

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**GÜMÜŞ DİAMİN FLORÜR İLE İLİŞKİLİ DİŞ
RENKLENMESİNİ AZALTMAYA YÖNELİK FARKLI
YAKLAŞIMLARIN REMİNERALİZASYON
POTANSİYELİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dt. Demet BALKAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Merve AKÇAY

**İZMİR
MART 2025**

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**GÜMÜŞ DİAMİN FLORÜR İLE İLİŞKİLİ DİŞ
RENKLENMESİNİ AZALTMAYA YÖNELİK FARKLI
YAKLAŞIMLARIN REMİNERALİZASYON
POTANSİYELİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dt. Demet BALKAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Merve AKÇAY

Bu tez çalışması İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 2024-TDU-DİŞF-0018 proje numarası ile
desteklenmiştir.

**İZMİR
MART 2025**

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, bilgi ve tecrübesiyle her zaman destek olan; değerli zamanını esirgmeden yönlendirmeleriyle hem akademik hem de mesleki gelişimime katkı sağlayan; sabrı, anlayışı ve rehberliğiyle tezimin bilimsel temeller ışığında ilerlemesini sağlayan ve birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Merve AKÇAY'a,

Akademik disiplini, klinik tecrübesi, bilgi ve tavsiyeleriyle daima yol gösteren; bilimsel ve mesleki birikimiyle eğitim sürecim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; her durumda sergilediği etkili çözümleriyle ilham veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ'a,

Bilimsel ve mesleki tecrübelerinden yararlandığım, eğitim sürecimde bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Funda ÇAĞIRIR DİNDAROĞLU'na,

Akademik bilgisi, motivasyonu ve güler yüzüyle her zaman destek olan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Selçuk SAVAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince sağladıkları yardım, motivasyon ve destekleri için sevgili çalışma arkadaşlarıma ve tüm bölüm personeline,

Bugünlere gelebilmem için her türlü fedakârlığı gösteren, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen; sabırları ve güvenleriyle her an yanımda olduklarını hissettiren; en zor zamanlarımda cesaret vererek beni daima ileriye taşıyan canım annem Seyide BALKAN ve canım babam Osman BALKAN'a,

Her zaman beni destekleyen, sevgi ve güvenleriyle bana güç veren, uzmanlık hayatım boyunca tecrübeleriyle beni motive eden canım ablam Damla BALKAN ERDOĞAN'a, canım eniştem Ömer ERDOĞAN'a ve hayatıma neşe katan biricik yeğenim Defne ERDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

12.03.2025

Dt. Demet BALKAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
RESİMLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Dentin.....	5
2.1.1. Dentinin Kimyasal Yapısı ve Bileşenleri.....	5
2.1.2. Dentinin Histolojik Yapısı	7
2.1.3. Dentin Çürüğü.....	8
2.1.4. Dentin Remineralizasyonu.....	10
2.1.5. Dentin Demineralizasyonu	10
2.2. Dentin Çürüğünün Tedavisi	11
2.2.1. Restoratif Kavite Kontrolü.....	11
2.3. Gümüş Diamin Florür	12
2.3.1. GDF Tarihçe	13
2.3.2. Gümüş Diamin Florürün Bileşenleri ve Konsantrasyonu.....	15
2.3.3. Gümüş DiaminFlorürün Etki Mekanizması.....	16
2.3.4. GDF'nin Bakteri-Biyofilm Üzerine ve Antifungal Etkisi	16
2.3.5. GDF'nin Remineralizasyon ve Demineralizasyon Üzerine Etkisi	20
2.3.6. GDF'nin Proteolitik Aktivite Üzerine Etkisi	20
2.3.7. GDF'nin Çürük Lezyon ve Dentin Üzerine Etkisi	21
2.3.8. GDF'nin Endikasyon ve Kontrendikasyonları	22
2.3.9. GDF'nin Klinikte Kullanım Alanları.....	23
2.3.10. Sosyal Yardım Hizmetinde Gümüş Diamin Florür Tedavisi.....	29
2.3.11. GDF'nin Klinik Uygulama Prosedürü.....	29
2.3.12. GDF Uygulamasının Yöntemi, Sıklığı ve Takibi	31
2.3.13. GDF Uygulamasında Ebeveyn ve Hasta Memnuniyeti	31
2.3.14. GDF'nin Güvenliği ve Yan Etkileri	33
2.3.15. GDF'nin Oluşturduğu Renklenmeyi Azaltmaya Yönelik Yaklaşımlar ..	36
2.3.16. GDF'nin Pediatrik Diş Hekimliğinde Etkinliği ve Kılavuzlar Çerçevesinde Kullanım Önerileri	38

2.4. Remineralize Edici Ajanların Etkinliğinin Kantitatif Değerlendirme Yöntemleri	39
2.4.1. Konfokal Lazer Tarayıcı Mikroskobu (CLSM).....	39
2.4.2. Mikroradyografi.....	40
2.4.3. Yüzey Mikrosertlik Analizi	41
2.4.4. Elektron Mikroskopları (SEM ve TEM) Kullanılarak Yapılan Analiz ve Enerji Dağılımlı X Işını Spektroskopisi	42
2.4.5. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF).....	43
2.4.6. Optik KoherensTomografi (OCT)	43
2.4.7. Polarize Işık Mikroskobu.....	44
2.5. Renk Analiz Sistemleri ve Elektronik Renk Ölçüm Cihazları.....	44
2.5.1. Renk Analiz Sistemleri	44
2.5.2. Elektronik Renk Ölçüm Cihazları.....	46
2.6. Yapay Çürük Modelleri.....	48
2.6.1. İn Vitro Modeller	48
2.6.2. İn Vivo Modeller	49
2.6.3. İn Situ Modeller	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. Gereç	52
3.1.1. Gümüş Diamin Florürle İlişkili Renklenmeyi Azaltmada Kullanılan Materyaller.....	52
3.1.2. Deney Sürecinde Kullanılan Solüsyonlar	55
3.1.3. Remineralizasyon ve Renklenme Üzerine Etkilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler	57
3.2. Yöntem.....	62
3.2.1. Dişlerin Seçilmesi ve Dentin Kesitlerinin Hazırlanması	62
3.2.2. Yapay Çürük Lezyonlarının Oluşturulması	65
3.2.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	66
3.2.4. Materyal Uygulama Protokolleri ve pH Siklusu.....	66
3.2.5. Değerlendirme Yöntemleri	71
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	75
4. BULGULAR.....	76
4.1. Mikrosertlik Analizine Ait Bulgular	76
4.2. Spektrofotometre Analizine Ait Bulgular	79
4.3. Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop Analizine Ait Bulgular	81
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇLAR	117

ÖZET.....	120
SUMMARY	122
EKLER.....	124
ÖZGEÇMİŞ	125
KAYNAKLAR	126



SİMGELER VE KISALTMALAR

% Yüzde

< Küçük

= Eşit

> Büyük

± Artı eksi

≤ Küçükeşit

°C santigrat

AAPD Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi

ABD Amerika Birleşik Devletleri

ACP Amorf kalsiyum fosfat

ADA Amerika Dişhekimleri Birliği

Ag Gümüş

Ag₃PO₄ Gümüş fosfat

AgI Gümüş iyodür

APF Asidile fosfat florür

Ark. Arkadaşları

Ca Kalsiyum

CaF₂ Kalsiyum klorür

CHX Klorheksidin

CİS Cam iyonomer siman

CLSM Konfokal lazer scanning microscope

CPP Kazein fosfopeptid

CPP-ACFP Kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florofosfat

Dk Dakika

DNA Deoksiribonükleik asit

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

EAPD Avrupa Çocuk Diş Hekimliği Akademisi

EÇÇ Erken çocukluk çağı çürüğü

F Flor

FAP Florapatit

FDA Gıda ve İlaç İdaresi

Fe Demir
GAG Glikozaminoglikan
GDF Gümüş Diamin Florür
Gr Gram
GSH Glutasyon
HA Hidroksiapatit
HP Hidrojen peroksit
Kg Kilogram
KI Potasyum iyodür
KP Karbamid peroksit
LD50 Letal doz
LMR Longitudinal Mikroradyografi
Mg Magnezyum
Mg Miligram
MIH Molar kesici diş hipomineralizasyonu
ml Mililitre
mm Milimetre
mm² Milimetrekaare
mM Milimol
mmol/l Litre başına milimol
MMP Matrismetalloproteaz
MS Mutans streptokok
N Newton
Na Sodyum
NaF Sodyum florür
NaOCl Sodyum hipoklorit
nHAP Nano-hidroksiapatit
Nm Nanometre
OH⁻ Hidroksil
P Fosfor
pH Asitlik derecesi
PG Proteoglikan

PO₄ Fosfat

ppm Milyonda bir birim

S Kükürt

SEM Scanning electron microscopy

SMHR Surface Microhardness Ratio

Sn Saniye

SP Sodyum perborat

Sr Stronsiyum

ss Standart sapma

TCP Trikalsiyum fosfat

Zn Çinko

µ/ml 1 ml'deki mikrogram

µm Mikrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dentin çürüğü tabakaları.....	10
Şekil 2. pH d6ngüsünün grafiksel gösterimi.....	69
Şekil 3. Çalışmanın akış şeması.....	70
Şekil 4. Çalışma gruplarının yüzey sertliğindeki iyileşme oranları (% SMHR).....	78
Şekil 5. Tedavi sonrası GDF grubuna kıyasla çalışma gruplarında gözlenen renk değişim oranları.....	81
Şekil 6. Demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen lezyon derinlikleri	83
Şekil 7. Demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen floresans değerleri	85



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Gümüş Diamin Florür Solüsyonu (SDI Riva Star-Step 1, SDI Dental Ltd. Avusturalya).....	54
Resim 2. Potasyum İyodür Solüsyonu (SDI Riva Star-Step 2, SDI Dental Ltd. Avusturalya).....	54
Resim 3. Hidrojen Peroksit (Opalescence Boost, Ultradent, ABD).....	54
Resim 4. Glutasyon (AFG Bioscience, Northbrook, ABD).....	54
Resim 5. a) Demineralizasyon ajanları b) Hassas terazi ile demineralizasyon solüsyonunun bileşenlerinin ölçümü c) Demineralizasyon solüsyonlarının hazırlanması	56
Resim 6. a) Demineralizasyon solüsyonunun pH'nın ayarlanması b) Dijital ısıtıcı manyetik karıştırıcıda karıştırılması.....	56
Resim 7. a) Remineralizasyon ajanları b) Hassas terazi ile remineralizasyon solüsyonunun bileşenlerinin ölçümü.....	57
Resim 8. a) Remineralizasyon solüsyonunun hazırlanması b) Remineralizasyon solüsyonunun pH'nın ayarlanması.....	57
Resim 9. Zımparalama ve parlatma cihazı (Mikrotest, Micropol- 20T, Ankara).....	59
Resim 10. Stereomikroskop (Olympus SZ61, Olympus Optical Co, Tokyo, Japonya)	59
Resim 11. Etüv (JSOF-100, JSR, Gongju-City, Kore).....	59
Resim 12. Mikropipet (VITLAB GmbH, Grossostheim, Almanya)	60
Resim 13. pH metre (Mettler-Toledo Instruments Co., Ltd, Shanghai, Çin)	60
Resim 14. Sonikatör (Wise Clean Ultrasonic Cleaner, Daihan Scientific Co., Ltd. Sungbuk-Gu, Kore).....	60
Resim 15. Su Soğutmalı Kesme Cihazı (Isomet-Buehler, Düsseldorf, Almanya)	61
Resim 16. Spektrofotometre (VITA Easy Shade, VITA Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya).....	61
Resim 17. Mikrosertlik Cihazı (Highwood Hardness Testers-HWMMT-X3B, Tts, Unlimited.Inc, Tokyo, Japonya)	61
Resim 18. Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop (Zeiss LSM 510, Carl Zeiss, Göttingen, Almanya).....	62
Resim 19. a,b) Spektrofotometre ile dentin yüzeyinde renk ölçümü c) Spektrofotometrede elde edilen değerler	64
Resim 20. a) Dentin kesitlerinde belirlenen bölgelere standart büyüklükte etiket yapıştırılması b) Dentin yüzeylerinde elde edilen 3x4 mm ² 'lik standart boyuttaki çalışma alanı.....	64
Resim 21. a, b) Demineralizasyon solüsyonunda 37°C'de etüv içinde örneklerin bekletilmesi	65
Resim 22. a, b) Demineralizasyon solüsyonu uygulaması sonrası demineralize dentin dokusunun görüntüsü	65
Resim 23. Demineralize dentin yüzeyinin yarısının aside dirençli vernik ile kapatılması ve 1,5x2 mm ² 'lik çalışma alanının belirlenmesi.....	66
Resim 24. Dentin yüzeyinde elmas uç ile oluşturulan eşkenar dörtgen şeklindeki iz ile mikrosertlik ölçümlerinin yapılması	72
Resim 25. Yüzey mikrosertliğindeki iyileşme oranının yüzde cinsinden hesaplanması (%SMHR)	72

Resim 26. Zeiss LSM Image Browser programı aracılığı ile lezyon derinlik verisinin elde edilmesi.....	74
Resim 27. ImageJ programı aracılığı ile lezyon floresans verilerinin elde edilmesi.	74



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. GDF içerikli materyallerin farklı ülkelere ait ticari preparatları.....	16
Tablo 2. Çalışmada kullanılan materyallerin içerik, üretici firma bilgileri ve uygulama teknikleri.....	53
Tablo 3. Çalışmada kullanılan demineralizasyon solüsyonunun bileşenleri ve miktarları	56
Tablo 4. Çalışmada kullanılan remineralizasyon solüsyonunun bileşenleri ve miktarları	56
Tablo 5. Çalışmada kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler.....	58
Tablo 6. Çalışma grupları	66
Tablo 7. Çalışma gruplarında başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen yüzey mikrosertlik (SMH) değerlerinin ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri	76
Tablo 8. Çalışma gruplarının yüzey sertliğindeki iyileşme oranına (%SMHR) ait ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri.....	77
Tablo 9. Çalışma gruplarının yüzey sertliğindeki iyileşme oranına (%SMHR) ait değerlerin gruplar arası ikili karşılaştırmaları	78
Tablo 10. Çalışma gruplarının demineralizasyon sonrası, tedavi sonrası ve genel ΔE değerlerinin ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri	79
Tablo 11. Tedavi sonrası elde edilen ΔE değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları.....	80
Tablo 12. Genel ΔE değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları	80
Tablo 13. Çalışma gruplarının demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen lezyon derinliği değerlerinin ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri	82
Tablo 14. Çalışma gruplarının demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen floresans değerlerinin ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri	84
Tablo 15. Tedavi sonrası elde edilen floresans değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları.....	85

1. GİRİŞ

Diş çürükleri, demineralizasyon ve remineralizasyon dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkan ve tüm yaş gruplarını etkileyen en yaygın kronik hastalıklardan biridir.^{1, 2} Bu yaygın sorunun yönetiminde, çürük ilerlemesini durdurmaya yönelik invaziv olmayan yaklaşımlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Gümüş diamin florür (GDF), çürüklerin kontrol altına alınmasında etkili bir karyostatik ajan olarak öne çıkmakta ve bu sayede daha invaziv ve riskli diş tedavilerine olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltmaktadır.³

GDF, çürük sürecini durdurabilen, demineralize diş dokularını remineralize edebilen ve diş yapısını yeni lezyonlara karşı koruyabilen bir materyaldir.⁴ İçeriğindeki florür, remineralizasyon sürecini destekleyerek daha sert ve çürüğe daha dayanıklı diş yapılarının oluşumuna katkıda bulunurken, antimikrobiyal etkisi esas olarak gümüş iyonlarından kaynaklanmaktadır.⁵⁻⁸ Bu mekanizmalar, GDF'nin çürük lezyonlarının kontrolünde etkili olmasını sağlarken, aynı zamanda kollajen yıkımını inhibe ederek dentin bütünlüğünü korumaktadır.⁹ Bu kimyasal ve yapısal avantajlarının yanı sıra, GDF çürük lezyonlarının yönetiminde invaziv olmayan, kolay uygulanabilir, güvenli ve ekonomik bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Minimum düzeyde eğitim ve personel gerektirmesi, özellikle diş tedavisinin uygulanmasının güç olduğu küçük çocuklar için önemli bir alternatif haline gelmesini sağlamaktadır.¹⁰ Konvansiyonel operatif tedavinin yönetim zorluklarının bulunduğu durumlarda, GDF çürük ilerlemesini kontrol altına alarak etkili bir çözüm sunmakta ve çoğu zaman operatif müdahale için gerekli olan sedasyon veya genel anestezi ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca, restoratif tedaviye erişimin sınırlı olduğu veya ekonomik nedenlerle bu tür tedavilerin karşılanamadığı topluluklarda da yüksek uygulanabilirliği ile öne çıkmaktadır.^{11, 12}

GDF'nin etkinliği ve güvenliği konusunda yapılan bilimsel çalışmaların artmasıyla birlikte, uluslararası diş hekimliği kuruluşları da bu tedaviye ilişkin değerlendirmelerde bulunmuş ve klinik uygulamalar için öneriler geliştirmiştir.

Amerikan Diş Hekimliği Birliği (ADA) tarafından 2018 yılında yayınlanan kanıta dayalı kılavuzda, süt ve daimi dişlerdeki çürük lezyonlarının restoratif olmayan yöntemlerle yönetimine ilişkin kılavuzda, kavitasyonun mevcut olduğu çürük lezyonlarda %38'lik GDF kullanımının diğer remineralizasyon yöntemlerine göre daha üstün olduğu vurgulanmıştır. Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (AAPD) de, 2023 yılında yayınlandığı politikasında GDF uygulamasını, daha kapsamlı ve pahalı prosedürlere olan ihtiyacı önleyebilecek veya geciktirebilecek minimal invaziv bir yaklaşım olarak belirtmiş, diş çürüğü lezyonlarının yönetimiyle ilgili derlemesinde de GDF'nin çürük lezyonlarını durdurmada etkinliğini vurgulamıştır.^{13, 14} Benzer doğrultuda, AAPD'nin, özel sağlık bakım ihtiyaçları olan çocukları da içeren, çocuk ve ergenlerde diş çürüğü yönetimi konulu rehberinde, süt dişlerinde kavitasyon oluşmuş lezyonların durdurulması için %38 GDF kullanımı kanıta dayalı verilerle desteklenmektedir.¹⁵

GDF'nin çürük yönetiminde sunduğu biyokimyasal ve klinik avantajlar ile kanıta dayalı etkinliği, onu önemli bir tedavi seçeneği haline getirmektedir. Ancak, tüm bu olumlu yönlerine rağmen, kullanımına ilişkin bazı sınırlamalar ve dezavantajlar da bulunmaktadır. GDF'nin en önemli dezavantajı gümüş oksit oluşumu nedeniyle dişlerde estetik kaygı oluşturan siyah renklenmelerin oluşmasıdır.¹⁶ GDF'nin farklı materyallerle kombinasyonunun, GDF ile ilişkili diş renklenmelerinin üstesinden gelmede yararlı olabileceği düşünülmüştür.¹⁷ Bu konuda yapılan çalışmalarda, GDF ile birlikte potasyum iyodür, glutatyon, sodyum florür içeren polietilen glikol kaplı nanopartiküller, nanogümüşflorür, karbamid peroksit, alfa lipolik asit gibi materyaller kullanılmış ve bu materyallerin renklenmeyi azalttığına dair bulgular paylaşılmıştır.¹⁶⁻²⁴

GDF ile ilişkili renklenmeyi azaltmaya yönelik en yaygın kullanılan materyallerden biri potasyum iyodür olmakla birlikte, bu uygulamanın gümüş ve flor iyonlarının salınımını azaltabileceği belirtilmiştir.^{25, 26} Ayrıca potasyum iyodür solüsyonunun GDF'nin etkinliğini azalttığı,²⁵ remineralizasyon yeteneğini etkilemediği,²⁷ dentinin mikrosertliğini arttırdığı²⁸ gibi çelişkili sonuçların ortaya

konması, araştırmacıları GDF'nin neden olduğu renklenmeyi azaltabilecek farklı materyallerin araştırılmasına yöneltmiştir.

GDF'nin oluşturduğu renklenmenin azaltılması amacıyla kullanılan diğer bir alternatif ürün de beyazlatma ajanlarıdır. Bu amaçla karbamid peroksit ve hidrojen peroksit gibi ajanlar kullanılmıştır.^{20, 29} 2024 yılında yapılan güncel bir çalışmada²⁹ GDF ile ilişkili renklenmenin azaltılmasında hidrojen peroksit kullanılmış ve materyalin GDF'nin mineral alım etkisini değiştirmeden renklenmeyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak, beyazlatma ajanlarının GDF ile ilişkili renklenmeyi azaltmadaki etkinliğini inceleyen çalışmalar literatürde oldukça sınırlıdır.

Renklenmeyi azaltmak amacıyla değerlendirilen ürünlerden biri de glutatyondur. GDF ile glutatyonun karıştırılıp çözelti haline getirilmesiyle gerçekleştirilen uygulamanın, GDF'nin tek başına uygulanmasına göre renklenmeyi azaltabileceği gösterilmiştir.^{18, 21, 22, 30} Glutatyonun çürük durdurma etkinliğini etkilemeden renk değişikliğini azaltabileceğine dair bulgular olmasına rağmen, remineralizasyon üzerindeki etkisine ilişkin literatürde yeterli veri bulunmamaktadır.^{24, 31}

Literatürde, GDF ile ilişkili diş renklenmesini azaltmaya yönelik farklı yaklaşımlar araştırılmış olmakla birlikte, mevcut veriler çelişkili ve yetersizdir. Özellikle hidrojen peroksit ve glutatyonun GDF kaynaklı renklenmeyi azaltmadaki etkinliğine ilişkin sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu ajanların yalnızca estetik açıdan değil, dentin dokusunun remineralizasyon potansiyeli üzerindeki etkileri açısından da yeterince incelenmediği görülmektedir. Bu nedenle, renklenmeyi azaltmaya yönelik kullanılan materyallerin GDF'nin terapötik etkinliği üzerindeki olası etkilerini değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu nedenle bu tez çalışmasının amacı, demineralize dentin yüzeyine uygulanan GDF'nin neden olduğu renklenmeyi azaltmaya yönelik oluşturulan farklı kombinasyonların remineralizasyon kapasitesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Ayrıca çalışma kapsamında potasyum iyodür, hidrojen

peroksit ve glutatyon ile oluşturulan bu kombinasyonların GDF uygulamasına bağlı oluşan renklenmeyi azaltma üzerindeki etkileri de araştırılmıştır.

Bu çalışmada test edilecek olan sıfır hipotezleri şu şekilde oluşturulmuştur:

H₀: Demineralize dentin dokusuna uygulanan GDF solüsyonunun, potasyum iyodür, hidrojen peroksit ve glutatyon ile oluşturulan kombinasyonlarının, solüsyonun remineralizasyon kapasitesi üzerindeki etkileri arasında anlamlı bir fark yoktur.

H₀: GDF solüyonunun demineralize dentin dokusu üzerinde oluşturduğu renklenmeyi azaltma potansiyeli açısından potasyum iyodür, hidrojen peroksit ve glutatyon ile oluşturulan kombinasyonlar arasında anlamlı bir fark yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dentin

Dentin, dişin büyük bir kısmını oluşturan, damarsız ve mineralize bir bağ dokusu olup fizyolojik ve patolojik süreçlere karşı duyarlılık göstermektedir. Yapısal olarak, kemik ve sement gibi diğer mineralize dokulara benzer şekilde, mineral ve organik bileşenlerden oluşan bir matrise sahiptir.^{32, 33} Bu kompleks yapı, dişin farklı bölgelerine göre değişiklik göstermekte olup dentinin biyolojik özelliklerini ve fonksiyonlarını etkilemektedir.³⁴ Özellikle tübüler yapısı, dentin sıvısının dışarı doğru akışına olanak sağlarken, aynı zamanda mikrobiyal bileşenlerin içeri doğru hareketine izin vererek dentinin oldukça geçirgen bir yapı sergilemesine neden olmaktadır.³⁵

2.1.1. Dentinin Kimyasal Yapısı ve Bileşenleri

Fizyolojik ve mekanik açıdan, diş hacminin %70'i dentinden, %20'si ise mineden oluşmaktadır.^{36, 37} Dentin ise, esas olarak inorganik bileşiklerden (%70) oluşmakla birlikte³⁸ %20 organik madde ve %10 sudan oluşur.^{35, 39} Kollajen matrisin yanı sıra, dentin, ana bileşenleri kalsiyum ve fosfor olan kristalin bir hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ matrisine gömülüdür.⁴⁰ Mineral bileşimi, karbonat ve kalsiyum apatit içermektedir. Kolajen tip I, eser miktarda fosfoproteinler, glikoproteinler ve karboksiglutamat içeren proteinler ise organik bileşenin çoğunluğunu oluşturur.³⁸

Dentin İnorganik Yapısı (HAP)

Dentinin inorganik yapısı, kalsiyum (Ca), fosfor (P), oksijen (O) ve hidrojen (H) gibi temel elementlerden oluşan hidroksiapatitten meydana gelmektedir $[(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)]$.^{33, 41, 42} Ancak, dentin mineralizasyonu süreci yalnızca bu temel bileşenlerle sınırlı değildir; magnezyum (Mg), stronsiyum (Sr), çinko (Zn) ve demir (Fe) gibi katyonik eser elementler de hidroksiapatit yapısına dahil olmaktadır. Bu elementler, dentin hidroksiapatitinin fizikokimyasal özelliklerini ve biyolojik işlevlerini değiştirerek dentin yapısının bütünlüğünü ve dayanıklılığını etkileyebilmektedir.⁴²

Özellikle kalsiyum kafes bölgelerine magnezyum (Mg) gibi elementlerin eklenmesi, dentin hidroksiapatitine dinamik bir yapı kazandırmaktadır. Bu yapısal değişiklikler, dentinin morfolojik özelliklerini ve mekanik dayanıklılığını etkileyerek, dokunun fizyolojik ve patolojik süreçlere karşı tepkisini belirleyebilmektedir.⁴³

Dentin Organik Yapısı

Dentindeki organik matrisin neredeyse %90'ı kollajenden oluşurken, geri kalan kısmı kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Ek olarak, dentinde bazı lipid içeren bileşiklerde bulunur.⁴⁴ Bu bileşenler dokuda eşit olarak dağılmamış olup; dentinin yapısı mikroskobik düzeyde oldukça heterojendir.⁴⁵ Organik bileşenler arasında proteoglikanlar (PG'ler), tip I kollajen, dentinfosfoprotein, dentin siyaloprotein^{46, 47} ve diğer hücre dışı matris proteinleri bulunur.

a. Kollajen

Kollajen, dentinde bulunan başlıca protein olup organik matrisin yaklaşık %90'ını oluşturur ve ağırlıklı olarak tip I kollajenden meydana gelirken, eser miktarda tip III ve tip V kollajen de içermektedir.⁴⁸ Odontoblastlar tarafından sentezlenen kollajen molekülleri, lifler halinde düzenlenerek predentin formunda salgılanır ve bu lifler, mineral kristallerinin biriktirildiği yoğun bir kollajen ağı oluşturur.⁴⁹

Dentin içindeki kollajen lifleri, mineralleri tutan bir iskele görevi görerek dentin matrisinin mekanik dayanıklılığını ve mineralizasyon sürecini desteklemektedir.⁵⁰ Gelişim aşamalarında, kalkosferit formundaki kristaller matristeki farklı bölgelere biriktirilir ve kollajen ağı içinde tutulur. Bu birikim, kristallerin tek bir bölgede yoğunlaşmasını sağlayarak dentin matrisinin küresel kalsifikasyon sürecine katkıda bulunur.⁵¹

b. Nonkollajenaz Makromoleküller

Dentin türlerindeki ana nonkollajen protein, fosfoprotein olup, dentinde farklı fosforilasyon derecelerine sahip çeşitli proteinler bulunmaktadır.⁵² Mineralize dokularda ise, bir aminoasit olan gama-karboksiglutamat içeren çeşitli proteinler yer alır. Bu aminoasit, K vitamini bağımlı translasyon sonrası modifikasyon

reaksiyonlarıyla glutamik asit kalıntılarından türetilir ve dentinin mineralizasyon sürecinde önemli bir rol oynar.⁵³

PG'ler ise dentindeki üçüncü büyük kollajen olmayan bileşen grubunu oluşturur. Bunlar, merkezi bir protein çekirdeğine kovalent olarak bağlı bir dizi karbonhidrat yan zincirine sahip makromoleküllerdir.⁵³ Proteoglikanlar, bir çekirdek proteinden ve karakteristik olarak kükürt (S) elementleri içeren birkaç glikozaminoglikan (GAG) zincirinden oluşur.⁴⁷ Predentin bol miktarda PG içerir.^{54, 55} ve PG'lerin bazılarının mineralizasyon sırasında parçalanabileceği öne sürülmüştür.^{56, 57}

2.1.2. Dentinin Histolojik Yapısı

Dentin, pulpa yönünde predentin olarak adlandırılan bir bölge içerir. Predentin, mineralize olmayan bir yapı olup, odontoblast hücre süreçleri dışında esas olarak kolajen liflerinden oluşur. Anatomik konumuna göre, yaklaşık 10-30 mikrometre genişliğinde olan bu yapı, hücresel olmayan organik matristen oluşur.⁵³ Predentinin hemen altındaki pulpa kısmı, az ya da yoğunlaşmış hücre gövdelerine sahip bir odontoblast tabakasıdır. Dentinogenez sırasında odontoblastlar aktif bir şekilde hücreleri sentezler ve salgılar.⁵⁸

Pulpa çevresindeki primer dentin intertübüler dentin ve peritübüler dentin olarak iki ana gruba ayrılabilir. İntertübüler dentinin organik bileşenleri, dentinogenez sırasında odontoblastlar tarafından salgılanan temel bileşiklerdir.⁵³ İntertübüler dentin, mineralize kolajen liflerinden (tip I) oluşur ve dentin yapısının büyük bir kısmını oluşturur.⁵⁹ Yapısal olarak, lifler arasındaki ve liflere bağlı mineral kristalleriyle desteklenen bir kolajen ağı görülmektedir. Peritübüler dentin, dentin tübülünün içinde iyi tanımlanmış, mineralizasyonu yüksek ve ince (<1 mikrometre) bir kılıf oluşturur.⁵³ Peritübüler dentin oluşumu yaşla birlikte artar; bu durum, dentin tübülünün lümen boyutunun azalmasına yol açar.⁶⁰ Peritübüler dentinin birikimi, odontoblastların kontrolü altında gerçekleşir.⁶¹

İnterglobüler dentin ise dentinogenez sürecinde oluşur. Mineralize olmayan doku adacıkları oluşturur ve bir dizi yerel ve sistemik faktörden kaynaklanabilir; genellikle spesifik olmayan uyaranlara verilen bir yanıt olarak gelişir. Bu nedenle, interglobüler dentinin sıklığı ve kapsamı, dokuların uygun şekilde incelenmeden belirlenmesi zor ya da imkansız olan dentin yapısındaki değişkenleri yansıtır.

Dentin, çok sayıda dentin tübülü nedeniyle hem sıvı ve moleküllerin akışına hem de mikrobiyal istilaya karşı oldukça geçirgen bir dokudur. Bu tübüller, diş pulpasından tüm dentine yayılır. Tübüller, 1 ila 3 µm (mikrometre) çapında olup, S şeklinde bir eğrilik gösterir ve yoğun bir şekilde paketlenmiştir. Dentin hacminin önemli bir kısmı, bu dentin tübüllerinin lümenlerinden oluşur; diş dentinde milimetrekaire başına yaklaşık 15.000/mm², merkezi bölgede 25.000/mm² ve pulpanın yakınında 55.000/mm² tübül bulunabilir. Dentin tübülleri, dentinin çevresinde yanal dallanma ve terminal dallanma gösterir.⁶² Dentin tübüllerinin sayısı, birincil dentinde çevresel ve pulpal bölgelerde aynıdır, ancak koronal dentinin dış ve iç yüzeylerinin alanları belirgin şekilde farklılık gösterir. Bu nedenle, birim alan başına tübül sayısı pulpaya doğru en yüksek seviyeye ulaşır. Tübüller, dentinin hacminin yaklaşık %10'unu oluşturur; ancak bu oran, pulpaya yakın bölgelerde çevresel bölgelere göre daha yüksektir.⁶³

2.1.3. Dentin Çürüğü

Dentin çürükleri, inorganik bileşen olan hidroksiapatit kristallerinin asitler, özellikle laktik asit tarafından çözünmesiyle başlar. Asitler, karyojenik bakterilerin metabolik yan ürünleridir.⁶⁴ Çürük lezyonu ilerledikçe, dentinin organik matrisi, bakteriyel toksinler ve matris metalloproteazlar (MMP'ler) olarak bilinen bazı içsel proteazlar tarafından istila edilir.^{11, 65} Bu değişiklikler, dentinin mikrosertliğinde bir azalmaya neden olur. Dentin matrisinin elastik modülü ve içsel dayanıklılığı da azalır.⁶⁶ Ortaya çıkan lezyon, mineral içeriği, kolajen yıkımı, bakteriyel istila ve mekanik özellikler bakımından farklılıklar gösteren çeşitli bölgelerden oluşur.⁸

Dentin içindeki diş çürükleri, bu dokunun daha düşük mineral içeriğine sahip olması nedeniyle mineye göre daha hızlı yayılır.⁶⁷ Çürük dentin, normal dentine

kıyasla daha düşük sertliğe ve elastik modüle sahiptir.⁶⁶ Dentin çürüklerinin tedavisi, pulpaya yakınlığına bağlı olarak çürük lezyonunun kısmen veya tamamen çıkarılmasını içerir.⁶⁸

a. Dentin Çürüğünün Tabakaları

Dentin çürüğü, sertlik derecesine göre farklı tabakalardan oluşur ve bu tabakalar klinik olarak farklı özellikler sergiler. Dentin tabakaları, yumuşak, derimsi, sert ve sağlam dentin olarak sınıflandırılmaktadır.

Sağlam Dentin

Sağlam dentin, kavranabilmesi için sert bir aletle itme kuvveti uygulanmasını gerektirir ve yalnızca keskin bir kesici kenar veya frez ile kaldırılabilir. Dentin boyunca düz bir prob hareket ettirildiğinde bir çizik sesi (cridentinaire) duyulabilir.⁶⁹

Çürük dentinin şeffaf tabakası, orta derecede yumuşamış iç çürük dentinin daha derin kısmında yer alır. İnce kristallerin intratübüler birikimi, başlangıçta normal dentinin en üst tabakasında gözlenmiş, ardından subtransparan tabakada artmış ve kademeli olarak şeffaf tabakada romboid şekilli kristallerin birikimi gözlemlenmiştir. Üstteki renksiz tabakada tübüllerde kristaller gözlemlenmemiştir. İntertübüler ve peritübüler dentinin demineralizasyonu sonucu oluşan yumuşama, subtransparan tabakanın altından başlamış ve dışa doğru artmıştır.⁷⁰

Sert Dentin

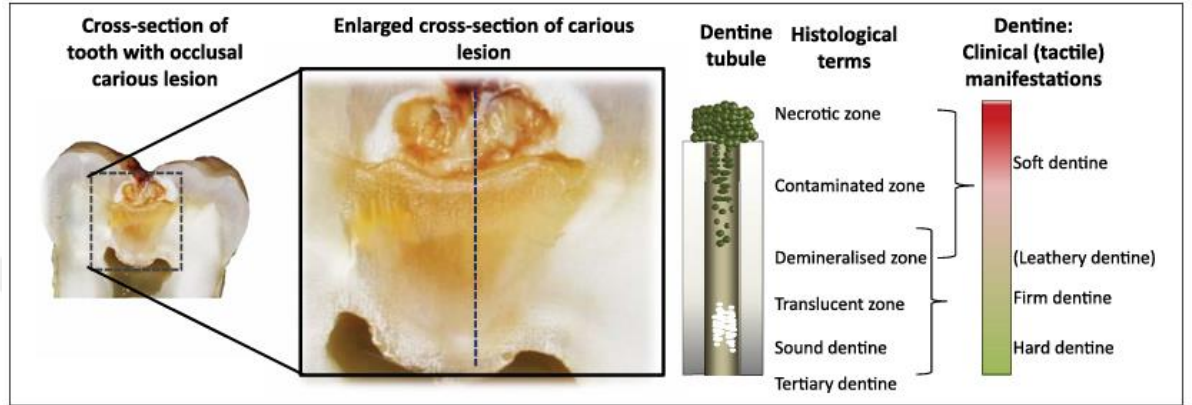
Sert dentin, elle kazımaya karşı fiziksel olarak dirençlidir ve kaldırılabilmesi için bir aletle biraz basınç uygulanması gerekir.

Derimsi Dentin

Derimsi dentin, üzerine bir aletle baskı yapıldığında deforme olmasa da, fazla güç gerektirmeden kolayca kaldırılabilir. Derimsi dentin ile sert dentin arasında çok az fark olabilir; derimsi dentin, yumuşak ve sert dentin arasındaki spektrumda bir geçiştir.

Yumuşak Dentin

Yumuşak dentin, üzerine sert bir aletle baskı yapıldığında deforme olan ve çok az kuvvetle, örneğin keskin bir el ekskavatörüyle, kolayca çıkarılabilen bir dentin tabakasıdır (Şekil 1).⁷⁰



Şekil 1. Dentin çürüğü tabakaları⁷⁰

2.1.4. Dentin Remineralizasyonu

Çürük dentinin remineralizasyonu, ağız sıvısından iyonların (kalsiyum, fosfat ve florür) demineralize dokudaki kalan kristallere kendiliğinden dahil olmasıyla ya da bu iyonların dış kaynaklardan eklenmesiyle meydana gelebilir.^{71, 72}

Dentin remineralizasyonu, mineralin kollajen fibrilleri arasında çökmesiyle ya da işlevsel yapısına bağlı olarak gerçekleşebilir. Bu nedenle, mineralin gevşek demineralize dentin matrisine çökmesi, yani net remineralizasyon, mineral içeriğinin artmasına yol açar.⁷³

2.1.5. Dentin Demineralizasyonu

Dişler, yüksek oranda mineralize dokular olarak yaşam boyunca sürekli demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine tabi tutulur. Patolojik koşullarda, diş sert dokularının demineralizasyonu, karyojenik bakterilerin neden olduğu biyofilm disbiyozu durumunda remineralizasyondan daha hızlıdır.⁷⁴ Bu patolojik koşullarda, başlangıçtaki çürük lezyonlar dentinin mineral fazını etkiler ve kollajen liflerini açığa

ıkararak tüm dentin ağının hızlı bir şekilde yok edilmesine yol açar; bunun sonucunda kollajen fibrilleri bozulur ve dentinin mekanik özelliklerinde azalma meydana gelir.⁷⁵

Demineralizasyon süreci, biyominerallerin organik asitler tarafından nmesi ve dentin matrisinin proteazlar tarafından parçalanması olmak üzere iki aşamadan oluşur.⁷⁶ Asidik ajanlar, smear tabakasını uzaklaştırarak dentin yüzeyini demineralize eder, dentin tübüllerini açar ve intertübüler dentinin gözenekliliğini artırır.⁷⁷

2.2. Dentin rğnn Tedavisi

Dentin rğnn tedavisi, restoratif ve restoratif olmayan kavite kontrolü olmak üzere iki sınıfta incelenebilir.

2.2.1. Restoratif Kavite Kontrolü

Çürük lezyonlarının klinik belirtilerinin görsel görünümünü doğrudan histopatolojiyle ilişkilendirmek mümkün olmasa da, terminoloji, patolojinin klinik sonuçları (yumuşak, derimsi, sert ve sağlam dentin) ile açıklanabilir. Çürük dokusunun temizlenmesine yönelik yaklaşımlar tanımlanmıştır:

1) rk dokunun seçici olarak temizlenmesi

- Yumuşak dentinin seçici olarak temizlenmesi: Yumuşak dentine ulaşana kadar çürük doku temizlenir. Pulpanın açığa çıkmasını önleyerek dayanıklı bir restorasyon yerleştirmek için yeterli doku çıkarılır.
- Sert dentinin seçici olarak temizlenmesi: Derimsi veya sert dentine ulaşılana kadar çürük doku çıkarılır.⁶⁹

2) Aşamalı rk temizleme

Çürük doku, yumuşak dentine ulaşana kadar seçici olarak temizlenir ve pulpanın açığa çıkması önlenerek dayanıklı bir restorasyon yerleştirmek için yeterli doku çıkarılır. Yaklaşık 6 ila 12 ay sonra, çürük sert dentine kadar yeniden seçici olarak temizlenir ve uzun vadeli bir restorasyon uygulanır.⁷⁸

3) Dentinin seçici olmayan şekilde temizlenmesi

Çürük dokunun temizliği, yumuşak dentin bırakılmadan, sert dentine ulaşacak şekilde tüm demineralize dentinin temizlenmesini amaçlamaktadır. Ancak, bu yöntem aşırı tedavi olarak kabul edilmekte ve günümüzde artık önerilmemektedir.^{69, 79}

Minimal invaziv diş hekimliği, yalnızca restoratif tedavilerle sınırlı kalmayıp, hastalığın ilerlemesini durdurmak amacıyla karyostatik ajanların kullanımını da içeren kapsamlı bir yaklaşım sunmaktadır.⁸⁰ Bu yöntem, nonrestoratif tedavi seçeneklerini değerlendirerek, hastanın bireysel ihtiyaçlarına odaklanan ve diş dokusunu korumayı hedefleyen bir tedavi anlayışını benimser. Aynı zamanda, kanıta dayalı uygulamaları ve yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini teşvik ederek, modern diş hekimliğinin temel prensiplerini desteklemektedir.⁸¹

Restoratif olmayan kavite kontrolü, süt dişlerindeki dentin kaviteleri, kök çürük lezyonları ve kaviteli koronal düz yüzey lezyonları için üç aşamalı bir tedavi yaklaşımını içerir. İlk aşama, hastanın ağız hijyeni alışkanlıklarının iyileştirilmesi ve açığa çıkan dentinin korunmasıdır. Bu aşama, diş fırçası ile erişilebilirliği sağlamak amacıyla kavitenin açığa çıkarılmasını gerektirebilir. Dentin çürük lezyonu aktif olarak tespit edildiğinde veya çürük lezyon aktivitesinin tekrarlama riski arttığında, tedavi %38 gümüş diamin florür (GDF) veya %5 sodyum florür (NaF) vernik tedavisi ile desteklenmelidir.⁸²

2.3. Gümüş Diamin Florür

Geleneksel restoratif tedavilere erişimde yaşanan engeller, özellikle çocuklar ve kooperasyonu sınırlı bireyler için önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır. Yaş, sınırlı iş birliği, davranışsal zorluklar ve mali kısıtlamalar gibi faktörler, alternatif çürük yönetim stratejilerine duyulan ihtiyacı artırmaktadır.⁸³ Bu bağlamda, gümüş diamin florür (GDF), düşük maliyetli, kolay uygulanabilir ve etkili bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır.

GDF, gümüş iyonlarının antibakteriyel özellikleri ile florürün remineralizasyon kapasitesini birleştiren bir ajan olup, 1960'ların sonlarında geliştirilmiştir. %38 konsantrasyonuyla mevcut topikal uygulamalar arasında en

yüksek florür iyon konsantrasyonlarından birine sahip olması, çürük ilerlemesini durdurma potansiyelini artırmaktadır.^{84, 85} Gümüş diamin florür [Ag(NH₃)₂F], florür içeriği sayesinde diş minesi üzerinde koruyucu bir etki sağlarken, gümüş iyonları antibakteriyel özellikleri ile çürük oluşumunu engellemekte ve mevcut lezyonların ilerlemesini durdurmaktadır. GDF'nin düşük toksisiteye sahip olması, uygulama kolaylığı ve etkinliği, son yıllarda diş hekimliği pratiğinde kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ayrıca, dişlerin mine ve dentin yüzeylerinde mineralizasyonu teşvik ederek diş yapısını güçlendirmekte ve çürük progresyonunu önlemektedir.⁷

GDF ile tedavi edilen çürük lezyonlarında, kalan iyonik gümüş, biyofilm oluşumunu sınırlayarak çürükle ilişkili bakterilere karşı daha dirençli bir dentin yapısının oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bu etki, daha fazla kavitasyon gelişimini önlemeye yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda, GDF içeriğindeki yüksek florür konsantrasyonu (44.800 ppm), lezyonun remineralizasyon sürecini destekleyerek yapısal bütünlüğü güçlendirmektedir.^{10, 86} Bu özellikleri nedeniyle GDF, minimal invaziv yaklaşımlar kapsamında önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (AAPD), GDF'yi daha kapsamlı ve pahalı prosedürlere olan ihtiyacı önleyebilecek veya geciktirebilecek bir yöntem olarak önermektedir.⁸³ GDF'nin invaziv tedavilere olan gereksinimi azaltması, özellikle küçük çocuklar, yaşlı bireyler ve diş tedavisine erişimin kısıtlı olduğu topluluklar için önemli bir avantaj sunmaktadır.

2.3.1. GDF Tarihçe

Gümüş bileşikleri, antibakteriyel özellikleri nedeniyle yüzyıllardır çeşitli alanlarda kullanılmaktadır.⁸⁷ Gümüşün en eski kullanım alanının suyun dezenfeksiyonu ve depolanması olduğu düşünülmektedir. Büyük İskender (MÖ 335), Yunanlılar ve Romalılar suyu taze tutmak amacıyla gümüş kaplarda saklamışlardır.^{88,}

89

Daha yakın tarihlerde, Alman doğum uzmanı Karl Crede,^{90, 91} seyreltik gümüş nitrat çözeltilerinin, yenidoğanlarda göz enfeksiyonlarının görülme sıklığını %10,8'den %2'nin altına düşürdüğünü keşfetmiştir. On dokuzuncu yüzyılda ise gümüş nitrat, yanıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır.^{92, 93}

1900'lerin başlarında, antibiyotikler icat edilmeden önce gümüş bileşikleri, tetanoz ve romatizma tedavisinde popüler tedavi yöntemleri olarak kullanılmıştır. Penisilin ve diğer antibiyotikler 1930'larda ortaya çıktığında, gümüşe yönelik araştırmalar ve klinik ilgi önemli ölçüde azalmıştır. Ancak 1970'lerde, bazı antibiyotiklere karşı antibakteriyel direncin ortaya çıkmasıyla birlikte, gümüş bileşiklerine olan ilgi yeniden artmıştır.⁹⁴ Günümüzde gümüş, geniş spektrumu, düşük toksisitesi ve bakteriyel direnç göstermemesi nedeniyle antimikrobiyal bir ajan olarak tekrar tercih edilmektedir.^{87, 95}

Gümüş, diş hekimliğinde ilk kez 1840'larda, gümüş nitrat bileşiği şeklinde kavite dezenfeksiyonu, çürük lezyonlarını durdurmak ve dentin hassasiyetini azaltmak gibi amaçlarla kullanılmıştır.^{92, 96, 97} Stebbins'e göre^{92, 98} çürük lezyonlarının gümüş nitrat (gümüş amalgam ve nitrik asit) ile durdurulması 1891 yılına kadar uzanmaktadır. Stebbins, çürüğün durdurulmasının antibakteriyel etkiye ve sekonder dentinin sklerotik koruyucu tabakasını oluşturan "siyah kabuk" birikimine bağlı olduğunu öne sürmüştür.

Diş hekimliğinde gümüş nitrat kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmiş ve 1917 yılında Howe,^{99, 100} çürük lezyonlarına doğrudan uygulanan ve 'Howe'un solüsyonu' olarak adlandırılan amonyak gümüş nitrat solüsyonunun kullanımını rapor etmiştir. Uygulanan bu solüsyon ile siyah bir sklerotik dentin tabakası oluşmuş ve bunun, gelecekteki çürük lezyonlarının gelişimini durdurduğu görülmüştür. Dentine nüfuz ederek antibakteriyel etki gösterdiğine inanılan Howe'un solüsyonu, çürük lezyonlarını sterilize etmek ve kök kanal tedavisinde kanalları dezenfekte etmek amaçlarıyla 1950'lere kadar kullanılmıştır. Ancak, bu tarihte ürünün klinik etkinliği ve pulpa üzerindeki olası yan etkilerine ilişkin sorular gündeme gelmiştir.^{87, 90}

Gümüş diamin florür, ilk kez 1969 yılında Japonya'daki Osaka Üniversitesi'nde kullanılmıştır.¹⁰¹ Nishino ve arkadaşlarının,¹⁰² öncülük ettikleri bu çalışmada, gümüşün güçlü antimikrobiyal özellikleri ile yüksek doz florürün faydaları bir araya getirilmiştir. Bu formülasyon, aynı zamanda dentin tübüllerini tıkayarak aşırı

hassasiyeti önemli ölçüde azaltmıştır. Daha sonra, bu materyal Japonya Sağlık ve Refah Bakanlığı Merkezi İlaç Konseyi tarafından diş tedavisi için terapötik bir ajan olarak onaylanmış ve Saforide (Toyo Seiyaku Kasei Co. Ltd, Osaka, Japonya) olarak pazarlanmıştır.^{84, 103}

2014 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından GDF'nin dental alanda kullanımı onaylanmış olup,¹⁰⁴ 2015 yılından itibaren yetişkinlerde dentin hassasiyeti tedavisinde de kullanılmıştır. 2017 yılından itibaren ise AAPD, çocuk ve ergenlerde diş çürüğü yönetimi ile ilgili GDF kullanımı konusunda kılavuz yayınlamış ve bu kılavuza özel sağlık bakım ihtiyaçları olan bireyler üzerinde kullanımı da dahil etmiştir.¹⁵ GDF, diş çürüklerini tedavi etmek için başarılı ve invaziv olmayan bir strateji olarak kabul edilmesiyle birlikte, farklı toplum temelli diş hekimliği programlarında kullanılmıştır.¹⁰⁵

2.3.2. Gümüş Diamin Florürün Bileşenleri ve Konsantrasyonu

GDF; gümüş, florür ve amonyak içeren alkali, renksiz, pH değeri yaklaşık 9 ila 10 arasında olan ve metalik tada sahip bir solüsyondur. Ticari olarak %10, %12, %30 ve %38 oranlarında preparatları mevcuttur.¹⁰⁶ En yaygın olarak bulunan GDF konsantrasyonu %38 olup, yaklaşık %25 gümüş (253.900 ppm), %5 florür (44.800 ppm), %8 amonyak ve %62 su içermektedir.^{107, 108}

Literatürde bildirilen klinik çalışmalar,^{105,108} en yaygın kullanılan ajanların yüksek konsantrasyonda (%38) GDF içerdiğini göstermiştir. Yapılan birçok çalışmada,^{109, 110} GDF'nin düşük konsantrasyonda (%10-12), yüksek konsantrasyona (%38) göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Yee ve ark.¹⁰⁹ tek seferlik GDF uygulamasının, konsantrasyonun %38 olması durumunda çürüğü durdurmada etkili olduğunu, ancak %12 olması durumunda etkili olmadığını bildirmişlerdir.

Ticari olarak mevcut GDF ürünlerinin farklı markaları arasında F ve Ag iyon konsantrasyonlarında büyük farklılıklar bulunmaktadır.^{108, 111} Patel ve arkadaşları,¹¹² %38'lik birkaç GDF solüsyonunda ölçülen ve bildirilen gümüş ve florür iyonu konsantrasyonları arasında büyük farklar olduğunu belirtmişlerdir. Crystal ve ark.¹¹³

da %38'lik GDF solüsyonunun farklı şişelerindeki gümüş ve florür içeriklerindeki değişimleri rapor etmişlerdir. Bu nedenle, özellikle diğer florür tedavileriyle birlikte kullanıldığında dozajlama konusunda dikkatli bir yaklaşım izlenmelidir. Özellikle, GDF için küresel pazar hızla genişlemekte olup, ticari olarak mevcut ürünler arasındaki farklılıkların GDF solüsyonlarının klinik etkinliğini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.¹¹²

Aşağıdaki tabloda farklı ülkelere ait ticari preparatlar gösterilmektedir;¹¹⁴

Tablo 1. GDF içerikli materyallerin farklı ülkelere ait ticari preparatları

Ürün Adı	Üretici	Ülke
Riva Star	SDI Dental Limited	Avusturalya
Topamine	Pharmadesign Co., Ltd.	Avusturalya
Advantage Arrest	Elevate Oral Care	ABD
Saforide	Toyo Seiyaku Kasei Co. Ltd.	Japonya
Ancarie	Maquira, Maringa, PR	Brezilya
Cariostatic	Inodon Laboratorio	Brezilya
Cariestop	Biodinamica Quimica e Farmaceutica Ltda	Brezilya
Bioride	Densply Industria e Comercio Ltda	Brezilya
Fluoroplat	NAF Laboratorios	Arjantin
Fagamin	Tedequim SRL	Arjantin
E-SDF	Kids-e-Dental	Hindistan

2.3.3. Gümüş DiaminFlorürün Etki Mekanizması

GDF'nin çürükleri durdurmak için olası etki biçimi, mineral demineralizasyonunu inhibe etmesi, remineralizasyonu teşvik etmesi ve kollajen matrisinin bozulmasını koruması şeklinde açıklanabilir. Ayrıca, gümüş iyonunun bakterisidal etkisiyle karyojenik bakterilerin büyümesini azaltmaktadır.¹¹⁵

2.3.4. GDF'nin Bakteri-Biyofilm Üzerine ve Antifungal Etkisi

Bakteri-Biyofilm Üzerine Etkisi

Gümüş, yüzyıllardır çeşitli enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan, mikroorganizmaların metabolik süreçlerine müdahale eden güçlü bir antimikrobiyal ajan iken, florür de bakteriyel hücresel bileşenlere bağlanarak ve karbonhidrat metabolizmasındaki enzimleri etkileyerek biyofilm oluşumunu engelleyebilen önemli bir ajandır. Dolayısıyla, GDF'de bulunan hem florür hem de gümüş iyonlarının,

karyojenik biyofilmlerin oluşumunu engelleme yeteneğine sahip olduğu görülmektedir.¹¹⁶ Bu iki bileşen bir araya gelerek, bakterileri öldürmede ve enfeksiyonun yayılmasını önlemede oldukça etkili bir ajan olan GDF'yi ortaya çıkarmıştır.¹¹⁷

GDF'nin içeriğindeki gümüş iyonunun, 'zombi etkisi' olarak da adlandırılan uzun süreli bakterisidal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu etkiye göre, gümüşle öldürülen bakteriler, aynı bakterinin yaşayabilir popülasyonuna karşı önemli biyosidal aktivite gösterirler. Metal kaynaklı biyosidal etkinin özelliğine göre, metalik türler öldürme mekanizması tarafından devre dışı bırakılmaz, bu nedenle biyosidal etkilerini tekrar tekrar sürdürebilirler ve ölü bakteriler, diğer canlı bakterilere karşı daha ileri etki ile öldürücü metalik katyonların salınması için etkili bir sürekli salım rezervuarı görevi görürler.¹¹⁸

GDF'nin antimikrobiyal etki mekanizmasında önemli bir yeri olan gümüş (Ag) nispeten inert olsa da, ağız ortamındaki nem ile etkileşime girebilir ve gümüş iyonları (Ag⁺) açığa çıkarabilir. Açığa çıkan gümüş iyonları, bakteriyel hücre duvarı sentezinin bozulması, bakteriyel sitoplazmik enzimlerin denatürasyonu, DNA sentezinin inhibe edilmesi, bakteriyel kolajenazın reaktif yan zinciri ile etkileşime girerek katalitik fonksiyonların inaktive edilmesi gibi bakterisidal etkiler göstermektedir. Bu bakterisidal etkiler dental plak biyofilminde bozulmalara neden olmaktadır.^{119, 120} Mubarak ve ark.'da 2023 yılındaki sistematik derlemelerinde GDF'nin bu bakteriyel biyofilmleri azaltmada etkili bir tedavi olduğuna dair güçlü kanıtlar sağladığını gösteren istatistiksel veriler elde etmişlerdir. Elde edilen bu veriler ile GDF'nin, özellikle geleneksel diş tedavilerine erişimi olmayan veya bu tür tedavileri almakta zorluk çeken bireyler için ağız sağlığı sonuçlarının iyileştirilmesi açısından önemini vurgulamaktadır.¹²¹

GDF ile tedavi edilen demineralize dentin yüzeylerinde, GDF ile tedavi edilmeyenlere kıyasla biyofilmde karyojenik türlerin üremesinin önemli ölçüde daha az olduğu tespit edilmiştir.^{122, 123} Bu karyojenik türlerden, diş çürüklerinin başlamasında etkin rol oynayan başlıca türler; *Streptococci*, *Actinomyces* ve

Lactobacilli olarak sayılabilir. *Streptococcus mutans*, çürüğün başlaması ve ilerlemesiyle ilişkili en önemli patojenlerden biridir. *Lactobacillus acidophilus* ve *L. rhamnosus*, hem derin hem de yüzeysel çürük lezyonlarında rutin olarak bulunan en bol bakteri türleridir. *Actinomyces naeslundii*, dentin tübüllerini istila etme potansiyeline sahip kök çürükleriyle bağlantılıdır.¹¹⁵

Streptococci Üzerine Etkisi

Ollie ve ark. çalışmalarında, GDF'nin içeriğindeki gümüş iyonlarının, 20 ppm konsantrasyonunda *S. Mutans* biyofilminin oluşumunu engelleyebildiğini belirtmiştir.¹²⁴ Benzer şekilde, Almeida ve ark. *S. mutans*'a karşı %12 ve %30 GDF'nin antibakteriyel aktivitesini incelemek için agar difüzyon yöntemi kullandıkları çalışmalarında, %12 ve %30 konsantrasyona sahip GDF'nin *S. mutans*'ın büyümesini engellediğini göstermişlerdir.¹²⁵ Başka bir *in vitro* çalışmada, GDF ile tedavi edilen dentin yüzeylerinde, GDF tedavisi uygulanmayanlara göre önemli ölçüde daha az *Streptococcus mutans* büyümesi görüldüğü rapor edilmiştir.¹²³ Ayrıca, Zhao ve ark. da GDF'nin *S. mutans*'ın diş yüzeylerine yapışmasını engellediğini belirtmişler, *S. mutans* için GDF'nin minimum inhibitör konsantrasyonu ve minimum bakterisidal konsantrasyonunun sırasıyla 33,3 µg/ml ve 50,0 µg/ml olarak rapor etmişler ve GDF'nin gümüş amonyum nitrat ve sodyum florürden daha etkili olduğunu vurgulamışlardır.¹¹⁵

Lactobacilli Üzerine Etkisi

Mei ve ark. çalışmalarında, karyojenik bakteriler olan *S. mutans* ve *Lactobacillus acidophilus*'u içeren çift tür biyofilmlerin CFU sayımları, GDF ile işleme tabi tutulan demineralize dentinde, su ile işleme tabi tutulanlara göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuş; bakterilerin ölü-canlı oranları ise GDF uygulamasından sonra su uygulaması sonrasına göre önemli ölçüde daha yüksek olmuştur.¹²⁶ Zhao ve ark. da çalışmalarında, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis* ve *Lactobacillus casei*'nin büyümesinin, GDF ile tedaviden sonra azaldığını belirtmişlerdir.¹¹⁵

Actinomyces Üzerine Etkisi

Yapılan *in vitro* çalışmalar, GDF'nin *Streptococcus mutans*, *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus sobrinus* ve *Lactobacillus acidophilus*'un tek tür biyofilmleri üzerinde güçlü inhibitör etkisini kanıtlamıştır.^{49, 127} Ayrıca çalışmalar, GDF'nin, GDF ile tedavi edilen dentin numuneleri üzerinde *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Actinomyces naeslundii*'nin çok türlü biyofilmlerinin gelişimini inhibe ettiğini göstermiştir.¹¹⁶

Enterococcus Faecalis Üzerine Etkisi

Enterococcus faecalis (*E. faecalis*), süt dişlerinin enfekte kök kanallarında en sık görülen mikroorganizmalardan biri olup pulpa nekrozu ile ilişkilidir.¹²⁸ Biyofilm modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, insan kök kanalında %3,8 GDF uygulamasının biyofilimde *E. faecalis*'in büyümesini etkili bir şekilde engellediğini bildirmiştir.^{2, 120} 2020 yılında Minavi ve ark., çalışmalarında %3,8 GDF'nin fırsatçı patojen *E. faecalis*'e karşı antimikrobiyal özelliklere sahip olduğunu göstermişlerdir.¹²⁹ Benzer şekilde, Noriko ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, %3,8 GDF'nin *E. faecalis* üzerindeki etkisi incelenmiş ve GDF'nin etkili olduğu gözlemlenmiştir.¹³⁰ Daha önce yapılan çalışmalarda,¹³¹ *E. faecalis*'in enfekte kök kanallarından uzaklaştırılmasında GDF'nin %2 klorheksidin kadar etkili olduğu gösterilmiş, ancak daha güncel çalışmalara göre GDF'nin *E. faecalis* biyofilmlerine karşı %2 klorheksidinden daha yüksek bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.¹³² 2022 yılında yapılan bir sistematik derlemede ise GDF'nin *E. faecalis*'e karşı etkili olması nedeniyle, kök kanallarının yeniden enfeksiyonunu önleyebileceği ve endodontik tedavinin sonuçlarını iyileştirmek için kanal içi ilaç veya irrigasyon maddesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹³³

Antifungal Etkisi

Diş çürüğü olan çocukların biyofilmlerinde *Candida albicans* (*C. Albicans*) mantarı, *Streptococcus mutans* ile birlikte sıklıkla tespit edilmektedir.⁶⁵ *C. albicans*'ın özellikle *S. mutans* ile koenfekte olduğunda karyojenik potansiyelini ortaya koyan

çalışmalar mevcuttur.¹³⁴ *Candida albicans*, özellikle erken çocukluk çağı çürüğü (EÇÇ) olmayan çocuklara kıyasla şiddetli EÇÇ'li çocuklarda sıklıkla daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir.¹³⁵ Fakhraddin ve ark., 2020 yılında, GDF'nin, şiddetli EÇÇ olan çocuklardan izole edilen yaygın patojenik *Candida* izolatlarına (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropikalis*, *C. Glabrata* izolatları) karşı antifungal etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, ilk kez, gümüş diamin florürün yaygın olarak bilinen antibakteriyel aktivitesine ek olarak antikandida potansiyelini göstermişlerdir.¹³⁶ Aynı yıl, Alshahni ve ark. in vitro çalışmalarında GDF'nin düşük konsantrasyonlarda kandida büyümesini inhibe edebildiğini ve fungisidal etkisi olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak, GDF'nin özellikle çocuklarda ve yaşlı bireylerde *C. albicans*'ın neden olduğu biyofilmin önlenmesini amaçlayan klinik uygulamalar için dikkate alınabileceğini öne sürmüşlerdir.¹³⁷

2.3.5. GDF'nin Remineralizasyon ve Demineralizasyon Üzerine Etkisi

GDF'nin dentin çürükleri üzerinde remineralizasyonu sağladığı ve demineralizasyonu engellediği gösterilmiştir.^{138, 139} Bu mekanizma, GDF'deki florür iyonları tarafından desteklenmektedir. GDF dış yüzeyine uygulandığında, hidroksiapatit ile reaksiyona girerek gümüş fosfat ve kalsiyum florür oluşturur; bu bileşikler, florür ve fosfat iyonlarının rezervuarı olarak görev yaparak remineralizasyona yardımcı olur.¹¹⁵ Florür ve kalsiyumun daha sonra çözünmesi, florapatit oluşumunu kolaylaştırır, böylece asit çözünmesine karşı daha dirençli bir yüzey elde edilir.^{7, 140, 141}

2.3.6. GDF'nin Proteolitik Aktivite Üzerine Etkisi

GDF'nin, dentinin çürük yıkımına uğradığı sırada kollajen yıkımından sorumlu proteolitik enzimler olan matris metalloproteinazlar (MMP) ve katepsinler üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^{11, 142, 143} MMP'ler ve katepsinler, dentin kollajen bozunumuna ve çürük ilerlemesine sebep olan proteolitik enzimlerdir. Ayrıca, MMP'ler ve katepsinlerin dentin-adeziv arayüzündeki kollajen matrisinin hidrolitik bozunmasından da sorumlu olmasıyla, GDF'nin bu proteolitik etkisinin, ürünün adeziv restorasyonların ömrünü uzatmak için etkili olabileceği düşünülmektedir.¹⁴⁴

2.3.7. GDF'nin Çürük Lezyon ve Dentin Üzerine Etkisi

GDF için en yaygın uygulama, çürük önleyici ve durdurucu ajan olarak kullanılmasıdır. GDF, içeriğindeki gümüş iyonunun antibakteriyel etkisiyle çürüğün oluşumunu engeller veya durdurur, böylece organik yapı bozulmadan kalır. Ayrıca, içeriğindeki flor iyonları sayesinde demineralize diş dokularının remineralizasyonunu sağlar.¹¹⁵

Süt dişlerindeki çürük lezyonlarını durdurmada %38 GDF'nin etkinliği üzerine yapılan çalışmalarda, GDF'nin plasebo ile karşılaştırıldığında çürük lezyonlarını durdurmada etkili olduğu bulunmuştur.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Bu çürük durdurucu etkisi sayesinde, GDF minimal invaziv bir tedavi seçeneği olarak hizmet etmekte ve operatif müdahaleye olan ihtiyacı sınırlamaktadır.¹⁴⁸ Ayrıca, GDF'nin genç daimi dişlerde yeni çürük lezyonlarının gelişimini önlediği de yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.^{139, 146, 149}

GDF'nin dentin üzerindeki etkisi incelendiğinde, çürük dentini remineralize edebileceği bulunmuştur.⁴⁹ GDF tedavisinden sonra durdurulmuş dentin çürük lezyonları üzerinde, yüksek kalsiyum ve fosfat içeriğine sahip, oldukça remineralize bir tabaka gözlemlenmiştir.¹⁵⁰ Ayrıca GDF, esas olarak Tip I kolajenden oluşan dentin organik matrisinin proteaz aktivitelerinin bozulmasını da engellemektedir.^{115, 126, 138}

Benzer şekilde, GDF ile tedavi edilen derin çürük lezyonlarının, çürükten etkilenen dentindeki kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarını artırdığı gösterilmiştir.^{103, 151} Ayrıca, GDF ile tedavi edilen çürük dentinin sertliğinin artması, gümüş fosfat birikimine bağlanmıştır. Mei ve ark.,¹⁵² gümüş parçacıklarının tedavi edilen diş yüzeylerinin sertleşmesinin artmasına katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Horst, GDF ile tedavi edilen bazı lezyonların, özellikle dentinin iç üçte birinde bulunanların ilerlemeye devam ettiğini belirtmiştir.¹⁵³ Chu ve ark., florürle remineralizasyonun, yalnızca belirli bir derinliğe kadar süt dişlerinde dentin sertliğini geri kazanmaya yardımcı olduğu sonucuna varmıştır.¹⁵⁴ GDF kullanılarak çürük durdurma amacıyla gümüş ve florür iyonlarının dentine 50-200 mikron kadar nüfuz edebileceği belirtilmiştir.¹⁵³ Dahası, SEM kullanılarak yapılan bir çalışma, GDF'den gelen gümüş

iyonlarının sağlam dentin yüzeyini kapladığını ve dentin tübüllerine 20 mikrona kadar nüfuz ederek bunları tıkadığını ortaya koymuştur.¹⁵⁵ Bu penetrasyon potansiyeli, GDF tedavisinden sonra sağlam dentinin mikrosertliğindeki artışı açıklayabilmektedir.

2.3.8. GDF'nin Endikasyon ve Kontrendikasyonları

GDF, diş çürüklerinin önlenmesinde ve kontrol altına alınmasında etkili bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, belirli endikasyonlar ve kontrendikasyonlar doğrultusunda klinik uygulamalarda kullanılmaktadır:

Endikasyonları

- Çoklu klinik ziyaret gerektirecek şekilde birçok kaviteye sahip dentin çürüğü lezyonu bulunan yüksek çürük riskli hastaların tedavisi,
- Hem anterior hem de posterior süt dişlerinde çürük lezyonlarının önlenmesi ve durdurulması,
- Daimi birinci azı dişlerinde çürük lezyonlarının önlenmesi,
- Genel anestezi altında diş tedavisi gereksinimi olan ve davranışsal güçlükler veya özel gereksinimleri bulunan hastaların tedavisi,
- Diş bakımına sınırlı erişimi olan hastalar,
- Pulpa iltihabı ve ağrı semptomları göstermeyen, radyografilerde dentin ile sınırlı olduğu tespit edilen erişilebilir lezyonların tedavisi,
- Yetişkinlerde kök çürüklerinin önlenmesi,
- Dentin hassasiyetinin azaltılması.^{12, 139, 156}

Kontrendikasyonları

- Tedavi edilecek çürük lezyonla ilişkili spontan ağrı,
- Klinik ve/veya radyografik bulgulara göre diş pulpasına yakın çürük lezyonu,
- Periapikal patolojinin radyografik ve klinik işaretleri,
- Ebeveynin veya hastanın yüksek estetik beklentisi,
- Önemli derecede deskuamatif diş eti iltihabı veya mukozit,
- Gümüş alerjisi,
- Hamilelik,

- Emzirme.^{91, 139, 156}

2.3.9. GDF'nin Klinikte Kullanım Alanları

Dentin Hassasiyeti Tedavisi

Dentin hassasiyeti, dişin mekanik, termal, kimyasal ve ozmotik uyarılara anormal bir tepki vererek spesifik, akut ve kısa süreli ağrıya yol açan bir durumdur.¹⁰³ Dentin hassasiyetinin tedavisindeki zorluklar, ağrının giderilmesi amacıyla çeşitli terapötik tekniklerin ve prosedürlerin geliştirilmesine neden olmuştur.¹⁵³ Bu bağlamda, yaygın olarak kullanılan hassasiyet giderici ajanlardan biri de GDF olup, etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır.¹⁵⁷ GDF, dişin dış yüzeyinde bir koruyucu tabaka oluşturarak dentin tübüllerini tıkayarak hassasiyetin azalmasına yardımcı olur. Bunun yanı sıra, GDF'nin florür içeriği, diş dokusunun remineralizasyonunu destekleyerek uzun vadeli koruma sağlar.

GDF gibi topikal gümüş ürünleri, Japonya, Avustralya, Çin gibi birçok ülkede, süt dişleri ve daimi dişlerde aşırı hassasiyetin azaltılması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerikan Pedodonti Derneği (AAPD) tarafından 2023 yılında yayımlanan, GDF'nin çocuk diş hekimliğinde kullanımıyla ilgili politikasında, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA), diş hassasiyetinde solüsyonun kullanımını onayladığı belirtilmiştir.^{83,153} Bu onay, GDF'nin etkinliğini ve güvenliğini gösteren araştırmaların sonucudur ve çocuk diş hekimliğinde bu ajanı kullanarak dentin hassasiyetini tedavi etmek için güvenilir bir seçenek sunmaktadır.

GDF'nin, yapay demineralize sığır dentini ve çekilmiş insan dişlerinin açıkta kalan dentin yüzeylerinde birikintiler oluşturarak dentin tübüllerini tıkadığı çalışmalarda belirtilmiştir.¹¹³ GDF'deki florür iyonları, serbest kalsiyum iyonları ile birikintiler oluşturarak diş yüzeyindeki remineralizasyonu desteklerken, gümüş iyonları da proteini denatüre ederek dentin tübüllerinde birikmektedir. Bu mekanizma, dentin tübüllerinin tıkanmasını ve dolayısıyla dentin hassasiyetinin azalmasını sağlar. GDF'nin bu özellikleri, onu dentin hassasiyetinin tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılabilir kılmaktadır.¹⁵⁸

Randomize kontrollü bir çalışmada, GDF'nin dentin hassasiyetini azaltma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁹ Başka bir çalışmada ise, GDF'nin yetişkin hastalarda hassasiyeti, uygulamadan hem 24 saat hem de 7 gün sonra önemli ölçüde azaltılabileceği bildirilmiştir.¹⁶⁰ Bu bulgular, GDF'nin dentin hassasiyeti üzerinde etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Ancak, umut verici bu sonuçlara rağmen, GDF'nin hassasiyet giderme konusundaki etkinliğini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirebilmek için daha uzun süreli takip çalışmalarına ve alternatif hassasiyet tedavileriyle karşılaştırmalı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır.⁹¹

Diş Çürüğü Tedavisi

GDF, küçük çocuklarda diş çürüklerini yönetmek, yaşlı hastalarda kök çürüklerini durdurmak, pit ve fissür çürüklerini ve sekonder çürükleri önlemek için kullanılmıştır. Bu özellikleri sayesinde GDF, hem çocuklarda hem de yaşlı bireylerde diş sağlığını korumak ve çürüklerin ilerlemesini engellemek için etkili bir çözüm olarak öne çıkmaktadır.¹⁶¹ GDF'nin bu etkileri, özellikle yüksek çürük riski taşıyan bireylerde, diş çürüklerinin ilerlemesini durdurmak ve çürük öncesi dönemde dişleri korumak için kullanılmasıyla büyük fayda sağlamaktadır.

Hipomineralize Dişlerin Tedavisi

Dişlerdeki hipomineralizasyon, genellikle molar kesici diş hipomineralizasyonu (MIH) olarak bilinir ve değişen derecelerde şiddetle karakterize edilen, diş minesinin gelişimsel bir defekti olarak kendini gösterir.¹⁶² MIH'lı hastalar, dişlerde aşırı hassasiyet bildirmekte olup, bu durum ağız hijyeninin sağlanmasını engellemekte ve plak birikiminin artmasına neden olmaktadır.¹⁶³

MacLean ve ark., MIH'lı azı dişlerinin etkili ve verimli bir şekilde tedavi edilmesine yönelik klinik yaklaşımlarını inceledikleri çalışmalarında, GDF uygulaması sonrasında semptomların düzeldiğini bildirmişlerdir.¹⁶⁴ Diğer bir çalışma ise GDF'nin MIH'lı daimi dişlerde çürük durdurma ve lezyon stabilizasyonu açısından umut verici sonuçlar sunduğunu göstermiştir.¹⁶⁵ Gamboa ve ark.'da 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında, GDF'nin azı dişlerindeki hipomineralizasyon kaynaklı mine kusurlarını mineralize edebildiğini ortaya koymuşlardır.¹⁶⁶

Sürmekte Olan Daimi Dişlerde Başlangıç Çürük Lezyonlarının Tedavisi

Diş minesiyile sınırlı ve dentini içermeyen lezyonlar, başlangıç lezyonları, demineralizasyon lekeleri veya beyaz nokta lezyonları olarak da bilinmektedir. Bu tür lezyonlar genellikle erken evre çürükler olup, dişin mineral yapısının kaybı sonucu oluşur ancak dentin dokusuna ilerlemez. Bu lezyonların dentine doğru ilerlemesini durdurmayı ve mevcut durumlarını iyileştirmeyi hedefleyen tedavi yaklaşımları planlanmaktadır. Bu tedaviler arasında remineralizasyon ajanlarının kullanımı ve dişin yüzeyinin güçlendirilmesi gibi yöntemler bulunmaktadır.¹⁶⁷

Son yıllarda, 1960'tan beri çürük önlemede kullanılan etkili bir karyostatik ajan olan GDF,¹⁴⁵ mine çürük lezyonlarını durdurmak için önerilmiştir.²⁶ GDF'nin, çocuklar ve ergenlerde mine aproksimal çürüklerinin tedavisinde daha kolay ve etkili bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür.¹⁶⁸ Ayrıca, biyofilmin mekanik kontrolünün zor olduğu aproksimal yüzeyler gibi alanlarda, daimi azı dişlerinin oklüzal yüzeylerinde mine çürük lezyonlarını durdurmada da etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁹ GDF'nin bu özellikleri, onu çürüklerin erken evrelerinde müdahale edebilmek için değerli bir tedavi seçeneği haline getirmektedir.

Randomize kontrollü bir çalışmada, 30 aylık takip sonucunda, sürmekte olan daimi birinci azı dişlerinde başlangıç oklüzal çürüğünün kontrolünde GDF uygulamasının, çapraz diş fırçalama tekniği ve cam iyonomer, fissür örtücü gibi yaklaşımlarla eşit derecede etkili olduğu görülmüştür.¹⁶⁹ Ayrıca, pit ve fissür çürüklerini önlemede topikal florürlerin etkinliğini araştıran başka bir randomize kontrollü çalışmada, pit ve fissürlerinde başlangıç çürüğü belirtileri gösteren daimi birinci azı dişlerine rezin dolgu maddesi yerleştirilmesinin, NaF verniğinin altı ayda bir uygulanmasının ve GDF solüsyonunun yıllık uygulanmasının, daimi azı dişlerinde pit ve fissür çürüğünü önlemede etkili olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁴⁹ Bu bulgular, GDF'nin çürüklerin önlenmesi ve kontrolü konusundaki potansiyelini desteklemektedir.

Endodontik Tedavilerde Kök Kanallarının Dezenfeksiyonu

GDF, endodontik tedavi alanında antimikrobiyal etkinliğiyle de önemli bir kullanım alanı bulmaktadır.¹³¹ Kök kanal tedavisinde irrigasyon solüsyonu olarak kullanılmak üzere %3,8 GDF solüsyonu geliştirilmiştir. Biyofilm modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, insan kök kanalında %3,8 GDF uygulamasının, *E. faecalis* gibi patojenlerin büyümesini etkili bir şekilde engellediğini göstermiştir.^{2, 116} 2020 yılında Minavi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmalarda, %3,8 GDF'nin antimikrobiyal substantivite etkisi, %2 klorheksidin (CHX) ve %6,25 sodyum hipoklorit (NaOCl) gibi yaygın olarak kullanılan diğer endodontik irrigasyon maddeleriyle karşılaştırıldığında, GDF'nin fırsatçı patojen *E. faecalis*'e karşı etkili olduğu ve kalıcılığının %6,25 NaOCl'den daha yüksek olduğu, ancak %2 CHX ile benzer olduğu belirtilmiştir.¹²⁹ 2023 yılında yapılan başka bir çalışmada ise, %3,8 GDF'nin kök kanallarının dezenfeksiyonunu iyileştirerek tedavi sonucunu geliştirme potansiyeline sahip olduğu ifade edilmiştir.¹⁷⁰ Bu bulgular, GDF'nin endodontik tedavi uygulamalarında etkili ve kalıcı bir dezenfektan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Dental Erozyon Tedavisi

Dental erozyon, asitlerin etkisiyle mikroorganizmaların katılımı olmadan, diş sert dokusunun geri dönüşü olmayan bir şekilde kaybıdır.⁶² Bu durum, diş yapısına zarar vererek hem doğal dişlerin estetiğini hem de fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler.¹⁷¹⁻¹⁷³ Erozyon ilerledikçe, diş dokusunun kaybı sonucu açılan dentin tübülleri sıklıkla dentin aşırı duyarlılığını tetikler ve bu durum şiddetli, kalıcı ağrı ve rahatsızlığa yol açabilir.¹⁵⁴ Özellikle süt dişleri, minenin daha ince ve daha az mineralize olması, ayrıca çocuklarda tükürük akış hızlarının daha düşük olması nedeniyle diş erozyonuna karşı daha duyarlıdır. Bu sebeple, erken ve etkili koruyucu önlemler büyük önem taşır.¹⁷⁴

Bu koruyucu önlemler arasında restoratif olmayan yaklaşımlar önemli yer tutar ve topikal anti-eroziv ajanlar, diş erozyonunun tedavisinde yaygın olarak kullanılır.^{175,} ¹⁷⁶ Topikal anti-eroziv ajanlar florür ajanları, kalsiyum fosfat bazlı ajanlar, organik bileşikler ve diğer anti-eroziv ajanlar olarak sınıflandırılabilir.¹⁷⁷ Florürlerin, anti-

karyojenik özellikleriyle bilindiği için diş dokularının asitlere karşı direncini artırabileceği ve aşınmış minenin sertliğini iyileştirebileceği düşünülmektedir.^{1, 178, 179}

Anti-eroziv etkili florür ajanları arasında GDF, remineralizasyon özelliklerine sahip etkili bir ajan olarak öne çıkmaktadır. GDF, diş yüzeylerinde metalik gümüş ve gümüş klorür oluşturmak için diş mineralleriyle reaksiyona girer.¹⁸⁰ Bu reaksiyon, diş yüzeyinde gümüş bileşiklerinin birikmesini kolaylaştırır ve diş erozyonuna karşı koruyucu bir tabaka oluşturarak dişi korur. GDF, ayrıca CaF₂ (kalsiyum florür) birikimini teşvik eder ve diş yüzeyinde florapatit kristallerinin oluşumunu destekler. Bu etkiler, diş yüzeyindeki demineralizasyonu azaltarak remineralizasyonu teşvik eder. Ayrıca, GDF'nin MMP'leri inhibe etme özelliği sayesinde, dentin eroziv demineralizasyonunu da azaltabilir.¹⁷⁷

2020 yılında Ainoosah ve ark., GDF'nin eroziv diş aşınmasını önlemedeki etkisini araştırdıkları *in vitro* çalışmalarında, GDF'nin dental erozyonu azalttığını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise GDF uygulamasından sonra mine üzerinde gümüş içeren hidroksiapatit birikintileri gözlemlenmiş ve bu oluşan yapının, GDF'nin diş erozyonunu önleme mekanizmasına katkı sağladığı ifade edilmiştir.¹⁸¹ Bu bulgular, GDF'nin diş yüzeyindeki demineralizasyonu engellemeye ve dişi korumaya yardımcı olduğunu göstermektedir.

Gingivitis Tedavisi

Gingivitis, genellikle bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan ve diş eti dokusunda inflamasyona yol açan bir durumdur. Klinikte, diş eti dokuları ödemli, kızarıklık, hassas ve parlak bir yüzey ile karakterize olup, hafif sondlama sırasında kanama görülebilir.¹⁸²

GDF, diş eti iltihabı, kanama ve plak birikimi gibi dişeti parametreleri üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. GDF'nin, diş çürükleri ve periodontal hastalıklarla ilişkilendirilen oral patojenler olan *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* gibi mikroorganizmaların büyümesini engelleyebilen antibakteriyel özelliklere sahip olduğu rapor edilmiştir.¹⁸³ Bu

özellikler, GDF'nin periodontal hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir yardımcı ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Rams ve ark.³⁴ 2020 yılında yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, GDF'nin, şiddetli periodontitis lezyonlarına yol açan periodontal patojenlere karşı önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. GDF tedavisi ile subgingival biyofilmlerdeki kırmızı ve turuncu kompleks periodontal patojenlerin baskılanması, GDF'nin periodontal enfeksiyonların tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür. Son yıllarda yapılan diğer *in vitro* araştırmalar da GDF'nin periodontal patojenler üzerindeki etkisini incelemiş ve mikrobiyal aktivitede önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁴ 2024 yılında Noureldin ve ark.¹⁸⁵ da yaptıkları çalışmada, GDF ile tedavi sonrası diş eti iltihabı ve plak seviyelerinde azalma gözlemiş ve GDF'nin diş eti sağlığında belirgin bir iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.

Bir klinik çalışmada,¹⁸⁶ GDF'nin hiperplastik diş eti iltihabını tedavi etmek için kullanılabileceği, marjinal diş eti ve papiller inflamasyonu etkili bir şekilde azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca, GDF'nin diş eti iltihabı olan yaşlı yetişkinlerde diş eti sağlığını iyileştirdiğini ve hiçbir olumsuz etki göstermediği farklı bir klinik çalışmada gösterilmiştir.¹⁸⁷

Bununla birlikte, GDF'nin çok düşük konsantrasyonlarda uzun süreli antimikrobiyal etkilere sahip olduğu doğrulansa da, sitotoksitesi ile ilgili endişeler bulunmaktadır.¹⁸⁸ Güncel bir çalışma, GDF'nin *P. gingivalis* ve *A. Actinomycetemcomitans* gibi periodontal patojenlere karşı bakterisidal özellikler gösterdiğini, ancak fibroblastlar üzerinde sitotoksik etkisi olduğunu belirtmiştir.¹⁸⁹ Ayrıca başka bir çalışma, GDF'nin dentine nüfuz ederek pulpa hücrelerine sitotoksik etki gösterdiğini ve diş eti epitel bütünlüğünü bozarak mukozal korozyona neden olduğunu bildirmiştir.¹⁹⁰ Bu bulgular, GDF'nin periodontal dokular üzerindeki antibakteriyel etkilerini kanıtlamakla birlikte, sitotoksik etkileri konusunda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

2.3.10. Sosyal Yardım Hizmetinde Gümüş Diamin Florür Tedavisi

Çocuklarda diş çürüklerinin tedavi edilmemesi, ağrı, enfeksiyon, diş kaybı ve diş yapısının bozulması gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, diş çürükleri sadece ağız sağlığını etkilemekle kalmaz, çocukların beslenmesini, bilişsel gelişimini, genel sağlıklarını ve yaşam kalitelerini de olumsuz yönde etkileyebilir.^{191, 192} Diş çürüklerinin tedavisi pahalıdır ve aileler ile sağlık hizmeti sağlayıcıları üzerinde ciddi bir mali yük yaratmaktadır.¹⁹³ Özellikle sosyoekonomik durumu düşük olan gruplar ve özel sağlık bakımı gereksinimi duyan bireyler, diğer gruplara kıyasla daha yüksek hastalık oranlarına sahiptir. Bu yüzden, çürüklerin önlenmesi ve kontrol altına alınması için yenilikçi, uygun maliyetli ve eşitlikçi yaklaşımlar gerekmektedir.¹⁹⁴

Bu bağlamda, GDF pediatrik, geriatrik ve özel sağlık bakımına ihtiyaç duyan popülasyonlar için etkili bir çözüm sunmaktadır.¹⁹⁵ GDF, basit, invaziv olmayan, ucuz ve karmaşık donanım gerektirmeyen bir tedavi seçeneğidir. Hong Kong ve Moğolistan gibi bölgelerde, okul öncesi dönemdeki çocuklarda erken çocukluk çürüklerini kontrol altına almak amacıyla büyük ölçekli sosyal yardım projeleri kapsamında GDF kullanılmaktadır.¹⁸⁰ Bu tür sosyal yardım hizmetleri, GDF'nin çürük yönetiminde ne kadar etkili bir strateji olabileceğini göstermektedir.¹⁹⁵ Sonuç olarak, GDF, çürüklerin önlenmesi ve tedavi edilmesinde önemli bir araç olarak, özellikle düşük maliyetli ve geniş kapsamlı sağlık hizmetlerinin sağlanması açısından yararlı bir seçenek sunmaktadır.

2.3.11. GDF'nin Klinik Uygulama Prosedürü

GDF'nin etkinliğini artırmak ve tedavi sırasında herhangi bir olumsuz etkiden kaçınmak amacıyla dikkatlice uygulanması gerekmektedir.

GDF uygulaması için önerilen adımlar şu şekildedir:

Dentine Temas Sağlama: GDF'nin dentin ile daha iyi teması için kavitasyondaki debrisler kabaca temizlenmelidir. Bu işlem, GDF'nin etkinliğini artırmaktadır.

Ekskavasyon: GDF uygulamasından önce çürük dentin ekskavasyonu genellikle gerekli değildir. Ancak, estetik kaygılarla siyahlaşan ve duraklayan çürük lezyonları

ekskave edilebilir. Bu, lezyonların görünümünü iyileştirebilir, fakat klinik etkinlik üzerinde belirgin bir etkisi olmayabilir.

Yumuşak Doku Teması: GDF'nin yumuşak dokularla (dudak, diş etleri) temas etmesi durumunda geçici renklenme oluşabilir. Bu nedenle, dudaklara ve cilde koruyucu bir kaplama uygulanması önerilmektedir.

İzolasyon: Pamuk rulolar veya diğer izolasyon yöntemleri kullanılarak tedavi edilecek alanlar izole edilmelidir. Özellikle, beyaz nokta lezyonları bulunan daimi ön dişlerin yanındaki süt dişlerine GDF uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Uygulama Yöntemi: Mikrofirça kullanarak dikkatli bir şekilde GDF uygulanmalıdır. İntraoral ve ekstraoral yumuşak doku maruziyeti için dikkatli uygulama gereklidir. Ayrıca, bir randevuda bir damladan fazla GDF kullanılmamalıdır.

Lezyon Kurutulması: Nazik basınçlı hava akışıyla lezyon kurutulmalıdır.

GDF Uygulaması: Mikro fırça, GDF solüsyonuna batırılarak fazla sıvı plastik kabın kenarına hafifçe vurularak alınır. GDF doğrudan sadece etkilenen diş yüzeyine uygulanmalıdır. Sistemik emilimi en aza indirmek amacıyla fazla GDF, gazlı bez, pamuk rulo veya pamuk pelet ile temizlenmelidir.

Uygulama Süresi: GDF'nin uygulama süresi mümkünse en az bir dakika olmalıdır. Yaşı küçük ve yönetimi zor hastalarda bu süre daha kısa olabilir. Ancak kısa uygulama sürelerinde, çürüğün durgunluğunu değerlendirmek için kontrol randevularında dikkatli gözlem yapılmalıdır.

Kuruma: Solüsyon kuruyana kadar hafif basınçlı hava akışı uygulanır. Ayrıca, uygulama alanı 3 dakika kadar izole olmalıdır.

Sonraki Tedavi: GDF tedavisinden sonra, tedavi edilmemiş diğer dişlerdeki çürüklerin önlenmesi için tüm diş yapısı %5 sodyum florür verniği ile tedavi edilebilir.¹⁹⁶

2.3.12. GDF Uygulamasının Yöntemi, Sıklığı ve Takibi

GDF, diş çürüğü lezyonlarını durdurma etkinliği açısından önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. GDF'nin etkinliği, kavitenin boyutu ve dişin konumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalar, tek bir uygulamada GDF'nin çürük durdurma oranını %47 ile %90 arasında bulmuşlardır.^{85, 146, 197, 198} Özellikle ön dişlerde, çürüklerin durdurulma oranı arka dişlere kıyasla daha yüksek olmuştur.¹⁹⁷

Bu bulgular, GDF tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için takip yapılmasının önemini vurgulamaktadır.^{199, 200} Çürüklerin durdurulup durdurulmadığının belirlenmesi amacıyla, ilk tedaviden 2 ila 4 hafta sonra takibin yapılması önerilmektedir. Takip sırasında, tedavi edilen lezyonların durgun görünüp görünmediği incelenmeli ve eğer lezyonlar hala ilerleme gösteriyorsa, GDF'nin yeniden uygulanması gerekebilir. Lezyonun rengi, sertliği ve ilerleme durumu dikkate alınarak, gerektiğinde kontrol randevularında ek GDF uygulaması yapılabilir. GDF tedavisinden sonra iyileşmeyen lezyonlar restoratif tedaviye tabi tutulabilir. Ayrıca, yapılan bir çalışmada, GDF tedavisinden sonra lezyonlar iyileşmediğinde, iki yılda bir yeniden uygulama yapılmasının, çürük durdurma oranını tek bir uygulamaya kıyasla artırdığı belirtilmiştir.¹⁹⁶

AAPD tarafından yayınlanan klinik politikalara göre, çürük durdurmanın etkin bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla takip yapılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca, çürüklerin durdurulmasını sağlamak veya sürdürmek için GDF'nin yeniden uygulanmasının gerekli olabileceği vurgulanmaktadır.^{83, 196}

2.3.13. GDF Uygulamasında Ebeveyn ve Hasta Memnuniyeti

GDF, diş çürüklerinin tedavisinde etkili bir seçenek olmasına rağmen, tedavinin estetik yan etkisi, özellikle çürük lezyonlarının renklenmesi, hastaların tedaviye yönelik kabul edebilirliğini etkileyen önemli bir endişe kaynağıdır.²⁰¹ Literatürde, ebeveynlerin GDF'ye karşı tutumlarına ilişkin farklı çalışmalar yapılmıştır.

Sabbagh ve ark.²⁰² tarafından yürütülen bir sistematik inceleme, GDF'nin kabul edilebilirliğinin arka dişlerde daha yüksek olduğunu ve işbirliği yapmayan çocuklarda işbirliği yapan çocuklara kıyasla daha fazla kabul edildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, bir diğer çalışmada, ebeveynlerin süt dişlerindeki renklenmeye karşı tutumları incelenmiş ve arka dişlerdeki lezyonların renklenmelerine karşı ebeveynlerin toleransının %67,5 ile ön dişlerdeki lezyonlara (%29,7) kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. GDF uygulaması ile çocuğuna genel anestezi uygulama kararı arasında seçim yapmak zorunda kalan ebeveynlerin, GDF'yi kabul etme oranları arka dişlerde %68,5'e, ön dişlerde ise %60,3'e çıkmıştır. Ayrıca, ebeveynlerin tedaviye olan kabulü, sosyoekonomik durumlarına göre de değişiklik göstermektedir.²⁰³ Sosyoekonomik durumu daha düşük olan ebeveynlerin tedavi sonucundan memnuniyet oranları daha yüksek bulunmuş ve bu durum, GDF'nin erken çocukluk dönemindeki çürüklerin daha yaygın olduğu dezavantajlı topluluklarda daha kabul edilebilir olabileceğini düşündürmüştür.²⁰¹

Magno ve ark.²⁰⁴ tarafından gerçekleştirilen bir sistematik derlemede, çürük lezyonlarının GDF ile tedavisi ile ilgili olarak, hastaların, ebeveynlerin ve hekimlerin estetik algıları, memnuniyetleri ve tedavinin kabul edilebilirliği değerlendirilmiştir. GDF'nin neden olduğu renk değişiklikleri, ebeveynlerin tedaviye onay vermelerini engellememiş ve sonuçtan memnun kaldıkları bildirilmiştir. Bununla birlikte, hekimler, renk değişikliğinin tedavinin kabul edilebilirliği üzerinde olumsuz bir etki yarattığını belirtmişlerdir.

GDF tedavisinin estetik yan etkileri göz önüne alındığında, tedavi öncesinde bilgilendirilmiş onam alınması büyük önem taşımaktadır. Ebeveynlerin, tedavi sonrası vakaların görselleri ile tedavi sürecinin ve olası sonuçların açıklanması, tedavinin kabul edilebilirliğini artırmaktadır.¹⁹⁵ Ayrıca, okul öncesi çocuklara uygulanan GDF tedavisinde ebeveynlerin, dişlerdeki renk değişikliklerini tedavinin etkili olduğuna dair olumlu bir gösterge olarak kabul ettikleri belirtilmiştir.^{145, 202}

Sonuç olarak, GDF'nin olumsuz estetik sonuçlarına rağmen, özellikle diş bakımına erişimin zor olduğu durumlarda, çürüğün durdurulması, ağrı ve enfeksiyonların engellenmesindeki faydaları, ebeveynlerin tedaviye olan kabulünü

artırmaktadır. Bu nedenle, GDF'nin estetik yan etkilerine rağmen, ebeveynler tarafından kabul edilebilirliği artabilmektedir.²⁰⁵

2.3.14. GDF'nin Güvenliği ve Yan Etkileri

GDF, Japonya'da uzun yıllardır kullanılmakta olup, diş tedavisinde terapötik bir ajan olarak kabul edilmektedir.²⁰⁶ GDF, dünya genelinde birçok ülkede bulunmakta olup, Arjantin, Avustralya, Brezilya, Hindistan, Japonya, Tayland ve ABD gibi ülkelerde kendi ürünlerini üretmektedir.¹⁰⁵ GDF'nin başarıları kanıtlanmış olup, literatürde önemli bir komplikasyon rapor edilmemiştir.²⁰⁷ GDF'nin kullanıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, alerjik reaksiyon, toksisite veya pulpal hasar gibi ciddi yan etkileri olmadığı bildirilmiştir. Dişeti reaksiyonları ve ciltte kimyasal yanıklar ise nadir olarak görülmüştür.²⁰⁸ Duangthip ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, okul öncesi çocuklarda GDF tedavisinin olumsuz etkileri araştırılmış ve tüm çalışma süresi boyunca GDF uygulamasına bağlı herhangi bir ciddi yan etki ya da sistemik hastalık tespit edilmemiştir.²⁰¹ Bu bulgular, çocuklarda önemli bir yan etki gözlemlenmediğini bildiren önceki bir çalışmayla da uyumludur.²⁰⁹ Söz konusu çalışmada, dişetinde geçici olarak ağrı, şişlik ve beyazlaşma gibi minör etkiler nadiren rapor edilmiştir. Özetle, GDF uygulaması sonrasında minör yan etkilerin (dişetinde ağrı, şişlik, beyazlaşma vb.) gelişme riski çok düşüktür. %38 GDF'nin oral dokular üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda, GDF uygulamasından sonra marjinal dişetinde hafif ancak kısa süreli irritasyon belirtileri bildirilmiş, ancak pulpal hasar ve şiddetli eriteme dair klinik belirtiler gözlemlenmemiştir. Dişeti dokularına önceden vazelin uygulanması, bu hafif irritasyonun önüne geçebilir. Herpetik ya da ülseratif diş eti iltihabı gibi açık yaraları olan kişilerde ise GDF dikkatli kullanılmalıdır.²¹⁰

Gotjamanos ve ark.²¹¹ tarafından yapılan bir çalışmada, çocukların süt dişlerinde derin çürükleri üzerine GDF uygulandığında olumlu bir pulpal tepki gözlemlenmiş, GDF'nin bol miktarda onarıcı dentin ve geniş bir odontoblast tabakasının oluşumunu tetiklediği belirtilmiştir. Başka bir araştırmada ise, indirekt GDF uygulamasının genellikle pulpada hafif bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu ancak GDF'nin pulpa dokusuyla biyolojik olarak uyumlu olduğu bildirilmiştir.²¹² Bir literatür incelemesinde, GDF'nin profesyonel uygulamasından sonra herhangi bir akut

toksosite veya sistemik olumsuz etki ortaya çıkmadığı ve ex vivo bir deneyde dentin yoluyla diş pulpasına kayda değer miktarda flor geçişi olmadığı belirtilmiştir.²¹⁰

%38'lik GDF, yaklaşık olarak %25 gümüş (253.900 ppm) ve %5 florür (44.800 ppm) içermektedir. Bu yüksek flor konsantrasyonu, özellikle küçük çocuklarda kabul edilebilirlik konusunda bazı şüpheler uyandırmaktadır.^{107, 108, 210} Yapılan araştırmalara göre, %38 GDF'nin her uygulamasında ortalama florür miktarı 0,33 mg'dır.²¹³ Florürün olası toksik dozunun 5 mg/kg olduğu öngörülmüştür. Örneğin, 3 yaşında ve 10 kg ağırlığındaki bir çocuk için en kötü senaryoda, 20 çürük dişe 6,6 mg florür verilmesi söz konusu olabilir ve bu durumda florür dozu 0,66 mg/kg'a kadar çıkmaktadır.²⁰¹ Bu veriler, %38 GDF çözeltisinin topikal uygulamasında florür miktarının, florür toksisitesi riskinin küçük çocuklar için bile çok düşük olduğunu göstermektedir.¹⁰⁶

Ayrıca, %38 GDF solüsyonunun tek seferlik topikal uygulamasının dental florozis riskini minimum düzeyde tuttuğu belirtilmiştir. Güncel bir araştırma, %38 GDF'nin klinik olarak güvenli olduğunu ve "durulama ve tükürme" prosedürü kullanıldığında emilim oranının daha düşük olduğunu ortaya koymuştur.²¹⁴

GDF'nin gümüş içeriği ile ilgili endişelere yanıt olarak ise, düşük düzeyde akut ya da kronik gümüş alımından kaynaklanan kümülatif maruziyetin fizyolojik olarak önemli bir etkisi olmadığı belirtilmiştir.¹⁵³ GDF'nin letal dozu hayvan çalışmalarında oral uygulama ile ortalama 520 mg/kg, subkutan uygulama ile ise 380 mg/kg olarak belirlenmiştir.¹⁵³ Üç dişe uygulanan %38'lik GDF miktarı 7,6 mg olarak bildirilmiş olup, bu da her bir dişe uygulanan gümüş miktarının yaklaşık 0,5 mg olacağı anlamına gelmektedir.²¹³ Dolayısıyla, 20 çürük dişe uygulanan maksimum gümüş miktarı yaklaşık 10 mg olacaktır. 10 kg ağırlığındaki bir çocuğa %38 GDF uygulanması durumunda en yüksek gümüş dozu 10 mg veya 1 mg/kg olacaktır. Subkutan yolla uygulanan ortalama letal doz referans alındığında, bu çocuğun tüm çürük dişlerine GDF uygulanmasının güvenlik sınırı 380 kat daha fazla olacaktır.²⁰¹ Bu nedenle gümüş emilimiyle ilişkili sağlık riskinin çok düşük olduğu bildirilmiştir.²¹⁵

GDF ile ilgili farmakokinetik bir çalışmada ise, üç diş için ölçülen en yüksek doz olan 2,37 mg'ın, 400'den fazla uygulamayı mümkün kıldığı belirtilmiştir.²¹³ GDF için önerilen kullanım sınırı, her klinik ziyareti için haftalık aralıklarla, her 10 kg başına bir damla (25 µL) uygulanmasıdır.¹⁵³

GDF'nin güvenliğiyle ilgili yapılan güncel çalışmalarda, Ellenikiotis ve ark.²¹⁶ tarafından yürütülen araştırma, çocuklarda GDF'nin topikal uygulamasından kaynaklanan toksisite riskinin minimum düzeyde olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, Milgrom ve arkadaşlarının¹⁴⁷ GDF tedavisinin pediatrik hastalarda genellikle güvenli ve etkili olduğu sonucuna varan araştırmasıyla da benzerlik göstermektedir. AAPD, 2023 yılında yayınladığı çocuk diş hekimliğinde GDF kullanımıyla ilgili politikasında, GDF'nin dozaj ve uygulama kriterlerine uygun olarak yetişkinlerde ve çocuklarda güvenli bir şekilde kullanılabileceğini belirtmiştir.⁸³

GDF'nin güvenlik profili ile ilgili yapılan araştırmalar, ürünün uygulama sırasında genellikle ciddi yan etkiler yaratmadığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, GDF'nin ciltle teması, giysilere ya da diğer yüzeylere leke bırakma gibi bazı istenmeyen etkiler doğurabilmektedir. Bu tür durumlar, ürünün doğru şekilde uygulanması ve olası sızıntıların hemen temizlenmesiyle minimize edilebilir. GDF uygulaması sırasında ortaya çıkabilecek geçici yan etkiler de genellikle kısa süreli olup, tedavi sonrasında hızla kaybolmaktadır.

GDF, ciltle temasa geçtiğinde geçici olarak kına ya da dövme benzeri bir lekelenme oluşturur. Ciltte ağrı ya da hasara neden olmayan bu lekelenme, derinin doğal ekfoliyasyonu ile 2-14 gün içinde kaybolur.^{153, 217} Ayrıca, GDF'nin giysilere, masa üstlerine vb. yüzeylere dökülmesi durumunda koyu lekeler neden olduğu bilinmektedir. Bu durumda, dökülme meydana gelirse, yüzeyin derhal su, çamaşır suyu, potasyum iyodür veya çamaşır suyu içeren temizlik ürünleri ile temizlenmesi gerekir.^{7, 218} GDF uygulaması sonrası hastalar tarafından geçici bir metalik tat fark edilebilir, ancak bu durum hızla kaybolur ve hastanın diline bir miktar diş macunu sürülmesiyle önlenir.⁷

2.3.15. GDF'nin Oluşturduğu Renklenmeyi Azaltmaya Yönelik Yaklaşımlar

GDF uygulaması etkili, ekonomik ve invaziv olmayan bir tedavi seçeneği olarak kabul edilirken, ortaya çıkan diş renk değişikliği kullanımını sınırlamakta²⁴ ve GDF'nin en sık bildirilen yan etkilerinden biri haline gelmektedir.^{145, 146} Renklenme genellikle siyah/koyu kahverengidir ve renklenmenin diş çürükleri GDF ile tedavi edildiğinde oluşan gümüş fosfattan (Ag_3PO_4) kaynaklandığı düşünülmektedir. Gümüş fosfat, güneş ışığı altında veya indirgeyici bir maddenin etkisi altında kolayca siyaha dönmektedir.⁹¹ GDF'nin oluşturduğu renklenmenin önüne geçebilmek için farklı materyaller kullanılmıştır.

Potasyum İyodür

GDF'nin çürük lezyonlara uygulandığında gümüş fosfat oluşturduğu ve bu fosfatın güneş ışığı veya indirgen maddelerin etkisiyle kolayca siyaha döndüğü öne sürülmüştür.¹²⁴ Bazı araştırmacılar, GDF topikal uygulamasından sonra potasyum iyodür (KI) kullanılmasını önererek, renklenme etkisini azaltmayı amaçlamışlardır.²¹⁹ GDF uygulamasının hemen ardından potasyum iyodür solüsyonunun kullanılması, kremi beyaz bir gümüş iyodür (AgI) çökeltisi oluşturarak gümüş iyonlarının kullanılabilirliğini azaltır ve böylece diş renklenmesinin derecesini düşürür.^{183, 220}

Potasyum iyodürün, GDF çözeltisinin gümüş iyonlarıyla reaksiyona girerek gümüş iyodür oluşturması yoluyla renk bozulmasını azalttığı bildirilmiştir. Ancak, potasyum iyodürün tek başına kullanıldığında çürük durdurma, duyarsızlaştırma veya restorasyon yapıştırıcı özelliklerini etkilemeden renk bozulmasını önlemedeki başarısı hakkında çelişkili kanıtlar bulunmaktadır.⁷ Bir *in vitro* çalışmada, GDF'nin restorasyonların kenarları etrafındaki sekonder çürükleri durdurmadaki etkinliğinin potasyum iyodür eklenince azaldığı, ayrıca potasyum iyodür kullanımına rağmen hala renk bozulmasının devam ettiği, ancak bu bozulmanın yalnızca GDF ile uygulandığına kıyasla daha az olduğu bulunmuştur.²²¹ Hong Kong'da gerçekleştirilen bir klinik çalışmada,²²² potasyum iyodür kullanılmış olmasına rağmen restorasyonların kenarlarında renklenme devam etmiştir. Zhao ve ark. da çalışmalarında GDF uygulanan dişlerde renklenme tespit etmesine rağmen, potasyum iyodür uygulamasının renklenmenin şiddetini azaltırken, aynı zamanda servikal cam

iyonomer restorasyonlar altında GDF'nin sekonder çürükleri önleme etkinliğini de azalttığını tespit etmişlerdir.²²¹

GDF uygulandıktan sonra potasyum iyodür kullanımı, siyah renklenme derecesini azaltmanın yanı sıra derin çürüklerde faydalı olan antibakteriyel etkisini korumanın bir yolu olarak yakın zamanda önerilmiştir. Bu işlem, potasyum iyodürün serbest gümüş iyonlarıyla reaksiyona girerek kremi beyaz bir madde olan gümüş iyodür üretmesi nedeniyle oluşmaktadır.¹⁹⁶

Alonso ve arkadaşları,²²³ 2024 yılındaki çalışmalarında, GDF'nin minimum ticari konsantrasyonunda bile antibakteriyel etki gösterdiğini, potasyum iyodürün de *S. mutans* bakterisine karşı antibakteriyel etki gösterdiğini, ancak potasyum iyodür eklenmesiyle GDF'nin antibakteriyel kapasitesinin azaldığını belirtmişlerdir. Ayrıca, gümüş partiküllerinin biyofilm oluşturan *S. mutans* bakterilerine tutunması, kök dentini üzerine %38 GDF'nin topikal olarak uygulanmasından sonra bakteriyel hücrelerin ve büyüyen biyofilmlerin renginin solmasına, büyümesinin gecikmesine ve sayılarının azalmasına neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, %3,8 GDF'nin yeterince etkili olduğu ve GDF + Potasyum iyodürün de kök dentin yüzeyinde *S. Mutans* biyofilm oluşumunu engellemede orta düzeyde etkiye sahip olduğu görülmüştür.²²⁴ GDF'nin bu dezavantajının üstesinden gelmek için potasyum iyodür kullanımı denenmiş, ancak ümit verici sonuçlar elde edilememiştir.^{183, 221, 222} Böylece, GDF'nin oluşturduğu renklenmenin azaltılması amacıyla başka ajanların kullanımı gündeme gelmiştir.

Glutasyon

Glutasyon, insan hücrelerinde yaygın olarak bulunan bir indirgeyici madde olup, aynı zamanda metal şelatlayıcı olarak işlev gören bir antioksidandır.²²⁵ Glutasyonun tiyol grubu, metal yüzeylere adsorbe olma konusunda üstün bir eğilime sahiptir.²²⁶ Bu özellik, gümüş parçacıklarının etrafında bir tabaka oluşturarak gümüş iyonlarının salınımını azaltmaya yardımcı olur ve zamanla GDF kaplı dişlerin renk bozulmasını engellemeye önemli ölçüde katkı sağlar.^{227, 228} Bu nedenle, GDF ile ilişkili renk değişikliğini azaltmaya yönelik uygulanan materyallerden biri de glutasyon biyomolekülleridir.²⁴ GDF ile karıştırılan glutasyon, GDF'den kaynaklanan

renklenmeyi azaltabilir ve solüsyon içindeki ve substrat yüzeyindeki gümüşü koruyarak renk bozulmasının önüne geçebilir.²²⁵ GDF kaynaklı diş renk değişikliği üzerine yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede ise, potasyum iyodür ve %20 glutatyon solüsyonlarının, bu sorunu çözmek için mevcut olabilecek seçenekler olduğu sonucuna varılmıştır.²²

Beyazlatma Ajanları

GDF'nin oluşturduğu renklenmenin azaltılması için kullanılan bir diğer materyal olan beyazlatma ajanları, bu bağlamda umut vadeden bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Süt dişlerinde beyazlatma ajanlarının kullanımını değerlendiren, çoğunlukla vaka raporları içeren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.²²⁹⁻²³¹ Hidrojen peroksit (HP) (%30 ve %35), sodyum perborat ve karbamid peroksit (%10, %20, %35) daimi ve süt dişleri için en yaygın kullanılan beyazlatma ajanlarıdır.²³² Karbamid peroksit, hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi beyazlatma ajanları, GDF ile oluşan renklenmelerin giderilmesi için seçenek olarak değerlendirilebilmektedir. Özellikle yüksek konsantrasyonlarda kullanılan hidrojen peroksitin, GDF'nin neden olduğu koyu renklenmeyi gidermede etkili olduğu bildirilmektedir. Hidrojen peroksit, dentine nüfuz edebilen ve oksijen serbest bırakan güçlü bir oksitleyici maddedir. Bu özellik, dentin tübüllerinin içindeki organik ve inorganik bileşiklerin çift bağlarını kırarak lekelerin renginin açılmasına neden olur.²³³

2.3.16. GDF'nin Pediatrik Diş Hekimliğinde Etkinliği ve Kılavuzlar Çerçevesinde Kullanım Önerileri

GDF, diş çürüğü tedavisinde etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir. AAPD, GDF'nin çocuklar, adolesanlar ve özel sağlık ihtiyaçları olan bireylerde kullanımını desteklemektedir.¹⁵

Dernek, özellikle süt dişlerinde kaviteli çürüklerin durdurulmasında %38'lik GDF kullanımının etkili bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmiştir.¹⁹⁶ Ayrıca, AAPD'nin 2023 yılında yayınladığı çocuk diş hekimliği politikalarında, GDF'nin dentin çürüklerini durdurmada florür verniklerinden daha etkili olduğu vurgulanmıştır.⁸³ Bu, GDF'nin klinik etkinliğini gösteren önemli bir bulgudur.

GDF'nin florür tutulumunun yanı sıra, verniklerde, jellerde ve köpüklerde yaygın olarak kullanılan sodyum florür, stannöz florür veya asidüle fosfat florür (APF) ile kıyaslandığında, GDF'nin yaklaşık iki ila üç kat daha fazla florür tuttuğu bildirilmiştir.^{83, 145} Bu özellik, GDF'yi özellikle çürüklerin tedavisinde güçlü bir araç hâline getirmektedir. Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) ise, ilerlemiş kaviteli lezyonlar için %38'lik GDF solüsyonunun, bakıma erişimin sınırlı olduğu veya işbirliği yapmayan hastalar için uygun bir seçenek olduğunu belirtmiştir.²³⁴ ADA, bu tedavinin özellikle genel anestezinin güvenli olmadığı durumlarda etkili olabileceğini ifade etmiştir.²³⁵

Sonuç olarak, GDF'nin hem Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Milenyum Hedefleri hem de ABD Tıp Enstitüsü'nün 21. yüzyıl tıbbi bakım kriterleriyle uyumlu bir florür ajanı olduğu vurgulanmıştır. Bu, GDF'nin küresel sağlık standartlarına uygun ve gelecekte daha yaygın şekilde kullanılabilir bir tedavi seçeneği olarak önemini artırmaktadır.²³⁶

2.4. Remineralize Edici Ajanların Etkinliğinin Kantitatif Değerlendirme Yöntemleri

2.4.1. Konfokal Lazer Tarayıcı Mikroskopu (CLSM)

Konfokal lazer tarayıcı mikroskopu (CLSM), floresanla işaretlenmiş biyolojik örneklerin görüntülenmesinde oldukça kullanışlı bir yöntemdir.²³⁷ 1980'lerin sonlarında geliştirilen bu teknoloji, biyolojik örneklerin mikroskopik düzeyde incelenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. CLSM, numuneyi, numuneye odaklanmış bir lazer ışını ile nokta nokta tarayarak görüntülemektedir. Bu sırada, ilgili odak düzleminin üstünden ve altından gelen istenmeyen floresansı gidermek için genellikle bir iğne deliği veya yarık gibi mekansal filtreler kullanılır. Bu sayede sadece ilgili odak düzleminde gelen ışık, fotodetektöre ulaşır, bu da yüksek çözünürlüklü ve net görüntüler elde edilmesini sağlar.

CLSM'nin gücü, optik kesitler üretme yeteneğine dayanır ve biyolojik örneklerdeki farklı seviyelerdeki yapıları çözümleyebilme kapasitesinden gelir. Bir

optik kesit yığını, kırınım sınırlı mekansal çözünürlük ile üç boyutlu floresan işaretleyici dağılımlarını ortaya çıkarabilmek için birleştirilebilir.²³⁸

1,4 sayısal açıklıklı (NA) bir mercek ile 0,14 μm 'lik teorik yanıl çözünürlük ve 0,23 μm 'lik dikey çözünürlük, CLSM'yi biyolojik numuneler üzerinde detaylı incelemeler yapmak için oldukça güçlü kılar. Bu mikroskop, kalın floresan etiketli canlı örneklerden ince optik kesitleri net bir şekilde görüntüleyebilir ve böylece ayrıntılı biyolojik analizler yapma imkânı sağlar.²³⁹

Son yıllarda CLSM'nin popülerliği, güçlü ancak düşük maliyetli bilgisayar veri işleme ve görüntüleme sistemlerinin gelişmesiyle artmıştır. Ayrıca, lazer ışık kaynaklarının kullanılabilirliği, CLSM'nin yaşam bilimleri ve yarı iletken cihaz teknolojisi gibi farklı alanlarda daha geniş bir kullanım alanı bulmasına yardımcı olmuştur.²⁴⁰

2.4.2. Mikroradyografi

Mikroradyografi, diş sert dokusunun mineral kaybını kantitatif olarak değerlendirmek için kullanılan bir tekniktir ve bu yöntem, diş sert dokusundan iletilen X-ışını radyasyonunun zayıflamasına dayanır. Diş sert doku örnekleri, iletilen X-ışını fotonları ile etkileşime girer ve bu fotonlar, foton sayan X-ışını dedektörleri ya da X-ışınlarına duyarlı fotoğrafik plakalar veya film kullanılarak kaydedilebilir. Bu şekilde kaydedilen veriler, mineral kütlesinin belirlenmesinde kullanılır.

Mineral kaybı, tenuasyon katsayısındaki değişikliklere dayanarak ölçülür. Bu ölçüm, bir alüminyum basamak kama ile kalibre edilen fotoğrafik yoğunluk ölçümleri ile yapılabilir. Fotoğrafik plakaların veya filmin foton sayımlarından ya da gri değerlerinden mineral yoğunluğu hesaplanabilir.²⁴¹⁻²⁴³ Son yıllarda, bu tür ölçümler için mikroskoba bağlı CCD kameralar gibi dijital teknolojiler kullanılarak, daha hassas ve hızlı değerlendirmeler yapılabilmektedir. Bu yöntem, dişlerdeki mineral kaybı gibi mikroskobik düzeydeki değişiklikleri ortaya çıkarabilmek için etkili bir araç sunar.²⁴⁴

2.4.3. Yüzey Mikrosertlik Analizi

Dentin sertlik ölçümleri, genellikle mikro indentasyon teknikleri kullanılarak yapılmaktadır. Bu teknikler arasında en yaygın olarak kullanılanlar, küresel, Knoop veya Vickers indentasyon cihazlarıdır.²⁴⁵ Bu cihazlar, yüzeye uygulanan kuvvetle sertlik ölçümü yapar ve genellikle dörtkenarlı piramit şeklinde elmas uçlarla donatılmıştır. Knoop ve Vickers sertlik ölçüm yöntemleri, diş hekimliği araştırmalarında en çok tercih edilen yüzey sertlik teknikleri arasında yer almaktadır. Bu yöntemler, dentin ve diğer diş dokularının mikrosertlik seviyelerini hassas bir şekilde değerlendirerek, dişlerin dayanıklılığı ve bozulma süreçleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.²⁴⁶

Vickers Sertlik Ölçüm Yöntemi

Vickers sertlik ölçüm yöntemi, kare tabanlı piramit şeklinde bir elmasın, belirli bir yük altında bir malzemenin cilalı yüzeyine bastırılmasıyla gerçekleştirilir. Bu test, diş yapısı gibi kırılgan malzemelerin sertliğini belirlemek için oldukça uygundur. Vickers testi, uygulanan kuvvetin malzeme yüzeyine etkisini değerlendirerek, malzemenin sertlik derecesini ölçer. Özellikle diş hekimliğinde, dişlerin dayanıklılığını ve bozulma potansiyelini incelemek için kullanılır.²⁴⁵

Knoop Sertlik Ölçüm Yöntemi

Knoop sertlik testinde ise, bir piramidin geometrik konfigürasyonunda kesilmiş elmas indentasyon aleti kullanılır, ancak tabanı kare şeklinde değildir. Bu testin izlenimi, ana hatlarıyla eşkenar dörtgen şeklindedir.^{245, 247} Knoop ve Vickers sertlik ölçüm yöntemleri, girinti derinliği açısından farklılıklar göstermektedir; Knoop için uzun köşegenin uzunluğu, Vickers için ise köşegen uzunluğunun yaklaşık 1/7'si kadar bir derinlik ölçülmektedir. Bu farklılık, her iki yöntemle yapılan sertlik ölçümlerinin hassasiyetini ve uygulama alanlarını etkilemektedir. Knoop metodu, daha küçük ve ince girintiler oluşturduğu için daha kırılgan malzemelerin, özellikle diş dokularının sertliğini ölçmede daha kullanışlı olabilir.²⁴⁶

2.4.4. *Elektron Mikroskopları (SEM ve TEM) Kullanılarak Yapılan Analiz ve Enerji Dağılımlı X Işını Spektroskopisi*

Elektron mikroskobu, özellikle mikroskopik analizlerde oldukça güçlü ve yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), mikro yapı morfolojisi ve kimyasal bileşimlerin karakterizasyonu için oldukça etkili bir yöntem olarak bilinir ve dünya çapında farklı bilimsel alanlarda geniş bir kullanım alanına sahiptir.²⁴⁸ SEM, nanometre ile mikrometre ölçeğinde organik ve inorganik malzemeleri analiz etme yeteneğine sahip olup, 300.000 ve hatta 1.000.000 katına kadar yüksek büyütme oranlarına ulaşarak oldukça hassas görüntüler oluşturabilir.²⁴⁹ SEM’de, elektron ışını bir noktaya odaklanarak numuneyi tarar ve her bir konumda numuneden yayılan sinyaller, dedektörler tarafından toplanır. Bu sinyaller, görüntü pikseliyle senkronize edilerek, çok yüksek çözünürlükte ve ayrıntılı bir görüntü oluşturur.²⁵⁰⁻²⁵³

Taramalı elektron mikroskobunun bir diğer türü olan iletim elektron mikroskobu (TEM), elektron ışınlarını numunenin bir bölgesine odaklayarak, numune yoluyla iletilen elektronları mercekle aracılığıyla odaklamaktadır. TEM, SEM’den çok daha yüksek elektron enerjileri kullanarak, malzemenin derinliklerine nüfuz etmesini sağlar. TEM’de kullanılan tipik elektron enerjileri 80 keV ile 300 keV arasında değişir, bu da SEM’e göre çok daha yüksek bir enerjiyi temsil eder. Bu sayede TEM, numunenin daha derin katmanlarına ve atomik yapısına dair daha ayrıntılı bilgiler sağlayabilir.²⁵³⁻²⁵⁵

Elektron mikroskopları ile yapılan analizlerde, X-ışını spektroskopisi önemli bir rol oynamaktadır. Bu teknik, mikron ve nano ölçeğinde kantitatif kimyasal bilgi elde etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Özellikle, enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDS), SEM ile birlikte kullanılarak numunelerin malzeme bileşimi hakkında bilgi sağlar. EDS, kompakt yapısı ve yüksek algılama verimliliği sayesinde yaygın olarak tercih edilir. SEM ve EDS birlikte kullanıldığında, bu teknikler taranan numunelerin kimyasal bileşimi hakkında nitel ve yarı nicel sonuçlar sağlayarak, laboratuvar testleri ile elde edilemeyen bilgileri sunma potansiyeline sahiptir.^{256, 257} Bu

kombinasyon, malzeme bilimi ve biyomühendislik gibi birçok alanda önemli araştırma sonuçlarına yol açmaktadır.²⁴⁹

2.4.5. Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF)

Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF), özellikle erken çürük lezyonlarını uzunlamasına değerlendirmek için geliştirilmiş bir tanı yöntemidir.²⁵⁸ Bu yöntemde, dışın doğal floresansını tetiklemek amacıyla filtrelenmiş mavi-mor ışık kullanılır ve bu ışık, bir ksenon gaz deşarj lambası aracılığıyla sağlanır. Çürükler, ağırlıklı olarak dentin ve mine birleşiminde, ayrıca dentinde bulunan floroforlar tarafından doğal floresans üretir. Bu floresans, çürüklerin bulunduğu bölgelerde farklı şekilde gerçekleşir, çünkü çürük, mine dokusundaki daha yüksek saçılma nedeniyle, floresanlı dentin-mine birleşimi ve alttaki dentine ulaşan uyarım ışığını engeller. Sonuç olarak, çürük lezyonları çevrelerindeki sağlıklı diş dokusuna göre daha koyu görünür.

Çürük lezyonları, çevredeki daha parlak floresanlı alanla karşılaştırıldığında, düşük floresan yoğunluğuna sahip olduğundan, bu farkın ölçülmesi mümkündür. Optik bir yüksek geçişli filtre, yalnızca floresanlı ışığın geçmesini sağlar ve uyarım ışığının engellenmesine yardımcı olur. Görüntüler, bir CCD video kamerası aracılığıyla kaydedilir ve tescilli yazılım kullanılarak, lezyonun koyu floresanlı alanı ile çevresindeki daha parlak floresanlı alan arasındaki floresan yoğunluğu farkı (ΔF %) hesaplanır. Bu sayede, QLF, erken dönem çürüklerin tespiti ve değerlendirilmesinde etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır.²⁴⁴

2.4.6. Optik KoherensTomografi (OCT)

Biyomedikal ve klinik araştırmalarda, Fourier-domain optik koherens tomografisi (FD-OCT) şu anda uygulanan tekniktir. Kaynaktan gelen ışık bir örnek ve bir referans kola ayrılmaktadır. Örnek koldan ve referans aynadan gelen geri yansıyan ışık birbirleriyle etkileşime girmekte ve ortaya çıkan sinyal (spektrum) daha sonra dedektör tarafından kaydedilmektedir.²⁵⁹

OCT ışınının numune boyunca noktadan noktaya taranması 2 boyutlu kesit görüntüleri üretir ve satır satır tarama, 3 boyutlu görüntü yığınlarının oluşturulabileceği bir dizi 2 boyutlu görüntü üretmektedir. OCT, sert ve yumuşak

dokulardaki çeşitli malzeme bileşenlerinin ışığın farklı Emilimi ve saçılmasından görüntülerin oluşturulmasını sağlamaktadır. Görüntü kontrastı, diş-restorasyon arayüzleri, boşluklar, kabarcıklar, malzeme çatlakları veya çürük lezyonlardaki gözenekli alanlar gibi farklı kırılma indeksine ve ışık Emilimine sahip yapıların olduğu alanlarda ortaya çıkmaktadır.²⁶⁰⁻²⁶²

2.4.7. Polarize Işık Mikroskobu

Polarize ışık mikroskobu (PLM), numunelerin analizinde polarize ışığı kullanan bir mikroskopi tekniğidir.²⁶³ Polarize ışık, yayılan elektromanyetik dalganın salınımlı elektrik alanının yönelimiyle tanımlanır ve bu yönelim "polarizasyon durumu" olarak adlandırılır. Numuneden geçen polarize ışık, malzemenin optik özellikleri tarafından değiştirilir, bu da numunede gözlemlenen özelliklerin değişmesine neden olur.^{264, 265}

PLM, çift kırılmalı, diatenuasyonlu ve depolarize edici yapıları görselleştirmek için etkili bir yöntemdir.²⁶⁶ Diş sert dokularını ve çürük sürecinin etkilerini incelerken, polarize ışık mikroskobu diş histolojisinin önemli bir aracıdır. Diş sert yapıları, özellikle hidroksiapatit (HAP) ve kolajen yapılarındaki değişiklikleri görselleştirme konusunda büyük avantaj sağlar çünkü bu yapılar çift kırılmalı özellik gösterir.²⁶⁷ Bu özellik, PLM'nin dişlerin mikro yapısını ve çürük süreçlerini analiz etmek için güçlü bir araç olmasını sağlar.²⁶⁸

2.5. Renk Analiz Sistemleri ve Elektronik Renk Ölçüm Cihazları

2.5.1. Renk Analiz Sistemleri

Dişlerin rengini ölçmek ve sayısal olarak ifade etmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler, dişlerin renklerini daha doğru ve objektif bir şekilde belirlemek için kullanılmaktadır. Geleneksel görsel değerlendirme yöntemlerinin ötesinde, renk analiz sistemleri sayesinde diş hekimleri ve araştırmacılar, daha tutarlı ve tekrar edilebilir sonuçlar elde edebilmektedir. Bu sistemler, renk parametrelerini sayısal olarak ifade ederek, diş estetiği ve tedavi süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır.²⁶⁹

Munsell Renk Sistemi

Munsell, 1905 yılında renk tonunu, renk açıklığını ve kromayı algısal olarak birbirinden bağımsız ve tekdüze boyutlara ayıran ve bu renkleri üç boyutlu bir uzayda sistematik bir şekilde gösteren bir renk modelini tanımlamıştır.^{270,271} Bu sistemde renk uzayı, renk açıklığı (Munsell değeri) ve doygunluk (Munsell kroması) gibi algısal niteliklerin doğrusal koordinatlar olarak ifade edildiği bir silindirik yapı olarak tasvir edilmiştir. Üçüncü boyut olan Munsell tonu ise kutupsal koordinatlarla temsil edilmektedir.²⁷²

Renk tonu, kırmızı, yeşil, mavi, sarı gibi ana renkleri birbirinden ayıran bir nitelik olarak tanımlanır. Munsell, bu temel renkleri kırmızı, sarı, yeşil, mavi ve mor olarak sınıflandırmış ve bu renkler arasında sürekli bir geçiş sağlanabilmesi için karıştırılabilecek şekilde düzenlenmiştir. Bir rengin nötr bir renkten ne kadar uzaklaştığını belirten bu ayrılma derecesi "kroma" olarak adlandırılmakta; düşük kroma, zayıf renkler olarak tanımlanırken, yüksek kroma güçlü ya da canlı renkler olarak kabul edilmektedir.²⁶⁹

CIE ve CIE L*a*b* Renk Sistemleri

CIE L*a*b* renk sıralama sistemi, 1931 yılında Uluslararası Aydınlatma Komisyonu (CIE, International Commission on Illumination) tarafından, renklerin görsel olarak belirlenmesi amacıyla önerilen bir sistemdir.^{273, 274} Bu sistem, renk araştırmalarında yaygın bir şekilde kullanılmakta olup, ışık kaynakları ve gözlemcilerin renk algılamaları üzerinde standardizasyon sağlamaya dayanmaktadır.^{145, 240}

CIE renk uzaylarının temelini, XYZ tristimulus değerleri (üç uyartılı renk değeri) ve bu değerlere dayalı olarak oluşturulan Yxy renk uzayı oluşturmaktadır. XYZ tristimulus değerleri, gözün üç ana renk (kırmızı, yeşil ve mavi) için reseptörlere sahip olduğunu ve tüm renklerin bu üç ana rengin karışımları olarak algılandığını belirten renk görme teorisine dayanmaktadır.²⁷⁵ Bu değerler, Standart Gözlemci renk eşleştirme fonksiyonları kullanılarak hesaplanmaktadır.²⁷⁰

L*a*b* renk uzayı (aynı zamanda CIELAB olarak da bilinir), günümüzde nesne rengini ölçmek için en popüler renk uzaylarından biridir ve çok çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. CIELAB renk uzayında renkler, üç koordinat kullanılarak tanımlanır: L*, a* ve b*. Burada L*, parlaklık (aydınlık-karanlık ölçeği) değerini belirtirken; a*, kırmızı-yeşil eksenindeki tonu, b* ise sarı-mavi eksenindeki tonu temsil eder.²⁷⁶ Bu diyagramda, a* ve b* renk yönlerini gösterir: +a*, kırmızı yönünü, -a*, yeşil yönünü, +b*, sarı yönünü ve -b*, mavi yönünü belirtir. Merkez, akromatiktir (renksiz), a* ve b* değerleri arttıkça ve bu değerler merkezden uzaklaştıkça, rengin doygunluğu artar.

L*a*b* renk uzayında, renk farkı tek bir sayısal değerle ifade edilebilir; bu değer ΔE (Delta E) veya ΔE_{ab^*} olarak adlandırılır ve iki örnek arasındaki renk farkını belirtir.²⁷⁷ Ancak ΔE_{ab^*} , renklerin ne şekilde farklı olduğunu göstermez. ΔE_{ab^*} , aşağıdaki denklemle tanımlanır:

$$\Delta E_{ab^*} = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

CIE L*a*b* renk farkı, diş hekimliğinde renk araştırmalarında hala en yaygın kullanılan ölçütlerden biridir.²⁶⁹

2.5.2. Elektronik Renk Ölçüm Cihazları

Klinik kullanım için bir dizi elektronik renk eşleştirme cihazı mevcuttur.^{215, 225, 318} Bu cihazlar, renk ölçümleri yapmak amacıyla spektrofotometreler, kolorimetreler, dijital renk analizörleri veya bu araçların kombinasyonlarından oluşan sistemler olarak sınıflandırılabilir.²⁷⁷

Spektrofotometre

Spektrofotometreler, diş hekimliğinde genel renk uyumu ve renk eşleştirmesi için en doğru ve en kullanışlı araçlar arasında yer almaktadır.²⁷⁸ Görünür ışık spektrumu boyunca, 1–25 nm aralıklarla bir nesneden yansıyan ışık enerjisinin miktarını ölçmektedirler.^{279, 280} Spektrofotometreler, optik radyasyon kaynağı, ışığı dağıtma aracı, ölçüm için bir optik sistem, bir dedektör ve elde edilen ışığı analiz edilebilecek bir sinyale dönüştürme aracı içermektedir. Bu cihazlardan elde edilen veriler, işlenerek diş hekimliği profesyonelleri için faydalı bir forma

dönüştürülmelidir. Spektrofotometrelerin ölçümleri genellikle dış renk kılavuzlarına göre ayarlanmakta ve renk sekmesi eşdeğerine dönüştürülmektedir.²⁸¹

Spektrofotometreler, spektrum boyunca ölçümleri kaydederken, standart bir ışık kaynağına sahip olup, numuneden yansıyan ışık ile kalibre edilmiş bir çalışma standardından yansıyan ışık arasındaki oranı ölçmektedir. Işık kaynağının kullanımı, ortam ışığının yetersiz olduğu durumlarda bile ölçümlerin standartlaştırılmasını sağlar. Okuma sonuçları, spektrum olarak elde edilebilmekte ve çeşitli renk ölçüm sistemlerine dönüştürülebilmektedir. Çoğu spektrofotometre, çapı 2–25 mm arasında değişen daire şeklinde sabit bir görüş alanına sahip olup, numune ile doğrudan temas edecek şekilde yerleştirilir.²⁷²

Bir spektrofotometre, bir numunenin spektral yansımaları veya geçirgenlik eğrisini ölçerek çalışmaktadır. Bu cihazlar, yüzey renginin ölçülmesinde oldukça faydalıdır. Bir prizma, spektrofotometredeki tungsten filaman ampulünden gelen beyaz ışığı, 5 ila 20 nm arasındaki dalga boyu bantlarına dağıtır.²⁸² Numuneden yansıyan ışık miktarı, görünür spektrumdaki her dalga boyu için ölçülmektedir. Ayrıca, spektrofotometreler uzun bir çalışma ömrüne sahip olup, nesne metamerizminden etkilenmemektedirler.^{282, 283}

Kolorimetre

Kolorimetreler, tristimulus değerlerini ölçmekte ve görünür spektrumun kırmızı, yeşil ve mavi bölgelerindeki ışığı filtrelemektedir. Bununla birlikte, kolorimetreler spektral yansımaları kaydetmez ve spektrofotometrelerden daha az doğru sonuçlar verebilir.²⁷⁷

Kolorimetreler, ışık kaynağının bir dizi filtreden geçmesinin ardından, bir numunenin ışık yansımalarından renk tristimulus değerlerini ölçmektedir.²⁸² Bu cihazlar, numuneler arasındaki renk farklarını belirlemede faydalı olup, tristimulus değerlerini CIE, aydınlatıcı ve gözlemci koşullarına göre ölçmektedir. Kolorimetrelerde, numuneye ulaşan ışığı kontrol etmek için fotodiyot filtreleri kullanılır ve numuneden yansıyan ışık daha sonra bir sensör tarafından ölçülür. Kolorimetrelerin kullanımı spektrofotometrelere kıyasla daha kolaydır ve daha düşük

maliyetlidir; ancak, filtrelerin zamanla eskimesi nedeniyle tekrarlanabilirlikteki zayıflıklar ve nesne metamerizminden etkilenme, doğruluk açısından bir zorluk teşkil etmektedir.²⁸³

Dijital Kameralar ve Görüntüleme Sistemleri

Dijital kameralar, elektronik renk tonlarını kaydetmeye yönelik temel bir yaklaşımı temsil etmekte olup, yine de insan gözüyle belirli bir düzeyde öznel renk tonu seçimi yapılmasını gerektirmektedir.²⁸⁴ Bu verileri, yararlı diş rengi bilgilerine dönüştürebilmek için çeşitli yöntemler ve teknikler kullanılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü dijital görüntüler, çeşitli yazılım sistemleri aracılığıyla elde edilmekte ve bu görüntülerdeki tüm diş tonları, bilinen referans tonlarıyla karşılaştırılmaktadır.²⁸⁵

Dijital görüntüleme sistemleri, diş renginin belirlenmesinde giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu sistemlerin hassasiyeti ve doğruluğu, kameranın kalitesi ve görüntü işleme yöntemlerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bazı çalışmalar, dijital kameraların uygun kalibrasyon protokolleriyle birleştirildiğinde diş ve dişeti renginin belirlenmesi için güvenilir araçlar olabileceğini bildirmiştir.²⁸⁶⁻²⁸⁸

2.6. Yapay Çürük Modelleri

2.6.1. İn Vitro Modeller

In vitro demineralizasyon modelleri, araştırmacıların dişlerden mineral kaybı ile ilişkili temel süreçleri seçici bir şekilde incelemelerine olanak tanımaktadır.²

Asit Tamponlarının Kullanıldığı İn Vitro Demineralizasyon Modelleri

Asit tamponlarının kullanıldığı *in vitro* demineralizasyon, asitlerin kullanıldığı yapay çürük modellerinin en basit şeklidir. Bu tür modellerde, asitleştirilmiş jelatin jel veya kalsiyum ve fosfat içeren asit tamponları kullanılmaktadır.^{64, 289} Pencereci veya ince kesitli mine veya diş kökleri, asit tamponuna günlerce ya da on beş aya kadar daldırılmakta ve ideal olarak, doğal lezyonlara benzer histolojik özelliklere sahip yüzey altı lezyonları oluşturulmaktadır.⁶⁴

Asidojenik Bakteri Ürünleri ile Hazırlanan İn Vitro Demineralizasyon Modelleri

Asidojenik bakteri ürünleri ile hazırlanan *in vitro* demineralizasyon modellerinde, mine veya kök örneği ağızdaki plak oluşumuna benzer şekilde fermente olan ve organik asitler üreten *Mutans* gibi bakteriler içeren bir ortama daldırılmaktadır. İnkübasyon sürecinden önce, termal döngü uygulanabilir.²⁹⁰ Genel olarak, kalsiyum, fosfat ve florür seviyeleri bilinmemekte ve kontrolsüzdür; pH seviyeleri ise düşmeye devam etmektedir. Remineralizasyonu teşvik etmek için bir durulama aşaması bulunmamaktadır ve reaksiyon ürünleri birikmektedir. Antibakteriyel madde salan diş malzemelerinin etkinliğini test etmek amacıyla bir bakteri modeli kullanılması gerekmektedir. Bu bağlamda, demineralizasyonun inhibisyonu yoluyla dolaylı tespit yapmaya çalışmak yerine, antibakteriyel etkinin doğrudan değerlendirildiği bir deney tasarlamak daha uygun olabilir. Ayrıca, farklı suşların ve bakteri türlerinin etkileri dikkate alınmalıdır.⁶⁴

Ph Döngüsü Kullanılan Çalışma Modelleri

Ph siklus modeli, ilk kez 1982 yılında Cate ve Duijsters tarafından kullanılmıştır.²⁹¹ Model, pH nötr bir ortamın asidik zorluklarla periyodik olarak kesintiye uğradığı bir şemaya dayanmaktadır. Bu model, şekerlerin metabolize edilmesiyle ağızda meydana gelen pH değişikliklerini taklit etmeyi ve *in vivo* koşullarda çürük lezyonu oluşumunu simüle etmeyi amaçlamaktadır. pH-siklus modelinin önemli bir avantajı, çürük oluşumunda yer alan mineral kaybı ve kazancının dinamiklerini taklit edebilmesidir. Bu kombinasyon deneyleri, çürük gelişimi ile ilişkili süreçleri daha iyi anlamak amacıyla tasarlanmıştır.²⁹²

2.6.2. İn Vivo Modeller

Canlı organizmalar üzerinde yapılan çalışmalar, bir müdahalenin ağız boşluğundaki diş çürükleri üzerindeki genel etkilerini değerlendirmeye olanak tanır.²⁹³ Birçok çürük deneyi sıçanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir ve dikkatlice yürütülen sıçan çürük çalışmaları, florür ürünleri kullanılarak yapılan insan çalışmalarının sonuçlarıyla yüksek bir korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır.^{294, 295} Ancak, hayvan çalışmalarının pahalı ve zaman alıcı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, ürünlerin

diğer modellerle laboratuvar taramasından önce neyin test edileceğine karar verilmesi önemlidir. Sıçanlarda yapılan diş malzemeleri çalışmalarının bir sorunu, ağız ve dişlerin boyutlarının küçük olmasıdır. Ayrıca, sıçanların tükürüğü insanlarınkinden farklıdır ve dinamikler de farklılık gösterdiğinden, bu tür çalışmaların sonuçları dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.⁶⁴

2.6.3. *İn Situ Modeller*

In situ çalışmalar, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar arasındaki avantajlar ve dezavantajlar arasında bir denge kurmak amacıyla önerilmektedir. Bazı *in situ* çalışmalar, doğal ortamı ve *in vivo* diş çürüğü oluşum sürecini yakından taklit etmektedir. *İn situ* araştırmalar, diş çürüklerini tam olarak meydana geldikleri yerde inceleyerek, diş ekosisteminin fiziksel ve kimyasal özellikleri hakkında temel bilgiler sunmaktadır. Bu tür çalışmalar, genellikle insan veya hayvan diş substratı, karyojenik diş biyofilmi, düzenli karbonhidrat zorlukları ve çürük oluşum sürecine dayalı olarak geçerli reaksiyon süresi ile uyumlu deneysel tasarım olmak üzere dört ana öğeye sahiptir.²⁹⁶

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma gümüş diamin florür (GDF) ile ilişkili renklenmeyi azaltmaya yönelik farklı yaklaşımların materyalin remineralizasyon kapasitesi üzerindeki etkisini karşılaştırmalı olarak incelemek ve GDF ile kombine edilen bu ajanların renklenmenin azaltılması üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla *in vitro* koşullarda gerçekleştirildi. Araştırmanın gerçekleştirilebilmesi için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 27.06.2024 tarih ve 0001 karar numaralı etik kurul onayı alındı (Ek-1).

Tez çalışması İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı bünyesinde gerçekleştirildi. *In vitro* olarak gerçekleştirilen çalışmada çekilmiş çürüksüz süt molar dişler kullanıldı. Çalışmada kullanılan dişlerin kronlarının köklerden ayrılması ve dentin kesiti örneklerinin hazırlanması için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarında bulunan su soğutmalı kesme cihazı (Isomet-Buehler, Düsseldorf, Almanya) kullanıldı.

Dişlerin dentin yüzeylerinde düz ve pürüzsüz çalışma alanları hazırlamak amacıyla İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Numune Hazırlama ve Metalografi Laboratuvarında bulunan zımparalama ve parlatma cihazı (Mikrotest, Micropol-20T, Ankara, Türkiye) kullanıldı.

Çalışma metodolojisine uygun olarak hazırlanan dişlerin dentin yüzeylerinde yapay çürük oluşturmak için kullanılan demineralizasyon solüsyonu, ağız içi pH değişikliklerini taklit etmek amacıyla kullanılan demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümünde Organik Polimerik ve Kompozit Malzemeler Laboratuvarında hazırlandı.

Dentin kesitlerinin renk ölçümlerinin yapılabilmesi için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarında bulunan spektrofotometre cihazı (VITA Easy Shade, VITA Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) kullanıldı.

Çalışma metodolojisine göre ilgili basamaklar dahilinde gerçekleştirilen dentin örneklerinin yüzey mikrosertlik ölçümleri, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi Metalografi Laboratuvarında yer alan mikrosertlik cihazı (Highwood Hardness Testers-HWMMT X3B, Tts Unlimited. Inc, Japonya) ile yapıldı.

Uygulanan materyallerin lezyon derinliği ve floresans değerleri ölçümleri Orta Doğu Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında bulunan Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop (Zeiss LSM 510, Carl Zeiss, Göttingen, Almanya) ile incelendi.

3.1. Gereç

3.1.1. Gümüş Diamin Florürle İlişkili Renklenmeyi Azaltmada Kullanılan Materyaller

Çalışmada renklenmeyi azaltmak amacıyla kullanılan materyallerin uygulama prosedürleri, kimyasal içerikleri, üretici firmaları, LOT numaraları Tablo 2’de ve Resim 1-4’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan materyallerin içerik, üretici firma bilgileri ve uygulama teknikleri

Materyal	Üretici Firma	İçerik	Uygulama Tekniği
	LOT Numarası		
Gümüş Diamin Florür	Riva Star, SDI Dental Ltd., Avustralya 1225449	Su, gümüş diamin florür, amonyak, sodyum florür	Diş yüzeyine mikropipet ile gümüş diamin florür solüsyonu uygulanarak mikro fırça ile 3 dakika boyunca dairesel hareketlerle uygulama yapılır ve 10 saniye hava ile kurutulur.
Potasyum İyodür	Riva Star, SDI Dental Ltd., Avustralya 1225449	%58,3 Potasyum iyodür, su	Diş yüzeyine mikropipet ile potasyum iyodür solüsyonu uygulanır, 1 dakika mikro fırça ile yayılır ve 10 sn hava ile kurutulur.
Hidrojen Peroksit	Opalescence Boost, Ultradent Products, South Jordan, Utah, ABD BZFW9	%40 Hidrojen peroksit, fosforik asit, sodyum hidroksit, su, karbomer, pirofosfat, potasyum nitrat, florür, aroma	Diş yüzeyine 1 mm kalınlıkta uygulanır ve 20 dk beklenir. Ardından distile su ile yıkanır ve 10 sn hava ile kurutulur.
Glutasyon	AFG Bioscience, Northbrook, ABD 294436	İndirgenmiş glutasyon	Ağırlıkça %20 oranında glutasyon, gümüş diamin florür ile karıştırılarak mikropipetle diş yüzeyine uygulanır, 3 dk mikrofırça ile dairesel hareketlerle yayılır ve 10 sn hava ile kurutulur.



Resim 1. Gümüş Diamin Florür Solüsyonu (SDI Riva Star-Step 1, SDI Dental Ltd. Avusturalya)



Resim 2. Potasyum İyodür Solüsyonu (SDI Riva Star-Step 2, SDI Dental Ltd. Avusturalya)



Resim 3. Hidrojen Peroksit (Opalescence Boost, Ultradent, ABD)



Resim 4. Glutatyon (AFG Bioscience, Northbrook, ABD)

3.1.2. Deney Sürecinde Kullanılan Solüsyonlar

Dentin yüzeylerinde çürük oluşturmak ve ağız ortamındaki pH değişikliklerini taklit etmek amacıyla demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları hazırlandı. Dentin çürüğü oluşturulmasında ve pH siklusu aşamalarında aynı kimyasal formüle sahip demineralizasyon solüsyonu kullanıldı. Remineralizasyon solüsyonu ise yalnızca pH siklusunda kullanıldı. Solüsyonlar günlük olarak hazırlandı ve her bir solüsyonun taze olmasına özen gösterildi.

Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının hazırlanması

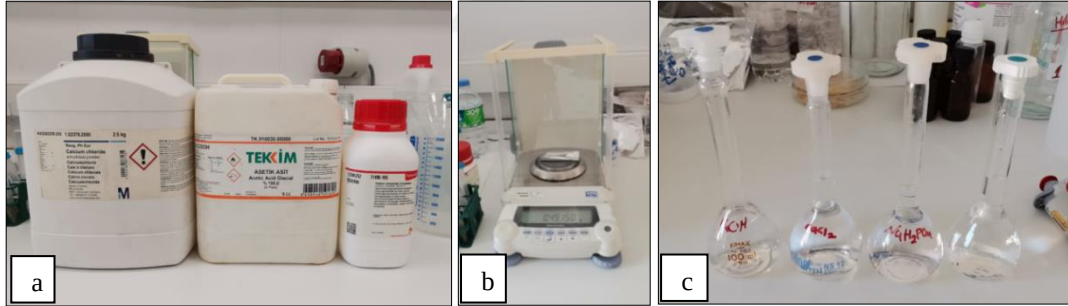
Çalışmada kullanılan demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları ten Cate ve Dujsters'in²⁹¹ formülüne göre hazırlandı. Demineralizasyon solüsyonu için 1 litre cam şişeye 2,2 mM kalsiyum klorür (CaCl_2), 2,2 mM monosodyum fosfat (NaH_2PO_4), 0,05 M asetik asit (CH_3COOH) ve 1 M potasyum hidroksit (KOH) eklenerek solüsyonun pH'ı 4,4 olacak şekilde ayarlandı. Remineralizasyon solüsyonu için ise 1 litre cam şişeye 1,5 mM kalsiyum klorür (CaCl_2), 0,9 mM monosodyum fosfat (NaH_2PO_4), 0,15 mM potasyum klorür (KCl) ve 1 M potasyum hidroksit (KOH) eklenerek solüsyonun pH'ı 7 olacak şekilde ayarlandı. Hazırlanan solüsyonların içeriği ve kullanılan materyallerin miktarları Tablo 3 ve 4'te gösterilmektedir. Solüsyonlarda kullanılacak materyallerin miktarları hassas terazi (PS 1000.R2, Radwag, Radom, Polonya) kullanılarak tartıldı (Resim 5-8). Ardından demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının bileşenlerinin homojen bir şekilde karıştırılması için dijital ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (Isolab, İstanbul, Türkiye) kullanıldı (Resim 6b).

Tablo 3. Çalışmada kullanılan demineralizasyon solüsyonunun bileşenleri ve miktarları

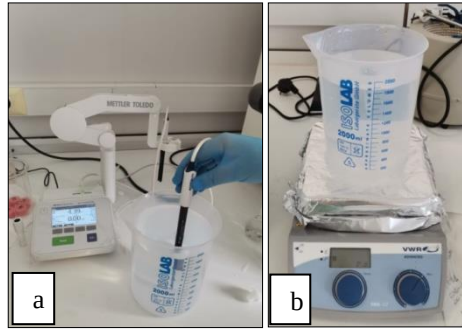
Bileşenler	Miktar
Kalsiyum klorür (CaCl_2)	2,2 mM
Monosodyum fosfat (NaH_2PO_4)	2,2 mM
Asetik asit (CH_3COOH)	0,05 M
Potasyum hidroksit (KOH)	1 M
pH: 4,4	

Tablo 4. Çalışmada kullanılan remineralizasyon solüsyonunun bileşenleri ve miktarları

Bileşenler	Miktar
Kalsiyum klorür (CaCl_2)	1,5 mM
Monosodyum fosfat (NaH_2PO_4)	0,9 mM
Potasyum klorür (KCl)	0,15 mM
Potasyum hidroksit (KOH)	1 M
pH: 7	



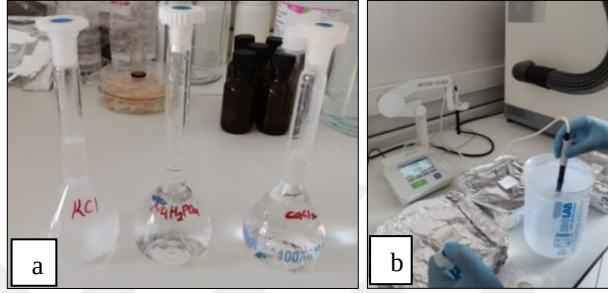
Resim 5. a) Demineralizasyon ajanları b) Hassas terazi ile demineralizasyon solüsyonunun bileşenlerinin ölçümü c) Demineralizasyon solüsyonlarının hazırlanması



Resim 6. a) Demineralizasyon solüsyonunun pH'nın ayarlanması b) Dijital ısıtıcılı manyetik karıştırıcıda karıştırılması



Resim 7. a) Remineralizasyon ajanları b) Hassas terazi ile remineralizasyon solüsyonunun bileşenlerinin ölçümü



Resim 8. a) Remineralizasyon solüsyonunun hazırlanması b) Remineralizasyon solüsyonunun pH'ının ayarlanması

3.1.3. Remineralizasyon ve Renklenme Üzerine Etkilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeler

Materyallerin renklenmeyi azaltmaları ve remineralizasyona etkilerinin değerlendirilmesine ait basamaklarda kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler Tablo 5 ve Resim 9-18'de gösterilmektedir.

Tablo 5. Çalışmada kullanılan cihazlar ve sarf malzemeler

Cihazlar ve Sarf Malzemeler	Kullanım Amacı	Üretici
Zımparalama ve parlatma cihazı	Süt molar dişlerden elde edilen dentin yüzeylerini pürüzsüz hale getirmek amacıyla kullanıldı.	Mikrotest, Micropol-20T, Ankara, Türkiye
Stereomikroskop	Temin edilen süt molar dişlerde çatlak, çürük ve kırık varlığının tespiti amacıyla kullanıldı.	Olympus SZ61, Olympus Optical Co, Tokyo, Japonya
Etüv	Deney sürecinde vücut sıcaklığını taklit etmek amacıyla kullanıldı.	Memmert UN 55, Schwabach, Almanya
Mikropipet	Deney sürecinde renklenmeyi azaltan materyallerin her bir örneğe eşit miktarda uygulanması için kullanıldı.	Vitlab GmbH, Grossostheim, Almanya
pH metre	Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının pH'larını ayarlamak için kullanıldı.	Mettler- Toledo Instruments Co., Ltd, Shanghai, Çin
Sonikatör	GDF ve glutatyonun homojen olarak karıştırılması için kullanıldı.	Wise Clean Ultrasonic Cleaner, Daihan Scientefic Co., Ltd. Sungbuk-Gu, Kore
Elmas Separe	Su soğutmalı kesme cihazında dentin kesitlerinin elde edilmesinde kullanıldı.	Metkon Microcut 201, Metkon A.Ş., Bursa, Türkiye
Su Soğutmalı Kesme Cihazı	Süt molar dişlerin kronlarının kökten ayrılması, 2mm'lik dentin kesitlerinin elde edilmesi ve prosedürlerin tamamlanmasının ardından 1mm'lik dentin kesitlerinin elde edilmesinde kullanıldı.	Isomet-Buehler, Düsseldorf, Almanya
Spektrofotometre	Dentin yüzeyinde renk ölçümü için kullanıldı.	VITA Easy Shade, VITA Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya
Mikrosertlik Cihazı	Dentin yüzey mikrosertlik ölçümü için kullanıldı.	Highwood Hardness Testers-HWMMT-X3B,Tts,Unlimited. Inc, Tokyo, Japonya
Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop	Dentin yüzeyinde lezyon derinliği ve floresans analizi yapmak için kullanıldı.	Zeiss LSM 510, Carl Zeiss, Göttingen, Almanya



Resim 9. Zımparalama ve parlatma cihazı (Mikrotest, Micropol- 20T, Ankara)



Resim 10. Stereomikroskop (Olympus SZ61, Olympus Optical Co, Tokyo, Japonya)



Resim 11. Etüv (JSOF-100, JSR, Gongju-City, Kore)



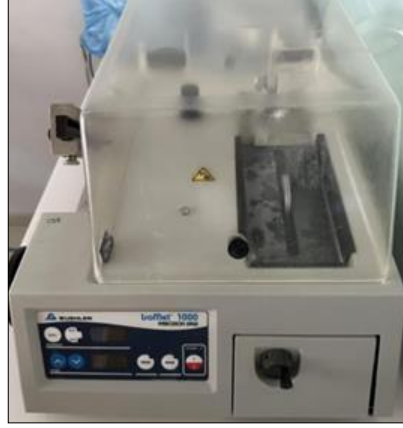
Resim 12. Mikropipet (VITLAB GmbH, Grossostheim, Almanya)



Resim 13. pH metre (Mettler-Toledo Instruments Co., Ltd, Shanghai, Çin)



Resim 14. Sonikatör (Wise Clean Ultrasonic Cleaner, Daihan Sciencetific Co., Ltd. Sungbuk-Gu, Kore)



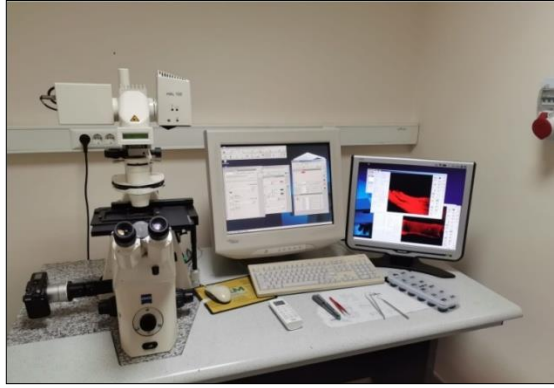
Resim 15. Su Soğutmalı Kesme Cihazı (Isomet-Buehler, Düsseldorf, Almanya)



Resim 16. Spektrofotometre (VITA Easy Shade, VITA Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya)



Resim 17. Mikrosertlik Cihazı (Highwood Hardness Testers-HWMMT-X3B, Tts, Unlimited.Inc, Tokyo, Japonya)



Resim 18. Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop (Zeiss LSM 510, Carl Zeiss, Göttingen, Almanya)

3.2. Yöntem

3.2.1. Dişlerin Seçilmesi ve Dentin Kesitlerinin Hazırlanması

In vitro koşullarda gerçekleştirilen bu çalışmada, çürüksüz çekilmiş süt molar dişler kullanıldı. Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacı ile GPower (G*Power Ver. 3.1.9.2, Almanya) paket programı kullanıldı. Daha önce yapılan benzer bir çalışmanın²⁹⁷ bulguları referans alınarak, %90 güç, $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyi ve $f=0,20$ etki büyüklüğü kabul edildi. Bu parametrelere göre her alt grupta 20 adet diş olacak şekilde toplam 120 süt dişinin araştırmaya dahil edilmesine karar verildi.

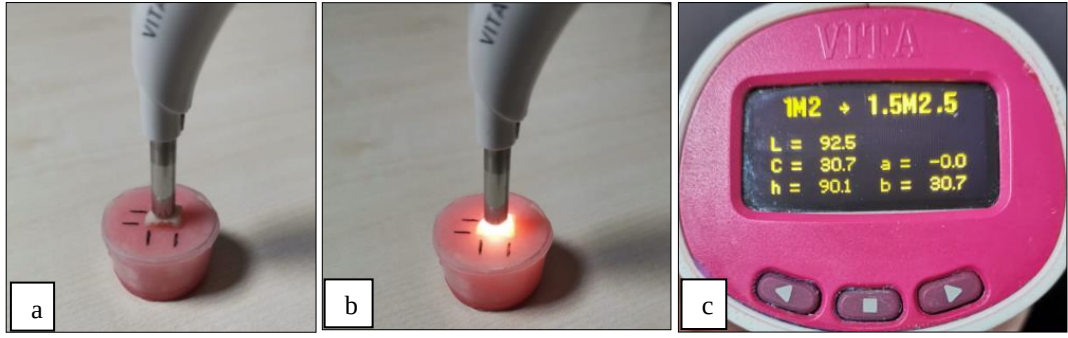
Dişler deney sürecine başlamadan en fazla 1 aylık zaman içerisinde temin edildi. Temin edilen süt dişleri 4°C'de %0,1 timol solüsyonunda (pH:7) saklandı. Dişlerin üzerindeki yumuşak ve sert doku artıkları mekanik olarak uzaklaştırıldı ve flor içermeyen pomza ile fırça kullanılarak temizlendi. Pomza ve eklenti artıklarının uzaklaştırılması için her bir dişe en az 15 saniye hava su spreyi uygulandı. Çalışmaya alınan süt dişi kronları, su soğutması altında çift taraflı kesim yapabilen 0,3 mm kalınlığında elmas separe (Metkon Microcut 201, Metkon A.Ş., Bursa, Türkiye) kullanılarak köklerinden ayrıldı ve toplam 120 kron çalışmaya hazır hale getirildi. Elde edilen kronlardan, su soğutması altında elmas separe ile oklüzoservikal ve meziodistal yönde, bukkal yüzeyden 2 mm'lik kesitler alınarak düz dentin yüzeyleri elde edildi.

Deney boyunca standart çalışma koşullarının sağlanabilmesi için dairesel formda plastik şablonlar hazırlandı. Kendiliğinden sertleşen soğuk akrilik rezin (İntegra, Birleşik Grup Dental Malz. İnş. San. Ve Tic Ltd. Şti, Ankara, Türkiye) üretici

firma talimatları doğrultusunda, 10 gr toz ve 5 gr likit olacak şekilde, 1 dk boyunca cam bir kaptaki karıştırılarak hazırlandı. Süt molar dişler, dentin yüzeyleri açıkta kalacak şekilde plastik kalıplardaki akrilik rezine gömüldü.

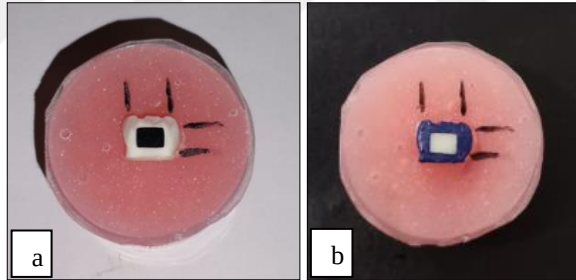
Dentin yüzeyleri su soğutması altında sırasıyla 600, 1200, 1500 ve 2000 grit su zımparaları kullanılarak zımpara makinesi (Mikrotest, Micropol- 20T, Ankara, Türkiye) ile 30 sn boyunca zımparalandı. İncelenen yüzeylerde istenilen pürüzsüzlük elde edilene kadar zımparalama işlemine devam edildi. İşlemi takiben stereomikroskop (Olympus SZ61, Olympus Optical Co, Tokyo, Japan) kullanılarak dentin yüzeyleri kontrol edildi ve çatlak, kırık vb. oluşum gözlenen dişler çalışmaya dahil edilmedi. Deneye başlanmadan önce akrilik yüzeyine gömülen süt molar dişlerin dentin yüzeylerinde dijital kumpas yardımıyla 3x4 mm²'lik çalışma alanları belirlendi ve dentin yüzeylerinde çalışma prosedürüne en uygun alan akrilik blok üzerinde işaretlenerek belirlendi.

Renk algısının görsel analizle öznel yorumlamaya yatkın olması ve farklı gözlemcilere göre değişmesi nedeniyle dentin renklenmesinin değerlendirilmesinde dijital spektrofotometre kullanıldı. Örneklerin renk ölçümleri, spektrofotometre cihazı (VITA Easy Shade, VITA Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Renkölçer üretici firmanın talimatları doğrultusunda renk analizinden önce kalibre edildi. Her örneğin işaretli alanları dikkate alınarak merkezinden yapılan ölçümler CIELab renk sistemi kullanılarak kaydedildi (Resim 19). Her örnek için üç kez tekrarlanan ölçümlerin ortalamaları; L0*, a0* ve b0* değerleri olarak kaydedildi. Deney süresince tüm çalışma grupları için üç farklı zamanda spektrofotometrik ölçüm yapıldı.



Resim 19. a,b) Spektrofotometre ile dentin yüzeyinde renk ölçümü c) Spektrofotometrede elde edilen değerler

Başlangıç renk ölçümünün tamamlanmasının ardından mikrosertlik ölçümü öncesinde akrile gömülen dentin örneklerinin yüzeyinde standart çalışma alanı oluşturmak amacıyla $3 \times 4 \text{ mm}^2$ 'lik aside dirençli etiket yapıştırıldı (Resim 20a). Geriye kalan alanlar aside dirençli vernik ile çift kat örtülendikten sonra $3 \times 4 \text{ mm}^2$ 'lik etiket çıkarılarak standart büyüklükte çalışma alanları elde edildi (Resim 20b).



Resim 20. a) Dentin kesitlerinde belirlenen bölgelere standart büyüklükte etiket yapıştırılması
b) Dentin yüzeylerinde elde edilen $3 \times 4 \text{ mm}^2$ 'lik standart boyuttaki çalışma alanı

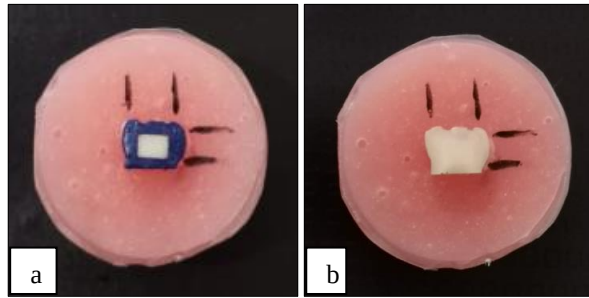
Deneye başlamadan önce tüm örnekler için başlangıç mikrosertlik ölçümleri yapıldı. Dentin mikrosertlik değerleri 30 ile 90 arasında olan örnekler çalışmaya dahil edildi,^{298, 299} bu kritere uymayan örnekler çalışma dışı bırakıldı. Eksik örnek sayısını tamamlamak amacıyla yukarıda anlatılan basamaklar takip edilerek yeni örnekler hazırlandı ve standart sertlik aralığında olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.2.2. Yapay Çürük Lezyonlarının Oluşturulması

Çalışmada yer alan 120 adet süt molar dişin dentin yüzeylerinde çürük lezyonları oluşturmak amacıyla Ten Cate ve ark.²⁹¹ tarafından önerilen demineralizasyon solüsyonu kullanıldı. Her örnek için 10 ml solüsyon olacak şekilde, 37°C’de etüv içerisinde demineralizasyon solüsyonu içeren cam kaplarda örnekler bekletildi (Resim 21). Örnekler her 24 saatlik sürenin sonunda distile su ile yıkandı ve ardından günlük taze olarak hazırlanan demineralizasyon solüsyonuna tekrar yerleştirildi. 96 saatlik demineralizasyon prosedürü sonunda, örnekler kurutuldu ve dentin yüzeylerinde çürük lezyonu oluşumu gözlendi (Resim 22).



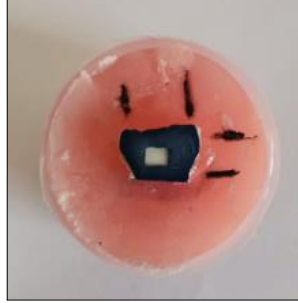
Resim 21. a, b) Demineralizasyon solüsyonunda 37°C’de etüv içinde örneklerin bekletilmesi



Resim 22. a, b) Demineralizasyon solüsyonu uygulaması sonrası demineralize dentin dokusunun görüntüsü

Bu işlemlerin tamamlanmasının ardından dentin yüzeyinde 3x4 mm² boyutlarında oluşturulan çalışma alanının yarısı (1,5x2 mm²) deney prosedürlerine tabi olmaması ve negatif kontrol grubu olarak değerlendirilebilmesi için aside dirençli

vern timer ile kapatıldı (Resim 23). Tüm deney süreci sonunda aside dirençli vern timer uzaklaştırıldı ve demineralize dentin yüzeyi kontrol alanı olarak kullanıldı.



Resim 23. Demineralize dentin yüzeyinin yarısının aside dirençli vern timer ile kapatılması ve 1,5x2 mm²'lik çalışma alanının belirlenmesi

3.2.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Dentin rğ oluşturulan 120 adet dentin rneği üzerinde mikrosertlik ve spektrofotometre ölçümleri tekrarlandı ve her grupta 20 adet örnek olacak şekilde 6 çalışma grubu oluşturuldu. Pozitif kontrol grubu ve renklenmeyi önleyici farklı materyal kombinasyonlarını içeren çalışma grupları Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. Çalışma grupları

Gruplar		İçerik
Grup 1	GDF	%38 GDF Pozitif Kontrol
Grup 2	GDF + KI	%38 GDF + Potasyum İyodür
Grup 3	GDF + HP	%38 GDF + %40 Hidrojen Peroksit
Grup 4	GDF + KI + HP	%38 GDF + Potasyum İyodür + %40 Hidrojen Peroksit
Grup 5	GDF & GSH	%38 GDF & %20 Glutatyon
Grup 6	GDF & GSH + KI	%38 GDF & %20 Glutatyon + Potasyum İyodür

3.2.4. Materyal Uygulama Protokolleri ve pH Siklusu

Elde edilen kesitler rastgele alt gruplara ayrıldıktan sonra yapay çürük lezyonu oluşturulmuş dentin yüzeylerine, GDF ve renklenmeyi azaltan diğer materyaller uygulandı. Çalışma gruplarının içeriği ve materyal uygulama aşamaları aşağıda detaylı şekilde açıklanmaktadır.

Grup 1: GDF (%38 GDF - Pozitif Kontrol)

Bu gruptaki örneklere GDF solüsyonu üretici firma talimatları doğrultusunda uygulandı. Demineralize dentin üzerine 10 µL GDF solüsyonu mikropipetle damlatıldı.²⁷ Ardından, mikro fırçanın uç kısmı örnek yüzeyine 3 dakika boyunca dairesel hareketlerle uygulandı ve örnekler 10 sn hava spreyi ile kurutuldu.³⁰⁰⁻³⁰²

Grup 2: GDF + KI (%38 GDF + Potasyum İyodür)

Bu gruptaki örneklere, Grup 1'de açıklandığı şekilde, 10 µL GDF solüsyonu 3 dakika boyunca uygulandı ve ardından 10 saniye boyunca hava spreyi kullanılarak örnekler kurutuldu. Daha sonra, üreticinin önerdiği oran doğrultusunda (1 birim GDF - 2 birim KI) 20 µL KI solüsyonu, GDF uygulanmış dentin yüzeyine uygulandı.²⁷ KI solüsyonunun uygulanması sırasında oluşan kremsi beyaz görünüm, şeffaflaşp kaybolana kadar yaklaşık 1 dakika boyunca mikro fırça ile dairesel hareketlerle yüzeye yayıldı. Son olarak, örnekler 10 saniye süreyle hava spreyi ile tekrar kurutularak işlem tamamlandı.

Grup 3: GDF + HP (%38 GDF + %40 Hidrojen Peroksit)

Bu gruptaki örneklere grup 1'de anlatıldığı gibi 10 µL GDF solüsyonu 3 dakika boyunca uygulandı ve örnekler 10 sn hava spreyi ile kurutuldu. Ardından, hidrojen peroksit üretici firmanın talimatlarına göre kullanıma hazırlandı. Beyazlatıcı ajan ve aktivatörden oluşan enjektörler birleştirildikten sonra iç zar yırtılarak bu iki bileşen karıştırıldı. Jel homojen bir karışım elde edilmesi için 25 kez karıştırıldıktan sonra önerilen uç takılarak jelin kırmızı rengi doğrulandı. Hazırlanan hidrojen peroksit jeli, GDF uygulanmış dentin yüzeyine 1 mm kalınlığında bir tabaka halinde uygulandı. Çalışma alanı belirlenerek her dişe uygulanan hidrojen peroksit miktarı hacim hesaplamalarıyla standardize edildi. Hidrojen peroksit jeli, dentin yüzeyinde 20 dk boyunca bekletildikten sonra tamamen aspire edildi, yüzey 20 sn hafifçe durulandı ve ardından 10 sn havayla kurutuldu.

Grup 4: GDF + KI + HP (%38 GDF + Potasyum İyodür + %40 Hidrojen Peroksit)

Bu gruptaki örnekler öncelikle 10 µL GDF solüsyonu 3 dakika boyunca uygulandı ve ardından 10 saniye hava spreyi ile kurutuldu. Daha sonra, 20 µL KI solüsyonu 1 dakika boyunca uygulanarak örnekler üzerinde homojen bir şekilde yayıldı ve tekrar 10 saniye hava spreyi ile kurutuldu. İşlemin devamında, hidrojen peroksit materyali daha önce belirtildiği şekilde dentin yüzeyine 1 mm kalınlığında bir jel tabakası olarak uygulandı ve 20 dakika boyunca bekletildi. Süre sonunda jelin tamamı aspire edildi, yüzey 20 saniye hafifçe durulandı ve son olarak 10 saniye hava spreyi ile kurutularak işlem tamamlandı.

Grup 5: GDF & GSH (%38 GDF & %20 Glutasyon)

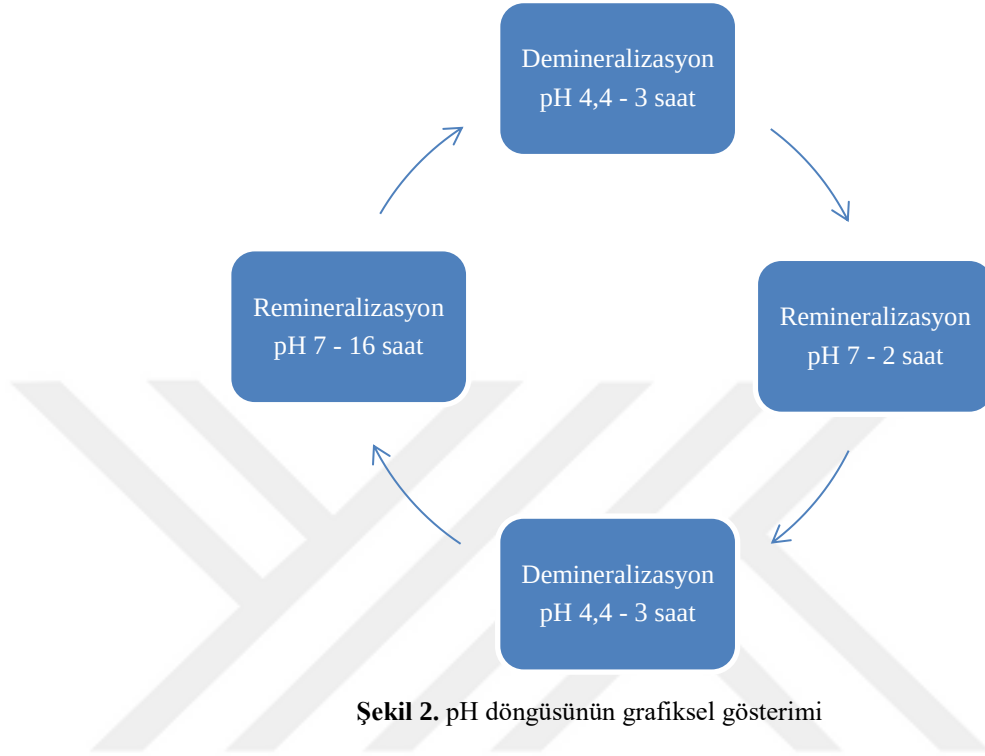
Bu gruptaki örnekler için, %38 GDF materyaline ağırlıkça %20 glutasyon eklenerek GDF & GSH çözeltisi hazırlandı. Çözeltinin homojen bir karışım olması için vorteks tüp karıştırıcı yardımıyla kalıntı kalmayınca kadar materyaller karıştırıldı. Daha sonra ultrasonik homojenizasyon sağlamak amacıyla bir sonikatör kullanıldı ve elde edilen çözelti ışık geçirmez bir şişeye transfer edildi. Hazırlanan 10µL GDF & GSH solüsyonu mikro fırçanın uç kısmı ile örnek yüzeyine dairesel hareketlerle 3 dakika boyunca uygulandı ve örnekler 10 sn hava spreyi ile kurutuldu.

Grup 6: GDF & GSH + KI (%38 GDF & %20 Glutasyon + KI)

Bu gruptaki örnekler GDF & GSH çözeltisi grup 5'te açıklandığı gibi hazırlanıp uygulandı. Ardından, 20 µL KI solüsyonu uygulama sırasında oluşan kremsi beyazlık şeffaflaşp geçene kadar 1 dakika boyunca uygulandı. Ardından örnekler 10 sn hava spreyi ile kurutuldu.

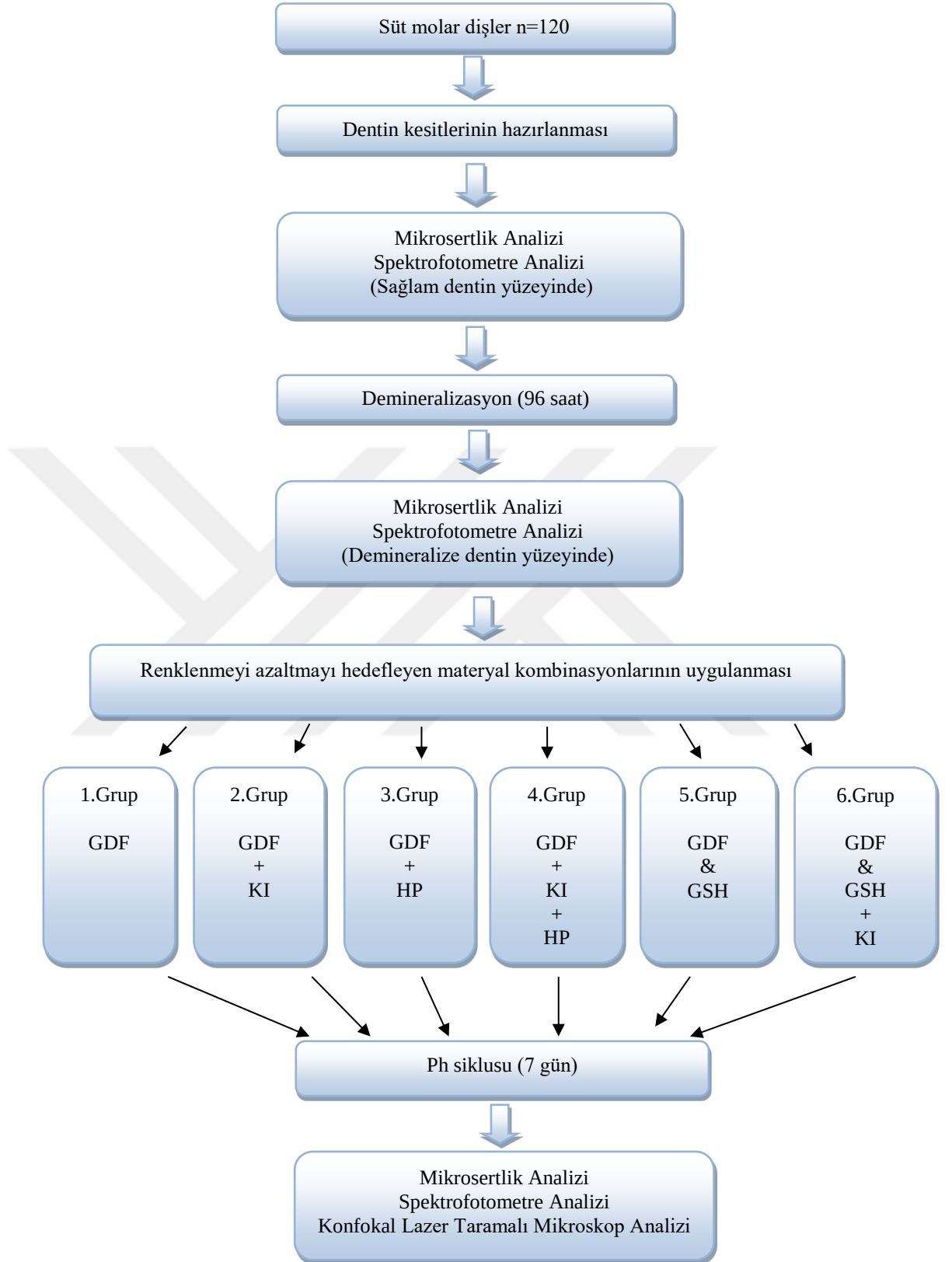
Materyallerin uygulanmasının ardından ağız içinde gün boyu gerçekleşen asidik koşulları taklit etmek amacıyla 7 gün boyunca Ekambaram ve arkadaşlarının³⁰³ pH siklus prosedürü uygulandı (Şekil 2). pH siklusunun her döngüsünde, örnekler sırayla 3 saat boyunca demineralizasyon solüsyonunda ardından 2 saat remineralizasyon solüsyonunda bekletildi ve daha sonra tekrar 3 saat demineralizasyon solüsyonunda bekletildi. Son olarak örnekler 16 saat remineralizasyon solüsyonunda bekletilerek 24 saatlik siklus tamamlandı.³²⁹ Her

solüsyon değişimi arasında, örnekler, 20 sn boyunca distile su ile yıkandı. Bu siklus 7 gün boyunca uygulandı ve her yeni siklus başlangıcında taze solüsyonlar hazırlanarak işlem tekrar edildi.³⁰⁴⁻³⁰⁶



şekil 2. pH döngüsünün grafiksel gösterimi

Çalışmanın deney süreçleri şekil 3'te şematize edilmektedir.



Şekil 3. Çalışmanın akış şeması

3.2.5. Değerlendirme Yöntemleri

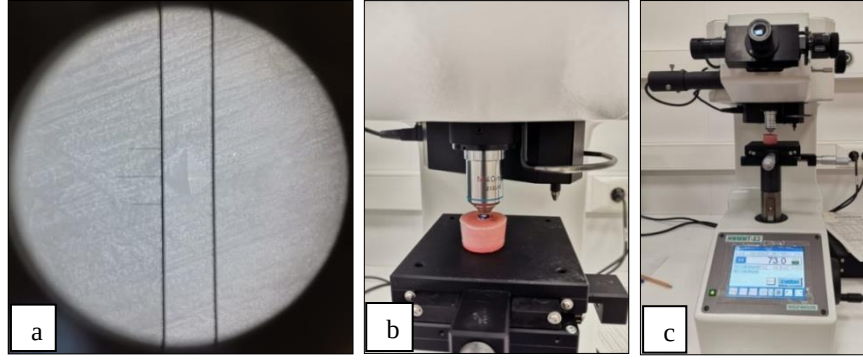
Deney süreci boyunca dentin dokusundaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla 3 farklı test yöntemi kullanıldı.

Mikrosertlik Analizi

Dentin yüzey mikrosertliklerinin ölçümü için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi Metalografi Laboratuvarında yer alan mikrosertlik cihazı (Highwood Hardness Testers-HWMMT-X3B, Tts Unlimited.Inc, Tokyo, Japonya) ve Vickers ölçüm ucu kullanıldı. Örnekler cihazın tablasına yere paralel ve analiz yapılacak yüzey yukarı bakacak şekilde yerleştirildi. Cihaz mikroskobunun 10x büyütmesi ile analiz yapılacak yüzey görüntülendi. Ardından 40x büyütme altında Vickers ucunun değeceği noktalar belirlendi. Bu noktalara 10 sn süre ile 50 gr kuvvet uygulanarak 3 ayrı noktadan ölçüm yapıldı.³⁰⁷ Vickers elmas ucunun oluşturduğu eşkenar dörtgen şeklindeki izin diagonal alanının uzunluğu cihazın üzerinde yer alan ölçüm sistemi ile saptandı (Resim 24). Dentin yüzeylerinde üç ayrı noktadan ölçülen Vickers değerlerinin ortalaması hesaplanarak, her örnek için Vickers sertlik numarası (VHN) cinsinden yüzey mikrosertlik değeri belirlendi.

Materyallerin dentin dokusunun sertliği üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği mikrosertlik testi üç aşamada gerçekleştirildi;

1. Demineralizasyon öncesi sağlam dentinde başlangıç mikrosertlik ölçümü
2. Demineralizasyon sonrası mikrosertlik ölçümü
3. Tedavi sonrası mikrosertlik ölçümü



Resim 24. Dentin yüzeyinde elmas uç ile oluşturulan eşkenar dörtgen şeklindeki iz ile mikrosertlik ölçümlerinin yapılması

Yapılan çalışmalarda^{308, 309} kullanılan formüller doğrultusunda her örnek için yüzey mikrosertliğindeki iyileşme oranı (Surface Microhardness ratio - SMHR) başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası yüzey mikrosertlik değerleri kullanılarak yüzde (%) olarak hesaplandı (Resim 25).

$$\%SMHR = 100 \times \frac{\text{TEDAVİ SONRASI MİKROSERTLİK DEĞERİ} - \text{DEMİNERALİZASYON SONRASI MİKROSERTLİK DEĞERİ}}{\text{BAŞLANGIÇ MİKROSERTLİK DEĞERİ} - \text{DEMİNERALİZASYON SONRASI MİKROSERTLİK DEĞERİ}}$$

Resim 25. Yüzey mikrosertliğindeki iyileşme oranının yüzde cinsinden hesaplanması (%SMHR)

Spektrofotometre Analizi

Çalışmadaki örneklerin renk ölçümleri İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesindeki dijital spektrofotometre (VITA Easy Shade, VITA Zahnfabrik, Bad Sackingen, Almanya) ile yapıldı. Renkölçer üreticinin talimatlarına göre renk analizinden önce kalibre edildi. Her örnek için ölçüm işlemi 3 kez tekrarlandı ve ölçüm sonrası L, a*, b* değerleri not edildi. Ölçümlerden elde edilen değerlerin ortalama L, a*, b* değerleri hesaplandı. Spektrofotometre ile yapılan renk ölçümleri, demineralizasyondan önce sağlam dentin yüzeyinde, demineralizasyondan sonra ve tedaviden sonra olmak üzere üç aşamada gerçekleştirildi.

L*a*b* renk uzayında, renk farkı tek bir sayısal değerle ifade edilebilir; bu değer ΔE (Delta E) veya ΔE_{ab^*} olarak adlandırılır ve iki ölçüm arasındaki renk farkını belirtir. ΔE_{ab^*} aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır:

$$\Delta E_{ab^*} = \sqrt{[(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]}$$

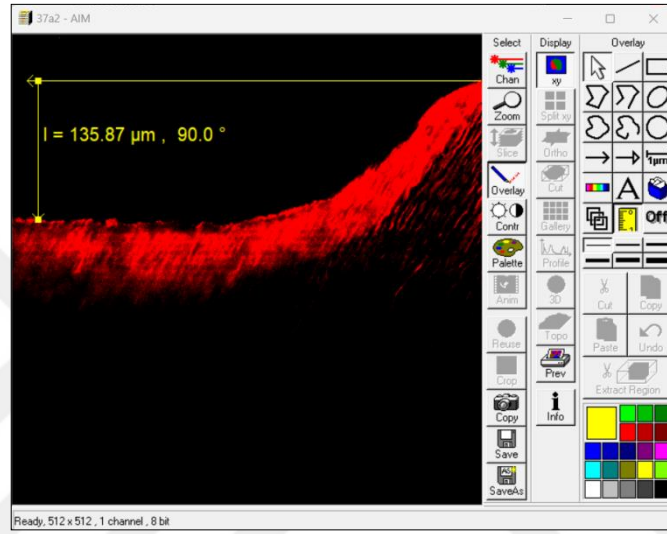
Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop Analizi

Dentin yüzeyindeki lezyon derinliği ve floresans farkını değerlendirebilmek amacıyla konfokal lazer taramalı mikroskop kullanıldı. Deney siklusu sonunda mikrosertlik ve spektrofotometre analizlerinin tamamlanmasının ardından dentin örnekleri konfokal lazer taramalı mikroskop altında incelenmek üzere hazırlandı. Hem sağlam dentin yüzeyini hem de lezyon bölgesini içerecek şekilde su soğutmalı kesme cihazı (Isomet-Buehler, Düsseldorf, Almanya) kullanılarak 1 mm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlerin boyanması için Rodamin-B (Merck, Darmstadt, Almanya) tozu deiyonize suyla karıştırılarak %0,1 mM oranında solüsyon hazırlandı. Daha sonra 1 mm kesit alınmış örnekler, 1 saat boyunca Rodamin-B solüsyonu içerisinde karanlık ortamda bekletildikten sonra deiyonize su ile yıkandı ve kurutuldu. Tüm örnekler numune kabına yerleştirildi ve her örneğe ait tanımlayıcı bilgiler numune kaplarının üzerine kaydedildi.

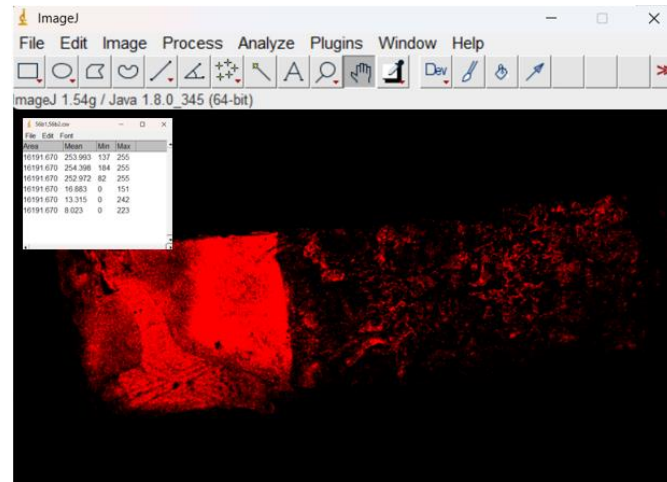
Örneklerin analizi, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan konfokal lazer taramalı mikroskop (Zeiss LSM 510, Carl Zeiss, Göttingen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntüleme işlemi sırasında ışık kaynağı olarak He-Ne lazer (543 nm dalga boyu, Rhodamine B için) tercih edilirken, optik büyütme amacıyla akroplan 20x/0,1 objektif kullanıldı. Diş kesitleri, lezyon derinliğinin belirlenmesi amacıyla yatay, floresans ölçümlerinin yapılabilmesi için ise dikey konumda mikroskobun ölçüm tablasına yerleştirildi.

Elde edilen görüntüler, bilgisayara aktarıldıktan sonra, lezyon derinliği ölçümleri “Zeiss LSM Image Browser” (Versiyon 4.2.0.121, Göttingen, Almanya) yazılımı aracılığıyla gerçekleştirildi. Analiz sırasında programın seçim aracı kullanılarak her örnekte lezyonun en derin noktası belirlendi ve cetvel fonksiyonu yardımıyla ölçümler otomatik olarak kaydedildi (Resim 26). Daha sonra, floresans

değerleri “ImageJ” yazılımı (Versiyon 1.410, WayneRasband, NIH, ABD) ile analiz edildi. Bu süreçte, aktarılan görüntüler üzerinde lezyon bölgesine özgü seçim aracı kullanılarak floresans analizi yapıldı ve elde edilen veriler kaydedildi (Resim 27). Ölçümlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla her bir örnek için hem lezyon derinliği hem de floresans değer ölçümü üç kez tekrar edildi.



Resim 26. Zeiss LSM Image Browser programı aracılığı ile lezyon derinlik verisinin elde edilmesi



Resim 27. ImageJ programı aracılığı ile lezyon floresans verilerinin elde edilmesi

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User Sürüm 26 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında analiz edildi. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, medyan değerleri kullanıldı. Çalışmada kullanılan verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Birbirinden bağımsız en az üç grubun normal dağılıma sahip olmayan ölçümlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Birbirine bağımlı en az üç normal dağılıma sahip olmayan ölçümler için ise Friedman analizi kullanıldı. Gruplar arasında farklılık tespit edilmesi durumunda, bu farklılığın hangi iki grup arasında olduğu Bonferroni analizi ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular; mikrosertlik, spektrofotometre, konfokal lazer taramalı mikroskop analizlerine ait bulgular başlıkları altında değerlendirildi.

4.1. Mikrosertlik Analizine Ait Bulgular

Yapılan mikrosertlik ölçümleri sonucunda başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen mikrosertlik (ortalama, standart sapma, medyan) değerleri tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Çalışma gruplarında başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen yüzey mikrosertlik (SMH) değerlerinin ortalama±ss, medyan değerleri

Gruplar	Başlangıç Yüzey Mikrosertliği Ort.+SS Med.	Demineralizasyon Sonrası Yüzey Mikrosertliği Ort.+SS Med.	Tedavi Sonrası Yüzey Mikrosertliği Ort.+SS Med.	p
GDF	60,94±21,2 59,7	36,79±5,98 36,35	55,5±13,96 55,1	Fr=32,50 0,001*
GDF + KI	56,92±8,98 53,9	36,74±6 36,9	55,64±12,19 55,25	Fr=30,90 0,001*
GDF + HP	62,53±12,14 62,25	37,07±5,44 36,5	51,65±8,31 51,35	Fr=33,60 0,001*
GDF + KI + HP	60,38±11,62 59,7	37,26±7,39 37,2	53,11±7,3 52,6	Fr=32,50 0,001*
GDF & GSH	57,65±10,87 58,1	37,75±5,3 38,2	50,59±10,29 50,95	Fr=32,50 0,001*
GDF & GSH + KI	59,2±10,62 59	37,75±6,9 37,25	52,44±13,12 50,55	Fr=31,60 0,001*
	KW=4,10	KW=1,43	KW=4,70	
p	0,535	0,921	0,454	

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

*p<0,05, Fr: Friedman test istatistiği, KW: Kruskal Wallis test istatistiği

Çalışmada yer alan dentin örneklerinin başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası mikrosertlik ölçümleri incelendiğinde, tüm gruplarda benzer değerler elde edildiği ve üç ölçüm için de gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi (Başlangıç p=0,535; Demineralizasyon sonrası p=0,921; Tedavi sonrası p=0,454).

Her bir çalışma grubunun başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası mikrosertlik değerleri kendi içinde değerlendirildiğinde, ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Bu istatistiksel fark doğrultusunda, gruplar kendi içinde iki ölçüm zamanı için karşılaştırıldığında, başlangıç ve demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri ($p=0,001$) ile demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası mikrosertlik değerleri ($p=0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu belirlendi. Bu bulgulara göre, tüm gruplarda demineralizasyon süreci sonrasında mikrosertlik değerlerinde anlamlı düşüş olduğu, tedavi süreci sonrasında ise bu değerlerde anlamlı artış olduğu tespit edildi. Başlangıç ve tedavi sonrası elde edilen değerler arasındaki ikili karşılaştırmada ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ve tedavi sürecinin ardından tüm grupların başlangıç mikrosertlik değerlerine yaklaştığı belirlendi ($p>0.05$).

Çalışmada her grup için yüzey sertliğinde iyileşme oranı olarak adlandırılan %SMHR (Statistically Significant Mean Hardness Ratio) değeri hesaplandı. Bu değer her grubun başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası sertlik değişimini yüzdelik oran olarak ifade etmektedir. Çalışma gruplarının yüzey sertliğindeki iyileşme oranına ait ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri Tablo 8’de verilmiştir.

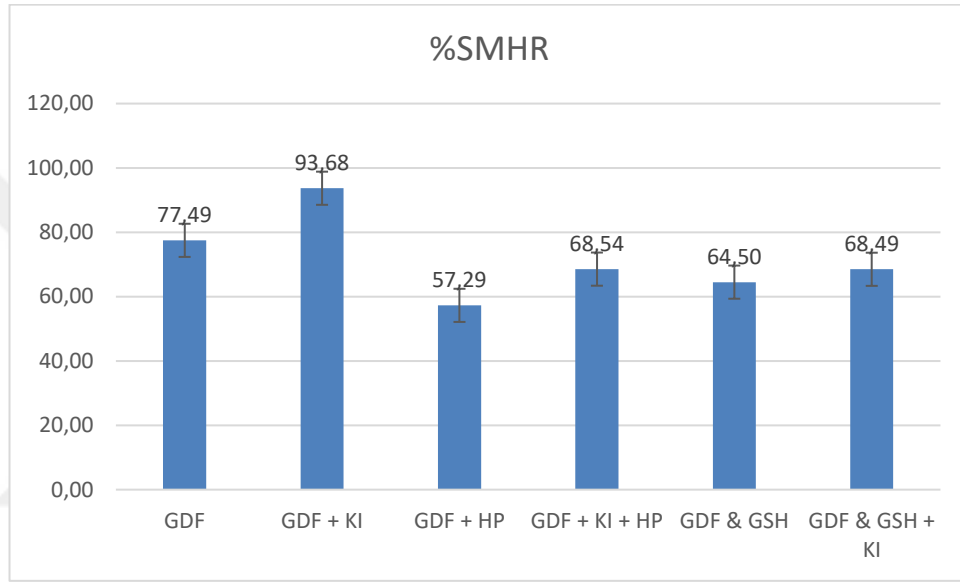
Tablo 8. Çalışma gruplarının yüzey sertliğindeki iyileşme oranına (%SMHR) ait ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri

Gruplar	%SMHR Ort. $\pm$ SS Med.
GDF	77,49 $\pm$ 7,23 80,29
GDF + KI	93,68 $\pm$ 14,42 107,94
GDF + HP	57,29 $\pm$ 6,54 57,66
GDF + KI + HP	68,54 $\pm$ 1,49 68,44
GDF & GSH	64,50 $\pm$ 64,07 9,46
GDF & GSH + KI	68,49 $\pm$ 12,93 61,14
	KW=12,81
p	0,025

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

* $p<0,05$ KW: Kruskal Wallis test istatistiği

Yüzey sertliğindeki iyileşme oranının (%SMHR) gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ($p=0,025$). Yüzey sertliğinde en yüksek iyileşme oranının GDF + Potasyum İyodür grubunda (%SMHR=93,68) olduğu, en az iyileşme oranının ise GDF + Hidrojen Peroksit grubunda (%SMHR=57,28) olduğu tespit edildi. Çalışma gruplarının yüzey sertliğindeki iyileşme oranları Şekil 4'te gösterilmiş olup, gruplar arası ikili karşılaştırmalar Tablo 9'da verilmiştir.



Şekil 4. Çalışma gruplarının yüzey sertliğindeki iyileşme oranları (% SMHR)

Tablo 9. Çalışma gruplarının yüzey sertliğindeki iyileşme oranına (%SMHR) ait değerlerin gruplar arası ikili karşılaştırmaları

Gruplar	GDF + KI	GDF + HP	GDF + KI + HP	GDF & GSH	GDF & GSH + KI
GDF	0,128	0,091	0,827	0,257	0,335
GDF + KI		0,001*	0,082	0,008*	0,013*
GDF + HP			0,141	0,579	0,468
GDF + KI + HP				0,360	0,456
GDF & GSH					0,865

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

* $p<0,05$; Bonferroni analizi

Yüzey sertliğindeki iyileşme oranı açısından, GDF grubu ile diğer çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). GDF + Potasyum iyodür grubunun yüzey sertliğindeki iyileşme oranı; GDF + Hidrojen peroksit, GDF & Glutasyon ve GDF & Glutasyon + Potasyum iyodür gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

4.2. Spektrofotometre Analizine Ait Bulgular

Spektrofotometre ile renk ölçümleri başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası olmak üzere üç aşamada gerçekleştirildi. Başlangıç ölçümü ile demineralizasyon sonrası arasındaki renk farkı *demineralizasyon sonrası ΔE* ; demineralizasyon sonrası ölçüm ve tedavi sonrası ölçüm arasındaki renk farkı *tedavi sonrası ΔE* ; başlangıç ölçümü ile tedavi sonrası ölçüm arasındaki renk farkı ise *genel ΔE* olarak adlandırıldı. Çalışma gruplarının demineralizasyon sonrası, tedavi sonrası ve genel ΔE değerlerinin ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma gruplarının demineralizasyon sonrası, tedavi sonrası ve genel ΔE değerlerinin ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri

Gruplar	Demineralizasyon Sonrası ΔE Ort. $\pm$ SS Med.	Tedavi Sonrası ΔE Ort. $\pm$ SS Med.	Genel ΔE Ort. $\pm$ SS Med.		p
GDF	11,55 $\pm$ 10,85	59,92 $\pm$ 14,55	64,1 $\pm$ 14,65	FR=27,26	0,001*
	8	63,83	68,72		
GDF + KI	13,93 $\pm$ 9,31	27,46 $\pm$ 14,5	28,95 $\pm$ 14,21	FR=11,20	0,004*
	11,14	27,24	27,68		
GDF + HP	11,8 $\pm$ 8,09	35,44 $\pm$ 13,74	41,32 $\pm$ 15,3	FR=30,10	0,001*
	11,22	37,83	40,78		
GDF + KI + HP	14,65 $\pm$ 8,73	31,9 $\pm$ 10,52	38,25 $\pm$ 14,4	FR=17,20	0,001*
	15,87	34,03	39,98		
GDF & GSH	13,39 $\pm$ 9,44	55,94 $\pm$ 18,69	65,92 $\pm$ 13,69	FR=34,30	0,001*
	9,64	59,38	66,36		
GDF & GSH + KI	13,46 $\pm$ 9,53	35,67 $\pm$ 14,93	35,36 $\pm$ 16,21	FR=17,50	0,001*
	14,41	37,17	32,23		
	KW=2,47	KW=46,05	KW=57,78		
p	0,780	0,001*	0,001*		

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

* $p < 0,05$, Fr: Friedman test istatistiği, KW: Kruskal Wallis test istatistiği

Demineralizasyon sonrası ΔE değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p=0,780$). Tedavi sonrası elde edilen ΔE değerlerinin ve Genel ΔE değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Tedavi sonrası ΔE değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları Tablo 11’de, genel ΔE değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları ise Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 11. Tedavi sonrası elde edilen ΔE değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları

Gruplar	GDF + KI	GDF + HP	GDF + KI + HP	GDF & GSH	GDF & GSH + KI
GDF	0,001*	0,001*	0,001*	0,958	0,001
GDF + KI		0,523	0,931	0,001*	0,491
GDF + HP			0,973	0,001*	0,999
GDF + KI + HP				0,001*	0,965
GDF & GSH					0,001*

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

* $p<0,05$; Bonferroni analizi

Tedavi sonrası elde edilen ΔE değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; GDF grubunda, GDF & Glutasyon grubu hariç diğer tüm çalışma gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla renklenmeye neden olduğu belirlendi ($p=0,001$). Potasyum iyodür ve hidrojen peroksit içeren tüm alt grupların pozitif kontrol ve GDF & Glutasyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla renklenmeyi azalttığı tespit edildi ($p=0,001$). Bununla birlikte potasyum iyodür ve hidrojen peroksit içeren alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tablo 12. Genel ΔE değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları

Gruplar	GDF + KI	GDF + HP	GDF + KI + HP	GDF & GSH	GDF & GSH + KI
GDF	0,001*	0,001*	0,001*	0,949	0,001*
GDF + KI		0,061	0,213	0,001*	0,407
GDF + HP			0,533	0,001*	0,298
GDF + KI + HP				0,001*	0,677
GDF & GSH					0,001*

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

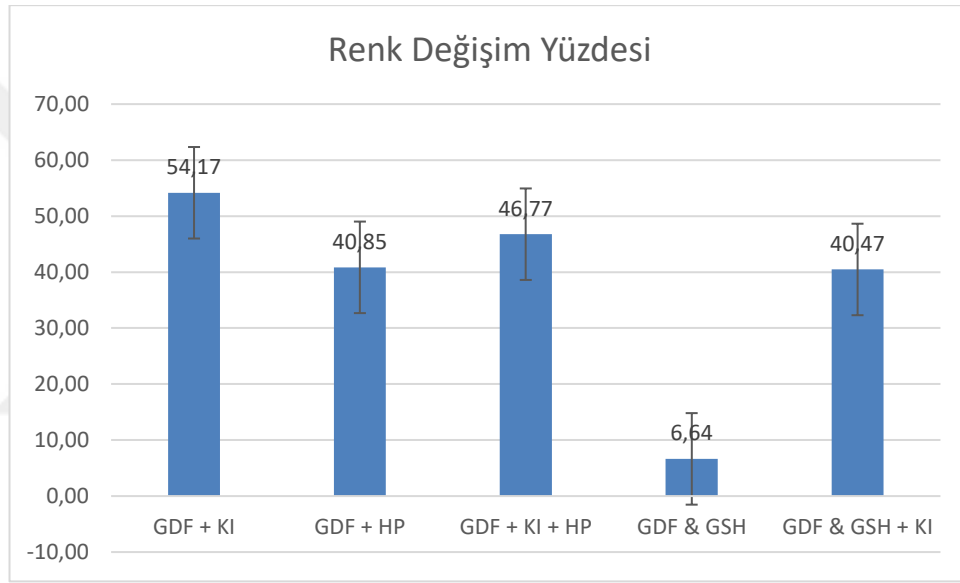
* $p<0,05$; Bonferroni analizi

Tedavi sonrası renk ölçümü ile sağlam dentin üzerinde gerçekleştirilen başlangıç renk ölçümü arasındaki farkı ifade eden genel ΔE değerlerine ait ikili karşılaştırmaların, tedavi sonrası ΔE değerlerine ait istatistiksel karşılaştırmalarla (Tablo 11) tamamen paralel olduğu belirlendi (Tablo 12).

Her çalışma grubunun kendi içinde demineralizasyon sonrası, tedavi sonrası ve genel ΔE değerleri karşılaştırıldığında, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik tespit edildi ($p<0,004$). İlgili ölçüm dönemlerinin ikili karşılaştırmaları yapıldığında hem demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası ΔE değerleri arasında hem de demineralizasyon sonrası ve genel ΔE değerleri arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Tüm çalışma gruplarında tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede renk değişikliği meydana geldi ($p<0,004$).

Tedavi sonrası elde edilen ΔE değerlerinin pozitif kontrol grubuna göre renk değişimleri yüzde olarak hesaplandı. Tüm çalışma gruplarında, GDF grubuna kıyasla gözlenen renk değişim oranları incelendiğinde, en yüksek oranın GDF + Potasyum iyodür grubunda (%54,17), en düşük oranın ise GDF & Glutasyon (%6,64) grubunda olduğu belirlendi. Tedavi sonrası GDF grubuna kıyasla çalışma gruplarında gözlenen renk değişim yüzdelerinin grafiksel gösterimi şekil 5'te sunulmuştur.



Şekil 5. Tedavi sonrası GDF grubuna kıyasla çalışma gruplarında gözlenen renk değişim oranları

4.3. Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop Analizine Ait Bulgular

Mikrosertlik ve spektrofotometre ölçümlerinin tamamlanmasının ardından elde edilen dentin kesitleri, konfokal lazer taramalı mikroskop ile lezyon derinliği ve lezyon floresansı olmak üzere iki farklı parametre üzerinden değerlendirildi. Konfokal lazer taramalı mikroskop ile incelenen lezyon derinliği, dentin yüzeyindeki mineral kaybını mikrometre (μm) cinsinden belirlemektedir. Bu yöntem, dentin yüzeyinde oluşan demineralizasyonun derinliğini sağlam dentin dokusuna kıyasla tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır.

Tedavi sonrası belirlenen lezyon derinliği değerlerine ilişkin ortalama $\pm$ standart sapma ile medyan değerler Tablo 13'te sunulmuştur.

Tablo 13. Çalışma gruplarının demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen lezyon derinliği değerlerinin ortalama $\pm$ ss, medyan değerleri

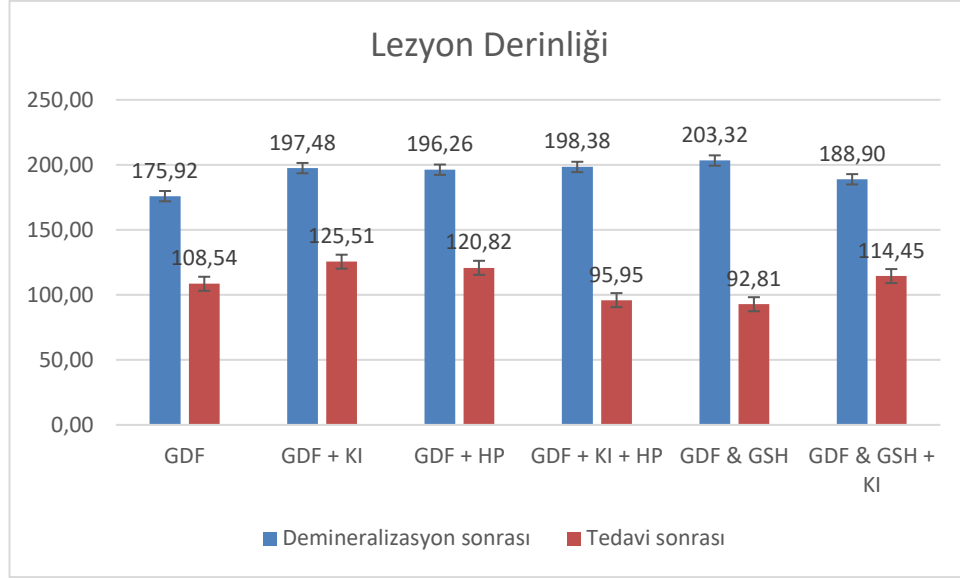
Gruplar	Demineralizasyon Sonrası Lezyon Derinliği Ort. $\pm$ SS Med.	Tedavi Sonrası Lezyon Derinliği Ort. $\pm$ SS Med.		p
GDF	175,92 $\pm$ 52,11 173,66	108,54 $\pm$ 27,94 108,27	Fr=-3,92	0,001*
GDF + KI	197,48 $\pm$ 70,88 193,9	125,51 $\pm$ 58,9 125,06	Fr=-3,92	0,001*
GDF + HP	196,26 $\pm$ 52,87 195,64	120,82 $\pm$ 40,74 120,41	Fr=-3,92	0,001*
GDF + KI + HP	198,38 $\pm$ 43,69 188,96	95,95 $\pm$ 27,86 97,3	Fr=-3,92	0,001*
GDF & GSH	203,32 $\pm$ 25,96 202,68	92,81 $\pm$ 37,71 92,35	Fr=-4,01	0,001*
GDF & GSH + KI	188,9 $\pm$ 49,07 180,43	114,45 $\pm$ 50,02 96,12	Fr=-3,28	0,001*
	KW=4,73	KW=8,91		
p	0,449	0,113		

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

* $p < 0,05$, KW: Kruskal Wallis test istatistiği, Fr: Friedman test istatistiği

Dentin kesitlerinin demineralizasyon sonrası ($p=0,449$) ve tedavi sonrası ($p=0,113$) lezyon derinliği verileri incelendiğinde, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi. Tedavi sonrası en düşük lezyon derinliği GDF & Glutasyon grubunda gözlemlenirken, en yüksek lezyon derinliği GDF + Potasyum İyodür grubunda bulundu.

Her bir çalışma grubunun demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen lezyon derinliği değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında, lezyon derinliğinin anlamlı şekilde azaldığı ve ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,001$). Demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen lezyon derinliği değerlerinin grafiksel gösterimi şekil 6'da sunulmuştur.



KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

Şekil 6. Demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen lezyon derinlikleri

Konfokal lazer taramalı mikroskopi (CLSM) ile ölçülen lezyon floresansı ise, piksel başına düşen ortalama floresan sinyalini ifade etmektedir. Bu ölçüm, dentin yüzeyinde bulunan Rodamin B floresan boyasının dağılımını gösterir. Mineral kaybı arttıkça, floresan boya dentin yüzeyinde daha geniş bir alana yayılır. Bu nedenle, yüksek floresan yoğunluğu, ilgili bölgede mineral içeriğinin daha düşük olduğunu işaret etmektedir. Tedavi sonrası lezyon floresansı değerlerine ilişkin ortalama $\pm$ standart sapma ile medyan değerler Tablo 14’te sunulmuştur.

Tablo 14. Çalışma gruplarının demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen floresans değerlerinin ortalama±ss, medyan değerleri

Gruplar	Demineralizasyon Sonrası Lezyon Floresansı Ort.±SS Med.	Tedavi Sonrası Lezyon Floresansı Ort.±SS Med.	p
GDF	229,1±30,59 236,46	51,13±20,26 51,44	Fr=-3,92 0,001*
GDF + KI	241,07±25,26 247,9	58,32±27,78 64,76	Fr=-3,92 0,001*
GDF + HP	238,63±34,65 253,99	16,61±15,07 11,4	Fr=-3,92 0,001*
GDF + KI + HP	233,11±28,08 241,59	57,09±38,82 57,09	Fr=-3,92 0,001*
GDF & GSH	226,19±41,27 241	30,46±30,57 17,99	Fr=-4,01 0,001*
GDF & GSH + KI	236,26±23,21 245,28	27,28±17,96 21,37	Fr=-3,82 0,001*
	KW=10,64	KW=39,47	
p	0,059*	0,001*	

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

*p<0,05, KW: Kruskal Wallis test istatistiği, Fr: Friedman test istatistiği

Dentin kesitlerinin demineralizasyon sonrası lezyon floresans verileri incelendiğinde, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi (p=0,059). Tüm gruplarda tedavi sonrası elde edilen floresans değerleri demineralizasyon sonrası elde edilen floresans değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,001).

Tedavi sonrası en düşük floresans değerleri, GDF + Hidrojen Peroksit (16,61±15,07) grubunda gözlemlendi. Tedavi sonrası en yüksek floresans değerleri ise, GDF + Potasyum İyodür (58,32±27,78) grubunda tespit edildi. Tedavi sonrası, gruplar arasında floresans derinliği verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulundu (p=0,001). Tedavi sonrası elde edilen floresans değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları tablo 15'te sunulmuştur.

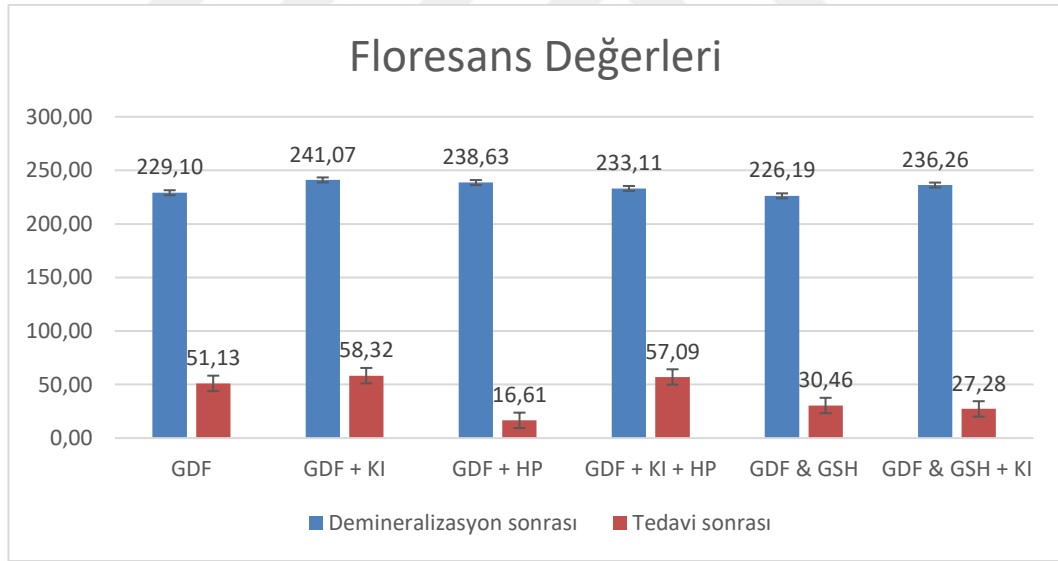
Tablo 15. Tedavi sonrası elde edilen floresans değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları

Gruplar	GDF + KI	GDF + HP	GDF + KI + HP	GDF & GSH	GDF & GSH + KI
GDF	0,640	0,001*	0,906	0,005*	0,006*
GDF + KI		0,001*	0,558	0,001*	0,001*
GDF + HP			0,001*	0,089	0,100
GDF + KI + HP				0,008*	0,009*
GDF & GSH					0,991

KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

*p<0,05; Bonferroni analizi

Tedavi sonrası floresans değerleri açısından GDF grubu ile GDF + Potasyum iyodür (p=0,640) ve GDF + Potasyum iyodür + Hidrojen peroksit (p=0,906) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). GDF + Potasyum iyodür grubu ise GDF + Hidrojen peroksit grubu ve Glutasyon içeren gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek floresans değerleri gösterdi (p=0,001). Çalışma gruplarının tedavi sonrası elde edilen floresans değerlerinin grafiksel gösterimi şekil 7’de sunulmuştur.



KI: Potasyum İyodür, HP: Hidrojen Peroksit, GSH: Glutasyon

Şekil 7. Demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası elde edilen floresans değerleri

5. TARTIŞMA

Diş çürüğü, biyofilm aracılığı ile başlayan, şeker varlığında sürebilen, çok faktörlü olarak kabul edilen, diş sert dokularının demineralizasyonu ve remineralizasyonu arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkan dinamik bir hastalıktır. Diş çürüğü bireyin çevresiyle ilişkili biyolojik, davranışsal ve psikososyal faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.³¹⁰ Mine ve dentinde meydana gelen demineralizasyon, asidik mineral çözücü yan ürünler üreten karyojenik bakteriler ve biyofilmin etkisi nedeniyle oluşmaktadır.³¹¹ Geleneksel çürük tedavisi, hastanın kooperasyonunu gerektiren konvansiyonel restoratif yaklaşıma dayanır. Ancak, koopere olmayan küçük çocuklar,³¹² bazı özel gereksinimli hastalar,³¹³ geriatric bireyler³¹⁴ veya kırsal alanlarda uygun çalışma koşullarının sağlanamadığı bireylerde konvansiyonel restoratif tedavinin uygulanması zorlaşabilmektedir.³¹⁵ Bu durum, hastalık sürecini önlemek ve ilerlemesini durdurmak amacıyla alternatif diş materyalleri ve tekniklerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır.³¹² Bu kapsamda, aktif çürük lezyonlarını durdurmaya yönelik düşük maliyetli,³¹⁶ antimikrobiyal ve remineralize edici ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Bu stratejilerden biri olarak GDF, güçlü antimikrobiyal etkisi ve remineralizasyon kapasitesi nedeniyle çürük kontrolünde etkili bir ajan olarak öne çıkmaktadır.³¹⁷

Mevcut çürük kontrol stratejisi, lezyonların ilerlemesini önlemeyi ve remineralizasyonu desteklemeyi hedeflemektedir.³¹⁸ Çeşitli remineralize edici ajanların yardımıyla erken teşhis edilen çürük lezyonlarında ilerleme süreci tersine çevrilebilir veya durdurulabilir.³¹⁹ Flor bileşikleri, diş çürüklerini önlemek ve durdurmak için en sık kullanılan malzemelerdir.³²⁰ Asidüle fosfat florür (APF) jeli, sodyum florür verniği ve GDF gibi profesyonel olarak uygulanan florür malzemeleri uygun maliyetli ve invaziv olmayan yöntemlerdir.³²¹ GDF'nin, köpüklerde, jellerde ve verniklerde yaygın olarak bulunan maddeler olan sodyum florür, kalay florür veya asidüle fosfat florürden iki ila üç kat daha fazla florür salınımı yaptığı bildirilmektedir.³²² Bu yüksek florür salınımı, GDF'nin çürük önleyici ve durdurucu etkisini güçlendirmekte, çürük lezyonlarının yönetiminde invaziv olmayan, pratik, güvenli ve ekonomik bir tedavi seçeneği sunmasını sağlamaktadır. Uygulama kolaylığı ve minimum düzeyde eğitim ile personel gerektirmesi, özellikle diş

tedavisinin zor olduğu küçük çocuklar için önemli bir alternatif olmasını sağlamaktadır.¹⁰ Konvansiyonel operatif tedavinin zorluklarının söz konusu olduğu durumlarda, GDF çürüğün ilerlemesini durdurarak etkili bir alternatif yöntem sunmakta ve çoğu durumda operatif müdahale gereksinimini, dolayısıyla sedasyon veya genel anestezi ihtiyacını önemli ölçüde azaltmaktadır. Aynı zamanda, restoratif tedaviye erişimin kısıtlı olduğu ya da ekonomik nedenlerle karşılanmasının zor olduğu topluluklar için de avantajlı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.^{63, 155}

GDF, kavitasyon olan dentin çürüklerinde çürüğün ilerlemesini durdurmak için kullanılan, süt dişlerinde yaygın olmakla birlikte daimi dişlerde de uygulanabilen renksiz bir sıvıdır. Gümüş, florür ve amonyak içeren alkali bir solüsyon olup, yaklaşık 9 ila 10 pH aralığında ve metalik tada sahiptir.¹²² En sık bildirilen yan etkilerinden biri, çürük lezyonlarının siyah veya koyu kahverengi renge dönüşmesi olup, bu durumun GDF ile tedavi edilen alanlarda oluşan gümüş fosfattan (Ag_3PO_4) kaynaklandığı düşünülmektedir.^{50, 79} Gümüş fosfat, güneş ışığı veya indirgeyici ajanların etkisiyle siyaha dönüşebilmektedir, bu da özellikle ön dişlerde estetik bir endişe yaratmaktadır.¹³⁹ Bu nedenle, GDF uygulaması sonrası oluşan renklenmeyi azaltmaya yönelik çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Potasyum iyodür, hidrojen peroksit ve glutatyon gibi ajanlar, bu renklenmeyi azaltmak için potansiyel alternatifler arasında yer almaktadır.

GDF'nin neden olduğu koyu renklenmeyi azaltmak amacıyla kullanılan potasyum iyodür, GDF'deki serbest gümüş iyonları ile reaksiyona girerek gümüş iyodür (AgI) bileşimini oluşturur ve bu sayede koyu renklenmeyi azaltır.²² Yapılan çalışmalarda, potasyum iyodürün GDF'nin çürük önleyici etkisini büyük ölçüde koruyabileceği belirtilmiştir.^{23, 221} Potasyum iyodür, serbest gümüş iyonlarını bağlayarak bu iyonların çevre dokulara yayılmasını sınırlar ve dentin yapısında koruyucu bir bariyer oluşturarak çürük ilerlemesini engelleyici bir etki sağlayabilir.²²¹ Bu kombinasyon, estetik kaygıları azaltmak amacıyla geliştirilen etkili yöntemlerden biri olup, ticari ürünlerde hazır formülasyon halinde de bulunmaktadır. Potasyum iyodür içeren bu formülasyonlar, renk değişimini azaltma konusunda avantaj sağlarken, uzun vadeli etkinliğinin tartışmalı olduğu bildirilmektedir.²²¹ Bu tartışmalar, potasyum iyodürün dentin yapısına penetrasyonunun sınırlı olması ve

stabilitesinin zamanla değişebilmesi gibi faktörlerle ilişkilendirilmekte ve GDF'nin remineralizasyon potansiyelinde kayıplara yol açabilecek bir etken olarak değerlendirilmektedir.³²³ Li ve ark. tarafından yapılan randomize klinik çalışmada, GDF ve potasyum iyodür kombinasyonunun sekonder çürük gelişimi önleme konusunda tek başına GDF kadar etkili olmadığı bildirilmektedir.³²³ Bu bulgular, potasyum iyodürün eklenmesinin GDF'nin klinik etkinliği üzerinde bazı sınırlamalar yaratabileceğini düşündürmektedir. Uzun vadede renklenmenin tekrar ortaya çıkması ve antimikrobiyal etkinlikteki olası azalış, bu kombinasyonun etkinliği konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. Bu nedenle, GDF ve potasyum iyodür kombinasyonunun remineralizasyon potansiyeli ve renk stabilitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

GDF'nin oluşturduğu renklenmenin azaltılması için kullanılan bir diğer materyal olan beyazlatma ajanları, bu bağlamda umut vadeden bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Karbamid peroksit, hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi beyazlatma ajanları, GDF ile oluşan renklenmelerin giderilmesi için seçenek olarak değerlendirilebilmektedir. Özellikle yüksek konsantrasyonlarda kullanılan hidrojen peroksitin, GDF'nin neden olduğu koyu renklenmeyi gidermede etkili olduğu bildirilmektedir. GDF uygulamasının ardından oluşan renk değişiklikleri, metalik gümüş partiküllerinin diş yüzeyinde birikmesiyle ortaya çıkmaktadır ve bu renklenmenin giderilmesi, beyazlatma ajanlarının oksidatif etkisine bağlıdır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar,^{297, 324} hidrojen peroksit içeren beyazlatma ajanlarının GDF renklenmesini azaltmadaki etkinliğini ve remineralizasyon süreci üzerindeki olası etkilerini incelemeye odaklanmıştır.

GDF kaynaklı renklenmeyi azaltmada hidrojen peroksit bazlı beyazlatma ajanlarının etkinliği literatürde sınırlı sayıda çalışmada araştırılmakla birlikte,^{20, 297} bu ajanın uzun vadeli stabilitesi, diş sert dokuları üzerindeki potansiyel etkisi ve remineralizasyon sürecine katkısı halen merak konusudur. Bu bağlamda, hidrojen peroksitin renklenme üzerindeki potansiyel etkinliği kabul edilse de, uzun vadeli güvenilirliği ve diş sert dokularındaki olası yapısal değişimlerin tam olarak anlaşılabilmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Alternatif bir yaklaşım olarak, oksidatif süreçleri düzenleyebilen biyomoleküllerin, özellikle glutatyon (GSH) gibi antioksidan ajanların, GDF renklenmesini gidermede kullanılabileceği düşünülmektedir. Glutatyonun GDF renklenmesini azaltmada etkinliği, beyazlatma ajanlarına kıyasla daha biyoyumlu bir seçenek sunabileceği ve çürük önleyici etkinlik üzerinde olası olumsuz etkileri minimize edebileceği yönündeki hipotezler çerçevesinde araştırılmaktadır.^{24, 325}

GDF kaynaklı renklenmenin giderilmesinde glutatyon kullanımı, antioksidan özellikleri ve diş sert dokuları üzerindeki biyoyumlu etkileri nedeniyle tercih edilmiştir. Glutatyon, hücrel redoks dengesini düzenleyerek reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarı azaltma kapasitesine sahiptir.³²⁶ GDF uygulaması sonrasında ortaya çıkan koyu renklenme, gümüş iyonlarının diş yüzeyinde gümüş fosfat (Ag_3PO_4) ve benzeri bileşikler oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. Glutatyon, bu iyonlarla reaksiyona girerek daha açık tonlu bileşikler meydana getirebilir ve estetik kaygıları önemli ölçüde azaltabilir.³¹ Ayrıca, glutatyonun diş dokuları ile yüksek biyoyum gösterebileceği, remineralizasyon sürecini olumsuz etkilemeden diş sert dokularının yapısal bütünlüğünü koruyabileceği belirtilmiştir.²²⁶ Glutatyon, potansiyel beyazlatma etkinliği ve güvenli yapısı sayesinde estetik kaygıları gidermede umut vaat eden bir seçenek olarak değerlendirilmiş ve materyalin diş sert dokuları üzerinde istenmeyen olumsuz etkilere yol açma riskini minimize edebileceği öngörülmüştür. Ancak, glutatyonun remineralizasyon sürecine olan etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olup, daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda GDF uygulaması sonrası meydana gelen renklenmeyi azaltmak için alternatif bir seçenek olarak glutatyon tercih edilmiştir.

Literatürde, GDF ile ilişkili renklenmeyi azaltmaya yönelik uygulamaların değerlendirildiği çalışmaların çelişkili ve yetersiz veriler sunduğu görülmektedir. Ayrıca, bu uygulamaların GDF'nin remineralizasyon potansiyeli üzerindeki etkilerine yeterince odaklanılmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışmasının amacı, demineralize dentin yüzeyine uygulanan GDF'nin neden olduğu renklenmeyi azaltmaya yönelik oluşturulan farklı kombinasyonların remineralizasyon kapasitesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Ayrıca çalışma kapsamında potasyum iyodür,

hidrojen peroksit ve glutatyon ile oluşturulan bu kombinasyonların GDF uygulamasına bağlı oluşan renklenmeyi azaltma üzerindeki etkileri de araştırılmıştır.

GDF ile ilişkili diş renklenmesinin azaltılmasında hem *in vivo*^{31, 327} hem de *in vitro*^{20, 21, 23, 24, 297, 328-330} çalışma modelleri sıkça tercih edilmektedir. *In vivo* çalışmalar, biyolojik ortamın doğal koşulları altında gerçekleştirildiği için remineralizasyon ve renk değişimi gibi süreçlerde tükürük akışı, enzimler ve biyolojik savunma mekanizmaları gibi faktörleri içermektedir. Bununla birlikte, bu modeldeki temel dezavantajlar arasında etik kaygılar, uygulamanın denetimindeki güçlükler ve sonuçların biyolojik değişkenlik göstermesi yer almaktadır.^{122, 331} Özellikle çocuk diş hekimliğinde GDF gibi ajanların kullanımında estetik kaygılar ve uzun dönem takip gerekliliği, *in vivo* çalışmaların planlanmasını daha karmaşık hale getirmektedir.²³ *In vivo* koşullarda tükürük akışı, biyofilm oluşumu ve çürüğün ilerleyişi gibi parametrelerin denetlenememesi, renk değişimi ve remineralizasyon etkilerinin değerlendirilmesini zorlaştıran diğer faktörler arasındadır.

Buna karşın, *in vitro* çalışmalar, kontrollü koşullar altında gerçekleştirildiği için araştırmacıya standartlaştırılmış parametrelerle çalışabilme imkânı sunabilmektedir. Yapay çürük lezyonları oluşturularak remineralizasyon ajanlarının etkisi, çevresel faktörlerden bağımsız olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, farklı remineralizasyon protokollerinin aynı numunelerde uygulanması ve sonuçların hassas ölçüm yöntemleriyle değerlendirilmesi, *in vitro* modelin sağladığı önemli avantajlar arasındadır.^{325, 331} Kontrol edilebilir parametrelerle deney ortamının oluşturulması, GDF ile kombine edilen ajanların etkinliğinin detaylı şekilde incelenmesine olanak tanınması ve kısa sürede sonuç elde edilmesi gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada *in vitro* model tercih edilmiştir.

Süt dişleri, yapısal ve biyolojik özellikleri nedeniyle çürüğe karşı daha hassas olup, çürük önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir model oluşturmaktadır. Süt dişleri ile daimi dişler arasındaki en önemli farklılıklardan biri, süt dişi dentininin daha ince olması ve tübüllerinin daha geniş yapıya sahip olmasıdır.¹⁵⁴ Bu özellik, kimyasal ajanların penetrasyonunu artırarak GDF gibi remineralizasyon ajanlarının süt dişlerinde etkilerinin artmasına neden olabilir.³³²

Ayrıca, çocuk popülasyonunda diş çürüğü prevalansının yüksek olması ve erken yaşta çürük oluşumunun önlenmesinin genel ağız sağlığı açısından kritik öneme sahip olması nedeniyle süt dişleri üzerinde yapılan çalışmalar önem taşımaktadır.¹⁵

Mine dokusu, yoğun kristalize yapısı nedeniyle remineralizasyon süreçlerine karşı daha dirençli bir özellik sergilemektedir. Dentin dokusu ise, daha geniş tübüllü yapısı sayesinde, GDF kaynaklı florür iyonlarını daha etkin bir şekilde absorbe ederek remineralizasyon sürecini hızlandırmaktadır. Bu nedenle, süt dişlerinde dentin dokusunun tercih edilmesinin temel nedeni mine dokusuna kıyasla daha geçirgen bir yapıya sahip olmasıdır. Dentin dokusu, hem bakteriyel penetrasyona karşı duyarlılığı hem de remineralizasyon potansiyeli açısından GDF uygulamalarının etkinliğini değerlendirmek için daha uygun bir model olarak kabul edilmektedir.³³³ Ayrıca, dentin dokusunun yüksek geçirgenlik özelliği, çürük sürecinin daha hızlı ilerlemesine neden olmakta ve bu durum, GDF uygulamasının erken dönemdeki koruyucu etkisini belirgin bir şekilde ortaya koymaktadır. Dentinin bu geçirgen yapısı, özellikle bakteriyel penetrasyona karşı daha duyarlı olması nedeniyle, GDF'nin koruyucu etkisinin klinik olarak değerlendirilmesi açısından anlamlı bir model sunmaktadır. Sonuç olarak, süt dişi dentininin yapısal özellikleri, GDF uygulamalarına karşı gösterdiği biyolojik ve klinik tepkilerin incelenmesi için ideal bir ortam sağlamaktadır.

Çekilen diş örneklerinin deney zamanına kadar uygun koşullarda saklanması, doku bütünlüğünün korunması ve deney sonuçlarının güvenilirliği açısından önem taşımaktadır. Bu süreçte, örneklerin dehidratasyonunu önlemek ve mikrobiyal kontaminasyonu engellemek amacıyla çeşitli saklama solüsyonları kullanılmaktadır. Literatürde, bu amaçla salin solüsyonu ve distile su yaygın olarak tercih edilirken, antimikrobiyal özellik kazandırmak için solüsyonların içerisine etanol, timol, formaldehit, glutaraldehit ve sodyum hipoklorit gibi kimyasal maddeler eklenebilmektedir.³⁶ Bu çalışmada, diş örneklerinin kontaminasyona uğramadan ve dehidratasyon riski olmadan saklanabilmesi amacıyla %0,1 timol içeren distile su solüsyonu kullanılmıştır. Antiseptik özellikleri sayesinde mikrobiyal büyümeyi engelleyen timol, diş yapısında mekanik veya kimyasal bozulmalara yol açmadığı için literatürde de sıklıkla önerilmektedir. Örneklerin deney süresince doğal yapısını korumak ve deney bulgularının güvenilirliğini artırmak için dişler %0,1'lik timol

çözeltisinde saklandı. Bu süreçte dişler deney aşamasında kullanılana kadar en fazla 1 ay boyunca ilgili çözeltide saklandı.

Dentin dokusu üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, örneklerin alındığı bölge ve kesit yönü, ölçülecek parametrelere göre farklılık gösterebilmektedir. Literatürde dentin dokusunun elde edilmesinde okluzoservikal yönde dikey kesitlerin tercih edildiği çalışmalar bulunmaktadır.^{127, 334} Çalışmamızda da süt dişlerinin bukkal yüzeylerinden, mine-dentin birleşim bölgesine en yakın dentin dokusundan okluzoservikal yönde dikey kesitler alınmıştır.

In vitro çalışmalar sırasında, ölçüm sonuçlarının güvenilir ve tutarlı olabilmesi için diş yüzeylerinin homojen ve pürüzsüz bir yapıda hazırlanması dikkate alınması gereken önemli bir parametredir. Bunun için genellikle yüzeyin polisajlanması önerilmektedir. Polisaj işlemi, ölçüm yapılacak yüzeyin standart özelliklere sahip olmasını sağlar ve farklı örnekler arasında daha sağlıklı karşılaştırmalara olanak tanır.³³⁵ Mikrosertlik testleri gibi yüzey özelliklerine duyarlı analizlerde, yüzey pürüzsüzlüğünün sağlanması ölçüm hatalarını minimize eder.³³⁴ Dentin yüzeyleri, su soğutması altında sırasıyla 400, 1200, 2400 ve 4000 gritlik su zımparaları ile 30 saniyelik sürelerle düzleştirilmiştir.³³⁶ Hedeflenen yüzey düzgünlüğü elde edilene kadar polisaj işlemi tekrarlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, dentin sertliğindeki farklılıkların deney sonuçlarını etkilememesi amacıyla başlangıç ölçümleri yapılmış ve benzer sertlik değerine sahip örnekler çalışmaya dahil edilmiştir.³⁵

Çürük oluşum sürecini ve remineralizasyon etkilerini değerlendirmek için sıklıkla yapay çürük modelleri kullanılmaktadır. Bu modeller, farklı aşındırıcı süreçleri taklit eden kontrollü demineralizasyon prosedürlerini içerir ve diş dokusundaki mineral kaybını standardize etmek amacıyla uygulanır. Özellikle süt dişi dentini üzerinde yapılan çalışmalar, dokunun ince tübül yapısı ve hızlı mineral kaybına yatkınlığı nedeniyle önemlidir. Ten Cate ve Dujisters tarafından geliştirilen klasik demineralizasyon çözeltisi, asit tamponlu sistemlerle dentin ve mine dokusunu incelemek için yaygın olarak tercih edilmektedir.²⁹¹ Bu model, diş sert dokularında kontrollü lezyonlar oluşturmak için optimal bir pH değeri sunmaktadır. Bazı çalışmalarda ise biyofilm tabanlı yapay çürük modelleri tercih edilmektedir. Bu

modeller, asit üreten mikroorganizmaların etkisini simüle etmekte ve gerçek ağız ortamındaki koşulları laboratuvar ortamına taşımaktadır.³⁰³ Ancak biyofilm kullanımı, deneysel standardizasyon açısından zorluklar yaratabilmektedir.

Demineralizasyon prosedürleri, dentin dokusundaki mineral kaybını kontrol altına alacak şekilde formüle edilmektedir. Çoğu araştırma, asetik asit bazlı demineralizasyon çözeltileri kullanarak 4.0-4.5 pH seviyelerinde diş dokusunun mineral kaybını simüle etmektedir.³³⁷ Yapılan çalışmalarda, 37°C’de belirli sürelerle örneklerin asidik çözeltide tutulmasıyla demineralizasyon elde edilmiştir.²⁹¹ Süre ve pH seviyesi, dentin çürüğü modeli oluşturulmasında kritik faktörlerdir ve elde edilen lezyon derinliği genellikle optik mikroskop ya da CLSM analizleri ile doğrulanmaktadır.³³⁸ Çalışmamızda, Ten Cate ve Dujisters’in önerdiği demineralizasyon solüsyonu kullanılmıştır. Dentin yüzeylerinde yapay çürük lezyonları oluşturmak için örnekler; 2,2 mM CaCl₂, 2,2 mM NaH₂PO₄, 0,05 M asetik asit ve 1 M KOH içeren ve pH değeri 4.4 olarak ayarlanmış solüsyonda, 37°C’de 96 saat süreyle inkübe edilmiştir. Her örnek için 10 ml solüsyon kullanılmış ve çözeltiler günlük olarak taze hazırlanmıştır. Her 24 saatte bir örnekler distile su ile yıkanarak taze demineralizasyon solüsyonuna alınmıştır. Ten Cate protokolü, asidik maruziyetin süresine bağlı olarak yüzeyin ve alt tabakaların demineralizasyonu arasında kontrollü bir denge sağlaması nedeniyle tercih edilmiştir.²⁹¹ Bu protokol, aynı zamanda remineralizasyon potansiyelinin değerlendirilebilmesi için tutarlı bir dentin lezyonu oluşturulmasını mümkün kılar. Bu çalışma kapsamında standardizasyonun sağlanması amacıyla tüm örnekler aynı sıcaklık, süre ve solüsyon miktarına tabi tutulmuştur. Bu şekilde dentin yüzeylerinin homojen bir şekilde demineralize olması ve doğru sonuçlar alınması hedeflenmiştir.

Bilimsel çalışmalarda kontrol grubu oluşturulması, değişkenlerin etkisini daha net değerlendirmeye olanak tanıyarak verilerin güvenilirliğini ve karşılaştırılabilirliğini artıran önemli bir aşamadır. Çalışmamızda, deneysel verilerin doğruluğunu artırmak ve bireysel değişkenliklerin etkisini minimize etmek amacıyla dişin belirlenen çalışma alanının yarısı aside dirençli vernik ile kapatılarak kontrol grubu oluşturulmuştur. Bu yöntem, numunenin kendi içerisinde karşılaştırılmasına olanak tanıyarak bireysel biyolojik varyasyonların sonuçlar üzerindeki etkisini

azaltmayı hedeflemiştir. Böylece, uygulanan prosedürlerin remineralizasyon ve renk değişimi üzerindeki etkileri daha güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmiştir.^{122, 336} Ayrıca, aside dirençli vernik ile belirlenen kontrol alanı, remineralizasyon süreçlerinin karşılaştırılmasını daha standart hale getirerek örnekler arası değişkenliği en aza indirmektedir. Bu yaklaşım, sadece remineralizasyonun değil, aynı zamanda renk değişiminde meydana gelen farklılıkların da doğru bir şekilde analiz edilmesini sağlamaktadır. Kontrol alanlarının belirlenmesi, deneysel süreçlerde hatalı pozitif veya negatif sonuçların önüne geçerek, elde edilen bulguların bilimsel geçerliliğini artırmaktadır.

GDF uygulamasına bağlı oluşan renklemenin azaltılması için çalışmada kullanılan materyallerin konsantrasyonları ve uygulama protokolleri farklılık göstermektedir. GDF, diş çürüğünün önlenmesi ve tedavisinde uzun yıllardır kullanılan etkili bir ajan olup, farklı konsantrasyonlarda ticari olarak temin edilebilmektedir. En yaygın kullanılan form %38'lik konsantrasyon olmakla birlikte, %12 ve %30'luk konsantrasyonda üretilen solüsyonlar da bulunmaktadır.¹¹¹ Ancak, bu farklı konsantrasyonların çürük önleyici etkinliği ve kimyasal özellikleri değişkenlik göstermektedir. Literatürde, GDF'nin farklı konsantrasyonlarının etkinliği üzerine yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, %38'lik GDF'nin çürük durdurma potansiyelinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Mei ve ark., farklı markalara ait %12, %30 ve %38'lik konsantrasyona sahip GDF solüsyonlarının içeriğini analiz etmiş ve %38 GDF'nin daha yüksek serbest florür ve gümüş iyon konsantrasyonuna sahip olduğunu ortaya koymuştur.¹¹¹ Fung ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada, %12 ve %38'lik GDF'nin çürük durdurucu etkileri karşılaştırılmış ve %38'lik GDF'nin daha üstün olduğu tespit edilmiştir.¹¹⁰ Bununla birlikte, GDF çözeltilerinin içeriği yalnızca yüzdeleriyle sınırlı kalmayıp, üreticilere bağlı olarak serbest florür ve gümüş iyon konsantrasyonları da farklılık göstermektedir. Patel ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, ticari olarak mevcut 7 farklı GDF solüsyonunun serbest florür ve gümüş iyon konsantrasyonlarının önemli ölçüde değiştiği belirlenmiştir. %38'lik GDF solüsyonları arasında bile florür içeriğinin 36,457 ppm ile 120,760 ppm arasında, gümüş içeriğinin ise 246,000 ppm ile 425,451 ppm arasında değişkenlik gösterdiği tespit edilmiştir.¹¹² Bu farklılıklar, formülasyon değişiklikleri ve stabilite faktörlerinden kaynaklanabilir.¹⁰⁷ Tüm bu

etkinliğine rağmen, GDF'nin önemli bir dezavantajı çürük bölgelerinde oluşturduğu siyah renklenmedir. GDF uygulaması sonrasında meydana gelen bu renklenme, özellikle ön dişlerde estetik kaygılara yol açmakta ve hastaların tedaviye uyumunu olumsuz etkileyebilmektedir.¹⁰⁹ Bu soruna çözüm olarak, renklenmeyi azaltmayı hedefleyen yeni nesil GDF bazlı ürünler geliştirilmiştir. Bu noktada Riva Star, GDF'nin çürük önleyici etkisini korurken estetik dezavantajlarını minimize eden çift aşamalı bir sistem sunması nedeniyle öne çıkmaktadır. Yan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, Riva Star'ın diğer ticari GDF solüsyonlarına kıyasla daha yüksek bir alkaliniteye (pH 13.0-13.1) sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁷ Ayrıca, Riva Star'ın içerdiği potasyum iyodür solüsyonu, GDF'nin neden olduğu renklenmeyi azaltmada önemli bir rol oynamaktadır.¹⁰⁷ Bunun yanı sıra, Riva Star'ın içeriğindeki gümüş iyon konsantrasyonu da diğer ticari GDF solüsyonlarından daha yüksek bulunmuş (418.6-435.7 ppm), bu durumun materyalin antibakteriyel etkinliğini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalar Riva Star'ın florür ve gümüş stabilitesinin, diğer ticari ürünlere kıyasla daha uzun süre korunduğunu göstermektedir.¹⁰⁷ Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda %38 konsantrasyonlu ve potasyum iyodür içeren GDF solüsyonu kullanılmıştır.

GDF uygulaması sonrası, üretici firmanın önerdiği 1:2 oranına uygun olarak, 1 birim GDF solüsyonu ardından 2 birim potasyum iyodür solüsyonu uygulanmıştır. Literatürde yaygın olarak kullanılan protokollere göre, potasyum iyodür solüsyonunun oluşan kremi çökelti kaybolana kadar yayılması önerilmektedir.²⁷ Çalışmamızda standardizasyonu sağlamak amacıyla, kremi çökelti tamamen kaybolana kadar potasyum iyodür solüsyonu 1 dakika boyunca uygulandı.

Hidrojen peroksit (H_2O_2), diş beyazlatma ve renk açma amacıyla kullanılan bir ajan olup, literatürde %3–6 oranındaki sıvı ve jel formlarının yanı sıra %35–40 konsantrasyonlarındaki jellerin de tercih edildiği bildirilmektedir.^{155, 182} Jel formunun daha uzun süre yüzeyde kalarak oksidatif etkileşimi artırdığı ve renk açma etkisini maksimize ettiği ifade edilmiştir.³³⁹ Çalışmamızda, gümüş iyonlarıyla daha iyi etkileşime girerek renklenmeyi azaltması ve dentin dokusuna daha etkin bir şekilde penetre olması amaçlandığından, %40 konsantrasyonda hidrojen peroksit jeli kullanıldı.

Glutasyon ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı konsantrasyonlar test edilmiş olup, literatürde %5, %10, %15 ve %20 oranlarında kullanıldığı bildirilmektedir.³²⁵ Düşük konsantrasyonların, remineralizasyon potansiyelini koruyarak renklenmeyi azaltmayı hedeflediği, ancak %20 gibi yüksek oranların serbest gümüş iyonlarının yüzeyle temasını azaltarak remineralizasyon sürecini sınırlayabileceği ifade edilmiştir.²⁰⁴ Ayrıca, glutasyon çözeltisinin hazırlanmasında yüksek konsantrasyonlarda homojen dağılım sağlamanın zor olduğu ve bu durumun uygulama sırasında materyal miktarının tutarsız olmasına neden olabileceği belirtilmiştir.¹³³ Bu nedenle, bazı çalışmalarda çözeltilerin vorteks tüp karıştırıcıyla önceden karıştırıldıktan sonra ultrasonik sonikasyon cihazı ile homojenize edildiği ve ışığa duyarlılığı nedeniyle ışık geçirmez şişelerde muhafaza edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.¹³³

Glutasyonun renk değişimi üzerindeki etkisinin mine ve dentin dokularında farklılık gösterdiği rapor edilmiştir. Literatürdeki çalışmalar, glutasyonun mine yüzeyinde daha etkili olduğunu ve dentindeki renklenmeyi azaltmak için daha yüksek konsantrasyonların gerekli olabileceğini belirtmiştir.^{22, 24} Ancak, GDF ile glutasyon kombinasyonunun hazırlanması belirli teknik zorluklar içermektedir. Sayed ve ark., %20'nin üzerindeki glutasyon konsantrasyonlarının çözeltide homojen dağılmadığını ve stabil kalmasının zor olduğunu bildirmiştir.²⁴ Bu nedenle, yüksek konsantrasyonların etkin şekilde çözündürülmesi için yeni formülasyon tekniklerine ve optimize edilmiş protokollere ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır.²⁴

Bu çalışmada, literatürde belirtilen optimal etkinlik ve stabilite dengesi göz önünde bulundurularak %20 glutasyon tercih edilmiştir. Daha düşük konsantrasyonların yetersiz kalabileceği ve remineralizasyon sürecini desteklerken renk açma etkisinin azalabileceği göz önünde bulundurulmuştur. Bununla birlikte, %20'nin üzerindeki konsantrasyonların çözeltinin homojenliğini ve stabilitesini olumsuz etkileyebileceği rapor edildiğinden, bu oranın en uygun dengeyi sağladığı düşünülmüştür.^{24, 133} Çözeltinin homojenizasyonu için vorteks tüp karıştırıcı ile ön karıştırma yapılmış ve ardından ultrasonik sonikasyon cihazı ile homojenizasyon tamamlanmıştır. Ayrıca, literatürde önerildiği gibi ışık geçirmez şişelerde muhafaza

edilerek uygulanmıştır. Bu yöntem ile glutatyonun stabilitesini koruyarak etkinliğinin artırılması ve homojen bir dağılım sağlanması hedeflenmiştir.

GDF ile birlikte farklı ajanların uygulaması, genellikle deney ortamında ölçümlerin tutarlılığı açısından mikropipet ve mikroaplikatörlerle hassas miktar kontrolü sağlanarak yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm uygulamalar için mikropipet ve mikro fırçalar kullanılmıştır. Her bir ajan için ölçüm cihazları uygulama öncesinde kalibre edilmiş ve işlemler tek bir operatör tarafından gerçekleştirilerek standardizasyon sağlanmıştır. Bu şekilde, uygulama sırasında sapma kaynaklı varyasyonlar minimize edilerek farklı ajanların etkileri objektif bir şekilde değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Diş çürüğünün gelişimini modellemek ve remineralizasyon süreçlerini değerlendirmek için *in vitro* çalışmalarda sıklıkla pH siklusu modelleri kullanılmaktadır. pH siklusu, ağız içindeki günlük pH değişimlerini taklit ederek remineralizasyon süreçlerinin daha gerçekçi bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. Dentin remineralizasyonunu inceleyen *in vitro* çalışmalar, farklı sürelerde uygulanan pH siklusları ile mineral değişimlerini değerlendirmektedir. Literatürde 7, 8 ve 14 günlük siklusların kullanıldığı görülmektedir.³³⁹ Wierichs ve ark. çalışmalarında 14 günlük bir pH siklus modeli kullanarak dentin remineralizasyonunu değerlendirmişlerdir.³⁴⁰ Benzer şekilde, Zhao ve ark. çalışmalarında, 8 günlük bir pH siklus modeli ile remineralizasyon süreçlerini analiz etmişlerdir. Ancak sürenin uzaması, dentin dokusunda aşırı mineral kaybına yol açabilir ve remineralizasyon potansiyelini azaltabilir. Özellikle 14 günlük siklularda, dentin matriksinde geri dönüşü zor bozulmalar gözlemlenmiş ve remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin sınırlandığı bildirilmiştir.³⁴⁰ Ayrıca, ortamın pH dengesini korumak uzun süreli deneylerde daha zor hale gelebilir ve sonuçların tutarlılığını etkileyebilir.³⁴¹

Bu çalışmada 7 günlük pH siklusu, remineralizasyonun erken dönem etkilerini güvenilir şekilde değerlendirmek ve dentin dokusunun yapısal bütünlüğünü korumak için tercih edildi. 7 günlük modelin hem biyolojik hem de pratik nedenlerle optimal olduğu görülmektedir. Bu süre, remineralizasyon süreçlerinin erken dönemde gözlemlenmesine, deney koşullarının kontrol edilebilirliğine ve dentin dokusunun

korunmasına olanak tanımaktadır. Bu nedenle, daha uzun sürelerde remineralizasyon süreçleri daha detaylı incelenebilse de, dentin kaybının artması ve remineralizasyon ajanlarının etkisinin tam olarak değerlendirilememesi gibi sınırlamalar ortaya çıkabilmektedir. Öte yandan, 7 günlük süre, hem deney tekrarlarının tutarlılığını sağlaması hem de zaman ve kaynak yönetimi açısından avantajlar sunması nedeniyle daha uygun bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.³⁴⁰ Bu süre, dentin dokusunda aşırı mineral kaybına yol açmadan remineralizasyon süreçlerinin etkin bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır.

Dentin çürüklerinin oluşumunda dentin yüzeyinden mineral kaybı görülmektedir. Oluşan mineral kaybı sonucu meydana gelen poröz alanlar dişin ışık geçirgenliğini, sertliğini ve ışığı yansıtma gibi özelliklerini değiştirmektedir. Dentin çürüklerinin tespiti ve materyallerin lezyona etkisinin incelenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Mikrosertlik testi ve konfokal lazer taramalı mikroskop (CLSM) sert dokuya ait mineralizasyon değişimlerinin *in vitro* olarak incelenmesinde kullanılan yöntemlerdendir. Ayrıca dentindeki renk değişikliklerinin incelenmesinde spektrofotometre kullanılarak değerlendirmeler yapılabilmektedir.³⁴²⁻³⁴⁴ Bu nedenle bu tez çalışmasında bahsi geçen materyallerin dentinin mikrosertliği, rengi, lezyon derinliği ve floresansı üzerindeki etkileri bu 3 farklı test yöntemiyle değerlendirildi.

Diş sert dokularına yönelik deneysel uygulamaların laboratuvar ortamında değerlendirilmesinde, mikrosertlik ölçümü en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem, diş sert dokularındaki mineral kaybı veya kazanımını belirlemede etkili bir araç olarak kabul edilmektedir.³⁴³ Özellikle mineral yoğunluğundaki azalma, dentin mikrosertliğinde de düşüşe neden olmaktadır. Mikrosertlik analizleri, mineral kaybını mikroskobik düzeyde inceleyerek diş dokularındaki değişiklikleri yüksek hassasiyetle değerlendirme imkânı sunmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalar, remineralizasyon ajanlarının dentin yüzeyinde meydana getirdiği değişikliklerin bu yöntemle ölçülebileceğini ortaya koymaktadır.^{154, 343} Bu nedenle, bu tez çalışmasında da lezyon alanındaki değişiklikleri tekrarlanabilir ve pratik bir şekilde ölçmek amacıyla mikrosertlik testi tercih edilmiştir.

Mikrosertlik ölçüm yönteminde, elmas uç kullanılarak örnek üzerine belirli bir süre yük uygulanır ve yüzeyde bir iz oluşturulur. Bu izin boyutları, daha sonra bir mikroskop yardımıyla ölçülerek sertlik değerleri hesaplanır. Literatürde, süt dişleri üzerinde yapılan demineralizasyon ve remineralizasyon çalışmalarında benzer parametreler kullanılmıştır. Bu çalışmada da, 50 gram yük ve 10 saniyelik süre ile ölçümler gerçekleştirilmiştir.³⁴⁵ Ayrıca, mine örneklerinin yüzeyinden alınan mikrosertlik analizlerinin güvenilirliğini artırmak ve hata payını en aza indirmek amacıyla, her bir örnekten üç farklı bölgede ölçüm yapılmıştır.

Mikrosertlik testinin doğru ve güvenilir bir şekilde uygulanabilmesi için, örneklerin yüzeylerinin yere paralel, düzgün ve pürüzsüz olması büyük önem taşımaktadır. Bu durum, cihazın ölçüm ucunun doğru bir iz oluşturabilmesi ve tutarlı sonuçlar elde edilebilmesi için kritik bir gerekliliktir. Bu nedenle, çalışmada kullanılan örneklerin hazırlık aşamasında bu kriterlere özellikle dikkat edilmiştir.³⁴⁶ Çalışmamızda, örneklerin yüzeyleri polisaj cihazı kullanılarak zımparalama işlemi standart bir prosedüre göre gerçekleştirilmiştir. Zımparalama işleminin ardından, yüzey bütünlüğünü değerlendirmek ve örneklerin standart bir şekilde hazırlandığını garanti altına almak için stereomikroskop ile ayrıntılı inceleme yapılmıştır. Ayrıca, ölçümlerin doğruluğunu ve standart bir formatta gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla örnekler, belirlenmiş çapta dairesel kalıplara yerleştirilmiş akrilik bloklara gömülmüş ve dentin yüzeylerinin zemine paralel olması sağlanmıştır. Bu adımlar, mikrosertlik ölçümlerinin güvenilirliğini artırmak için kritik öneme sahiptir.

Literatür incelemesi sonucunda, çalışmamızda kullanılan test materyallerinin diş sert dokularının mikrosertlik değerleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendiren benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum, çalışmamızın literatüre özgün bir katkı sağladığını göstermektedir. Araştırmamızda, mikrosertlik ölçümleri başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilmiştir.

Demineralizasyon sürecinin ardından, gruplar arasında mikrosertlik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, oluşturulan demineralize alanların standart koşullarda homojen bir şekilde gerçekleştiğini

göstermektedir. Ayrıca, literatürdeki benzer çalışmalarla^{347, 348} uyumlu olarak, demineralizasyon sürecinin dentin dokusunda mineral kaybına yol açtığı ve bunun sonucunda yüzey sertliğinde belirgin bir azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuçlar, demineralizasyonun diş sert dokuları üzerindeki etkisini net bir şekilde yansıtmaktadır.

Farklı ölçüm zamanlarına göre gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, başlangıç ve demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, 96 saat süresince uygulanan demineralizasyon solüsyonunun, dentin örneklerinin sertlik değerlerinde belirgin bir değişim yarattığını kanıtlamaktadır. Ayrıca, demineralizasyon sonrasında elde edilen mikrosertlik değerleri ile tedavi sonrasındaki değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, uygulanan pH siklus modelinin tüm gruplar için etkin olduğunu ve kullanılan materyallerin dentin yüzeyinde remineralizasyon yönünde değişiklikler meydana getirdiğini göstermektedir. Tedavi sonrası yapılan ölçümler, uygulanan remineralizasyon ajanlarının dentin dokusundaki mineral kaybını ne ölçüde telafi edebildiğini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada elde edilen bulgular, tedavi yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırmak ve literatüre yeni veriler sunmak açısından önem taşımaktadır. Çalışmada, diş sert dokularının mikrosertlik değerleri üzerindeki değişimleri sistematik bir şekilde incelenerek, bu alandaki bilgi birikimine katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda GDF solüsyonunun, yüzey mikrosertliğinde tüm çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağladığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, tedavi sonrası yapılan mikrosertlik ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu nedenle, “demineralize dentin dokusuna uygulanan GDF solüsyonunun, potasyum iyodür, hidrojen peroksit ve glutatyon ile oluşturulan kombinasyonlarının, solüsyonun remineralizasyon kapasitesi üzerindeki etkileri arasında anlamlı bir fark yoktur” şeklindeki ilk sıfır hipotezimiz kabul edilmiştir. GDF solüsyonu uygulamasına bağlı tüm gruplarda görülen bu artış, GDF'nin dentin yapısında bulunan kalsiyum ve fosfat iyonları ile reaksiyona girerek, çözünmesi zor gümüş fosfat bileşiklerini oluşturmasıyla açıklanmaktadır.¹⁴⁸ Bu

bileşikler, dentin matrisinin yeniden sertleşmesine katkıda bulunarak demineralize alanların remineralizasyonunu desteklemektedir. Böylece GDF, dentin yüzeyinin daha sert ve dayanıklı bir hale gelmesini sağlamaktadır.

Literatürde dentin dokusunda yapılan çalışmalarda^{349, 350} GDF uygulanan dentin yüzeylerinde mikrosertlik değerlerinde belirgin bir artış tespit edilmiştir. Özellikle demineralize dentin bölgelerinde bu artışın daha belirgin olduğu rapor edilmiştir. Prakash ve arkadaşlarının çalışmasında da, GDF'nin dentin mikrosertliğini artırdığı ve bu artışın zamanla korunduğu gözlemlenmiştir.¹⁴⁸

Quock ve arkadaşları, GDF'nin farklı konsantrasyonlarının demineralize dentin mikrosertliği üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve hem %12 hem de %38 GDF uygulamalarının sertliği artırdığını, ancak iki grup arasında belirgin bir fark olmadığını belirtmiştir.³⁵¹ Bu durumda, belirli bir konsantrasyondan sonra GDF'nin mikrosertlik üzerindeki etkisinin doygunluğa ulaşabileceği sonucuna varılmıştır. Farhadian ve arkadaşları ise, GDF'nin hem sağlıklı hem de çürük dentin üzerinde sertlik artışı sağladığını, ancak çürük dentinde daha belirgin bir etki gösterdiğini rapor etmiştir.³⁵²

Bu alışmalar birlikte değerlendirildiğinde, GDF'nin dentin mikrosertliğini anlamlı şekilde artırdığı görülmektedir. GDF'nin içerdiği gümüş ve florür iyonlarının dentin tübüllerine nüfuz ederek yapıyı güçlendirdiği ve remineralizasyon mekanizmalarını desteklediği düşünülmektedir. rk dentinde mikrosertlik artışının net şekilde görülmesi, demineralize yüzeylerin GDF'yi daha iyi absorbe etmesiyle açıklanmıştır.³⁵² Bu alışmalar, GDF'nin dentin dokusu üzerindeki sertlik artışının, demineralizasyon sonrası kaybedilen sertliğin geri kazanılmasında etkili bir ajan olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. GDF'nin neden olduğu renklenmeyi azaltmak için potasyum iyodür ile kombinasyonu önerilmiş ve bu kombinasyonun mikrosertlik üzerindeki etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Çalışmamızla benzer doğrultuda, daimi dişe ait demineralize dentin dokusu üzerinde yapılan bir alıřmada³⁵³ GDF ve GDF + Potasyum iyodür grupları arasında mikrosertlik artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olmadığı tespit edilmiştir.

Literatürde bu konuyla ilgili farklı değerlendirmeler bulunmaktadır. Bir alışmada,³⁵⁴ GDF ve potasyum iyodür içeren Riva Star'ın süt dişlerinde rk dentin üzerindeki mikrosertlik etkisi, GDF uygulaması ile karşılaştırılmıştır. Her iki grubun da mikrosertliği artırdığı ancak GDF + Potasyum iyodür uygulanan grubun mikrosertlik artışının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlenmiştir. Prakash ve arkadařları¹⁴⁸ da GDF ile tedavi edilen daimi dişlere ait rk dentin dokusu üzerinde yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Bu durumu, potasyum iyodürün dentin yüzeylerinde mikrosertlik artışını olumsuz yönde etkileyebileceği sonucuna bağlamışlardır. Ancak Akyıldız ve ark., gümüş oksit ve gümüş iyodür birikiminin mineral yoğunluğunu etkileyerek mine ve dentinin mikrosertliğini artırabileceğini bildirmişler bu koruyucu tabakanın, demineralize olmuş minede kalsiyum ve fosfat kaybını önlemeye yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir.^{115, 355} çalışmamızda ise potasyum iyodür uygulanan grubunun GDF ile benzer mikrosertlik değerlerine sahip olduğu ve GDF'ye potasyum iyodür ilavesinin mikrosertlik üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığı belirlenmiştir. Literatürdeki farklı sonuçlar, potasyum iyodürün etkilerinin uygulama yüzeyi ve doku türüne göre değişebileceğini göstermektedir.³⁵⁶ Bu nedenle, potasyum iyodürün dental dokular üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için farklı doku türleri ve uygulama koşullarını inceleyen ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. GDF'nin oluşturduğu

renklenmenin azaltılmasında kullanılan hidrojen peroksitin mikrosertliğe etkisi konusunda literatürde dentin dokusu üzerinde yapılan çalışma bulunmamakla birlikte, Rafıee ve arkadaşlarının²⁰ demineralize süt dişi mine dokusu üzerinde yaptıkları çalışmada, GDF uygulaması sonrası %10 karbamid peroksit ile yapılan beyazlatma işleminin mikrosertlik üzerindeki etkisi incelenmiştir. Hidrojen peroksit içeren florürlü %10 karbamid peroksit uygulamasının, GDF ile tedavi edilmiş mine yüzeyinin mikrosertliği üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, hidrojen peroksit içeren gruplarda, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası mikrosertlik değerleri arasında diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yüzey mikrosertliğindeki iyileşme oranı değerlendirildiğinde ise hidrojen peroksit, GDF grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. GDF'ye glutatyon eklenmesinin mikrosertlik üzerindeki spesifik etkileri literatürde sınırlı sayıda çalışmada ele alınmıştır.^{325, 357} Çalışmamızın sonuçlarına göre GDF'ye glutatyon eklenen grupların mikrosertlik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmemiştir. Literatürdeki çalışmalarla da benzer şekilde, Cömert ve Ölmez,³²⁵ demineralize süt ikinci molar dişlerinde GDF, GDF + Potasyum iyodür ve GDF + %5 Glutatyon gruplarının tümünde demineralize dentinin mikrosertliğinde anlamlı bir artış gözlemlenmiş, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. ElSabaa ve arkadaşları³⁵⁷ da çalışmalarında demineralize premolar dişlerde, GDF, GDF + Potasyum iyodür ve GDF + %20 Glutatyon kombinasyonlarının mikrosertlik üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Benzer şekilde tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir sertlik artışı gözlenirken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Sayed ve arkadaşları,²⁴ sığır dişi üzerinde yaptıkları çalışmada, GDF uygulanan grupta mikrosertlikte artış olduğunu gözlemlenmişlerdir. Ancak, %20 glutatyon eklenmiş GDF uygulanan grupta, bu artışın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Samani ve arkadaşlarının³⁵⁸ çürüksüz premolar dişlerde GDF'nin glutatyon ile kombinasyonlarının incelediği çalışmada, %5 glutatyon eklenmiş GDF'nin en yüksek mikrosertlik değerine ulaştığı, ancak %10 ve

%20 glutatyon konsantrasyonlarında sertlik artışının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az olduğu belirlenmiştir. Düşük konsantrasyonlu glutatyonun, GDF'nin sertlik artırıcı etkisini koruyabileceği belirtilirken, yüksek konsantrasyonlarda bu etkinin azalabileceği ifade edilmiştir. Bu durum, glutatyonun GDF'nin iyon salınımı ve dentinle etkileşim mekanizması üzerinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle, glutatyonun gümüş iyonları ile etkileşimi ve asidik yapısı, GDF'nin karakteristik özelliklerini değiştirebilmektedir. Ayrıca, glutatyonun düşük pH'ı, dentin yüzeyinde kristallerin stabilitesini engelleyerek gümüş iyonlarıyla reaksiyona girip kristal oluşumunu sınırlandırması, bu durumu açıklayan bir diğer faktör olarak öne çıkmaktadır.³⁵⁹ Literatürde diş renginin değerlendirilmesi için farklı ölçüm yöntemleri bulunmaktadır. Görsel değerlendirme, dijital görüntü analizi, spektrofotometre ve kolorimetre gibi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Görsel değerlendirme, klinisyenlerin subjektif gözlemlerine dayanırken, dijital görüntü analizi belirli yazılımlar aracılığıyla renk değişikliklerini değerlendirme imkanı sunar. Ancak bu yöntemlerin doğruluğu, ışık koşulları ve gözlemcinin deneyimi gibi değişkenlere bağlı olarak değişebilir. Kolorimetreler, belirli dalga boylarında ışık yansımaları ölçerek renk analizini standart hale getirir de, diş yüzeyinin doğal ışık koşullarında nasıl algılandığını tam olarak yansıtamayabilir.²¹

Spektrofotometreler ise, geniş dalga boyu aralığında ışık absorpsiyonunu ve yansımaları ölçebildiği için, diş renginin objektif ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Bu cihazlar, özellikle küçük renk farklarını saptamada yüksek hassasiyet ve doğruluk sağlayarak diğer yöntemlere kıyasla avantaj sunmaktadır. L*, a*, b* renk uzayında yapılan ölçümler, renk değişikliklerinin sayısal olarak ifade edilmesini mümkün kılmaktadır. L* değeri aydınlık-karanlık ölçeğinde değişirken, a* değeri kırmızıdan yeşile, b* değeri ise sarıdan maviye uzanan renk değişimlerini tanımlamaktadır. Renk değişikliği genellikle ΔE değeri ile ifade edilir ve bu değer, bir yüzeyin başlangıç ve ölçüm sonrası renk farklılığını belirlemek için kullanılır. Literatürde, ΔE değerinin 3,7'nin üzerinde olmasının klinik olarak gözlemlenebilir bir renk değişimi olduğunu gösterdiği bildirilmiştir.²¹⁹ Literatürdeki bu veriler doğrultusunda, çalışmamızda GDF'nin neden olduğu renk değişimini değerlendirmek için spektrofotometre kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümlerin yüksek doğruluk sağlaması, renk değişimlerini zaman içinde objektif olarak takip

etmeye imkan tanınması ve klinik olarak anlamlı eşik değerleri belirleyebilmesi nedeniyle bu yöntem tercih edilmiştir. Çalışmamızda spektrofotometre kullanılarak yapılan renk ölçümlerinde, demineralizasyon sonrası, tedavi sonrası ve genel ΔE değerleri incelenmiştir. Sonuçlarımız, demineralizasyon sonrası ΔE değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Bu bulgu, başlangıçta renk ölçümleri açısından gruplar arasında homojenlik sağlandığını ve tüm örneklerde benzer düzeyde demineralizasyon meydana geldiğini göstermektedir.

Tedavi sonrası elde edilen ΔE değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir. Tedavi uygulamalarının ardından elde edilen renk değişikliklerinin gruplara göre farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle GDF uygulamasına ek olarak farklı bileşiklerin kullanımının, renk değişimi üzerinde farklı etkiler yarattığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda GDF grubunun hem tedavi sonrası ΔE hem de genel ΔE değerleri, tüm gruplar içinde en yüksek değerleri göstermiş ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, diğer çalışmalarla^{23, 360} da uyumlu şekilde GDF'nin diş yapısında belirgin bir renk değişikliğine yol açtığını ve renklenme üzerindeki etkisinin diğer gruplara kıyasla daha fazla olduğunu ifade etmektedir.

GDF uygulaması sonrası çürük lezyonlarının siyah renk alması, özellikle estetik kaygıları olan hastalar açısından önemli bir dezavantajdır. Bu durum, GDF'nin diş dokusuyla reaksiyona girerek serbest gümüş iyonları salması ve bu iyonların indirgendiğinde kümelenerek çökmesiyle siyah lekelerin oluşmasına neden olmasıyla açıklanabilir.³⁶¹ Siyah lekelenmenin gümüş fosfat (Ag_3PO_4) bileşiklerinin oluşumundan kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu bileşikler başlangıçta sarı renkte olup, özellikle ışığa maruz kaldığında zamanla koyulaşmaktadır.²²¹ Çalışmamızda GDF + Potasyum iyodür grubunun tedavi sonrası renk değişikliği açısından sadece GDF solüsyonu uygulanan pozitif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark oluşturduğu belirlenmiştir. Bu nedenle “GDF solüsyonunun demineralize dentin dokusu üzerinde oluşturduğu renklenmeyi azaltma potansiyeli açısından potasyum iyodür, hidrojen peroksit ve glutatyon ile oluşturulan kombinasyonlar arasında anlamlı bir fark yoktur” şeklindeki ikinci sıfır hipotezimiz reddedilmiştir. Bu sonuçlar, potasyum iyodür uygulamasının GDF sonrası meydana gelen renk değişikliğini önemli ölçüde azalttığını (%54,17) göstermektedir. Bu durum, potasyum iyodürün gümüş iyonları ile reaksiyona girerek gümüş iyodür oluşumunu sağlaması ile açıklanabilir. Gümüş iyodür, kremi beyaz renkte bir çökelti oluşturmakta ve serbest gümüş iyonlarının koyu renkli gümüş fosfat kristallerine dönüşmesini engellemektedir.

Potasyum iyodürün GDF sonrası uygulanmasının diş renklenmesi üzerindeki etkisi farklı çalışmalarda değerlendirilmiş ve birçok araştırma, potasyum iyodürün renklenmeyi önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur.^{23, 361} Zander ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, yalnızca GDF uygulanan örneklerin koyu siyah renkte olduğu, GDF uygulamasını takiben potasyum iyodür uygulanan örneklerin ise açık gri renkte görüldüğü bildirilmiştir.³⁶⁰ Başka bir çalışmada, %38 GDF ve %58,3 Potasyum iyodür içeren iki bileşenli bir sistem olarak geliştirilen Riva Star (SDI), tek bileşenli Advantage Arrest (%38 GDF) ve Cariestop (%30 GDF) solüsyonları ile karşılaştırıldığında, Riva Star ile tedavi edilen dişlerin dört hafta sonra daha az renklendiği gösterilmiştir. Ancak Riva Star uygulanan örneklerde de belirli bir düzeyde dentin renklenmesi gözlemlendiği de belirtilmiştir.²³ Benzer şekilde, demineralize süt dişi dentini üzerinde yapılan bazı çalışmalar potasyum iyodürün estetik sonucu belirgin şekilde iyileştirdiğini ve çürük önleme etkisini koruduğunu göstermiştir.^{362, 363}

Bununla birlikte, sağlam dentinde yapılan bazı araştırmalar^{185, 219} potasyum iyodür ile sağlanan renk iyileşmesinin yalnızca geçici olduğunu ve zamanla diş yüzeylerinin koyulaşmaya devam ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum, gümüş iyodürün ışığa duyarlılığı nedeniyle zaman içinde oksidasyona uğrayarak koyulaşmasıyla açıklanmıştır. Zhao ve arkadaşlarının²²¹ çalışmasında, GDF'nin ardından potasyum iyodür uygulanan sağlam dentinin 7 ila 14 gün sonra hafif koyulaştığı gözlemlenmiştir. Potasyum iyodürün kısa vadede etkili olduğu ancak 12, 24 ve 30 aylık takiplerde etkisini kaybettiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, çürük dentin dokusu üzerinde yapılan farklı çalışmalarda, GDF ve potasyum iyodür kombinasyonunun zaman içinde çok az veya hiç renk bozulmasına neden olmadığını belirtilen sonuçlar da paylaşılmıştır.^{241, 291}

Elde edilen bulgular, literatürde de belirtilen potasyum iyodürün GDF kaynaklı renk değişikliklerini azaltma potansiyeli ile tutarlıdır. Özellikle estetik kaygıları olan bireyler için, potasyum iyodürün GDF uygulaması sonrasında kullanılması, renklenme probleminin hafifletilmesinde etkili bir yöntem olarak kullanılabilir. GDF'nin oluşturduğu renk değişimini gidermek için hidrojen peroksit ve karbamid peroksit gibi beyazlatıcı ajanlar kullanılmış ve etkileri spektrofotometre ile değerlendirilmiştir.³⁶⁴ çalışmamızda hidrojen peroksit içeren grupların renk değişimi üzerindeki etkisi incelendiğinde, tedavi sonrası ΔE değerlerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Hidrojen peroksit uygulaması, GDF sonrası meydana gelen renk değişikliğini azaltmada etkili olmuştur. Hidrojen peroksit içeren gruplardan GDF + Hidrojen peroksitin tedavi sonrası ΔE değerleri, yalnızca GDF uygulanan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir. Hidrojen peroksitin, GDF solüsyonuna göre renklenmede %40,85 oranında bir azalma sağlayarak, GDF kaynaklı renk değişimini önemli ölçüde azaltma potansiyeli taşıdığı görölmüştür.

Benzer şekilde, GDF + Potasyum iyodür + Hidrojen peroksit grubunun tedavi sonrası ΔE değerleri de yalnızca GDF uygulanan grupla kıyaslandığında anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, hidrojen peroksitin, potasyum iyodür ile birlikte uygulandığında da renk değişikliği üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hidrojen peroksit içeren grupların birbirleriyle

karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgu, hidrojen peroksitin tek başına ya da potasyum iyodür ile birlikte uygulanmasının, renk değişimini azaltma üzerindeki etkilerinin benzer olduğunu göstermektedir. Ayrıca GDF + Potasyum iyodür + Hidrojen peroksit ve GDF + Potasyum iyodür gruplarının, renk değişikliği üzerine etkilerinin benzer olması nedeniyle, tekrar hidrojen peroksit uygulamasının ilave bir etki oluşturmadığı tespit edilmiştir. Potasyum iyodür veya hidrojen peroksit materyallerinden birinin kullanılmasının renklenmenin azaltılmasında yeterli olabileceği sonucuna varılmıştır. Vieira ve ark.²⁹⁷ (2024) tarafından yapılan *in vitro* bir çalışmada, GDF uygulanmış dentin yapay çürük lezyonlarında farklı beyazlatma ajanlarının (sarımsak özütü, bentonit macunu, hidrojen peroksit) etkinliği değerlendirilmiş ve yalnızca %35 hidrojen peroksitin anlamlı bir beyazlatma etkisi gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada, hidrojen peroksit uygulaması sonrasında renk değişiminin yaklaşık %24 oranında azaldığı, ancak orijinal diş rengine tam anlamıyla geri dönmediği belirtilmiştir. Çalışmamızda ise daha yüksek konsantrasyonda (%40) hidrojen peroksit kullanılmış ve daha belirgin bir renk değişimi sağlanmıştır. Bu bulgu, beyazlatma ajanlarının konsantrasyonunun etkinlik üzerinde önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, Al-Angari ve ark.³²⁴ tarafından yapılan çalışmada, GDF'nin neden olduğu renklenmenin giderilmesinde daimi mine ve dentin dokularında %40 hidrojen peroksitin etkinliği incelenmiş ve hidrojen peroksitin GDF ile etkileşime girerek renk değişimini azalttığı rapor edilmiştir.

Rafiee ve ark.²⁰ tarafından gerçekleştirilen çalışmada da, GDF solüsyonuyla tedavi edilmiş demineralize süt dişi minesinde beyazlatma ajanlarının renk üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, %10 karbamid peroksit içeren beyazlatma ajanının, potasyum iyodür ile birlikte veya potasyum iyodür olmadan uygulanmasının GDF kaynaklı renk değişimini azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmanın bulgularına göre, bütün gruplarda beyazlatma etkili olmuş, ancak potasyum iyodür ile kombine edilen gruplarda renk açılmasının daha belirgin olduğu görülmüştür.

Beyazlatma mekanizması, serbest hidroksil radikallerinin organik kromoforları oksitleyerek renk açması prensibine dayanır.³⁶⁴ Ancak, GDF solüsyonu kaynaklı renklenme metalik gümüş partiküllerinden kaynaklandığı için klasik beyazlatma

mekanizmaları tam olarak etkili olamamaktadır. Hidrojen peroksit, gümüş partiküllerinin yüzey oksidasyonuna neden olarak renk açılmasını sağlasa da, dentin tübüllerine yerleşmiş partiküllerin tam olarak uzaklaştırılamaması nedeniyle renk değişimi sınırlı kalmaktadır.²⁰

Düşük konsantrasyonlu beyazlatma ajanları renklenmenin giderilmesinde etkili olsa da %40 hidrojen peroksit gibi yüksek konsantrasyonların daha hızlı ve belirgin beyazlatma sağlayabileceği belirtilmiştir.³²⁴ Çalışmamızda, hidrojen peroksitin renklenmeyi azaltmada istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, özellikle yüksek konsantrasyonlu hidrojen peroksitin bu süreçte daha etkili olduğunu desteklemektedir. Glutasyon, biyolojik sistemlerde metal iyonlarını bağlama ve oksidatif stresi düzenleme özelliklerine sahip bir tri-peptit olup, gümüş iyonları ile etkileşime girerek GDF'nin neden olduğu renklenmeyi azaltma potansiyeli bulunan bir ajan olarak literatürde incelenmektedir. Glutasyonun bu etkisini değerlendiren araştırmalarda, serbest gümüş iyonlarıyla etkileşime girerek onların çökmesini ve kümelenmesini engellediği belirtilmiştir.²⁴ Diş yüzeyinde daha homojen bir gümüş iyon dağılımı sağlayarak renklenmenin yoğunluğunun azaltılabileceği bildirilmiştir.²²

Daha önce yapılan bir çalışmada, glutasyonun biyomimetik kaplama olarak metal iyonları üzerindeki etkisi incelenmiş ve gümüş iyonlarının çözünürlüğünü kontrol ederek renklenmeyi azalttığı gösterilmiştir.²²⁷ Bu nedenle, GDF uygulanan diş yüzeylerinde renklenmenin kontrol altına alınmasına yardımcı olabilecek potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla yapılan çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, %38 GDF solüsyonu uygulandıktan sonra glutasyon biyomolekülünün mine ve dentin üzerindeki renk bozulmasını azaltma etkisi incelenmiştir.²⁴ Glutasyonun, GDF uygulamasının ardından özellikle minede ve daha az ölçüde dentinde renk değişimlerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde en aza indirebildiği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda hem tedavi sonrası hem de genel ΔE değerlerine göre, glutasyonun tek başına uygulandığı grup ile GDF grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup GDF grubuna göre renk azalması %6,64 olarak hesaplanmıştır. Bu

durum, glutatyonun tek başına renklenme üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığını göstermektedir. Ancak, glutatyonun potasyum iyodür ile birlikte kullanıldığı grupta, GDF grubuna kıyasla genel ΔE değerlerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu sonuç, glutatyonun potasyum iyodür ile birlikte kullanıldığında renklenme azaltma potansiyelinin arttığını ortaya koymaktadır. Bu etkinin potasyum iyodürden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Karuna ve arkadaşları,³¹ 2023 yılında gerçekleştirdikleri *in vivo* çalışmalarında, %20 glutatyonu %38 GDF ile karıştırmanın, çürük süt dişi dentininde GDF ile ilişkili renk değişikliğini azaltmada etkili bir önlem olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada, glutatyonun, GDF nedeniyle oluşan diş renk değişikliğini azaltmada potasyum iyodür ile karşılaştırılabilir bir performans sergilediği, ayrıca %20 glutatyonun %38 GDF ile karıştırıldığında GDF'nin çürük durdurma etkinliğinde herhangi bir azalmaya neden olmadığı ifade edilmiştir.

Yapılan çalışmada glutatyonun tek başına GDF kaynaklı renklenmeyi azaltmada etkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgu, literatürdeki çalışmalarla çelişmektedir. Bu farklılığın nedeni, glutatyonun etki mekanizmasının uygulama koşullarına, konsantrasyona veya doku türüne bağlı olarak değişkenlik gösterebilmesi olabilir. Ayrıca, konuyla ilgili literatürün sınırlı olması ve mevcut çalışmaların sonuçlarının çelişkili olması, glutatyonun etkinliği hakkında net bir sonuca varılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, glutatyonun dental renklenme üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için farklı parametrelerin incelendiği kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda kullanılan test parametrelerinden biri olan Konfokal Lazer Taramalı Mikroskopi (CLSM), çeşitli floresan boyalar aracılığıyla işaretleme yapan ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlayan bir mikroskopi tekniğidir. Bu yöntem, x, y ve z eksenlerinde katmanlar halinde tarama yaparak optik kesitlerin alınmasına olanak tanır ve elde edilen görüntüler bilgisayar ortamında üç boyutlu olarak yeniden yapılandırılıp kaydedilebilir. CLSM, numunenin doğal nemi korunarak analiz yapılmasını mümkün kılarken, diş yüzeyindeki küçük düzensizliklerin görüntüleme sürecini olumsuz etkilemesini en aza indirir. Ayrıca, saçılan, yansıyan ve odak düzlemi dışından gelen floresan ışığın etkisini azaltarak

yalnızca hedeflenen bölgenin yüksek kontrastlı ve net görüntüsünün elde edilmesini sağlar.

Diş sert dokularında meydana gelen demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini analiz etmek için çeşitli test yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin çoğu, lezyon derinliği ve mineral yoğunluğu hakkında doğrudan ve ayrıntılı veri sunamamaktadır. CLSM ise yapay çürük lezyonlarının hem derinliğini hem de mineral içeriğini yüksek hassasiyetle değerlendirme imkânı sunan ileri düzey bir görüntüleme tekniğidir.

CLSM ile yapılan analizlerde, incelenecek örneklerden diş kesitleri hazırlanarak floresan boyalar ile işaretleme yapılmaktadır. Bu teknik, elde edilen görüntüler üzerinden lezyon derinliği ve floresans yoğunluğu gibi parametrelerin değerlendirilmesine olanak tanır. Yapay çürük lezyonlarını belirlemede yaygın olarak tercih edilen Rodamin-B boyası, sağlıklı dentin dokusuna penetre olmazken, demineralize alanları seçici olarak renklendirebilir. Lezyon floresansı, mineral kaybı sonucu oluşan boşluklara boyanın nüfuz etmesiyle belirlenir ve bu sayede mineral yoğunluğu hakkında bilgi sağlanır. Görüntülerde boyanın daha yoğun bulunması, diş dokusunda daha fazla mineral kaybı meydana geldiğini ve uygulanan materyalin remineralizasyon etkisinin düşük olduğunu gösterir. Ayrıca, lezyon derinliği mikrometre cinsinden ölçülerek, diş dokusundaki kaybın sağlam dentine göre derinliği belirlenir. Bu iki temel ölçüm, kullanılan materyallerin remineralizasyon potansiyelinin doğru ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır.

Literatürde Schwendicke ve ark.³⁶⁵ tarafından rapor edildiği gibi CLSM yöntemiyle kolay, hızlı ve yüzey altı incelemeler yapılabilmesi nedeniyle bu tez çalışmasında uygulanan farklı içerikli materyallerin dentin dokusu üzerinde oluşturduğu değişiklikleri inceleyebilmek için lezyon derinliği ve floresans yoğunluğu parametreleri değerlendirildi.

Literatürde yapılan incelemeler doğrultusunda, tez çalışmamızda kullanılan materyallerin remineralizasyon etkilerinin CLSM yöntemiyle değerlendirildiğine dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte, CLSM kullanılarak gerçekleştirilen demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine ilişkin

araştırmaların sayısının oldukça kısıtlı olduğu dikkati çekmektedir. CLSM, diş sert dokularındaki remineralizasyon, lezyon derinliği ve floresans değişimlerini incelemek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Literatürde GDF uygulamasının bu parametreler üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Yu ve ark. yaptıkları çalışmada CLSM kullanarak GDF'nin dentin dokusundaki remineralizasyon potansiyelini araştırmışlardır. Araştırmada, GDF uygulanan grupta lezyon derinliğinin anlamlı şekilde azaldığı ve remineralizasyonun arttığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, CLSM görüntülemelerinde daha düşük floresans sinyali elde edilmiş ve bunun daha yoğun mineral birikimi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹²⁴ Bu sonuçlar, Mei ve ark. tarafından yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir. Araştırmacılar CLSM kullanarak dentin dokusunda remineralizasyonun arttığını ve floresans sinyalinin azaldığını bildirmişlerdir.¹¹⁶ Her iki çalışma da GDF'nin kalsiyum ve fosfat birikimi yoluyla remineralizasyonu desteklediği vurgulanmaktadır.

Panahpour Eslami ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise mikro-bilgisayarlı tomografi kullanılarak GDF'nin çürük dentinde remineralizasyon etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, GDF uygulaması sonrasında lezyon derinliğinde anlamlı azalma ve mineral içeriğinde artış gözlenmiştir.³⁶⁶ Bu bulgular, AlMady ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir. AlMady ve arkadaşları transvers mikroradyografi kullanarak yaptıkları bu çalışmada, GDF uygulanan grupta çürük minde lezyon derinliğinde anlamlı bir azalma ve mineral birikiminde artış gözlemişlerdir.³⁶⁷ Her iki çalışma da GDF'nin çürük dentin ve mine dokusunda remineralizasyonu teşvik ederek, lezyon derinliğini azaltma ve mineral içeriğini artırma yönünde belirgin bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda elde edilen bulgular da literatürdeki çalışmalarla paralellik göstermektedir. Tüm çalışma gruplarında tedavi sonrası lezyon derinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu sonuç, CLSM kullanılarak gerçekleştirilen çalışmaların remineralizasyon etkilerine dair elde edilen bulgularıyla örtüşmekle birlikte, GDF'nin dentin dokusunda mineral birikimi yoluyla remineralizasyonu desteklediğini ortaya koymaktadır.

Bununla birlikte, çalışmamızda tedavi sonrası floresans değerleri de demineralizasyon sonrasına göre, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar göstermiştir. Bu durum, çalışmalarda^{366, 367} belirtilen remineralizasyon sürecinde meydana gelen mineral yapı değişikliklerini açıklayan bulgular ile benzerlik göstermektedir. Floresans değerlerindeki bu azalma, remineralizasyon sürecinde meydana gelen mineralleşmenin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

CLSM ve alternatif yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalar, GDF uygulamasının diş sert dokularında remineralizasyonu artırdığını, lezyon derinliğini azalttığını ve floresans sinyalini etkilediğini göstermiştir.^{360, 368} Çalışmamızda elde edilen bulgular da literatürdeki çalışmalarla örtüşmekte olup, bu etkinin mineral birikimi ve yapısal değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda, remineralizasyon sürecinde kalsiyum ve fosfat birikiminin önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır. GDF uygulamasının remineralizasyon, lezyon derinliği ve floresans değişiklikleri üzerindeki etkileri, potasyum iyodür uygulaması ile birlikte incelenmiş ve literatürde bu konuda farklı bulgular elde edilmiştir. Çalışmamızda, hem lezyon derinliği hem de floresans ölçümleri açısından potasyum iyodür içeren grupların, diğer tüm gruplarla benzer şekilde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği belirlenmiştir.

Kaur ve ark. (2024) yaptıkları çalışmada, GDF ve GDF + Potasyum iyodür uygulamalarının dentin dokusunda remineralizasyon üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bilgisayarlı mikro tomografi ve taramalı elektron mikroskobu analizleri kullanılarak yapılan bu incelemede, potasyum iyodürün siyah metalik gümüş oluşumunu azaltmak amacıyla yardımcı olarak kullanılmasının, GDF'nin koruyucu etkisini olumsuz etkilemediği gözlemlenmiştir. Bu durum, GDF uygulamalarında estetik kaygıları gidermek amacıyla potasyum iyodürün güvenle kullanılabileceğini ve GDF'nin remineralizasyon potansiyelini koruyarak etkinliğini sürdürebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, GDF ve potasyum iyodürün dentin tübülleri içerisinde gümüş partiküllerinin birikimini destekleyerek daha homojen bir dağılım sağladığı ve dentini daha ileri demineralizasyondan koruduğu tespit edilmiştir.³⁶⁸

Benzer şekilde Zander ve ark.³⁶⁰ çürük dentin dokusu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, potasyum iyodürün GDF uygulamasına eklenmesinin remineralizasyon ve mineral yoğunluğu üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Mikro-CT analizleri sonucunda, GDF'nin remineralizasyon özelliklerinin potasyum iyodür uygulamasından olumsuz etkilenmediği tespit edilmiştir. Bu bulgu, potasyum iyodürün, GDF'nin remineralizasyon potansiyelini korurken aynı zamanda estetik kaygıları gidermek amacıyla güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda GDF + Potasyum iyodür grubunun, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası lezyon derinliği ve floresans verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. GDF grubu ile GDF + Potasyum iyodür grubu lezyon derinliği ve floresans verileri açısından karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hem çalışmamızda hem de literatürdeki araştırmalarda, GDF uygulamasına potasyum iyodür solüsyonu eklenmesinin remineralizasyon kapasitesini olumsuz etkilemediği görülmüştür. Bu uygulama, estetik kabul edilebilirliği artırırken koruyucu etkinliğini de sürdürmesi nedeniyle klinik açıdan önemli bir avantaj sunmaktadır. GDF uygulamasının remineralizasyon, lezyon derinliği ve floresans değişiklikleri üzerindeki etkileri, hidrojen peroksit uygulaması ile birlikte incelendiğinde, literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak, bu konuda CLSM analizi kullanılarak yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hidrojen peroksit, dişlerin beyazlatılması amacıyla yaygın olarak kullanılmakta olup, GDF uygulamasına bağlı oluşan renklenme üzerine etkisi sınırlı sayıda çalışmada incelenmiştir. Bu bağlamda, hidrojen peroksitin GDF'nin remineralizasyon potansiyeli, lezyon derinliği ve floresans değişimleri üzerindeki etkilerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre, hidrojen peroksit içeren grupların demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası lezyon derinliği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası floresans değerlerinde ise GDF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. GDF uygulaması sonrası hidrojen peroksit ilavesi, lezyon derinliği açısından incelendiğinde, remineralizasyon sonrası lezyon derinliklerinde azalma

gözlenmiş, floresans değerlerinde ise hidrojen peroksit uygulaması sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Lezyon derinliği verilerine göre hidrojen peroksitin GDF'nin remineralizasyon üzerine etkisini değiştirmediği, floresans değerlerini ise azaltarak pozitif etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular hidrojen peroksitin remineralizasyon sürecini olumsuz etkilemediğini destekler niteliktedir.

Literatürde GDF'nin oluşturduğu renklenmenin azaltılmasında kullanılan hidrojen peroksitin remineralizasyona etkisi konusunda benzer bulgular rapor edilmiştir. Vieira ve ark.²⁹⁷ yaptıkları çalışmada, GDF uygulanan demineralize dentin yüzeylerine hidrojen peroksit uygulayarak renklenmenin giderilme potansiyelini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, hidrojen peroksitin GDF kaynaklı koyu renklenmeyi kısmen giderdiği (%24 oranında azalma) ve aynı zamanda transversal mikroradyografi verilerine göre mineral alımı üzerinde olumsuz bir etki göstermediği saptanmıştır. Bu sonuçlar, hidrojen peroksitin remineralizasyon sürecini olumsuz etkilemeden estetik kaygıları azaltabileceğini bildirmiştir.

Vieira ve ark.²⁹⁷ çalışmasında da vurgulandığı üzere, hidrojen peroksitin remineralizasyon sürecini olumsuz etkilememesi, GDF tarafından oluşturulan florohidroksiapatit yapısının kararlılığı ile açıklanmaktadır. GDF uygulaması sonrasında oluşan florohidroksiapatit, yüksek mineral yoğunluğu ve stabilitesi sayesinde beyazlatma ajanlarının mineral kaybına yol açmasını engellemektedir. Ancak floresans değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlenmesinin, hidrojen peroksitin dış yapısına nüfuz ederek organik bileşenleri oksitlemesine ve GDF kaynaklı renklenmeye neden olan gümüş bileşiklerini dönüştürmesine bağlanmaktadır. Bu durum, lezyon derinliğinde önemli bir değişiklik olmamasına rağmen, floresans değerlerinde belirgin bir azalma ile remineralizasyona olumlu katkısını açıklamaktadır.

Çalışmamız ve literatürdeki benzer çalışmalar, hidrojen peroksitin GDF'nin remineralizasyon potansiyelini olumsuz etkilemediğini, lezyon derinliğinde olumsuz bir etki yaratmadığını aksine floresans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlayarak mineral yoğunluğunu arttırdığını ortaya koymaktadır. Bu durum, hidrojen peroksitin GDF kaynaklı renklenmeyi gidermek için etkili bir seçenek

olabileceğini düşündürmektedir; ancak bu etkinin kalıcılığını ve dentin yapısına olası etkilerini değerlendirmek için uzun vadeli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Glutasyon, antioksidan özellikleri sayesinde diş dokusunda GDF kaynaklı renklenmeyi azaltmak için kullanılmakta ve remineralizasyon sürecine potansiyel etkileri araştırılmaktadır. Çalışmamızda elde edilen CLSM bulgularına göre, glutasyon içeren grupların demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası lezyon derinliği ve floresans değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lezyon derinliği ve floresans ölçümleri açısından değerlendirildiğinde, glutasyon içeren grupların da diğer tüm gruplar gibi hem lezyon derinliğinde hem de floresans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum remineralizasyona olumsuz etkisi olmadığını destekler niteliktedir.

Literatürde de benzer olarak Cömert ve ark.³²⁵ (2024) yaptıkları çalışmada, GDF'ye %5 glutasyon eklenmesinin süt dişi çürük dentin dokusunda remineralizasyon süreci üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda, glutasyonun remineralizasyon sürecini olumsuz etkilemediği rapor edilmiştir. Benzer şekilde Karuna ve ark.³¹ süt dişi çürük dentin dokusu üzerine yaptıkları çalışmada, GDF'ye %20 oranında glutasyon eklendiğinde, glutasyonun GDF'nin çürük durdurma etkisini olumsuz yönde etkilemediğini bildirmişlerdir. Çalışma, glutasyonun gümüş iyonlarını stabilize ederek remineralizasyon sürecini desteklediğini ve gümüş partiküllerinin çökmesini azaltarak daha homojen bir yapı oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma, glutasyonun lezyon derinliği ve floresans değerlerinde remineralizasyonu olumsuz etkilemediğini göstermiştir. Literatürle uyumlu olarak, glutasyonun GDF'ye eklenmesi remineralizasyonu desteklemiş ve gümüş iyonlarını stabilize ederek homojen bir yapı oluşturmuştur.

6. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasının sınırları dahilinde, elde edilen veriler değerlendirildiğinde şu sonuçlara ulaşılmıştır;

- Yüzey mikrosertlik verilerine göre; başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.
- Mikrosertlik verilerine göre her bir çalışma grubunun başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası değerleri kendi içinde değerlendirildiğinde, ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.
- Mikrosertlik analizinde yüzey sertliğindeki iyileşme oranları (%SMHR) değerlendirildiğinde gruplar aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Pozitif kontrol grubu (GDF) ile diğer çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, GDF + Potasyum İyodür grubu en yüksek yüzey sertliği iyileşme oranını göstermiştir.

Mikrosertlik analizi verileri, tüm çalışma gruplarında tedavi sonrasında yüzey sertliğinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğunu ve bu değerlerin başlangıç seviyesindeki mikrosertlik değerlerine yaklaştığını ortaya koymuştur. Bu sonuçlara göre, renklenmeyi azaltmaya yönelik kullanılan materyallerin dişlerin mikrosertlik değerleri üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

- Spektrofotometrik analizlere göre, örneklerin demineralizasyon sonrası ΔE değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, tedavi sonrası elde edilen ΔE değerlerinin ve genel ΔE değerlerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonrası ΔE değerlerinin ve genel ΔE değerlerinin gruplar arası tüm ikili alt karşılaştırmaları, istatistiksel olarak birbirleriyle uyumlu bulunmuştur.
- Tedavi sonrası ΔE değerlerinin gruplar arası ikili karşılaştırma sonuçlarına göre, GDF grubunda, GDF & Glutasyon grubu hariç diğer tüm çalışma

gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla renklenme meydana geldiği belirlenmiştir.

- Tedavi sonrası ΔE değerlerine göre, potasyum iyodür ve hidrojen peroksit içeren tüm alt grupların, GDF grubuna göre renklenmeyi azaltmada istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte potasyum iyodür ve hidrojen peroksit içeren alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmemiştir.
- Spektrofotometrik analizlere göre, her bir çalışma grubunun, demineralizasyon sonrası, tedavi sonrası ve genel ΔE değerleri kendi içinde değerlendirildiğinde, ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Spektrofotometrik analizler, GDF uygulamasına bağlı tüm çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı seviyede renklenme olduğunu göstermiştir. Ancak renklenme problemi, özellikle potasyum iyodür (%54,17 azaltma) ve hidrojen peroksit (%40,85 azaltma) içeren gruplarda, sadece GDF uygulanan pozitif kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde azalmıştır. Bu sonuçlar, GDF uygulaması sonrası renklenmeyi azaltabilecek bir materyal kullanımının önemini ortaya koymuştur.

- Konfokal lazer taramalı mikroskop (CLSM) ölçümlerinden lezyon derinliği değerlerine göre, hem demineralizasyon sonrası ve hem de tedavi sonrası elde edilen veriler karşılaştırıldığında, çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir.
- Floresans değerleri incelendiğinde ise çalışma grupları arasında demineralizasyon sonrası elde edilen veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken; tedavi sonrası elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur. GDF + Hidrojen peroksit grubunun diğer gruplara göre daha düşük floresans değerine sahip olduğu belirlenmiştir.

CLSM analizleri, tüm alt gruplarda tedavi sonrası hem lezyon derinliğinin hem de floresans değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını göstermektedir. Bu bulgular, uygulanan tüm kombinasyonların remineralizasyon sürecine zarar vermediğini doğrulamaktadır.

Bu çalışma kapsamında, demineralize dentin yüzeyine uygulanan gümüş diamin florürün (GDF) neden olduğu renklenmeyi azaltmaya yönelik farklı yaklaşımların, remineralizasyon kapasitesi ve renklenme üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. GDF uygulaması tüm çalışma gruplarında renklenmeye neden olmakla birlikte, kesitlerin yüzey mikrosertlik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmış, lezyon derinliği ve floresans değerlerini ise istatistiksel olarak anlamlı seviyede azaltmıştır. Bu bulgular GDF'nin remineralizasyon sürecine önemli bir katkı sağladığını göstermektedir. Renklenmeyi azaltmak amacıyla oluşturulan tüm kombinasyonların, incelenen parametreler açısından remineralizasyon sürecini olumsuz etkilemediği doğrulanmıştır.

Renklenmeyi azaltma açısından en avantajlı grupların potasyum iyodür ve hidrojen peroksit içeren gruplar olması ve GDF'nin remineralizasyon etkinliğini olumsuz etkilemediklerinin belirlenmesi nedeniyle, ilgili kombinasyonların klinik uygulamalarda güvenle kullanılabileceği öngörülmüştür. Özellikle potasyum iyodürün, hidrojen peroksit ile benzer etkinliğe sahip olması, kullanım kolaylığı ve uygulama süresinin kısalığı gibi avantajları nedeniyle klinik pratikte tek basamaklı GDF solüsyonlarına alternatif bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, elde edilen tüm bu sonuçların güvenilirliğinin artırılması ve materyallerin antibakteriyel etki, kimyasal stabilite ve biyouyumluluk gibi etkilerinin de değerlendirilmesi için uzun takipli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Gümüş Diamin Florür ile İlişkili Diş Renklenmesini Azaltmaya Yönelik Farklı Materyallerin Remineralizasyon Potansiyeli Üzerine Etkileri

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı, demineralize dentin yüzeyine uygulanan gümüş diamin florürün (GDF) neden olduğu renklenmeyi azaltmaya yönelik oluşturulan farklı kombinasyonların, remineralizasyon kapasitesi üzerindeki etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Ayrıca çalışma kapsamında potasyum iyodür, hidrojen peroksit ve glutatyon ile oluşturulan bu kombinasyonların GDF uygulamasına bağlı oluşan renklenmeyi azaltma üzerindeki etkileri de incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada uygunluk kriterlerini karşılayan 120 adet çürüksüz süt molar diş kullanıldı. Dişler, GDF (Riva Star, SDI Dental Ltd., Avustralya) solüsyonunun; potasyum iyodür (Riva Star, SDI Dental Ltd., Avustralya), hidrojen peroksit (Opalescence Boost, Ultradent Products, Utah, ABD) ve glutatyon (AFG Bioscience, Northbrook, ABD) ile kombinasyonlarını içeren 6 çalışma grubuna ayrıldı: Grup 1: %38 GDF (pozitif kontrol); Grup 2: %38 GDF + Potasyum İyodür; Grup 3: %38 GDF + %40 Hidrojen Peroksit; Grup 4: %38 GDF + Potasyum İyodür + %40 Hidrojen Peroksit; Grup 5: %38 GDF & %20 Glutatyon; Grup 6: %38 GDF & %20 Glutatyon + Potasyum İyodür. Örnekler 96 saat boyunca demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek yapay dentin çürüğü oluşturulduktan sonra, demineralize dentin yüzeylerine ilgili materyaller uygulandı. Materyal uygulanmış örnekler, ağız içi pH değişikliklerini taklit etmek amacıyla 7 gün boyunca 24 saatlik pH siklusuna tabi tutuldu. Siklus sonrasında dentin dokusundaki değişiklikler, mikrosertlik, spektrofotometre, konfokal lazer mikroskop (CLSM) analizleri ile değerlendirildi. Elde edilen veriler, Kruskal Wallis testi, Friedman ve Bonferroni analizleri kullanılarak istatistiksel olarak incelendi ($p<0,05$).

Bulgular: Yüzey mikrosertlik analizine göre, tedavi sonrası elde edilen değerler açısından gruplar arasında bir fark bulunmazken ($p=0,454$) her çalışma grubunun başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,001$).

Spektrofotometrik analizlerde, tedavi sonrası elde edilen ΔE değerlerine göre, hidrojen peroksit ve potasyum iyodür içeren alt grupların renklenmeyi azaltmada GDF grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu belirlendi ($p=0,001$). CLSM analizleri, tüm alt gruplarda, tedavi sonrasında hem lezyon derinliğinde hem de floresans değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gösterdi ($p=0,001$).

Sonuç: Çalışmada kullanılan tüm materyal kombinasyonlarının, incelenen parametreler açısından GDF'nin remineralizasyon kapasitesi üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığı belirlendi. GDF uygulaması sonrası oluşan diş renklenmesini azaltmada potasyum iyodür ve hidrojen peroksit içeren alt grupların daha etkili olduğu tespit edildi. Potasyum iyodür solüsyonu, hidrojen peroksit ile benzer etkinliğe sahip olmasının yanı sıra, kullanım kolaylığı ve uygulama süresinin kısalığı gibi avantajları nedeniyle, rutin klinik pratiğinde tek basamaklı GDF solüsyonlarına alternatif olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: glutatyon, gümüş diamin florür, hidrojen peroksit, konfokal lazer taramalı mikroskop, remineralizasyon

SUMMARY

Effects of Different Materials Used to Reduce Silver Diamine Fluoride Associated Tooth Discoloration on Remineralization Potential

Objective: This thesis aims to comparatively evaluate the effects of various combinations designed to reduce the discoloration caused by silver diamine fluoride (SDF) application on demineralized dentin surfaces, particularly in relation to their impact on remineralization capacity. Additionally, the study investigates the effectiveness of these combinations, which include potassium iodide, hydrogen peroxide, and glutathione, in reducing SDF-induced discoloration.

Materials and Methods: In this study, 120 caries-free primary molar teeth meeting the inclusion criteria were used. The teeth were divided into six study groups, each containing a combination of SDF (Riva Star, SDI Ltd., Australia) with potassium iodide (Riva Star, SDI Ltd., Australia), hydrogen peroxide (Opalescence Boost, Ultradent Products, South Jordan, Utah, USA) and glutathione (AFG Bioscience, Northbrook, USA): Group 1: 38% SDF (positive control), Group 2: 38% SDF + Potassium Iodide, Group 3: 38% SDF + 40% Hydrogen Peroxide, Group 4: 38% SDF + Potassium Iodide + 40% Hydrogen Peroxide, Group 5: 38% SDF & 20% Glutathione, Group 6: 38% SDF & 20% Glutathione + Potassium Iodide. After inducing artificial dentin caries by immersing the samples in a demineralizing solution for 96 hours, the relevant materials were applied to the demineralized dentin surfaces. The treated samples were subjected to a 24-hour pH cycle for 7 days to simulate intraoral pH changes. Following the pH cycle, changes in the dentin tissue were evaluated using microhardness testing, spectrophotometry, and confocal laser scanning microscopy (CLSM) analyses. The obtained data were statistically analyzed using the Kruskal-Wallis test, Friedman test, and Bonferroni correction ($p < 0.05$).

Results: According to the surface microhardness analysis, no statistically significant differences were observed between the groups in terms of post-treatment values ($p = 0.454$). However, when the initial, post-demineralization, and post-treatment values were compared within each group, a statistically significant difference was

detected ($p=0.001$). In spectrophotometric analyses, based on the post-treatment ΔE values, the hydrogen peroxide and potassium iodide subgroups showed significantly greater efficacy in reducing discoloration compared to the SDF group ($p=0.001$). CLSM analyses showed a statistically significant reduction in both lesion depth and fluorescence values after treatment in all subgroups ($p=0.001$).

Conclusion: It was determined that none of the material combinations used in the study had a negative effect on the remineralization capacity of SDF based on the evaluated parameters. The subgroups containing potassium iodide and hydrogen peroxide were found to be more effective in reducing tooth discoloration after SDF application. Given its comparable efficacy to hydrogen peroxide, as well as advantages such as ease of use and shorter application time, potassium iodide solution can be considered a viable alternative to single-step SDF solutions in routine clinical practice.

Keywords: confocal laser scanning microscopy, glutathione, hydrogen peroxide, remineralization, silver diamine fluoride

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onay Belgesi

T.C. İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	" Gümüş Diamin Florür ile İlişkili Diş Renklenmesini Azaltmaya Yönelik Farklı Yaklaşımların Remineralizasyon Potansiyeli Üzerine Etkileri "			
VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR		
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1034		
	FAKS	0 232 245 04 38		
	E-POSTA			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Merve Akçay			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pedodonti / İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Pedodonti / İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Uzmanlık tezi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	invitro çalışmalar			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	27.06.2024		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 0001	Tarih: 27.06.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.			
KARŞI OY				
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu Çalışma Esasları Yönergesi			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Yılmaz ÖZKUL			

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı: Demet BALKAN

Uyruğu: T.C.

EĞİTİM DÜZEYİ

Uzmanlık: İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı (2021-2025)

Yüksek Lisans: Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2015-2020)

Lise: Bergama Akif Ersezgin Anadolu Lisesi

BİLİMSEL ETKİNLİKLER

Poster Bildiriler

Yılmaz B, Balkan D, Akçay M, Boğa O, Sürmemiş Premolar Diş ile İlişkili Dentigeröz Kistin Cerrahi Eksizyonu ve Sürme Takibi Olgu Sunumu, 28. Uluslararası Türk Pedodonti Derneği Kongresi, Antalya, Türkiye, 6-9 Ekim 2022

Balkan D, Selamet G, Özer E, Akçay M, Komplike kron kök kırığı görülen Açık Apeksli dişte kırık parçanın reataçmanı: 24- Aylık Takip Olgu Sunumu 30. Uluslararası Bilimsel Kongre ve Sergisi, İzmir, Türkiye, 24-26 Kasım 2023

Balkan D, Kuruş M, Küçükyılmaz E, Treatment Approach of Molar Incisor Malformation: A Case Report, FDI World Dental Congress, İstanbul, Türkiye, 12-15 Eylül 2024

KAYNAKLAR

- 1 Siriwan Chunmuang, Suwanna Jitpukdeebodintr, Chanya Chuenarrom, and Pojjanut Benjakul, 'Effect of Xylitol and Fluoride on Enamel Erosion in Vitro', *Journal of Oral Science*, 49 (2007), 293-97.
- 2 DJ White, 'The Application of in Vitro Models to Research on Demineralization and Remineralization of the Teeth', *Advances in dental research*, 9 (1995), 175-93.
- 3 Amjad Almuqrin, Inder Preet Kaur, Laurence J Walsh, Chaminda Jayampath Seneviratne, and Sobia Zafar, 'Amelioration Strategies for Silver Diamine Fluoride: Moving from Black to White', *Antibiotics*, 12 (2023), 298.
- 4 Noriko Hiraishi, Mahmoud Sayed, Motoi Takahashi, Toru Nikaido, and Junji Tagami, 'Clinical and Primary Evidence of Silver Diamine Fluoride on Root Caries Management', *Japanese Dental Science Review*, 58 (2022), 1-8.
- 5 JO Burgess, and PM Vaghela, 'Silver Diamine Fluoride: A Successful Anticariious Solution with Limits', *Advances in dental research*, 29 (2018), 131-34.
- 6 May Lei Mei, Fabio Nudelman, Bartosz Marzec, JM Walker, ECM Lo, AW Walls, and Chun-Hung Chu, 'Formation of Fluorohydroxyapatite with Silver Diamine Fluoride', *Journal of dental research*, 96 (2017), 1122-28.
- 7 Nassar Seifo, Mark Robertson, Jeanette MacLean, Katharine Blain, Sarah Grosse, Roderick Milne, Clement Seeballuck, and Nicola Innes, 'The Use of Silver Diamine Fluoride (Sdf) in Dental Practice', *British Dental Journal*, 228 (2020), 75-81.
- 8 Maryam Firouzmandi, Fereshteh Shafiei, Zahra Jowkar, and Fereshteh Nazemi, 'Effect of Silver Diamine Fluoride and Proanthocyanidin on Mechanical Properties of Caries-Affected Dentin', *European Journal of Dentistry*, 13 (2019), 255-60.
- 9 Wei-Te Huang, Saroash Shahid, and Paul Anderson, 'Applications of Silver Diamine Fluoride in Management of Dental Caries', in *Advanced Dental Biomaterials* (Elsevier, 2019), pp. 675-99.
- 10 CH Chu, and ECM Lo, 'Promoting Caries Arrest in Children with Silver Diamine Fluoride: A Review', *Oral health & preventive dentistry*, 6 (2008).
- 11 C Chaussain-Miller, F Fioretti, M Goldberg, and S Menashi, 'The Role of Matrix Metalloproteinases (Mmps) in Human Caries', *Journal of dental research*, 85 (2006), 22-32.
- 12 Julie W Farmer, Sonica Singhal, Laura Dempster, and Carlos Quiñonez, 'Effectiveness, Safety, and Acceptance of Silver Diamine Fluoride Therapy and Its Implications for Dental Hygiene Practice: Position Paper and Statement from the Canadian Dental Hygienists Association', *Canadian Journal of Dental Hygiene*, 52 (2018).
- 13 Originating Council, 'Policy on the Use of Silver Diamine Fluoride for Pediatric Dental Patients 2'.
- 14 Sherry Shiqian Gao, Irene Shuping Zhao, N Hiraishi, D Duangthip, ML Mei, ECM Lo, and CH Chu, 'Clinical Trials of Silver Diamine Fluoride in Arresting Caries among Children: A Systematic Review', *JDR Clinical & Translational Research*, 1 (2016), 201-10.

- 15 Yasmi O Crystal, Abdullah A Marghalani, Steven D Ureles, John Timothy Wright, Rosalyn Sulyanto, Kimon Divaris, Margherita Fontana, and Laurel Graham, 'Use of Silver Diamine Fluoride for Dental Caries Management in Children and Adolescents, Including Those with Special Health Care Needs', *Pediatric dentistry*, 39 (2017), 135E-45E.
- 16 Md Sofiqul Islam, AC Smriti Aryal, Muhammed Mustahsen Rahman, Maryam Fuad Abry, Noor Sayed Majed Salman, and Zainab Mohamed Ahmed, 'Inhibition of Silver Diamine Fluoride-Induced Tooth Discoloration by Using Natural Antioxidant: In Vitro Study', *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 24 (2023), 279.
- 17 Mehmood Asghar, Ros Anita Omar, Rosiyah Yahya, Adrian Ujin Yap, and Muhammad Saad Shaikh, 'Approaches to Minimize Tooth Staining Associated with Silver Diamine Fluoride: A Systematic Review', *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 35 (2023), 322-32.
- 18 Mehmood Asghar, Rosiyah Yahya, Adrian U Jin Yap, Ahmad Danial Azzahari, and Ros Anita Omar, 'Incorporation of Green Capping Agents to Reduce Silver-Mediated Dentine Staining', *Caries Research*, 56 (2022), 149-60.
- 19 Deepthy Priya, Rupali Karale, BR Prashanth, Aparna Raj, and KN Vathsala Heggade, 'Effect of Silver Diamine Fluoride, Potassium Iodide, and Glutathione on Micro-Shear Bond Strength of Glass Ionomer Cement to Caries Affected Dentine', *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 40 (2022), 62-66.
- 20 Azade Rafiee, Mahtab Memarpour, and Hadi Benam, 'Evaluation of Bleaching Agent Effects on Color and Microhardness Change of Silver Diamine Fluoride-Treated Demineralized Primary Tooth Enamel: An in Vitro Study', *BMC oral health*, 22 (2022), 347.
- 21 Aishwarya N Kamble, Vamsi K Chimata, Farhin A Katge, Komal K Nanavati, and Shilpa K Shetty, 'Comparative Evaluation of Effect of Potassium Iodide and Glutathione on Tooth Discoloration after Application of 38% Silver Diamine Fluoride in Primary Molars: An in Vitro Study', *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 14 (2021), 752.
- 22 Md Sofiqul Islam, Noor Sayed Majed Salman, Zainab Mohamed Ahmed, and Mohammed Mustahsen Rahman, 'Inhibition of Silver Diamine Fluoride Induced Tooth Discoloration—a Literature Review', *International Journal of Clinical Dentistry*, 15 (2022), 707-17.
- 23 Palinee Detsomboonrat, Panatsaya Thongmak, Phattaramon Lertpayab, Watsharapol Aiemsri, and Sireerat Sooampon, 'Optimal Concentration of Potassium Iodide to Reduce the Black Staining of Silver Diamine Fluoride', *Journal of dental sciences*, 17 (2022), 300-07.
- 24 Mahmoud Sayed, Naoko Matsui, Noriko Hiraishi, Toru Nikaido, Michael F Burrow, and Junji Tagami, 'Effect of Glutathione Bio-Molecule on Tooth Discoloration Associated with Silver Diamine Fluoride', *International journal of molecular sciences*, 19 (2018), 1322.
- 25 Kittika Samaddar, Sudipta Kar, Shabnam Zahir, and Dinesh Rao, 'A Quantitative Evaluation of the Effects of Potassium Iodide on the Clinical Properties of Silver Diamine Fluoride', *General Dentistry*, 71 (2023), 68-72.

- 26 F. Staxrud, R. Becher, M. Syverud, and N. Azulay, 'Silver Release from Dentine Treated with Combinations of Silver Diamine Fluoride, Potassium Iodide and Etching', 10 (2023), 2191634.
- 27 Lídia de Oliveira Fernandes, Igor Paulino Mendes Soares, Caroline Anselmi, Maria Luiza Barucci Araujo Pires, Rafael Antonio de Oliveira Ribeiro, Victória Peruchi, Carlos Alberto de Souza Costa, and Josimeri Hebling, 'Pulp Cell Response to the Application of Silver Diamine Fluoride and Potassium Iodide on Caries-Like Demineralized Dentin', *Clinical Oral Investigations*, 27 (2023), 7295-306.
- 28 A. Iovan, and M. Benchea, 'Effects of Acidic Challenge on Demineralized Root Surface Treated with Silver Diamine Fluoride and Potassium Iodide', 13 (2023).
- 29 Maia Silvaa CA, F Lippert, A Kelly, AT Hara, and F Barbosa de Sousa, 'Effect of Three Chemical Agents on Stain Removal from Dentin Caries Lesions Treated with Silver Diamine Fluoride', *Caries Research* (2023).
- 30 D. Priya, R. Karale, B. R. Prashanth, A. Raj, and K. N. Vathsala Heggade, 'Effect of Silver Diamine Fluoride, Potassium Iodide, and Glutathione on Micro-Shear Bond Strength of Glass Ionomer Cement to Caries Affected Dentine', *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 40 (2022), 62-66.
- 31 YM Karuna, Srikant Natarajan, Ashwin Rao, Anupama P Nayak, and Charisma Thimmaiah, 'Efficacy of Glutathione Biomolecule in Reducing the Tooth Discoloration Associated with Silver Diamine Fluoride: A Split-Mouth in Vivo Study', *Contemporary Clinical Dentistry*, 14 (2023), 239-44.
- 32 PA Mjör, 'Dentin-Predentin Complex and Its Permeability: Pathology and Treatment Overview', *Journal of Dental Research*, 64 (1985), 621-27.
- 33 M Tsuchiya, Y Sasano, M Kagayama, and M Watanabe, 'Characterization of Interglobular Dentin and Tomes' Granular Layer in Dog Dentin Using Electron Probe Microanalysis in Comparison with Predentin', *Calcified tissue international*, 68 (2001).
- 34 Thomas E Rams, Jacqueline D Sautter, Guillermo J Ramírez-Martínez, and Eugene J Whitaker, 'Antimicrobial Activity of Silver Diamine Fluoride on Human Periodontitis Microbiota', *General Dentistry*, 68 (2020), 24-28.
- 35 Leo Tjäderhane, Marcela R Carrilho, Lorenzo Breschi, Franklin R Tay, and David H Pashley, 'Dentin Basic Structure and Composition—an Overview', *Endodontic topics*, 20 (2009), 3-29.
- 36 David Henry Pashley, 'Dynamics of the Pulpo-Dentin Complex', *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 7 (1996), 104-33.
- 37 Christianne Fernée, Sonia Zakrzewski, and Kate Robson Brown, 'Dimorphism in Dental Tissues: Sex Differences in Archaeological Individuals for Multiple Tooth Types', *American Journal of Physical Anthropology*, 175 (2021), 106-27.
- 38 Michel Goldberg, Askok B Kulkarni, Marian Young, and Adele Boskey, 'Dentin: Structure, Composition and Mineralization: The Role of Dentin Ecm in Dentin Formation and Mineralization', *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 3 (2011), 711.
- 39 Sandhra M Carvalho, Cheisy DF Moreira, Ana Celeste X Oliveira, Agda AR Oliveira, Elke MF Lemos, and Marivalda M Pereira, 'Bioactive Glass

- Nanoparticles for Periodontal Regeneration and Applications in Dentistry', in *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry* (Elsevier, 2019), pp. 351-83.
- 40 Mohammad Ali Saghiri, Julia Vakhnovetsky, Sahar Dadvand, Elham Samadi, Jeffrey C Linfante, and Michael Conte, 'Impact of Deproteinization Methods on the Physical and Mechanical Properties of Dentin', *Materialia*, 25 (2022), 101551.
- 41 Stephen Mann, John Webb, and Robert Joseph Paton Williams, 'Biom mineralization: Chemical and Biochemical Perspectives', (*No Title*) (1989).
- 42 Mohammad Ali Saghiri, Julia Vakhnovetsky, Anna Vakhnovetsky, Marina Ghobrial, Devyani Nath, and Steven M Morgano, 'Functional Role of Inorganic Trace Elements in Dentin Apatite Tissue—Part 1: Mg, Sr, Zn, and Fe', *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 71 (2022), 126932.
- 43 Camilla Berg, Erik Unosson, Håkan Engqvist, and Wei Xia, 'Amorphous Calcium Magnesium Phosphate Particles for Treatment of Dentin Hypersensitivity: A Mode of Action Study', *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 6 (2020), 3599-607.
- 44 Anders Linde, 'Noncollagenous Proteins and Proteoglycans in Dentinogenesis', *Dentin and dentinogenesis* (1984), 55-93.
- 45 IA Mjor, 'The Morphology of Dentin and Dentinogenesis', *Dentin and dentinogenesis*, 1 (1984), 1-18.
- 46 ALJJ Bronckers, DM Lyaruu, and JHM Wöltgens, 'Immunohistochemistry of Extracellular Matrix Proteins During Various Stages of Dentinogenesis', *Connective tissue research*, 22 (1989), 691-96.
- 47 WILLIAM T Butler, and HELENA Ritchie, 'The Nature and Functional Significance of Dentin Extracellular Matrix Proteins', *The International journal of developmental biology*, 39 (1995), 169-79.
- 48 BUTLER WT, 'Dentin Collagen: Chemical Structure and Role in Mineralization', *Dentin and dentinogenesis* (1984), 37-53.
- 49 A Linde, 'Session II: Cells and Extracellular Matrices of the Dental Pulp—Ct Hanks, Chairman: The Extracellular Matrix of the Dental Pulp and Dentin', *Journal of dental research*, 64 (1985), 523-29.
- 50 Gheorghe Tomoaia, and Roxana-Diana Pasca, 'On the Collagen Mineralization. A Review', *Clujul Medical*, 88 (2015), 15.
- 51 Arnold Richard Ten Cate, 'Oral Histology: Development, Structure, and Function', (*No Title*) (1998).
- 52 Anders Linde, Meera Bhowan, and William T Butler, 'Noncollagenous Proteins of Dentin. A Re-Examination of Proteins from Rat Incisor Dentin Utilizing Techniques to Avoid Artifacts', *Journal of Biological Chemistry*, 255 (1980), 5931-42.
- 53 Anders Linde, 'Dentin Matrix Proteins: Composition and Possible Functions in Calcification', *The Anatomical Record*, 224 (1989), 154-66.
- 54 M Goldberg, and F Escaig, 'The Appearance in TEM of Proteoglycan Predentine Is Fixation Dependant', *Journal of microscopy*, 134 (1984), 161-67.
- 55 CZ Zhang, H Li, PM Bartold, WG Young, and MJ Waters, 'Effect of Growth Hormone on the Distribution of Decorin and Biglycan During Odontogenesis in the Rat Incisor', *Journal of dental research*, 74 (1995), 1636-43.

- 56 M Fukae, T Tanabe, and M Yamada, 'Action of Metalloproteinases on Porcine Dentin Mineralization', *Calcified tissue international*, 55 (1994), 426-35.
- 57 Ph Lormée, D Septier, S Lécolle, C Baudoin, and M Goldberg, 'Dual Incorporation of (35 S) Sulfate into Dentin Proteoglycans Acting as Mineralization Promoters in Rat Molars and Predentin Proteoglycans', *Calcified tissue international*, 58 (1996), 368-75.
- 58 S Jones, 'Ultrastructure of Dentin and Dentinogenesis', *Dentin and dentinogenesis* (1984).
- 59 Paulette Spencer, Qiang Ye, Jonggu Park, Elizabeth M Topp, Anil Misra, Orestes Marangos, Yong Wang, Brenda S Bohaty, Viraj Singh, and Fabio Sene, 'Adhesive/Dentin Interface: The Weak Link in the Composite Restoration', *Annals of biomedical engineering*, 38 (2010), 1989-2003.
- 60 Leo Tjäderhane, 'Dentin Basic Structure, Composition, and Function', *The root canal anatomy in permanent dentition* (2019), 17-27.
- 61 Ivar A Mjör, 'Dentin Permeability: The Basis for Understanding Pulp Reactions and Adhesive Technology', *Brazilian dental journal*, 20 (2009), 3-16.
- 62 Anders Linde, and Michel Goldberg, 'Dentinogenesis', *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 4 (1993), 679-728.
- 63 R Garberoglio, and M Brännström, 'Scanning Electron Microscopic Investigation of Human Dentinal Tubules', *Archives of oral biology*, 21 (1976), 355-62.
- 64 JDB Featherstone, 'Modeling the Caries-Inhibitory Effects of Dental Materials', *Dental Materials*, 12 (1996), 194-97.
- 65 Ivarne L Tersariol, Saulo Geraldeli, Christiane L Minciotti, Fábio D Nascimento, Virve Pääkkönen, Marília T Martins, Marcela R Carrilho, David H Pashley, Franklin R Tay, and Tuula Salo, 'Cysteine Cathepsins in Human Dentin-Pulp Complex', *Journal of endodontics*, 36 (2010), 475-81.
- 66 Shuichi Ito, Takashi Saito, Franklin R Tay, Ricardo M Carvalho, Masahiro Yoshiyama, and David H Pashley, 'Water Content and Apparent Stiffness of Non-Caries Versus Caries-Affected Human Dentin', *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 72 (2005), 109-16.
- 67 Nobuhiro Takahashi, and Bente Nyvad, 'Ecological Hypothesis of Dentin and Root Caries', *Caries research*, 50 (2016), 422-31.
- 68 Ronald G Craig, Fredrick A Curro, William S Green, and Jonathan A Ship, 'Treatment of Deep Carious Lesions by Complete Excavation or Partial Removal: A Critical Review', *The Journal of the American Dental Association*, 139 (2008), 705-12.
- 69 NPT Innes, Jo E Frencken, Lars Bjørndal, Marisa Maltz, David J Manton, David Ricketts, Kirsten Van Landuyt, Avijit Banerjee, Guglielmo Campus, and Sophie Doméjean, 'Managing Carious Lesions: Consensus Recommendations on Terminology', *Advances in dental research*, 28 (2016), 49-57.
- 70 K Ogawa, Y Yamashita, T Ichijo, and T Fusayama, 'The Ultrastructure and Hardness of the Transparent of Human Carious Dentin', *Journal of Dental Research*, 62 (1983), 7-10.

- 71 JM Ten Cate, and JDB Featherstone, 'Mechanistic Aspects of the Interactions between Fluoride and Dental Enamel', *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 2 (1991), 283-96.
- 72 John DB Featherstone, 'The Mechanism of Dental Decay', *Nutrition Today*, 22 (1987), 10-16.
- 73 JH Kinney, S Habelitz, SJ Marshall, and GW Marshall, 'The Importance of Intrafibrillar Mineralization of Collagen on the Mechanical Properties of Dentin', *Journal of dental research*, 82 (2003), 957-61.
- 74 Libang He, Yu Hao, Li Zhen, Hongling Liu, Meiyong Shao, Xin Xu, Kunpeng Liang, Yuan Gao, He Yuan, and Jianshu Li, 'Biomimetic Mineralization of Dentin', *Journal of structural biology*, 207 (2019), 115-22.
- 75 Luiz Eduardo Bertassoni, Stefan Habelitz, JH Kinney, Sally Jean Marshall, and Grayson William Marshall Jr, 'Biomechanical Perspective on the Remineralization of Dentin', *Caries research*, 43 (2009), 70-77.
- 76 YC Chien, AK Burwell, K Saeki, A Fernandez-Martinez, MK Pugach, G Nonomura, S Habelitz, SP Ho, M Rapozo-Hilo, and JD Featherstone, 'Distinct Decalcification Process of Dentin by Different Cariogenic Organic Acids: Kinetics, Ultrastructure and Mechanical Properties', *Archives of oral biology*, 63 (2016), 93-105.
- 77 Jorge Perdigão, 'Dentin Bonding as a Function of Dentin Structure', *Dental Clinics*, 46 (2002), 277-301.
- 78 JS Paddick, SR Brailsford, EAM Kidd, and D Beighton, 'Phenotypic and Genotypic Selection of Microbiota Surviving under Dental Restorations', *Applied and environmental microbiology*, 71 (2005), 2467-72.
- 79 David Ricketts, Thomas Lamont, Nicola PT Innes, Edwina Kidd, and Jan E Clarkson, 'Operative Caries Management in Adults and Children', *Cochrane database of systematic reviews* (2013).
- 80 Nicola PT Innes, CH Chu, Margherita Fontana, Edward CM Lo, W Murray Thomson, Sergio Uribe, Max Heiland, Søren Jepsen, and Falk Schwendicke, 'A Century of Change Towards Prevention and Minimal Intervention in Cariology', *Journal of dental research*, 98 (2019), 611-17.
- 81 Cristin E Kearns, Stanton A Glantz, and Laura A Schmidt, 'Sugar Industry Influence on the Scientific Agenda of the National Institute of Dental Research's 1971 National Caries Program: A Historical Analysis of Internal Documents', *PLoS medicine*, 12 (2015), e1001798.
- 82 Guus van Strijp, and Cor van Loveren, 'No Removal and Inactivation of Carious Tissue: Non-Restorative Cavity Control', in *Caries Excavation: Evolution of Treating Cavitated Carious Lesions* (Karger Publishers, 2018), pp. 124-36.
- 83 American Academy of Pediatric Dentistry, 'Policy on the Use of Silver Diamine Fluoride for Pediatric Dental Patients', *Pediatr Dent*, 39 (2017), 51-3.
- 84 R Yamaga, 'Arrestment of Caries of Deciduous Teeth with Diamine Silver Fluoride', *Dental Outlook*, 33 (1969), 1007-13.
- 85 Yasmi O Crystal, and Richard Niederman, 'Silver Diamine Fluoride Treatment Considerations in Children's Caries Management', *Pediatric dentistry*, 38 (2016), 466-71.

- 86 Meenakshi S Kher, and Ashwin Rao, 'Lesion Management in Pediatric Dentistry: Non-Restorative Cavity Control', *Clinical Dentistry Reviewed*, 3 (2019), 19.
- 87 JJ-Y Peng, MG Botelho, and JP Matinlinna, 'Silver Compounds Used in Dentistry for Caries Management: A Review', *Journal of dentistry*, 40 (2012), 531-41.
- 88 Abdulkareem Melaiye, and Wiley J Youngs, 'Silver and Its Application as an Antimicrobial Agent', (Taylor & Francis, 2005), pp. 125-30.
- 89 David J Barillo, and David E Marx, 'Silver in Medicine: A Brief History Bc 335 to Present', *Burns*, 40 (2014), S3-S8.
- 90 Alan BG Lansdown, 'Silver in Health Care: Antimicrobial Effects and Safety in Use', *Biofunctional textiles and the skin*, 33 (2006), 17-34.
- 91 Joseph Greenwall-Cohen, Linda Greenwall, and Siobhan Barry, 'Silver Diamine Fluoride-an Overview of the Literature and Current Clinical Techniques', *British dental journal*, 228 (2020), 831-38.
- 92 EA Stebbins, 'What Value Has Argenti Nitras as a Therapeutic Agent in Dentistry?', *The International Dental Journal*, 12 (1891), 661.
- 93 HJ Klasen, 'A Historical Review of the Use of Silver in the Treatment of Burns. Ii. Renewed Interest for Silver', *Burns*, 26 (2000), 131-38.
- 94 JA Spadaro, DA Webster, and RO Becker, 'Silver Polymethyl Methacrylate Antibacterial Bone Cement', *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*, 143 (1979), 266-70.
- 95 Steven Duffin, 'Back to the Future: The Medical Management of Caries Introduction', *Journal of the California Dental Association*, 40 (2012), 853-58.
- 96 GG Craig, KR Powell, and MH Cooper, 'Caries Progression in Primary Molars: 24-Month Results from a Minimal Treatment Programme', *Community dentistry and oral epidemiology*, 9 (1981), 260-65.
- 97 FG Everett, WB Hall, and NM Phatak, 'Treatment of Hypersensitive Dentin', *Journal of oral therapeutics and pharmacology*, 2 (1966), 300-10.
- 98 LI YJ, 'Effect of a Silver Ammonia Fluoride Solution on the Prevention and Inhibition of Caries', *Zhonghua Kou Qiang Ke Za Zhi*, 19 (1984), 97-100.
- 99 HOWE PR, 'A Method of Sterilizing and at the Same Time Impregnating with a Metal Affected Dentinal Tissue', *Dent Cosmos*, 59 (1917), 891-904.
- 100 RUI VICENTE OPPERMAN, and JAN ROLF JOHANSEN, 'Effect of Fluoride and Non-Fluoride Salts of Copper, Silver and Tin on the Acidogenicity of Dental Plaque in Vivo', *European Journal of Oral Sciences*, 88 (1980), 476-80.
- 101 M Nishino, 'Studies on the Topical Application of Ammoniacal Silver Fluoride for the Arrest of Dental Caries', *The Journal of Osaka University Dental School*, 14 (1969), 1-14.
- 102 M Nishino, S Yoshida, S Sobue, J Kato, and M Nishida, 'Effect of Topically Applied Ammoniacal Silver Fluoride on Dental Caries in Children', *The Journal of Osaka University Dental School*, 9 (1969), 149-55.
- 103 Reiichi Yamaga, 'Diamine Silver Fluoride and Its Clinical Application', *J Osaka Univ Dent Sch*, 12 (1972), 1-20.
- 104 Neeraj Gu gnani, and Shalini Gu gnani, 'Remineralisation and Arresting Caries in Children with Topical Fluorides', *Evidence-based dentistry*, 18 (2017), 41-42.

- 105 Sherry Shiqian Gao, Gwendolyn Amarquaye, Peter Arrow, Kalpana Bansal, Raman Bedi, Guglielmo Campus, Kitty Jieyi Chen, Ana Cláudia Rodrigues Chibinski, Tselmuun Chinzorig, and Yasmi O Crystal, 'Global Oral Health Policies and Guidelines: Using Silver Diamine Fluoride for Caries Control', *Frontiers in oral health*, 2 (2021), 685557.
- 106 Iliana Gehui Yan, Faith Miaomiao Zheng, Sherry Shiqian Gao, Duangporn Duangthip, Edward Chin Man Lo, and Chun Hung Chu, 'Fluoride Delivered Via a Topical Application of 38% Sdf and 5% Naf', *International dental journal*, 72 (2022), 773-78.
- 107 Iliana Gehui Yan, Faith Miaomiao Zheng, Iris Xiaoxue Yin, Ivy Guofang Sun, Edward Chin Man Lo, and Chun Hung Chu, 'Stability of Silver and Fluoride Contents in Silver Diamine Fluoride Solutions', *international dental journal*, 73 (2023), 840-46.
- 108 Iliana Gehui Yan, Faith Miaomiao Zheng, Sherry Shiqian Gao, Duangporn Duangthip, Edward Chin Man Lo, and Chun Hung Chu, 'Ion Concentration of Silver Diamine Fluoride Solutions', *international dental journal*, 72 (2022), 779-84.
- 109 R Yee, C Holmgren, J Mulder, D Lama, D Walker, and W van Palenstein Helderma, 'Efficacy of Silver Diamine Fluoride for Arresting Caries Treatment', *Journal of dental research*, 88 (2009), 644-47.
- 110 MHT Fung, D Duangthip, MCM Wong, ECM Lo, and CH Chu, 'Randomized Clinical Trial of 12% and 38% Silver Diamine Fluoride Treatment', *Journal of dental research*, 97 (2018), 171-78.
- 111 May Lei Mei, Chun Hung Chu, Edward Chin Man Lo, and Lakshman Perera Samaranayake, 'Fluoride and Silver Concentrations of Silver Diamine Fluoride Solutions for Dental Use', *International journal of paediatric dentistry*, 23 (2013), 279-85.
- 112 J Patel, D Foster, M Smirk, B Turton, and R Anthonappa, 'Acidity, Fluoride and Silver Ion Concentrations in Silver Diamine Fluoride Solutions: A Pilot Study', *Australian Dental Journal*, 66 (2021), 188-93.
- 113 Yasmi O Crystal, Sasan Rabieh, Malvin N Janal, Sarunphorn Rasamimari, and Timothy G Bromage, 'Silver and Fluoride Content and Short-Term Stability of 38% Silver Diamine Fluoride', *The Journal of the American Dental Association*, 150 (2019), 140-46.
- 114 Antonia Palankaliev, and Ani Belcheva-Krivorova, 'Silver Compounds Used in Pediatric Dentistry for Caries Arrest: A Review of Current Materials and New Technologies', *Folia Medica*, 66 (2024), 19-25.
- 115 Irene Shuping Zhao, Sherry Shiqian Gao, Noriko Hiraishi, Michael Francis Burrow, Duangporn Duangthip, May Lei Mei, Edward Chin-Man Lo, and Chun-Hung Chu, 'Mechanisms of Silver Diamine Fluoride on Arresting Caries: A Literature Review', *International dental journal*, 68 (2018), 67-76.
- 116 May Lei Mei, Quan-li Li, Chun-Hung Chu, Edward Chin-Man Lo, and Lakshman Perera Samaranayake, 'Antibacterial Effects of Silver Diamine Fluoride on Multi-Species Cariogenic Biofilm on Caries', *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 12 (2013), 1-7.
- 117 HP Tan, ECM Lo, JE Dyson, Y Luo, and EF Corbet, 'A Randomized Trial on Root Caries Prevention in Elders', *Journal of dental research*, 89 (2010), 1086-90.

- 118 Racheli Ben-Knaz Wakshlak, Rami Pedahzur, and David Avnir, 'Antibacterial Activity of Silver-Killed Bacteria: The "Zombies" Effect', *Scientific reports*, 5 (2015), 9555.
- 119 M Pérez, R Retana, and J Gonzalez, 'Bactericidal Effectiveness of Silver Diamino Fluoride at Different Concentrations on Cariogenic Streptococci in Saliva and Dentin Samples from Schoolchildren', *An in vitro study. Rev ADM*, 76 (2019), 77-80.
- 120 N Youravong, A Carlen, R Teanpaisan, and G Dahlén, 'Metal-Ion Susceptibility of Oral Bacterial Species', *Letters in applied microbiology*, 53 (2011), 324-28.
- 121 Hind Mubarak, Navin Anand Ingle, Mohammad Abdul Baseer, Osamah M AlMugeiren, Sarah Mubarak, Marco Cicciù, and Giuseppe Minervini, 'Effect of Silver Diamine Fluoride on Bacterial Biofilms—a Review Including in Vitro and in Vivo Studies', *Biomedicine*, 11 (2023), 1641.
- 122 Chun Hung Chu, LEI Mei, Chaminda Jayampath Seneviratne, and Edward Chin Man Lo, 'Effects of Silver Diamine Fluoride on Dentine Carious Lesions Induced by Streptococcus Mutans and Actinomyces Naeslundii Biofilms', *International journal of paediatric dentistry*, 22 (2012), 2-10.
- 123 GM Knight, JM McIntyre, GG Craig, Mulyani, PS Zilm, and NJ Gully, 'An in Vitro Model to Measure the Effect of a Silver Fluoride and Potassium Iodide Treatment on the Permeability of Demineralized Dentine to Streptococcus Mutans', *Australian dental journal*, 50 (2005), 242-45.
- 124 Y Yu Ollie, Irene S Zhao, May L Mei, Edward CM Lo, and CH Chu, 'Caries-Arresting Effects of Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride on Dentine Caries Lesions', *Journal of Dentistry*, 78 (2018), 65-71.
- 125 Leopoldina de FD de Almeida, Yuri W Cavalcanti, and Ana MG Valença, 'In Vitro Antibacterial Activity of Silver Diamine Fluoride in Different Concentrations', *Acta Odontológica Latinoamericana*, 24 (2011), 127-31.
- 126 May L Mei, Chun H Chu, Kan H Low, Ching M Che, and Edward CM Lo, 'Caries Arresting Effect of Silver Diamine Fluoride on Dentine Carious Lesion with S. Mutans and L. Acidophilus Dual-Species Cariogenic Biofilm', *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 18 (2013), e824.
- 127 DH Pashley, and FR Liewehr, 'Structure and Functions of the Dentin-Pulp Complex', *Pathways of the Pulp*, 9 (2006), 460-513.
- 128 Meimei Li, WenChee Wong, Huacui Xiong, and Ke Chen, 'In Vitro Antibacterial Effects of Photodynamic Therapy against Enterococcus Faecalis in Root Canals of Deciduous Teeth', *BMC Oral Health*, 22 (2022), 554.
- 129 Brian Minavi, Adam Youssefi, Ryan Quock, Ariadne Letra, Renato Silva, Timothy C Kirkpatrick, Gena Tribble, and Ransome van der Hoeven, 'Evaluating the Substantivity of Silver Diamine Fluoride in a Dentin Model', *Clinical and experimental dental research*, 7 (2021), 628-33.
- 130 Noriko Hiraishi, Cynthia KY Yiu, Nigel M King, Junji Tagami, and Franklin R Tay, 'Antimicrobial Efficacy of 3.8% Silver Diamine Fluoride and Its Effect on Root Dentin', *Journal of endodontics*, 36 (2010), 1026-29.
- 131 Vinod B Mathew, Koppolu Madhusudhana, Nuvulla Sivakumar, Thangala Venugopal, and Redderu K Reddy, 'Anti-Microbial Efficiency of Silver Diamine Fluoride as an Endodontic Medicament—an Ex Vivo Study', *Contemporary clinical dentistry*, 3 (2012), 262-64.

- 132 Ebtissam M Al-Madi, Manar A Al-Jamie, Noura M Al-Owaid, Amal A Almohaime, and Albandary M Al-Owid, 'Antibacterial Efficacy of Silver Diamine Fluoride as a Root Canal Irrigant', *Clinical and Experimental Dental Research*, 5 (2019), 551-56.
- 133 Juzer Shabbir, Zohaib Khurshid, Muhammad Sohail Zafar, Waqas Ahmed Farooqui, Eisha Imran, Shariq Najeeb, and Sompop Bencharit, 'Antimicrobial Efficacy of Silver Diamine Fluoride against Enterococcus Faecalis: A Systematic Review of in Vitro Studies', *BioMed research international*, 2022 (2022), 6544292.
- 134 Thomas Klinke, Bernhard Guggenheim, Wolfgang Klimm, and Thomas Thurnheer, 'Dental Caries in Rats Associated with Candida Albicans', *Caries research*, 45 (2011), 100-06.
- 135 J Xiao, X Huang, and N Alkher, 'Early Childhood Caries and Candida Albicans', *Evidence-Based Dentistry*, 19 (2018), 100-01.
- 136 Kausar Sadia Fakhruddin, Hiroshi Egusa, Hien Chi Ngo, Chamila Panduwawala, Siripen Pesee, Thenmozhi Venkatachalam, and Lakshman Perera Samaranayake, 'Silver Diamine Fluoride (Sdf) Used in Childhood Caries Management Has Potent Antifungal Activity against Oral Candida Species', *BMC microbiology*, 20 (2020), 1-11.
- 137 Rima Zakzuk Alshahni, Mohamed Mahdi Alshahni, Noriko Hiraishi, Koichi Makimura, and Junji Tagami, 'Effect of Silver Diamine Fluoride on Reducing Candida Albicans Adhesion on Dentine', *Mycopathologia*, 185 (2020), 691-98.
- 138 May L Mei, L Ito, Y Cao, QL Li, Edward CM Lo, and CH Chu, 'Inhibitory Effect of Silver Diamine Fluoride on Dentine Demineralisation and Collagen Degradation', *Journal of dentistry*, 41 (2013), 809-17.
- 139 S Hu, B Meyer, and M Duggal, 'A Silver Renaissance in Dentistry', *European Archives of Paediatric Dentistry*, 19 (2018), 221-27.
- 140 Marília Afonso Rabelo Buzalaf, Juliano Pelim Pessan, Heitor Marques Honório, and Jacob Martien Ten Cate, 'Mechanisms of Action of Fluoride for Caries Control', *Fluoride and the oral environment*, 22 (2011), 97-114.
- 141 YL Lou, MG Botelho, and BW Darvell, 'Reaction of Silver Diamine Fluoride with Hydroxyapatite and Protein', *Journal of dentistry*, 39 (2011), 612-18.
- 142 May L Mei, L Ito, Y Cao, QL Li, CH Chu, and Edward CM Lo, 'The Inhibitory Effects of Silver Diamine Fluorides on Cysteine Cathepsins', *Journal of dentistry*, 42 (2014), 329-35.
- 143 May L Mei, QL Li, CH Chu, Cynthia KY Yiu, and Edward CM Lo, 'The Inhibitory Effects of Silver Diamine Fluoride at Different Concentrations on Matrix Metalloproteinases', *Dental Materials*, 28 (2012), 903-08.
- 144 Leo Tjäderhane, Fabio D Nascimento, Lorenzo Breschi, Annalisa Mazzoni, Ivarne LS Tersariol, Saulo Geraldelli, Arzu Tezvergil-Mutluay, Marcela R Carrilho, Ricardo M Carvalho, and Franklin R Tay, 'Optimizing Dentin Bond Durability: Control of Collagen Degradation by Matrix Metalloproteinases and Cysteine Cathepsins', *Dental Materials*, 29 (2013), 116-35.
- 145 CH Chu, ECM Lo, and HC Lin, 'Effectiveness of Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride Varnish in Arresting Dentin Caries in Chinese Pre-School Children', *Journal of dental research*, 81 (2002), 767-70.
- 146 JC Llodra, A Rodriguez, B Ferrer, V Menardia, T Ramos, and M Morato, 'Efficacy of Silver Diamine Fluoride for Caries Reduction in Primary Teeth

- and First Permanent Molars of Schoolchildren: 36-Month Clinical Trial', *Journal of dental research*, 84 (2005), 721-24.
- 147 Peter Milgrom, Jeremy A Horst, Sharity Ludwig, Marilynn Rothen, Benjamin W Chaffee, Svetlana Lyalina, Katherine S Pollard, Joseph L DeRisi, and Lloyd Mancl, 'Topical Silver Diamine Fluoride for Dental Caries Arrest in Preschool Children: A Randomized Controlled Trial and Microbiological Analysis of Caries Associated Microbes and Resistance Gene Expression', *Journal of dentistry*, 68 (2018), 72-78.
- 148 Meghna Prakash, Yoon H Kang, Shruti Jain, and Andrea Ferreira Zandona, 'In-Vitro Assessment of Silver Diamine Fluoride Effect on Natural Carious Dentin Microhardness', *Frontiers in Dental Medicine*, 2 (2021), 811308.
- 149 Bao Ying Liu, ECM Lo, CH Chu, and HC Lin, 'Randomized Trial on Fluorides and Sealants for Fissure Caries Prevention', *Journal of dental research*, 91 (2012), 753-58.
- 150 May L Mei, L Ito, Y Cao, Edward CM Lo, QL Li, and CH Chu, 'An Ex Vivo Study of Arrested Primary Teeth Caries with Silver Diamine Fluoride Therapy', *Journal of dentistry*, 42 (2014), 395-402.
- 151 N Sinha, A Gupta, A Logani, and N Shah, 'Remineralizing Efficacy of Silver Diamine Fluoride and Glass Ionomer Type Vii for Their Proposed Use as Indirect Pulp Capping Materials-Part Ii (a Clinical Study)', *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 14 (2011), 233-36.
- 152 May L Mei, Edward CM Lo, and CH Chu, 'Arresting Dentine Caries with Silver Diamine Fluoride: What's Behind It?', *Journal of dental research*, 97 (2018), 751-58.
- 153 Jeremy A Horst, Hellene Ellenikiotis, and Peter L Milgrom, 'Ucsf Protocol for Caries Arrest Using Silver Diamine Fluoride: Rationale, Indications and Consent', *Journal of the California Dental Association*, 44 (2016), 17-28.
- 154 CH Chu, and Edward CM Lo, 'Microhardness of Dentine in Primary Teeth after Topical Fluoride Applications', *Journal of Dentistry*, 36 (2008), 387-91.
- 155 Ines Willershausen, Daniel Schulte, Adriano Azaripour, Veronica Weyer, Benjamin Briseño, and Brita Willershausen, 'Penetration Potential of a Silver Diamine Fluoride Solution on Dentin Surfaces. An Ex Vivo Study', *Clin Lab*, 61 (2015), 1695-701.
- 156 Beril Mendi, and Ece Eden, 'Medical Management of Caries: Silver Diamine Fluoride', *Clinical Dentistry Reviewed*, 5 (2021), 5.
- 157 May L Mei, EC Lo, and Chun-Hung Chu, 'Clinical Use of Silver Diamine Fluoride in Dental Treatment', *Compend Contin Educ Dent*, 37 (2016), 93-8.
- 158 Alice Kit Ying Chan, Yiu Cheung Tsang, Chloe Meng Jiang, Katherine Chiu Man Leung, Edward Chin Man Lo, and Chun Hung Chu, 'Treating Hypersensitivity in Older Adults with Silver Diamine Fluoride: A Randomised Clinical Trial', *Journal of Dentistry*, 136 (2023), 104616.
- 159 GG Craig, GM Knight, and JM McIntyre, 'Clinical Evaluation of Diamine Silver Fluoride/Potassium Iodide as a Dentine Desensitizing Agent. A Pilot Study', *Australian dental journal*, 57 (2012), 308-11.
- 160 JL Castillo, S Rivera, T Aparicio, R Lazo, T-C Aw, LL Mancl, and P Milgrom, 'The Short-Term Effects of Diammine Silver Fluoride on Tooth Sensitivity: A Randomized Controlled Trial', *Journal of dental research*, 90 (2011), 203-08.

- 161 Keiko Yokoyama, Yuichi Kimura, Koukichi Matsumoto, Akihiro Fujishima, and Takashi Miyazaki, 'Preventive Effect of Tooth Fracture by Pulsed Nd: Yag Laser Irradiation with Diamine Silver Fluoride Solution', *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, 19 (2001), 315-18.
- 162 Karin L Weerheijm, 'Molar Incisor Hypomineralisation (Mih)', *European Journal of Paediatric Dentistry*, 4 (2003), 115-20.
- 163 Gizem Erbas Unverdi, Elif Ballikaya, and Zafer C Cehreli, 'Clinical Comparison of Silver Diamine Fluoride (Sdf) or Silver-Modified Atraumatic Restorative Technique (Smart) on Hypomineralised Permanent Molars with Initial Carious Lesions: 3-Year Results of a Prospective, Randomised Trial', *Journal of Dentistry*, 147 (2024), 105098.
- 164 Jeanette MacLean, 'Minimally Invasive Treatment for Molar Incisor Hypomineralization', *J Multidiscip Care Decis Dent*, 4 (2018), 18-23.
- 165 Abhishek Soni, Sanchit Paul, and Priyanka Sachdeva, 'Silver Diamine Fluoride as a Minimally Invasive and Aerosol Free Approach in Pediatric Dentistry: An Extensive Case Series', *Contemp Pediatr Dent*, 2 (2021), 42-54.
- 166 Gianina Camille Gamboa, 'Molar Incisor Hypomineralization: From Awareness among Hong Kong Dentists to Mineralization Using Silver Diamine Fluoride', *HKU Theses Online (HKUTO)* (2017).
- 167 Jeremy A Horst, and Masahiro Heima, 'Prevention of Dental Caries by Silver Diamine Fluoride', *Compend Contin Educ Dent*, 40 (2019), 158-63.
- 168 Juliana Mattos-Silveira, Isabela Floriano, Fernanda R Ferreira, Maria EF Viganó, Mariana Almeida Frizzo, Alessandra Reyes, Tatiane F Novaes, Caroline M Moriyama, Daniela P Raggio, and José CP Imparato, 'New Proposal of Silver Diamine Fluoride Use in Arresting Approximal Caries: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial', *Trials*, 15 (2014), 1-8.
- 169 Mariana Minatel Braga, FM Mendes, MS De Benedetto, and JCP Imparato, 'Effect of Silver Diamine Fluoride on Incipient Caries Lesions in Erupting Permanent First Molars: A Pilot Study', *Journal of Dentistry for Children*, 76 (2009), 28-33.
- 170 Mohamed Fakhr, and Mahy Abdel Azim, 'Root Canal Disinfection Using Silver Diamine Fluoride in Primary Molars: A Randomized Clinical Trial', *Egyptian Dental Journal*, 69 (2023), 1579-84.
- 171 Nadine Schlueter, Bennett T Amaechi, David Bartlett, Marília Afonso Rabelo Buzalaf, Thiago Saads Carvalho, Carolina Ganss, Anderson T Hara, Marie-Charlotte DNJM Huysmans, Adrian Lussi, and Rebecca Moazzez, 'Terminology of Erosive Tooth Wear: Consensus Report of a Workshop Organized by the Orca and the Cariology Research Group of the Iadr', *Caries research*, 54 (2020), 2-6.
- 172 Joon Seong, Nicholas Claydon, Emma Macdonald, Sarah Garner, RG Newcombe, and Nicola West, 'A Randomised Clinical Trial to Determine the Abrasive Effect of the Tongue on Human Enamel Loss with and without a Prior Erosive Challenge', *Journal of dentistry*, 58 (2017), 48-53.
- 173 Abdulhadi Warreth, Eyas Abuhijleh, Mohammad Adel Almaghribi, Ghanim Mahwal, and Ali Ashawish, 'Tooth Surface Loss: A Review of Literature', *The Saudi dental journal*, 32 (2020), 53-60.
- 174 S Taji, and WK Seow, 'A Literature Review of Dental Erosion in Children', *Australian Dental Journal*, 55 (2010), 358-67.

- 175 Marco Colombo, Alberto Dagna, Giulia Moroni, Marco Chiesa, Claudio Poggio, and Giampiero Pietrocola, 'Effect of Different Protective Agents on Enamel Erosion: An in Vitro Investigation', *Journal of clinical and experimental dentistry*, 11 (2019), e113.
- 176 CV Da Silva, TM Ramos-Oliveira, TF Mantilla, and PM De Freitas, 'Frequency of Application of Amf/Naf/Sncl₂ Solution and Its Potential in Controlling Human Enamel Erosion Progression: An in Situ Study', *Caries research*, 51 (2017), 141-48.
- 177 Darren Dhananthat Chawhuaveang, Ollie Yiru Yu, Iris Xiaoxue Yin, Walter Yu Hang Lam, and Chun Hung Chu, 'Topical Agents for Nonrestorative Management of Dental Erosion: A Narrative Review', in *Healthcare* (MDPI, 2022), p. 1413.
- 178 G Rølla, and B Ogaard, 'Clinical Effect and Mechanism of Cariostatic Action of Fluoride-Containing Toothpastes: A Review', *International Dental Journal*, 41 (1991), 171-74.
- 179 Gunnar Rølla, Bjørn Øsard, and Roberval de Almeida Cruz, 'Topical Application of Fluorides on Teeth: New Concepts of Mechanisms of Interaction', *Journal of Clinical Periodontology*, 20 (1993), 105-08.
- 180 Faith Miaomiao Zheng, Iliana Gehui Yan, Duangporn Duangthip, Sherry Shiqian Gao, Edward Chin Man Lo, and Chun Hung Chu, 'Silver Diamine Fluoride Therapy for Dental Care', *Japanese Dental Science Review*, 58 (2022), 249-57.
- 181 Ollie Yiru Yu, May Lei Mei, Irene Shuping Zhao, Quan-Li Li, Edward Chi-Man Lo, and Chun-Hung Chu, 'Remineralisation of Enamel with Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride', *Dental Materials*, 34 (2018), e344-e52.
- 182 Julie T Marchesan, Mustafa Saadat Girnary, Kevin Moss, Eugenia Timofeev Monaghan, Grant Joseph Egnatz, Yizu Jiao, Shaoping Zhang, Jim Beck, and Karen V Swanson, 'Role of Inflammasomes in the Pathogenesis of Periodontal Disease and Therapeutics', *Periodontology 2000*, 82 (2020), 93-114.
- 183 Geoffry M Knight, John M McIntyre, Graham G Craig, Peter S Zilm, and Neville J Gully, 'Inability to Form a Biofilm of Streptococcus Mutans on Silver Fluoride-and Potassium Iodide-Treated Demineralized Dentin', *Quintessence International*, 40 (2009).
- 184 Guillermo J Ramirez-Martinez, *Antimicrobial Effects in Vitro of Silver Diamine Fluoride against Selected Human Red and Orange Complex Periodontal Pathogens* (Temple University, 2019).
- 185 Amal Noureldin, Wedad Alshehri, Helena Tapias, Lisa Mallonee, Lloyd M Mancl, Peter Milgrom, and Kathy Svoda, 'Efficacy of 38% Silver Diamine Fluoride in Reducing Gingival Inflammation and Plaque Accumulation in Older Adults Living in Retirement-Homes: A Randomized Controlled Pilot Trial', *Journal of Dentistry*, 143 (2024), 104890.
- 186 Guang Xu David Lim, and Jingrong Yang, 'Effect of Silver Diamine Fluoride on Hyperplastic Gingivitis in an Adult with Intellectual Disability—a Case Report', *Special Care in Dentistry*, 42 (2022), 73-79.
- 187 Wedad Alshehri, 'Effect of Silver Diamine Fluoride on the Treatment of Gingivitis in Geriatric Patients' (2020).

- 188 Mary E Fancher, Suzanne Fournier, Janice Townsend, and Thomas E Lallier, 'Cytotoxic Effects of Silver Diamine Fluoride', *American journal of dentistry*, 32 (2019), 152-56.
- 189 Yolanda Ho, Robert Gyurko, Naciye Guzin Uzel, Bjorn Steffensen, Pinelopi Xenoudi, Cheen Loo, and Driss Zoukhri, 'An in Vitro Pilot Study on the Effects of Silver Diamine Fluoride on Periodontal Pathogens and Three-Dimensional Scaffolds of Human Fibroblasts and Epithelial Cells', *International Journal of Dentistry*, 2022 (2022), 9439096.
- 190 Shijia Hu, Giridharan Muniraj, Apurva Mishra, Kanglun Hong, Jing Li Lum, Catherine Hsu Ling Hong, Vinicius Rosa, and Gopu Sriram, 'Characterization of Silver Diamine Fluoride Cytotoxicity Using Microfluidic Tooth-on-a-Chip and Gingival Equivalents', *Dental Materials*, 38 (2022), 1385-94.
- 191 CH Chu, and ECM Lo, 'Dental Caries Prevention and Treatment for Preschool Children in China', *The Chinese Journal of Dental Research* (2007).
- 192 A Sheiham, 'Dental Caries Affects Body Weight, Growth and Quality of Life in Pre-School Children', *British dental journal*, 201 (2006), 625-26.
- 193 Lisa Kastenbom, Alexandra Falsen, Pernilla Larsson, Karin Sunnegårdh-Grönberg, and Thomas Davidson, 'Costs and Health-Related Quality of Life in Relation to Caries', *BMC Oral Health*, 19 (2019), 1-8.
- 194 Diego Alberto Capurro, Timothy Iafolla, Albert Kingman, Amit Chattopadhyay, and Isabel Garcia, 'Trends in Income-Related Inequality in Untreated Caries among Children in the United States: Findings from Nhanes I, Nhanes Iii, and Nhanes 1999–2004', *Community dentistry and oral epidemiology*, 43 (2015), 500-10.
- 195 John Timothy Wright, and Alex White, 'Silver Diamine Fluoride: Changing the Caries Management Paradigm and Potential Societal Impact', *North Carolina medical journal*, 78 (2017), 394-97.
- 196 Chairside Guide, 'Silver Diamine Fluoride in the Management of Dental Caries Lesions', *Pediatr Dent*, 40 (2018), 492-517.
- 197 MHT Fung, D Duangthip, MCM Wong, ECM Lo, and CH Chu, 'Arresting Dentine Caries with Different Concentration and Periodicity of Silver Diamine Fluoride', *JDR Clinical & Translational Research*, 1 (2016), 143-52.
- 198 Qing Hui Zhi, Edward Chin Man Lo, and Huan Cai Lin, 'Randomized Clinical Trial on Effectiveness of Silver Diamine Fluoride and Glass Ionomer in Arresting Dentine Caries in Preschool Children', *Journal of dentistry*, 40 (2012), 962-67.
- 199 Sherry Shiqian Gao, Shinan Zhang, May Lei Mei, Edward Chin-Man Lo, and Chun-Hung Chu, 'Caries Remineralisation and Arresting Effect in Children by Professionally Applied Fluoride Treatment—a Systematic Review', *BMC oral health*, 16 (2016), 1-9.
- 200 D Duangthip, M Jiang, C Chu, and E Lo, 'Approaches to Treat Dentin Caries in Preschool Children: Systematic Review', *Eur. J. Paediatr. Dent*, 17 (2016), 113.
- 201 D Duangthip, MHT Fung, MCM Wong, CH Chu, and ECM Lo, 'Adverse Effects of Silver Diamine Fluoride Treatment among Preschool Children', *Journal of dental research*, 97 (2018), 395-401.
- 202 Heba Sabbagh, Mashael Othman, Layla Khogeer, Haifa Al-Harbi, Amjad Al Harthi, and Asmaa Abdulgader Yaseen Abdulgader, 'Parental Acceptance of

- Silver Diamine Fluoride Application on Primary Dentition: A Systematic Review and Meta-Analysis', *BMC Oral Health*, 20 (2020), 1-12.
- 203 Yasmi O Crystal, Malvin N Janal, Dylan S Hamilton, and Richard Niederman, 'Parental Perceptions and Acceptance of Silver Diamine Fluoride Staining', *The Journal of the American Dental Association*, 148 (2017), 510-18. e4.
- 204 Marcela Baraúna Magno, Luciana Pereira da Silva, Daniele Masterson Ferreira, Fernanda Barja-Fidalgo, and Andréa Fonseca-Gonçalves, 'Aesthetic Perception, Acceptability and Satisfaction in the Treatment of Caries Lesions with Silver Diamine Fluoride: A Scoping Review', *International journal of paediatric dentistry*, 29 (2019), 257-66.
- 205 Rabab K ElGhandour, Magda MH ElTekeya, and Aly A Sharaf, 'Parental Satisfaction after Using Silver Diamine Fluoride on Their Children's Primary Teeth: A Randomized Clinical Trial', *Alexandria Dental Journal*, 46 (2021), 157-62.
- 206 Faith Miaomiao Zheng, Edward Chin Man Lo, and Chun Hung Chu, 'Outreach Service Using Silver Diamine Fluoride to Arrest Early Childhood Caries', (Elsevier, 2023).
- 207 Elif Ballikaya, and Zafer Cavit Çehreli, 'Gümüş Diamin Florürün Çürük Yönetimindeki Yeri', *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 26 (2020).
- 208 Nassar Seifo, Heather Cassie, John R Radford, and Nicola PT Innes, 'Silver Diamine Fluoride for Managing Carious Lesions: An Umbrella Review', *BMC Oral health*, 19 (2019), 1-10.
- 209 DICK Duangthip, CH Chu, and ECM Lo, 'A Randomized Clinical Trial on Arresting Dentine Caries in Preschool Children by Topical Fluorides—18 Month Results', *Journal of dentistry*, 44 (2016), 57-63.
- 210 Amina Sultan, Akanksha Juneja, Maryam Siddiqui, and Gurvinder Kaur, 'Silver Diamine Fluoride as a Proactive Anti-Caries Tool: A Review', *Int J Oral Health Dent*, 5 (2019), 63-8.
- 211 Theo Gotjamanos, 'Pulp Response in Primary Teeth with Deep Residual Caries Treated with Silver Fluoride and Glass Ionomer Cement ('Atraumatic' technique)', *Australian dental journal*, 41 (1996), 328-34.
- 212 Ahmed Zaeneldin, Y Yu Ollie, and Chun-Hung Chu, 'Effect of Silver Diamine Fluoride on Vital Dental Pulp: A Systematic Review', *Journal of dentistry*, 119 (2022), 104066.
- 213 Elsa Vasquez, Graciela Zegarra, Edgar Chirinos, Jorge L Castillo, Donald R Taves, Gene E Watson, Russell Dills, Lloyd L Mancl, and Peter Milgrom, 'Short Term Serum Pharmacokinetics of Diammine Silver Fluoride after Oral Application', *BMC Oral Health*, 12 (2012), 1-7.
- 214 Jing-Yuan Peng, James KH Tsoi, Jukka P Matinlinna, and Michael G Botelho, 'Silver Deposition on Demineralized Dentine Surface Dosed by Silver Diammine Fluoride with Different Saliva', *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 10 (2019), e12382.
- 215 Alan BG Lansdown, 'A Pharmacological and Toxicological Profile of Silver as an Antimicrobial Agent in Medical Devices', *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2010 (2010), 910686.
- 216 Hellene Ellenikiotis, Kuan-Fu Chen, David N Soleimani-Meigooni, Marilyn L Rothen, Brice Thompson, Yvonne S Lin, and Peter Milgrom,

- 'Pharmacokinetics of 38 Percent Silver Diamine Fluoride in Children', *Pediatric dentistry*, 44 (2022), 114-21.
- 217 Yasmi O Crystal, and Richard Niederman, 'Evidence-Based Dentistry Update on Silver Diamine Fluoride', *Dental Clinics*, 63 (2019), 45-68.
- 218 American Dental Association, 'Silver Diamine Fluoride in Caries Management', (Retrieved from ADA: [http://www.ada.org/en/science-research/science-in-the ...](http://www.ada.org/en/science-research/science-in-the-...), 2016).
- 219 Irene Shuping Zhao, Iris Xiaoxue Yin, May Lei Mei, Edward Chin Man Lo, Jinyao Tang, Quanli Li, Lok Yan So, and Chun Hung Chu, 'Remineralising Dentine Caries Using Sodium Fluoride with Silver Nanoparticles: An in Vitro Study', *International journal of nanomedicine* (2020), 2829-39.
- 220 Savil Ramachandra Uchil, Baranya Shrikrishna Suprabha, Ethel Suman, Ramya Shenoy, Srikant Natarajan, and Arathi Rao, 'Effect of Three Silver Diamine Fluoride Application Protocols on the Microtensile Bond Strength of Resin-Modified Glass Ionomer Cement to Carious Dentin in Primary Teeth', *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 38 (2020), 138-44.
- 221 Irene Shuping Zhao, May Lei Mei, Michael F Burrow, Edward Chin-Man Lo, and Chun-Hung Chu, 'Effect of Silver Diamine Fluoride and Potassium Iodide Treatment on Secondary Caries Prevention and Tooth Discolouration in Cervical Glass Ionomer Cement Restoration', *International journal of molecular sciences*, 18 (2017), 340.
- 222 R Li, ECM Lo, BY Liu, MCM Wong, and CH Chu, 'Randomized Clinical Trial on Arresting Dental Root Caries through Silver Diammine Fluoride Applications in Community-Dwelling Elders', *Journal of dentistry*, 51 (2016), 15-20.
- 223 Carlos Alonso, Norma Leticia, Wael Hegazy, Hassan Moustafa, and Carlo Eduardo, 'Antibacterial Effects of Silver Diamine Fluoride with and without Potassium Iodide against Streptococcus Mutans', (2024).
- 224 Motoi Takahashi, Khairul Matin, Naoko Matsui, Miyuki Shimizu, Yuka Tsuda, Shigeki Uchinuma, Noriko Hiraishi, Toru Nikaido, and Junji Tagami, 'Effects of Silver Diamine Fluoride Preparations on Biofilm Formation of Streptococcus Mutans', *Dental Materials Journal*, 40 (2021), 911-17.
- 225 Mohannad Nassar, Noriko Hiraishi, Hitoyata Shimokawa, Yukihiko Tamura, Masayuki Otsuki, Shohei Kasugai, Keiichi Ohya, and Junji Tagami, 'The Inhibition Effect of Non-Protein Thiols on Dentinal Matrix Metalloproteinase Activity and Hema Cytotoxicity', *Journal of Dentistry*, 42 (2014), 312-18.
- 226 Marijke Jozefczak, Tony Remans, Jaco Vangronsveld, and Ann Cuypers, 'Glutathione Is a Key Player in Metal-Induced Oxidative Stress Defenses', *International journal of molecular sciences*, 13 (2012), 3145-75.
- 227 Angelo Taglietti, Yuri A Diaz Fernandez, Elvio Amato, Lucia Cucca, Giacomo Dacarro, Pietro Grisoli, Vittorio Necchi, Piersandro Pallavicini, Luca Pasotti, and Maddalena Patrini, 'Antibacterial Activity of Glutathione-Coated Silver Nanoparticles against Gram Positive and Gram Negative Bacteria', *Langmuir*, 28 (2012), 8140-48.
- 228 Elvio Amato, Yuri A Diaz-Fernandez, Angelo Taglietti, Piersandro Pallavicini, Luca Pasotti, Lucia Cucca, Chiara Milanese, Pietro Grisoli, Cesare Dacarro, and Jose M Fernandez-Hechavarria, 'Synthesis, Characterization and

- Antibacterial Activity against Gram Positive and Gram Negative Bacteria of Biomimetically Coated Silver Nanoparticles', *Langmuir*, 27 (2011), 9165-73.
- 229 David H Brantley, Katheryn P Barnes, and Van B Haywood, 'Bleaching Primary Teeth with 10% Carbamide Peroxide', *Pediatric dentistry*, 23 (2001), 514-16.
- 230 Sean S Lee, Wu Zhang, D Harvey Lee, and Yiming Li, 'Tooth Whitening in Children and Adolescents: A Literature Review', *Pediatric dentistry*, 27 (2005), 362-68.
- 231 Van B Haywood, 'Bleaching a Retained Primary Tooth', *Dentistry today*, 37 (2018).
- 232 Suresh Chandra, *Grossman's Endodontic Practice* (Wolters Kluwer India Pvt Ltd, 2014).
- 233 Mozghan Bizhang, Julia Domin, Gholamreza Danesh, and Stefan Zimmer, 'Effectiveness of a New Non-Hydrogen Peroxide Bleaching Agent after Single Use-a Double-Blind Placebo-Controlled Short-Term Study', *Journal of Applied Oral Science*, 25 (2017), 575-84.
- 234 Rebecca L Slayton, Olivia Urquhart, Marcelo WB Araujo, Margherita Fontana, Sandra Guzmán-Armstrong, Marcelle M Nascimento, Brian B Nový, Norman Tinanoff, Robert J Weyant, and Mark S Wolff, 'Evidence-Based Clinical Practice Guideline on Nonrestorative Treatments for Carious Lesions: A Report from the American Dental Association', *The Journal of the American Dental Association*, 149 (2018), 837-49. e19.
- 235 American Dental Association., 'Ada Supports Silver Diamine Fluoride for Caries Management. ', *American Dental Association.* , Available from: <https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/silver-diamine-fluoride>. (2022).
- 236 WorldHealthOrganization, 'World Health Organization Model List of Essential Medicines.', (2022), Available from: <https://list.essentialmeds.org/>.
- 237 JG White, and WB Amos, 'Confocal Microscopy Comes of Age', *Nature*, 328 (1987), 183-84.
- 238 David R Sandison, Rebecca M Williams, K Sam Wells, James Strickler, and Watt W Webb, 'Quantitative Fluorescence Confocal Laser Scanning Microscopy (Clsm)', *Handbook of biological confocal microscopy* (1995), 39-53.
- 239 T Wilson, 'Confocal Microscopy', (Academic Press, 1990).
- 240 BVR Tata, and Baldev Raj, 'Confocal Laser Scanning Microscopy: Applications in Material Science and Technology', *Bulletin of Materials Science*, 21 (1998), 263-78.
- 241 E De Josselin De Jong, AHIM Van Der Linden, and JJ Ten Bosch, 'Longitudinal Microradiography: A Non-Destructive Automated Quantitative Method to Follow Mineral Changes in Mineralised Tissue Slices', *Physics in Medicine & Biology*, 32 (1987), 1209.
- 242 E De Josselin De Jong, AHIM Van Der Linden, PCF Borsboom, and JJ Ten Bosch, 'Determination of Mineral Changes in Human Dental Enamel by Longitudinal Microradiography and Scanning Optical Monitoring and Their Correlation with Chemical Analysis', *Caries Research*, 22 (1988), 153-59.

- 243 P Anderson, and JC Elliott, 'Rates of Mineral Loss in Human Enamel During in Vitro Demineralization Perpendicular and Parallel to the Natural Surface', *Caries Research*, 34 (2000), 33-40.
- 244 Thomas Attin, and Florian Just Wegehaupt, 'Methods for Assessment of Dental Erosion', *Erosive Tooth Wear*, 25 (2014), 123-42.
- 245 VE Lysaght, and A DeBellis, 'Microhardness Testing', *Hardness testing handbook*. New York: American Chain and Cable Co, 1969 (1969), 76-105.
- 246 Frank Lippert, and RJM Lynch, 'Comparison of Knoop and Vickers Surface Microhardness and Transverse Microradiography for the Study of Early Caries Lesion Formation in Human and Bovine Enamel', *Archives of oral biology*, 59 (2014), 704-10.
- 247 Grayson W Marshall Jr, Sally J Marshall, John H Kinney, and Mehdi Balooch, 'The Dentin Substrate: Structure and Properties Related to Bonding', *Journal of dentistry*, 25 (1997), 441-58.
- 248 Weilie Zhou, Robert Apkarian, Zhong Lin Wang, and David Joy, 'Fundamentals of Scanning Electron Microscopy (Sem)', *Scanning microscopy for nanotechnology: techniques and applications* (2007), 1-40.
- 249 Azad Mohammed, and Avin Abdullah, 'Scanning Electron Microscopy (Sem): A Review', in *Proceedings of the 2018 International Conference on Hydraulics and Pneumatics—HERVEX, Băile Govora, Romania* (2018), pp. 7-9.
- 250 Ray F Egerton, *Physical Principles of Electron Microscopy*. Vol. 56 (Springer, 2005).
- 251 Debbie Stokes, *Principles and Practice of Variable Pressure/Environmental Scanning Electron Microscopy (Vp-Esem)* (John Wiley & Sons, 2008).
- 252 Joseph I Goldstein, Dale E Newbury, Joseph R Michael, Nicholas WM Ritchie, John Henry J Scott, and David C Joy, *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis* (springer, 2017).
- 253 Beverley J Inkson, 'Scanning Electron Microscopy (Sem) and Transmission Electron Microscopy (Tem) for Materials Characterization', in *Materials Characterization Using Nondestructive Evaluation (Nde) Methods* (Elsevier, 2016), pp. 17-43.
- 254 Helmut Kohl, and Ludwig Reimer, 'Transmission Electron Microscopy', *Springer Series in Optical Sciences*, 36 (2008).
- 255 Peter J Goodhew, and John Humphreys, *Electron Microscopy and Analysis* (CRC press, 2000).
- 256 John J Friel, and Charles E Lyman, 'Tutorial Review: X-Ray Mapping in Electron-Beam Instruments', *Microscopy and Microanalysis*, 12 (2006), 2-25.
- 257 U Alber, H Müllejans, and M Rühle, 'Improved Quantification of Grain Boundary Segregation by Eds in a Dedicated Stem', *Ultramicroscopy*, 69 (1997), 105-16.
- 258 MH Van der Veen, and E de Josselin de Jong, 'Application of Quantitative Light-Induced Fluorescence for Assessing Early Caries Lesions', *Monogr Oral Sci*, 17 (2000), 144-62.
- 259 Hartmut Schneider, Kyung-Jin Park, Matthias Häfer, Claudia Rüger, Gerhard Schmalz, Felix Krause, Jana Schmidt, Dirk Ziebolz, and Rainer Haak, 'Dental Applications of Optical Coherence Tomography (Oct) in Cariology', *Applied Sciences*, 7 (2017), 472.

- 260 Mona M Mandurah, Alireza Sadr, Yasushi Shimada, Yuichi Kitasako, Syozi Nakashima, Turki A Bakhsh, Junji Tagami, and Yasunori Sumi, 'Monitoring Remineralization of Enamel Subsurface Lesions by Optical Coherence Tomography', *Journal of biomedical optics*, 18 (2013), 046006-06.
- 261 Yasushi Shimada, Alireza Sadr, Yasunori Sumi, and Junji Tagami, 'Application of Optical Coherence Tomography (Oct) for Diagnosis of Caries, Cracks, and Defects of Restorations', *Current oral health reports*, 2 (2015), 73-80.
- 262 Wolfgang Drexler, Mengyang Liu, Abhishek Kumar, Tschackad Kamali, Angelika Unterhuber, and Rainer A Leitgeb, 'Optical Coherence Tomography Today: Speed, Contrast, and Multimodality', *Journal of biomedical optics*, 19 (2014), 071412-12.
- 263 Rudolf Oldenbourg, 'Polarized Light Microscopy: Principles and Practice', *Cold Spring Harbor Protocols*, 2013 (2013), pdb. top078600.
- 264 Bill W Colston, Ujwal S Sathyam, Luiz B DaSilva, Matthew J Everett, Pieter Stroeve, and LL Otis, 'Dental Oct', *Optics express*, 3 (1998), 230-38.
- 265 F Massoumian, R Juškaitis, MAA Neil, and T Wilson, 'Quantitative Polarized Light Microscopy', *Journal of Microscopy*, 209 (2003), 13-22.
- 266 Shinya Inoué, 'Polarization Microscopy', *Current protocols in cell biology*, 13 (2002), 4.9. 1-4.9. 27.
- 267 Josephine Solgaard Henriksen, Eva Lauridsen, Hans Gjørup, Hiba Al-Imam, Ted Lundgren, Nina Sabel, Agneta Robertson, Rubens Spin-Neto, and Nuno Vibe Hermann, 'A Pilot Study Comparing Optical Coherence Tomography, Radiography, Clinical Photography, and Polarisation Microscopy for Studies of Hypomineralisation Disturbances in Enamel', *Heliyon*, 9 (2023).
- 268 Julia Grundmann, Jonas Golde, Svea Steuer, Florian Tetschke, Lars Kirsten, Julia Walther, Edmund Koch, and Christian Hannig, 'Visualization of Carious Lesions with Polarized and Depolarized Light Microscopy', *Biomedical Optics Express*, 15 (2024), 3018-36.
- 269 James C Ragain, 'A Review of Color Science in Dentistry: Colorimetry and Color Space', *J Dent Oral Disord Ther*, 4 (2016), 1-5.
- 270 James Carlton Ragain Jr, *Matching the Optical Properties of Direct Esthetic Dental Restorative Materials to Those of Human Enamel and Dentin* (The Ohio State University, 1998).
- 271 Rolf G Kuehni, 'The Early Development of the Munsell System', *Color Research & Application: Endorsed by Inter-Society Color Council, The Colour Group (Great Britain), Canadian Society for Color, Color Science Association of Japan, Dutch Society for the Study of Color, The Swedish Colour Centre Foundation, Colour Society of Australia, Centre Français de la Couleur*, 27 (2002), 20-27.
- 272 Linda R Barrett, 'Spectrophotometric Color Measurement in Situ in Well Drained Sandy Soils', *Geoderma*, 108 (2002), 49-77.
- 273 Stephen Westland, Caterina Ripamonti, and Vien Cheung, *Computational Colour Science Using Matlab* (John Wiley & Sons, 2012).
- 274 David Roberts, 'Signals and Perception: The Fundamentals of Human Sensation', *(No Title)* (2002).
- 275 James C Ragain, 'A Review of Color Science in Dentistry: The Process of Color Vision', *J Dent Oral Disord Ther*, 3 (2015), 1-4.

- 276 Robert T Marcus, 'The Measurement of Color', in *Azimuth* (Elsevier, 1998), pp. 31-96.
- 277 Seungyee Kim-Pusateri, Jane D Brewer, Elaine L Davis, and Alvin G Wee, 'Reliability and Accuracy of Four Dental Shade-Matching Devices', *The Journal of prosthetic dentistry*, 101 (2009), 193-99.
- 278 Stefan J Paul, Andrea Peter, Luca Rodoni, and Nicolas Pietrobon, 'Conventional Visual Vs Spectrophotometric Shade Taking for Porcelain-Fused-to-Metal Crowns: A Clinical Comparison', *Journal of Prosthetic Dentistry*, 92 (2004), 577.
- 279 R Khurana, CJ Tredwin, M Weisbloom, and DR Moles, 'A Clinical Evaluation of the Individual Repeatability of Three Commercially Available Colour Measuring Devices', *British dental journal*, 203 (2007), 675-80.
- 280 Andrej M Kielbassa, Nils J Beheim-Schwarzbach, Konrad Neumann, and Catharina Zantner, 'In Vitro Comparison of Visual and Computer-Aided Pre- and Post-Tooth Shade Determination Using Various Home Bleaching Procedures', *The Journal of prosthetic dentistry*, 101 (2009), 92-100.
- 281 Panagiotis E Lagouvardos, Aggeliki G Fougia, Sofia A Diamantopoulou, and Gregory L Polyzois, 'Repeatability and Interdevice Reliability of Two Portable Color Selection Devices in Matching and Measuring Tooth Color', *The Journal of prosthetic dentistry*, 101 (2009), 40-45.
- 282 Roy S Berns, *Billmeyer and Saltzman's Principles of Color Technology* (John Wiley & Sons, 2019).
- 283 Rade D Paravina, and John M Powers, 'Esthetic Color Training in Dentistry', (*No Title*) (2004).
- 284 Joe Blaes, 'Today's Technology Improves the Shade-Matching Problems of Yesterday', *Journal (Indiana Dental Association)*, 81 (2002), 17-19.
- 285 Ristic Ivan, and Paravina Rade, 'Color Measuring Instruments', *Acta Stomatologica Naissi*, 25 (2009).
- 286 DL Lath, RN Smith, YH Guan, M Karmo, and AH Brook, 'Measurement of Stain on Extracted Teeth Using Spectrophotometry and Digital Image Analysis', *International Journal of Dental Hygiene*, 5 (2007), 174-79.
- 287 Paul A Sagel, and Robert W Gerlach, 'Application of Digital Imaging in Tooth Whitening Randomized Controlled Trials', *American journal of dentistry*, 20 (2007), 7A-14A.
- 288 Kevin Carter, Gabriel Landini, and A Damien Walmsley, 'Automated Quantification of Dental Plaque Accumulation Using Digital Imaging', *Journal of dentistry*, 32 (2004), 623-28.
- 289 JDB Featherstone, and JR Mellberg, 'Relative Rates of Progress of Artificial Carious Lesions in Bovine, Ovine and Human Enamel', *Caries Research*, 15 (1981), 109-14.
- 290 Michal Staninec, William S Giles, Jimmy M Saiku, and Masami Hattori, 'Caries Penetration and Cement Thickness of Three Luting Agents', *International Journal of Prosthodontics*, 1 (1988).
- 291 JM Ten Cate, and PPE Duijsters, 'Alternating Demineralization and Remineralization of Artificial Enamel Lesions', *Caries research*, 16 (1982), 201-10.
- 292 Marília Afonso Rabelo Buzalaf, Angélica Reis Hannas, Ana Carolina Magalhães, Daniela Rios, Heitor Marques Honório, and Alberto Carlos

- Botazzo Delbem, '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 (2010), 316-34.
- 293 Björn Klinge, Jörgen Jönsson, and Andreas Stavropoulos, 'Animal Models in Oral Health Sciences', in *Handbook of Laboratory Animal Science* (CRC Press, 2021), pp. 723-48.
- 294 WH Bowen, G Coccodrilli, R Fitzgerald, R Havenaar, DA Johnson, and A Kingman, 'Animal Caries—Working Group Consensus Report', *J Dent Res*, 65 (1986), 1528-29.
- 295 GK Stookey, JM Warrick, LL Miller, and AL Greene, 'Animal Caries Models for Evaluating Fluoride Dentifrices', *Advances in dental research*, 9 (1995), 198-207.
- 296 Young-Hye Sung, Hae-Young Kim, Ho-Hyun Son, and Juhea Chang, 'How to Design in Situ Studies: An Evaluation of Experimental Protocols', *Restorative dentistry & endodontics*, 39 (2014), 164-71.
- 297 Basílio Rodrigues Vieira, Sara Brito Silva Costa Cruz, Cristiane Araújo Maia Silvaa, Frank Lippert, Adam Kelly, Anderson Takeo Hara, and Frederico Barbosa de Sousa, 'Effect of Three Chemical Agents on Stain Removal from Dentin Caries Lesions Treated with Silver Diamine Fluoride', *Caries Research*, 58 (2024), 49-58.
- 298 Victoria Fuentes, Manuel Toledano, Raquel Osorio, and Ricardo M Carvalho, 'Microhardness of Superficial and Deep Sound Human Dentin', *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 66 (2003), 850-53.
- 299 E Mahoney, A Holt, M Swain, and N Kilpatrick, 'The Hardness and Modulus of Elasticity of Primary Molar Teeth: An Ultra-Micro-Indentation Study', *Journal of dentistry*, 28 (2000), 589-94.
- 300 Aye Ko Ko, Naoko Matsui, Ayako Nakamoto, Masaomi Ikeda, Toru Nikaido, Michael F Burrow, and Junji Tagami, 'Effect of Silver Diammine Fluoride Application on Dentin Bonding Performance', *Dental Materials Journal*, 39 (2020), 407-14.
- 301 Surapong Srisomboon, Matana Kettratad, Phakkhananan Pakawanit, Catleya Rojviriya, Prathip Phantumvanit, and Piyaphong Panpisut, 'Effects of Different Application Times of Silver Diamine Fluoride on Mineral Precipitation in Demineralized Dentin', *Dentistry Journal*, 9 (2021), 70.
- 302 HAMİDE Cömert, and A Olmez, 'Effects of Glutathione and Potassium Iodide on Silver Diamine Fluoride Application on Remineralisation and Colour Change in Dentine Caries of Primary Teeth: An in Vitro Study', *European Archives of Paediatric Dentistry* (2024), 1-13.
- 303 Manikandan Ekambaram, 'Comparison of the Remineralizing Potential of Child Formula Dentifrices', (2007).
- 304 Neslihan Yılmaz, Mert Ocak, and Zeynep Ökte, 'Remineralization of Primary Molar Dentine with Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride: An in Vitro Study', *Cumhuriyet Dental Journal*, 23 (2020).
- 305 RV Faller, AM Pfarrer, SL Eversole, ER Cox, WF Landrigan, and Qin Wang, 'The Comparative Anticaries Efficacy of Crest Toothpaste Relative to Some

- Marketed Chinese Toothpastes—Results of in Vitro Ph Cycling Testing', *International Dental Journal*, 47 (1997), 313-20.
- 306 Marcela Markezan, Fernanda Nahás P Corrêa, Mariane Emi Sanabe, Leonardo Eloy Rodrigues Filho, Josimeri Hebling, Antonio Carlos Guedes-Pinto, and Fausto Medeiros Mendes, 'Artificial Methods of Dentine Caries Induction: A Hardness and Morphological Comparative Study', *Archives of oral biology*, 54 (2009), 1111-17.
- 307 RL Karlinsey, AC Mackey, TJ Walker, KE Frederick, DD Blanken, SM Flaig, and ER Walker, 'In Vitro Remineralization of Human and Bovine White-Spot Enamel Lesions by Naf Dentifrices: A Pilot Study', *Journal of dentistry and oral hygiene*, 3 (2011), 22.
- 308 Saket Vyavhare, Divya S Sharma, and VK Kulkarni, 'Effect of Three Different Pastes on Remineralization of Initial Enamel Lesion: An in Vitro Study', *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 39 (2015), 149-60.
- 309 JA Cury, GS Simoes, AA Del Bel Cury, NC Gonçalves, and CPM Tabchoury, 'Effect of a Calcium Carbonate-Based Dentifrice on in Situ Enamel Remineralization', *Caries research*, 39 (2005), 255-57.
- 310 Norman Tinanoff, Ramon J Baez, Carolina Diaz Guillory, Kevin J Donly, Carlos Alberto Feldens, Colman McGrath, Prathip Phantumvanit, Nigel B Pitts, W Kim Seow, and Nikolai Sharkov, 'Early Childhood Caries Epidemiology, Aetiology, Risk Assessment, Societal Burden, Management, Education, and Policy: Global Perspective', *International journal of paediatric dentistry*, 29 (2019), 238-48.
- 311 JDB Featherstone, 'The Continuum of Dental Caries—Evidence for a Dynamic Disease Process', *Journal of dental research*, 83 (2004), 39-42.
- 312 Duangporn Duangthip, Kitty Jieyi Chen, Sherry Shiqian Gao, Edward Chin Man Lo, and Chun Hung Chu, 'Managing Early Childhood Caries with Atraumatic Restorative Treatment and Topical Silver and Fluoride Agents', *International journal of environmental research and public health*, 14 (2017), 1204.
- 313 JH Nunn, PH Gordon, and CL Carmichael, 'Dental Disease and Current Treatment Needs in a Group of Physically Handicapped Children', *Community Dental Health*, 10 (1993), 389-96.
- 314 Dáire Shanahan, and Desmond O'Neill, 'Barriers to Dental Attendance in Older Patients', (2017).
- 315 Javier Lopez, and Grover Andrade, 'El Tratamiento Restaurador Atraumático (Tra) Como Parte De Un Paquete Básico De Servicios De Salud Oral En El Área Rural De Bolivia: Evidencia Sobre La Efectividad De La Aplicación Del Tra Y De Acciones De Promoción De La Salud Oral En Escolares Entre 6 Y 14 Años De Edad, En Áreas Rurales Con Población Dispersa', *Global Health Promotion*, 18 (2011), 146-48.
- 316 Falk Schwendicke, and Gerd Göstemeyer, 'Cost-Effectiveness of Root Caries Preventive Treatments', *Journal of dentistry*, 56 (2017), 58-64.
- 317 Salina K Chhokar, Lory Laughter, and Dorothy J Rowe, 'Perceptions of Registered Dental Hygienists in Alternative Practice Regarding Silver Diamine Fluoride', *American Dental Hygienists' Association*, 91 (2017), 53-60.
- 318 Falk Schwendicke, Christian Splieth, Lorenzo Breschi, Avijit Banerjee, Margherita Fontana, Sebastian Paris, Michael F Burrow, Felicity Crombie,

- Lyndie Foster Page, and Patricia Gatón-Hernández, 'When to Intervene in the Caries Process? An Expert Delphi Consensus Statement', *Clinical oral investigations*, 23 (2019), 3691-703.
- 319 Nithin Manchery, Joseph John, Nagappan Nagappan, Gireesh Kumar Subbiah, and Parvathy Premnath, 'Remineralization Potential of Dentifrice Containing Nanohydroxyapatite on Artificial Carious Lesions of Enamel: A Comparative: In Vitro: Study', *Dental research journal*, 16 (2019), 310-17.
- 320 Robert H Selwitz, Amid I Ismail, and Nigel B Pitts, 'Dental Caries', *The Lancet*, 369 (2007), 51-59.
- 321 Aneta Munteanu, Alina-Maria Holban, Mihaela-Rodica Păuna, Marina Imre, Alexandru-Titus Farcașiu, and Cătălina Farcașiu, 'Review of Professionally Applied Fluorides for Preventing Dental Caries in Children and Adolescents', *Applied Sciences*, 12 (2022), 1054.
- 322 ATCM Rosenblatt, TCM Stamford, and Richard Niederman, 'Silver Diamine Fluoride: A Caries "Silver-Fluoride Bullet"', *Journal of dental research*, 88 (2009), 116-25.
- 323 R Li, ECM Lo, BY Liu, MCM Wong, and CH Chu, 'Randomized Clinical Trial on Preventing Root Caries among Community-Dwelling Elders', *JDR Clinical & Translational Research*, 2 (2017), 66-72.
- 324 Sarah S Al-Angari, Frank Lippert, Jeffrey A Platt, George J Eckert, Carlos González-Cabezas, Yiming Li, and Anderson T Hara, 'Bleaching of Simulated Stained-Remineralized Caries Lesions in Vitro', *Clinical oral investigations*, 23 (2019), 1785-92.
- 325 Hamide Cömert, and Ayşegül Olmez, 'The Effect of Glutathione Added Silver Diamine Fluoride on Remineralization and Color Change in Dentin Caries of Primary Teeth: An in Vitro Study', (2024).
- 326 Vivek Kumar Bains, and Rhythm Bains, 'The Antioxidant Master Glutathione and Periodontal Health', *Dental research journal*, 12 (2015), 389.
- 327 S Garg, A Sadr, and DCN Chan, 'Potassium Iodide Reversal of Silver Diamine Fluoride Staining: A Case Report', *Operative Dentistry*, 44 (2019), 221-26.
- 328 Manal Gupte, Tanvi Saraf, Ashwin Jawdekar, Sumedh Khare, and Amita Tiku, 'A Comparative Analysis of Staining Propensity of Sdf, Sdf with Potassium Iodide and Sdf with Glutathione Biomolecule on Demineralized Enamel: An in-Vitro Study', *Int J Appl Dent Sci*, 7 (2021), 297-301.
- 329 Md Sofiqul Islam, Aryal AC Smriti, Muhammed Mustahsen Rahman, Maryam Fuad Abry, Noor Sayed Majed Salman, and Zainab Mohamed Ahmed, 'Inhibition of Silver Diamine Fluoride-Induced Tooth Discoloration by Using Natural Antioxidant: In Vitro Study', *J Contemp Dent Pract*, 24 (2023), 278-84.
- 330 Dina Hamdy, Maria Giraki, Amr Abd Elaziz, Amira Badran, Gehan Allam, and Stefan Ruettermann, 'Laboratory Evaluation of the Potential Masking of Color Changes Produced by Silver Diamine Fluoride in Primary Molars', *BMC Oral Health*, 21 (2021), 1-9.
- 331 Irene Shuping Zhao, May Lei Mei, Quan-Li Li, Edward Chin Man Lo, and Chun-Hung Chu, 'Arresting Simulated Dentine Caries with Adjunctive Application of Silver Nitrate Solution and Sodium Fluoride Varnish: An in Vitro Study', *International dental journal*, 67 (2017), 206-14.

- 332 Jilen Patel, Bathsheba Turton, Sarah Cherian, and Robert Anthonappa, 'Silver Diamine Fluoride Staining with Potassium Iodide: A Prospective Cohort Study', *international dental journal*, 74 (2024), 95-101.
- 333 John DB Featherstone, 'The Science and Practice of Caries Prevention', *The Journal of the American dental association*, 131 (2000), 887-99.
- 334 JH Kinney, SJ Marshall, and GW Marshall, 'The Mechanical Properties of Human Dentin: A Critical Review and Re-Evaluation of the Dental Literature', *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14 (2003), 13-29.
- 335 Maria Contaldo, Dario Di Stasio, Fedora della Vella, Dorina Lauritano, Rosario Serpico, Rossella Santoro, and Alberta Lucchese, 'Real Time in Vivo Confocal Microscopic Analysis of the Enamel Remineralization by Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate (Cpp-Acp): A Clinical Proof-of-Concept Study', *Applied Sciences*, 10 (2020), 4155.
- 336 Salvatore Sauro, David H Pashley, Francesco Mannocci, Franklin R Tay, Peter Pilecki, Martyn Sherriff, and Timothy F Watson, 'Micropermeability of Current Self-Etching and Etch-and-Rinse Adhesives Bonded to Deep Dentine: A Comparison Study Using a Double-Staining/Confocal Microscopy Technique', *European Journal of Oral Sciences*, 116 (2008), 184-93.
- 337 Sayali Deshpande, Amit Reche, Priyanka Paul Madhu, Kumar Gaurav Chhabra, and Sunaina Mutyalwar, 'Applications of Silver Diamine Fluoride in Dentistry', (2021).
- 338 QH Zhi, ECM Lo, and ACY Kwok, 'An in Vitro Study of Silver and Fluoride Ions on Remineralization of Demineralized Enamel and Dentine', *Australian dental journal*, 58 (2013), 50-56.
- 339 Sabrina Fróes Faria Campos, Ilene Cristine Rosia César, Egberto Munin, Priscila Christiane Suzy Liporoni, and Marcos Augusto Do Rego, 'Analysis of Photoreflectance and Microhardness of the Enamel in Primary Teeth Submitted to Different Bleaching Agents', *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 32 (2007), 9-12.
- 340 Richard J Wierichs, Sabrina Stausberg, Julian Lausch, Hendrik Meyer-Lueckel, and Marcella Esteves-Oliveira, 'Caries-Preventive Effect of Naf, Naf Plus Tcp, Naf Plus Cpp-Acp, and Sdf Varnishes on Sound Dentin and Artificial Dentin Caries in Vitro', *Caries research*, 52 (2018), 199-211.
- 341 Alshaimaa Mashhour, Gehan Allam, and Mariem Wassel, 'Comparative Evaluation of Prevention of Demineralization of Artificial Enamel Caries Treated with Two Fluoride Varnishes and 38% Sdf in Primary Teeth: An in Vitro Study', *BMC Oral Health*, 23 (2023), 110.
- 342 Salvatore Sauro, Timothy F Watson, Franklin R Tay, Stefano Chersoni, Lorenzo Breschi, Federico Bernardi, and Carlo Prati, 'Water Uptake of Bonding Systems Applied on Root Dentin Surfaces: A Sem and Confocal Microscopic Study', *Dental Materials*, 22 (2006), 671-80.
- 343 Mareike Warkentin, Cora Freyse, Olaf Specht, Detlef Behrend, Reinhard Maletz, Ralf Janda, and Peter Ottl, 'Correlation of Ultrasound Microscopy and Vickers Hardness Measurements of Human Dentin and Enamel—a Pilot Study', *Dental Materials*, 34 (2018), 1036-40.
- 344 LF Espíndola-Castro, A Rosenblatt, A Galembeck, and GQM Monteiro, 'Dentin Staining Caused by Nano-Silver Fluoride: A Comparative Study', *Operative Dentistry*, 45 (2020), 435-41.

- 345 Dalia A Abuelenain, Ensanya A Abou Neel, and Tariq Abu-Haimed, 'Effects of Dentin Modifiers on Surface and Mechanical Properties of Acid-Etched Dentin', *International journal of adhesion and adhesives*, 81 (2018), 43-47.
- 346 John Hicks, Franklin Garcia-Godoy, and Catherine Flaitz, '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 (2005), 119-24.
- 347 Soyeon Kim, Sri Larnani, Ji Eun Son, Napas Lappanakokiat, Van Mai Truong, Bo-Hyoung Jin, and Young-Seok Park, 'Impact of Demineralization, Brushing, and Remineralization Sequences on Dentin Mineral Retention and Surface Properties', *Odontology* (2025), 1-11.
- 348 Ensanya Ali Abou Neel, Anas Aljabo, Adam Strange, Salwa Ibrahim, Melanie Coathup, Anne M Young, Laurent Bozec, and Vivek Mudera, 'Demineralization–Remineralization Dynamics in Teeth and Bone', *International journal of nanomedicine* (2016), 4743-63.
- 349 Meng Jiang, May Lei Mei, May Chun Mei Wong, Chun Hung Chu, and Edward Chin Man Lo, 'Effect of Silver Diamine Fluoride Solution Application on the Bond Strength of Dentine to Adhesives and to Glass Ionomer Cements: A Systematic Review', *BMC oral health*, 20 (2020), 1-10.
- 350 LP Muniz, M Wendlinger, GD Cochinski, PHA Moreira, AFM Cardenas, TS Carvalho, AD Loguercio, A Reis, and FSF Siqueira, 'Effect of Silver Diamine Fluoride on the Longevity of the Bonding Properties to Caries-Affected Dentine', *Journal of Dentistry*, 143 (2024), 104897.
- 351 RL Quock, JA Barros, SW Yang, and SA Patel, 'Effect of Silver Diamine Fluoride on Microtensile Bond Strength to Dentin', *Operative dentistry*, 37 (2012), 610-16.
- 352 Nasrin Farhadian, Maryam Farhadian, Mozhde Borjali, and Esmaeil Ghaderi, 'The Effect of Silver Diamine Fluoride Versus Sodium Fluoride Varnish on the Microhardness of Demineralized Enamel: An in Vitro Study', *Avicenna Journal of Dental Research*, 12 (2020), 13-18.
- 353 Noorhidayah Binti Zainal Alam, 'The Effectiveness of Silver Diamine Fluoride on Remineralisation/Demineralisation of Artificially Demineralised Enamel and Dentine Lesions in Vitro' (University of Leeds, 2019).
- 354 Nelly Magdy Mouafy, Sherine Ezz El Din, Rania Yahia Shash, and Nada Wassef, 'Microhardness and Bacterial Inhibitory Effect of Riva Star Versus Silver Diamine Fluoride on Carious Dentin of Primary Teeth (in-Vitro Study)', *Advanced Dental Journal*, 5 (2023), 442-48.
- 355 Melis Akyildiz, and Işıl Saroglu Sönmez, 'Comparison of Remineralising Potential of Nano Silver Fluoride, Silver Diamine Fluoride and Sodium Fluoride Varnish on Artificial Caries: An in Vitro Study', *Oral health & preventive dentistry*, 17 (2019), 469-77.
- 356 Riaan Mulder, Naeemah Noordien, and Nicoline Potgieter, 'Comparing Cytocompatibility of Two Fluoride-Containing Solutions and Two Resin-Based Restorative Materials—a Pilot Study', *Frontiers in Oral Health*, 5 (2024), 1330944.
- 357 Salma Mohammed ElSabaa, Ahmed El Banna, and Dina Ahmed El Refai, 'Effect of Potassium Iodide and Glutathione on Color Change and

- Remineralization Potential Induced by Silver Diamine Fluoride Application', *Dentistry 3000*, 12 (2024).
- 358 Mahsa Samani, Sanaz Alimirzaei, Azita Kaviani, and Faramarz Zakavi, 'Evaluating the Effect of Silver Diamine Fluoride, with or without Glutathione and Potassium Iodide, on Fluoride Release, Dentin Microhardness and Surface Properties of Dentin', *Maedica*, 19 (2024), 48.
- 359 Seunggun Kim, Mohannad Nassar, Yukihiro Tamura, Noriko Hiraishi, Ahmed Jamleh, Toru Nikaido, and Junji Tagami, 'The Effect of Reduced Glutathione on the Toxicity of Silver Diamine Fluoride in Rat Pulpal Cells', *Journal of Applied Oral Science*, 29 (2021), e20200859.
- 360 Vernon Zander, Daniel Chan, and Alireza Sadr, 'Microcomputed Tomography Evaluation of Root Dentin Caries Prevention by Topical Fluorides and Potassium Iodide', *Sensors*, 19 (2019), 874.
- 361 Jilen Patel, Robert P Anthonappa, and Nigel M King, 'Evaluation of the Staining Potential of Silver Diamine Fluoride: In Vitro', *International journal of paediatric dentistry*, 28 (2018), 514-22.
- 362 Mahmoud Sayed, Yuka Tsuda, Khairul Matin, Ahmed Abdou, Kim Martin, Michael F Burrow, and Junji Tagami, 'Effects of Mechanical Abrasion Challenge on Sound and Demineralized Dentin Surfaces Treated with Sdf', *Scientific reports*, 10 (2020), 19884.
- 363 Thị Hồng Ngọc Trần, Thị Mỹ Hạnh Trần, Thị Thu Hà Nguyễn, and Long Nghĩa Lê, 'Kết Quả Trám Xoang Sâu Loại I Sử Dụng Silver Diamine Fluoride (Sdf) Và Glass Ionomer Cement (Gic) Ở Trẻ 4-5 Tuổi Tại Trường Mầm Non Đức Giang Năm 2020–2021', *Tạp chí Y học Việt Nam*, 505 (2021).
- 364 Sarah S Al-Angari, Frank Lippert, Jeffrey A Platt, George J Eckert, Carlos González-Cabezas, Yiming Li, and Anderson T Hara, 'Dental Bleaching Efficacy and Impact on Demineralization Susceptibility of Simulated Stained-Remineralized Caries Lesions', *Journal of dentistry*, 81 (2019), 59-63.
- 365 Falk Schwendicke, Allam Al-Abdi, Agustín Pascual Moscardó, Alvaro Ferrando Cascales, and Salvatore Sauro, 'Remineralization Effects of Conventional and Experimental Ion-Releasing Materials in Chemically or Bacterially-Induced Dentin Caries Lesions', *Dental Materials*, 35 (2019), 772-79.
- 366 Nousha Panahpour Eslami, Daniel CN Chan, and Alireza Sadr, 'Effect of Silver Diammine Fluoride and Glass Ionomer on Remineralisation of Natural Dentine Caries', *Journal of Dentistry*, 106 (2021), 103578.
- 367 Fahad AlMady, Naif Abogazalah, Laila Al Dehalian, Oriana Capin, Anderson T Hara, George J Eckert, and Frank Lippert, 'The Effect of Silver Diammine Fluoride on in Vitro Enamel Caries Lesion Remineralization and Staining as a Function of Lesion Baseline Mineral Distribution', *Journal of Dentistry* (2024), 105139.
- 368 Mandeep Kaur, Paul Anderson, Saroash Shahid, GR Davis, David Mills, and FSL Wong, 'Effects of Silver Diammine Fluoride with/without Potassium Iodide on Enamel and Dentin Carious Lesions in Primary Teeth', *Frontiers in Oral Health*, 5 (2024), 1465956.