülmüştür. Mine dokusunun kritik pH'ı 5,5 olarak genellense de bu değeri sabit değildir. Ortamda bulunan asidin tipine, florür konsantrasyonuna, kalsiyum ve fosfat iyon derişimine veya dişin farklı bölümlerindeki mineral çözünme özelliklerine bağıli olarak değışebilmektedir[50]. Çalışmamızda yüzey işlemleri uygulanması aracılığıyla aside dirençli tabakanın kaldırılması, ardından örneklere demineralizasyon uygulanmasıyla birlikte yapay başlangıç mine lezyonları oluşturulması nedeniyle florürsüz ortamda diş yüzeylerinde daha yüksek pH değeriinde demineralizasyon görülebileceğı söylenebilir. Oluşturduğumuz *in vitro* pH siklusunda demineralizasyon sürecinin ağır bastığını da göz önünde bulundurarak florür içermeyen gruplarda istatistiksel olarak neden anlamlı düşük değeriiler gözleendiğini açıklamak mümkündür.

Grup içi karşılaştırmalar incelendiğinde Grup A3, Grup A2'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek; Grup B3, Grup B2'den, Grup B4 ise Grup B3'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksek mikrosertlik değeriiler ortalama sergilemiştir. Yapılan *in vitro* çürük modellerinde, demineralizasyonu inhibe etmede veya mine remineralizasyonunu teşvik etmede farklı florür seviyelerinde doz-cevap ilişkisi gözlenmiştir[222-224]. 1000-2500 ppm florür aralığında, 1000 ppm florür üzerine her ilave 500 ppm florür ile çürük artışında kümülatif olarak %6'lık bir azalma sağlanacağı öne sürülmüştür[225]. Bu durum aynı grup içinde florür miktarındaki artış ile ortalama mikrosertlik değeriilerindeki anlamlı yükselişini açıklasa da Grup A4'ün mikrosertlik ortalama değeriinin Grup A3'ten düşük kalması doz-cevap ilişkisi beklentisiyle uyuşmamaktadır. Walsh, Tanya ve diğeriileri diş çürüklerini önlemek için farklı konsantrasyonlarda florürlü diş macunlarını inceledikleri derlemelerinde çocuk ve adölesanlarda yeni çürük gelişimde genel kanı yüksek florürlü ürünlerin lehine olsa da 1000 ila 1250 ppm ve 1450 ila 1500 ppm florürlü diş macunlarının etkisini değeriendiren iki çalışmanın sonuçları daha düşük florürlü diş macunu lehine olmuştur[223]. Bu sistematik derlemenin sonuçları Grup A3' ün Grup A4'ten yüksek ortalama mikrosertlik değeri gösterdiği sonucunu desteklese de çalışmalarda belirsiz yanlılık riski ve şüpheli sonuçlar olabileceğı gibi bu bulgu çalışmada kullanılan diş macunlarının farklı ticari markaların ürünleri olması ve neticesinde hazırlık ve üretim sürecinden ve içeriğindeki bileşenlerin dişlerin mikrosertlik seviyelerini azaltacak bir etkileşimde bulunabiliyor olmasından da kaynaklanıyor olabilir.

Al Haddad ve diğerkleri aloe vera jelinin remineralizasyon etkinliğini araştırmak için 1450 ppm florür içerikli diş macunu, 1000 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu, florürsüz aloe vera içerikli diş macunu ve direkt aloe vera bitkisinden elde edilen aloe jeli kullanarak oluşturdıkları 4 grubu taramalı elektron mikroskopisi ve enerji dağıtıcı X-ışını analizi kullanılarak karşılaştırmışlardır. Çekilmiş insan premolar ve molar dişlerden hazırlanan örnekler sonra çalışmamızda kullanılan demineralizasyon solüsyonuyla aynı içeriğe sahip pH: 4,4 olan solüsyonda 4 gün süreyle 37 ° C'de demineralize edilmiştir. Demineralizasyon ardından taramalı elektron mikroskopisi ve enerji dağıtıcı X-ışını analizi analizi yapılan örnekler 4 gruba rastgele dağıtılmıştır. Karşılaştırılacak macunlar 1/3 oranında deiyonize su kullanılarak süspanse edilmiş, her grup sırasıyla bir orbital çalkalayıcıya yerleştirilerek, sırasıyla 10 gün süreyle, günde iki kez 3 dakika süreyle hazırlanan diş macunu süspanسیونları ve aloe vera yaprağından elde edilen aloe jel uygulanmıştır. 10 gün boyunca deney materyallerinin uygulanması dışındaki sürelerde yine çalışmamızda kullanılan remineralizasyon solüsyonuyla aynı içeriğe sahip pH: 7,0 olan solüsyonda 37 ° C'de bekletilmiştir. Çalışma sonucunda tüm gruplarda remineralizasyonun sağlandığı, en yüksek remineralizasyon oranına aloe vera jel ile ardından aloe vera içerikli 1000 ppm florürlü diş macunuyla tedavi edilen grupta ulaşıldığını ve her iki grubun değerlerinin de 1450 ppm florür içerikli diş macununa benzer olduğunu belirtmişlerdir. Florür içermeyen aloe vera içerikli diş macunun remineralizasyon etkisi aloe vera jel de dahil olmak üzere diğer üç gruptan daha az olması diş macununda daha az miktarlarda bulunan aktif bileşenlerin jel halinde daha doymuş halde bulunmasından ve diş macunu üretim sürecinden kaynaklanan konsantrasyonuyla açıklanabileceğini vurgulamışlardır[189] .

Bu tez çalışmasında Al Haddad ve diğerlerinin [189] sonuçlarını destekler nitelikte florür içermeyen aloe vera içerikli diş macunu (Grup B2); 1450 ppm florür içerikli diş macunundan (Grup A4) ve 1000 ppm florür içerikli aloe vera içerikli diş macunundan (Grup B3) istatistiksel olarak anlamlı düşük mikrosertlik değerleri sergilemiştir. Fakat aloe vera jelin direkt olarak uygulandığı grubun (Grup B1) sonuçları bu çalışma ile uyuşmamaktadır. Al-Haddad ve diğerlerinin çalışmasında 4 günlük bir demineralizasyon sürecinin ardından aralıksız bir remineralizasyon prosedürü uygulanmıştır. Bu tez çalışması bir pH siklusu çalışması olduğu için başlangıç çürük lezyonu oluşturduktan sonra 6 saat demineralizasyon, 16 saat remineralizasyon uygulanarak doğal süreç taklit edilmeye çalışılmıştır. Deney

materyelleri de bu sikluslar arasında uygulandığı için çalışmalarda uygulanan saf aloe vera jellerin farklı *in vitro* deney koşullarından kaynaklı farklı sonuçlar verdiğini söylemek mümkündür.

Silva ve diğerleri [181] florürlü diş macunu ve aloe vera diş jeli kullanılarak diş fırçalamanın yapay beyaz nokta lezyonları üzerindeki etkilerini Knoop mikrosertlik analizi ile değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmalarında sağlam sığır kesici dişleri ile hazırladıkları örnekleri demineralize ederek yapay çürük lezyon oluşumunu sağlamışlar. Deneyde 1450 ppm florür içerikli diş macunu ile aloe vera bazlı diş jeli 10.000,25.000,50.000 ve 100.000 fırçalama döngülerinde kullanılmıştır. Knoop mikrosertlik değerleri demineralizasyon sonrası ve fırçalama döngüleri sonrasında ölçülmüştür. Sonuç olarak fırçalama süreleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu gözlemlemişlerdir. Aloe vera diş jeli 10.000, 25.000 ve 100.000 döngüde 1450 ppm florür içerikli diş macunundan daha yüksek KHN değerleri sergilemiştir. Bu çalışmada Knoop mikrosertliğinin sonuçları, aloe vera bazlı diş jelinin , minedeki yapay beyaz nokta lezyonları üzerinde florür içerikli diş macunu kadar etkili olduğunu göstermiştir[181]. Bu tez çalışmasında kullandığımız florürsüz aloe vera içerikli diş macunu (Grup B2), 1450 ppm florür içerikli diş macunundan (Grup A4) istatistiksel olarak anlamlı düşük mikrosertlik değerleri göstermiştir. Bu durum çalışmada kullanılan aloe vera bazlı diş macunun içeriğindeki aloe vera konsantrasyonundan ve içeriğindeki diğer bileşenlerin etkileşiminden kaynaklanıyor olabilir zira Al-Haddad ve diğerlerinin[189] benzer çalışmalarında florürsüz aloe vera içerikli diş macunu, 1450 ppm diş macununun mikrosertlik değerlerinden düşük sonuçlar göstermiştir.

Pazarlanan diş macunlarının çoğu NaF veya SMFP içerikli olsa da SnF_2 ve AmF formülasyonlar da mevcuttur[104]. Çalışmada kullanılan florür içeren diş macunlarında Grup B4 dışında farklı miktarlarda NaF formülasyonu, Grup B4'te ise SMFP formülasyonu kullanıldığını görmekteyiz. Bu durum sonuçların yorumlanması açısından oldukça önemlidir. Zira Grup B4 (SMFP bazlı 1440 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu) siklus sonrası diğer bütün gruplardan, özellikle de yaklaşık aynı florür miktarına sahip Grup A4'ten (1450 ppm NaF) istatistiksel olarak anlamlı yüksek mikrosertlik değerleri göstermiştir.

Diş macunlarında kullanılan NaF ve SMFP formülasyonlarının klinik etkinleri konusunda tartışmalar devam etmektedir. NaF formülasyonu ortama direkt serbest florür iyonu salarken SMFP formülasyonunun serbest iyon salması için enzimatik bir hidroliz gerekir. Bazı çalışmalar florürün sadece serbest iyon formunda de / remineralizasyon etkilerini gösterebileceği öncülüne dayanarak NaF formülasyonlarının üstünlüğünü iddia etmişlerdir[104]. Johnson Mary F. tarafından NaF ve SMFP diş macunlarının çürük önlemede karşılaştırmalı etkinliğini araştırdığı meta analizde NaF formülasyonları lehine %6-7'lik bir etkinlik farkı olduğunu iddia edilmiştir[226]. NaF'ün çürük önleme etkisinin SMFP'a kıyasla daha iyi olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır[227-229]

2003 yılında çocuklarda çürüğün önlenmesinde florürlü diş macunlarının etkinliğini, güvenliğini belirlemek ve etkilerini potansiyel olarak değiştiren faktörleri incelemek amacıyla yayınlanan Cochrane derlemesinde NaF ve SMFP formülasyonlarının karşılaştırmalı etkinliğiyle ilgili yayınlanmış iki meta analiz sonucuna göre; uyumlu aşındırıcı ile kullanılan NaF formülasyonunda çürük artışında %7 daha fazla azalma rapor edilmiştir. Yine bu derlemede SMFP (22 deneme), SnF₂ (19 deneme), NaF (10 deneme), AmF (5 deneme) karşılaştırılmasında göreceli olarak etkilerine dair dolaylı kanıt sunulabilse de bu kanıtların güvenilirlik seviyesinin düşük olduğu ve diş macununun içeriğinde yer alan ana florür formülasyonlarının tedavi etki büyüklüğünün tespit edilemediği belirtilmiştir[81].

Toda ve Featherstone[224] 3 farklı formülasyonda florür bileşiğinin (NaF, AmF, SMFP) etki mekanizmalarını daha iyi anlamak , diş minesi üzerindeki çürük karşıtı etkinliğini araştırmak ve formülasyonların de/remineralizasyon üzerindeki etkilerinin serbest florür iyon konsantrasyonu ile ilişkisini test etmek amaçlı *in vitro* pH siklusu çalışması yapmışlardır. Çalışmada farklı florür miktarlarına sahip ticari olarak ulaşılabilen diş macunları ve bu macunlarla karşılaştırılabilir konsantrasyonlarda florür çözeltileri hazırlanmıştır. Çalışmada kullanılan NaF (1100 ppm) bazlı diş macunun başlangıç serbest florür değeri 1009 ppm olarak belirlenmiştir. 1 saat sonra önemli ölçüde artmış ve önemli bir fark olmaksızın 1 ila 24 saat arasında aynı seviyede kalmıştır. SMFP (1000 ppm florür) bazlı diş macununun serbest florür iyon konsantrasyonu ise başlangıçta 43 ppm olarak ölçülmüş ve 1 saat sonra önemli ölçüde azalmış, 1 ila 24 saat arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaksızın 32 ile 38 ppm arasında sabit kalmıştır. Bu modelde SMFP bazlı diş macunu, diş minesinin

lezyon oluşumu üzerinde yalnızca küçük bir engelleyici etki üretti ve bu etki 30 ppm'lik NaF kontrol çözeltisinden önemli ölçüde farklı değildi. Bu sonucun, SMFP (1000 ppm florür) diş macunu içindeki MFP iyonunun mevcut prosedürde hidrolize edilmediğini ve MFP iyonunun demineralizasyonun önlenmesinde veya remineralizasyonun artırılmasında doğrudan bir rol oynamadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda bu bilgilerin aksine, oluşturduğumuz baskın demineralizasyon sürecine rağmen Grup B4 (SMFP bazlı 1440 ppm florür ve aloe vera içerikli diş macunu) diğer bütün gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek mikrosertlik değerleri göstermiştir. Bu durum aloe vera ile SMFP formülasyonunun remineralizasyon lehine sinerjistik etkileşiminden kaynaklanıyor olabilir. Bu sonuç aloe veranın remineralizasyon etkinliğinin araştırılacağı gelecekte planlanacak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara rehberlik etmesi açısından oldukça önemlidir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Florürlü ürünlerin kullanımına ilişkin endişelerin ve doğal ürünlere olan talebin hayatın her alanında artması neticesinde, başlangıç mine lezyonlarının önlenmesi ve oluşmuş lezyonların ilerlemesinin durdurulması amacıyla doğal materyallerin kullanılması veya florürün etkinliğinin ve güvenliğinin arttırılması amaçlı çalışmalar hız kazanmıştır. Saf aloe veranın ve aloe vera içeren/içermeyen farklı ticari markaların farklı florür miktarlarına sahip diş macunlarının *in vitro* ortamda oluşturulan başlangıç mine lezyonlarının mikrosertlik değişimine etkisinin karşılaştırmalı olarak incelendiği *in vitro* çalışmamızın sınırları dahilinde;

- Florür içerikli diş macunlarının çürük ilerlemesinin önlenmesi ve oluşan lezyonların remineralizasyonunun sağlanmasında etkili bir şekilde kullanılabileceği,
- 1000-1100 ppm florür içerikli diş macunlarının demineralizasyonun ağır bastığı ortamda bile çürük ilerlemesini durdurabildiği,
- 1450 ppm florür içeren ajanların aloe verayla birlikte kullanımının etkili bir remineralizasyon sağladığı,
- Literatürde NaF içeren ürünlerin remineralizasyon etkinliklerinin diğer florür formülasyonlarındaki ürünlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda aloe vera ile olası sinerjistik etkisi nedeni ile SMFP içerikli ürün daha yüksek remineralizasyon etkinliği göstermiştir. Bu bulgunun remineralizasyon çalışmalarında aloe vera kullanımının florürün etkinliğinin ve güvenliğinin arttırılması açısından umut vadettiği söylenebilir.

Bu *in vitro* çalışmanın sonuçlarına göre SMFP formülasyonunda florür ve aloe vera içerikli diş macunlarını tüm bireylere, dişleri çürükten korumak ve var olan lezyonların remineralizasyonunu teşvik etmesi açısından, çocuklarda ise daha düşük florür miktarına sahip diş macununu florozisten kaçınmak adına şu an için önerebileceğimizi söylemek erken olsa da gelecekte daha detaylı olarak planlanacak *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların ardından mümkün olabileceğini, hatta *in vivo* çalışmalarda aloe veranın karyojenik bakterilere karşı üstün bakterisidal özellikleri olduğunu düşünerek daha başarılı sonuçlar alınabileceğini öngörmekteyiz.

Son dönemlerde remineralizasyon potansiyeli yeni araştırılmaya başlanan aloe vera içerikli çalışmamız farklı formülasyonların ve içeriklerin kullanılması neticesinde bir öncü niteliğindedir. Bu *in vitro* çalışmanın sınırları dahilinde gelecek dönemdeki çalışmalarda aloe vera içerikli farklı ticari olarak ulaşılabilen diş macunlarının florür dışında farklı remineralizasyon ajanlarıyla karşılaştırmalı çalışmalarının yapılmasını, daha da önemlisi aloe vera ve SMFP formülasyonunun sinerjistik etkisinin araştırılması adına deneysel macunlar hazırlanarak, ticari olarak ulaşılabilen diş macunlarının hazırlık/üretim sürecinden ve içeriğindeki farklı bileşenlerden kaynaklanabilecek farklılıkların elimine edilerek karşılaştırmalı çalışmalar planlanmasını önermekteyiz.



KAYNAKÇA

1. Conference, I.H. (2002). Constitution of the World Health Organization. 1946. *Bulletin of the World Health Organization*. 80(12), 983.
2. *National Institute for Dental and Craniofacial Research, The Story of Fluoridation* <https://www.nidcr.nih.gov/health-info/fluoride/the-story-of-fluoridation>. 2018.
3. Philip, N. (2019). State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries Management. *Caries Research*. 53(3), 284-295.
4. Tayal, E., Sardana, D., InduShekar, K., Saraf, B.G., and Sheorani, N. (2014). Current perspectives on use of aloe vera in dentistry. *European Journal of Medicinal Plants*, 1408-1419.
5. Christaki, E.V. and Florou-Paneri, P.C. (2010). Aloe vera: a plant for many uses. *Journal of Food, Agriculture & Environment*. 8(2), 245-249.
6. Neena, I.E., Ganesh, E., Poornima, P., and Korishettar, R. (2015). An ancient herb aloe vera in dentistry: A review. *Journal of Oral Research and Review*. 7(1), 25.
7. Manvitha, K. and Bidya, B. (2014). Aloe vera: a wonder plant its history, cultivation and medicinal uses. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2(5), 85-88.
8. Grindlay, D. and Reynolds, T. (1986). The Aloe vera phenomenon: a review of the properties and modern uses of the leaf parenchyma gel. *Journal of ethnopharmacology*. 16(2-3), 117-51.
9. Sahu, P. K., Giri, D. D., Singh, R., Pandey, P., Gupta, S., Shrivastava, A. K., Kumar, A., and Pandey, K. D. (2013). Therapeutic and medicinal uses of Aloe vera: a review. *Pharmacology & Pharmacy*. 4(08), 599.
10. Shakib, Z., Shahraki, N., Razavi, B. M., and Hosseinzadeh, H. (2019). Aloe vera as an herbal medicine in the treatment of metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research*. 33(10), 2649-2660.
11. Ferro, V. A., Bradbury, F., Cameron, P., Shakir, E., Rahman, S. R., and Stimson, W. H. (2003). In vitro susceptibilities of *Shigella flexneri* and *Streptococcus pyogenes* to inner gel of *Aloe barbadensis* Miller. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(3), 1137-1139.
12. Jain, S., Rathod, N., Nagi, R., Sur, J., Laheji, A., Gupta, N., Agrawal, P., and Prasad, S. (2016). Antibacterial Effect of Aloe Vera Gel against Oral Pathogens: An In-vitro Study. *Journal of clinical and diagnostic research*, 10(11), Zc41-zc44.

13. Saniasiaya, J., Salim, R., Mohamad, I., and Harun, A. (2017). Antifungal Effect of Malaysian Aloe vera Leaf Extract on Selected Fungal Species of Pathogenic Otomycosis Species in In Vitro Culture Medium. *Oman Medical Journal*, 32(1), 41-46.
14. Rosca-Casian, O., Parvu, M., Vlase, L., and Tamas, M. (2007). Antifungal activity of Aloe vera leaves. *Fitoterapia*, 78(3), 219-222.
15. Sydiskis, R. J., Owen, D. G., Lohr, J. L., Rosler, K. H., and Blomster, R. N. (1991). Inactivation of enveloped viruses by anthraquinones extracted from plants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35(12), 2463-2466.
16. Zandi, K., Zadeh, M. A., Sartavi, K., and Rastian, Z. (2007). Antiviral activity of Aloe vera against herpes simplex virus type 2: An in vitro study. *African Journal of Biotechnology*, 6(15).
17. Hamman, J.H. (2008). Composition and applications of Aloe vera leaf gel. *Molecules*, 13(8), 1599-1616.
18. Bhalla, A. and Chauhan, U. (2015). Identification of antihyperlipidemic components in Aloe vera through reverse phase HPLC. *Journal of Biological Sciences and Medicine*. 1(1), 21-27.
19. Pothuraju, R., Sharma, R. K., Onteru, S. K., Singh, S., and Hussain, S. A. (2016). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of Aloe vera extract preparations: A review. *Phytotherapy research*, 30(2), 200-207.
20. Srinivas, T. L., Lakshmi, S. M., Shama, S. N., Reddy, G. K., and Prasanna, K. R. (2013). Medicinal plants as anti-ulcer agents. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2(4), 91-97.
21. Suvitayavat, W., Sumrongkit, C., Thirawarapan, S. S., and Bunyapraphatsara, N. (2004). Effects of Aloe preparation on the histamine-induced gastric secretion in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 90(2-3), 239-247.
22. Maenthaisong, R., Chaiyakunapruk, N., Niruntraporn, S., and Kongkaew, C. (2007). The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: a systematic review. *burns*, 33(6), 713-718.
23. Muñiz-Ramirez, A., Perez, R. M., Garcia, E., and Garcia, F. E. (2020). Antidiabetic Activity of Aloe vera Leaves. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 6371201.
24. Pugh, N., Ross, S. A., ElSohly, M. A., and Pasco, D. S. (2001). Characterization of Aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity. *Journal of agricultural and food chemistry*, 49(2), 1030-1034.

25. Arunkumar, S. and Muthuselvam, M. (2009). Analysis of phytochemical constituents and antimicrobial activities of Aloe vera L. against clinical pathogens. *World Journal of Agricultural Sciences*. 5(5), 572-576.
26. Shamim, S., Ahmed, S.W., and Azhar, I. (2004). Antifungal activity of Allium, Aloe, and Solanum species. *Pharmaceutical Biology*. 42(7), 491-498.
27. Hu, Y., Xu, J., and Hu, Q. (2003). Evaluation of antioxidant potential of Aloe vera (Aloe barbadensis Miller) extracts. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(26), 7788-7791.
28. Choonhakarn, C., Busaracome, P., Sripanidkulchai, B., and Sarakarn, P. (2008). The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 158(3), 573-577.
29. Ali, S. and Wahbi, W. (2017). The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*. 23(7), 913-918.
30. Nair, G.R., Naidu, G.S., Jain, S., Nagi, R., Makkad, R.S., and Jha, A. (2016). Clinical Effectiveness of Aloe Vera in the Management of Oral Mucosal Diseases- A Systematic Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(8), Ze01-7.
31. Gupta, N., Bhat, M., Devi, P., and Girish. (2010). Aloe-Vera: A Nature's Gift to Children. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 3(2), 87-92.
32. Bowe, D.D.C. (2011). The management of dry socket alveolar osteitis. *Journal of Irish Dental Association*, 57 (6), 305-310.
33. Poor, M. R., Hall, J. E., and Poor, A. S. (2002) Reduction in the incidence of alveolar osteitis in patients treated with the SaliCept patch, containing Acemannan hydrogel. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 60(4), 374-379
34. Ghasemi, N., Behnezhad, M., Asgharzadeh, M., Zeinalzadeh, E., and Kafil, H. S. (2020). Antibacterial Properties of Aloe vera on Intracanal Medicaments against Enterococcus faecalis Biofilm at Different Stages of Development. *International Journal of Dentistry*. 2020, 8855277.
35. Kurian, B., Swapna, D., Nadig, R., Ranjini, M., Rashmi, K., and Bolar, S. (2016). Efficacy of calcium hydroxide, mushroom, and Aloe vera as an intracanal medicament against Enterococcus faecalis: An in vitro study. *Endodontology*, 28(2), 137-142
36. Kriplani, R., Thosar, N., Baliga, M., Kulkarni, P., Shah, N., and Yeluri, R. (2013). Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of various root canal filling materials along with aloe vera used in primary teeth: a microbiological study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 37(3), 257-262.

37. Chandrahas, B., Jayakumar, A., Naveen, A., Butchibabu, K., Reddy, P. K., and Muralikrishna, T. (2012). A randomized, double-blind clinical study to assess the antiplaque and antigingivitis efficacy of Aloe vera mouth rinse. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(4), 543.
38. Moghaddam, A. A., Radafshar, G., Jahandideh, Y., & Kakaei, N. (2017). Clinical evaluation of effects of local application of Aloe vera gel as an adjunct to scaling and root planning in patients with chronic periodontitis. *Journal of Dentistry*, 18(3), 165.
39. Al-Maweri, S. A., Nassani, M. Z., Alaizari, N., Kalakonda, B., Al-Shamiri, H. M., Alhajj, M. N., Al-Soneidar, W.A., and Alahmary, A. W. (2020). Efficacy of aloe vera mouthwash versus chlorhexidine on plaque and gingivitis: a systematic review. *International journal of dental hygiene*, 18(1), 44-51.
40. Hu, J. C. C., Chun, Y. H. P., Al Hazzazzi, T., and Simmer, J. P. (2007). Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs*, 186(1), 78-85.
41. Ritter, A.V. (2017). *Sturdevant's art & science of operative dentistry-e-book*. Elsevier Health Sciences.
42. Robinson, C., Kirkham, J., Brookes, S.J., and Shore, R.C. (1995). Chemistry of mature enamel. *Dental enamel: formation to destruction*, 167-191.
43. Qamar, Z., Rahim, Z., Chew, H.P., and Fatima, T. (2017). Influence of trace elements on dental enamel properties: A review. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 67(1), 116-20.
44. Simmer, J.P. and Hu, J.C.C. (2001). Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *Journal of dental education*, 65(9), 896-905.
45. West, N. X. and Joiner, A. (2014). Enamel mineral loss. *Journal of dentistry*, 42, S2-S11
46. Featherstone, J.D. (1999). Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community dentistry and oral epidemiology*, 27(1), 31-40.
47. Robinson, C., Shore, R. C., Brookes, S. J., Strafford, S., Wood, S. R., and Kirkham, J. (2000). The chemistry of enamel caries. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 11(4), 481-495.
48. Fejerskov, O., and Thylstrup, A. (1994). The oral environment-An introduction. *Textbook of Clinical Cariology 2nd edit. Munksgaard. Copenhagen*, 13-16.
49. Mathewson, R.J. and Primosch, R.E. (1995). Hard tissue assesment In: Fundamentals of Pediatric Dentistry, Third Edition, Ed(s), Mathewson R.J., Primosch R.E. Quintessence Publishing Co., USA,. 78-89.

50. Zero, D.T. (1999). Dental caries process. *Dental Clinics of North America*. 43(4), 635-664.
51. Marcenes, W., Kassebaum, N.J., Bernabé, E., Flaxman, A., Naghavi, M., Lopez, A., and Murray, C.J. (2013). Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *Journal of dental research*, 92(7), 592-597.
52. Listl, S., Galloway, J., Mossey, P., and Marcenes, W. (2015). Global economic impact of dental diseases. *Journal of dental research*, 94(10), 1355-1361.
53. Selwitz, R.H., Ismail, A.I., and Pitts, N.B. (2007). Dental caries. *The Lancet*, 369(9555), 51-59.
54. Featherstone, J.D. (2008). Dental caries: a dynamic disease process. *Australian Dental Journal*, 53(3), 286-291.
55. Axelsson, P., (2001). *Development of Carious Lesions In: Diagnosis and risk Prediction of Dental caries*, Karlstad, Sweeden. Quintessence Publishing , 2, 181-204.
56. Larsen, M.J. (1973). Dissolution of enamel. *European Journal of Oral Sciences*. 81(7), 518-522.
57. Mount, G.J. (2005). Defining, classifying, and placing incipient caries lesions in perspective. *Dental Clinics*. 49(4), 701-723.
58. Cate, J.T. (1990). In vitro studies on the effects of fluoride on de-and remineralization. *Journal of dental research*. 69(2_suppl), 614-619.
59. Featherstone, J. and Chaffee, B. (2018). The evidence for caries management by risk assessment (CAMBRA®). *Advances in Dental Research*. 29(1), 9-14.
60. Paris, S. and Meyer-Lueckel, H. (2009). Masking of labial enamel white spot lesions by resin infiltration--a clinical report. *Quintessence international*. 40(9).
61. Paula, A. B. P., Fernandes, A. R., Coelho, A. S., Marto, C. M., Ferreira, M. M., Caramelo, F., Do Vale, F., and Carrilho, E. (2017). Therapies for white spot lesions—a systematic review. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 17(1), 23-38.
62. Denis, M., Atlan, A., Vennat, E., Tirlet, G., and Attal, J.-P. (2013). White defects on enamel: diagnosis and anatomopathology: two essential factors for proper treatment (part 1). *International Orthodontics*. 11(2), 139-165.
63. Torres, C. and Borges, A. (2015). Color masking of developmental enamel defects: a case series. *Operative Dentistry*, 40(1), 25-33.
64. Aykut-Yetkiner, A., Kara, N., Ateş, M., Ersin, N., and Ertuğrul, F. (2014). Does casein phosphopeptid amorphous calcium phosphate provide remineralization on white spot lesions and inhibition of *Streptococcus mutans*? *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 38(4), 302-306.

65. Roopa, K.B., S. Pathak, P. Poornima, and I.E. Neena. (2015). White spot lesions: A literature review. *Journal of Pediatric Dentistry*, 3(1), 1-7.
66. Hicks, J., Garcia-Godoy, F., and Flaitz, C. (2005). Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 28(2), 119-124.
67. Thylstrup A and Fejerskov O. (1994). Clinical and pathological features of dental caries. In: *Textbook of Clinical Cariology* 111-157.
68. Harris, N.O. and Garcia-Godoy, F. (2004). *Primary preventive dentistry*, Upper Saddle River, NJ: Pearson Education.
69. Darling, A. (1961). The Selective Attack of Caries on the Dental Enamel: Charles Tomes Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 21st July 1961. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 29(6), 354.
70. Newbrun, E. (1989). Histopathology of dental caries. *Cariology Third Edition*. Chicago, Quintessence Publishing Co, 248-58.
71. Palamara, J., Phakey, P., Rachinger, W., and Orams, H. (1986). Ultrastructure of the intact surface zone of white spot and brown spot carious lesions in human enamel. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 15(1), 28-35.
72. Marsh, P.D. and Bradshaw, D.J. (1995). Dental plaque as a biofilm. *Journal of industrial microbiology and biotechnology*. 15(3), 169-175.
73. Gunsolley, J.C. (2010). Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *Journal of Dentistry*. 38, S6-S10.
74. Gallagher, A., Sowinski, J., Bowman, J., Barrett, K., Lowe, S., Patel, K., Bosma, M.L., and Creeth, J.E. (2009). The effect of brushing time and dentifrice on dental plaque removal in vivo. *American Dental Hygienists' Association*. 83(3), 111-116.
75. Asadoorian, J. (2006). Tooth brushing. *Canadian journal of dental hygiene*. 401-14.
76. González-Cabezas, C. and C. Fernández. (2018). Recent advances in remineralization therapies for caries lesions. *Advances in dental research*, 29(1), 55-59.
77. Mobley, C.C. (2003). Nutrition and dental caries. *Dental Clinics*. 47(2), 319-336.
78. Ccahuana-Vásquez, R., Tabchoury, C. P. M., Tenuta, L. M. A., Cury, A. D. B., Vale, G. C., and Cury, J. A. (2007). Effect of frequency of sucrose exposure on dental biofilm composition and enamel demineralization in the presence of fluoride. *Caries Research*, 41(1), 9-15.
79. O'mullane, D. (1995). Can prevention eliminate caries? *Advances in dental research*, 9(2), 106-109.

80. Benson, P. E., Parkin, N., Dyer, F., Millett, D. T., Furness, S., and Germain, P. (2013). Fluorides for the prevention of early tooth decay (demineralised white lesions) during fixed brace treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
81. Marinho, V.C., Higgins, J.P., Sheiham, A., and Logan, S. (2003). Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
82. Marinho, V.C., Worthington, H.V., Walsh, T., and Chong, L.Y. (2015). Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
83. Marinho, V.C., Chong, L.Y., Worthington, H.V. and Walsh, T. (2016). Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7).
84. Shahid, M. (2017). Regular supervised fluoride mouthrinse use by children and adolescents associated with caries reduction. *Evidence-based dentistry*, 18(1), 11-12.
85. Dean J.A., Avery D.R., McDonald R.E. (2011). *Dentistry for the Child and Adolescent*. (Ninth edit). Missouri, Mosby Elsevier Inc, 192-201.
86. Buzalaf, M.A.R., J.P. Pessan, H.M. Honório, and J.M. Ten Cate. (2011). Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Monographs in Oral Science*. 2297-114.
87. IPCS (2002). *Fluorides*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 227; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc227.htm>).
88. <http://www.aski.gov.tr/Yukle/Dosya/SuAnalizSonuclari/2020MARTEU.pdf>.
89. Organization, W.H. (2019) *Preventing disease through healthy environments: inadequate or excess fluoride: a major public health concern*, World Health Organization.
90. Bergmann, R. L., and Bergmann, K. E. (1991). Fluoride nutrition in infancy—is there a biological role of fluoride for growth? *Trace elements in nutrition of children*, 23, 105-117.
91. NIPH (1996) System of monitoring the environmental impact on population health of the Czech Republic. Summary report — 1995. Prague, National Institute of Public Health.
92. Slooff, W., Eerens, H., Janus, J., Ros, J. , Janssen, P. , Knaap, A., Lagas, P., Matthijsen, A., Reijnders, H., and Struijs, J. (1989). Integrated criteria document fluorides.
93. Czarnowski, W., Wrześniowska, K., and Krechniak, J. (1996). Fluoride in drinking water and human urine in Northern and Central Poland. *Science of the total environment*. 191(1-2), 177-184.

94. <http://www.iski.gov.tr/web/assets/SayfalarDocs/sukalite/2020-MART-TR.pdf>.
95. O'Mullane, D.M., Baez, R.J., Jones, S., Lennon, M.A., Petersen, P.E., Rugg-Gunn, A.J., Whelton, H., and Whitford, G.M. (2016). Fluoride and Oral Health. *Community Dental Health*. 33(2), 69-99.
96. Ziegler, E. (1962). Milk fluoridation. *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften*. 18379-391.
97. Bánóczy, J., Rugg-Gunn, A. and Woodward, M. (2013). Milk fluoridation for the prevention of dental caries. *Acta Medica Academica*. 42(2), 156.
98. Mariño, R., Villa, A., and Guerrero, S. (2001). A community trial of fluoridated powdered milk in Chile. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 29(6), 435-442.
99. Legett, J.B., Garbee, W., Gardiner, J., and Lancaster, D. (1987). The effect of fluoridated chocolate-flavored milk on caries incidence in elementary school children: two and three-year studies. *American Society of Dentistry for Children journal of dentistry for children*. 54(1), 18-21.
100. Rozier, R.G., Adair, S., Graham, F., Iafolla, T., Kingman, A., Kohn, W., Krol, D., Levy, S., Pollick, H., and Whitford, G. (2010). Evidence-based clinical recommendations on the prescription of dietary fluoride supplements for caries prevention: a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association*. 141(12), 1480-1489.
101. Lee, S.S., Zhang, W., and Li, Y. (2004). The antimicrobial potential of 14 natural herbal dentifrices: results of an in vitro diffusion method study. *The Journal of the American Dental Association*. 135(8), 1133-1141.
102. Bibby, B.G. (1945). A test of the effect of fluoride-containing dentifrices on dental caries. *Journal of Dental Research*, 24(6), 297-303.
103. Winston, A.E. and Bhaskar, S.N. (1998). Caries prevention in the 21st century. *The Journal of the American Dental Association*. 129(11), 1579-1587.
104. Pessan, J.P., Toumba, K.J., and Buzalaf, M.A.R. (2011). Topical use of fluorides for caries control. *Fluoride and the Oral Environment*. 22115-132.
105. Bibby, B., Zander, H., McKelleget, M., and Labunsky, B. (1946). Preliminary reports on the effect on dental caries of the use of sodium fluoride in a prophylactic cleaning mixture and in a mouthwash. *Journal of Dental Research*. 25(4), 207-211.
106. Aurlene, N., Manipal, S., Prabu, D., and Sindhu, R. (2019). Topical fluoride as a panacea for dental caries: A Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 11(9), 3320-3325.
107. Meyers, R.J. and Kingman, A. (1982). A comparison of the anticaries effectiveness of daily and weekly rinsing with sodium fluoride solutions: final results after three years Stanley B. Heifetz, DDS, MPH.

108. Spencer, A. (2006). The use of fluorides in Australia: guidelines.
109. Weyant, R.J. (2013). Topical fluoride for caries prevention: executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. *Journal of the american dental association*. 144(12), 1335-1335.
110. Marinho, V.C., H.V. Worthington, T. Walsh, and J.E. Clarkson. (2013). Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
111. Civelek, A., Emre, Ö., and Çıldır, Ş.K. (2004). Diş Hekimliğinde Topikal Florür Uygulamaları. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 5(2).
112. Ercan, E., Bağlar, S., and Colak, H. (2010). Diş hekimliğinde topikal florür uygulama metotları. *Cumhuriyet Dental Journal*. 13(1), 27-33.
113. Dijkman, G.E., de Vries, J., Lodding, A., and Arends, J. (1993). Long-term fluoride release of visible light-activated composites in vitro: a correlation with in situ demineralisation data. *Caries Research*. 27(2), 117-23.
114. Toumba, K. J., Al-Ibrahim, N. S., and Curzon, M. E. J. (2009). A review of slow-release fluoride devices. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 10(3), 175-82.
115. Chong, L.Y., Clarkson, J.E., Dobbryn-Ross, L., and Bhakta, S. (2018). Slow-release fluoride devices for the control of dental decay. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3).
116. Howe, P.R. (1917). A method of sterilizing and at the same time impregnating with a metal affected dentinal tissue. *Dental Cosmos*, 59891-904.
117. Yamaga, R. (1972). Diamine silver fluoride and its clinical application. *The Journal of Osaka University Dental School*, 121-20.
118. Rosenblatt, A., Stamford, T., and Niederman, R. (2009). Silver diamine fluoride: a caries “silver-fluoride bullet”. *Journal of Dental Research*, 88(2), 116-125.
119. Gao, S., Zhao, I., Hiraishi, N., Duangthip, D., Mei, M., Lo, E., and Chu, C. (2016). Clinical trials of silver diamine fluoride in arresting caries among children: a systematic review. *JDR Clinical & Translational Research*. 1(3), 201-210.
120. Crystal, Y.O., Marghalani, A.A., Ureles, S.D., Wright, J.T., Sulyanto, R., Divaris, K., Fontana, M., and Graham, L. (2017). Use of silver diamine fluoride for dental caries management in children and adolescents, including those with special health care needs. *Pediatric Dentistry*. 39(5), 135E-145E.
121. (2018). Fluoride Therapy. *Pediatric Dentistry*, 40(6), 250-253.

122. Cochrane, N., Cai, F., Huq, N., Burrow, M., and Reynolds, E. (2010). New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of Dental Research*, 89(11), 1187-1197.
123. Amaechi, B.T. and Van Loveren, C. (2013) *Fluorides and non-fluoride remineralization systems*, in *Toothpastes*, 23,15-26.
124. Wefel, J.S. and Harless, J.D. (1987). The use of saturated DCPD in remineralization of artificial caries lesions in vitro. *Journal of Dental Research*, 66(11), 1640-3.
125. Zhang, Y. P., Din, C. S., Miller, S., Nathoo, S. A., and Gaffar, A (1995). Intra-oral remineralization of enamel with a MFP/DCPD and MFP/silica dentifrice using surface microhardness. *The Journal of clinical dentistry*, 6(2), 148-53.
126. Sullivan, R. J., Masters, J., Cantore, R., Roberson, A., Petrou, I., Stranick, M., Goldman, H., Guggenheim, B., and Gaffar, A. (2001). Development of an enhanced anticaries efficacy dual component dentifrice containing sodium fluoride and dicalcium phosphate dihydrate. *American journal of dentistry*, 14, 3a-11a.
127. Karlinsey, R. L., Mackey, A. C., Walker, E. R., and Frederick, K. E. (2010). Preparation, characterization and in vitro efficacy of an acid-modified beta-TCP material for dental hard-tissue remineralization. *Acta Biomaterialia*, 6(3), 969-78.
128. Karlinsey, R.L. and Pfarrer, A.M. (2012). Fluoride plus functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Advances in dental research*, 24(2), 48-52.
129. Amaechi, B. T., Karthikeyan, R., Mensinkai, P. K., Najibfard, K., Mackey, A. C., and Karlinsey, R. L. (2010). Remineralization of eroded enamel by a NaF rinse containing a novel calcium phosphate agent in an in situ model: a pilot study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 2,293-100.
130. Mensinkai, P. K., Ccahuana-Vasquez, R. A., Chedjieu, I., Amaechi, B. T., Mackey, A. C., Walker, T. J., Blanken, D.D., and Karlinsey, R. L. (2012). In situ remineralization of white-spot enamel lesions by 500 and 1,100 ppm F dentifrices. *Clinical oral investigations*, 16(4), 1007-14.
131. Hench, L.L., Splinter, R.J., Allen, W., and Greenlee, T. (1971). Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *Journal of biomedical materials research*. 5(6), 117-141.
132. Burwell, A., Litkowski, L., and Greenspan, D. (2009). Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin®): remineralization potential. *Advances in dental research*, 21(1), 35-39.
133. Matsuyoshi, S., Murayama, R., Akiba, S., Yabuki, C., Takamizawa, T., Kurokawa, H., and Miyazaki, M. (2017). Enamel remineralization effect of a dentifrice containing calcium sodium phosphosilicate: an optical coherence tomography observation. *Acta Odontologica Scandinavica*, 75(3), 191-197.

134. Kumar, K. and Sreedharan, S. (2018). Comparative Evaluation of the Remineralization Potential of Monofluorophosphate, Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate and Calcium Sodium Phosphosilicate on Demineralized Enamel Lesions: An In Vitro Study. *Cureus*. 10(7).
135. Tung, M.S. (2004). Amorphous Calcium Phosphates for Tooth. *Compendium*. 9.
136. Holt, C. (1992). Structure and stability of bovine casein micelles. *Advances in protein chemistry*, 43, 63-151.
137. Schlesinger, D.H. and Hay, D.I. (1977). Complete covalent structure of statherin, a tyrosine-rich acidic peptide which inhibits calcium phosphate precipitation from human parotid saliva. *Journal of Biological Chemistry*, 252(5), 1689-95.
138. Aimutis, W.R. (2004). Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis. *The Journal of nutrition*, 134(4), 989s-95s.
139. Reynolds, E.C. (2009). Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Advances in dental research*. 21(1), 25-9.
140. Dewani, N., Kashyap, N., Avinash, A., Kumar, B., Singh, M., and Pawar, P. (2019). Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate as a remineralizing agent - An In Vivo study. *Indian Journal of Dental Research*, 30(6), 820-825.
141. Shen, P., Manton, D. J., Cochrane, N. J., Walker, G. D., Yuan, Y., Reynolds, C., and Reynolds, E. C. (2011). Effect of added calcium phosphate on enamel remineralization by fluoride in a randomized controlled in situ trial. *Journal of dentistry*, 39(7), 518-25.
142. Ma, X., Lin, X., Zhong, T., and Xie, F. (2019). Evaluation of the efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of white spot lesions in vitro and clinical research: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 19(1), 295.
143. Sezer, B. and Kargül, B. (2020). Çürük Yönetiminde Güncel Remineralizasyon Ajanları. *Türkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi*. 26(3).
144. Yazicioglu, O., Yaman, B.C., Güler, A., and Koray, F. (2017). Quantitative evaluation of the enamel caries which were treated with casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate. *Nigerian journal of clinical practice*, 20(6), 686-692.
145. Mehta, R., Nandlal, B., and Prashanth, S. (2013). Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride on artificial enamel white spot lesion: an in vitro light fluorescence study. *Indian journal of dental research*, 24(6), 681-9.

146. Huang, G. J., Roloff-Chiang, B., Mills, B. E., Shalchi, S., Spiekerman, C., Korpak, A. M., Starrett, J. L., Greenlee, G.M., Drangsholt, R.J., and Matunas, J. C. (2013). Effectiveness of MI Paste Plus and PreviDent fluoride varnish for treatment of white spot lesions: a randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 143(1), 31-41.
147. Zaze, A. C. S. F., Dias, A. P., Sassaki, K. T., and Delbem, A. C. B. (2014). The effects of low-fluoride toothpaste supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization. *Clinical oral investigations*, 18(6), 1619-24.
148. Takeshita, E.M., Danelon, M., Castro, L.P., Cunha, R.F., and Delbem, A.C. (2016). Remineralizing Potential of a Low Fluoride Toothpaste with Sodium Trimetaphosphate: An in situ Study. *Caries Research*, 50(6), 571-578.
149. Danelon, M., Takeshita, E.M., Sassaki, K.T., and Delbem, A.C. (2013). In situ evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel remineralization. *American journal of dentistry*, 26(1), 15-20.
150. Freire, I. R., Pessan, J. P., Amaral, J. G., Martinhon, C. C. R., Cunha, R. F., and Delbem, A. C. B. (2016). Anticaries effect of low-fluoride dentifrices with phosphates in children: A randomized, controlled trial. *Journal of dentistry*, 5037-42.
151. Ruan, Q. and Moradian-Oldak, J. (2015). Amelogenin and Enamel Biomimetics. *Journal of Materials Chemistry*, 3(16), 3112-3129.
152. Yang, Y., Lv, X. P., Shi, W., Li, J. Y., Li, D. X., Zhou, X. D., and Zhang, L. L. (2014). 8DSS-promoted remineralization of initial enamel caries in vitro. *Journal of dental research*, 93(5), 520-4.
153. Hsu, C. C., Chung, H. Y., Yang, J. M., Shi, W., and Wu, B. (2011). Influences of ionic concentration on nanomechanical behaviors for remineralized enamel. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 4(8), 1982-9.
154. Hsu, C. C., Chung, H. Y., Yang, J. M., Shi, W., and Wu, B. (2011). Influence of 8DSS peptide on nano-mechanical behavior of human enamel. *Journal of dental research*, 90(1), 88-92.
155. Alkilzy, M., Santamaria, R. M., Schmoeckel, J., and Splieth, C. H. (2018). Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. *Advances in dental research*, 29(1), 42-47.
156. Üstün, N. and Aktören, O. (2019). Analysis of efficacy of the self-assembling peptide-based remineralization agent on artificial enamel lesions. *Microscopy research and technique*, 82(7), 1065-1072.
157. Schlee, M., Schad, T., Koch, J. H., Cattin, P. C., and Rathe, F. (2018). Clinical performance of self-assembling peptide P(11) -4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 9(1).

158. Pepla, E., Besharat, L. K., Palaia, G., Tenore, G., and Migliau, G. (2014). Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Annali di stomatologia*, 5(3), 108-14.
159. Najibfard, K., Ramalingam, K., Chedjieu, I., and Amaechi, B. T. (2011). Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *Journal of Clinical Dentistry*, 22(5), 139-43.
160. Tiwari, S., Avinash, A., Katiyar, S., Iyer, A.A., and Jain, S. (2017). Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *The Saudi Journal for Dental Research*. 8(1-2), 105-111.
161. Azarpazhooh, A. and Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *Journal of Dentistry*. 36(2), 104-116.
162. Almaz, M.E. and Sönmez, I.Ş. (2015). Ozone therapy in the management and prevention of caries. *Journal of the formosan medical association*. 114(1), 3-11.
163. Gilbert, P. and Moore, L. (2005). Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of applied microbiology*. 99(4), 703-715.
164. Matthijs, S. and Adriaens, P. (2002). Chlorhexidine varnishes: a review. *Journal of Clinical Periodontology*. 29(1), 1-8.
165. Pallavi, S. (2011). Effect of chlorhexidine on Mutans Streptococci and dental caries. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry*. 9(6), 678.
166. Brookes, Z. L., Bescos, R., Belfield, L. A., Ali, K., & Roberts, A. (2020). Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *Journal of Dentistry*, 103103497.
167. Wu, G. and Morris Jr, S.M. (1998). Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochemical Journal*. 336(1), 1-17.
168. Cheng, X., Xu, P., Zhou, X., Deng, M., Cheng, L., Li, M., Li, M., and Xu, X. (2015). Arginine promotes fluoride uptake into artificial carious lesions in vitro. *Australian Dental Journal*. 60(1), 104-111.
169. Nascimento, M. (2018). Potential uses of arginine in dentistry. *Advances in dental research*, 29(1), 98-103.
170. Amaechi, B.T., Higham, S.M. and Edgar, W.M. (1999). Caries inhibiting and remineralizing effect of xylitol in vitro. *Journal of oral science*. 41(2), 71-76.
171. Miake, Y., Saeki, Y., Takahashi, M., and Yanagisawa, T. (2003). Remineralization effects of xylitol on demineralized enamel. *Journal of electron microscopy*. 52(5), 471-476.

172. Sano, H., Nakashima, S., Songpaisan, Y., and Phantumvanit, P. (2007). Effect of a xylitol and fluoride containing toothpaste on the remineralization of human enamel in vitro. *Journal of oral science*. 49(1), 67-73.
173. Goy, R.C., Britto, D.D. and Assis, O.B. (2009). A review of the antimicrobial activity of chitosan. *Polímeros*. 19(3), 241-247.
174. Arnaud, T. M. S., de Barros Neto, B., and Diniz, F. B. (2010). Chitosan effect on dental enamel de-remineralization: an in vitro evaluation. *Journal of dentistry*, 38(11), 848-852.
175. Zhang, J., Lynch, R. J., Watson, T. F., & Banerjee, A. (2018). Remineralisation of enamel white spot lesions pre-treated with chitosan in the presence of salivary pellicle. *Journal of dentistry*, 72, 21-28.
176. Fakhri, E., Eslami, H., Maroufi, P., Pakdel, F., Taghizadeh, S., Ganbarov, K., Yousefi, M., Tanomand, A., Yousefi, B. and Mahmoudi, S.(2020). Chitosan biomaterials application in dentistry. *International journal of biological macromolecules*.
177. Cheng, L., Li, J., He, L., and Zhou, X. (2015). Natural products and caries prevention. *Caries Research*. 49 Suppl 138-45.
178. Cheng, L., Li, J., Hao, Y., and Zhou, X.(2008). Effect of compounds of *Galla chinensis* and their combined effects with fluoride on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Journal of dentistry*, 36(5), 369-73.
179. Williams, P.A. and Phillips, G.O.(2009). *Gum arabic*, in *Handbook of hydrocolloids*. Elsevier, 252-273.
180. Onishi, T., Umemura, S., Yanagawa, M., Matsumura, M., Sasaki, Y., Ogasawara, T., and Ooshima, T (2008). Remineralization effects of gum arabic on caries-like enamel lesions. *Archives of oral biology*, 53(3), 257-60.
181. Silva, T. M. D., Fonseca, B. M. D., Sales, A. L. L. S., Holleben, P., Valera, M. C., and Araújo, M. A. M. D. (2016). Effects of fluoride and Aloe vera tooth gel in artificial white spot lesions in vitro. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*. 64(1), 56-61.
182. Osborne, J.W. and Summitt, J.B.(1998). Extension for prevention: is it relevant today? *American journal of dentistry*, 11(4), 189-196.
183. Dalli, M., Çolak, H., and Mustafa Hamidi, M. (2012). Minimal intervention concept: a new paradigm for operative dentistry. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 3(3), 167-175.
184. Wong, M. C., Glenny, A. M., Tsang, B. W., Lo, E. C., Worthington, H. V., & Marinho, V. C. (2010). Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).

185. Cury, J.A. and Tenuta, L.M.A. (2014). Evidence-based recommendation on toothpaste use. *Brazilian oral research*. 28, 1-7.
186. Chankanka, O., Levy, S. M., Warren, J. J., and Chalmers, J. M. (2010). A literature review of aesthetic perceptions of dental fluorosis and relationships with psychosocial aspects/oral health-related quality of life. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 38(2), 97-109.
187. Topping, G. and Assaf, A. (2005). Strong evidence that daily use of fluoride toothpaste prevents caries. *Evidence-based dentistry*, 6(2), 32-32.
188. Lynch, R. and Smith, S. (2012). Remineralization agents—new and effective or just marketing hype? *Advances in dental research*, 24(2), 63-67.
189. Al Haddad, T., Khoury, E., and Mchayleh, N.F. (2021). Comparison of the Remineralizing Effect of Brushing with Aloe vera versus Fluoride Toothpaste. *European Journal of Dentistry*, 15(1), 133.
190. Fani, M. and Kohanteb, J. (2012). Inhibitory activity of Aloe vera gel on some clinically isolated cariogenic and periodontopathic bacteria. *Journal of oral science*. 54(1), 15-21.
191. Xuelian, H., Qiang, G., Biao, R., Yuqing, L., and Xuedong, Z. (2016). *Models in caries research*, in *Dental Caries*, Springer, 157-173.
192. Yu, O. Y., Zhao, I. S., Mei, M. L., Lo, E. C. M., and Chu, C. H. (2017). A review of the common models used in mechanistic studies on demineralization-remineralization for cariology research. *Dentistry journal*. 5(2), 20.
193. Sung, Y. H., Kim, H. Y., Son, H. H., and Chang, J. (2014). How to design in situ studies: an evaluation of experimental protocols. *Restorative dentistry & endodontics*. 39(3), 164.
194. Buzalaf, M. A. R., Hannas, A. R., Magalhães, A. C., Rios, D., Honório, H. M., and Delbem, A. C. B. (2010). pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science*. 18(4), 316-334.
195. de Melo Maranhão, K., Klautau, E. B., Pereira, P. D. M. M., Guimarães, R. B., and Pantoja, V. G. (2009). The effect of storage solutions on enamel of bovine teeth. *Salusvita, Bauru*. 28(2), 129-134.
196. Aydın, B., Pamir, T., Baltacı, A., Orman, M. N., and Turk, T. (2015). Effect of storage solutions on microhardness of crown enamel and dentin. *European journal of dentistry*, 9(2), 262-266.
197. White, D. J., Faller, R. V., & Bowman, W. D. (1992). Demineralization and remineralization evaluation techniques—added considerations. *Journal of dental research*, 71(3_suppl), 929-933.

198. Akkus, A., Karasik, D., and Roberto, R.(2017). Correlation between micro-hardness and mineral content in healthy human enamel. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 9(4), e569.
199. Ambarkova, V., Goršeta, K., Glavina, D.,and Škrinjarić I.(2011). The Effect of Fluoridated Dentifrice Formulations on Enamel Remineralisation and Microhardness after in Vitro Demineralization. *Acta Stomatologica Croatica*. 45(3).
200. Jabbarifar, S.E., Salavati, S., Akhavan, A., Khosravi, K., Tavakoli, N., and Nilchian. F. (2011). Effect of fluoridated dentifrices on surface microhardness of the enamel of deciduous teeth. *Dental research journal*. 8(3), 113.
201. Shanbhog, R., Nikitha, B., Nandlal, B., and Thippeswamy, M.(2016). Effect of dentifrice of varying fluoride concentration on surface microhardness of fluorosed enamel: an in vitro study. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 17(4), 257-264.
202. Oliveira, P., Fonseca, A., Silva, E., Coutinho, T., and Tostes, M. (2016). Remineralizing potential of CPP-ACP creams with and without fluoride in artificial enamel lesions. *Australian Dental Journal*. 61(1), 45-52.
203. Jyothi, L., Kumar, N., and Rao, T.T.(2014). The effect of Mcinnes solution on enamel and the effect of GC tooth mousse on bleached enamel: an in vitro study. *Indian Journal of Mednodent and Allied Sciences*. 2(1), 21-28.
204. Kamath, U., Sheth, H., Mullur, D., and Soubhagya, M.(2013). The effect of Remin Pro® on bleached enamel hardness: An in-vitro study. *Indian Journal of Dental Research*. 24(6), 690.
205. Aras, A., Celenk, S., Dogan, M., and Bardakci, E. (2019). Comparative evaluation of combined remineralization agents on demineralized tooth surface. *Nigerian journal of clinical practice*, 22(11), 1546.
206. Maden, E.A., Altun, C., Polat, G.G., and Basak, F. (2018). The In vitro Evaluation of the effect of xylwhite, probiotic, and the conventional toothpastes on the enamel roughness and microhardness. *Nigerian journal of clinical practice*, 21(3), 306-311.
207. Lupi-Pegurier, L., Muller, M., Leforestier, E., Bertrand, M., and Bolla, M. (2003). In vitro action of Bordeaux red wine on the microhardness of human dental enamel. *Archives of oral biology*. 48(2), 141-145.
208. Montasser, M.A., El-Wassefy, N.A., and Taha, M. (2015). In vitro study of the potential protection of sound enamel against demineralization. *Progress in orthodontics*. 16(1), 1-6.
209. Ten Cate, J. and Duijsters, P. (1982). Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Research*. 16(3), 201-210.

210. Itthagarun, A., King, N.M., and Cheung, Y.-M. (2010). The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on artificial enamel carious lesion progression: an in-vitro pH-cycling study. *Hong Kong Dent Journal*. 7(2), 61-6.
211. Mehta, A.B., Kumari, V., Jose, R., and Izadikhah, V. (2014). Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: An in-vitro pH-cycling study. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 17(1), 3.
212. Thaveesangpanich, P., Itthagarun, A., King, N. M., & Wefel, J. S. (2005). The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *International dental journal*, 55(4), 217-223.
213. Carvalho, N.C., Guedes, S.A.G., Albuquerque-Júnior, R.L.C., de Albuquerque, D.S., de Souza Araújo, A.A., Paranhos, L.R., Camargo, S.E.A., and Ribeiro M.A.G. (2018). Analysis of Aloe vera cytotoxicity and genotoxicity associated with endodontic medication and laser photobiomodulation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 178, 348-354.
214. Shende, V. and Telrandhe, R. (2017). Formulation and evaluation of Tooth Gel from Aloe vera leaves extract. *International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis*, 394-398.
215. Bhardwaj, A., Ballal, S., and Velmurugan, N. (2012). Comparative evaluation of the antimicrobial activity of natural extracts of Morinda citrifolia, papain and aloe vera (all in gel formulation), 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide, against *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. *Journal of conservative dentistry*, 15(3), 293-7.
216. Patil, N., Choudhari, S., Kulkarni, S., and Joshi, S.R. (2013). Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*. 16(2), 116.
217. Joshi, C., Gohil, U., Parekh, V., and Joshi, S. (2019). Comparative evaluation of the remineralizing potential of commercially available agents on artificially demineralized human enamel: An In vitro study. *Contemporary Clinical Dentistry*. 10(4), 605.
218. Soygun, K., Varol, O., Ozer, A., and Bolayir, G. (2017). Investigations on the effects of mouthrinses on the colour stability and surface roughness of different dental bioceramics. *The journal of advanced prosthodontics*. 9(3), 200-207.
219. da Silva Fidalgo, T. K., Pithon, M. M., do Santos, R. L., de Alencar, N. A., Abrahão, A. C., and Maia, L. C. (2012). Influence of topical fluoride application on mechanical properties of orthodontic bonding materials under pH cycling. *The Angle Orthodontist*. 82(6), 1071-1077.
220. Lee, J. H., Kim, S. H., Yoon, H. I., Yeo, I. S. L., and Han, J. S. (2020). Colour stability and surface properties of high-translucency restorative materials for digital dentistry after simulated oral rinsing. *European journal of oral sciences*, 128(2), 170-180.

221. Amaechi, B.T. (2019) *Protocols to study dental caries in vitro: pH cycling models*, in *Odontogenesis*. Springer, 379-392.
222. de Mello Vieira, A. E., Delbem, A. C. B., Sasaki, K. T., Rodrigues, E., Cury, J. A., and Cunha, R. F. (2005). Fluoride dose response in pH-cycling models using bovine enamel. *Caries Research*. 39(6), 514-520.
223. Walsh, T., Worthington, H.V., Glenny, A.M., Marinho, V.C., and Jeroncic, A. (2019). Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
224. Toda, S. and Featherstone, J. (2008). Effects of fluoride dentifrices on enamel lesion formation. *Journal of dental research*, 87(3), 224-227.
225. Davies, R.M. and Davies, G.M. (2008). High fluoride toothpastes: their potential role in a caries prevention programme. *Dental update*. 35(5), 320-323.
226. Johnson, M.F. (1993). Comparative efficacy of NaF and SMFP dentifrices in caries prevention: a meta-analytic overview. *Caries Research*. 27(4), 328-336.
227. Nelson, D., Coote, G., Shariati, M., and Featherstone, J. (1992). High resolution fluoride profiles of artificial in vitro lesions treated with fluoride dentifrices and mouthrinses during pH cycling conditions. *Caries Research*. 26(4), 254-262.
228. Duckworth, R. M., Jones, Y., Nicholson, J., Jacobson, A. P. M., and Chestnutt, I. G. (1994). Studies on plaque fluoride after use of F-containing dentifrices. *Advances in dental research*, 8(2), 202-207.
229. Stephen, K. (1994). Fluoride toothpastes, rinses, and tablets. *Advances in dental research*, 8(2), 185-189.



EK-1. Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 16.07.2020-E.16738



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



Sayı : 21071282-050.99-
Konu : Etik Kurul

Sayın Doç. Dr. Suat ÖZCAN
Restoratif Diş Tedavi Anabilim Dalı Başkanlığına

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Aloe Vera İçeren ve İçermeyen Farklı Flor Oranlarına Sahip Diş Macunlarının Remineralizasyon Etkinliklerinin Demineralize Mine Üzerinde İn-Vitro Olarak Değerlendirilmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
Kurul Başkanı

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

Evrakı Doğrulamak için: <https://belgedogrulama.gazi.edu.tr/BelgeDogrulama.aspx>
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bişkek Cad. No:4 kat 1 Emek/Ankara
Tel:0 (312) 203 40 00 Faks:0 (312) 223 92 26
e-Posta: etih@gsi.edu.tr - İnternet Adresi: <http://dent.gazi.edu.tr>

Pin: 88891
Bilgi için :N. Cihan Ünay
Birim Evrak Sorumlusu
Telefon No:0312) 203 40 69

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır. (Pin:88891)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YIKICI, Cansu

Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği	2017
Ön lisans	Anadolu Üniversitesi, Açıköğretim Fakültesi, Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Devam Ediyor
Lise	Kırşehir Ahi Evran Anadolu Lisesi (Kırşehir Anadolu Öğretmen Lisesi)	2012

Yabancı Dil

İngilizce

Katıldığı Uluslararası ve Ulusal Bilimsel Kongreler

22. Uluslararası Restoratif Diş Hekimliği Derneği Kongresi, 30 Kasım-2 Aralık 2018, Antalya, Türkiye

25. TDB Uluslararası Dişhekimliği Kongresi 4-7 Eylül 2019, İstanbul, Türkiye

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 1. Genç Akademisyenler Kongresi, 20-21 Şubat 2020, Ankara, Türkiye

İzmir Demokrasi Üniversitesi Uluslararası Diş Hekimliği ve Sağlık Kongresi- IDU-DENT, 28-29 Kasım 2020, Online

Ulusal ve Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Poster Sunumları

Yıkıcı, C., Özcan, S. (2018). Travmaya Uğramış Anterior Dişlerin Silikon Rehber Tekniği ile Restorasyonu: Olgu Sunumu. 22. Uluslararası Restoratif Diş Hekimliği Derneği Kongresi, 30 Kasım-2 Aralık 2018, Antalya, Türkiye

Yıkıcı, C., Özcan, S. (2019). Kserostomia Hastasında Yaygın Çürüklerin Estetik Rehabilitasyonu; 3 Aylık Klinik Takip. 25. TDB Uluslararası Dişhekimliği Kongresi 4-7

Eylül 2019, İstanbul, Türkiye

Yıkıcı, C., Özcan, S. (2020). *Anterior Diastema Vakasının Direkt Yöntemle Estetik Rehabilitasyonu: Olgu Sunumu*. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 1. Genç Akademisyenler Kongresi, 20-21 Şubat 2020, Ankara, Türkiye

Ulusal ve Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Sözlü Sunumlar

Yıkıcı, C., Atilla, A.O. (2020). *Farklı Ortodontik Adeziv Resinlerin Mikrosertlik ve Polimerizasyon Derinliklerinin Karşılaştırılması*. İzmir Demokrasi Üniversitesi Uluslararası Diş Hekimliği ve Sağlık Kongresi- IDU-DENT, 28-29 Kasım 2020, Online

Kitap/ Kitap Bölümü Yazarlığı

Cansu YIKICI, Suat ÖZCAN -Diş Hekimliğinde Florür (Bölüm 3). Diş Hekimliğinde Güncel Yaklaşımlar (AKADEMİSYEN KİTABEVİ)

Cansu YIKICI, Suat ÖZCAN -Mine Remineralizasyon ve Rejenerasyonuna Güncel Yaklaşımlar (Bölüm 5). Diş Hekimliğinde Güncel Yaklaşımlar (AKADEMİSYEN KİTABEVİ)



GAZİ GELECEKTİR..