



T.C. İSTANBUL SAĞLIK VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

FARKLI İÇERİKTEKİ ÇOCUK DIŞ MACUNLARININ
YAPAY ÇÜRÜK OLUŞTURULMUŞ SÜT DİŞİ MİNESİNİN
MİKROSERTLİĞİNE VE YÜZEY PÜRÜZLÜLÜĞÜNE
ETKİSİNİN *in VİTRO* OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

NAZLİCAN KAÇMAZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. CEYHAN ALTUN

Pedodonti Anabilim Dalı

İSTANBUL, 2025

BEYAN

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bulguların sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilmeyen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; çalışmamın İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesinde kullanılan "bilimsel intihal tespit programı" ile tarandığını ve öngörülen standartları karşıladığımı beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Nazlıcan KAÇMAZ

İTHAF

Bu tez çalışmasını beni her daim sonsuz sevgiyle destekleyen canım *anneme ve babama* ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam boyunca değerli bilgileri ile yol gösteren, tüm içtenliği ve anlayışlı tutumuyla her daim motivasyonumu arttıran, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer danışman hocam *Prof. Dr. Ceyhan Altun*'a,

Doktora eğitimimin başından itibaren her zaman deneyimi ve öğretici yaklaşımıyla yolumu aydınlatan, desteğini esirgemeyen sayın hocam **Prof. Dr. Buğra Özen**'e, Tez sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda danışabildiğim değerli hocam **Dr. Gizem Yoğurucu Değerli**'ye,

Doktora eğitimime akademik bilgi ve klinik tecrübeleri ile birçok katkı sağlayan sayın hocalarım **Prof. Dr. Elif Bahar Tuna İnce, Doç. Dr. Nilüfer Üstün, Dr. Gülce Esentürk, Dr. Dilek Özge Yılmaz**'a

Doktora sürecimi keyifle geçirmemi sağlayan arkadaşlarım **Berna Gür, Ela Çapraz, Gülçin Özşen, Burcu Kurtar, Bengisu Şabahat**'a, tez çalışmamın deney sürecinde desteğini esirgemeyen arkadaşım **Ceyda Altınbaş**'a, aramızdan ayrılması ile büyük üzüntü duyduğum ağabeyim **Timur Aydın**'a ve her zaman aralarında bulunmaktan mutluluk duyduğum **tüm doktora dönem arkadaşlarıma**,

Hayatım boyunca her adımında sabır ve özveri ile beni destekleyen, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, sonsuz fedakarlık ve sevgileri ile her daim yanımda olan, canımdan çok sevdiğim annem **Hediye Kaçmaz** ve babam **Gündüz Kaçmaz**'a ve kardeşleri olduğum için hep şanslı hissettiğim ablalarım **Semra Kaçmaz** ve **Seda Kaçmaz**'a

Doğduğu günden beri hayatıma neşe ve mutluluk katan, tarifsiz bir sevgi beslediğim biricik yeğenim **Mir Aslan**'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nazlıcan Kaçmaz

Haziran, 2025

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	v
İTHAF	vi
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii

TABLolar LİSTESİ	xi
RESİMLER LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
ÖZET.....	xviii
ABSTRACT	xx
1. GİRİŞ	0
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MİNE.....	2
2.1.1. Mİnenin Fiziksel Özellikleri.....	2
2.1.2. Mİnenin Kimyasal Özellikleri	3
2.1.3. Süt ve Daimî Diş Mine Yapıları	3
2.2. DİŞ ÇÜRÜĞÜ.....	4
2.2.1. Demineralizasyon-Remineralizasyon Döngüsü	8
2.3. BAŞLANGIÇ MİNE ÇÜRÜĞÜ	12
2.3.1. Başlangıç Mine Çürüğünün Klinik Görüntüsü.....	12
2.3.2. Başlangıç Mine Çürüğünün Histolojik Yapısı.....	13
2.3.3. Başlangıç Mine Çürüklerinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları	14
2.3.3.1. Florür.....	17
2.3.3.2. Nanohidroksiapatit	23
2.3.3.3. Teobromin	24
2.3.3.4. Propolis.....	26
2.3.4. Yapay Çürük Oluşturma Yöntemleri	28
2.3.4.1. Bakteriyolojik Yöntem	28
2.3.4.2. Asit Tamponların Kullanıldığı <i>in vitro</i> Yöntem.....	28
2.3.4.3. pH Siklusu Yöntemi	29
2.3.4.4. İn vivo Hayvan Modelleri	29

2.3.4.5. Yapay Çene Modeli	30
2.3.4.6. İnsan Çenesinde Yapılan <i>in situ</i> Çalışmalar	30
2.3.4.7. Çekimi Planlanmış Dişlerle Yapılan Çalışmalar	30
2.4. DİŞ MACUNLARI	31
2.4.1. Diş Macunu İçerikleri.....	31
2.4.1.1. Aşındırıcılar	31
2.4.1.2. Nemlendiriciler.....	31
2.4.1.3. Deterjanlar	32
2.4.1.4. Bağlayıcı ve Kıvam Arttırıcı Ajanlar	32
2.4.1.5. Tatlandırıcılar	32
2.4.1.6. Terapötik Ajanlar	33
2.5. DEMİNERALİZASYON REMİNERALİZASYON DEĞERLENDİRME TEKNİKLERİ	33
2.5.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).....	36
2.5.2. Yüzey Mikrosertliği.....	37
2.5.3. Yüzey Pürüzlülüğü	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	40
3.2. ÖRNEK SAYISININ BELİRLENMESİ.....	40
3.3. DİŞLERİN TOPLANMASI	41
3.4. ÇALIŞMA GRUPLARI	41
3.5. MİNE ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI.....	44
3.6. YÜZEY MİKROSERTLİĞİ VE YÜZEY PÜRÜZLÜLÜĞÜ ANALİZİ.....	48
3.7. YAPAY ÇÜRÜK LEZYONLARININ OLUŞTURULMASI.....	49
3.8. pH SİKLUSU VE DİŞ FIRÇALAMA PROSEDÜRLERİ.....	51
3.9. TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOBU ANALİZİ	57

3.10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	59
4. BULGULAR	60
4.1. YÜZEY MİKROSERTLİK ANALİZİ BULGULARI	60
4.2. YÜZEY PÜRÜZLÜLÜĞÜ ANALİZİ BULGULARI	64
4.3. TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOBU ANALİZİ BULGULARI	69
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇLAR	114
7. KAYNAKLAR.....	116
8. EKLER.....	130
8.1 ETİK KURUL ONAYI.....	144
8.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	145
8.3. ÖZGEÇMİŞ.....	146

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Modifiye Keyes Diyagramı	6
Şekil 2.2: Stephan Eğrisi	8
Şekil 2.3: Demineralizasyon Süreci.....	9
Şekil 2.4: Remineralizasyon Süreci.....	10
Şekil 2.5: Florür Varlığında Demineralizasyon Süreci.....	11
Şekil 2.6: Çürük Balansı Modeli.....	11
Şekil 2.7: Teobrominin Kimyasal Yapısı	23
Şekil 2.8: Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışma Prensibi.....	34
Şekil 2.9: Vickers Elmas Ucu Görünümü.....	35
Şekil 2.10: Knoop Elmas Ucu Görünümü.....	35
Şekil 2.11: Ra parametresi diyagramı ve hesaplanması.....	37

Şekil 2.12: Rz parametresi diyagramı ve hesaplanması.....	37	Şekil
3.1: Çalışma Akış Şeması.....	46	
Şekil 3.2: Çalışmada kullanılan günlük pH siklusu.....	50	
Şekil 4.1: Grupların Mikrosertlik Değişimi Sütun Grafiği.....	60	
Şekil 4.2: Grupların Mikrosertlik Değişimi Çizgi Grafiği.....	60	
Şekil 4.3: Grupların Yüzey Pürüzlülüğü Değişimi Sütun Grafiği.....	63	
Şekil 4.4: Grupların Yüzey Pürüzlülüğü Değişimi Çizgi Grafiği.....	64	

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: Minenin Kimyasal İçeriği.....	4	
Tablo 2.2: RDA Değerleri.....	29	
Tablo 3.1: Çalışmada Kullanılan Diş Macunları.....	42	
Tablo 4.1: Gruplara göre ortalama başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey mikrosertlik değerleri.....	57	
Tablo 4.2: Tüm grupların başlangıç-demineralizasyon sonrası, başlangıç - fırçalama sonrası ve demineralizasyon sonrası - fırçalama sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin ikili karşılaştırması.....	58	
Tablo 4.3: Tüm grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin ikili karşılaştırması.....	58	
Tablo 4.4: Gruplara göre ortalama başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değerleri.....	61	

Tablo 4.5: Tüm grupların başlangıç - demineralizasyon sonrası, başlangıç - fırçalama sonrası ve demineralizasyon sonrası - fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değerlerinin ikili karşılaştırması.....	61
Tablo 4.6: Tüm grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değerlerinin ikili karşılaştırması.....	62
Tablo 4.7: Grupların Yüzey Pürüzlülüğü Değişim Yüzdeleri ve Mikrosertlik Geri Kazanım Yüzdeleri.....	65
Tablo 4.8: Yüzey Pürüzlülüğü Değişim ve Mikrosertlik Geri Kazanım Yüzdelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	65

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1: Beyaz Nokta Lezyonu Klinik Görüntüsü.....	12
Resim 3.1: Çalışmada kullanılan 80 adet süt azı dişi.....	39
Resim 3.2: Çalışmada kullanılan diş macunları ve distile su.....	40
Resim 3.3: Çalışmada kullanılan mikromotor (Saeshin® Strong 210).....	43
Resim 3.4: Çalışmada kullanılan akrilik (Imicryl® SC Self Cure).....	43
Resim 3.5: Zımparalanmış mine örnekleri.....	44
Resim 3.6: Silikon Karbit Zımpara (Atlas Brand English Abrasives, UK)	44
Resim 3.7: Phoenix Beta Grinder/Polisher Zımpara Cihazı (Buehler, Almanya)	45
Resim 3.8: Çift kat cilalanmış mine örneği.....	45
Resim 3.9: Mine yüzeyinin cilalandığı şeffaf oje (Flormar® No: 301)	45
Resim 3.10: Yüzey Mikrosertlik Cihazı (Buehler, Lake Bluff, IL, Micromet 5114D	

USA).....	47
Resim 3.11: Kontakt Profilometre Cihazı (Mahr Perthometer M1 Almanya)	47
Resim 3.12: Mine örneklerinin bekletildiği 37 °C'lik etüv.....	48
Resim 3.13: Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları.....	48
Resim 3.14: Çalışmada kullanılan Oral-B® Pro Battery Cars pilli çocuk diş fırçası.....	50
Resim 3.15: Zubio Kids® Çocuk Diş Macunu ile fırçalanmış mine örnekleri (1. Grup).....	51
Resim 3.16: Glimo Alfa® Çocuk Diş Macunu ile fırçalanmış mine örnekleri (2. Grup).....	51
Resim 3.17: B-Good Care® Çocuk Diş Macunu ile fırçalanmış mine örnekleri (3. Grup).....	52
Resim 3.18: Oral-B® Junior Çocuk Diş Macunu ile fırçalanmış mine örnekleri (4. Grup).....	52
Resim 3.19: Distile su ile fırçalanmış mine örnekleri (Kontrol grubu)	53
Resim 3.20: Vorteks Tüp Karıştırıcı (IKA MS1 Minishaker, Almanya)	53
Resim 3.21: Distile su ile 1:3 oranında karıştırılmış macunlar ve distile su.....	54
Resim 3.22: Fırçalama Düzeneği.....	54
Resim 3.23: Yüzey mikrosertlik analizi yapılan mine örneği.....	55
Resim 3.24: SEM analizi öncesi mine örneklerinin platin ile kaplandığı cihaz (Quorum® SC7640 Sputter Coater).....	56
Resim 3.25: Çalışmada kullanılan SEM cihazı (Zeiss EVO® LS 10)	56
Resim 4.1: Sağlam mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü.....	67
Resim 4.2: Demineralize mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü.....	68

Resim 4.3: Zubio Kids® fırçalanan mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü.....	69
Resim 4.4: Glimo Alfa® fırçalanan mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü.....	70
Resim 4.5: B-Good Care® ile fırçalanan mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C), x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü.....	71
Resim 4.6: Oral-B® ile fırçalanan mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü.....	72
Resim 4.7: Distile su ile fırçalanan mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü.....	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

‰: Yüzde µm:

mikrometre

AAPD: Amerika Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi

ADA: Amerikan Diş Hekimleri Birliği

AFM: Atomik Kuvvet Mikroskobu

AmF: Amin Florür

APF: Asidüle Fosfat Florür

C₇H₈N₄O₂: 3,7-Dimetilksantin

Ca(NO₃)₂: Kalsiyum Nitrat

Ca⁺²: Kalsiyum iyonu

Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂: Kalsiyum Hidroksifosfat

Ca²⁺: Kalsiyum

CaCl₂: Kalsiyum Klorür

CaF₂: Kalsiyum Florür CLSM:

Konfokal Lazer Mikroskobu cm:

Santimetre

CPP-ACFP: Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Floro Fosfat CPP-ACP:

Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat

CSMH: Kesitsel Mikrosertlik

DMFT: Decayed, Missing, Filled Teeth (Çürük, Eksik, Dolgulu Diş Sayısı)

EAPD: Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi

EDX: Enerji Dağılım Spektroskopisi

Er,Cr:YSGG: Erbium, Chromium: Yttrium-Scandium-Gallium-Garnet

F⁻: Flor iyonu

FAP: Florapatit f-TCP: Fonksiyonelleştirilmiş

Trikalsiyum Fosfat FTIR: Fourier Dönüşümlü

Kızılötesi Spektroskopisi

GDF: Gümüş Diamin Florür gr:

Gram

H⁺: Hidrojen iyonu HA:

Hidroksiapatit

HAP: Hidroksiapatit

HBSS: Hanks's Balanced Salt Solution (Hanks'ın Dengeli Tuz Solüsyonu)

IM: Işık Mikroskobu

ISO: Uluslararası Standardizasyon Örgütü kg:

Kilogram

KH_2PO_4 : Potasyum Dihidrojen Fosfat

KOH: Potasyum Hidroksit

LF: Lazer Floresans

M: Mol

MDP: Mikrobiyal Dental Plak mg:

Miligram

Mikro-BT: Bilgisayarlı Mikrotomografi

Mikro-CT: Bilgisayarlı Mikrotomografi mM:

milimolar

MTA: Mineral Trioksit Agregat

N: Newton

Na: Sodyum iyonu

NaF: Sodyum Florür

NaH_2PO_4 : Sodyum Dihidrojen Fosfat

NaOCl: Sodyum Hipoklorit

nHAp: Nanohidroksiapatit

nm: Nanometre ° : Derece

°C : Celsius Derecesi

OCT: Optik Koherens Tomografi

OH^- : Hidroksil iyonu P:

Fosfor p-11 4: Peptid 11-4

PDL: Periodontal Ligament

pH: Power of Hydrogen

PLM: Polarize Işık Mikroskobu PO_4^-

³: Fosfat İyonu

ppm: Parts Per Million (Milyonda Bir Parça)

QLF: Kantitatif Işıklı Floresans

Ra: Roughness Average (Ortalama Pürüzlülük Değeri)

RDA: Relative Dentin Abrasivity (Göreceli Dentin Aşındırıcılığı)

Rmax: Maximum Roughness Depth (Maksimum Pürüz Derinliği) rpm:

Revolutions Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)

Rq: Root Mean Square Roughness (Karekök Ortalama Pürüzlülük)

Rt: Total Height of the Profile (Toplam Profil Yüksekliği)

Rz: Average Maximum Height of the Profile (Profilin Ortalama Maksimum Yüksekliği)

S Mutans: Streptokokus Mutans

SEM: Taramalı Elektron Mikroskobu

SEM-EDX: Enerji Dağılım Spektrometresi Donanımlı Taramalı Elektron Mikroskobu

SLS: Sodyum Lauril Sülfat

SMFP: Sodyum Monoflorofosfat

SMH: Yüzey Mikrosertliği sn:

Saniye

Sn_2PO_4OH : Kalay Fosfat

$Sn_3F_3PO_4$: Kalay Florofosfat

SnF_2 : Kalay Florür

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

sTMP: Sodyum Trimetafosfat TCP: Trikalsiyum

Fosfat

TiF₄: Titanyum Tetraflorür TMR:

Transvers Mikroradyografi

β -TCP: Beta Trikalsiyum Fosfat

Farklı İçerikteki Çocuk Diş Macunlarının Yapay Çürük Oluşturulmuş Süt Diş Minesinin Mikrosertliğine ve Yüzey Pürüzlülüğüne Etkisinin *in vitro* Olarak Değerlendirilmesi

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; son yıllarda florürlü diş macunlarına alternatif olarak üretilmiş hidroksiapatit, propolis, teobromin içeren diş macunlarının ve florürlü diş macununun yapay başlangıç lezyonlarının remineralizasyonunda etkinliğinin; yüzey mikrosertlik analizi ve yüzey pürüzlülüğü analizi ile kantitatif olarak ve taramalı elektron mikroskobu

(SEM) ile kalitatif olarak *in vitro* koşullarda karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir. Süt azı dişlerinden hazırlanan 80 adet mine örneği 40'ı yüzey mikrosertlik, 40'ı yüzey pürüzlülüğü analizi yapılmak üzere rastgele ayrıldı. Mine örnekleri dört çalışma grubu (Zubio® Kids, Glimo® Alfa, B-Good Care®, Oral-B® Junior ocuk diş macunları) ve bir kontrol grubu olan distile su olmak üzere beş gruba ayrıldı (n=8). Başlangıç yüzey mikrosertliği ve yüzey pürüzlülüğü değeri ölçülen örnekler 72 saat, 37°C'de, demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek mine yüzeyinde yapay çürük lezyonları oluşturuldu. Demineralizasyon sonrası ölçümleri yapılan mine örnekleri 7 günlük pH siklusu boyunca çalışma gruplarındaki ajanlar ile fıralandı. pH siklusu sonrası yüzey mikrosertliği ve yüzey pürüzlülüğü ölçümü tekrarlandı. Her gruptan 1 örnek seçilerek başlangıç, demineralizasyon sonrası ve pH siklusu sonrası taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi yapıldı (n=1). İstatistiksel analizde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Ölçülen değerler gruplar arasında karşılaştırılırken ANOVA testi, posthoc analizde ise Tukey testi; grup içinde karşılaştırılırken Bağımlı-Örneklem T Testi kullanıldı. $p < 0,05$ olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda tüm gruplarda fırçalama sonrası yüzey mikrosertlik değerinin demineralizasyon sonrası değerlerinden yüksek ancak başlangıç değerlerinden düşük olduğu belirlenmiştir. Tüm macunlar mine yüzey pürüzlülüğünü azaltırken yalnızca distile su ile fırçalama yüzey pürüzlülüğünü anlamlı olmayan seviyede arttırmıştır. 1450 ppm florürlü diş macunu yüzey pürüzlülüğünü azaltma ve mikrosertlik geri kazanımı sağlamada diğer gruplara göre anlamlı seviyede daha üstün bulunmuştur. Bununla birlikte teobrominli ve propolisli diş macunlarının remineralizasyon etkileri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir, hidroksiapatitli diş macunu diğer diş macunu gruplarına göre anlamlı seviyede daha az yüzey mikrosertlik geri kazanımı sağlamıştır. SEM analizi ile elde edilen görüntüler mikrosertlik ve yüzey pürüzlülüğü bulgularını desteklemiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre en yüksek remineralizasyon potansiyelini Oral-B® Junior ocuk diş macunu göstermiştir. Sonuç olarak, çocuklarda diş çürüğünü önlemede en iyi seçeneğin halen florürlü ocuk diş macunu olduğu; hidroksiapatit, propolis ve teobrominli ocuk diş macunlarının ise florürlü diş macunlarına alternatif olabileceği düşünölmektedir.

Anahtar Kelimeler: Demineralizasyon, Diş Macunu, Florür,
Mikrosertlik, Remineralizasyon



In Vitro Evaluation of the Effect of Children's Toothpastes with Different Ingredients on the Surface Microhardness and Surface Roughness of Artificial Caries Lesion in Primary Tooth Enamel

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the effectiveness of hydroxyapatite, propolis, theobromine containing toothpastes and fluoride toothpaste, which have been produced as alternatives to fluoride toothpastes in recent years, in the remineralization of artificial

incipient lesions, quantitatively by surface microhardness analysis and surface roughness analysis, and qualitatively by scanning electron microscopy (SEM) under in vitro conditions. Eighty enamel samples prepared from primary molars were randomly divided into 40 for surface microhardness and 40 for surface roughness analysis. Enamel samples were divided into five groups (n=8) as four study groups (Zubio® Kids, Glimo® Alfa, B-Good Care®, Oral-B® Junior toothpastes) and a control group of distilled water. The samples with initial surface microhardness and surface roughness values were kept in demineralization solution for 72 hours at 37°C to create artificial caries lesions on the enamel surface. Enamel samples measured after demineralization were brushed with the agents in the study groups during a 7day pH cycle. Surface microhardness and surface roughness measurements were repeated after the pH cycle. Scanning electron microscope (SEM) analysis was performed at the beginning, after demineralization and after pH cycling by selecting 1 sample from each group (n=1). In statistical analysis, the conformity of variables to normal distribution was examined with histogram graphics and Kolmogorov-Smirnov test. ANOVA test was used when comparing measured values between groups, Tukey test was used in posthoc analysis; Dependent-Sample T Test was used when comparing within groups. The results were evaluated as statistically significant when $p < 0.05$. In all groups, surface microhardness values after brushing were higher than the values after demineralization and lower than the initial values. All pastes reduced enamel surface roughness, only brushing with distilled water increased surface roughness at a non-significant level. After pH cycle, 1450 ppm fluoride toothpaste was the group with the least surface roughness and the highest microhardness value. No significant difference was observed between the remineralization potentials of theobromine and propolis toothpastes. The microhardness value of hydroxyapatite toothpaste was the lowest compared to the other toothpaste groups. The images obtained with SEM analysis supported the findings of microhardness and surface roughness analysis. According to the findings of this study, Oral-B Junior® 1450 ppm fluoride toothpaste showed the highest remineralization potential. As a result, fluoride toothpaste remains the most effective option for preventing dental caries in children, while toothpastes containing hydroxyapatite, propolis, and theobromine may be considered as potential alternatives.

Keywords: Demineralization, Toothpaste, Fluoride, Microhardness, Remineralization



1. GİRİŞ

Diş çürüğü, her yaş grubunu etkileyebilen yaygın, multifaktöriyel ve enfeksiyöz bir hastalıktır (1). Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağının en yaygın hastalıklarından biri olduğu uluslararası düzeyde gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar verilerince doğrulanmaktadır (2).

Mikrobiyal dental plak içerisindeki mikroorganizmalar tarafından diyet karbonhidratlarının fermente edilmesiyle açığa çıkan asidik yan ürünler diş sert dokularında mineral kaybına, demineralizasyona, yol açmaktadır. Demineralizasyonun ilk klinik bulgusu olan opak beyaz nokta lezyonları çürüğün erken evresi olarak kabul edilmektedir. Başlangıç çürük lezyonları mine tabakası ile sınırlı kalmaktadır. Bu aşamada müdahale edildiğinde remineralizasyon ile geri döndürülebilir olmaktadır. Demineralizasyon süreci sağlam mine dokusunun altında da devam edebilmektedir. Bu süreç ilerlediğinde sert dokuların kaybı ile çeşitli düzeylerde kavitasyon oluşabilmektedir (3).

Süt dişleri daimî dişlere kıyasla daha az inorganik içeriğe daha fazla organik içeriğe sahip olması (4), daimî dişlerin yarısı kadar mine kalınlığına sahip olması (5) gibi özellikleri sebebiyle çürük oluşumuna daha yatkın olmaktadır. Bu sebeple çocuklarda başlangıç çürük lezyonlarının kontrol altına alınması önem taşımaktadır (1).

Plak kontrolünde en etkili yöntemler arasında diş fırçalama ve diğer mekanik temizlik araçları yer almaktadır (6). Çürüğün önlenmesinde ise mekanik temizlik yöntemlerine ek olarak antikaryojenik ajanların birlikte kullanılması gerekli olmaktadır (7).

Günümüzde florür; demineralizasyonu engellemesi, remineralizasyon sağlaması, mikrobiyal dental plak oluşumunu engellemesi, plak içindeki mikroorganizmaların asit oluşturmasını engellemesi, florapatit oluşturarak kalsiyum ve fosfat iyonlarının lezyon gövdesine çökmesini sağlaması gibi etkileri nedeniyle çürük önleyici ajan olarak altın standart kabul edilmektedir (8). Uygun koşullar altında ve ideal dozlarda

uygulanmadığında toksik etki göstererek dental florozise, sindirim bozukluklarına ve benzer yan etkilere sebep olan ve ileri lezyonlarda sınırlı etki gösteren florüre alternatif remineralizasyon ajanları araştırılmaktadır (9).

Teobromin ve propolis gibi doğal içerikli ajanlar ve hidroksiapatit, florürün remineralize edici etkisine benzer ya da destekleyici etkiler gösterebilecek potansiyel ajanlar arasında yer almaktadır. Hidroksiapatit, mine dokusunun ana yapısını oluşturan kristallere benzer yapı göstererek yüzeyin yeniden mineralizasyonuna katkı sağlamaktadır (10). Teobromin, kakao bitkisinden elde edilen metilksantin türevi bir ajan olup, hidroksiapatit kristallerinin büyüklüğünü ve yoğunluğunu artırarak dişin çözünürlüğünü azaltıp mine sertliğini arttırabilmektedir (11). Propolis ise antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri sayesinde oral patojenlerin aktivitesini azaltarak çürük gelişimini yavaşlatabileceği gibi remineralizasyon sürecini de destekleyebilen toksisitesi düşük doğal bir ajandır (12).

Bu tez çalışmasının amacı; son yıllarda florürlü diş macunlarına alternatif olarak üretilen hidroksiapatit, propolis, teobromin içeren çocuk diş macunlarının ve florürlü çocuk diş macununun süt dişlerinde oluşturulan yapay başlangıç lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğinin; yüzey mikrosertlik analizi ve yüzey pürüzlülüğü analizi ile kantitatif olarak ve taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile kalitatif olarak *in vitro* koşullarda karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİNE

Diş; mine, dentin, sement ve pulpa olmak üzere 4 ana dokudan oluşmaktadır. Mine, dentin ile beraber dişin sert dokusunu oluşturmaktadır. Diş minesini; dişin dış kısmında kuru örtün, insan vücudunun en sert, en kalsifiye dokusudur (13). Mine, ektodermden köken alan ameloblast hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Diş minesinin oluşumu, amelogenezi, üç aşamada gerçekleşmektedir: hücre farklılaşması, matrisin salgılanması ve matrisin olgunlaşması. Amelogenezi takiben ameloblast hücreleri yok olurken, mine dokusu hücresiz ve cansız bir yapıya dönüşmektedir. Diş minesini, ana bileşeni kalsiyum fosfat olan hidroksiapatit kristallerinden $[Ca_{10}(PO_4)_6OH_2]$ oluşan matris içinde bulunan gözenekli bir dokudur (13).

2.1.1. Minenin Fiziksel Özellikleri

Diş minesinin insan organizmasındaki en sert doku olması, mineral içeriği ve kristal yapısından kaynaklanmaktadır. Bu özelliği ile çiğneme basınçlarına karşı dayanıklı hale gelen minenin sertlik miktarı dişin iç katmanlarına doğru azalmakta ve dentin sınırında en düşük seviyesine ulaşmaktadır (14). Zamanla, yaş ilerledikçe mine sertliği artmaktadır.

Diş minesini, dişin farklı bölgelerinde farklı kalınlıklara sahiptir. Ön dişlerin insizal kenarları ile arka dişlerin oklüzal yüzeyleri diğer bölgelere kıyasla daha fazla mine kalınlığına sahiptir ve mine-sement birleşimine doğru incelmektedir. Mine kalınlığı kolede 100 µm'dan azken, insizal kenarlar ve tüberkül uçlarında 2-2,5 mm'dir (15). Dişin canlı dokuları olan dentin ve pulpa mine tarafından korunmaktadır. Ayrıca diş minesini, estetiğin sağlanması ve dişin form ve renginin belirlenmesinde önem taşımaktadır.

Minenin rengi genellikle griye yakın beyaz veya sarıya yakın beyaz olarak tanımlanmıştır ve bu renk alttaki dentin dokusunun rengine ve minenin kalınlığına bağlı olarak değişmektedir. Minenin saydamlığı, mineralizasyon miktarı ve kristal yapının homojenliğine bağlıdır (16). Mine; çekme mukavemeti düşük, elastik modülü yüksek olan

sert bir doku olduğundan kırılımandır. Yarı geçirgenliği sayesinde mine, iyonların, düşük ağırlıklı moleküllerin ve çeşitli sıvıların difüzyonuna olanak sağlamaktadır.

Kalsiyum gibi elementlerin geçişine izin verirken diğer bazı moleküllerin geçişini kısıtlamaktadır. Bununla beraber mine geçirgenliği, mine matrisinin yapısındaki değişimlere bağlı olarak zamanla azalabilmektedir. Minenin bazı iyonları absorbe etme yeteneği, onun demineralizasyon ve remineralizasyon potansiyelini açıklamaktadır (17).

2.1.2. Minenin Kimyasal Özellikleri

Mine; %95-96 oranında inorganik bileşen, %2 oranında su ve %1-2 oranında organik matristen meydana gelmektedir. Mine dokusunun inorganik yapısının ana bileşeni kalsiyum fosfat minerallerinden meydana gelen hidroksiapatit kristalleridir. Organik kısmı ise amelogenin, ameloblastin, tuftelin gibi proteinler ve çoğunlukla minenin olgunlaşmasıyla kaybolan eser miktarda proteoglikan ve lipidler oluşturmaktadır. Ayrıca mine; yapısında %1 oranda eser elementler barındırmaktadır. Bu elementler sodyum, potasyum, magnezyum, çinko, demir, manganez ve flor gibi elementler olduğu bilinmektedir (Tablo 2.1). İçerdiği inorganik maddeler sebebiyle mineralizasyonu yüksek bir dokudur. Diş minelerinin kimyasal içeriği aynı ağızda farklı dişler arasında değişkenlik gösterirken aynı diş yüzeyinin farklı derinliklerinde de değişmektedir (18).

Ağırlıkça	%96 inorganik, %1 organik, %3 su
Hacimce	%89 inorganik, %2 organik, %9 su
Organik İçerik	Amelogenin, Enamelin
İnorganik İçerik	Kalsiyum Fosfat, Kalsiyum Karbonat, Magnezyum, Potasyum, Sodyum, Florür

Tablo 2.1: Minenin Kimyasal İçeriği

2.1.3. Süt ve Daimî Diş Mine Yapıları

Süt ve daimî diş mineleri arasında yapısal, kimyasal ve histolojik açıdan farklılıklar bulunmaktadır. Daimî diş minelerinin mineral içeriği süt dişi minelerine göre daha büyük

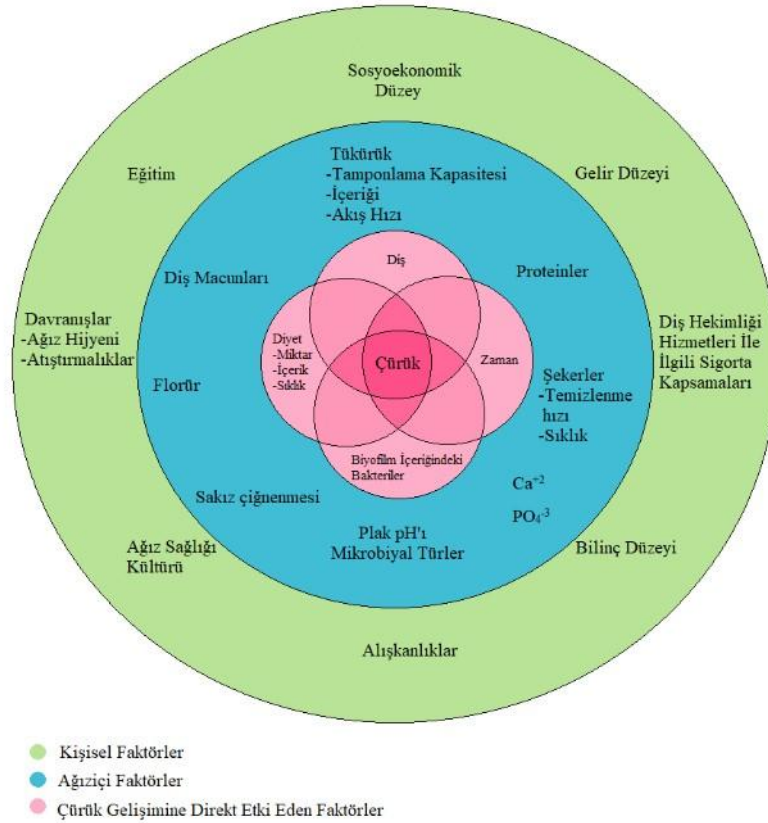
hacim kaplarken organik içeriği daha az hacim kaplamaktadır. Daimî diş minesinin hacimce %88-90'ı inorganik bileşenken süt dişlerinde bu oran yaklaşık %85 olmaktadır. Sürekli diş minesinin ağırlıkça inorganik içeriği %96-98 iken süt dişlerinde bu oran %92-93'tür. Daha az oranda mineral içeriğine sahip süt dişi minesini daha geçirgen ve kırılabilir olup daha kolay aşınmaktadır. Daimî dişlerde mine oluşum süresi süt dişlerinin iki katı kadar olmaktadır. Bu nedenle daimî diş mineleri süt dişlerine göre daha kalın ve daha fazla yoğunluğa sahiptir (19). Daimî diş tüberkül tepelerinde mine kalınlığı 2,5 mm'ken süt dişlerinde bu kalınlık 1,3 mm'dir. Daimî diş minesinin en dış katmanındaki mine yoğunluğu süt dişi minesine göre daha fazla iken mine sement sınırında belirgin bir fark görülmemektedir (20). Süt dişlerinde prizma bağlantılarının yoğunluğu ve interprizmatik mine oranı daimî dişlere göre daha yüksektir. Kristal dizilimleri açısından süt dişleri daha düzensiz bir yapıya sahiptir ve mine prizmaları süt dişlerinde daha küçüktür. Süt dişi minesindeki prizmatik tabaka sürekli dişlere göre daha kalındır. Bu da asitleme süresini uzatan bir etken olmaktadır (21).

2.2. DIŞ ÇÜRÜĞÜ

Diş çürüğü, diyetle vücuda alınan fermente olabilen karbonhidratların karyojenik mikroorganizmalar tarafından metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan asidik yan ürünlerin sebep olduğu diş sert dokularındaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının çözünmesi ile başlayan; konağa bağlı mikrobiyal dental plak, tükürük, diş sert dokuları gibi faktörler ile karmaşık bir etkileşim sonucu oluşan kronik, enfeksiyöz ve multifaktöriyel bir hastalıktır (1). Kontrol edilebilir olmasıyla beraber en yaygın hastalıklardan biri olan diş çürüğü, oral kavitedeki demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinde dengenin demineralizasyon yönünde bozulması sonucu ortaya çıkan yıkım olarak da tanımlanabilmektedir. Diş çürüğü; mine, dentin ve sementi etkileyebilmektedir (22).

Diş çürüğü etiyolojisinde birbirleri ile etkileşim içinde olan dört ana faktör; diyet, mikroflora, zaman ve konağa bağlı faktörler olsa da güncel çalışmalar pek çok faktörü ortaya koymaktadır. Bu faktörler arasında eğitim seviyesi, gelir düzeyi, davranışsal statü, kültürel özellikler gibi sosyoekonomik durumlar, genetik faktörler, vücut savunma

sistemi, beslenme, immünojenik ve çevresel koşullar ve florür alımı yer almaktadır. Dört ana faktör ilk olarak Paul Keyes tarafından bir diyagram ile tanımlanmış daha sonra üzerine güncel pek çok faktör eklenerek modifiye edilmiştir. Birçok faktörden oluşan bu modele "karmaşık diş çürüğü modeli" (Şekil 2.1) denir (23).



Şekil 2.1: Modifiye Keyes Diyagramı (Fontana ve ark., 2010) (23)

Çürük oluşumu ve ilerlemesi; dişlerin sürme zamanı, ağızdaki konumu, yüzey morfolojisi ve yapısı gibi faktörlere de bağlı olmaktadır. Dişlerin ağızda bulunduğu konum; plak akümülyasyonunu, fırçalama kolaylığını ve dişlerin asit ataklarına maruziyet miktarını etkilemektedir. Arka dişlerin oklüzal yüzeyleri, fırçalama zorluğu ve daha fazla plak birikimi sebebiyle yüksek riskli alanlardır. Alt ön dişlerin lingual yüzeylerinde daha az çürük oluşumu görülmesi ise fırçalama kolaylığı ve o bölgede tükürüğün yıkama etkisinden daha fazla yararlanması ile açıklanmaktadır. Derin pit ve fissürler, ara yüzeyler ve çapraşık dişler aşırı plak birikimine eğilimli, çürük riski açısından yüksek

alanlar olmaktadır. Uyumsuz marjinli restorasyonlar, yer tutucular, ortodontik apareyler ve çeşitli protezler de plak birikimine sebep olabilen unsurlardandır (24). Minenin histolojik yapısı da dişin çürüğe karşı direncini etkileyen bir başka faktördür. Hidroksiapatit kristallerinin tipi, birbirine yakınlığı ve büyüklüğü diş minesinin çözünürlük seviyesini etkilemektedir (25). Mikrobiyal dental plak; diş yüzeylerine yerleşen, proteinler ve polisakaritlerle oluşmuş, çeşitli mikroorganizma türlerinden oluşan, yapışkan, amorf, jelatinimsi, tükürükle mekanik olarak temizlenemeyen organik bir birikinti olarak tanımlanmaktadır (25). Diş çürüğü, ağız içerisinde mikrobiyal dental plak varlığı ve belirli bir süre ortamdan temizlenmeyişi ile oluşmaktadır. Dental plağın içeriğindeki mikroorganizma bileşimlerinin süt dişlenme, karışık dişlenme ve kalıcı dişlenme dönemlerinde farklılık gösterdiği bildirilmiştir (26).

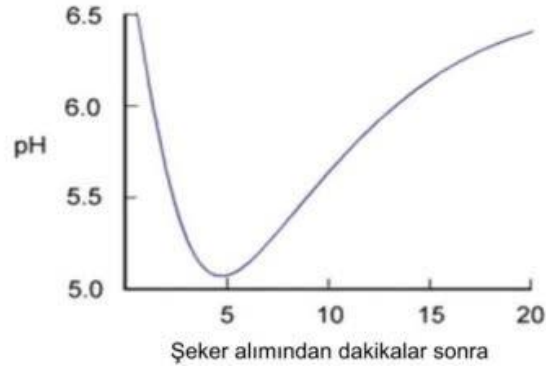
Tükürükte bulunan glikoproteinler, bakteriyel adezyonu ve pellikül oluşumunu engellerken inorganik kısmında bulunan sodyum (Na), asit baz dengesini düzenlemeden sorumlu olmaktadır. Kalsiyum (Ca) konsantrasyonu, tükürüğün akış hızına bağlı olarak artmakta ve bikarbonat ve pH'ı artırmada rol oynamaktadır. Bikarbonat, tükürüğün temel tamponlayıcı bileşenidir. Tükürükteki flor (F), demineralizasyonu engelleyip remineralizasyonu artırarak diş çürüğüne karşı koruma sağlamaktadır (27). Tükürük, sert diş dokuları için iyon değişimi sağlamak amacıyla bir ortam oluşturmaktadır. Flor; kalsiyum, fosfat ve magnezyum iyonlarının diş minesine geçişini kolaylaştırarak diş minesinin olgunlaşmasını desteklemektedir. Böylece, diş minesinin yüzey sertliği artmakta ve diş çürüğüne karşı daha dirençli hale gelmektedir. Tükürük içeriğinde bulunan %99 oranındaki su, karbonhidratların diş yüzeylerinden temizlenmesine olanak sağlamaktadır. Tükürük; yiyecekleri ağızda daha yumuşak hale getirmekte, yutma işlemini kolaylaştırmaktadır ve böylelikle yiyeceğin ağızda tutulduğu süre kısalmaktadır (28). Normal koşullar altında, tükürüğün pH'ı 6,5-7,5 arasında değişmektedir. Karyojenik bakterilerin fermente olabilen karbonhidratları metabolize etmesiyle ortaya çıkan organik asitler, plak pH'ını 5,5'in altına düşürebilmektedir. Ancak tükürüğün tamponlama kapasitesi sayesinde yemek yedikten sonra 30 dakika içinde plak pH'ı yükselmektedir (29). Mikrobiyal dental plak varlığı; diş yüzeyi ile tükürük arasındaki iyon değişimini, diş

yüzeyinin tükürüğün yıkama etkisi ve tamponlama özelliğinden yararlanmasını engellemektedir. Bu durum, mikrobiyal dental plak içindeki asidojenik bakterilerin diş yüzeyiyle uzun süre temas etmesine neden olmaktadır ve bu diş çürüğüne yol açan ana faktördür (30).

Bazı *Mutans Streptococci* türleri (MS), özellikle *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus*, fermente olabilen karbonhidratları metabolize ederek asit oluşturmada ve ağızda pH'ı daha da düşürme, asidik ortamda hayatta kalma yetenekleriyle diş çürüğü oluşumunda en etkili türler olarak öne çıkmaktadır. Bu virülans faktörleri, diş çürüğünün patojenitesinde kritik bir rol oynamaktadır (25). Araştırmalar, bebeklerin ilk süt dişi sürmesi sırasında *S. Mutans* ile ilk kez karşılaştıklarını bildirmektedir. Bu geçişin, bebeğe yakın temas halinde bulunan kişiler tarafından sağlandığı düşünülmektedir (31). Laktobasiller, derin çürük lezyonlarında ikincil bir etkiye sahip olmaktadır. Kaviteli çürük lezyonlarında sıklıkla görülürken, çürüksüz dişlerde dental plakta bulunma oranları oldukça düşüktür. Başlangıç çürüklerinde düşük oranda bulunmaktadırlar. *S. Mutans* gibi, laktobasiller de karbonhidratlara son derece duyarlıdır. Asidojenik ve asidürik olmaları ve adezyon yetenekleri ile diş çürüğünün oluşumunu kolaylaştırmaktadır (25).

Beslenme, diş çürüğü oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Karyojenik bakteriler, fermente olabilen karbonhidratları metabolize ederek organik asitler salınmasına yol açmaktadır. Bu asitler plak pH'ını hızla 1-3 dakika içinde düşürmektedir. Plakın pH'ı bir süre asidik kalmakta ve ardından 30-60 dakika içinde normal değer olan 7,0'ye yükselmektedir. Bu pH yükselişi ve düşüşünü ilk ifade eden kişi Dr. Robert Stephan'dır ve bu pH değişiklikleri 'Stephan eğrisi' ile gösterilmektedir (Şekil 2.2) (32).

Araştırmalar, şekerli yiyeceklerin miktarından çok, tüketim sıklığının daha önemli olduğunu bildirmiştir. Karyojenik yiyeceklerin sık tüketilmesi nedeniyle oluşan sürekli düşük plak pH'ı, diş çürüğü oluşumuna katkı sağlamaktadır. Yiyeceklerin ağızda kalma süresi de karyojenitesini etkilemektedir (33).



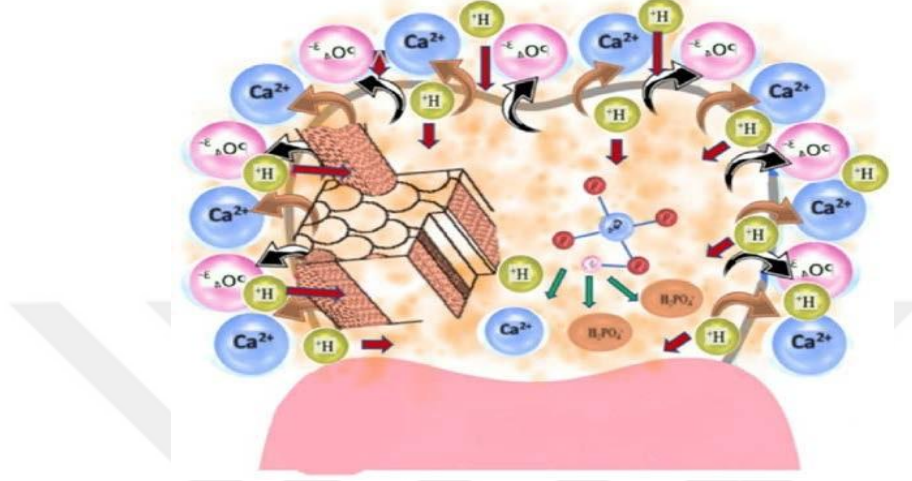
Şekil 1.2: Stephan Eğrisi (Bowen, 2013) (32)

Daimî diş ve süt dişî minesindeki yapısal farklılıklar da çürük oluşumunu etkilemektedir. Süt dişî minesini daha az inorganik içeriğe sahip ve daimî dişî minesine göre ince olduğundan çürük mineden dentine daha büyük bir hızla ilerlemektedir. Ayrıca dişlerin sürmesinden sonra, mine olgunlaşana kadar dişler çürüğe daha duyarlı olmaktadır (34).

2.2.1. Demineralizasyon-Remineralizasyon Döngüsü

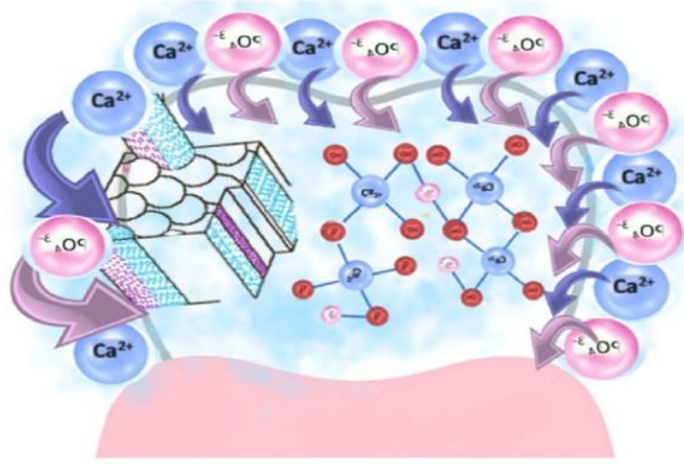
Diş minesini, ağız içerisindeki pH değişiklikleri sebebiyle sürekli olarak demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine maruz kalmaktadır. Mikrobiyal dental plak içerisindeki karyojenik mikroorganizmaların; diyet yoluyla alınan karbonhidratları fermente etmesiyle ortaya çıkan laktat gibi asitlerin etkisiyle ağız içi pH değeri hızla düşmeye başlamaktadır. Kritik pH değeri olan 5,5'un altına inmesiyle mine içerisindeki hidroksiapatit kristalleri çözülmeye başlar ve diş sert dokularında mineral kaybıyla sonuçlanan bu olay demineralizasyon olarak adlandırılmaktadır (35). Demineralizasyon sürecinde, karbonhidratların fermentasyonu ile birlikte dental plakta H^+ iyonunda 1000 kata varan artış meydana gelmektedir (36). Bu artışla beraber H^+ iyonları dental plaktan diş minesine, minede çözünen mineraller ise plak ve tükürüğe doğru geçmektedir. H^+ iyonları mine yüzeyi ve yüzeyaltı bölgelerindeki hidroksiapatit kristallerinin çevresindeki sıvıya doğru hızla itilip porlara difuze olurken, mine yüzeyindeki kalsiyum ve fosfat iyonları biyofilm tabakasına geçmektedir. Böylece mine yüzeyinde demineralizasyon süreci başlamaktadır (Şekil 2.3) (37). Mineral kaybı sonucu mine kristallerinin çapı

azalmakta, kristaller arası mesafe artmakta ve bunu prizma kınlarının çözünmesi olayı takip etmektedir. Minenin yüzey sertliği azalıp gittikçe poröz bir yapıya dönüşmektedir. Bu durum asidin daha derinlere ulaşmasına sebep olmakta ve bu şekilde yüzeyaltı demineralizasyonu gerçekleşmektedir (37).



Şekil 2.3: Demineralizasyon Süreci (Ramadoss ve ark., 2022) (38)

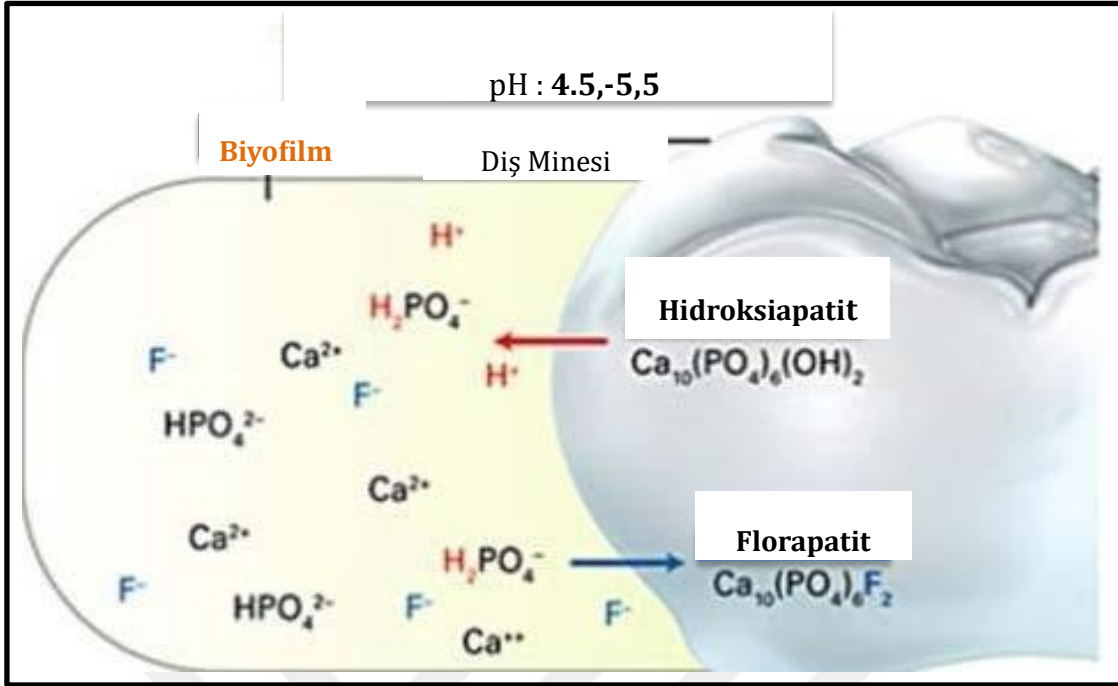
Dental plaktaki asit atakları sırasında kalsiyum florür (CaF_2), hidroksiapatit (HAP) ve florapatit (FAP) çözünmektedir. Bu asit atakları devam ettikçe çözünen mineraller dental plağın doygunluk derecesini arttırarak mine kristallerinin çözünmesini yavaşlatmaktadır. pH tekrar 7'ye ulaştığında, çözünen mineral ve kristaller yeniden organize olmaktadır. Bu minerallerden bazıları hidroksiapatit, bazıları ise florapatit oluşturmaktadır (39). Çözünen kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların nötr pH ortamında demineralize bölgelerde yeniden çökmesi remineralizasyon olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.4). Demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü dinamik bir süreç olup aralarında bir denge bulunmaktadır (Şekil 2.6) (40).



Şekil 2.4: Remineralizasyon Süreci (Ramadoss ve ark., 2022) (38)

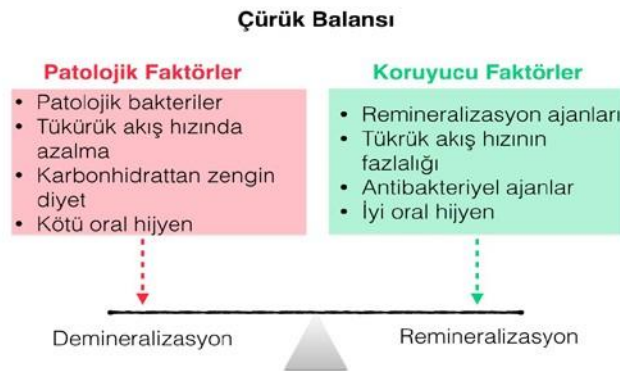
Demineralizasyon öncesinde veya sırasında mine kristali yüzeyinde yeterli miktarda flor iyonu bulunursa, bu flor iyonları mine kristallerine penetre olarak demineralizasyonu engellemektedir (Şekil 2.5). Bunun gerçekleşebilmesi için florürün topikal olarak uygulanması ve diş yüzeyinde ve mikrobiyal dental plak içerisinde bulunması gerekmektedir (41). Tükürük, remineralizasyonda önemli bir rol oynamaktadır.

Tükürükte kalsiyum ve fosfatın doygunluğunun yanı sıra, bu iyonlar için bir katalizör görevi görebilmesi adına flor iyonunun ortamda bulunması da önemlidir. Tükürüğün içeriğindeki kalsiyum ve fosfat iyonları ile flor iyonu demineralize yüzeylerde çökelişip remineralizasyon sağlamaktadır. Bu yeni yapı florapatit olarak adlandırılmaktadır. Florapatitin hidroksiapatitten daha düşük pH değerlerinde çözüldüğü ve asit ataklarına karşı daha dirençli olduğu bilinmektedir.



Şekil 2.5: Florür Varlığında Demineralizasyon Süreci (18)

Mine yüzeyinde remineralizasyonun gerçekleşmesi için demineralizasyon sonucu oluşan beyaz, opak lezyonun kaviteleşmemiş olması gerekmektedir (42). Mikrobiyal dental plak da remineralizasyonun sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Plak ile kaplı çürük lezyonlarında, plak sıvısındaki kalsiyum, fosfat ve florür gibi mineraller, sıvı ortamda hareket etme yetenekleriyle demineralize yüzeylere difuze olarak remineralizasyon sağlamaktadır. Bununla birlikte ortamda bu minerallerin konsantrasyonu düşükse, asit atakları uzun ve sık hale gelmekte, ağızdaki bu denge korunamayıp demineralizasyon yönüne kaymaktadır (43).



Şekil 2.6: Çürük Balansı Modeli (Featherstone, 2006) (40)

2.3. BAŞLANGIÇ MİNE ÇÜRÜĞÜ

Başlangıç çürük lezyonu diş çürüğünün ilk aşamasıdır. Başlangıç çürükleri, ‘beyaz nokta lezyonları’ veya ‘düz yüzey çürüğü’ olarak da adlandırılmaktadır. Bu lezyonlar mine ile sınırlıdır ve sağlam mine dokusu altında devam eden bir demineralizasyon süreci vardır. Bu aşamadaki çürük lezyonu kavitsiyonsuzdur; durdurulabilir ve tedavi edilebilir olmaktadır. Demineralizasyon devam ettikçe, diş sert dokularının kaybı ile çeşitli seviyelerde kavitsiyon meydana gelmektedir. Bu nedenle başlangıç çürük lezyonlarının erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır (1).

2.3.1. Başlangıç Mine Çürüğünün Klinik Görüntüsü

Minenin mineral içeriğinin azalmasına bağlı olarak ışık yansımaları değişmekte, porözitesi artmakta ve translusensliği azalmaktadır. Bu sebeple başlangıç çürük lezyonları beyaz, tebeşirimsi opak bir görünüme sahiptir (Resim 2.1). Bu görünüm başlangıç mine lezyonlarının ilk belirtisidir (44). Hava ile kurutulduğunda daha opak bir görünüm izlenmektedir. Bunun sebebi hava ile mine arasındaki kırılma indeksi farkının su ile mine arası kırılma indeksi farkından büyük olmasıdır. Genellikle dişlerin kole ve plak ile kaplı olan başlangıç çürük lezyonları üzerinde sond ile gezinildiğinde kesintisiz, bozulmamış ve pürüzsüz bir mine yüzeyi hissedilmektedir Bununla birlikte sivri uçlu sond ile muayene yapmanın da diş yüzeyinde kavitsiyon oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir (45). Başlangıç mine lezyonlarının hipokalsifiye mineden farkı hipokalsifiye mine yüzeylerinin ortamın nemli veya kuru olmasından bağımsız bir şekilde opak görünüm sergilemesidir. Hipokalsifiye mine yüzeylerinde genellikle plak birikintisi gözlemlenmemektedir. Her iki lezyonda da kavitsiyon yoktur ancak başlangıç çürüğü lezyonlarının daha yumuşak ve gözenekli bir yüzeye sahip olduğu bildirilmiştir (46).



Resim 2.1: Beyaz Nokta Lezyonu Klinik Görüntüsü (47)

2.3.2. Başlangıç Mine Çürüğünün Histolojik Yapısı

Başlangıç çürük lezyonları 4 tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar yüzeyden derine doğru sıralandığında; yüzeyel tabaka, lezyon gövdesi, karanlık tabaka ve saydam tabakadır (48).

- **Yüzeyel Tabaka:** Lezyonun en dış katmanı olan yüzeyel tabaka demineralizasyondan en az etkilenen, en az mineral kaybı görülen bölgedir. Sağlam mine yüzeyi ile karşılaştırıldığında porözitesi artmıştır ancak yüksek mineral içeriği nedeniyle diğer tabakalara göre çürüğe karşı daha dirençlidir. 20-100 µm arasında bir genişliğe sahiptir. İyon değişimi mümkün olduğu için remineralizasyon sağlanabilmektedir. Çürüğün bu aşamada durdurulması, önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (49).
- **Lezyon Gövdesi:** Lezyonun en geniş katmanıdır. En fazla demineralizasyon bu tabakada görülmektedir. Lezyon gövdesi oldukça gözeneklidir ve en büyük gözenek hacmine sahiptir. Gözenek hacmi genellikle periferden merkeze doğru artmaktadır. Bu gözenekler bakterilerin nüfuz etmesini kolaylaştırabileceğinden bu katmanda mikroorganizmalar bulunabilmektedir (50).
- **Karanlık Tabaka:** Lezyon içerisinde demineralizasyon ve remineralizasyon döngülerinin gerçekleştiğini gösteren katmandır. Daha az mineral kaybı olan bölgelerde por yapıları daralmıştır. Bu katmanın genişliği, çürüğün ilerleme hızına

göre değişmektedir. Uzun zamandır var olup yavaş ilerleyen, inaktif lezyonlarda bu tabaka daha geniş görülmektedir. Bu katman, lezyon gövdesinden daha az demineralizasyon gösterirken, yüzeysel katmana göre daha fazla demineralizasyon göstermektedir (47).

- Saydam Tabaka: Lezyonun en derin katmanıdır. Polarize ışık mikroskobu altında sağlam mine ile aynı kırılma indeksine sahip olduğundan saydam görünmektedir. Yapılan araştırmalar ile bu katmanın süt dişlerinde %25, daimî dişlerde ise %50 oranında bulunduğu bildirilmiştir (25).

Başlangıç çürük lezyonlarının histolojik incelemelerinde gözlemlenen dört katmanın her birinin farklı gözenek hacimlerine sahip olduğu bildirilmektedir. Yüzeysel tabakadaki gözenek hacmi %5'ten az, lezyon gövdesinde %5-25, karanlık tabakada %2-4 ve saydam tabakada %1 civarındadır (16).

2.3.3. Başlangıç Mine Çürüklerinde Kullanılan Remineralizasyon Ajanları

Başlangıç mine çürükleri erken dönem koruyucu uygulamalar ile durdurulabilmekte veya geri döndürülebilmektedir (51). Bu konuda çürük yapıcı etkenlerin saptanmasına bağlı olarak bireye özgü birçok tedavi yaklaşımı bulunmaktadır. Karyojenik diyetin düzenlenmesi, oral hijyen eğitimi ve plak kontrolünün sağlanması, diş macunu ve gargara kullanımı gibi uygulamalar ile birlikte florür içeren ve içermeyen remineralizasyon ajanı uygulamaları da mevcuttur (52). Bu remineralizasyon ajanları; mineral ve iyonlar, şeker alkoller, bitkisel ve hayvansal kaynaklı ajanlar, biyoaktif ve nanoteknolojik ajanlar ve kalsiyum ve fosfat kaynaklı remineralizasyon ajanları başlıkları altında toplanabilir.

Gümüş, demir ve flor iyonlarının antikaryojenik etkileri kanıtlanmış olup günümüze kadar bu iyonlardan bu amaçla en sık kullanılan flor iyonu olmuştur (53). Gümüş iyonlarının bakteri DNA onarımını ve replikasyonunu bozarak antibakteriyel etki gösterdiği; demir iyonlarının *S. Mutans* metabolizmasında rol oynayan glikoziltransferaz enzimini inhibe edebildiği, demineralizasyonu azaltarak mine çözünmesini engelleyebildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (54).

Gıda maddelerinde tatlandırıcı olarak en yaygın kullanılan sorbitol, ksilitol gibi şeker alkollerinin de antikaryojenik özellik gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (55–57). Ksilitol içeren sakızların; tükürük akışını ve tamponlama kapasitesini artırarak tükürüğün koruyucu faktörlerini arttırdığı, ksilitolün plak içindeki *S. Mutans* metabolizmasını ve asit üretimini etkileyip demineralizasyonu azaltma etkisi olduğu bildirilmiştir (58).

Bitkisel kaynaklı ajan olarak teobromin, propolis, galla chinensis, üzüm çekirdeği ekstraktı; hayvansal olarak ise kitosan örnek verilebilir. Doğada bulunan kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilen bir polisakkarit olan kitosan *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Actinobacillus actinomycesmcomitans*'a karşı bakteriyostatik ve bakterisit etki göstererek antikaryojenik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (59–61). Geleneksel bir Çin bitkisi olan Galla chinensis de demineralizasyonu engelleme potansiyeli bulunan bir ajandır (62). Yapısında bulunan gallik asit ve gallotanin gibi maddelerin glikoziltransferaz aktivitesini ve *S. Mutans* adezyonunu engellediği bilinmektedir (63). Üzüm çekirdeği ekstraktı da glikoziltransferaz aktivitesini inhibe ederek *S. Mutans*'ın dış yüzeyine adezyonuna etki gösterdiği bilinen proantosiyanidin polifenolü içeren bir ajandır. Çalışmalarda üzüm çekirdeği ekstraktının süt dişleri üzerinde sodyum florür ajanı ile demineralizasyonu engellemede benzer etki gösterdiği, remineralizasyonda ise florüre göre daha az etkili bulunduğu bildirilmiştir (64,65).

Kemik gibi sert dokuların rekonstrüksiyon ve rejenerasyonunda kullanılan biyoaktif cam (kalsiyum sodyum fosfosilikat) biyomateryali günümüzde diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Diş hekimliğindeki ticari adı NovaMin'dir. İçeriğindeki kalsiyum fosfosilikat patikülleri tükürük ile etkileşime geçtiğinde hızla iyon salınımı yapıp kalsiyum ve fosfat açığa çıkararak tükürük pH'nın yükselmesine neden olmaktadır. Bu durumla birlikte hem tükürükten hem de partiküllerden kalsiyum ve fosfat iyonları çökelerek diş yüzeyinde kalsiyum fosfat tabakası oluşturmaktadır. Bu tabaka daha sonra kimyasal olarak hidroksiapatit benzeri olan hidroksikarbonat kristaline dönüşmektedir (66). Dentin hipersensitivitesinde ve periodontal hastalıklarda görülen kemik kaybı

tedavisinde kullanılan biyoaktif cam materyalinin remineralizasyon etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (67).

Doğal protein esaslı bir remineralizasyon ajanı olan CPP-ACP, kazein fosfopeptit ve amorf kalsiyum fosfat şeklinde iki ayrı bileşenden oluşan biyoaktif bir materyaldir (68). Kazeinin tripsin enzimi tarafından parçalanması ile ortaya çıkan sütteki koruyucu faktör CPP, amorf kalsiyum fosfatı stabilize ederek bir kompleks oluşturmaktadır. CPP içerisindeki kalsiyum ve fosfat iyonları stabil olduğundan plak pH'ındaki değişiklikleri tamponlayarak plak içindeki kalsiyum fosfat iyon seviyelerinin artmasına yardımcı olmaktadır. CPP-ACP, karyojenik bakterilerin dış yüzeyine yapışma ve kolonizasyonuna engel olarak plağın bakteriyel kompozisyonunu değiştirmektedir. Bakteriyostatik ve bakterisit etki gösteren CPP-ACP'nin remineralizasyon sağlayıp demineralizasyonu engelleme etkisi yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır (69–71). Flor ile birlikte (CPP-ACFP) kullanıldığında, florun mine remineralizasyonu etkisi anlamlı seviyede artmaktadır (72).

Sentetik bir kalsiyum fosfat tozu olan trikalsiyum fosfat remineralizasyon sürecinde kalsiyum ve fosfat iyonlarının biyoyararlanımını arttırmaktadır. Diş hekimliğinde en yaygın kullanılan formu β -trikalsiyum fosfat özellikle düşük pH ortamlarında çözünüp ortama kalsiyum ve fosfat iyonu sağlayarak demineralizasyonu önlemeye yardımcı olmaktadır. β -trikalsiyum fosfat reaksiyona girme eğilimi gösteren reaktif bölgeler içerdiğinden modifiye edilerek işlevselleştirilmiş beta-trikalsiyum fosfat ajanı ortaya çıkarılmıştır. Amaç diş macunu içeriğindeki florür ve trikalsiyum fosfatın etkileşimini engelleyerek erken kalsiyum florür oluşumunun önlenmesi ve hedeflenen seviyede flor iyonunun ağız ortamına iletilmesidir (73). Kendiliğinden birleşen peptit, p11-4, düşük pH ortamında kendiliğinden bir araya gelip mine matriks proteinlerini taklit eden bir iskelet oluşturarak çürük lezyonlarına penetre olmaktadır ve böylece lezyonun mineral kazanımı anlamlı seviyede artmaktadır (74). Kalsiyum ve fosfat kaynaklı remineralizasyon ajanlarına ise sodyum trimetafosfat, kalsiyum karbonat, dikalsiyum fosfat dihidrat, kalsiyum gliserofosfat, kalsiyum fosforil oligosakkaritleri örnek verilebilir. Diş

macunlarına aşındırıcı olarak katılan, alkali ve tamponlayıcı bir ajan olan kalsiyum karbonat ve dikalsiyum fosfat dihidrat çürük lezyonlarını remineralize edici etki gösterdiği tespit edilmiştir (75, 76). Apatit öncüsü olan dikalsiyum fosfat dihidrat, ortamda florür varlığında florapatite dönüşebilmektedir (75). Florürlü diş macunlarına remineralizasyon etkisini arttırmak amacıyla çeşitli fosfat tuzları katılmaktadır. Sodyum trimetafosfat tuzu ile yapılan bir çalışmada düşük florür içerikli diş macunlarına sodyum trimetafosfat eklenmesi ile macunun remineralizasyon etkisinin yüksek florür içerikli diş macunları ile benzer seviyeye çıktığı bildirilmiştir (77). Kalsiyum gliserofosfat, antikaryojenik etkinliği olan organik bir fosfattır. Yapılan çalışmalar; pH tamponlama ve plaktaki kalsiyum ve fosfat iyonu miktarını artırma etkisi olduğunu göstermiştir. Düşük florür içerikli diş macunlarına kalsiyum gliserofosfat katılması durumunda yüksek florür içerikli diş macunlarına benzer antikaryojenik etki gösterdiği öne sürülmüştür (78). Çalışmada kullandığımız diş macunlarının içerdiği remineralizasyon ajanlarına ayrıntılı olarak değinilmektedir.

2.3.3.1. Florür

Günümüzde diş çürüklerinin önlenmesi ve remineralizasyonda florür altın standart olarak kabul edilmektedir (79). Flor iyonu, doğada bileşikler halinde bulunan halojen grubu bir elementtir. Kaynak sularında, deniz ürünlerinde, çay yapraklarında flor bulunmaktadır. Sistemik veya topikal yoldan uygulanabilen florür iyonundan sistemik olarak; florür tabletleri, tuza ve süte florür katılması, florlanmış şehir ve okul suları ile topikal olarak; diş macunları, gargara, vernik, jel ve solüsyon yoluyla yararlanılabilmektedir. Florür temel etki olarak demineralizasyonu inhibe ederken remineralizasyon sağlamaktadır. Florürün bu etkisi; pelikül ve mikrobiyal dental plak oluşumunu önlemesiyle, plak içerisinde bulunan mikroorganizmaların asit üretimini inhibe etmesiyle, bakteriyel adezyonu bozarak mine yüzeyine tutunmalarını zorlaştırmasıyla, mine yapısındaki hidroksiapatitten daha kararlı ve çözünmesi için gereken kritik pH değerinin daha düşük olması sebebiyle asit ataklarına daha dirençli olan florapatit oluşumunu sağlaması ve kalsiyum, fosfat iyonlarının lezyon gövdesine çökmesini sağlamasıyla açıklanmaktadır.

Karyojenik mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki gösteren florür, bakterilerin metabolik faaliyetlerinde rol alan enolaz enzimini inhibe ederek glikolitik yoldan açığa çıkarttıkları asit atıklarını azaltmasıyla indirekt olarak plak pH'ını yükseltmektedir.

Deminerlizasyon sırasında ağızda bulunan florür iyonu mineden salınan kalsiyum ve fosfat iyonlarının tekrar diş yüzeyinde çökmesini sağlayarak mineral kaybını azaltmaktadır (80). Florürün bu etkileri gerçekleştirebilmesi için ağız içerisinde; sert diş dokularında, tükürükte, plak içerisinde düşük konsantrasyonda sürekli bulunması gerekmektedir. Florürün sistemik etkisi, dişlerin sürme öncesi maturasyon fazında minenin yapısına katılarak mineye yapısal dayanıklılık katmasıyla açıklanmaktadır bu sebeple florürün sistemik etkisinden sadece dişlerin formasyonu ve gelişimi aşamasında yararlanılabilmektedir. Ağız içerisinde gün boyunca florürün sürekli bulunması bireyler ve profesyoneller tarafından yapılan topikal florür uygulamaları ile sağlanmaktadır.

Çalışmalar florürün topikal olarak uygulanmasının sistemik yolla alınmasına göre daha etkili ve güvenilir olduğunu ve florürün esas etkisini topikal yoldan gösterdiğini bildirmektedir (81). Topikal florür ajanları bireyler ve profesyoneller tarafından uygulanabilmektedir. Bu uygulamalar; gargara, diş ipi, diş macunu ve sakız gibi nispeten düşük konsantrasyonlarda F içeren bileşiklerin kullanımını içermektedir. Ek olarak; vernikler, solüsyonlar, jeller ve yavaş salımlı sistemler gibi daha yüksek florür dozu içeren profesyonel uygulamalar diş çürüklerinin önlenmesinde kullanılmaktadır (82,83).

Profesyonel topikal florür tedavilerinde kullanılan bileşenler arasında sodyum florür (NaF), kalay florür (SnF_2), titanyum tetraflorür (TiF_4), amin florür (AmF) ve asidüle fosfat florür (APF) bulunmaktadır (84). En yaygın kullanılan ajanlar %5 NaF verniği (22.600 ppm F) ve %1,23 APF jelidir (12.300 ppm F) (85). Bu ajanların çürük önleme etkinlikleri çok kez kıyaslanmış ve sonuçların benzer olduğu gösterilmiştir (86,87). Sodyum florür ilk kullanılan topikal florür ajanıdır ve 1940'lı yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Profesyonel uygulamalarda jel, vernik, ve solüsyon formlarında bulunmaktadır. NaF içeren ajanlar, nötr pH'a sahip olduklarından ağız mukozası ve diş etlerinde iritasyona sebep olmamaktadır. Asidüle fosfat florür 1960'larda, mine yüzeyindeki

demineralizasyonu önlemek ve florür alımını artırmak için florür preparatlarına %10 ortofosforik asit eklenerek ortaya çıkmıştır ve FAP oluşumunu desteklemektedir. Profesyonel olarak uygulanan APF preparatlarının pH'ı 3,0'dır ve piyasada jel ve solüsyon formunda bulunmaktadır (84). Stannöz florür olarak da adlandırılan kalay florür (SnF_2), ilk olarak 1950'lerde bir tuz olarak koruyucu diş hekimliğinde kullanılmıştır. Kalay florür, gram pozitif bakteri yüzeyleriyle etkileşime girerek plak bakterilerinin mineye adezyonunu engellemektedir. Kalay florürdeki florür ile dişin yapısındaki kalsiyumun birleşmesiyle kalsiyum florür (CaF_2) oluşur ve burada diş çevreleyen fosfatlar kalay fosfat ($\text{Sn}_2\text{PO}_4\text{OH}$) ve kalay florofosfatı ($\text{Sn}_3\text{F}_3\text{PO}_4$) oluşturmaktadır. Bu bileşikler mine üzerine çökerek mineyi korumakta ve çözünmesini önlemektedir (88). Diş macunu, gargara, solüsyon ve jellerde bulunan kalay florürün dişetinde iritasyona sebep olması, metalik bir tada sahip olması ve renkleşmeye sebep olması gibi olumsuz özellikleri bulunmaktadır. Amin florür (AmF), 1957'den beri topikal florür ajanı olarak diş macunlarında, gargaralarda ve jellerde kullanılmaktadır (89).

Yüzey aktif özelliği ile diş sıkıca tutunarak CaF_2 bileşiğini oluşturmakta ve dental plak adezyonunu azaltmaktadır. Bakteriyostatik ve bakterisidal etkisi bulunmaktadır. Titanyum tetraflorür (TiF_4) 1980'lerden beri diş hekimliğinde kullanılan bir ajandır. Hassasiyet ve erozyona karşı da etkili olan TiF_4 ajanları; jellerde, verniklerde, solüsyonlarda %1 ve %4 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Araştırmalar; TiF_4 ajanının, florür iyonlarının penetrasyon derinliğini arttırabileceğini bildirmektedir (90).

Profesyonel Topikal Florür Uygulamaları

Topikal florür uygulamaları diş hekimleri tarafından; jel, vernik, köpük, solüsyon veya yavaş florür salınımı yapan preparat formundaki ajanlar ile profesyonel olarak yapılmaktadır. Bu ajanlar 5.000 ppm-22.600 ppm aralığında değişen flor konsantrasyonuna sahiptir. Bu uygulamalarda amaç florürün ağız içerisinde sürekli olarak bulunmasını sağlamaktır. Bireylerin çürük riskine ve ihtiyaçlarına göre uygulama sıklığı üç ay, altı ay ve on iki ayda bir olarak değişmektedir (91).

Florür Vernikleri

İlk olarak 1964 yılında 'Duraphat' ticari adıyla kullanılmaya başlanan florür vernikleri uygulanması ve tolere edilmesi kolay olduğundan okul öncesi çocuklarda kullanımı en uygun bulunan yüksek konsantrasyonlu florür ajanıdır. Yüksek hasta kooperasyonu gerektirmemekte ve nem duyarlılığı göstermemektedir. Vernikler, dişe uygulandıktan sonra tükürük veya hava ile temas ettiğinde kuruyarak dişin en dış yüzeyini etkili bir şekilde kaplayıp flor iyonunun sürekli salınımıyla dişin florür maruziyet süresini uzun bir süre boyunca sağlayarak işlev göstermektedir (92,93). Bununla birlikte bu ajanlar uygulandığında, süt dişi restorasyonunda kullanılan ve flor salınımı yapan cam iyonomer esaslı materyallere de florür reşarjı sağlamaktadır (94). Diğer topikal florür ajanları ile karşılaştırıldığında daha uzun süre diş yüzeyinde kalıp florürü yavaşça salarak rezervuar işlevi görmesi, kullanım kolaylığı ve düşük riskli oluşu açısından avantajlı olmaktadır. En sık kullanılan florür verniği %5 NaF içerenlerdir. Bunlar, başlangıç çürük lezyonlarını iyileştirmek, yüksek riskli hastalarda çürükleri önlemek ve dentin hassasiyetini ortadan kaldırmak için kullanılabilir (95). Florür verniklerinin süt ve daimî dişlenme döneminde diş çürüklerini önlemedeki etkisine ilişkin çok sayıda araştırma bu ajanların demineralizasyonu azalttığı ve remineralizasyonu arttırdığı sonucuna varmıştır (96). **Florür Jelleri**

Florür jelleri viskoziteyi arttırmak için solüsyon formlarına hidroksietilselüloz eklenerek elde edilmektedir. %2 NaF, %1,23 APF, %8-10 SnF₂, AmF yada TiF₄ içerebilmektedir (97). En sık kullanılan %1,23 florür iyonu içeren APF jelidir. Jeller köpük veya bireye özel hazırlanmış plastik kaşıklar ile uygulanmaktadır. Uygulama süreci genellikle yaklaşık dört dakika sürer ve bu süre zarfında hastalara tedaviden sonra en az 30 dakika boyunca çalkalama, yemek yeme veya içmekten kaçınmaları önerilmektedir (93). Klinik ortamda jel formundaki florür ajanların uygulanırken önerilen kaşık başına maksimum doz 5 ml'dir (98).

Florür Solüsyonları

1940'lı yıllardan beri en yaygın kullanılan florür solüsyonu 3-4 dakika bir süreyle uygulanan %2'lik NaF solüsyonudur. SnF₂, APF ve AmF içeren formları bulunmaktadır (99). Şuan yaygın olan bir diğer ajan ise gümüş diamin florür (GDF) solüsyonudur. %55,9 florür içermektedir. Özellikle süt ön dişlerde renklenmeye sebep olmasına rağmen düşük maliyeti ile restorasyonun mümkün olmadığı dişlere sahip uyumsuz çocuklarda çürüklerin durdurulmasında tercih edilen bir ajandır. Süt dişlerinde kaviteleşmiş çürük lezyonlarını durdurmak için %38'lik, 44.800 ppm flor içeren GDF uygulaması yapılmaktadır (90).

Bireysel Topikal Florür Uygulamaları

Bireysel olarak uygulanabilen topikal florür ajanları diş macunları, diş ipi ve ağız gargaralarıdır. Florürlü diş macunları, diş çürüklerini önlemek ve toplum ağız ve diş sağlığını korumak için bireysel topikal florür uygulamalarının en ideal yöntemidir. İlk olarak 1955 yılında tanıtılan florürlü diş macunları florürü topikal yoldan dişe uygulamanın en yaygın yolu olmuştur (100,101). Florürlü diş macunlarındaki florür iyonları ağızda bir rezervuar görevi görmektedir. Demineralizasyona engel olup remineralizasyon sağlamaktadır (102). Diş macunu içeriklerinde sodyum florür, sodyum monoflorofosfat, amin florür ve kalay florür gibi çeşitli florür bileşikleri tek başlarına veya birlikte kullanılmaktadır (87). 1995 yılında Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (ISO), diş macunlarındaki maksimum florür iyon konsantrasyonunu 1500 ppm olarak bildirmiştir (103). Marinho ve ark. (2003) sistematik incelemelerinde florürlü diş macunu kullanımının süt dişlenme döneminde diş çürüklerini %37, daimî dişlenme döneminde ise %24 oranında azalttığını bildirmiştir (104). Walsh ve ark. (2010) çürüklere karşı korumada farklı florür konsantrasyonları içeren diş macunlarının etkinliği üzerine sistematik bir inceleme yapmış ve 1000 ppm ve üzeri florür içeren diş macunlarının diş çürüklerini önlemede etkili olduğunu, çürüklere karşı etkinliğin dozla ilişkili olduğunu ve florür konsantrasyonu arttıkça çürük önleyici etkinin arttığını bildirmiştir. Wright ve ark. (2013) yaptıkları sistematik incelemede 6 yaşından küçük çocuklarda florürlü diş macunu kullanımının çürük kontrolünde etkili olduğunu fakat bezelye büyüklüğünde veya daha

fazla miktarda yutulması hafif florozise yol açabildiğini belirtmişlerdir (105). Pollick ve ark. (2018) gelişmiş ülkelerde florürlü diş macunlarının yaygın kullanımının diş çürüklerini azaltmada oldukça etkili olduğunu belirtmişlerdir (106). Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (AAPD), 3 yaş altı çocuklar için bir pirinç tanesinden büyük olmayan (0,1 mg F) florürlü diş macunu ve 3-6 yaş arası çocuklar için bir bezelye tanesinden büyük olmayan (0,25 mg F) florürlü diş macunu kullanımını önermektedir. Bununla birlikte, diş macunlarındaki florür konsantrasyonları için bir önerileri bulunmamaktadır. Diş macunundaki florürün faydalı etkisini en üst düzeye çıkarmak için, günde iki kez gözetim altında diş fırçalama yapılmasını önermektedir (107). Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (EAPD), 6 ay-2 yaş arasındaki çocuklar için günde iki kez pirinç tanesinden büyük olmayan 1000 ppm florür içeren diş macunu, 2-6 yaş arasındaki çocuklar için günde iki kez bir bezelye tanesinden büyük olmayan 1000 ppm florür içeren diş macunu ve 6 yaş ve üzeri çocuklar için günde iki kez 1450 ppm florür içeren 1-2 cm uzunluğunda diş macunu kullanımını önermektedir (108). Topikal florür uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte, zaman tasarrufu ve kullanım kolaylığı sağlayan ağız gargaraları geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar, diğer topikal florür uygulamalarıyla birlikte ağız gargarası kullanımının diş çürüklerini önlemede daha etkili olduğunu bildirmektedir (99). Tükürükte bulunan serbest flor oranını yükseltmek ve belli bir oranda tutabilmek florürlü gargara kullanımının esas amacıdır. Florlu gargara kullanımı sonrası birkaç saat boyunca tükürükteki florür oranının arttığı bildirilmiştir (109). Florürlü ağız gargaraları; florür konsantrasyonları açısından; %0,05'lik (225 ppm) NaF ve 0,2'lik (900 ppm) NaF içerenler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Düşük florür konsantrasyonlu ağız gargaraları günlük kullanım için, yüksek konsantrasyonlu olan ağız gargaraları haftalık kullanım için uygun olmaktadır (110). Piyasada standart olarak bulunan ağız gargaraları, düşük florür konsantrasyonlu ve nötr pH'lı olup %0,05 NaF içerenlerdir (111). Twetman ve ark. (2004) 5-13 yaş arası çocuklarda haftada bir defa NaF içeren yüksek konsantrasyonlu (900 ppm) ağız gargarası kullanımının süt azı dişlerindeki çürükleri önlemedeki etkinliğini değerlendirmiş ve diş çürüklerini önlemede büyük ölçüde etkili olduğunu bildirmişlerdir (112). Ağız gargaralarında florür kaynağı olarak

NaF haricinde; kalay florür, amin florür bileşikleri de kullanılabilir (101). EAPD, yutma riski nedeniyle 6 yaş altı çocuklarda florürlü ağız gargaralarının kullanılmasını önermemekte, 6 yaşından büyük çocukların ise ebeveyn kontrolünde kullanabileceğini bildirmektedir (108). AAPD, 6 yaş ve üzeri çocuklarda florürlü ağız gargaralarının kullanılmasını önermektedir (107). Yetişkin ve çocuklarda yaygın olarak görülen aproksimal çürük lezyonlarını önlemek veya azaltmak için fırçalamaya ek olarak florürlü diş ipi kullanılması da önerilmektedir. Sodyum florür, kalay florür veya asidüle fosfat florür gibi bileşikler içeren diş ipleri, demineralize minedeki florürün geri kazanımını sağlamakla beraber *S. Mutans* kolonizasyonunu da azaltarak diş çürüklerinin engellenmesine katkı sağlamaktadır (113).

2.3.3.2 Nanohidroksiapatit

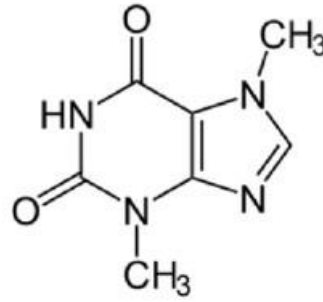
Hidroksiapatit, mine ve dentin gibi diş sert dokularının ana bileşenidir. Ağırlıkça minenin %95'ini ve dentinin %75'ini oluşturan hidroksiapatit, diş sert dokularının mekanik özelliklerinden sorumludur (114). Hidroksiapatit (HA), periodontal kemik rejenerasyonunda, diş erozyonunda ve dentin hipersensitivitesinde yaygın olarak kullanılan ve aynı zamanda remineralizasyon ajanı olarak da kullanılan kimyasal formülü $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olan bir mineraldir (115). Diş minesini, boyutları 20-40 nm arasında değişen büyüklükte HA kristallerinden oluşmaktadır. Nanoteknolojideki gelişmeler ile ortaya çıkarılan sentetik nanohidroksiapatit, remineralizasyon amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Nano boyutlu HA kristalleri mine apatit kristallerine yapısal ve kimyasal olarak benzerlik göstermesiyle öne çıkmıştır. Bu özelliği ile mine remineralizasyonunu destekleyebileceği öngörülmüş, bu doğrultuda mine yapıtaşlarına benzer 20 nm'lik nano büyüklükte kullanılması önerilmiştir (116). Biyouyumlu, biyomimetik ve biyoaktif bir madde olan nanohidroksiapatitin yapay çürük lezyonları üzerinde remineralize edici bir etkiye sahip olduğu ve porözitelere penetre olarak yeni bir mine tabakası oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (117). İlk nHAp diş macunu (Apadent, Apagard, Sangi Co., Ltd., Tokyo) 1980 yılında Japonya'da piyasaya sürülmüştür. O zamandan beri, nanohidroksiapatitin çürük önleme ve remineralizasyondaki etkisini değerlendirmek için çeşitli *in vitro* ve klinik araştırmalar gerçekleştirilmiştir (10). Çeşitli diş macunları, ağız

gargaraları, remineralizasyon vernikleri içerisinde bulunan nanohidroksiapatit; sağlam mine yüzeyinde koruyucu tabaka oluşturarak, ağız boşluğuna sağladığı kalsiyum fosfat rezervuarı ile minenin mineral doygunluğunu arttırarak demineralizasyonu azaltıp remineralizasyonu arttırmaktadır (116). Anil ve ark. (2022), nanohidroksiapatitin tek başına kullanıldığında hassasiyeti azaltma, çürük önleme, demineralizasyonu azaltıp remineralizasyonu arttırma, ortodontik tedavi sonrası minenin remineralizasyonu gibi birçok farklı etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (10). Hegazy ve ark. (2016) nanohidroksiapatit, florür ve klorheksidin gargaralarının mikrobiyal dental plak birikimini ve diş eti iltihabını önlemedeki etkisini, başlangıç çürük lezyonlarındaki remineralizasyon etkisini 7-12 yaş aralığındaki 81 çocukta değerlendirdiği çalışmada üç gargaranın da dental plak ve diş eti iltihabı miktarını başlangıç değerlerine göre azalttığını ve nanohidroksiapatit ve florür içeren gargaraların başlangıç çürük lezyonlarında remineralizasyon sağladığını bildirmişlerdir (118).

2.3.3.3. Teobromin

Teobromin, kakao çekirdeği içerisinde bulunan metilksantinlere ait alkaloid bir bileşiktir. 1842 senesinde kimyager Woskresensky tarafından keşfedilmiştir. Teobromin adı kakao ağacının bilimsel adı '*Theobroma*'dan türetilmiştir. Çikolata ve diş sağlığı ilişkisine dair ilk bilimsel araştırma, 1953 yılında İsveç'te Gustafsson tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada katılımcılara sütlü çikolata ve 2 farklı şekerli gıda verilerek çürük oluşumları karşılaştırılmıştır. Çikolata tüketen bireylerde, kontrol grubuna göre çürük sıklığında artış gözlenmesiyle birlikte diğer tatlılara kıyasla daha düşük oranda çürük geliştiği belirlenmiştir. Çalışma öncesinde çikolatanın yüksek sükroz içeriği nedeniyle daha yüksek oranda çürük oluşturması beklenirken elde edilen bulgulara göre çikolata sanılandan daha az karyojenik etki göstermiştir. Bu sonuçlar, çikolatanın diş çürüklerine karşı potansiyel olarak koruyucu bazı özellikler barındırabileceği yönünde yeni bir fikir ortaya çıkarmıştır (119). Kimyasal formülü $C_7H_8N_4O_2$ (3,7-dimetilksantin) olan teobromin, kristal beyaz bir tozdur (Şekil 2.7). Kakaoya tipik acı tadı veren teobromin en yüksek oranda bitter çikolatada bulunmakla beraber çay ve kolada da bulunabilmektedir.

Kakao çekirdekleri ağırlıkça yaklaşık %2 teobromin içermektedir. Kakao tozunun ortalama teobromin oranı %20.3'tür (120). Kafein de metilksantin türevi bir bileşiktir ve teobromin ile çok benzer yapıdadır. Yapısındaki bir metil grubundaki farklılık ile teobrominden ayrılmaktadır (121). Uyarıcı özelliği bulunan kafeine benzer bir etkiye sahiptir. Kan basıncını düşürme, bronşları rahatlatma, vagus sinirini uyarma gibi etkileri olan teobromin güçlü bir diüretiktir ve çeşitli kalp hastalıklarının tedavisinde etki gösterebilmektedir (122).



Şekil 2.7: Teobrominin kimyasal yapısı (Teobromin Vikipedi, t.y.)

Teobrominin, diş minesindeki hidroksiapatit kristallerinin boyutunu artırarak mine yüzey mikrosertliğini arttırdığı bildirilmiştir. Asit ataklarına karşı direnç sağlayıp florürle karşılaştırılabilir bir remineralizasyon etkisine sahip olduğu bildirilmiştir (11). Amaechi ve ark. (2014), teobromin içeren diş macunlarının dentin tübüllerini tıkamadaki etkinliğini değerlendirmiş ve dentin tübüllerini tıkama açısından florürlü veya florürsüz teobromin içeren diş macunlarının benzer etki gösterdiğini bildirmiştir. Dentin hassasiyetini gidermek için teobrominli diş macunu kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (123). Ranju ve ark. (2018) çocuklarda ağız içi plak içinde bulunan *Streptococcus Mutans*'a karşı teobrominli diş macunu ile düşük florürlü diş macununun antimikrobiyal etkisini karşılaştırarak değerlendirdiği çalışmada iki diş macunu grubunun da *S. Mutans* sayısını ve plak oluşumunu azaltmada çok etkili olduğunu ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (124). Bir başka çalışmada, *Theobroma cacao* bitkisinden elde edilen tohumların içerdiği flavonoid ve polifenollerin, *S. Mutans*'ın biyofilm oluşturma sürecini baskılayarak bakteriyostatik etki gösterdiği rapor edilmiştir (125).

Başka bir araştırma ise, teobrominin glikoziltransferaz enzimini inhibe ederek *S. Mutans*'ın glukan ve asit üretimini azaltabileceğini ortaya koymuştur (126). Florür içermeyen ve teobromin bazlı bir içerikle formüle edilen Theodent™ diş macunu piyasaya sürülene dek teobromin yalnızca gıda kaynaklarında bulunmaktaydı. Yeni üretilmiş teobrominli diş macunlarının geleneksel florürlü diş macunlarına kıyasla ne derece etkili olduğu sorusuna yanıt bulmak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. Literatürde teobrominin florür ile kıyaslanabilir remineralizasyon etkisi olduğunu savunan, mine mikrosertliğini arttırarak asit ataklarına karşı direnç sağladığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (11,122,127–132). Bununla birlikte teobrominin herhangi bir remineralizasyon etkisi bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcut olduğundan daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (133,134). Rafiq ve ark. (2024) teobromin, sodyum florür ve teobromin ve sodyum florür

kombinasyonunun çürük ilişkili bakterilere karşı antimikrobiyal etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında 3 grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Teobromin ajanının *S. Mutans* ve *Actinomyces naeslundii*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesinin, tek başına veya florür ile kombine halde kullanılsa da, florürünkine benzer olduğu bildirilmiştir (131).

2.3.3.4. Propolis

Propolis, bal arıları tarafından farklı bitki ve ağaç özütlerinden elde edilerek kovanların yapımında kullanılan reçine içerikli çok işlevli bir maddedir (135). Flavanoidler, amino asitler, polifenoller, mineraller ve A, B, E vitaminlerinden oluşan karmaşık bir kimyasal bileşime sahip toksik olmayan doğal bir üründür. Propolisin aktif bileşeni olan flavanoidler reçinenin geniş bir kısmını oluşturmaktadır ve antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiviral, antioksidan, antifungal ve antikarsinojen özellik taşımaktadır (136). Terapötik özellikleri nedeniyle milattan önceki zamanlardan beri tedavi amaçlı kullanılan propolis günümüzde krem, losyon, dudak nemlendiricileri gibi kozmetik ürünlerin içeriğinde; ağız çalkalama sularında ve diş macunlarında bulunmaktadır (137,138). Diş hekimliğinde propolisin kök kanal irigasyonunda (139) kullanılabileceği;

pulpotomi ajanı (140), kanal içi medikaman (141), pulpa kuafajı materyali (142) ve antikaryojenik ajan (143) olarak kullanılabilceği bildirilmektedir. Propolisin antikaryojenik özelliğinin *S. Mutans* tarafından üretilen ve diş çürüğünün patogeneğinde virülans faktörü olan glikoziltransferaz enzimi aktivitesini ve bakteri büyümesini inhibe edici etkisinden kaynaklandığı bildirilmiştir (12). Periodontal hastalıklara ve çürüğe karşı profilaktik amaçla diş macunlarında, ağız gargaralarında, diş iplerinde ve sakızlarda kullanılmaktadır (144). Yapılan bir çalışmada propolisin, *Enterococcus faecalis* ve *Candida albicans* gibi mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkisi nedeniyle mevcut irrigasyon solüsyonlarına potansiyel bir alternatif olabileceği bildirilmiştir (145). Propolis ve klorheksidin üzerine yapılan bir çalışmada, propolisin bakteri eliminasyonundaki etkinliğinin klorheksidine kıyasla daha düşük olmadığı bildirilmiştir (146). Benzer şekilde, propolis ile diş hekimliğinde rutin olarak kullanılan sodyum hipokloritin antibakteriyel etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, her iki maddenin benzer düzeyde etki gösterdiği belirtilmiştir (147). Travma sebepli görülen avülsiyon vakalarında periodontal ligament hücrelerinin canlı kalması, tedavi başarısını doğrudan etkileyen faktörlerdendir. Propolis, bu gibi durumlarda kullanılan rutin kullanılan saklama solüsyonlarıyla kıyaslandığında, ilk 6 saate kadar benzer etkiler gösterirken, 6 saatten sonra periodontal ligament (PDL) hücrelerinin canlılığını koruma açısından daha üstün bulunmuştur (148,149). Süt, serum ve HBSS gibi çözeltilerle karşılaştırıldığında ise propolis kullanılan örneklerde PDL hücrelerinin canlı kalma oranlarının daha yüksek olduğu raporlanmıştır (150,151). Daimî dişlerde pulpa kaplama materyali olarak da değerlendirilen propolis, yapılan çalışmalarda MTA ve kalsiyum hidroksit ile karşılaştırılabilir bulunmuştur (152). Brezilya propolisi ile yapılan çalışmalarda, propolisin antikaryojenik etkisinin glikoziltransferaz enziminin inhibisyonu ve *S. Mutans*'ın bazı genlerinin baskılanması yoluyla gerçekleştiği bildirilmiştir. Ayrıca propolisin içerdiği sekonder metabolitler de *S. Mutans* biyofilm yapısını bozmaktadır (153,154). Mohan ve ark. (2016), propolisin süt dişi kavite dezenfeksiyonunda kullanımını değerlendirdikleri çalışmada oklüzal çürüğü bulunan 68 çocuk üzerinde propolis, klorheksidin, diyot lazer uygulaması ve asidüle fosfat florür (APF)

karşılaştırılmıştır. Propolis grubunun *S. Mutans* ve *Lactobacillus* sayılarının %98–99 oranında azaldığı ve diğer dezenfeksiyon yöntemleriyle benzer düzeyde dezenfeksiyon sağladığı bildirilmiştir (155). Listyasari ve ark. (2012) propolisli diş macunlarının dental plak üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada propolis içeren diş macunu kullanımının plak oluşumunu önleyici etki gösterdiğini bildirmişlerdir (156).

2.3.4. Yapay Çürük Oluşturma Yöntemleri

Diş minesinde çürük oluşumu mekanizmalarının, çürüğün oluşumunu veya ilerlemesini önleme amacıyla uygulanan remineralizasyon ajanlarının ve çürük tedavisinde kullanılan farklı restoratif materyallerin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar için minede yapay çürük oluşturma aşamasının önemli bir yeri vardır. Yapay çürük oluşturmak için ağız içi ortama yakın şartların oluşturulduğu farklı yöntemler mevcuttur (111).

2.3.4.1 Bakteriyolojik Yöntem

Bu yöntemde mine örnekleri mikroorganizma içeren ortamlarda bekletilmektedir. Amaç, mine demineralizasyonu için gereken asitlerin ortamdaki bakteriler tarafından açığa çıkarılmasıdır. Çalışmalarda genel olarak yüksek oranda asidojenik ve karyojenik olan *S. Mutans* bakterisi ve besleyici ajanlar kullanılmaktadır (157). Diğer *in vitro* yöntemlere kıyasla dental plağın metabolizması, adezyonu, biyokimyası ve bakteriyal kolonizasyonu gibi özelliklerinin ve incelenen ajanların antibakteriyel etkinliklerinin incelenmesine imkân tanımaktadır. Bu yöntem *in vivo* koşullara yakın olsa da pH düşüşünün ve oluşan lezyon derinliğinin kontrol edilebilir olmayışı, sükröz gibi besleyici ajanların sürekli değiştirilmesinin gerekmesi, bakterilerle çalışmanın riskli ve zor olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (158).

2.3.4.2. Asit Tamponların Kullanıldığı *in vitro* Yöntem

Bu yöntemde yüzeyinde pencere oluşturulmuş mine örnekleri laktik asit ve asetik asit gibi asit içeren solüsyon veya jellere maruz bırakılarak yapay çürük elde edilmektedir. En kolay yöntem olduğu bildirilmektedir. Lezyon oluşması için kullanılan asit solüsyonu hazırlanırken dikkat edilmesi gereken nokta kalsiyum, fosfat ve flor gibi minerallerin

yoğunluklarının ve solüsyonun pH seviyesinin iyi ayarlanmasıdır. Bu solüsyonların pH değerinin 4,5 – 5,0 arasında olması gerektiği bildirilmektedir. Fosforik asit, hidroklorik asit, sitrik asit gibi maddeler mineye yeterince nüfuz olamadığı ancak yüzeysel madde kaybı oluşturabildiği için erozyon çalışmalarına uygun görülmektedir (159). Örnekler istenen derinlikte başlangıç çürük lezyonu oluşana kadar, belirlenen süre boyunca solüsyona maruz bırakılmaktadır. Solüsyonun içeriğine ve kullanılan substrat tipine göre bu süre değişebilmektedir. İşlem basamaklarının az ve kısa süreli olduğu bu yöntemde pH seviyesi ve oluşan lezyonların derinliği kontrol edilebilir olmasıyla standart bir demineralizasyon oluşturulabilmektedir (160).

2.3.4.3. pH Siklusu Yöntemi

Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının belirli bir döngü içerisinde kullanılarak asit atakları bulunan doğal ağız ortamının taklit edildiği yöntemdir. 1982 yılında Ten Cate tarafından geliştirilen bu yöntemde mine örnekleri periyodik bir şekilde aside maruz bırakılmaktadır (161). Örnekler öncelikle pH seviyesi 4,0-4,5 olan ve asetik asit gibi maddeler içeren solüsyonlarda demineralizasyona uğratılıp ardından tükürük içeriğinin taklit edilmesi amacıyla kalsiyum ve fosfat gibi mineraller içeren, yüksek pH seviyeli solüsyona aktarılıp remineralizasyonu sağlanmaktadır ve bu döngü lezyon oluşana kadar belirli bir süre tekrarlanmaktadır. Bu yöntemde gün içerisinde ağız içindeki karbonhidrat tüketimine bağlı asit atakları sonucu oluşan pH değişiklikleri simüle edilmektedir. Örneklerin solüsyonda bekletilme ve yenilenme süreleri çalışmanın amacına göre planlanmaktadır (162).

2.3.4.4. İn vivo Hayvan Modelleri

Etik kurallar gereğince deneyde kullanılan materyalin hayvan sağlığına zarar vermediğinin kanıtlanması ile birçok sağlık alanında olduğu gibi diş hekimliğinde de hayvan modelleri kullanılabilir. Hayvan çalışmalarında faktörlerin kontrol seviyesi *in situ* çalışmalara göre daha yüksektir ve gönüllülerin deney aşamasındaki uyum problemleri ortadan kalkmaktadır. Bu yöntemde genellikle kobay fareler

kullanılmaktadır. Ancak pahalı ve uzun zaman gerektiren bu yöntemle farelerin tükürük içeriği ve yapısının insan tükürüğüne benzememesi sebebiyle güvenilir sonuçlar elde edilememektedir (163).

2.3.4.5. Yapay Çene Modeli

Bu yöntemde; laboratuvar şartlarında, fermentasyona uğrayacak besin, tükürük, mikroorganizma ve diş örneği gibi çürük oluşumundaki etiyolojik faktörlerin tek bir mekanizmada bulundurulması ağız ortamı taklit edilmeye çalışılmaktadır. Ancak bu yöntemle yeteri kadar güvenilir bulgular elde edilemediğinden bu konuda daha fazla çalışma gerektiği bildirilmektedir (164).

2.3.4.6. İnsan Çenesinde Yapılan *in situ* Çalışmalar

Diş dokularındaki demineralizasyon-remineralizasyon süreçlerinin incelendiği *in situ* çalışmalarda en sık kullanılan yöntem, *in vitro* olarak hazırlanan mine veya dentin örneklerinin taşıyıcı aygıt yardımı ile gönüllülerin ağız içine yerleştirilmesidir. Hazırlanan kesitler her gönüllü için bireysel hazırlanmış palatinal apareyler ile ağıza yerleştirilmektedir. Çürük oluşum sürecinin doğal ağız ortamında değerlendirilmesine imkân verse de bu yöntem; etik açıdan sorun oluşturması, çalışma zorluğu, gönüllüler tarafından uyum gerektirmesi gibi dezavantajları bulunduğu için genellikle tercih edilmemektedir (165).

2.3.4.7. Çekimi Planlanmış Dişlerle Yapılan Çalışmalar

Bu yöntem yapay çürük oluşturulurken diş minesinin demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini en doğal şekilde yansıtan yöntemdir. Dişlerin kendi doğal ortamlarında bakteriyel plak ve tükürük ile bulunmaları, doğal beslenme düzenine maruz kalmaları, bu modelin en güvenilir sonuçlara ulaşmasını sağlamaktadır (166).

2.4. DİŞ MACUNLARI

2.4.1. Diş Macunu İçerikleri

2.4.1.1. Aşındırıcılar

Diş fırçalama sırasında; diş yüzeyine yapışan maddeleri ve mikrobiyal dental plağı fiziksel olarak temizlemede ve diş üzerindeki lekeleri ortadan kaldırarak doğal parlaklığını ortaya çıkarmada aşındırıcılar kullanılmaktadır (167). Diş macunlarında en sık kullanılan aşındırıcılar; kalsiyum karbonat, dikalsiyum fosfat dihidrat, alümina, hidrat silika, sodyum bikarbonat ve kalsiyum pirofosfattır (168). Aşındırıcının en önemli özelliklerinden biri sertliktir. Paritükül sertliğine, morfolojisine, büyüklüğüne ve macun içindeki aşındırıcının yoğunluk miktarına göre macunun aşındırıcılık derecesi değişmektedir. Bununla beraber fırçalama sırasındaki diş aşınmasını etkileyen diğer faktörler, diş fırçasının kıl sertliği, fırçalama sırasında uygulanan basınç ve ve fırçalama tekniğidir (169). Aşındırıcı sertliği genellikle dentin ve mine sertliği arasındadır (170).

Diş macunlarının aşındırıcılık dereceleri ADA tarafından ‘göreceli dentin aşındırıcılığı (RDA) indexi’ adı verilen ölçek ile ölçülmektedir (Tablo 2.2). Yetişkin diş macunları için RDA değeri üst sınırı 250 olarak belirlenmişken, çocuklar için özel bir sınır belirtilmemiştir. Süt dişleri, yeni süren daimî dişler ve olgunlaşmış daimî dişler arasındaki yapısal farklılıklar ve çocukların diyetlerinin genellikle büyük miktarda kromojenik çay ve kahve içermemesi göz önünde bulundurulduğunda, çocuklara yönelik diş macunlarını daha düşük bir RDA değeri ile formüle etmenin uygun olacağı bildirilmiştir (171).

RDA Değeri	Abrazyon
0-70	Çok Düşük
70-100	Orta
100-150	Yüksek
150-250	Çok Yüksek
250	ADA Üst Sınırı

Tablo 2.2: RDA Değerleri

2.4.1.2. Nemlendiriciler

Diş macunlarına; su tutarak nem kaybını önlemek ve böylece sertleşme riskini ortadan kaldırmak amacıyla nemlendiriciler eklenmektedir. Nemlendiriciler, kurumadan uzun

sürekli kullanımları için diş macunlarının kıvam stabilitesini korumaktadır. Ayrıca tatlandırıcı etkileri de bulunmaktadır. Bu da çocuk diş macunlarının aromalarıyla uyumlu olması açısından önemlidir. En sık kullanılan nemlendiriciler gliserin, sorbitol, propilen glikol ve mannitoldür. Bunlardan en yaygın olanları sorbitol ve gliserindir (172).

2.4.1.3. Deterjanlar

Diş macunları içerisinde kullanılan deterjanlar diş yüzeylerini ıslatarak debris ve plağın uzaklaşmasını sağlamaktadır. Köpürerek ağızda hoş bir his yaratan deterjanlar su içerisinde kolayca çözünüp tükürük ya da sert sularda çökelti oluşturmamaktadır. Günümüzde en çok tercih edilen deterjan sodyum lauril sülfattır (SLS). Dokulara derinlemesine nüfuz edebilen SLS, antimikrobiyal aktivite göstererek mikroorganizmaları öldürmekle beraber proteinleri denatüre eden, yüzey enerjisini düşüren bir yüzey aktif maddedir. Diş macunlarında ticari olarak izin verilen konsantrasyonu %1-3'tür (173). Sodyum metil cocoil taurat (adinol), cocamidopropil betain (tego betain), sodyum alkali sülfasetat ve sodyum N-lauril sarkasinat gibi diğer köpürtücü maddeler de sıklıkla tercih edilen deterjanlardır (169).

2.4.1.4. Bağlayıcı ve Kıvam Arttırıcı Ajanlar

Bu ajanlar diş macununa yapı kazandırarak, formülasyondaki sıvı ve katı bileşenin ayrılmasını önleyerek stabilite sağlamaktadır. Doğru bağlayıcı maddeyi doğru konsantrasyonda kullanmak diş macununun tüpten kolayca çıkmasını ve akmadan pürüzsüzce kalabilmesini sağlamaktadır. En yaygın kullanılan bağlayıcı maddeler ksantan sakızı, karboksimetil selüloz, sodyum magnezyum silikat, magnezyum alüminyum silikat, karregenatlar ve kolloidlerdir. Diş macunları bu maddeleri %0,5-2,5 oranında içermektedir (168).

2.4.1.5. Tatlandırıcılar

Diş macununun tadını ve kokusunu kullanım sırasında ve sonrasında çekici hale getirmek için kullanılan tatlandırıcılar macun içerisindeki diğer maddelerin tadını da maskeleymektedir. Kullanımdan sonra ağızda hoş bir tat ve ferahlık hissi bırakan diş

macunları bireyler tarafından daha çok tercih edilmektedir. Macunlarda tatlandırıcı olarak sakkarin, sorbitol, mannitol kullanılabilir. Diş macunlarını nemlendirmek için kullanılan gliserin de tatlandırıcı etkiye sahiptir. Bakteriler tarafından metabolize edilemeyen ve asit oluşumuna neden olmayan ksilitol yaygın bir tatlandırıcıdır (174). Nane yağı, okaliptus, anason, tarçın da eklenebilir. Ayrıca, antibakteriyel etkinlik sağlamak için diş macunlarına timol ve mentol gibi yağlar da eklenmektedir. Çocuk diş macunlarına eklenen aromalar, hem diğer acı tatların maskelenmesi hem de hoş kokusuyla çocuğu fırçalamaya teşvik açısından önemli olmaktadır (175).

2.4.1.6. Terapötik Ajanlar

Diş macunlarına eklenen en yaygın terapötik ajanlar florür bileşikleridir. Günümüzde florür, diş çürüklerini önlemede altın standart olarak kabul edilmektedir. Florür; diş macunlarında sodyum florür, sodyum monoflorofosfat, amin florür, kalay florür veya bunların kombinasyonları şeklinde bulunmaktadır. Diş macunları içerdiği terapötik ajanlara göre çürük önleyici, plak oluşumunu önleyici antibakteriyel etkili, diş taşı oluşumunu önleyici, dentin hassasiyetini önleyici, beyazlatma etkili gibi farklı çeşitlerde bulunabilmektedir (176).

2.5. DEMİNERALİZASYON REMİNERALİZASYON DEĞERLENDİRME TEKNİKLERİ

Mine yüzeyi üzerindeki demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini değerlendirme imkânı veren teknikler mevcuttur. Bu teknikler gözle muayene, sond ile muayene ya da radyografik teknikler gibi geleneksel yöntemler olabilirken bunlara alternatif olarak ileri teknolojik yöntemler de mevcuttur. *In vitro* çalışmalarda başlangıç çürük lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bu yöntemlere mikrosertlik analizi, mikroradyografi, taramalı elektron mikroskobu (SEM), polarize ışık mikroskobu (PLM), atomik kuvvet mikroskobu (AFM), konfokal lazer mikroskobu (CLSM), lazer floresans (LF), kantitatif ışıklı floresans (QLF), enerji dağılım spektrometresi donanımlı taramalı elektron mikroskobu ile analiz yöntemi (SEM-EDX), optik koherens tomografi (OCT) gibi yöntemler örnek verilebilir.

Mikroradyografi tekniği; mine, dentin, kemik, kıkırdak gibi diş sert dokularından geçen X ışınlarının miktarını azaltarak dokunun mineral içeriğini ve kaybını kantitatif olarak ölçen bir tekniktir (177,178). Transversal, longitudinal ve dalga boyundan bağımsız mikroradyografi olmak üzere e ayrılmaktadır (178). Bu tekniğin en çok kullanılan yöntemi olan transversal mikroradyografide diş örnekleri 90-200 μm kalınlığında kesilip radyografik film üzerine paralel olacak şekilde yerleştirilip monokromatik X ışını verilmektedir. Densitometre ile örneğin mineral içeriği ölçülmektedir (178). Mineral içeriğin; yüzde, ağırlık ve dağılım olarak llmesine de imkân veren bu yöntemin ince kesitler kullanılması sebebiyle örneklerin kolayca harabiyete uğraması, başka incelemelerde kullanılamaması ve zaman alıcı olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (178). Polarize ışık mikroskobu tekniği (PLM) diş minesini ve dentinindeki demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri sonrasındaki histolojik değişimlerin izlenmesine yarayan hassas ve nitel bir yöntemdir. Bu yöntem, lezyon derinliğinin ve başlangıç çürük lezyonu katmanlarının boyutunun llmesine olanak tanımakta ancak mineral yoğunluğu hakkında bilgi vermemektedir. Polarize ışık mikroskobunda inceleme yapılması için 80 μm kalınlığında kesitlerin oluşturulması gerekmektedir. Minedeki gözeneklerin hacimleri hakkında kantitatif bilgi verebilen bu yöntem zahmetli ancak düşük maliyetli bir yöntemdir (179). Yüksek kontrast ve znrlk özelliği bulunan bir taramalı yüzey mikroskobu olan atomik kuvvet mikroskobu nano düzeydeki incelemelerde kullanılmaktadır. Diş sert dokularındaki demineralizasyonun ve başlangıç çürüklerinin kantitatif olarak değerlendirilmesine imkân vermektedir. Yüksek znrlkl ve ayrıntılı inceleme yapması sebebiyle zaman alıcı bir yöntemdir. Nemli koşullarda kullanılabilme, görüntülerde daha az artefakt ve ardışık inceleme serileri yapılabilmesi bu yöntemin avantajları olmaktadır (180). Bilgisayarlı mikrotomografi (Mikro-CT) mineral değişimlerinin kantitatif olarak analiz edilmesinde kullanılan üç boyutlu görüntü oluşturabilen bir tekniktir. Bu teknik incelenen örneklerde hasar oluşturmadığından birçok kez görüntüleme işlemi yapılmasına olanak tanısa da çok fazla zaman alması ve maliyetli olması gibi dezavantajları mevcuttur (181). Konfokal lazer mikroskobu tekniği (CLSM) odaklanmış monokromatik lazer ışığı ile görüntü alınıp

ışığın yüzeyden yansımaları ve saçılması ile mineral değişimleri hakkında bilgi vermesi prensibiyle çalışan bir tekniktir. Ön hazırlık gerektirmemesi, yüksek çözünürlükte görüntü vermesi, hem kalitatif hem kantitatif bilgi verebilmesi gibi avantajları olsa da yüksek maliyetli bir tekniktir (182). İncelenen örnek ile elektromanyetik radyasyonun etkileşimi ile oluşan atomik spektrumların yorumlanması prensibi ile çalışan spektroskopik teknikler de mevcuttur. Bu teknikler, fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), raman spektroskopisi, enerji dağılımlı x ışını spektroskopisi (EDX) gibi yöntemlerdir (183). Enerji dağılım spektrometresi donanımlı taramalı elektron mikroskobu ile analiz (SEM-EDX) tekniği, yüksek çözünürlük ve büyütme özellikli görüntü elde edilmesinin yanında elementel analiz yapılması sebebiyle diş hekimliği çalışmalarında yaygın kullanılan bir tekniktir. Bu teknikte minerallerin major ve minor elementleri kantitatif olarak ölçülmektedir. Seçilen bölgede Ca ve P elementlerinin bulunma yüzdeleri elde edilebildiği için yüzeyin remineralizasyonu hakkında bilgi vermektedir (184). Optik koherens tomografi, kızılötesine yakın bir ışık ile diş sert ve yumuşak dokularının farklı optik karakteristik özelliklerinden yararlanılıp ışığın farklı derinliklerde farklı yansımaları ile görüntü elde edilen bir tekniktir. Dokudaki kalitatif ve kantitatif yapısal değişiklikleri yüksek çözünürlükle yansıtan bu yöntemde demineralize dokularda artan ışık saçılımı görülmektedir (185,186). Lazer Floresans tekniğinde de diş dokularının farklı absorpsiyon özellikleri ile demineralize alanlar sağlam dokulardan ayrılmaktadır. İndüklenen floresans miktarı demineralize alanlarda azalmaktadır (187). Kantitatif Işık Etkili Floresans (QLF), lazer ışığı kullanılarak dokularda indüklenen floresansın ölçüldüğü yöntemdir. Bu yöntem başlangıç mine çürüklerini değerlendirmede kullanılmakla beraber pit ve fissür çürüklerinde de kullanılabilir (188). Fiber Optik Transillüminasyon, dokuların ışık geçirgenliğine bağlı olarak demineralizasyonun teşhis edildiği kantitatif olmayan bir yöntemdir.

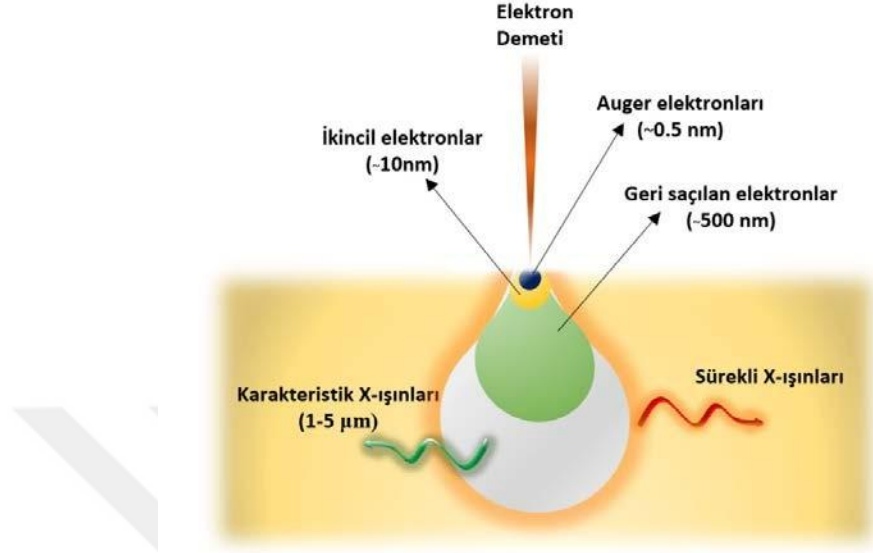
Çalışmada kullanılacak demineralizasyon remineralizasyon değerlendirme yöntemlerine detaylı olarak değinilmektedir.

2.5.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Çeşitli bilimsel alanlarda sıkça tercih edilen taramalı elektron mikroskobu elektron ışınlarını kullanarak yüzey yapısını mikroskobik olarak değerlendirmeye imkân tanımaktadır. Diş hekimliğinde; erozyon, çürük, implant yüzey analizi gibi çeşitli alanlarda kullanılabilen SEM, restoratif materyaller veya diş sert dokuları üzerindeki aşınmaları ve defektleri 1.000.000 kata ulaşan büyütmelede görüntüleyebilmektedir. Bu teknikte örnek diş yüzeyine yüksek voltajlı elektron demeti gönderilerek yüzey taranıp üretilen sinyallerin bir dedektör ile toplanması sonucu görüntü elde edilmektedir.

Yüzeydeki farklılıklar sebebiyle yüzeye çarparak saçılan yüksek voltajlı elektronlar, farklı yayılmalar göstermektedir (Şekil 2.8). Bu şekilde ikincil elektronların algılanmasıyla doku yüzeyinin topografyası hakkında bilgi sağlayan görüntüler elde edilmektedir. Elektromanyetik lens, elektron tabancası, tarama bobinleri, anot, numune tutucu ve dedektörler bir elektron mikroskobunun temel yapısını oluşturan unsurlardır (189). Dedektörler incelenen numune ile elektronların etkileşim şeklini yakalayıp görüntüyü bilgisayara aktarmaktadır. Örnekler kurutulup tutucuya sabitlenerek genellikle yüksek vakum ortamında görüntüler edilmektedir. Ortamdaki vakum arttıkça görüntü büyütme gücü artmaktadır ancak örneklerin iletken hale getirilmesi gerekmektedir. Diş numuneleri iletken olmadığından dedektör ile incelenme sırasında yüklenebilmekte, bu da tarama ve görüntü kalitesinin bozulmasına yol açabilmektedir. Bu sebeple iletken olmayan numuneler kurutulduktan sonra argon gazı varlığında iletken bir metal ile kaplanmaktadır. Genellikle kaplama işlemi için altın kaplama tercih edilmekle birlikte, grafit, platin, iridyum, tungsten, krom ve osmiyum da kullanılabilir. Diş hekimliği çalışmalarında genellikle bulguları destekleyici amaç ile kullanılan bu teknik, mine yüzeyinin topografik yapısının ve yüzey değişikliklerinin ayrıntılı olarak incelenmesine, yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmesine imkân tanımaktadır. Işık mikroskobu ile karşılaştırıldığında, SEM 300 kat daha yüksek odak derinliğine ve 20-100.000 kat daha net görüğe sahiptir. Ancak üç boyutlu görüntü imkânı vermemesi, örneklerin iletken hale gelmesi için kaplama ve özel bir vakum ortamı gerektirmesi gibi bazı dezavantajları

bulunmaktadır (190–193). Elektron mikroskoplarında EDS dedektör ile bölgesel olarak elementel haritalama elde edilerek örnek yüzeyinin nicel analizi yapılabilmektedir.

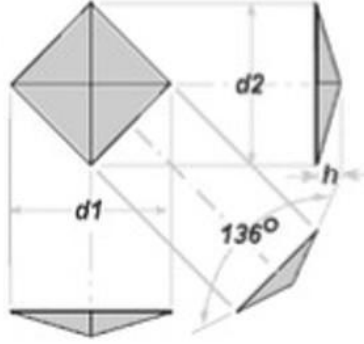


Şekil 2.8: Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışma Prensibi (Elektron Mikroskobu- Nükleer Bilimler Enstitüsü, T.Y.)

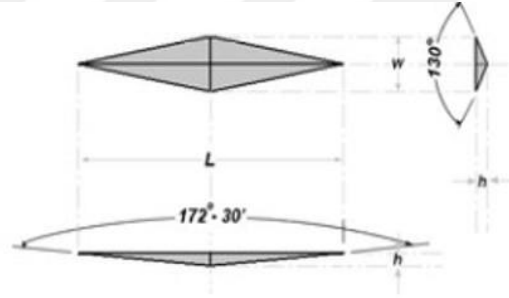
2.5.2. Yüzey Mikrosertliği

Bu teknik ilk olarak Koulourides'in *in situ* demineralizasyon remineralizasyon çalışmalarında kullanılmıştır (178). Bu çalışmalarda dişlerde oluşturulan başlangıç çürüklerinin içerdiği mineral seviyesi ile dişin mikrosertliği arasında bir ilişki saptanmıştır (194). Diş minesi gibi sert dokuların mineral içeriğinin analizinde kullanılan bu teknikte ölçüm yapılacak yüzeye elmas bir uç ile belirli bir süre belirli miktarda bir kuvvet uygulanmaktadır. Mikrosertlik ölçümü, mikroskop altında yüzeyde oluşan girintinin boyutlarının ölçülüp cihaza bağlı bir mikroskopla ölçüm ekranına aktarılarak yapılmaktadır. Sonuç ise ölçümlerin ortalaması alınarak elde edilmektedir. Yüzey üzerinde girintiyi oluşturan Vickers ve Knoop olarak adlandırılan iki farklı elmas uç kullanılabilir. Bu iki elmas uç arasındaki ana fark ucun geometrik şekli ve penetrasyon derinliğidir. Knoop ucu eşkenar dörtgen tabanlı piramit şeklinde iz bırakırken Vickers ucu kare tabanlı piramit şeklinde iz bırakmaktadır (Şekil 2.9 ve 2.10) (178,195).

Vickers 136° tepe açısına sahip bir elmas piramit girintisi kullanırken, Knoop analizinde 172° tepe açılı bir girinti kullanmaktadır. Knoop ucu, aynı ağırlıkla mikrosertlik testinde Vickers ucundan daha derin izler oluşturmaktadır (196).



Şekil 2.9: Vickers Elmas Ucu Görünümü (177)



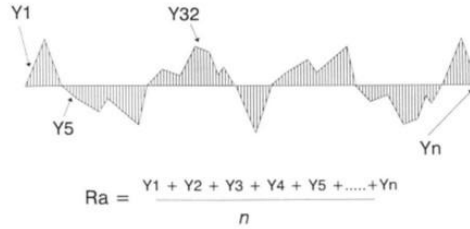
Şekil 2.10: Knoop Elmas Ucu Görünümü (177)

Elmas ucun yüzey üzerinde meydana getirdiği izin alanı ile yüzeyin mineral içeriği ters orantılıdır (197). Oluşan izin boyutu artmış ise dokunun mineral kaybettiği, izin boyutu azalmış ise mine dokusunun mineral kazandığı anlaşılmaktadır (178). Bu nedenle yüzey mikrosertliği analizi demineralizasyon remineralizasyon çalışmalarında tercih edilmektedir. Ölçümden önce yüzeyin pürüzsüz ve cilalı olmasını gerektiren bu teknik aynı örnek üzerinde tekrar tekrar ölçüme izin vermektedir (198). Yüzey mikrosertlik ölçümleri; diş restoratif malzemelerinin mekanik özelliklerini, laboratuvar koşullarında diş sert dokuları üzerinde gerçekleştirilen tedavi yöntemlerinin remineralizasyon etkinliğini karşılaştırmak ve mineral içeriğini analiz etmek için kullanılabilir (198). Kantitatif veri sağlaması ile maliyeti açısından uygun bir yöntemdir. Deneyi yapan

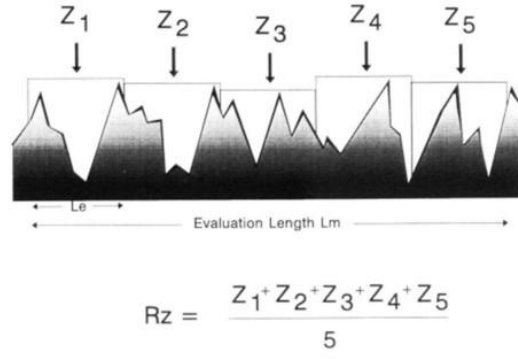
kişinin düzenek üzerindeki etkisinin ölçüm sonuçlarına yansıma ihtimali bu yöntemin dezavantajıdır (177)(195).

2.5.3. Yüzey Pürüzlülüğü

Bir yüzeyin mikroskobik seviyedeki şekil ve doku düzensizliklerinin ölçüsü yüzey pürüzlülüğü olarak tanımlanmaktadır (199). Diş hekimliği alanında yüzey pürüzlülüğü; restoratif materyallerin bakteri tutunması, aşınma direnci açısından önemli bir faktör olmakla birlikte mine yüzeyine koruyucu veya tedavi edici ajanların uygulanması sonrası yüzey değişimlerini değerlendirmeye de imkân tanımaktadır. Yüzey pürüzlülüğü ölçümü için; kontakt veya optik profilometreler, atomik kuvvet mikroskobu, taramalı elektron mikroskobu gibi yöntemler kullanılabilir (200,201). Yüzey pürüzlülüğü ölçümünde çeşitli parametreler bulunmaktadır. 'Roughness average'ın kısaltması olan Ra değeri, yüzeyde belirlenmiş bir orta hattın üzerinde ve altında kalan girinti çıkıntı değerlerinin aritmetik ortalamasını (Şekil 2.11), Rq ise bu orta hattın altında ve üstünde bulunan sapmaların geometrik ortalamasını ifade etmektedir. Rz yüzeyin en tepe 5 noktası ile en düşük 5 noktasının yükseklik ortalamalarının farkını ifade etmektedir (Şekil 2.12). Pürüzlülük arttıkça Rz değeri artarken, yüzey pürüzsüzleştikçe Rz değeri düşmektedir. Rmax veya Rt, değerlendirme yüzeyi üzerindeki en yüksek çıkıntı ve en derin girinti arasındaki dikey mesafeyi ifade eden noktaların yüksekliğine karşı hassas olan bir parametredir (202).



Şekil 2.11: Ra parametresi diagramı ve hesaplanması (203)



Şekil 2.12: Rz parametresi diagramı ve hesaplanması (203)

Profilometreler; mekanik, optik veya lazer profilometre olarak üçe ayrılmaktadır (204). Diş hekimliğinde yaygın kullanılan mekanik profilometreler elmas bir uç ile yüzeyi tarayarak yüzeydeki girinti çıkıntılarının yükseklik farklarının kaydedilmesi prensibine dayanan iki boyutlu ölçüm cihazlarıdır (205). Elmas ucun hareketi sırasında oluşan dikey değişiklikler elektrik sinyallerine dönüşerek sayısal veriler elde edilmektedir (206). Mekanik profilometreler; Ra, Rz, Rmax gibi değerler ile yüzeyin pürüzlülüğü ve genel profili hakkında bilgi vermektedir (204). Lazer ve optik profilometreler ise yüzeye temas etmeden 3 boyutlu ölçüm imkânı sunmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'nun 19.02.25 tarihli 2025/04 sayılı toplantısında 2025/04-01 karar numarası ile etik yönden uygun bulunmuştur.

3.2. ÖRNEK SAYISININ BELİRLENMESİ

0,597 etki büyüklüğü, %95 güç, %5 hata payıyla yapılan hesaplamada toplamda en az 60 örnekle çalışılması gerektiği belirlendi.

3.3. DİŞLERİN TOPLANMASI

Çalışmamızın yüzey mikrosertlik ve yüzey pürüzlülüğü analizleri Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Sert Doku Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çürük, çatlak, kırık ve yapısal bozukluk bulunmayan 80 adet süt azı dişi (Resim 3.1) toplanıp deney başlayana kadar yaklaşık 2 ay +4°C'de %0,1'lik timol eklenmiş distile su içerisinde bekletildi.



Resim 3.1: Çalışmada kullanılan 80 adet süt azı dişi

3.4. ÇALIŞMA GRUPLARI

80 adet süt azı dişi mikrosertlik ve yüzey pürüzlülüğü ölçümü için rastgele iki gruba ayrıldı. 40 mine örneğinden mikrosertlik ölçümü, 40 mine örneğinden yüzey pürüzlülüğü ölçümü yapılacağından n=8 olacak şekilde örnekler beş gruba ayrıldı. Çalışmadaki tüm analizler başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası olmak üzere üç aşamada yapıldı.

Grup 1: Zubio Kids® çocuk diş macunu

Grup 2: Glimo Alfa® çocuk diş macunu

Grup 3: B-Good Care® çocuk diş macunu

Grup 4: Oral-B® Junior çocuk diş macunu Negatif

Kontrol Grubu: Distile su



Resim 3.2: Çalışmada kullanılan diş macunları ve distile su

MARKA	ÜRETİCİ FİRMA	REMİNERALİZASYON AJANI	İÇERİK
Zubio® Kids 	Dar Kozmetik San ve Tic. Ltd. Şti.	Hidroksiapatit	Aqua, Gliserin, Aloe Barbadensis Yaprak Suyu, Ksilitol, Hidratlanmış Silika, Ksantan Sakızı, Aroma (Çilek), Hidroksiapatit, Lauril Glukozit, Kalsiyum Karbonat

<p>Glimo® Alfa</p> 	<p>Haltron İlaç San. ve Tic. A.Ş.</p>	<p>Propolis</p>	<p>Dikalsiyum Fosfat Dihidrat, Hidrojene Nişasta Hidrolizatı, Ksilitol, Su, Gliserin, Ksantan Sakızı, Mentha Spicata Bitki Yağı (Nane Yağı), Propolis Ekstraktı, Rebaudioside A (Stevia), Magnezyum Klorür</p>
<p>B-Good Care®</p> 	<p>Honnes Sağlık ve Endüstriyel Ürünleri A.Ş.</p>	<p>Teobromin</p>	<p>Sorbitol, Aqua, Hidratlı Silika, Gliserin, Ksilitol, Polisorbat 20, Kokamidopropil Betain, Ksantan Sakızı, Fenilpropanol, Kaprilil Glikol, Aroma, Rebaudioside A, Menthol, Ananas Sativus Meyve Özütü, Theobroma Cacao (Kakao) Tohum Yağı, Sambucus Nigra (Mürver) Tohum Yağı, Sodyum Benzoat, Potasyum Sorbat.</p>
<p>Oral-B® Junior</p> 	<p>Procter&Gamble Manufacturing, Almanya</p>	<p>1450 ppm Florür</p>	<p>Aqua, Sorbitol, Hidratlı Silika, Sodyum Lauril Sülfat, Selüloz Sakızı, Aroma, Trisodyum Fosfat, Karbomer, Sodyum Florür, Sodyum Sakarin, CI 77891, Sodyum Hidroksit, Polisorbat 80, CI 74260</p>

Tablo 3.1: Çalışmada Kullanılan Diş Macunları

3.5. MİNE ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI

Toplanan süt dişlerinin kuronları kök kısımlarından mikromotor ve piyasemene takılan bir separe (Saeshin® Strong 210 ve Acurata® frez) (Resim 3.3) yardımıyla ayrıldı.

Dişlerin üzerindeki yumuşak doku artıkları periodontal küret ve polisaj lastiği kullanılarak uzaklaştırıldı ve dişler akan su altında yıkandı.

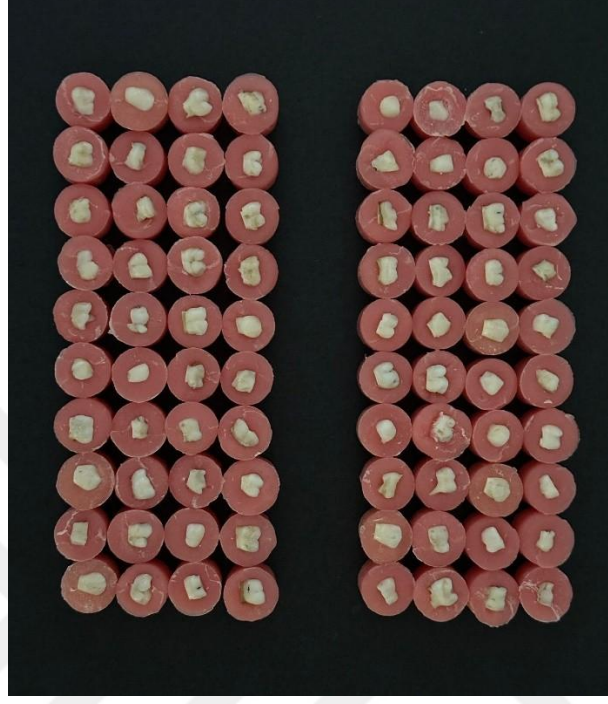


Resim 3.3: Çalışmada kullanılan mikromotor (Saeshin® Strong 210)

Dişlerin bukkal yüzeyleri üstte kalacak şekilde pembe akrilikle (Imicryl® SC Self Cure) (Resim 3.4) metal standart halkalara gömüldü.



Resim 3.4: Çalışmada kullanılan akrilik (Imicryl® SC Self Cure)



Resim 3.5: Zımparalanmış mine örnekleri

Mine örnekleri akriliğe gömülüp hazırlandıktan sonra 600-800-1200 grit silikon karbit zımparalar (Atlas® Brand English Abrasives, UK) (Resim 3.6) ile zımpara cihazında (Phoenix Beta Grinder/Polisher (Buehler®, Almanya)) (Resim 3.7) 90°'lik açıyla 600 rpm hızda döndürülerek zımparalama ve parlatma işlemi yapıldı. Mine yüzeylerinde 4x3 mm boyutlarda bir alan belirlenerek adeziv bant yapıştırılıp kurşun kalemle işaretlendi (Resim 3.8) ve işaretlenen alan dışında kalan yüzey şeffaf oje ile (Flormar® no: 301) (Resim 3.9) iki kat cilalandı.



Resim 3.6: Silikon Karbit Zımpara (Atlas Brand English Abrasives, UK)



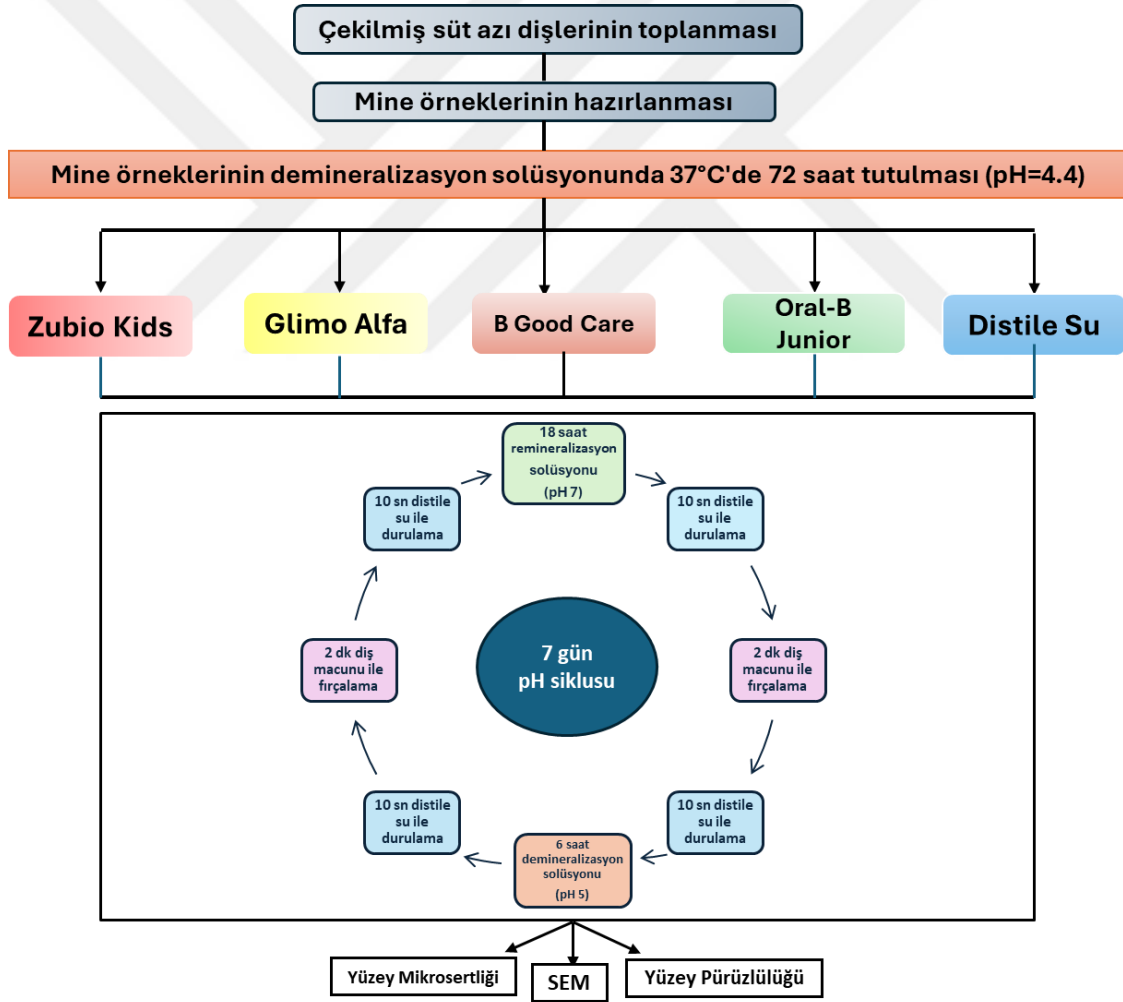
Resim 3.7: Phoenix Beta Grinder/Polisher Zımpara Cihazı (Buehler®, Almanya)



Resim 3.8: Çift kat cilalanmış mine örneği



Resim 3.9: Mine yüzeyinin cilalandığı şeffaf oje (Flormar® No: 301)



Şekil 3.1: Çalışma Akış Şeması

3.6. YÜZEY MİKROSERTLİĞİ VE YÜZEY PÜRÜZLÜLÜĞÜ ANALİZİ

Deneyin yüzey mikrosertliği ve yüzey pürüzlülüğü analizi için 40'ar adet mine örneği kullanıldı. 40 adet sağlam mine örneğinin başlangıç yüzey mikrosertliği analizi Vickers elmas uçlu mikrosertlik cihazı (Buehler, Lake Bluff, IL, Micromet 5114D USA) (Resim 3.10) ile yapıldı. Örnekler cihaz üzerindeki tablaya mine yüzeyleri yukarı bakacak şekilde yerleştirildi. Golfeshan ve ark. (2021) (207) çalışmasında olduğu gibi 15 saniye boyunca 50 gr kuvvet uygulanarak elmas uç girintisinin oluşturduğu çentiğin diyagonal uzunluğu cihaza bağlı mikroskop ile ölçüldü. Her bir mine yüzeyinin 3 farklı noktasından ölçüm yapıp ortalaması alınarak başlangıç yüzey mikrosertlik değerleri elde edildi.

40 adet sağlam mine örneğinin başlangıç yüzey pürüzlülüğü analizi kontakt profilometre cihazı (Mahr® Perthometer M1 Almanya) (Resim 3.11) ile mine örneğinin 3 ayrı noktasından ölçülerek gerçekleştirildi. Ölçümlerin ortalaması alınarak başlangıç yüzey pürüzlülüğü değerleri elde edildi.



Resim 3.10: Yüzey Mikrosertlik Cihazı (Buehler®, Lake Bluff, IL, Micromet 5114D USA)



Resim 3.11: Kontakt Profilometre Cihazı (Mahr® Perthometer M1 Almanya)
3.7. YAPAY ÇÜRÜK LEZYONLARININ OLUŞTURULMASI

Çalışmamızda mine örneklerinde yapay çürük oluşturmak için demineralizasyon solüsyonu kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan tüm solüsyonlar Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Laboratuvarı'nda deney öncesinde taze olarak hazırlandı. Her bir örnek yapay başlangıç lezyonu oluşturma amacıyla 72 saat süreyle 37°C'lik etüvde (Resim 3.12) ayrı kaplarda 8 ml solüsyon içerisinde bekletildi. Yapay çürük oluşturma amacıyla kullanılan demineralizasyon solüsyonu (Resim 3.13) 2,2 mM CaCl_2 , 2,2 mM NaH_2PO_4 , 0,05 M asetik asit ve 1 M KOH ile pH'ı 4,4 olacak şekilde ayarlandı.



Resim 3.12: Mine örneklerinin bekletildiği 37 °C'lik etüv



Resim 3.13: Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonları

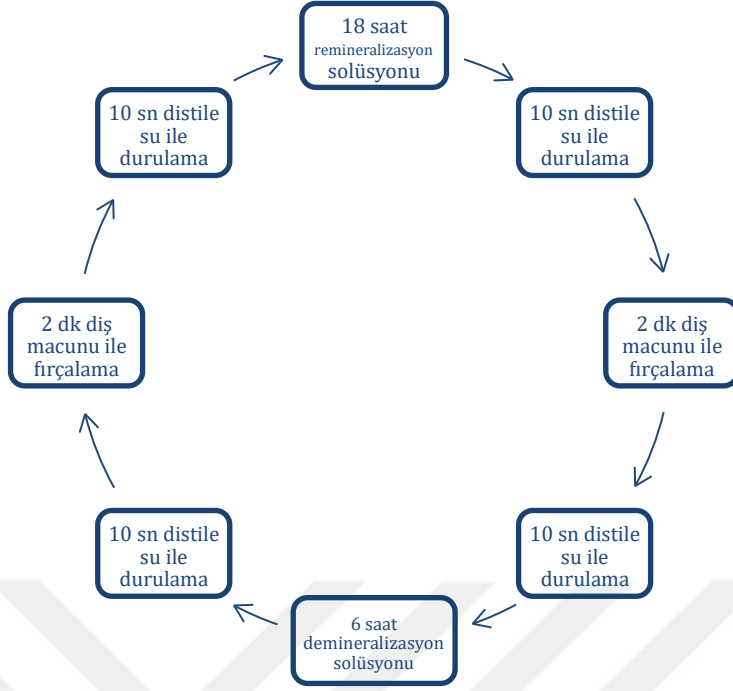
Yapay çürük lezyonu oluşturulmuş 40 mine örneği solüsyondan çıkarılıp distile su ile durulanıp kurutulduktan sonra Vickers elmas uçlu mikrosertlik cihazı ile (Buehler, Lake Bluff, IL, Micromet 5114D USA) yüzey mikrosertlik analizi yapıldı. 15 saniye boyunca 50 gr kuvvet uygulanarak her örneğin 3 farklı noktasından ölçülüp ortalamaları alınarak demineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değerleri elde edildi. Yapay çürük lezyonu oluşturulmuş 40 mine örneği solüsyondan çıkarılıp distile su ile durulanıp kurutulduktan sonra kontakt profilometre cihazı (Mahr Perthometer M1 Almanya) ile her yüzeyinin 3

ayrı noktasından ölçülüp ortalaması alınarak demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerleri elde edildi.

3.8. pH SİKLUSU VE DİŞ FIRÇALAMA PROSEDÜRLERİ

Çalışmamızın pH siklusu aşamasında kullanılan demineralizasyon solüsyonu; 1,5 mM CaCl_2 , 0,9 mM KH_2PO_4 , 50 mM asetik asit ile pH'ı 5,0 olacak şekilde ayarlandı.

Çalışmamızın pH siklusu aşamasında kullanılan remineralizasyon solüsyonu; 1,5 mM CaCl_2 , 0,9 mM KH_2PO_4 , 130 mM KCl ve 100 mM tris ile pH'ı 7,0 olacak şekilde ayarlandı. Demineralizasyon sonrası analizleri gerçekleştirilmiş mine örnekleri 7 gün pH siklusuna tabi tutuldu. Günde 6 saat pH'ı 5,0 olan demineralizasyon solüsyonunda ve ardından 18 saat pH'ı 7,0 olan remineralizasyon solüsyonunda bekletilen mine örnekleri 7 gün boyunca fırçalama düzeneğinde (Resim 3.22) Oral-B® Pro Battery Cars pilli çocuk diş fırçasıyla (Resim 3.14) günde iki defa 2 dakika çalışma gruplarındaki ajanlar ile fırçalandıktan sonra (Tablo 3.1) distile su ile durulanıp tekrar solüsyona daldırıldı. Güç kaybını önlemek amacıyla diş fırçasının pilleri her gün yenilendi ve her mine örneği için yeni bir fırça başlığı kullanıldı. Fırçalama işlemi başlamadan önce diş macunları her gün taze olarak Buzalaf ve ark. (208), Itthagarun ve ark. (209) ve Mehta ve ark. (210)'nın önerdiği gibi 1:3 oranında distile su ile seyreltildi ve homojen bir karışım elde etmek amacıyla 3 dakika süreyle tüp karıştırıcı (IKA MS1® Minishaker, Almanya) ile (Resim 3.20) karıştırıldı (Resim 3.21) (211).



Şekil 3.2: Çalışmada kullanılan günlük pH siklusu



Resim 3.14: Çalışmada kullanılan Oral-B® Pro Battery Cars pilli çocuk diş fırçası



Resim 3.15: Zubio® Kids Çocuk Diş Macunu ile fırçalanmış mine örnekleri (1. Grup)



Resim 3.16: Glimo® Alfa Çocuk Diş Macunu ile fırçalanmış mine örnekleri (2. Grup)



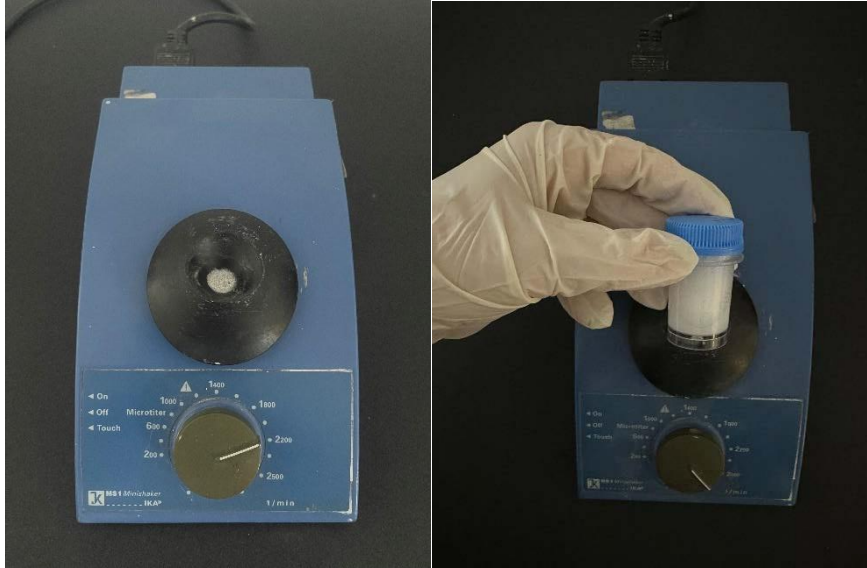
Resim 3.17: B-Good Care® Çocuk Diş Macunu ile fırçalanmış mine örnekleri (3. Grup)



Resim 3.18: Oral-B® Junior Çocuk Diş Macunu ile fırçalanmış mine örnekleri (4. Grup)



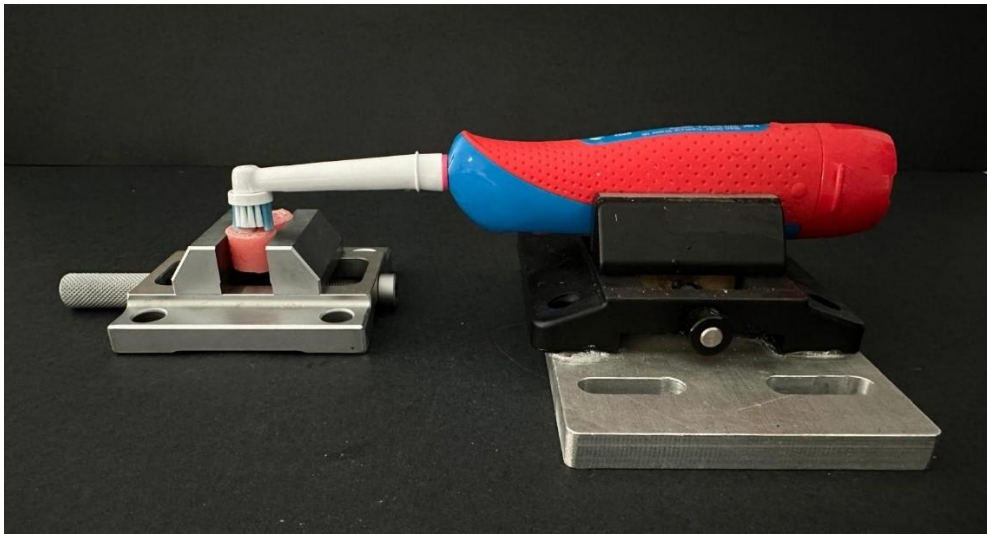
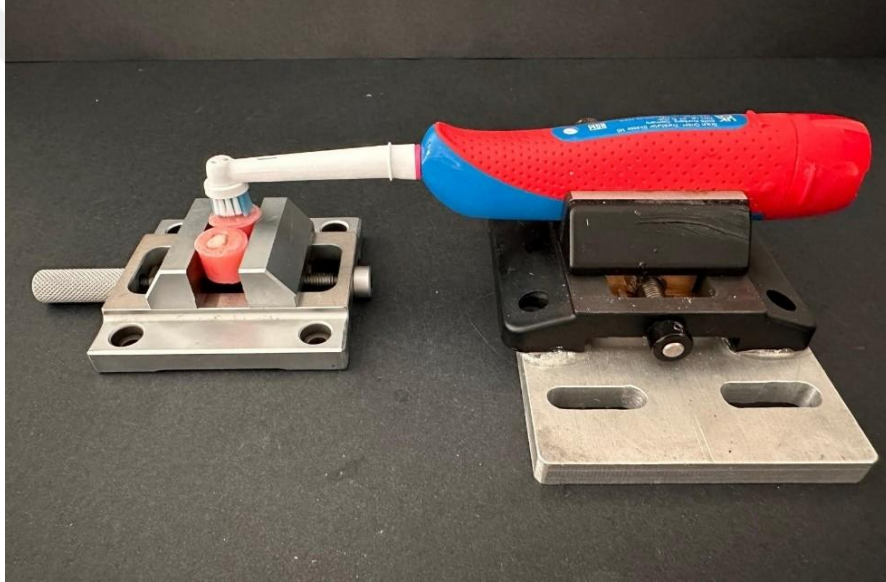
Resim 3.19: Distile su ile fırçalanmış mine örnekleri (Kontrol grubu)



Resim 3.20: Vorteks Tüp Karıştırıcı (IKA MS1 Minishaker, Almanya)



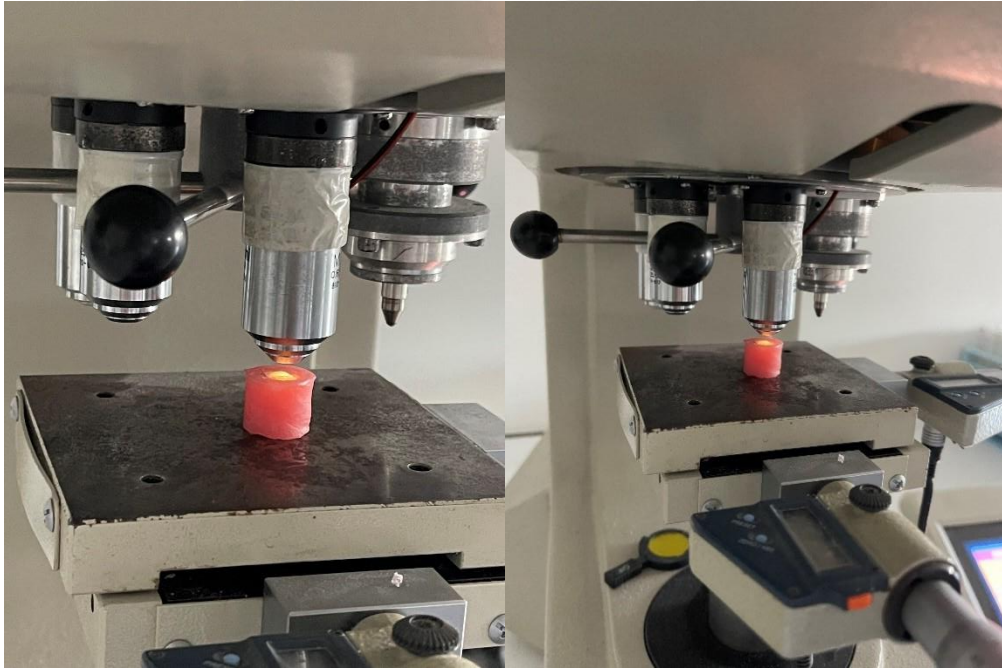
Resim 3.21: Distile su ile 1:3 oranında karıştırılmış macunlar ve distile su



Resim 3.22: Fırçalama Düzenegi

7 gün pH siklusuna tabi tutulan 40 adet mine örneği Vickers elmas uçlu mikrosertlik cihazında (Buehler, Lake Bluff, IL, Micromet 5114D USA) 15 saniye boyunca 50 gr kuvvet uygulanarak analiz edildi. Her örneğin 3 farklı noktasından girinti oluşturularak ölçümlerin ortalaması alındı ve remineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değerleri elde edildi (Resim 3.23).

7 gün pH siklusuna tabi tutulan 40 adet mine örneğinden kontakt profilometre cihazı (Mahr Perthometer M1 Almanya) ile her bir yüzeyin 3 ayrı noktasından ölçülüp değerlerin ortalaması alınarak remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerleri elde edildi. Başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası tüm analizler aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.



Resim 3.23: Yüzey mikrosertlik analizi yapılan mine örneği

3.9. TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOBU ANALİZİ

Çalışmanın SEM analizi Yıldız Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. 1 adet sağlam mine örneği, 1 adet demineralizasyon sonrası mine örneği ve 4 adet çalışma gruplarındaki diş macunlarının ve 1 adet negatif kontrol grubu olan

distile suyun uygulandığı pH siklusu sonrası mine örneği taramalı elektron mikroskopunda (Zeiss EVO® LS 10) (Resim 3.25) analiz edildi. Örnekler analiz öncesi iletken hale getirilmeleri için kaplama cihazında (Quorum® SC7640 Sputter Coater) (Resim 3.24) platin ile kaplandı. Her örnekten x500, x2500, x5000 ve x10000 büyütmelerde SEM görüntüleri alındı.



Resim 3.24: SEM analizi öncesi mine örneklerinin platin ile kaplandığı cihaz (Quorum® SC7640 Sputter Coater)



Resim 3.25: Çalışmada kullanılan SEM cihazı (Zeiss EVO® LS 10)

3.10. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25,0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, IQR, min-max değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler; iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler; iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız T Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken ANOVA Testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testinden faydalanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. YÜZEY MİKROSERTLİK ANALİZİ BULGULARI

Analiz sonucu elde edilen mikrosertlik değerleri grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 4.1).

Tüm gruplarda demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası mikrosertlik değerleri başlangıca göre anlamlı seviyede azalırken fırçalama sonrasında demineralizasyon sonrasına göre anlamlı bir artış göstermiştir (Tablo 4.2) (Şekil 4.1 ve 4.2).

Grupların başlangıç mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p:0,531$). Demineralizasyon sonrası mikrosertlik değeri Zubio Kids ($272,04\pm 2,78$) ve B-Good Care ($272,83\pm 2,14$) gruplarında, distile su ($266,77\pm 2,41$) ve Oral-B Junior ($266,46\pm 4,27$) gruplarına göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Fırçalama sonrası mikrosertlik değeri distile su ($276,85\pm 2,73$) grubunda OralB Junior ($321,84\pm 2,28$), Glimo Alfa ($302,65\pm 4,98$), Zubio Kids ($284,16\pm 4,01$), B-Good Care ($301,7\pm 5,91$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşüktür ($p<0,001$). Oral-B Junior grubunda fırçalama sonrası mikrosertlik değeri Glimo Alfa, Zubio Kids, B-Good Care gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksektir ($p<0,001$). Zubio Kids grubunda fırçalama sonrası mikrosertlik değeri Glimo Alfa, B-Good Care gruplarına göre anlamlı seviyede daha düşüktür ($p<0,001$). Glimo Alfa ve B-Good Care gruplarının fırçalama sonrası mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.1: Gruplara göre ortalama başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey mikrosertlik değerleri

Mikrosertlik	Başlangıç	Demineralizasyon sonrası	Fırçalama sonrası	p ¹
Distile su	347,58±3,95	266,77±2,41	276,85±2,73	<0,001
Oral-B Junior	347,88±2,33	266,46±4,27	321,84±2,28	<0,001
Glimo Alfa	348,41±3,87	270,00±3,23	302,65±4,98	<0,001
Zubio Kids	349,92±2,28	272,04±2,78	284,16±4,01	<0,001
B-Good Care	347,61±2,43	272,83±2,14	301,7±5,91	<0,001
p ²	0,531	<0,001	<0,001	

¹Tekrarlayan ölçümler analizi ²ANOVA

Tablo 4.2: Tüm grupların başlangıç-demineralizasyon sonrası, başlangıç - fırçalama sonrası ve demineralizasyon sonrası - fırçalama sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin ikili karşılaştırması

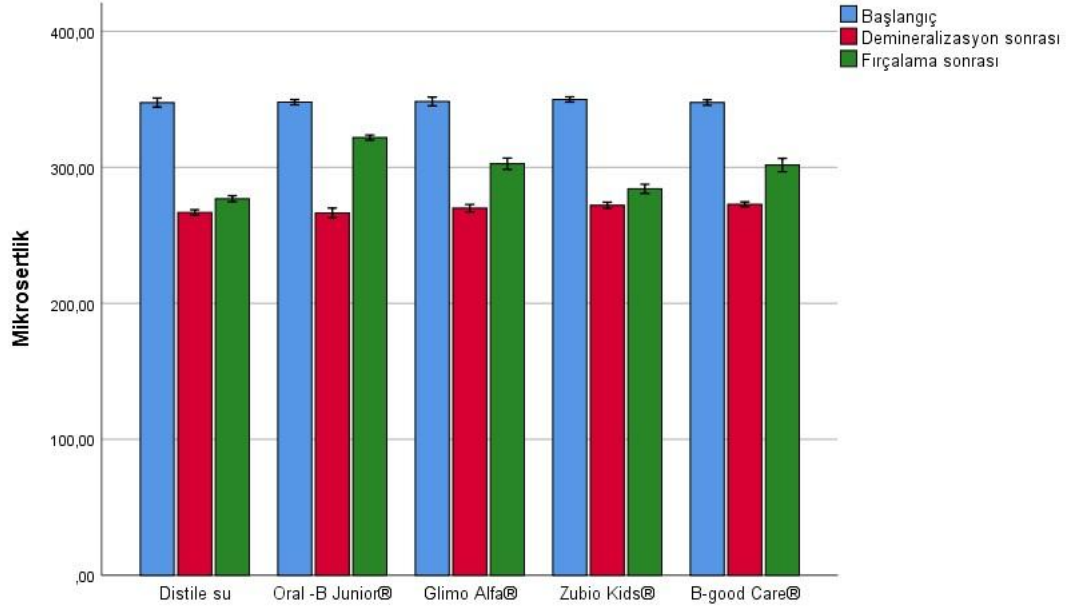
Mikrosertlik	Distile su	Oral-B	Glimo Alfa	Zubio Kids	B-Good C.
Başlangıç - Demineralizasyon sonrası	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Başlangıç - Fırçalama sonrası	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Demineralizasyon sonrası - Fırçalama sonrası	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Paired-Samples T Test

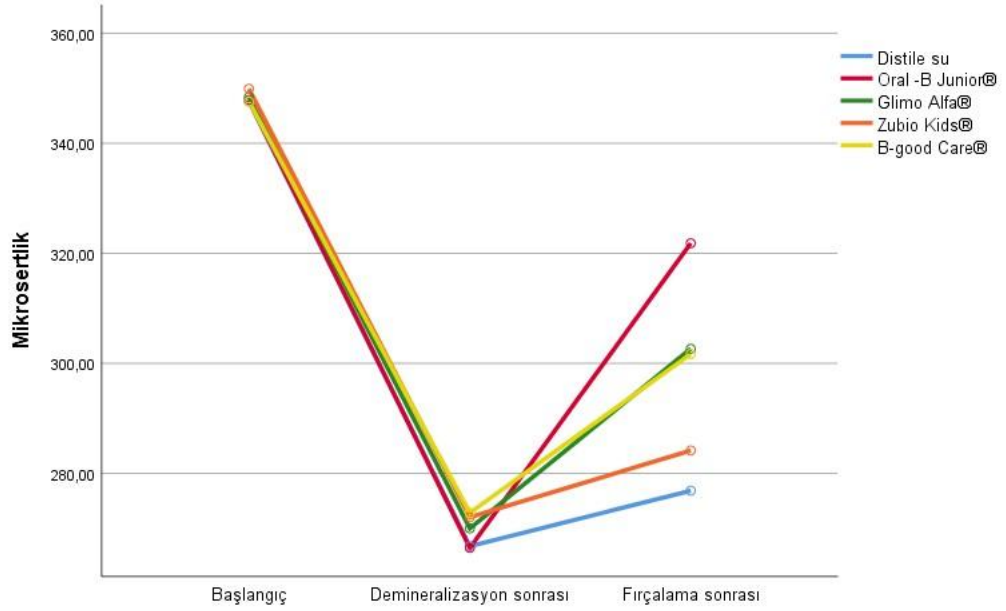
Tablo 4.3: Tüm grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey mikrosertlik değerlerinin ikili karşılaştırması

Mikrosertlik	Başlangıç	Demineralizasyon sonrası	Fırçalama sonrası
Distile su / Oral -B Junior	1,000	1,000	<0,001
Distile su / Glimo Alfa	0,982	0,238	<0,001
Distile su / Zubio Kids	0,555	0,012	0,011
Distile su / B-Good Care	1,000	0,003	<0,001
Oral-B J. / Glimo Alfa	0,997	0,164	<0,001
Oral-B J. / Zubio Kids	0,678	0,007	<0,001
Oral-B J. / B-Good Care	1,000	0,002	<0,001
Glimo Alfa / Zubio Kids	0,862	0,671	<0,001
Glimo Alfa/ B-Good Care	0,985	0,361	0,991
Zubio Kids / B-Good Care	0,569	0,985	<0,001

Tukey's Multiple Comparison Test



Şekil 4.1: Grupların Mikrosertlik Değişimi Sütun Grafiği



Şekil 4.2: Grupların Mikrosertlik Değişimi Çizgi Grafiği

4.2. YÜZEY PÜRÜZLÜLÜĞÜ ANALİZİ BULGULARI

Analiz sonucu elde edilen yüzey pürüzlülüğü değerleri grup içinde ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında başlangıç ve demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,382$ $p:0,251$) (Tablo 4.4). Oral-B Junior, Glimo Alfa, Zubio Kids, B-Good Care gruplarında yüzey pürüzlülüğü değeri demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası başlangıca göre anlamlı bir artış gösterirken ($p<0,001$), fırçalama sonrasında ise demineralizasyon sonrasına göre anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p<0,001$). Distile su grubunda demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değeri başlangıca göre artış gösterirken ($p<0,001$) demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası değerleri arasında anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür ($p:0,213$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.3 ve 4.4).

Fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değeri Oral-B Junior grubunda ($0,178\pm0,006$); distile su ($0,226\pm0,013$), Glimo Alfa ($0,210\pm0,017$), Zubio Kids ($0,212\pm0,010$), B-Good Care ($0,198\pm0,004$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.4: Gruplara göre ortalama başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değerleri

Yüzey pürüzlülüğü	Başlangıç	Demineralizasyon sonrası	Fırçalama sonrası	p^1
Distile su	$0,061\pm0,007$	$0,219\pm0,012$	$0,226\pm0,013$	<0,001
Oral-B Junior	$0,062\pm0,009$	$0,230\pm0,013$	$0,178\pm0,006$	<0,001
Glimo Alfa	$0,063\pm0,008$	$0,225\pm0,009$	$0,210\pm0,017$	<0,001
Zubio Kids	$0,081\pm0,049$	$0,230\pm0,015$	$0,212\pm0,010$	<0,001
B-Good Care	$0,062\pm0,009$	$0,230\pm0,009$	$0,198\pm0,004$	<0,001
p^2	0,382	0,251	<0,001	

Tablo 4.5: Tüm grupların başlangıç - demineralizasyon sonrası, başlangıç - fırçalama sonrası ve demineralizasyon sonrası - fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değerlerinin ikili karşılaştırması

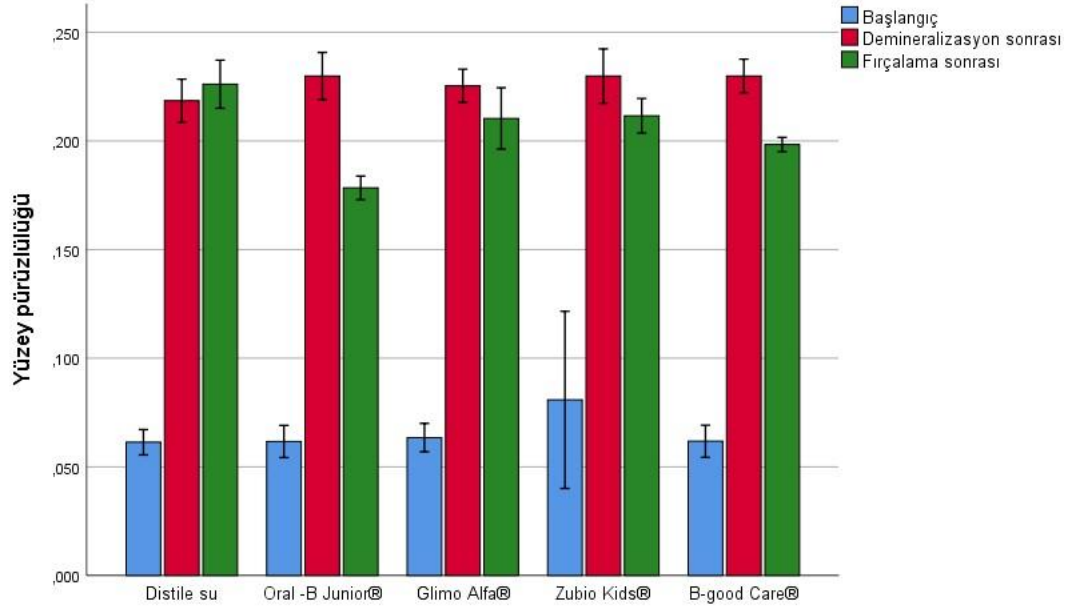
Yüzey pürüzlülüğü	Distile su	Oral -B	Glimo Alfa	Zubio Kids	B-Good C
Başlangıç - Demineralizasyon sonrası	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Başlangıç - Fırçalama sonrası	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Demineralizasyon sonrası - Fırçalama sonrası	0,213	<0,001	0,006	0,001	<0,001

Paired-Samples T Test

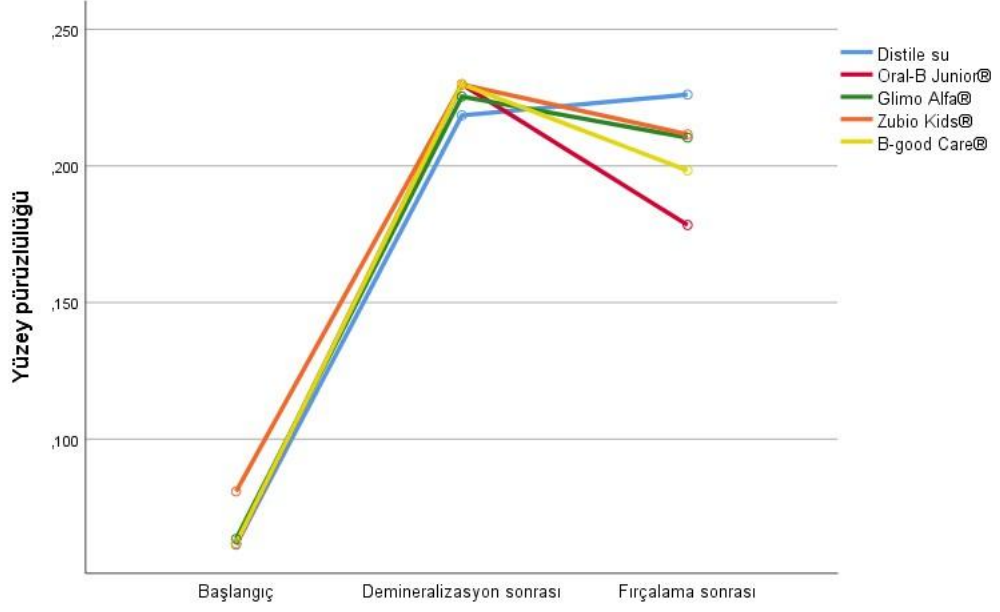
Tablo 4.6: Tüm grupların başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değerlerinin ikili karşılaştırması

Yüzey pürüzlülüğü	Başlangıç	Demineralizasyon sonrası	Fırçalama sonrası
Distile su / Oral -B Junior	1,000	0,326	<0,001
Distile su / Glimo Alfa	1,000	0,773	0,052
Distile su / Zubio Kids	0,449	0,330	0,085
Distile su / B-Good Care	1,000	0,326	<0,001
Oral -B J. / Glimo Alfa	1,000	0,940	<0,001
Oral -B J. / Zubio Kids	0,466	1,000	<0,001
Oral -B J. / B-Good Care	1,000	1,000	0,008
Glimo Alfa/ Zubio Kids	0,562	0,942	0,999
Glimo Alfa / B-Good Care	1,000	0,940	0,212

Tukey's Multiple Comparison Test



Şekil 4.3: Grupların Yüzey Pürüzlülüğü Değişimi Sütun Grafiği



Şekil 4.4: Grupların Yüzey Pürüzlülüğü Değişimi Çizgi Grafiği

Demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası mikrosertlik geri kazanımı ve yüzey pürüzlülüğü değerlerindeki değişim yüzdeleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 4.7). Distile su ve Zubio Kids gruplarının fırçalama sonrası mikrosertlik değerinin demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerine göre artış yüzdesi Oral-B Junior, Glimo Alfa ve B-Good Care gruplarına göre anlamlı seviyede daha düşüktür ve distile su ve Zubio Kids gruplarının mikrosertlik geri kazanım yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Oral-B Junior grubunun mikrosertlik geri kazanım yüzdesi Glimo Alfa ve B-Good Care gruplarına göre anlamlı seviyede daha yüksektir. Glimo Alfa ve B-Good Care gruplarının mikrosertlik geri kazanım yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Distile su grubunun fırçalama sonrası yüzey pürüzlülüğü değerinde demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülürken diğer gruplarda anlamlı seviyede azalma görülmüştür. Oral-B Junior grubunun yüzey pürüzlülüğündeki azalma yüzdesi Glimo Alfa, Zubio Kids ve B-Good Care gruplarına göre anlamlı seviyede daha fazladır. Glimo Alfa, Zubio Kids ve B-Good Care gruplarının yüzey pürüzlülüğü azalma yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 4.8).

Tablo 4.7: Grupların Yüzey Pürüzlülüğü Değişim Yüzdeleri ve Mikrosertlik Geri Kazanım Yüzdeleri

	Yüzey pürüzlülüğü	Mikrosertlik
Distile su	3,7±7,39	3,78±1,3
Oral -B Junior	-22,15±5,97	20,81±1,84
Glimo Alfa	-6,78±5	12,09±1,06
Zubio Kids	-7,73±3,59	4,47±1,9
B-Good Care	-13,53±2,28	10,58±2,06

Tablo 4.8: Yüzey Pürüzlülüğü Değişim ve Mikrosertlik Geri Kazanım Yüzdelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Yüzey pürüzlülüğü	Mikrosertlik
Distile su / Oral -B Junior	<0,001	<0,001
Distile su / Glimo Alfa	0,002	<0,001
Distile su / Zubio Kids	0,001	0,925
Distile su / B-Good Care	<0,001	<0,001
Oral-B Junior/ Glimo Alfa	<0,001	<0,001
Oral-B Junior/ Zubio Kids	<0,001	<0,001
Oral-B Junior/ B-Good C.	0,016	<0,001

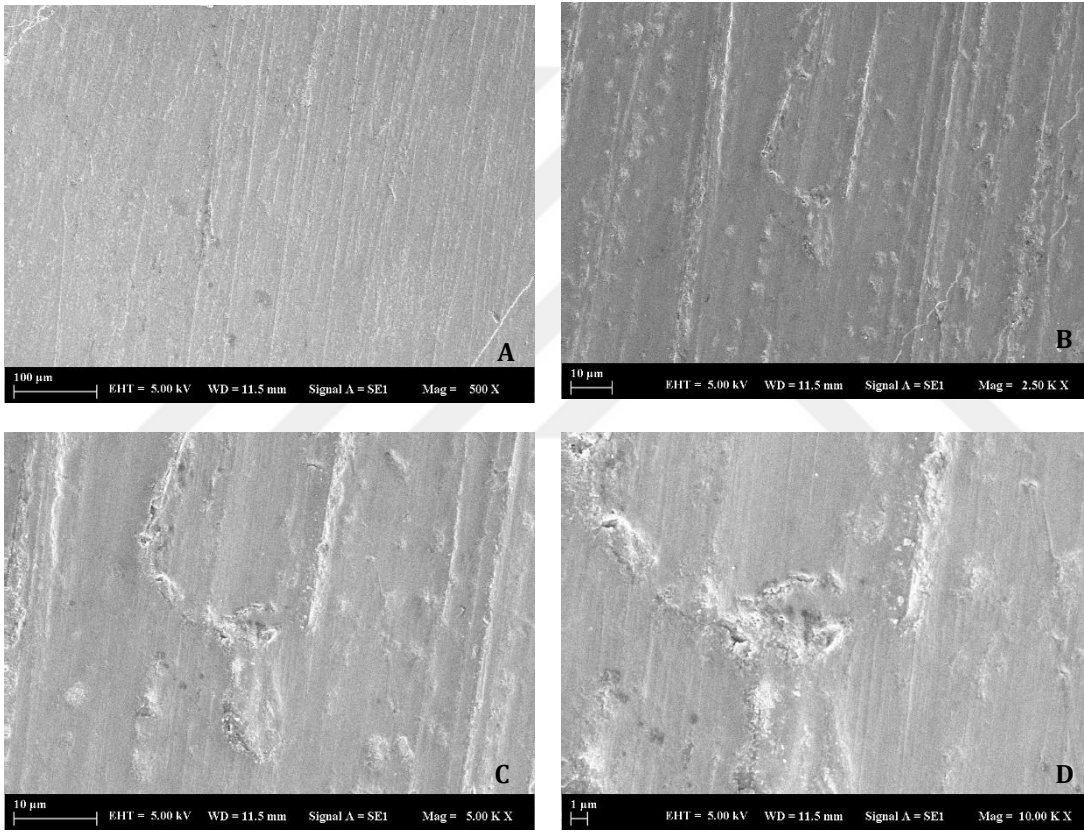
Glimo Alfa / Zubio Kids	0,996	<0,001
Glimo Alfa/ B-Good Care	0,090	0,389
Zubio Kids / B-Good Care	0,188	<0,001

ANOVA / Tukey's Multiple Comparison Test

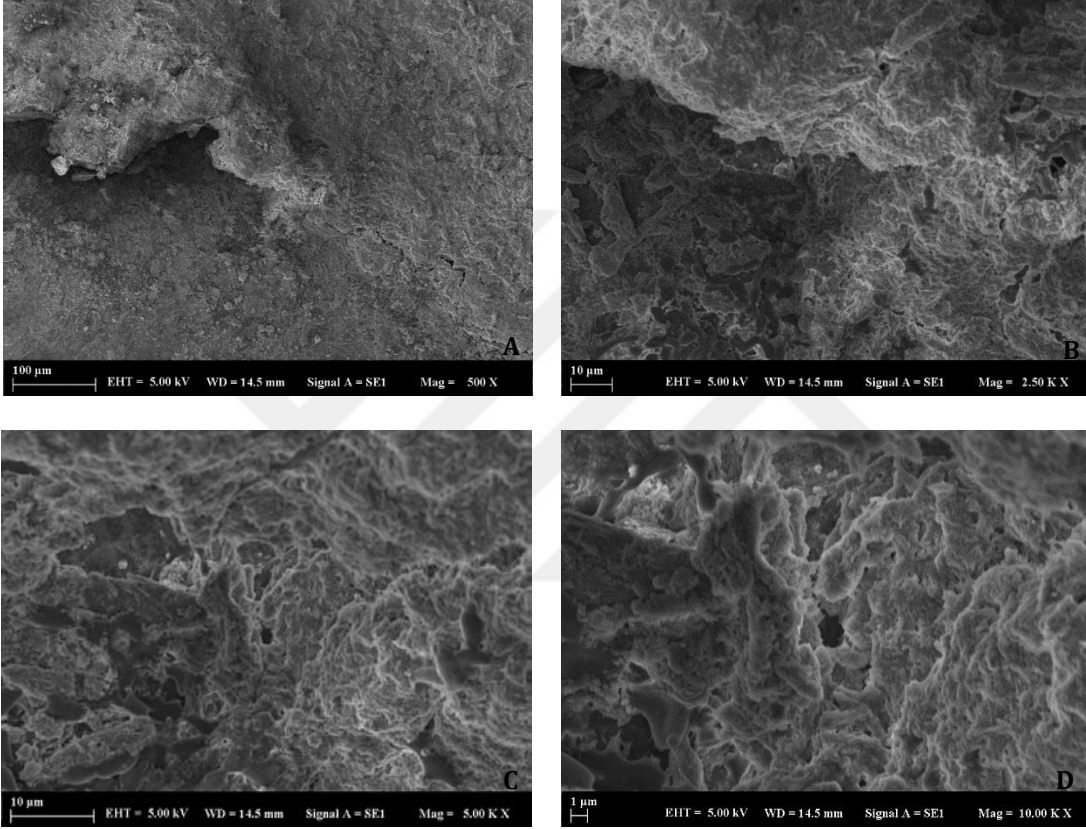
4.3. TARAMALI ELEKTRON MİKROSKOBU ANALİZİ BULGULARI

Çalışmamızda remineralizasyon etkinliği değerlendirilecek olan diş macunlarının minenin topografik yapısı üzerindeki etkisinin anlaşılması için her çalışma grubundan rastgele seçilen bir mine örneğinin x500, x2500, x5000 ve x10000 büyütmelemlerde SEM görüntüleri alınmıştır. Başlangıç mine görüntülerinde sağlam ve pürüzsüz bir mine yüzeyi gözlemlenmiştir (Resim 4.1). Demineralizasyon sonrası mine örneğinin SEM analizinde lezyonlu mine belirgin şekilde düzensiz ve pürüzlü bir yüzey görünümündedir. Mine prizmalarındaki bozulmalar tüm yüzeyde homojen olmayıp bazı bölgelerde daha geniş çukurcuklar bulunmaktadır (Resim 4.2). Yapay çürük oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca pH siklusuna maruz bırakılıp, Zubio Kids hidroksiapatitli çocuk diş macunu ile fırçalanmış mine yüzeyinde demineralizasyon sonrası oluşan porözitelerin kapanmadığı ve homojen olmayan çökelti görülümüştür (Resim 4.3). Yapay çürük oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca pH siklusuna maruz bırakılıp, Glimo Alfa propolisli çocuk diş macunu ile fırçalanmış örnekte yüzeyin farklı bölgelerinde homojen olmayan birikintiler olduğu gözlenmiştir. Tüm mine yüzeyi örtülenmemiştir (Resim 4.4). Yapay çürük oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca pH siklusuna maruz bırakılıp, B-Good Care teobrominli çocuk diş macunu ile fırçalanmış örnekte florürlü diş macunu grubuna benzer şekilde yüzeyin iyi örtüldüğü görülmüştür. Yine yüzeydeki kalsifiye çöküntüler florür grubu mine örneğinin yüzeyine benzer şekildedir. Bu grupta yüzeyde görüntülenen tortuların, remineralizasyon solüsyonunun etkisiyle kalsiyum ve fosfat iyonlarının yeniden çökmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (Resim 4.5). Yapay çürük oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca pH siklusuna maruz bırakılıp, Oral-B Junior 1450 ppm florürlü çocuk diş macunu ile fırçalanmış örnekte porözitelerin tamamen tıkanıldığı

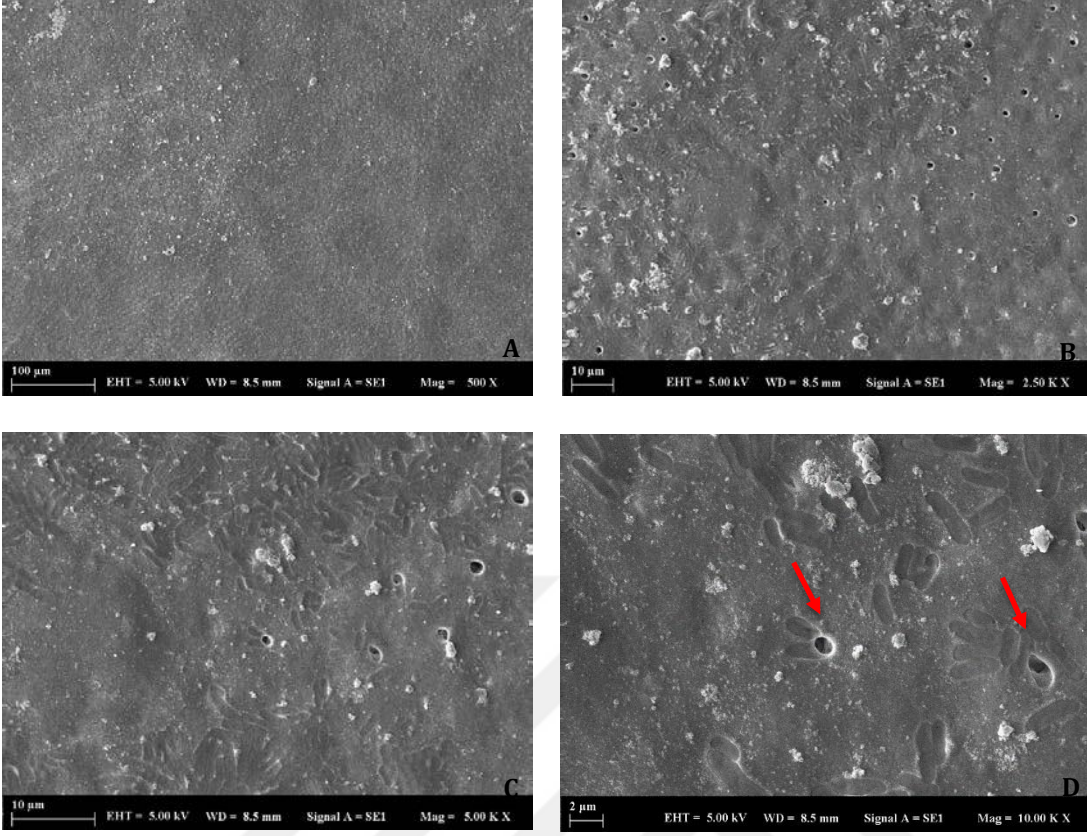
neredeysi sağlam mine görüntüsüne yakın bir görüntü izlenmiştir. Mine yüzeyinde izlenen farklı boyutlardaki tortu şeklinde küresel oluşumların kalsiyum florürden oluştuğu dşnlmektedir (Resim 4.6). Negatif kontrol grubu olan distile su ile fırçalanana mine rneği homojen olmayan bulutsu bir yüzey sergilemiştir (Resim 4.7).



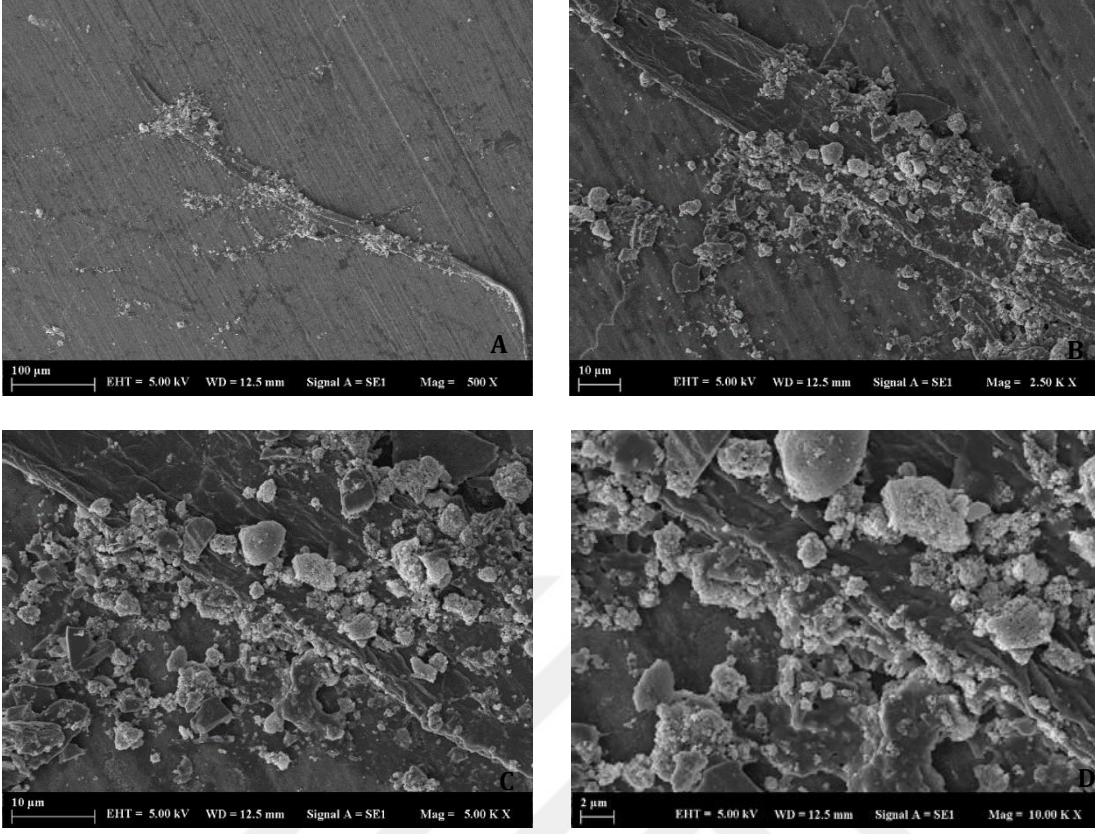
Resim 4.1: Sağlam mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü



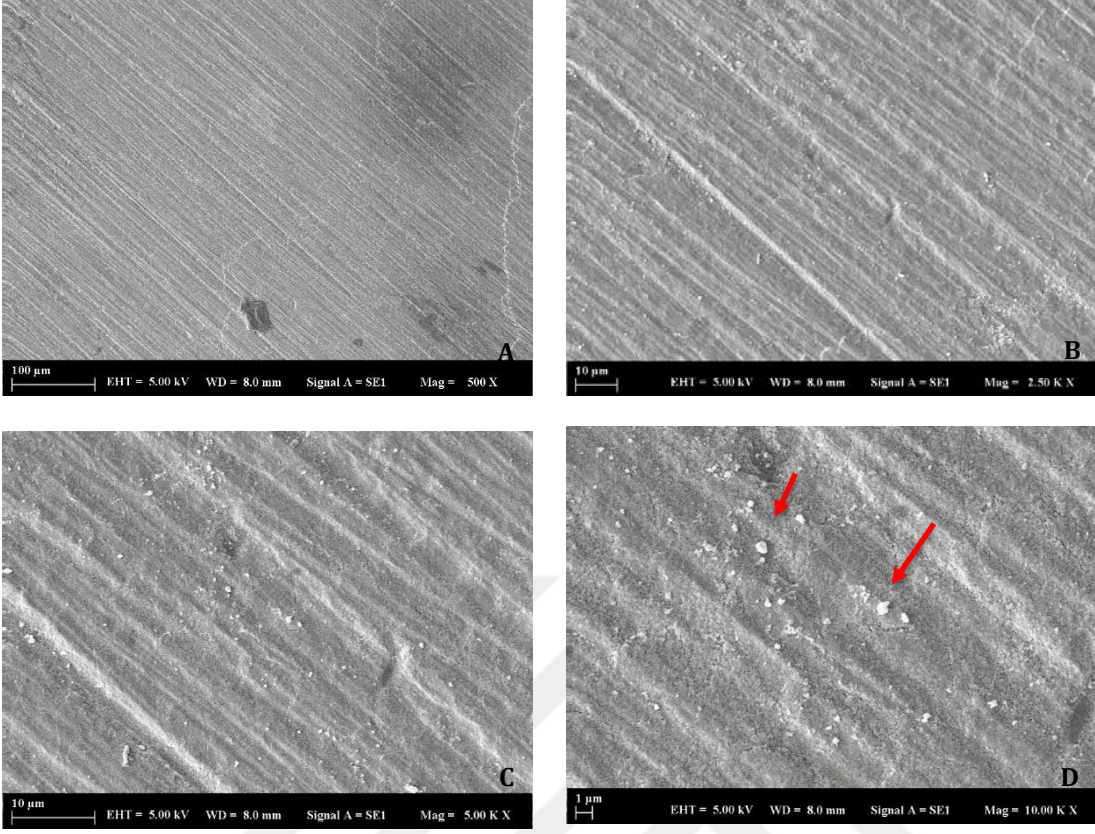
Resim 4.2: Demineralize mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü



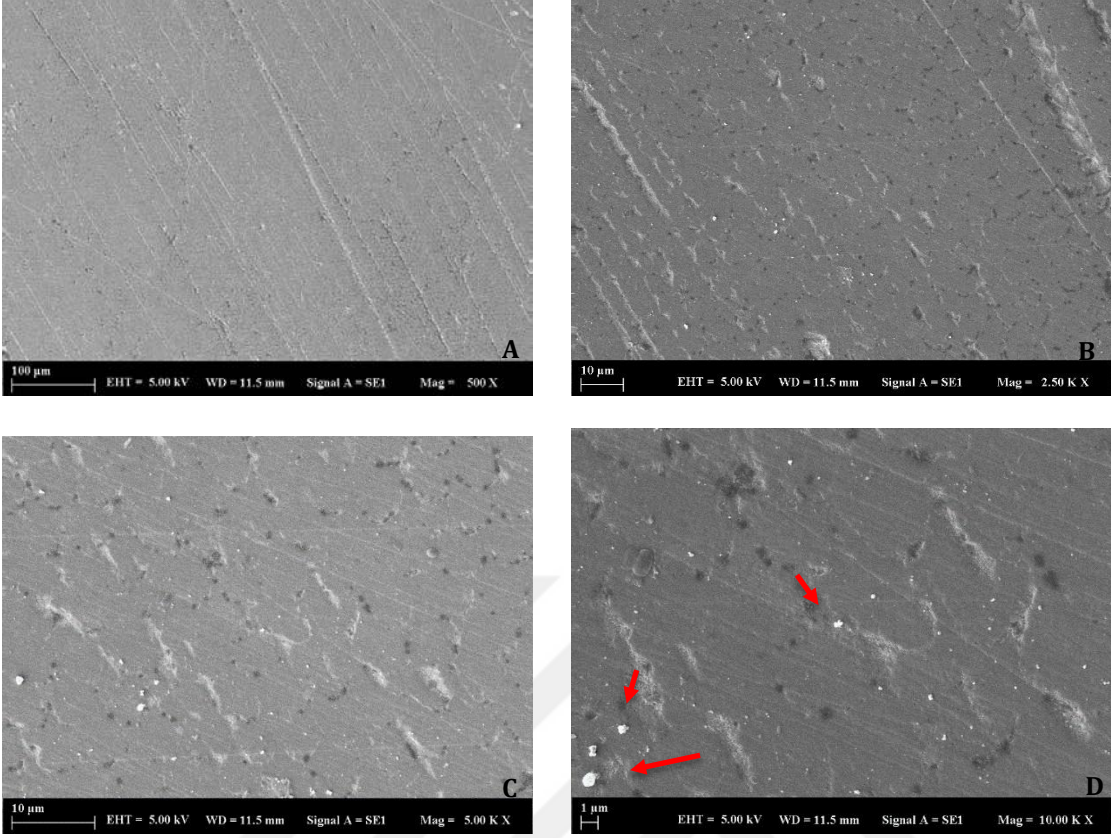
Resim 4.3: Zubio® Kids fırçalanan mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü



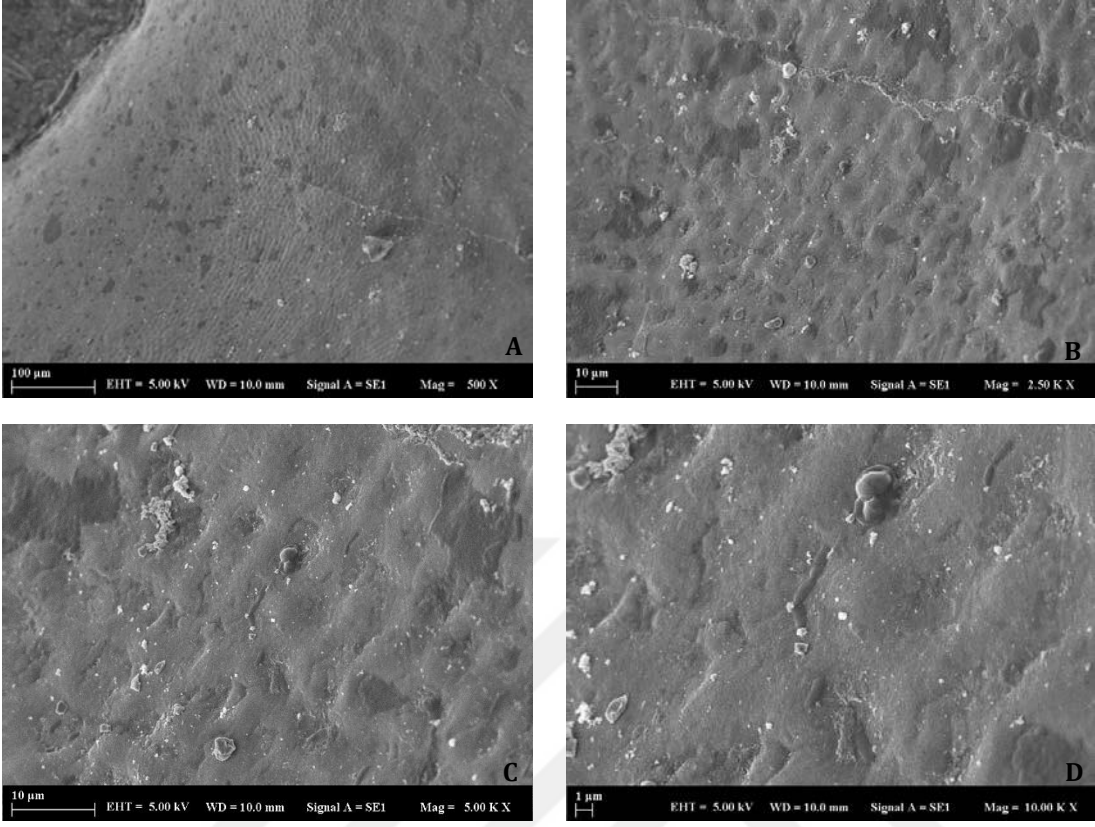
Resim 4.4: Glimo® Alfa fırçalanmış mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü



Resim 4.5: B-Good Care® ile fırçalanmış mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C), x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü



Resim 4.6: Oral-B® Junior ile fırçalanan mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü



Resim 4.7: Distile su ile fırçalanan mine yüzeyinin x500 (A), x2500 (B), x5000 (C) ve x10000 (D) büyütmedeki SEM görüntüsü

5. TARTIŞMA

Diş minesini, ağız içerisindeki pH değişiklikleri sebebiyle sürekli olarak demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine maruz kalmaktadır. Mikrobiyal dental plak içerisindeki karyojenik mikroorganizmaların; diyet yoluyla alınan karbonhidratları fermente etmesi ile ortaya çıkan asitlerin etkisiyle ağız içi pH değerinin kritik seviye olan 5,5'un altına inmesi sonucu diş sert dokularında meydana gelen mineral kaybı demineralizasyon olarak adlandırılmaktadır (212). pH tekrar 7'ye ulaştığında, çözünen minerallerin demineralize bölgelerde yeniden çökmesi remineralizasyon olarak adlandırılmaktadır.

Demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü dinamik bir süreç olup aralarında bir denge bulunmaktadır (3). Başlangıç çürük lezyonları demineralizasyonun ilk klinik bulgusudur ve son yıllarda koruyucu diş hekimliği uygulamaları özellikle çocuklarda başlangıç çürük lezyonlarının artmasıyla önem kazanmıştır. Remineralizasyon ajanı olarak altın standart kabul edilen florür ideal dozlarda ve koşullarda uygulanmadığında toksik etki göstererek dental florozise, sindirim bozukluklarına ve benzer yan etkilere sebep olabilmektedir (8,9). Ağız hijyeni ürünleri florür toksisitesinin ana kaynağı olmaktadır. Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği diş macunu yutulmasının flor toksisitesi için ana kaynak olduğunu, ardından bu sırayı florürlü gargaraların ve takviyelerin (sırasıyla %68, %17 ve %15) takip ettiğini bildirmektedir. Bildirilen vakaların %80'inden fazlasını 6 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır. Bu yaşta, çocukların yutma refleksi hala gelişmektedir ve aromalı diş macunları istemsiz yutmaya sebep olabilmektedir. Yüksek florürlü diş macunlarının yanlış kullanımı da dental florozis riskini arttırmaktadır (213). Bu duruma paralel olarak başlangıç çürük lezyonlarının remineralize olabilmesi için florür ve florüre alternatif olarak kullanılacak ajanların etkinliği üzerine çalışmalar da artmıştır (8).

Biyoyumlu, biyomimetik ve biyoaktif bir madde olan nanohidroksiapatit nanoteknolojideki gelişmeler ile ortaya çıkmıştır. Nanohidroksiapatit ajanının yapay çürük lezyonları üzerinde remineralize edici bir etkiye sahip olduğu ve yeni bir mine tabakası oluşturduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (117). O zamandan beri,

nanohidroksiapatitin çürük önleme ve remineralizasyondaki etkisini değerlendirmek için çeşitli *in vitro* ve klinik araştırmalar gerçekleştirilmiştir (10). Hidroksiapatit içeren diş macununun okul çağındaki çocuklardaki çürük önleme etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, 3 yıllık takip sonucunda hidroksiapatitli diş macunu grubundaki DMFT sonuçlarının, hidroksiapatit içermeyen diş macunu grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu ve çürük düzeyinde %56 oranında bir azalma meydana geldiği bildirilmiştir (214). Bir çalışma, nanohidroksiapatit ve florürün birlikte kullanılmasının sinerjik bir etkiye sahip olduğunu ve bir arada kullanımının daha yüksek remineralizasyon sağladığını bildirmiştir (215). Koçyiğit ve ark. (2020) yapay çürük oluşturdukları süt dişi minesi örnekleri üzerinde yedi günlük pH siklusu süresince uygulanan 1000 ppm NaF (Colgate® Optic White), %1 nanohidroksiapatit+1000 ppm NaF (Ultradex® Recalcifying and Whitening Periproducts) ve %1 nanohidroksiapatit (ApaCare® Kids) içeren diş macunlarının remineralizasyon potansiyelini değerlendirdikleri çalışmalarında mikro-BT ve SEM analizi ile elde ettikleri bulgulara dayanarak, nanohidroksiapatitin remineralizasyon mekanizmasının demineralize yüzeyde apatit birikimi ile yüksek mineral yoğunluklu bir tabaka oluşturmak ve bu mineral birikimini kullanıp minenin kristal yapısını onarmak olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu tabakanın asit ataklarına karşı mineral rezervuarı görevi görebileceği ve demineralizasyonu engelleyebileceğinin düşünüldüğü bildirilmiştir. Çalışmadaki SEM görüntülerinde, demineralizasyon sonrası oluşan mikroporözite alanlarının tamamen apatit tabakasıyla kaplandığı ve nanohidroksiapatit grubunun yüzey görüntülerinde mineral çökelmelerinin daha geniş ve belirgin seviyede olduğu gözlenmiştir. Hidroksiapatit yutmanın herhangi bir zararı olmadığından, özellikle 6 ay-2 yaş arasındaki çocuklarda etkili önleme için güvenle kullanılmasının önerilebileceği belirtilmiştir (216). Diş hekimliğinde nanohidroksiapatit kullanımının yaygınlaşması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (217). Bu durumlar göz önünde bulundurularak çalışmamızda yeni geliştirilmiş Zubio Kids® hidroksiapatit içeren çocuk diş macunu, remineralizasyon etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla çalışma grubu olarak seçilmiştir. Üretici firmadan macun

içeriğindeki hidroksiapatit konsantrasyonunun %1 ve hidroksiapatit parçacık büyüklüğünün 19-20 mikrometre olduğu öğrenilmiştir.

Propolis, farklı bitki ve ağaç özütlerinden elde edilen arılar tarafından kovanların yapımında ve korunmasında kullanılan çok işlevli reçine içerikli bir maddedir (135). Gargoruri ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada propolisle zenginleştirilmiş ksilitol sakızının dentin mikrosertliğini artırarak remineralizasyonunda etkili bir role sahip olduğunu belirtmişlerdir (218). Ali ve ark. (2020) yapay çürük oluşturulmuş insan dışında propolisin remineralizasyon potansiyelini değerlendirdiği çalışmada propolisin kontrol grubu olan yapay tükürüğe göre mikrosertliği daha fazla arttırdığını ve bir remineralizasyon potansiyeli olduğunu bildirmiştir (219). Hajiahmadi ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada *S. Mutans* ve *Lactobacillus*'a karşı propolis ve aloe vera jelinin; florür ve ksilitol içeren jellerden daha fazla antimikrobiyal etki gösterdiğini, CPP-ACP jelinin ise antimikrobiyal etkinlik göstermediğini bildirmişlerdir (220). Zaleh ve ark. (2022)'nin nano propolis ve kurkumin bazlı fotodinamik tedavinin beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonuna sinerjik etkilerini araştırdıkları çalışmada yapılan SEM ve mikrosertlik analizlerinde iki grubun bir arada kullanımının daha kısa sürede daha fazla mine remineralizasyonu sağladığı belirtilmiştir (221). Ghafari ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada propolisin *S. Mutans* biyofilmlerini ortadan kaldırmada ve beyaz nokta lezyonlarının remineralizasyonunda kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (222). Ghafari ve ark. (2023) çalışması Ikeno ve ark. (1991)(143) çalışmasının bulgularını destekler niteliktedir. Glamaria ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada propolisin diş minesinin mikrosertliğini arttırdığını bildirmişlerdir (223). Anani ve ark. (2021), doğal propolis, hesperidin ve sentetik gümüş diamin florür (GDF) ajanlarının insan azı dişlerindeki derin dentin çürüğü üzerindeki remineralizasyon ve antibakteriyel etkilerini araştırdıkları çalışmada; GDF ile karşılaştırıldığında, propolis ve hesperidin ajanlarının çürük diş dokusunun remineralizasyonu ve çürük ilerlemesinin durdurulması konusunda umut verici etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir (135).

Propolis içeren diş macunları ile literatürde sınırlı sayıda remineralizasyon çalışması bulunduğundan çalışmamızda Glimo Alfa® propolisli çocuk diş macunu çalışma grubu olarak tercih edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda teobrominin diş minesindeki hidroksiapatit kristallerinin boyutunu arttırarak diş minesinin mikrosertliğini arttırdığı ve florürle karşılaştırılabilir bir remineralizasyon etkisine sahip olduğu bildirilmiştir (11). Nakamoto ve ark. (2016) teobromin ve florürü, mine yüzeyi mikrosertliği ile ilişkili olan apatit kristal boyutunu arttırabilen ajanlar olarak bildirmiştir (127). Başka bir çalışmada dişler üzerinde teobromin ajanının florürden 142 kat daha az konsantrasyonda iki kat daha fazla antikaryojenik etki gösterdiği bildirilmiştir (128). Bir çalışmada %1'lik sitrik aside maruz bırakılarak demineralize edilen minenin teobromin jeli uygulanmasıyla yüzey mikrosertliğinin arttığı bildirilmiştir (129). Duraisamy ve ark. (2017) teobromin ile CPPACPF'nin remineralizasyon etkilerini karşılaştırdığı çalışmada 200 mg/l teobrominin;

CPP-ACPF'den daha yüksek bir remineralizasyon kapasitesine sahip olduğunu, teobrominin çürük önleyici ajan olarak dental ürünlere eklenebileceğini bildirmişlerdir (122). Sadeghpour (2012) yaptığı çalışmada yapay tükürük ve yapay tükürükle birlikte teobromin uygulanan insan dişi minesi mikrosertliğini karşılaştırmış ve teobrominin yeni mine oluşumunu uyardığını bildirmiştir. Teobrominin; tükürükteki kalsiyum ve fosforun 2 µ büyüklüğünde bir kristal olarak bir araya gelmesini sağladığını, bunun da normal şartlarda dişleri oluşturan nanohidroksiapatit kristalinin 4 katı bir büyüklük olduğunu bildirmiştir (128). Kargül ve ark. (2012) yapay çürük oluşturulmuş insan daimî dişleri üzerinde 100 mg/l ve 200 mg/l teobromin çözeltisinin remineralizasyon etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada; her iki konsantrasyonda da başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası mikrosertlik değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu ancak 200 mg/l teobromin solüsyonunun uygulandığı grupta, 100 mg/l solüsyon uygulanan örneklerden daha fazla mikrosertlik gerikazanımı gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmadaki bu bulgular, SEM görüntülerinde 200 mg/l

uygulanan mine yüzeylerinde daha geniş globüler birikintiler izlenmesi ile desteklenmiştir. Bu çalışmada teobrominin etki mekanizması kristal büyüklüğünü arttırarak asit atakları sırasında mine yüzeyindeki apatitlerin çözünmesine engel olması ile açıklanmıştır (11). Ancak Taneja ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada teobrominin bu iki konsantrasyonunun yüzey mikrosertlik gerikazanımı etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (224). Bu çalışmalar göz önünde bulundurularak çalışmamızda yeni geliştirilmiş B-Good Care® teobromin içeren çocuk diş macunu bir çalışma grubu olarak tercih edilmiştir.

Florür, günümüzde diş çürüklerinin önlenmesinde altın standart kabul edilmektedir. Demineralizasyonu engellerken remineralizasyonu arttırmaktadır. Ağız ortamında sürekli florür varlığı, mikrobiyal dental plak oluşumunu (MDP) engellemekte, mikroorganizmaların karbonhidratları metobalize etmesini ve asit üretimini baskılamakta, florapatit oluşumunu sağlamakta ve demineralizasyon sürecinde mine dokusundan çözünen kalsiyum ve fosfat iyonlarının yeniden çökmesini kolaylaştırmaktadır. Florürlü diş macunu kullanımı, çürük oluşumunun önlenmesi ve ağız sağlığının korunması açısından en yaygın yöntemdir (110). Yapılan *in vitro*, *in situ* ve klinik araştırmalar, 1000 ppm florürlü diş macununun çürük önleyici etkisini ortaya koymuştur (225–227). Avrupa Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (EAPD), 6 ay-2 yaş arasındaki çocuklar için günde iki kez pirinç tanesinden büyük olmayan 1000 ppm florür içeren diş macunlarını, 2-6 yaş arasındaki çocuklar için günde iki kez bezelyeden büyük olmayan 1000 ppm florür içeren diş macunlarını ve 6 yaş ve üzeri çocuklar için günde iki kez 1450 ppm florür içeren 1-2 cm uzunluğunda diş macunlarını önermektedir (108). Bir çalışma çürüklere karşı korumada farklı florür konsantrasyonları içeren diş macunlarının etkinliği üzerine sistematik bir inceleme yapmış ve 1000 ppm ve üzeri florür içeren diş macunlarının diş çürüklerini önlemede etkili olduğunu, çürüklere karşı etkinliğin dozla ilişkili olduğunu ve florür konsantrasyonu arttıkça çürük önleyici etkinin arttığını bildirmiştir (104). Çalışmamızda 1450 ppm florür içeren Oral-B® Junior çocuk diş macunu çalışma grubu olarak tercih edilmiştir.

Çalışmamızda 80 adet çekilmiş süt azı dişi kullanılmıştır. Demineralizasyon-remineralizasyon çalışmalarını inceleyen güncel (2019-2023) bir derlemeye göre; literatürde en yaygın kullanılan substrat insan daimî dişleri ve sığır dişleri olmaktadır (114,116,228–233). İnsan dişleri *in vitro* şartlarda yapılan demineralizasyon-remineralizasyon çalışmalarında klinik açıdan önemli oldukları için tercih edilmektedir. Özellikle patolojik olmayan nedenlerle, ortodontik tedavi sebebiyle, çekilen insan premolarları nispeten daha kolay elde edildiğinden çalışmalarda kullanılan en yaygın substrat olmaktadır. Literatürde süt dişi ile yapılan birçok çalışma da bulunmaktadır (85,234–240). Sağlam daimî dişler elde etmek zor olabilmektedir. Çünkü çekim endikasyonu konulmuş daimî dişlerin hasarlı olma ihtimali yüksektir. Bu duruma alternatif olarak; sürmemiş, gömülü, çekim endikasyonu verilmiş üçüncü azı dişleri kullanılabilir. Mine ve dentinde yaşa bağlı, histolojik, morfolojik ve işlevsel değişiklikler olmaktadır ve bu durum bireyler arasında farklılıklara neden olmaktadır (241). İnsan dişleri biyolojik varyasyonlara sahip olmanın yanı sıra su florürlenmesi gibi çevresel koşullardan da etkilenmektedir (242). Bununla beraber, insan dişleri ile yapılan çalışmalarda etik onay alma zorluğu mevcuttur. Bu nedenle genellikle ayrı bir etik onaya ihtiyaç duyulmadığından, insan dişlerine kıyasla toplamak nispeten daha kolay olduğundan ve daha kontrol edilebilir bir ortamda bulunduğundan, yapısı ve mineralizasyonu bakımından insan dişlerine benzerliği nedeniyle *in vitro* demineralizasyon-remineralizasyon çalışmalarında alternatif olarak kullanılan en yaygın substrat sığır dişleri olmaktadır (242–245). Daha geniş ve düz bukkal yüzeylere sahip sığır kesici dişleri örnek hazırlama ve analiz sırasında geniş bir çalışma alanı sağlamak gibi anatomik avantajlara sahiptir. Ancak daha düşük mineralizasyonundan kaynaklı sığır minesinde lezyon oluşumu daha hızlı olmaktadır (246). Featherstone ve Mellberg tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, yapay çürük lezyonlarının oluşturulması sürecinde, demineralizasyonun süt dişi minesinde, insan daimî dişi ve sığır dişi minesine kıyasla yaklaşık 1,5 kat daha hızlı olduğu bildirilmiştir (247). Benzer şekilde, Amaechi hayvan ve insan dişleri üzerinde yaptığı çalışmada sığır dişinde insan daimî dişi minesine göre, süt dişinde ise insan daimî dişi minesine kıyasla daha hızlı çürük lezyonu oluştuğu

bildirilmiştir (248). Süt dişleri çocukluk çağı çürüklerinin araştırıldığı çalışmalar için güvenilir bir substrat olmaktadır (249–251). Bununla beraber süt dişleri, daimî dişlerden farklı oranda mineralizasyona, mineral içeriğine, farklı kalınlığa ve yapısal özelliklere sahiptir. Farklı remineralizasyon ajanlarının süt ve daimî diş mine çürük lezyonları üzerindeki etkisine ilişkin karşılaştırmalı çalışmada florür ve hidroksiapatit içeren remineralizasyon ajanları uygulanmış mine örneklerinde SEM-EDX ile iyon değişimleri değerlendirilmiş ve daimî dişlerdeki kalsiyum ve fosfat birikiminin süt dişlerine kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir (252). Süt dişi minesindeki inorganik içeriğin daimî dişe oranla az olması süt dişlerini demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine daha hassas, başlangıç çürüğüne daha yatkın hale getirmektedir ve süt dişlerinde oluşturulan yapay çürük lezyonlarının da daimî dişlerde oluşturulan lezyonlara göre daha poröz bir yapıya sahip olduğu bildirilmiştir (236). Bu farklılıklar göz önünde bulundurularak çocuk diş macunlarının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmamızda süt dişi kullanımının daha anlamlı bir seçenek olduğu düşünülmüştür. Temini ve standardizasyonu daha zor, analiz yapılan alanın daha küçük olması gibi dezavantajları bulunsa da süt dişleri, hedef kitle olan çocukların ağız ortamını daha iyi simüle etmekte ve çalışmanın klinik geçerliliğini arttırmaktadır (208).

Remineralizasyon ajanları ile ilgili çalışmalar *in vitro*, *in situ* ve *in vivo* yapılabilmektedir (159,227,253). Remineralizasyon; ağız ortamındaki tükürük, dental plak, proteinler ve bakteriyel floradan etkilenmektedir ancak *in vitro* modeller bu şartları tamamen yansıtamamaktadır. Kullanılan solüsyonlar ağızdaki pH değişikliklerini taklit etse de beslenme ve ağız hijyeni gibi faktörler tam simüle edilememektedir. Bununla birlikte, *in situ* modellerin ağız ortamını bir laboratuvar olarak kullanması nedeniyle *in vitro* modellere göre daha gerçekçi olduğu söylenebilmektedir. Ancak, ağız ortamında kontrol edilmesi güç çok sayıda değişken bulunması *in situ* deneylerden elde edilen sonuçların yorumlanmasını zorlaştırabilmekte ve çalışma için nispeten büyük bir örneklem büyüklüğüne ihtiyaç duyulması maliyetin artmasına neden olmaktadır (254). Ten Cate (1994), *in vivo* ve *in situ* çalışmalar daha gerçeğe yakın sonuçlar verse de maliyetli oluşu, bireye özgü faktörlerin elimine edilememesi, etik sorunlar sebebiyle uygulanması ve

standardizasyonun kolay olmadığını belirtmiştir. İn-vitro çalışmalar, güncel ajanların araştırılması açısından daha istikrarlı sonuçlar vermektedir; çünkü ajanın saf etkisini gösterebilmesi için tüm gruplarda şartlar ve ortam standardize edilebilmekte remineralizasyonu etkileyen faktörler kontrol altına alınabilmektedir (255). Bu durumlar göz önünde bulundurularak bu deney çalışması da çoğu remineralizasyon çalışmasında olduğu gibi in-vitro yürütülmüştür (228).

In vitro çalışmalarda örnek hazırlama aşamasında daha homojen bir yüzey elde etme amacıyla ya mine yüzeyi sağlam kullanılarak prizmatik tabaka korunmuş ya da zımparalanarak çıkarılmıştır. Bu tabakayı korumak doğal mineyi daha iyi yansıtsa da düzensiz oluşu ve florür içeriğinin bölgesel su florürlenmesine göre farklılık göstermesi sebebiyle araştırma sonuçlarında tutarsızlığa sebep olabilmektedir. Bu sebeple Ten Cate ve ark. da yapay çürüklerin oluşturulduğu *in vitro* çalışmaların daha tekrarlanabilir olmasını sağlamak amacıyla minenin dış 200 µm'lik kısmının çıkarılmasını önermiştir (256). Ayrıca bu çalışmalarda örnek yüzeylerinin standardize edilmiş olması ölçümlerin kontrollü yapılması açısından önem taşımaktadır (257). Bu sebeple çalışmamızda kullanılan mine örnekleri sırasıyla 600-800-1200 grit silikon karbitle 600 rpm hızda döndürülerek 5 saniye boyunca zımparalanmıştır (230,258). Bu işlem sırasında Huang ve ark. önerdiği gibi (230) düz bir yüzey elde etmek için yaklaşık 100 µm kalınlığında prizmatik mine tabakası yüzeyden kaldırılmaktadır. Minenin prizmatik kütlelerini çeşitli şekil ve kalınlıklarda çevreleyen prizmatik tabakanın kalınlığı 5-100 µm arası değişmektedir (259). Mine yüzeyinin fazla aşınmaması ve zarar görmemesi için işlem sırasında basınç ve hızın kontrol altında tutulması önem taşımaktadır (260).

In vitro çalışmaların sonuçlarını etkileyebilecek bir diğer faktör, dişlerin çekimi ile deneylerde kullanımı arası geçen süre ve saklandığı solüsyondur. Çekilmiş dişlerin saklanması mineral kaybını önlemek için en yaygın olarak distile su ve serum fizyolojik çözeltileri tercih edilmektedir (261). Ayrıca, mikroorganizma üremesini engellemek amacıyla bu solüsyonlara timol, etanol, formalin, gluteraldehit gibi antimikrobiyal ajanlar da eklenebilmektedir (132,207,261,262). Timol, antibakteriyel ve antifungal etkileri sebebiyle diş dokularının kontaminasyondan korunması için tercih

edilmektedir. Literatürde, timolün mine veya dentin dokusuna zarar vermediği ve biyolojik özelliklerini değiştirmediği bildirilmiştir (263). Fejerskov ve ark. (2003) çekilmiş dişlerin %0,1'lik timol solüsyonunda tutulmasının işlem uygulanmış diş yüzeylerinde olumsuz bir etkiye neden olmaksızın antimikrobiyal etki sağladığının ve dişlerin başlangıç koşullarına uygun şekilde saklanmasının uygun olacağını rapor etmiştir (264). pH siklusuna tabi tutulan mine örneklerine deney süresine kadar buldukları saklama solüsyonlarının etkisinin araştırıldığı bir çalışmada %0,01'lik timol ve %2'lik formaldehit solüsyonları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre formaldehitin timole göre mine örneklerinin demineralize olmasını engelleyebileceği bildirilmiştir (265). Aydın ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada; deiyonize su, %0,2 glutaraldehit, Hanks'ın Dengeli Tuz özeltisi (HBSS), %0,1 sodyum hipoklorit (NaOCl) veya %0,1 timol solüsyonunda insan daimî dişi üzerinde 2 ve 12 aylık maruziyetten sonra mine ve dentin mikrosertliğindeki değişiklikleri analiz etmişlerdir. Tüm solüsyonların hem mine hem de dentinde mikrosertliği azalttığını ancak deiyonize su ve timol solüsyonlarında bekletilen örneklerin mikrosertliklerindeki azalmanın nispeten daha az olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada dişlerin 2 ay bu solüsyonlarda saklanmasının mine ve dentin mikrosertliğini anlamlı seviyede etkilemediğini fakat 12 aylık saklama sonunda mine ve dentin mikrosertlik değerinin anlamlı seviyede azaldığı bildirilmiştir. Bu sebeple çalışmamız için toplanan dişler çekildikten sonra yaklaşık 2 ay Huang ve ark.'nın bildirdiği gibi buzdolabında +4°C'de %0,1'lik timol eklenmiş distile su içerisinde saklanmıştır (229,230).

Dişler üzerinde *in vivo* koşulları taklit edebilmek amacıyla farklı demineralizasyon modelleri kullanılan çok sayıda çalışma mevcuttur (159,247,266–268). Yapay ürük lezyonları oluşturulurken hazırlanan örnekler; pH değeri 4,4 -5,0 arasında değişen laktik asit veya asetik asit içeren asit tampon solüsyonlarında, 16 saatten 28 güne kadar değişen sürelerde bekletilmektedir (132,207,208).

Yapay ürük lezyonları, doğal çürük lezyonlarına benzer histolojik özellikler sergilemekle birlikte; tükürük ve mikroorganizma gibi fizyolojik koşulların eksikliği sebebiyle fizyolojik demineralizasyon-remineralizasyon döngüsünü tam anlamıyla taklit

edememesi, *in vitro* çalışmaların bulgularının güvenilirliğine ilişkin endişelere neden olmaktadır (247,267,268). Literatürde doğal çürük lezyonlarını kullanan çalışmalar da bulunmaktadır (269–271). Doğal çürükler, çürüklerin yapısal karmaşıklığını yansıtmaktadır. Ancak bununla beraber, doğal çürük lezyonlarının sınıflandırmasını standardize etme ve ilerlemelerini anlamak zordur ve yapay çürük lezyonlarının doğal çürük lezyonlarına göre daha tekrarlanabilir olduğu ve bu nedenle deneysel modeli daha güvenilir kıldığı düşüncesi de mevcuttur (48). Asit tamponları kullanılarak oluşturulan yapay çürük lezyonları, faktörler iyi kontrol edildiğinde doğal çürük lezyonları ile derinlik, mineral kaybı ve sertlik profili açısından benzerlikler gösterebilmektedir (272). Araştırmacılar; pH, örneklerin solüsyonda bekletilme süresi, mineral konsantrasyonu ve sıcaklık gibi faktörlerde değişiklik yaparak; lezyon derinliği ve mineral kaybı oranını belirleyerek demineralizasyon seviyesini kontrol edebilmektedir (272). Fu ve ark. (2024) yaptığı derlemede yapay çürük oluşturulan çalışmalarda laktik asit uygulanan gruplarda, asetik asit gruplarına kıyasla daha derin bir mine lezyonu gözlemlendiğini bildirmiştir (228,245,273). Bu sebeple çalışmamızda substrat olarak süt dişi tercih edildiğinden yıkıcı bir lezyon oluşturmamak amacıyla asetik asit içeren demineralizasyon solüsyonu tercih edilmiştir. Ten Cate ve Duijsters tarafından geliştirilen klasik demineralizasyon solüsyonu; distile su, 2 mM Ca²⁺ (Ca(NO₃)₂), 2 mM PO₄³⁻ (KH₂PO₄) ve pH 4,3'te 75 mM asetik asitten oluşmaktadır (256). Çalışmamızda da yapay çürük oluşturma amacıyla kullanılan demineralizasyon solüsyonunun içeriği 2,2 mM CaCl₂, 2,2 mM NaH₂PO₄, 0,05 M asetik asit ve 1 M KOH'tan oluşmakta ve pH 4,4 olacak şekilde ayarlanmıştır.

Thaveesangpanich ve Itthagaran süt dişleri üzerinde farklı içerikli diş macunlarının remineralizasyon etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında mine örneklerinde yapay çürük oluşturmak için pH 4,4 olan demineralizasyon solüsyonunda 96 saat bekletmişlerdir. Oluşturulan yapay çürük lezyonunun derinliği 100-120 µm olarak bildirilmiştir (240,274–276). Khandelwal ve ark. (2020) süt dişleri ile yaptıkları çalışmada yapay çürük lezyonu oluşturmak için 4,4 pH'a sahip demineralizasyon solüsyonunda 48 saat bekletmişlerdir (235). Gangwar ve ark. (2019) ve Zhang ve ark.

(2021) süt dişleri ile yaptıkları çalışmada mine örneklerini yapay çürük oluşturmak için pH'ı 4,5 olan solüsyonda 48 saat bekletmiştir (234,236). Özalp ve Tulunoğlu'nun (2014) süt dişleri üzerinde yaptıkları çalışmasında tüm örnekler 37°C'de bir inkübatörde laktik asit içeren pH'ı 5,0 olan demineralizasyon solüsyonunda 72 saat tutulmuştur. Lezyon derinlikleri bir optik profilometre kullanılarak ölçülüp 90-100 µm derinliğe ulaşıldığında demineralizasyon işleminin sonlandırıldığı bildirilmiştir (85). Substrat olarak süt dişlerinin kullanıldığı bu çalışmalar göz önünde bulundurularak çalışmamızda mine örnekleri Thaveesangpanich ve Itthagaran'un çalışmasında olduğu gibi asetik asit içeren pH'ı 4,4 olan demineralizasyon solüsyonunda dentine uzanan yıkıcı bir lezyon oluşturmama amacıyla 72 saat süre ile tutulmuştur (277). *In vitro* demineralizasyon çalışmalarında, demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarının örneklerle daha hızlı difüze olmasını sağlamak ve ağız ortamına daha yakın koşulları simüle edebilmek amacıyla, örneklerin oda sıcaklığı yerine 37 °C'de bekletilmesi önerilmekte ve yaygın olarak tercih edilmektedir (278). Huang ve ark. (2011) başlangıç mine lezyonu oluşturmak için mine örneklerini 8 ml solüsyon içinde 37°C'de 72 saat bekletmişlerdir (116). Bu doğrultuda, çalışmamızda kullanılan örnekler 37 °C'lik etüvde 72 saat boyunca örnek başına 8 ml solüsyonda bekletilmiştir.

Ten Cate ve Duijsters'in tanımladığı bir pH siklusu modeline göre 1,5 mM Ca (CaCl₂), 0,9 mM PO₄³⁻ (KH₂PO₄), 0,05 M asetik asit içererek pH'ı 5,0'de tutulan demineralizasyon solüsyonunda örnekler 6 saat tutulup 1,5 mM Ca ve 0,9 mM PO₄³⁻ 130-150 mM KCl ve 100 mM tris veya 20 mM kakodilat tamponu içererek pH'ı 7,0'de tutulan remineralizasyon solüsyonunda ise örnekler günün geri kalanında tutulmuştur. Çalışma grubundaki ajan ile fırçalama işlemleri düşünülürse bu süre yaklaşık 18 saat olmaktadır (256). Çalışmamızda kullanılan solüsyonların içeriği, pH'ı ve maruz bırakılma süreleri için bu model baz alınmıştır. Çalışmanın odak noktasına göre örnekleri demineralizasyon ve remineralizasyona maruz bırakma süreleri değişebilmektedir. Demineralizasyon için günde 3 saat, 6 saat veya 17 saat; remineralizasyon için günde 6 saat veya 17 saat gibi süreler bildirilmektedir (208). Florürün demineralizasyonu engelleme potansiyelini inceleyen *in vitro* pH siklusu modellerinde, pH siklusu sırasında örneklerin

demineralizasyon solüsyonuna maruz kalma süresi remineralizasyon süresinden daha uzun tutulmaktadır. Buna karşılık, florürün remineralizasyonu artırma özelliğini inceleyen pH döngüsü modellerinde ise remineralizasyon süresi, demineralizasyondan daha uzun olacak şekilde planlanmaktadır (279). Çalışmamızda diş macunlarının remineralizasyon potansiyelini değerlendirdiğimizden örnekler pH siklusu boyunca günde yaklaşık 18 saat remineralizasyon solüsyonunda, 6 saat demineralizasyon solüsyonunda tutulmuştur. Bu modellerdeki demineralizasyon süresi ağız içindeki günlük pH düşüklüklerinin toplamını yansıtmaktadır (280).

2019-2023 yılları arasında yapılan kariyoloji çalışmalarını inceleyen sistematik derlemeye göre pH döngüsü (%44,6) modeli ağız ortamındaki dinamik değişimi simüle etmek için en sık kullanılan model olmuştur (228). Farklı pH döngüsü modelleri kullanan laboratuvar çalışmaları mevcuttur (256,281). pH'ı 6,8 ve 7,0 arasında olan remineralizasyon solüsyonları pH döngüsü modellerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (159,208,276). Çalışmamızda solüsyonlar her gün yenilenmiş ve pH'ı ölçülmüştür. pH döngüsü modeli, aynı amaç için kullanılan farklı içerikteki ajanların başlangıç çürük lezyonlarının demineralizasyon engelleme yada remineralizasyonu destekleme potansiyellerinin değerlendirildiği *in vitro* çalışmalar için etkili bir model olarak görülmektedir (159,208,276,282–284). Bu model, çürük oluşum sürecindeki demineralizasyon ve remineralizasyon arasındaki doğal dinamik döngüyü simüle ederek mineral kaybedilmesi ve kazanımını sağlamaktadır. Literatürde pH siklusu modeli 3-35 gün arası değişen sürelerde uygulansa da en sık tercih edilen 7 günlük, 10 günlük, 14 günlük çalışmalardır (228).

Thaveesangpanich ve ark. (2003) çalışmasında 7 günden uzun süren pH siklusunda süt dişlerinde meydana gelen çürük lezyonunun dişin analizi yapılamayacak kadar geniş ve yıkıcı olduğunu bildirmişlerdir. Thaveesangpanich ve ark. bir diğer çocuk diş macunları ile iki farklı pH siklusu modelini karşılaştırdıkları çalışmalarında; süt dişleri ile yapılan remineralizasyon çalışmalarında pH siklusu aşamasının 7 gün boyunca veya her iki solüsyona da 0,25 ppm F katılarak 10 gün boyunca yapılabileceğini; her iki modelin de kullanılabileceğini bildirmişlerdir (276). Thaveesangpanich ve ark. daimî dişlerde

meydana gelmeyen 7 günden sonraki bu yıkımı süt dişi minesinin kalıcı diş minesinden yapısal farklılığından ve çürük duyarlılığının daha fazla oluşuyla açıklamışlardır. Çalışmamızda demineralizasyon solüsyonuna F eklenmesi demineralizasyon miktarını azaltabileceğinden ve bir çalışma grubu olarak florürlü diş macunu kullanmamız sebebiyle solüsyonlara F eklenmemiş, süt dişlerinde yıkıcı bir lezyon oluşturmamak için pH siklusu 7 gün ile sınırlı tutulmuştur.

Çalışmamızda yapay çürük oluştururken kullanılan demineralizasyon solüsyonu ile pH siklusunda kullanılan demineralizasyon solüsyonlarının pH'ları farklı seviyelerde tutulmuştur. Her iki solüsyon da asetik asit içermektedir, pH siklusu aşaması yapay çürük oluşturma aşamasından uzun sürdüğünden süt dişlerinde yıkıcı bir lezyon oluşturmayı önlemek amacıyla siklusta pH'ı daha yüksek (5,0) bir solüsyon tercih edilmiştir.

İn vitro demineralizasyon-remineralizasyon çalışmalarında deney protokolünde yer alan çeşitli değişkenler sonuçlar üzerinde belirleyici olabilmektedir. Demineralizasyon ve remineralizasyon solüsyonlarında bulunan kimyasal bileşenlerin konsantrasyonu, solüsyonların pH değeri, numunelerin solüsyonlara maruz kalma süresi, numunelerin hazırlanması, uygulanan pH döngüsü protokolü gibi faktörler, elde edilen verilerde farklılıklara yol açabilmektedir (208).

Klinik olarak diş macunları ağızdaki tükürük ile beraber seyrelmektedir. Bunu *in vitro* şartlarda simüle edebilmek için, diş macunları EN ISO 11609'a (Diş macunu karışımı hazırlama için Avrupa standartları) uygun şekilde seyreltilmektedir. Çalışmamızda kullanılan diş macunları fırçalamaya başlamadan önce her gün taze olarak Buzalaf ve ark. (208) , Itthagarun ve ark. (209), Mehta ve ark. (210) önerdiği gibi 1:3 oranında distile su ile seyreltilmiştir (211). Macunlar homojen bir karışım elde etmek amacıyla 3 dakika manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır.

Fırçalama için *in vivo* şartları taklit edebilmek, standardizasyon sağlamak, mine yüzeylerine gelen kuvveti kontrol edebilmek ve aşınmaya sebep olmamak için fırçalama düzeneği kurulmuş ve elektrikli diş fırçası tercih edilmiştir (285,286). Önceki *in vitro* demineralizasyon remineralizasyon çalışmaları diş fırçalama için 1,5-3 N arasındaki kuvvetlerin sert diş dokularını aşındırmadan kabul edilebilir olduğunu bildirmiştir (287–

289). Wiegand ve ark. (2007) 150 ila 450 g yük ile fırçalamadan sonra mine kaybı oranını karşılaştırmıştır ve 150 g basınçla fırçalamanın diğer yük gruplarıyla karşılaştırıldığında en az mine kaybına neden olduğunu bildirmiştir (290). Çalışmamızda kullandığımız OralB Pro Battery Cars pilli çocuk diş fırçasının basınç uyarı özelliği bulunmamaktadır. Fırçalama düzeneği fırçanın örnek yüzeyine paralel olacak şekilde ayarlanıp herhangi bir kuvvet uygulanmadan, hassas başlıklı bir diş fırçası kullanılarak mine yüzeyleri fırçalanmıştır. Her mine örneği için ayrı bir fırça başlığı kullanılıp güç kaybını önlemek amacıyla piller her gün değiştirilmiştir.

In vitro bir çalışmaya göre; 28 dişi olan bir birey için, yalnızca bir diş yüzeyi üzerinde 10 dakikalık fırçalamanın günde iki kez 2 dakika fırçalama ile yaklaşık 2 aya eşdeğer bulunduğu bildirilmiştir (291). Buna göre, çalışmamızda 7 gün boyunca günde iki kez 2 dakika fırçalanan dişler ile elde edilen deney verileri yaklaşık 6 aylık düzenli diş fırçalamaya denk gelebileceği düşünülmektedir.

In vitro demineralizasyon remineralizasyon çalışmalarında diş minesinin yüzey özelliklerini incelemek için çok sayıda yöntem mevcuttur. White ve ark. çürük lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan analiz yöntemlerini kalitatif ve kantitatif olmak üzere iki ana grupta ele almıştır. Kalitatif analizler yüzeydeki değişimleri görsel olarak değerlendirmeye olanak tanıyan taramalı elektron mikroskobu, polarize ışık mikroskobu gibi mikroskobik görüntüleme teknikleridir. Kantitatif analizleri ise kendi içinde iki alt gruba ayırmışlardır. İlk grupta transversal mikroradyografi, enerji dağılım spektroskopisi gibi (EDX) lezyondaki iyon değişimini doğrudan ölçen analizler yer alırken ikinci grupta dokularda demineralizasyonun yol açtığı fiziksel değişiklikleri değerlendiren yüzey mikrosertliği ve yüzey pürüzlülüğü gibi yöntemler bulunmaktadır (200). Çalışmamızda bu sınıflandırma esas alınarak; kantitatif analiz için yüzey sertliğini değerlendiren Vickers mikrosertlik cihazı ve yüzey pürüzlülüğünü değerlendiren kontakt profilometre, kalitatif analiz için taramalı elektron mikroskobu kullanılmıştır.

Günümüzde düşük maliyeti ile kantitatif veriler sağlayabilmesiyle kariyoloji çalışmalarında sıklıkla tercih edilen yüzey mikrosertlik analizi, kırılmaya meyilli olan diş minesini ve benzeri heterojen yapıya sahip doku yüzeylerinin mineral içeriğini

değerlendirmek için uygun bir yöntem olmaktadır. Vickers girinti tekniği, demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası mine yüzeyindeki değişiklikleri değerlendirmek için güvenilir, basit ve minival invaziv bir tekniktir (292). Çalışmalar, diş sert dokularının mineral kaybının ve kazanımının yüzey mikrosertliği ile doğrudan ilişkisi olduğunu göstermiştir (293). Literatürde remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada yüzey mikrosertlik ölçümü kullanılmıştır (207,223,238,289,292,294). Featherstone ve ark. (1983) *in vitro* demineralizasyon ve remineralizasyon değerlendirme tekniklerinde altın standart olarak kabul edilen mikroradyografi ve yüzey mikrosertliği ölçüm tekniklerini karşılaştırmış ve her iki tekniğin de sert diş dokularındaki mineral değişikliklerini belirlemek için benzer sonuçlar verdiğini, mikrosertlik tekniğinin mikroradyografi tekniğine alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (295). Magalhaes ve ark. (2009) çalışmalarda *in vitro* olarak yapay oluşturulmuş mine lezyonlarında yüzey mikrosertliği ve transversal mikroradyografi tekniklerini karşılaştırmış; mikrosertlik tekniğinin lezyonun mineral içeriği hakkında net bir bilgi veremediğini ancak mekanik özellikleri hakkında bilgi verebileceğini bildirmişlerdir (296).

Literatürde 10 saniye boyunca 50 gr kuvvet uygulanarak mikrosertlik ölçümü yapılan çalışmalar bulunmaktadır (116,215,297,298). Buzalaf ve ark. (2010) çalışmasına göre mikrosertlik ölçümü bir girintinin penetrasyonuna karşı yüzeyin mekanik dayanıklılığını yansıtmaktadır. 25-50 gr kuvvet ile yapılan mikrosertlik ölçümü minenin en dış tabakasındaki erken demineralizasyon ve remineralizasyon değişikliklerini ve bir ajanın remineralizasyon potansiyelini tahmin etmek için iyi bir hassasiyet sunmaktadır (208).

Çalışmamızda süt azı dişlerinden alınan mine örneklerinin yüzey mikrosertlik değeri Vickers uçlu bir yüzey mikrosertlik cihazı kullanılarak çalışma ve kontrol grupları arasında başlangıç, demineralizasyon sonrası ve tedavi sonrası Golfeshan ve ark. (2021) çalışmasında olduğu gibi 15 saniye boyunca 50 gr kuvvet uygulanarak ölçülmüştür (207). Mine yüzeyindeki bölgesel farklılıkların sonuçları etkilememesi amacı ile 3 ayrı noktada girinti oluşturulup bu girinti boyutlarının ortalamaları alınarak mikrosertlik ölçümü yapılmıştır. Mikrosertlik ölçümü bir yüzeyden tekrar tekrar ölçüm yapmaya imkân veren

bir tekniktir (198). Çalışmamızda her mine yüzeyi üzerinde toplam 9 kez ölçüm yapılmıştır. Mikrosertlik ölçümü örnek yüzeyine dik olarak yapıldığından standardizasyon sağlanması amacıyla pürüzsüz bir yüzey elde edebilmek için ölçüm öncesi yüzeyin zımparalanıp parlatılmasını gerektirmektedir (208). Yüzeyin pürüzlü yada ıslak olması, analiz sırasında oluşturulan girinti kenarlarının net bir şekilde tanımlanamamasına ve boyutlarının doğru ölçülememesine yol açmaktadır.

Bu nedenle daha önce belirtildiği gibi Huang ve ark. çalışmasında olduğu gibi çalışmamızdaki tüm mine yüzeyleri 600, 800 ve 1200 gritli silikon karbid abrazyonlar kullanılarak parlatılmış ve Comar ve ark. (2013) çalışmasında olduğu gibi kalıntıların giderilmesi için distile su ile yıkanıp kurutulmuştur (114). Çalışmamızda tüm mine örnekleri standardizasyon sağlama amacıyla Huang ve ark. (2009), Mielczark ve ark. (2014) ve Oliveira ve ark. (2017) çalışmalarında olduğu gibi zımparalanmadan önce akriliğe gömülmüştür (230,288,297). Huang ve ark. (2011) bildirdiği gibi mine yüzeylerinde 4x3 mm bir alan belirlenip kurşun kalemle işaretlenmiştir ve işaretlenen alan dışında kalan yüzeyler şeffaf ojeyle iki kat cilalanarak kapatılmıştır (116).

Deminerlizasyon ve remineralizasyon süreçleri ile mine yüzeyinde meydana gelen topografik değişimlerin mine yüzeyine zarar verilmeden görüntülenebilmesi için SEM analizi uygun bir yöntemdir (299). Taramalı elektron mikroskobu (SEM), mine yüzeyinin topoğrafik özelliklerini deminerlizasyon remineralizasyon sonrası yüzeyde meydana gelen değişiklikleri ve yapay çürük lezyonların derinliğini nitel olarak yüksek çözünürlükte değerlendirilmesine imkân tanımaktadır (300). Yüzeyler, x50'den x300.000 kata kadar büyütme seviyelerinde görüntülenebilmekte ve böylece yüzey morfolojisi ayrıntılı bir şekilde analiz edilmektedir (300). Bu çalışmada da başlangıç aşamasındaki sağlam mine yüzeyinin, deminerlize mine yüzeyinin ve kontrol grupları ile tedavi edilmiş mine yüzeylerinin incelenmesi için SEM yöntemi tercih edilmiştir. Mine örnekleri x500, x2500, x5000 ve x10000 büyütmede görüntülenmiştir. SEM analizi için grup başına sadece bir örnek kullanılmıştır ve SEM görüntüleri kesin sonuçları temsil etmemektedir. Vickers mikrosertlik analizi ve SEM görüntüleme yöntemi

remineralizasyon ajanlarının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda en sık kullanılan yöntemlerdir (178). Bu durum uygun maliyet ve uygulama kolaylığı gibi avantajlarına atfedilebilir (194). Geleneksel SEM analizlerinde numunelerin kuru ve iletken olması gerekmektedir. Bu sebeple iletken olmayan numuneler kurutulduktan sonra vakum altında ve argon gazı varlığında iletken bir metal ile kaplanmaktadır. Genellikle kaplama işlemi için altın kaplama tercih edilmekle birlikte, grafit, platin, iridyum, tungsten, krom ve osmiyum da kullanılabilir. Bu doğrultuda çalışmamızda SEM analizi öncesi mine örnekleri Farhad ve ark. (2021) çalışmasında olduğu gibi platin ile kaplanarak iletken hale getirilmiştir (132).

Vyavhare ve ark. (2015); CPP-ACP, %10 nanohidroksiapatit ve 1000 ppm florür içeren remineralizasyon ajanlarının ve negatif kontrol grubu olarak distile suyun başlangıç çürük lezyonu üzerindeki remineralizasyon etkinliğini Vickers mikrosertlik ve SEM analizi ile değerlendirdikleri çalışmada %0,1'lik timol eklenmiş distile suda beklettikleri 26 maksiller daimî keser dişi 72 saat süreyle demineralizasyon solüsyonunda bekletmişlerdir. 12 gün boyunca uyguladıkları pH siklusu aşamasında mine örneklerini günde 2 saat demineralizasyon solüsyonunda, kalan süreler de remineralizasyon solüsyonu olarak yapay tükürükte bekletmişlerdir. Remineralizasyon sonrası mikrosertlik geri kazanımının; nanohidroksiapatit ve florür grubunda, CPP-ACP grubundan anlamlı seviyede daha fazla olduğunu, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Her gruptan rastgele seçtikleri bir örneğe yaptıkları SEM analizinde başlangıç ölçümünde pürüzsüz olan mine yüzeyinin demineralizasyon sonrasında belirgin şekilde artmış porözitelere sahip olduğunu, CPP-ACP grubunda yüzeyde düzelme görülmediğini remineralizasyonun sağlanamadığını ya da az meydana geldiğini bildirmişlerdir. Vyavhare ve ark. (2015)'nin çalışmasında Hoffman ve ark. (301) Karlinsey ve ark. (302) ve Featherstone ve ark. (254) çalışmalarında olduğu gibi 1000 ppm florür uygulamasından sonra demineralize yüzey üzerinde kalsiyum florürden oluşan küresel çökeltiler görüldüğü bildirilmiştir. Bununla paralel olarak bizim çalışmamızda da pH siklusu süresince florürlü diş macunu ile fırçalanan mine örnekleri üzerinde kalsiyum florürden oluşan küresel kalsifiye çöküntüler izlenmiştir. Vyavhare ve ark. (2015)'nin çalışmasında, %10 nanohidroksiapatitin 1000

ppm florürle benzer remineralizasyon etkinliğine sahip olduğu, günlük olarak remineralizasyonu teşvik etmek için 1000 ppm florüre alternatif olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (229). Bizim çalışmamızda mikrosertlik, yüzey pürüzlülüğü ve bu iki analize ek olarak SEM analizi bulgularına bakıldığında; florür içeren diş macunu hidroksiapatit içeren diş macunundan anlamlı seviyede daha yüksek remineralizasyon etkisi göstermiştir. Bu bulguyu elde etmemizde; kullandığımız hidroksiapatitli diş macununun %1 hidroksiapatit içermesi, florürlü diş macununun ise 1450 ppm florür içermesinin de etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda Huang ve ark. (2009)'nın çalışmasında bildirildiği gibi SEM görüntülerinde sağlam mine yüzeyinin pürüzsüz ve bütünlük gösteren bir yapıda olmasına karşın yapay çürük lezyonları oluşturulduktan sonra mine yüzeyi pürüzsüz yapısını kaybedip porözlü bir hale gelmiştir. Diğer yandan, Huang ve ark. (2009) çalışmasındaki nanohidroksiapatitli diş macunu ile fırçalanan mine yüzeyinde demineralizasyon sonrası oluşan mikroporözitelerin azaldığı bulgusu bizim çalışma bulgularımızla örtüşmemektedir. Huang ve ark. (2009)'nın çalışmasında yalnızca distile su ile tedavi edilen yüzeyde bizim çalışmamızdaki görüntüye benzer şekilde bal peteği görüntüsü olduğu bildirilmiştir (230).

Rao. ve ark. (2012), sentetik nanohidroksiapatitin mine remineralizasyonunda kullanımını araştırdıkları çalışmada; 30 adet yapay çürük oluşturulmuş insan premolar dişi minesini üzerine %2'lik sodyum florürlü ve %10'luk nanohidroksiapatit sulu karışımının remineralizasyon etkisini Vickers mikrosertlik ve SEM-EDS analizi ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada %2'lik nötr sodyum florür çözeltisinin 20 g sodyum florür tozunun distile suda çözülmesiyle hazırlandığı, nanohidroksiapatit tozunun kristal boyutunun 50-100 nm uzunluğunda ve 20-40 nm genişliğinde olduğu belirtilmiştir. Her örneğe 15 sn boyunca 200 gr kuvvet uygulanarak en az 150 µm aralıklarla 3 ayrı yerden girinti oluşturularak mikrosertlik değerleri ölçülmüştür. Analiz sonuçlarına göre %10'luk nanohidroksiapatit grubunun biyolojik mineye daha yakın bir yüzey morfolojisi gösterdiğini, mine mineral içeriğindeki kalsiyum ve fosfat artışının hidroksiapatitli grupta daha fazla olduğunu ve yüzey mikrosertliği geri kazanımının nanohidroksiapatit grubunda

başlangıç seviyesine daha yakın olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte biyomimetik nanohidroksiapatitin başlangıç çürük lezyonlarında remineralizasyon amacıyla kullanılabilecek bir ajan olduğunu ancak nötr koşullar altında hidroksiapatitin tam olarak remineralizasyon sağlayamadığını; asidik ortamda iyon salınımını ve yüzeye penetrasyon derinliğini arttırarak daha etkin ve hızlı remineralizasyon etkisi gösterdiğini bildirmişlerdir (303).

Bossù ve ark. (2019) 500 ppm florür, 1400 ppm florür, nanohidroksiapatit içeren üç diş macununun (Biorepair®, Coswell S.p.A., Funo, Bologna, Italy). süt dişi minesindeki remineralizasyon etkinliğini inceledikleri çalışmanın SEM analizinde nanohidroksiapatit içeren macunla tedavi edilmiş yüzeylerin florürlü macun gruplarına göre düzgün ve pürüzsüz bir yüzey gösterdiğini bildirmişlerdir (304). Bunun aksine bizim çalışmamızın SEM görüntülerinde florürlü diş macunu ile fırçalanan mine örneği sağlam mine yüzeyine daha yakın bir yüzey sergilemiştir.

Daas ve ark. (2018) yapay çürük lezyonu oluşturulmuş daimî premolarların remineralizasyonunda sodyum florür verniği (Clinpro™) ve nanohidroksiapatitli diş macunu (Desensibilize Nano P, Brazil) ajanlarının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmanın SEM analizinde iki grubunda yüzeyde pürüzlülük oluşturduğunu ancak sodyum florür verniği grubunda yedi günlük pH siklusundan sonra porözite alanlarının tekrar ortaya çıktığını nanohidroksiapatit grubunda ise daha uzun süre minenin pürüzsüz yüzeyinin korunduğunu bildirmişlerdir (305).

Tschoppe ve ark. (2011) sığır dişlerinin mine ve dentininde yaptığı remineralizasyon çalışmasında florürlü ve nanohidroksiapatitli diş macunlarını transvers mikroradyografi ile karşılaştırmış; aminflorürlü (Elmex Kariesschutz; GABA, Lörrach, Germany) diş macununa kıyasla nanohidroksiapatit içeren iki farklı diş macununun (BioRepair Sensitive; Dr. Kurt Wolff, Bielefeld, Almanya ve ApaCare; Cumdente, Tübingen, Almanya) daha yüksek remineralizasyon etkinliği gösterdiğini bildirmişlerdir (231). Grewal ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada sodyum monoflorofosfat, amin florür ve nanohidroksiapatit içeren diş macunlarının süt ve daimî diş mine yüzeylerindeki

remineralizasyon potansiyeli Vickers mikrosertlik, SEM-EDS analizleri ile değerlendirmiştir. Mikrosertlik analizinde 10 sn boyunca 500 gr kuvvet ile 3 yerden girinti oluşturulup elde edilen değerlerin ortalamaları alınmıştır. $\times 1000$ ve $\times 2000$ büyütmedeki sağlam mine görüntülerinde yüzey topoğrafyası pürüzsüzken demineralize minenin gözenekli görünümde olduğu bildirilmiştir. Her üç diş macunun da demineralize yüzeyleri remineralize ettiği ancak sağlam mineye en yakın yüzey görüntüsünün amin florür uygulanan grupta elde edildiği bildirilmiştir. Nanohidroksiapatit grubunda, doğal mine yüzey topoğrafisine benzemeyen mine yüzeyinde birikmiş kalın bir tabaka gözlemlendiği, gözenekli demineralize yüzeyin tamamen bu tabaka tarafından kaplandığı bildirilmiştir. Grewal ve ark. (2018)'nin çalışmasında nanohidroksiapatitli diş macununun hem süt ve hem daimi dişlerdeki remineralizasyon etkinliği florür içeren diş macunlarından yüksek bulunmuştur (306). Buna karşın Chandru ve ark. (2020)'nin alışması Tschoppe ve ark. (2011) ve Grewal ve ark. (2018)'nin çalışması ile paralellik göstermemektedir. Chandru ve ark. (2020) üç farklı diş macununun başlangıç mine lezyonu oluşturulmuş 62 daimi keser dişin remineralizasyonu üzerine etkisini inceledikleri çalışmada Vickers mikrosertlik ve SEM analizi yapmıştır ve florür içeren diş macununun (Colgate® Sensitive Plus) hidroksiapatit içeren diş macunundan (Biorepair® Toothpaste) daha fazla mikrosertlik geri kazanımı sağladığı bildirmiş, SEM bulgularına göre ise demineralizasyon sonrası oluşmuş yüzey düzensizliklerinde maksimum azalma gösterdiğini bildirmişlerdir (307). Bu bulgu çalışmamızın bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Carvalho ve ark. (2014)'nin nanohidroksiapatit (Desensibilize Nano P®), CPP-ACP (MI Paste Plus®) ve flor verniğin (Duraphat®) remineralizasyon potansiyelini mikrosertlik analizi ile karşılaştırdığı çalışmada nanohidroksiapatit içeren ajanın flor verniğe göre daha iyi remineralizasyon etkisi gösterdiği bildirilmiştir. CPP-ACP ajanının ise mikrosertlik geri kazanımı sağlamadığı bildirilmiştir (308). Bu sonuç Salinovic ve ark.

(2021) alışması ile farklılık göstermektedir. Salinovic ve ark. (2021) %5 NaF içeren CPP-ACP (MI Varnish®), nanohidroksiapatit (Megasonex®) ve 22.600 ppm florür içeren

(3M™ Clinpro™ White Varnish) üç farklı ajanın demineralize edilmiş mine remineralizasyon üzerine etkisini Vickers mikrosertlik ve SEM-EDS analizi ile değerlendirdikleri çalışmasında MI vernik® diğer iki ajana göre daha yüksek mikrosertlik geri kazanımına sağlamış, diğer iki grubun mikrosertlik geri kazanımı arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. SEM analizinde tüm gruplarda düzensiz bir mine yüzeyi ve gözenekler izlendiği, EDS bulgularına göre en yüksek mineral içeriği MI vernik® grubunda gözlenmiştir. Çalışmada CPP-ACP ajanının diğer iki ajana göre daha iyi remineralizasyon etkisine sahip olduğu sonucuna varılmıştır (294).

Itthagaran ve ark. (2010) %10'luk nanohidroksiapatitli diş macunu, 950 ppm florür içeren diş macunu ve florür veya hidroksiapatit içermeyen diş macununun yapay çürük üzerindeki remineralizasyon etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada, mikroradyografi ve polarize ışık mikroskobu analizlerine göre %10'luk nanohidroksiapatitli diş macununun başlangıç çürük lezyonlarının ilerlemesini durdurmada 950 ppm sodyum florür içeren diş macunu ile benzer etki gösterdiğini bildirmiştir (209).

Huang. ve ark. (2009)'nın %1, %5, %10, %15'lik farklı konsantrasyonlardaki distile su ve nanohidroksiapatit tozuyla hazırlanmış nanohidroksiapatit solüsyonlarının remineralizasyon etkinliğini gruplar arası ve pozitif kontrol grubu olan 1000 ppm NaF solüsyonu ile karşılaştırdığı çalışmada Knoop yüzey mikrosertliği ve SEM analizi yapılmıştır. Yüzey mikrosertliği ölçümleri; başlangıç, demineralizasyon sonrası ve ajanların uygulandığı 3., 6., 9. ve 12. günde gerçekleştirilmiş ve yüzey mikrosertliği geri kazanımı yüzde bazında hesaplanmıştır. En çok mikrosertlik geri kazanım yüzdesini %15'lik nanohidroksiapatit uygulanan örnekler gösterirken en düşük oranın %1'lik nanohidroksiapatit ile tedavi edilen grupta olduğu bildirilmiştir. Nanohidroksiapatit konsantrasyonu %10'un altında olduğunda, yüzey mikrosertliği geri kazanım yüzdesinin artan nanohidroksiapatit konsantrasyonuyla birlikte arttığı ve pH döngüsünün farklı zamanlarında yapılan ölçümlerde %10 ve %15'lik nanohidroksiapatit gruplarının etkisi arasında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. SEM analizinde, nanohidroksiapatit partiküllerinin demineralize mine yüzeyinin hücresel yapısı üzerinde homojen şekilde biriktiği ve yeni yüzey tabakaları oluşturduğu bildirilmiştir. Huang. ve ark. (2009) bu

çalışmada nanohidroksiapatitin başlangıç mine lezyonlarını remineralize etme potansiyeline sahip olduğunu ve %10 nanohidroksiapatit konsantrasyonunun erken mine çürüklerinin remineralizasyonu için optimum konsantrasyon olabileceğini bildirmiştir (230).

Najibfard ve ark. (2011) nanohidroksiapatit içeren diş macunlarının erken çürük lezyonları üzerindeki remineralizasyon potansiyelini inceledikleri *in situ* çalışmada 30 yetişkin tarafından kullanılan bir ağız içi aparey aracılığı ile demineralize mine bloklarına 28 gün boyunca %5 nHAP (Apagard® nHAP toothpaste, Sangi Co., Japan; B), %10 nHAP (Apagard® nHAP toothpaste, Sangi Co., Japan) ve 1100 ppm florür içeren (Crest® Cavity Protection, Procter & Gamble, Cincinnati, OH, USA) diş macunları uygulayıp mikroradyografi analizi ile değerlendirme yapmışlardır. Huang ve ark. (2009)'nın *in vitro* çalışması ile uyumlu olarak Najibfard ve ark. (2011) nanohidroksiapatit içeren ajanların florür içerenlere alternatif olarak kullanılabilecek kadar benzer remineralizasyon etkisi gösterdiğini ve bu etki için en uygun konsantrasyonun %10'luk nanohidroksiapatit içeren diş macunu olduğunu bildirmişlerdir (309). Bu çalışmaya benzer olarak, Amaechi ve ark. (2019)'nın başlangıç çürüklerinde hidroksiapatit ve 500 ppm florür içeren iki diş macununun remineralizasyon potansiyelini değerlendirdikleri *in situ* çalışmada 30 yetişkin tarafından takılan ağız içi aparey aracılığı ile demineralize süt dişi mine bloklarına %10 hidroksiapatit içeren diş macunu ve 500 ppm amin florür içeren diş macunu uygulanmıştır. Mikroradyografi bulgularına göre %10 hidroksiapatit içeren diş macununun 500 ppm florür içeren diş macunlarıyla benzer remineralizasyon etkisine sahip olduğu, ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (310).

Huang ve ark. (2011)'nin sığır dişlerindeki başlangıç çürük lezyonlarında %10'luk nanohidroksiapatit ve mikro hidroksiapatitin remineralizasyon potansiyelini karşılaştırdığı çalışmada; hidroksiapatit boyutunun remineralizasyonu etkilediği, nano hidroksiapatit içeren karışımdaki kalsiyum konsantrasyonunun mikro hidroksiapatit içeren karışımdaki kalsiyum konsantrasyonundan önemli ölçüde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bunu; nanohidroksiapatitin zayıf kristalli nano parçacıklarının olmasının bir

sonucu olarak görmüşlerdir. Kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesi oral sıvıların hidroksiapatit ile doyunluğunun artmasına neden olup bunun da lezyonlarda apatitik mineral birikimini destekleyip remineralizasyonu teşvik edeceğini bildirmişlerdir. Remineralizasyon için gerekli olan serbest kalsiyum için daha üstün bir kaynak olan nanohidroksiapatitin mikro boyuttaki hidroksiapatitten daha iyi remineralizasyon sağladığını ve etkili bir antikaryojenik ajan olduğunu bildirmişlerdir. Nanohidroksiapatitin remineralizasyon etkisinde boyut, kimyasal bileşim ve mine apatitine yapısal benzerlik gibi özelliklerin önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Huang ve ark. (2011)'nin çalışmasında Knoop kesitsel mikrosertlik ve polarize ışık mikroskobu analizleri nanohidroksiapatitin çürüğün lezyon gövdesinden ziyade dış katmanda daha fazla mineral birikmesine sebep olduğu bildirilmiştir. Yüksek oranda mineralize olmuş yüzey tabakası tarafından mineral iyonlarının lezyonun derin bölgelerine difuze olmasının engellenmesi, çalışmada nanohidroksiapatit ile tam remineralizasyonun sağlanamamasının nedeni olarak açıklanmıştır. Huang ve ark. (2011)'nin çalışmasında mikro boyuttaki hidroksiapatitin; mine apatitindekilere benzer kimyasal bileşenlere sahip olmasına rağmen, aynı pH ve konsantrasyonda nanohidroksiapatit ile karşılaştırıldığında hafif bir remineralizasyon etkisi gösterdiği bildirilmiştir. Bu durumun nedeninin mikro hidroksiapatit kullanıldığında kalsiyum ve fosfat iyonlarının lezyona iletilmesinin sınırlı oluşu olabileceği bildirilmiştir. Buna ek olarak, daha büyük boyutları nedeniyle mikro boyuttaki hidroksiapatitin, mine yüzeyinde rastgele birikmiş olduğu ve düzensiz yapılar oluşturduğu bildirilmiştir. Ayrıca Huang ve ark. (2011)'nin çalışmasında nanohidroksiapatitin farklı pH değerlerindeki etkinliği de değerlendirilmiş, 7,0'nin altına düşen pH değerlerinde etkinliğinin arttığı bildirilmiştir. pH düştükçe daha yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum ve fosfat salınması göz önünde bulundurularak nanohidroksiapatit etki mekanizmasının kalsiyum fosfat rezervuarı olarak rol alması, mine minerallerinin doyunluk durumunun korunması böylece demineralizasyonu engelleyip remineralizasyon sağlaması olarak açıklanabileceği öne sürülmüştür (116). Huang ve ark. (2011)'nin çalışmasının bulguları göz önünde bulundurulduğunda mevcut çalışmamızda kullandığımız hidroksiapatitli diş macununun kısıtlı remineralizasyon

göstermesinin, içerdiği %1 hidroksiapatitin mikro boyutta olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca Huang ve arkadaşları, 12 gün pH siklusu yapılan bu çalışmada nanohidroksiapatitin kısa süreli uygulanmasının da remineralizasyon etkinliğini azaltacağını bildirmişlerdir. Bu bilgiye dayanarak, çalışmamızda kullandığımız diş macunlarının 7 günlük pH siklusu boyunca uygulanmış olması da nanohidroksiapatitin remineralizasyon etkinliğini kısıtlamış olabileceği düşünülmektedir. Comar ve ark. (2013) nanohidroksiapatit, florür ve hem nanohidroksiapatit hem florür içeren çalışma gruplarının sığır mine ve dentinindeki demineralizasyonu engelleme etkilerini karşılaştırdığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi 7 günlük pH siklusu boyunca örnekleri günde 6 saat demineralizasyon solüsyonunda 18 saat remineralizasyon solüsyonunda bekletmiştir. Çalışmada florür grupları nanohidroksiapatit gruplarına göre remineralizasyonda daha üstün bulunmuştur. Nanohidroksiapatit gruplarının ise florür içerip içermemesi farketmeksizin *in vitro* demineralizasyonu azaltmadığı bildirilmiştir. Florürün, nanohidroksiapatite ilave edildiğinde remineralizasyon etkisinin azalmasının NaF ve HAP arasındaki olası bir reaksiyon sonrası çözünür florür oranının azalmasıyla ilişki olabileceği bildirilmiştir (114). Huang ve ark. (2011)'nin çalışmasında bildirildiği gibi Comar ve ark. (2013)'nin çalışmasında da nanohidroksiapatitin lezyon gövdesinden daha çok lezyonun dış katmanında mineral birikimine sebep olduğu öne sürülmüş ve yüksek oranda mineralize yüzey tabakasının mineral difüzyonuna engel olduğu ve bu sebeple nanohidroksiapatit ile tam remineralizasyon sağlanamamış olabileceği bildirilmiştir (116).

Mielczarek ve ark. (2014)'nin 1450 ppm florürlü diş macunu (Blend-a-Med®) ve nanohidroksiapatit içeren 1450 ppm florürlü diş macununun (ApaCare®) remineralizasyon potansiyelini karşılaştırdıkları çalışmada insan dişi mine yüzey mikrosertliği Vickers mikrosertlik cihazı ile değerlendirilirken, yüzey pürüzlülüğünü değerlendirmek için profilometre kullanılmıştır (297). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak demineralizasyon sonrası tüm gruplarda mikrosertlik değeri istatistiksel olarak anlamlı seviyede azalırken remineralizasyon sonrası anlamlı seviyede artsa da hiçbir grubun başlangıç mikrosertlik değerine ulaşamadığı bildirilmiştir. Yüzey pürüzlülüğü değeri ise

demineralizasyon sonrası tüm gruplarda artmış remineralizasyon sonrasında ise yalnızca negatif kontrol grubu olan distile su grubunda arttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile paralel şekilde demineralizasyon sonrası tüm gruplarda yüzey pürüzlülüğü artmış, remineralizasyon sonrası ise sadece distile su grubunda artarken diğer gruplarda anlamlı seviyede azalmıştır. Mielczarek ve ark. (2014)'nın çalışmasında florürlü diş macunu grubu yüzey pürüzlülüğünde hafif bir azalma gösterirken nanohidroksiapatit eklenmiş florürlü diş macunu grubunun daha yüksek bir azalma gösterdiği bildirilmiştir. Daha önce Comar ve Huang'ın çalışmalarında bildirildiği gibi (114,116) bu çalışmada da remineralizasyon süreciyle başlayan apatit birikiminin, yüksek oranda mineralize olmuş yüzeysel tabakanın meydana gelmesine neden olduğu; ve bu tabakanın asitlerin minenin daha derin bölgelerine difüzyonunu engelleyerek demineralizasyon ilerlemesini azalttığı varsayıldığı belirtilmiştir. Yüzeysel mine tabakası tarafından minenin daha derin bölgelerine mineral iyon difüzyonunun engellenmesi sorunu birçok makalede tartışılmıştır (256,311–313).

Erozyon lezyonu oluşturulmuş daimî diş minesi üzerinde, florür içeren (ApaCare® 1450 ppm F, %1 nanohidroksiapatit) ve florür içermeyen (Prevdent® %2,25 nanohidroksiapatit) iki farklı nanohidroksiapatitli ve bir adet florür içeren (Paradontax® 1450 ppm) diş macununun remineralizasyon potansiyelinin *in situ* koşullarda değerlendirildiği bir tez çalışmasında, Vickers yüzey mikrosertlik analizi ve SEM-EDX analiz yöntemleri kullanılmıştır. Yapılan mikrosertlik analizine göre nanohidroksiapatit içeren diş macunlarının, yalnızca florür içeren diş macununa kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek mikrosertlik geri kazanımı sağladığı bildirilmiştir. SEM görüntülerinde, nanohidroksiapatit içeren diş macunu gruplarında mine yüzeyinde mineral çökeltileri gözlemlenmiş ve bu bulguların mikrosertlik bulgularını desteklediği bildirilmiştir. EDX analizine göre; nanohidroksiapatit içeren diş macunu uygulanan gruplarda, yedi günlük uygulama sonunda kalsiyum ve fosfat iyonlarının ağırlıkça oranları, florür içeren diş macunu grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek bulunmuştur. Çalışmada bu bulgulara sebep olan mekanizma, nanohidroksiapatit

içeren macunların mine yüzeyinde benzer oranlarda kalsiyum ve fosfat birikimine yol açarak demineralize mine dokusunun onarımını sağlaması ile açıklanmıştır (314).

Uysal ve ark. (2022) başlangıç mine çürüğü oluşturulmuş 40 adet süt kesici dişte sırasıyla florür içerikli (Signal Kids®), CPP-ACP içerikli (GC Tooth Mousse™), nanohidroksiapatit içerikli (Prevent Enamel Repairs®, Rewhetining, Desensitizing), kalsiyum gliserofosfat içerikli (R.O.C.S® Kids Fruity Cone) diş macunlarının mikrosertlik üzerine etkisini *in vitro* olarak değerlendirdikleri çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi demineralizasyon sonrası tüm gruplarda mikrosertlik değerinin azaldığını, 7 günlük pH siklusu sonunda yapılan analizde ise Vickers mikrosertlik analizi bulgularına göre diş macunlarının mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (238). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma bulgularının aksine florürlü diş macunu, nanohidroksiapatit içeren diş macununa göre anlamlı seviyede daha fazla remineralizasyon sağlamıştır.

Mevcut çalışmada hidroksiapatit içeren çocuk diş macunu olarak remineralizasyon etkisini değerlendirdiğimiz Zubio Kids® diş macunu grubunda, başlangıç mikrosertlik değeri demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası değerlere göre daha yüksek bulunmuştur. 7 günlük pH siklusu süresince fırçalama sonrası ölçülen mikrosertlik değeri, demineralizasyon sonrası değere göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmış olsa da hidroksiapatitli diş macunu mikrosertlik geri kazanımının en az olduğu grup olmuştur. Distile su grubunun fırçalama sonrası mikrosertlik geri kazanımı ile hidroksiapatitli diş macunu grubunun mikrosertlik geri kazanımı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Literatürde bulgularımızla paralellik göstermeyen çalışmaların bulunması, kullandığımız Zubio® Kids diş macunundaki hidroksiapatit konsantrasyonunun %1 olması ve içerdiği hidroksiapatit parçacıklarının mikro boyutta olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Ribeiro ve ark. (2023)'nın; 1500 ppm florür, hidroksiapatit (%5-10), propolis (%1-2), ksilitol (%2-3) içeren diş macunlarının 162 adet sığır minesini üzerinde çürük önleyici etkisini incelediği çalışmada; metabolik aktivite analizi, koloni oluşturan birimler analizi

ve transvers mikroradyografi analizlerine göre 1500 ppm florürlü diş macunu ve tüm ajanların en yüksek konsantrasyonu flor ile birleştirildiğinde demineralizasyonu azaltma ve remineralizasyonda olası bir artış etkisi gösterirken; karyojenik bakterilere karşı asıl antimikrobiyal etkiyi propolis ve ksilitolün gösterdiği bildirilmiştir (315).

Amalina ve ark. (2017)'nin propolis, CPP-ACP ve bu iki ajanın kombine kullanımının (CPP-ACP ve %4 Propolis) remineralizasyon etkinliğini inceledikleri çalışmada %50'lik fosforik asitle yapay çürük oluşturdukları daimî premolar dişler üzerinde başlangıç, demineralizasyon sonrası ve remineralizasyon sonrası yaptıkları Vickers mikrosertlik analizi sonucu üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, SEM görüntülerinde yalnızca propolis içeren grubun mine yüzeylerinde bal peteği görünümünde demineralize alanlar gözlenirken, CPP-ACP içeren grupların mine yüzeyinin daha homojen olduğu bildirilmiştir (316).

Wassel ve ark. (2017)'nin propolis, kitosan ve misvak ile bu ajanların florür ile kombine kullanımının remineralizasyon potansiyellerini süt dişi mineleri üzerinde inceledikleri çalışmada propolisin kontrol grubu olan sodyum florür ajanından daha düşük remineralizasyon potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte florürün propolis ile kombine kullanımı ile remineralizasyon potansiyeli ve *S Mutans*'a karşı antimikrobiyal etkinliğinin arttığı bildirilmiştir (317).

Bhat ve ark. (2015) propolis içerikli (Forever Bright Toothgel®), misvak içerikli (Meswak® Toothpaste), florür içerikli (Colgate® Total) diş macunlarının plak önleyici etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada ve başlangıçtan 24 saate kadar plak oluşumunu azaltmada en etkili macunun propolis içeren olduğu ve bunu florürlü ve misvak içerikli diş macununun takip ettiğini belirtmişlerdir (318).

Özalp ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada, propolis ve kitosan bazlı diş macunları ile florürlü diş macununun sağlıklı ve demineralize süt dişi minelerinde oluşturduğu firçalama aşınma derinliklerini karşılaştırmıştır. Sağlıklı minenin profilometrik analizinde; propolisli diş macunu grubunun mine yüzeyinde oluşturduğu aşınma değeri, Elmex® 500 ppm florür içeren çocuk diş macunundan istatistiksel olarak anlamlı

seviyede düşük bulunmuştur. Demineralize minede ise en az fırçalama aşınma değeri kitosan bazlı diş macununda görülse de diğer gruplar ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Florür içeren diş macunlarının, florür içeriklerinin remineralize edici etkileri nedeniyle, florürsüz diş macunlarına göre yapay çürük lezyonlu dişlerde daha az fırçalama aşınmasına neden olabileceğinin düşünüldüğü bu çalışmada; kullanılan 500 ppm florür içeren diş macununun demineralize süt diş minesinde oluşturduğu aşınmanın, macunun içerdiği florür miktarının az olması nedeniyle diğer diş macunlarının oluşturduğu aşınma ile benzer seviyede olduğu belirtilmiştir (85).

Çalışmamızda propolis içeren Glimo Alfa® çocuk diş macunu, Zubio Kids® hidroksiapatitli çocuk diş macunundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha fazla, 1450 ppm florür içeren Oral-B Junior® çocuk diş macunundan anlamlı seviyede daha az mine mikrosertlik geri kazanımı sağlamıştır. Glimo Alfa® propolisli diş macunu ile BGood Care® teobrominli diş macunu gruplarının mikrosertlik geri kazanımı arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalarda teobrominin fare dişleri üzerinde mine dokusunun apatit yapısını güçlendirdiği ve kristal boyutunu arttırdığı bildirilmiş, daha sonra insan dişlerinin mineralizasyonuna olan etkisinin değerlendirildiği birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (123,133,134,224,319).

Farhad ve ark. (2021) asit jeli ile yapay çürük oluşturulmuş 90 adet insan premolar dişi üzerinde 200 mg/L teobromin ve %0,05 sodyum florür solüsyonunun remineralizasyon etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında yedi günlük pH siklusu sonunda Vickers ucu ile 15 saniye süreyle 200 gr kuvvet uygulanarak gerçekleştirilen mikrosertlik ölçümüne göre en yüksek mikrosertlik geri kazanımını teobromin solüsyonunun sağladığı bildirilmiştir. EDS analizinde teobromin solüsyonu uygulanan mine yüzeyinde florür solüsyonu uygulanan yüzeye göre daha fazla kalsiyum birikimi olduğu bildirilmiştir (132).

Durhan ve ark. (2021) teobromin içeren diş macununun erken çocukluk çağı çürükleri üzerine koruyucu etkisini değerlendirdiği klinik çalışmada; yaşları dört ile beş arasında değişen erken çocukluk çağı çürüğüne sahip 26 çocukta, 500 ppm florürlü (Colgate Kids® diş macunu) ve teobrominli diş macunu (Theodent™ Kids®) kullanımının çürük

lezyonu bulunan dişlerdeki remineralizasyon etkilerini karşılaştırmışlardır. Yapılan klinik muayene ve Lazer Floresans (DIAGNODent pen, KaVo, Biberach, Almanya) analizlerine göre her iki diş macunu grubu da istatistiksel olarak anlamlı seviyede remineralizasyon etkisi gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmada tükürük pH'ı, tamponlama kapasitesi ve tükürük *S. Mutans* testi de yapılmıştır. Bir ay sonunda elde edilen bulgulara göre iki diş macunu da tükürük tamponlama kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamış, teobromin içeren diş macunu tükürük pH'ını arttırmada florür içeren diş macununa göre üstün etkinlik göstermiştir. *S.mutans* seviyelerini azaltma etkinlikleri değerlendirilen mikrobiyolojik analizde her iki macun da istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş sağlayarak antibakteriyel etki göstermiştir. Çalışma sonucunda teobromin içeren diş macunlarının beyaz nokta lezyonlarını remineralize etmede etkili bir ajan olarak düşünülebileceğini florüre alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (320).

Literatürde teobromin ajanının herhangi bir remineralizasyon etkisi bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Thorn ve ark. (2020) farklı konsantrasyonlarda florür ve teobromin içeren solüsyonların yapay başlangıç mine lezyonu oluşturulmuş 272 sığır dişi üzerinde remineralizasyon etkisini değerlendirdikleri çalışmada 0.2 ppm ve 1 ppm florür solüsyonu ile 0-10-100-200 ppm teobromin solüsyonunu 5,5 ve 7,0 pH değerlerinde karşılaştırmış, Knoop mikrosertlik analizine göre florür solüsyonu grubunda artan florür konsantrasyonu ve artan pH değeri ile mikrosertlik değerinin de arttığını ancak teobromin solüsyonunda teobrominin artan konsantrasyonlarına rağmen hiçbir pH seviyesinde mikrosertlik değerinde artış sağlamadığı ve remineralizasyona herhangi bir etkisinin bulunmadığını belirtip mevcut verilere dayanarak teobrominin çürük önleyici ajan olarak önerilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir (133). Farooq ve ark. (2021) florürlü biyoaktif cam ve teobromin içeren diş macununun mine yüzey mikrosertliği ve pürüzlülüğüne etkisinin inceledikleri çalışmada teobrominli diş macununun tek başına kullanımının mine yüzey pürüzlülüğünü azaltma ve mine mikrosertliğini arttırmada etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Yüzey pürüzlülüğü maksimum teobromin ve florürlü biyoaktif camın birlikte kullanıldığı diş macununda azalmıştır ve bunu yalnızca florürlü biyoaktif camın

olduğu diş macunu grubu takip etmiştir. Maksimum mikrosertlik artışı ise yine teobromin ve florürlü biyoaktif camın birlikte var olduğu diş macunu grubunda görülmüştür ve bunu yalnızca biyoaktif cam içeren diş macunu grubu takip etmiştir (321).

Amaechi ve ark. (2013) çalışmasında; yapay çürük oluşturulmuş insan daimî dişleri üzerinde, 0,0011 mol/L teobromin çözeltilisi ile 0,0789 mol/L NaF içeren diş macunu çözeltilisinin remineralizasyon potansiyelleri; 28 günlük pH siklusu kullanılarak yüzey mikrosertliği, transvers mikroradyografi (TMR) ve SEM-EDS analiz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularına göre, hem teobromin hem de florür içeren gruplarda yüzey mikrosertliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiş, bu artışın teobromin grubunda daha belirgin olduğu raporlanmıştır. SEM-EDS analizine göre ise iki grupta da mine yüzeyinde kalsiyum birikimi gözlenmiş, ancak gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, moleküler yoğunluk bazında bakıldığında bu remineralizasyon etkilerini göstermeleri için gereken teobromin miktarının (0,0011 mol/L) gereken florür miktarından (0,0789 mol/L) 71 kat daha az olduğu vurgulanmıştır (319). Bu bulgular, Lippert ve ark. (2017) tarafından 5 günlük pH siklusu protokolüyle ve aynı teobromin konsantrasyonu kullanılarak gerçekteştirilen çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmemektedir. Çalışmada 1.1 mM teobromin solüsyonunun mine mikrosertlik geri kazanımı yüzdesi 226 ppm ve 452 ppm florür içeren gruplarına düşük bulunmuştur (322). Amaechi ve ark. (2013) ve Lippert ve ark. (2017) çalışma bulgularının örtüşmemesinin ajanın uygulama süresi ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Qasthari ve ark. (2018), teobromin (Theodent®) ve sodyum monoflorofosfat (SMFP) (Pepsodent® Sensitive Expert) içeren diş macunlarının ve kontrol grubu olan distile suyun (Aquabidest) başlangıç, demineralizasyon sonrası ve fırçalama sonrası insan premolar dişi minesini yüzey pürüzlölüğüne ve mikrosertliğine etkisini inceledikleri *in vitro* çalışmada teobromin içeren diş macununun SMFP içeren diş macununa göre mine yüzey pürüzlölüğünü daha fazla azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmanın fırçalama sonrası mikrosertlik değerlerinde bizim çalışmamızla benzer şekilde deney grupları ile kontrol grubu olan distile su arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu ancak deney

gruplarının mikrosertlik değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (287). Bizim çalışmamızda ise bu bulgulara zıt olarak sodyum florür içeren diş macunu mine yüzey pürüzlülüğünü teobromin içeren diş macunundan anlamlı seviyede daha fazla azaltmış, fırçalama sonrası mikrosertlik geri kazanım yüzdesi de florürlü diş macunu grubunda anlamlı seviyede daha yüksek bulunmuştur.

Golfeshan ve ark. (2021)'nın teobromin ve kafein içeren doğal içerikli diş macunlarının florürlü diş macununa göre insan premolar mine dişinin mikrosertliği üzerine etkisini karşılaştırdıkları çalışmada florürlü diş macununun en yüksek mikrosertlik artışını sağladığı ve teobrominli diş macunu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (207). Nakamoto ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada bizim çalışma bulgularımızın aksine teobromin ve florürün aynı remineralizasyon etkilerine sahip olduğunu bildirmişlerdir (127). Nasution ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada florür ve teobrominin remineralizasyon etkinliğini Vickers mikrosertlik analizi ile karşılaştırmışlardır. Ortodontik tedavi nedeniyle çekilen premolar dişler üzerinde gerçekleştirilen çalışmada her iki ajanın da remineralizasyon sağlamada etkili olduğu ancak florürün teobrominden daha yüksek bir remineralizasyon etkisine sahip olduğunu bildirmişlerdir (323). Ayrıca Premnath ve ark. (2019) teobromin içeren (Theodent®), NaF ve f-TCP içeren (Clinpro®), 1450 ppm amin florür içeren (Amflor®) diş macunlarının yapay çürük oluşturulmuş insan dişleri üzerindeki remineralizasyon etkilerini yedi günlük pH siklusu protokolü kullanarak konfokal lazer taramalı mikroskop ile değerlendirdikleri *in vitro* çalışmada teobromin içeren diş macununun minedeki başlangıç lezyonlarını remineralize etmede etkili olduğunu ancak florür içeren diş macunları kadar etkili olmadığını belirtmişlerdir. Her iki ajanın da remineralizasyon etkisinin bulunması ve florürün teobrominden daha üstün remineralizasyon etkinliği göstermesi bulguları çalışmamızla paralellik göstermektedir (134).

Yapılan bir tez çalışmasında 8 günlük pH siklusu protokolü kullanılarak 500 ppm ve 1450 ppm florür içeren çözeltiler ile 200 mg/dl ve 500 mg/dl konsantrasyonundaki teobromin çözeltilerinin yapay çürük oluşturulmuş sığır dişi minesini üzerindeki remineralizasyon

etkileri Knoop mikrosertlik testi ve SEM-EDX analizleri değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda, tedavi sonrasında ölçülen kalsiyum ve fosfor değerlerinin, demineralizasyon sonrasındaki değerlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, mikrosertlik değerleri ve kalsiyum düzeyleri açısından 1450 ppm florür çözeltisi ve 500 mg/dl teobromin çözeltisinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha üstün olduğunu; 500 mg/dl teobromin çözeltisinin, 1450 ppm florür içeren çözeltiye benzer seviyede mikrosertlik geri kazanımı sağladığını ve mine yüzeyinde kalsiyum ve fosfor birikimini teşvik ettiğini bildirmiştir (324).

Damar ve ark. (2023) sığır dişlerinde oluşturulmuş yapay çürük lezyonlarında florür içermeyen remineralizasyon ajanlarının ve Er, Cr: YSGG lazer ile kombine kullanımlarının remineralizasyon etkilerini değerlendirdiği çalışmada; CPP-ACP (GC Tooth Mousse®), teobromin içeren diş macunu (Theodent® Kids Toothpaste), ROCS® remineralizasyon jeli ve florürlü diş macunu (Colgate® Toothpaste 1450 ppm NaF) ajanlarının Vickers mikrosertlik ve SEM analizlerini gerçekleştirmiştir. Ajanlar 8 günlük pH siklusu boyunca çalışmamızda olduğu gibi 1:3 oranında distile su ile karıştırılıp günde iki kez uygulanmıştır. Çalışmada en az mikrosertlik geri kazanım yüzdesini teobrominli diş macununun sergilediği belirtilmiştir. Çalışmada ROCS remineralizasyon jeli etkili bir şekilde remineralizasyon sağlarken CPP-ACP ajanının ve florürlü diş macununun mikrosertliği arttırmak için tek başına yeterli olmadığı ancak lazer ile kombine kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı seviyede bir artış sağladıkları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da SEM analizinde demineralizasyon sonrası örnek yüzeylerinin porözlü bir yapıya dönüştüğü ve pH siklusu ile tedavi sonrası daha düz hale geldiği bildirilmiştir. Mine yüzeyindeki boşlukların dolması remineralizasyon işleminin etkisi olarak düşünülmüştür. SEM analizinde bizim çalışmamızda olduğu gibi her grup için bir örnek kullanıldığından görüntülerin kesin sonuçları temsil etmediği vurgulanmıştır (325).

Çalışmamızda B-Good Care® teobrominli çocuk diş macununun uygulandığı grupta demineralizasyon sonrası mikrosertlik değerleri başlangıca göre düşmüş, fırçalama sonrası mikrosertlik değeri ise anlamlı seviyede artsa da başlangıç değerine

ulaşamamıştır. Fırçalama sonrası yüzey mikrosertlik geri kazanım yüzdeleri karşılaştırıldığında nanohidroksiapatit içeren diş macuna göre anlamlı seviyede yüksek remineralizasyon sağlayan teobrominli diş macunu propolis içeren diş macunuyla benzer remineralizasyon etkisi göstermiştir. Yüzey pürüzlülüğü değerlerine bakıldığında teobrominli diş macunu grubunda demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü artarken, fırçalama sonrası anlamlı seviyede azalsa da başlangıç seviyesine ulaşmamıştır. B-Good Care® teobrominli çocuk diş macununun yüzey pürüzlülüğü azaltma potansiyeli florürlü diş macununa göre anlamlı seviyede düşük bulunmuş, propolisli ve hidroksiapatitli diş macunu ile benzer bulunmuştur.

Taneja ve ark. (2019) deney grupları; florürlü diş macunu (Colgate™), biyoaktif cam (Novamine-Shy NM™), nanohidroksiapatit (Remin Pro™,) 100 mg/L, ve 200 mg/L teobrominli diş macunu (Theodent™) olan çalışmada ajanların süt azı dişleri üzerindeki remineralizasyon etkinliklerini değerlendirmiştir. Süt azı dişlerinden elde edilen mine örnekleri 37°C'de 72 saat boyunca demineralizasyon solüsyonunda bekletilerek yapay çürük lezyonu oluşturulmuş ardından ajanlar 14 gün boyunca günde iki defa mine yüzeylerine uygulanarak remineralizasyon gerçekleştirilmiştir. Mine örnekleri demineralizasyon ve remineralizasyon sonrası DIAGNOdent, SEM ve EDX kullanılarak analiz edilmiş; demineralizasyon sonrası SEM görüntülerinde tüm gruplarda yüzey bütünlüğünün kaybolmuş olduğu ve minenin bal peteği deseni gibi düzensiz, poröziteli bir yüzeye sahip olduğu bildirilmiştir. Remineralizasyon sonrası SEM görüntülerinde ise porözitelerin dolmuş olduğu yüzey bütünlüğünün yeniden sağlandığı, tüm grupların remineralizasyon potansiyelinin bulunduğu ve gruplar arasında mine yüzeyinde belirgin bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (224).

Suryana ve ark. (2010)'nın teobromin ve hidroksiapatit içerikli diş macunlarının mine mikrosertliğine etkisini karşılaştırdıkları çalışmada 21 adet insan premolar dişi kuronları 10 dk boyunca karbonatlı içeceğe (Coca-Cola®) daldırılmış; teobromin (Theodent-Classic®) ve hidroksiapatit (Pepsodent® Sensitive) içeren diş macunu ve distile su ile 9 dk 20 saniye boyunca fırçalanmış ve fırçalama sonrası Knoop mikrosertlik analizi

yapılmıştır. 9 dk 20 saniye sürenin her dişin 28 gün boyunca günde iki kez 10 sn fırçalanması ile elde edilen süre olarak hesaplandığı bildirilmiştir.

Çalışma sonucunda bizim çalışmamızın bulgularının aksine hidroksiapatit içeren diş macunuyla tedavi edilen örneklerdeki mikrosertlik geri kazanımının, teobromin içeren diş macunu ile tedavi edilen örneklerden daha fazla olduğu bildirilmiştir (289).

Altınsoy ve ark. (2024), hidroksiapatit (Splat® Kids Wild Strawberry-Cherry), deniz tuzu (Logodent® Happy Kids-Strawberry), teobromin (Eyup Sabri Tuncer®), propolis (Naturalive® Natural Kids' Toothpaste) ve 500 ppm florür içerikli (Buccotherm® My First Toothpaste) beş farklı diş macununun 74 adet yapay çürük oluşturulmuş süt azı dişinin yüzey pürüzlülüğüne ve mikrosertliğine etkisini inceledikleri çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi pH'ı 4,4 olan demineralizasyon solüsyonunda beklettikleri mine örneklerini yedi gün boyunca pH siklusuna tabi tutmuşlardır. Çalışmada mikrosertlik, SEM ve AFM analizi yapılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi gruplarda en yüksek yüzey pürüzlülüğü değeri demineralizasyon sonrası gözlenmiştir. Diş macunları yüzey pürüzlülüğünü azaltmış ancak bu azalma yüzdelerinin diş macunları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Korelasyon analizine göre diş macunlarının remineralizasyon potansiyellerine göre yüzey pürüzlülüğünü etkilediği sonucuna varılmıştır. Tüm diş macunları yapay başlangıç çürüklü süt dişlerinde mikrosertlik artışı sağlamış ancak bu artış yalnızca propolis (Naturalive® Natural Kids' Toothpaste) ve 500 ppm florür (Buccotherm® My First Toothpaste) içeren diş macunu gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SEM analizinde yapay çürüklü mine yüzeyinin bal peteği görünümünde olduğu bildirilmiştir. Fırçalanan örneklerde ise mine yüzeyinde düzensiz çökelti ve birikintiler görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza paralel şekilde Altınsoy ve ark. (2024)'nin çalışmasında florürlü diş macunu grubunun SEM görüntülerinde mine yüzeyinin daha düzenli olduğu bildirilmiştir (326).

Diş macunlarının içeriğinde bakteri plağı ve yüzeysel lekelenmeleri uzaklaştırmak için aşındırıcılar bulunmaktadır. Aşındırıcılar; değişen partikül şekli ve boyutları ile diş yüzeyinin temizliğinde rol oynamaktadır. Aşındırıcıların diş sert dokularına zarar vermeyecek seviyede yüzeydeki lekelerden daha sert olması gerekmektedir (327,328).

Aşındırıcıların mine yüzeyinde mikrosertliği azaltma ve pürüzlülüğü artırma etkileri bulunmaktadır (329). Yüzey pürüzlülüğünün artması plak birikiminin artması ile ilişkili olmaktadır. Bakteri plağı tutunması için eşik yüzey pürüzlülüğü değeri üzerine yapılan *in vivo* araştırmalar 0,2 µm üzerindeki pürüzlülük değeri artışının bakteri tutunmasında önemli bir artışa sebep olduğunu göstermiştir (330). Bu nedenle diş macunlarının mine yüzeyinde oluşturduğu pürüzlenmelerin bakteri plağı tutunma indexi olarak bildirilen 0,2 µm'yi geçmemesi gerektiği bildirilmiştir (331). Macunlarda en yaygın kullanılmakta olan aşındırıcılar; kalsiyum karbonat, dikalsiyum fosfat dihidrat, alümina, hidrat silika, sodyum bikarbonat ve kalsiyum pirofosfattır (168). Khalefa ve ark. (2013) süt dişi minelerindeki renklenme ve plağın kaldırılmasında sodyum bikarbonat, kalsiyum karbonat gibi aşındırıcı tozların kullanılabilceğini ancak bu aşındırıcıların süt dişi minesinde yüzey pürüzlülüğünü arttırdığını bildirmiştir (332). Maden ve ark. (2016) yaptığı çalışmada, hidrat silikanın diş yüzeyinde bakteri plağı tutunma indeksinden daha az yüzey pürüzlülüğü oluşturduğunu bildirmiştir (333). Bizim çalışmamızda remineralizasyon etkinlikleri değerlendirilen Zubio Kids®, B-Good Care® ve Oral-B® Junior diş macunları içeriğinde aşındırıcı olarak hidrat silika; Glimo Alfa® diş macununun içeriğinde ise dikalsiyum fosfat dihidrat bulunmaktadır. Çalışma sonucunda elde edilen bulgulara göre gruplar arasında başlangıç ve demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Her grupta demineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değeri başlangıca göre artmıştır. pH siklusu sonrası distile su grubunda yüzey pürüzlülük değeri istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış gösterirken tüm diş macunları mine yüzey pürüzlülüğünü anlamlı seviyede azaltmıştır. Oral-B Junior® grubu $0,178 \pm 0,006$ µm değeri ile diğer diş macunu gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha fazla yüzey pürüzlülüğünü azaltmasıyla beraber diğer diş macunu gruplarının yüzey pürüzlülüğü azaltma yüzdeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Çalışmada kullandığımız çocuk diş macunlarının süt dişlerinde bakteri plağı tutunma indeksinden daha fazla mine yüzey pürüzlülüğü oluşturmadığı tespit edildiğinden süt dişlerinde güvenle tercih edilebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda remineralizasyon sonrası yüzey pürüzlülüğü değerinin

tüm diş macunu gruplarında azalması ve elde edilen SEM görüntülerinde remineralizasyon sonrası daha düz bir yüzey izlenmesi, diş macunları içeriğindeki remineralizasyon ajanlarının mine yüzeyine çökmesi ile diş yüzeyini daha pürüzsüz hale getirmesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir. NaF jeli, CPP-ACP, ICON® ve florür içeren diş macunu ajanlarının daimî diş minesindeki başlangıç çürük lezyonlarına etkisini inceleyen bir tez çalışmasında, NaF jeli grubunda yüzey pürüzlülüğünün anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiş, bu durumun yüksek konsantrasyonda bulunan florürün mine yüzeyine çökerek daha düzgün ve pürüzsüz bir yapı oluşturmamasından kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (334).

Aşındırıcılarla ilgili birçok faktörün, fırçalama tekniğı, diş fırçasının sertliğı, uygulanan fırçalama kuvveti ve fırçalama süresi ve sıklığı dahil olmak üzere diş sert doku aşınması üzerinde potansiyel etkileri olduğu düşünülmektedir. Seyreltilmemiş diş macunları, su veya tükürük ile seyreltilen ürünlerden daha aşındırıcı olmaktadır. Diş macununun seyreltilmesi esas olarak klinik koşullar altında tükürük salgılanmasına ve fırçalama süresine bağlıdır (335). Bu nedenle, bu çalışmada diş macunları distile su le karıştırılarak homojen bir karışım haline getirilmiştir. Farklı çalışmalarda fırçalama esnasında uygulanan kuvvetin gram cinsinden değerinin; fırça kıl sertliğı, fırçanın manuel ya da elektrikli oluşu gibi etkenlere bağlı olarak 203 ile 1533 gr arasında değışiklik gösterdiği bildirilmiştir (286,336,337). Azevedo ve ark. (2008), diş fırçasının sertliğinin mine yüzeyinde oluşan pürüzlülük üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir (338). Balhaddad ve ark. (2024) ise kullanılan kıl sertliğinin mine yüzey pürüzlülüğüne etkisinin kullanılan diş macunun türüne göre değıştiğini bildirmişlerdir (339). Çalışmamızdaki farklı içerikli çocuk diş macunlarının mine yüzey pürüzlülüğüne etkilerinin doğru bir şekilde karşılaştırılabilmesi için çocuklar için üretilmiş olan yumuşak kıllı elektrikli diş fırçası başlığı seçilmiş ve operatörün diş üzerindeki kuvvete etkisi olmaması için fırçalama düzeneğı kurulmuştur.

Çalışmamızdaki her grupta süt dişi minelerinin başlangıç yüzey pürüzlülüğü ve mikrosertlik değerlerinin benzer oluşu deney öncesi mine örneklerinin benzer standartta hazırlandığını göstermektedir. Ayrıca demineralizasyon sonrası mikrosertliğin her grupta

anlamli seviyede azalması ve yüzey pürüzlülüğünün anlamli seviyede artması *in vitro* koşullarda demineralizasyon solüsyonu ile yapay çürük oluşturma işleminin başarılı olduğunu göstermektedir.

Bu tez çalışmasının önemli yanlarından biri yeni geliştirilen teobrominli, hidroksiapatitli ve propolisli üç diş macunu ile çalışılmasıdır. Farklı değerlendirme yöntemlerinin kullanılması çalışma bulgularının desteklenmesini sağlamaktadır. Literatürdeki benzer çalışmaların sonuçlarındaki farklılıklar; *in vitro* çalışma düzeneğinde bulguları etkileyen çok sayıda deneysel değişkenin bulunması; tedavi rejiminin, analiz araçlarının ve değerlendirme tekniklerinin farklı olmasıyla açıklanmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında yürütülmüş olan *in vitro* deneyin kontrollü laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiş olması; tükürük, mikrobiyal çeşitlilik, diyet ve diş fırçalama alışkanlıkları, ağız içi ısı ve pH değişiklikleri gibi hasta bazlı değişkenlerin simüle edilememesine sebep olup gerçek ağız içi koşulların karmaşıklığını yansıtamamıştır. Bu durum çalışma bulgularının doğrudan klinik ortama aktarılabilirliğini kısıtlamaktadır. Çalışmada tükürük unsuru bulunmaması; kullanılan diş macununun yalnızca remineralizasyona katkı sağlamak gibi doğrudan bir etkiyle kalmayıp tükürüğün fonksiyonları ve bileşimi üzerine de etki ederek tükürüğün remineralizasyondaki rolünü arttırdığından önemli bir sınırlılık olmaktadır. Bir başka sınırlılık ise kullanılan çekilmiş süt dişlerinin sınırlı sayıda olması ve yapay çürük lezyonlarının doğal lezyonların değişkenliğini yansıtmayan tekdüzeliği olmaktadır. Kullanılan solüsyonların tazeliğini koruması amaçlı pH siklusunun yedi gün ile sınırlı tutulmuş olması diğer bir kısıtlayıcı faktördür. Uygulanan ajanların diş yüzeyine ne derecede etki ettiği ve bu etkinin ne kadar süre devam ettiği gibi detayların net anlaşılabilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmakta ve çalışma bulgularının daha fazla *in vivo* çalışma ile doğrulanması gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmada kullanılan tüm çocuk diş macunlarının yapay çürük oluşturulmuş süt dişi minesinde remineralizasyon etkisi gösterdiği sonucuna varılmıştır. pH siklusu sonrası negatif kontrol grubu olan distile su grubu hariç tüm çalışma gruplarında mikrosertlik değeri istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmıştır. Bununla birlikte hiçbir grupta örnekler başlangıç mikrosertlik değerini geri kazanamamıştır.
- Her grupta demineralizasyon sonrası yüzey mikrosertlik değeri başlangıca göre anlamlı seviyede azalmış, yüzey pürüzlülüğü değeri ise anlamlı seviyede artmıştır. Bu durum *in vitro* koşullarda demineralizasyon solüsyonu ile yapay çürük oluşturma işleminin başarılı olduğunu göstermektedir.
- Çalışmada kullanılan diş macunu gruplarının yapay çürük lezyonu bulunan süt dişlerinde mikrosertlik geri kazanımı yüzdeleri karşılaştırıldığında sıralama OralB® Junior>Glimo® Alfa>B-Good Care®>Zubio® Kids>Distile su şeklindedir.
Oral-B® Junior 1450 ppm florürlü diş macunu grubunda diğer çalışma gruplarına göre anlamlı seviyede daha yüksek mikrosertlik geri kazanımı görülmüştür. Glimo® Alfa propolisli ve B-Good Care® teobrominli diş macunu gruplarının mikrosertlik geri kazanım yüzdeleri anlamlı olmayan bir fark bulunmaktadır. Zubio® Kids hidroksiapatitli diş macunu grubunda diğer diş macunu gruplarından anlamlı seviyede daha düşük mikrosertlik geri kazanımı görülmüştür.
- Çalışmada kullanılan tüm diş macunları fırçalama sonrası süt dişi mine yüzey pürüzlülüğünü anlamlı seviyede azaltmıştır. Yalnızca distile su ile macunsuz fırçalama süt dişi mine yüzey pürüzlülüğünü anlamlı olmayan seviyede arttırmıştır.
- Çalışmada kullandığımız çocuk diş macunlarının mine yüzey pürüzlülüğünü azaltma yüzdeleri karşılaştırıldığında sıralama Oral-B® Junior>B-Good Care®>Zubio® Kids> Glimo® Alfa şeklindedir. Oral-B® Junior 1450 ppm florürlü diş macunu diğer diş macunlarına göre istatistiksel olarak anlamlı

seviyede daha fazla yüzey pürüzlülüğü azaltma etkisi göstermiştir. B-Good Care® teobrominli, Zubio® Kids hidroksiapatitli ve Glimo® Alfa propolisli çocuk diş macunlarının yüzey pürüzlülüğü azaltma etkinliği arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

- SEM görüntülerinde sağlam mine yüzeyi daha pürüzsüz ve düz bir yüzey görünümündeyken demineralize mine yüzeyi belirgin şekilde düzensiz ve poröziteli bir görünümde dir. Zubio® Kids hidroksiapatitli çocuk diş macunu ile fırçalanmış örnekte demineralizasyon sonrası oluşan porözitelerin kapanmadığı görülmüştür. Glimo® Alfa çocuk diş macunu ile fırçalanmış örnekte yüzeyin farklı bölgelerinde homojen olmayan birikintiler olduğu gözlenmiş, tüm mine yüzeyi örtülenmemiştir. B-Good Care® teobrominli çocuk diş macunu ile fırçalanmış örnekte florürlü diş macunu grubuna benzer şekilde yüzeyin iyi örtüldüğü görülmüş ve yüzeyde kalsifiye çökelti ler izlenmiştir. Oral-B® Junior florürlü çocuk diş macununun uygulandığı mine örneğinde ise porözitelerin kapandığı daha homojen bir yüzey üzerinde kalsiyum florür çökelti leri gözlenmiştir.
- Çalışmada B-Good Care® teobrominli ve Glimo® Alfa propolisli çocuk diş macunu benzer remineralizasyon etkisi göstermiştir.
- Çalışmada en yüksek remineralizasyon etkisini Oral-B® Junior 1450 ppm florürlü çocuk diş macunu göstermiştir. SEM görüntüleri elde edilen bulguları desteklemektedir.
- Sonuç olarak, çocuklarda diş çürüğünü önlemede en iyi seçeneğin florürlü çocuk diş macunu olduğu; hidroksiapatit, propolis ve teobrominli çocuk diş macunlarının ise florürlü diş macunlarına alternatif olabileceği düşünülmektedir.
- Çalışmamızda yer alan diş macunları ile daha uzun süreli çalışmalar yapıldığında remineralizasyon etkilerinde değişiklik gözlenebileceği, bu çalışma *in vitro* şartlarda gerçekleştiğinden *in vivo* şartlarda daha farklı sonuçlar elde edilebileceği unutulmamalı, çalışma bulgularının desteklenmesi için uzun süreli daha fazla *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Featherstone JDB. The Science and Practice of Caries Prevention. The Journal of the American Dental Association. 2000 Jul 1;131(7):887–99.
2. Mohammadi N, Farahmand Far M. Effect of fluoridated varnish and silver diamine fluoride on enamel demineralization resistance in primary dentition. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. 2018;36(3):257.
3. Harris NO, García-Godoy F, Nathe CN. Primary preventive dentistry. 7th ed. New Jersey; 2009. 24–72 p.
4. Brown LJ, Wall TP, Lazar V. Trends in Total Caries Experience: Permanent and Primary Teeth. The Journal of The American Dental Association. The Journal of the American Dental Association. 2000 Feb;131(2):223–31.
5. Mortimer KV. The Relationship of Deciduous Enamel Structure to Dental Disease. Caries Res. 1970;4(3):206–23.
6. Löe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. Int Dent J. 2000 Jun;50(3):129–39.
7. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. Aust Dent J. 2000 Dec 12;45(4):235–45.
8. Groeneveld A, Van Eck AAMJ, Dirks OB. Fluoride in Caries Prevention: Is the Effect Pre- or Post-eruptive? J Dent Res. 1990 Feb 1;69(2_suppl):751–5.
9. Narayana S, Deepa V, Ahamed S, Sathish E, Meyappan R, Satheesh Kumar K. Remineralization efficiency of bioactive glass on artificially induced carious lesion an in-vitro study. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. 2014;32(1):19.
10. Anil A, Ibraheem WI, Meshni AA, Preethanath RS, Anil S. Nano-Hydroxyapatite (nHAp) in the Remineralization of Early Dental Caries: A Scoping Review. Int J Environ Res Public Health. 2022 May 5;19(9):5629.

11. Betul Kargul, Mutlu Özcan, Sertac Peker, Tetsuo Nakamoto, William B Simmons, Alexander U Falster. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral Health Prev Dent*. 2012;10(3):275–82.
12. Koo H, Rosalen PL, Cury JA, Park YK, Bowen WH. Effects of Compounds Found in Propolis on *Streptococcus mutans* Growth and on Glucosyltransferase Activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 May;46(5):1302–9.
13. Nanci A. Ten Cate's Oral histology: Development, structure, and function. . 9th ed. St.Louis: Elsevier; 2018. 1–11 p.
14. Fejerskov O. Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1997 Feb 29;25(1):5–12.
15. Jones JR. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomater*. 2013 Jan 1;9(1):4457–86.
16. Fejerskov O. Dental Caries: what is it? In: Fejerskov Ole/Bente Nyvad/Edwina Kidd, editor. *Dental Caries: The Disease and its Clinical Management*. 3rd ed. Oxford: Wiley; 2008. p. 49–80.
17. Ramirez Rozzi F. Introduction: Enamel structure and development and its application in hominid evolution and taxonomy. *J Hum Evol*. 1998 Oct 1;35(4–5):327–30.
18. Roberson TM, Heymann HO, Swift EJ. *Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry: Cariology*. . 7th ed. 2006. 96–98 p.
19. White SN, Luo W, Paine ML, Fong H, Sarikaya M, Snead ML. Biological organization of hydroxyapatite crystallites into a fibrous continuum toughens and controls anisotropy in human enamel. *J Dent Res*. 2001;80(1):321–6.
20. Wilson PR, Beynon AD. Mineralization differences between human deciduous and permanent enamel measured by quantitative microradiography. *Arch Oral Biol*. 1989 Jan 1;34(2):85–8.
21. Ten Cate. Dentin-pulp complex. In: C.V. Mosby, editor. *Oral histology : Development, structure and function*. 1989. p. 157–96.
22. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 25;3.
23. Fontana M, Young DA, Wolff MS, Pitts NB, Longbottom C. Defining Dental Caries for 2010 and Beyond. *Dent Clin North Am*. 2010 Jul;54(3):423–40.
24. Dr Robert H Selwitz, Amid I Ismail, Nigel B Pitts. Dental Caries. *The Lancet*. 2007;369(9555):51–9.
25. Roufegari Nejad A. The association between caries and periodontal diseases. Papyrus, Universite de Montreal. 2012 Aug;

26. Van Houte J. Role of Micro-organisms in Caries Etiology. *J Dent Res.* 1994;73(3):672–81.
27. Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent.* 2005 Mar;33(3):223–33.
28. Carlson ER, Schlieve T. Salivary Gland Malignancies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019 Feb;31(1):125–44.
29. Rudney JD. Saliva and Dental Plaque. *Adv Dent Res.* 2000 Dec 1;14(1):29–39.
30. Newman Michael G, Takei Henry H, Klokkevold Perry R, Carranza Fermin A. Carranza's Clinical Periodontology-E-Book: Second South Asia Edition. 12th ed. Dwarakanath C, editor. Elsevier; 2016.
31. da Silva Bastos V de A, Freitas-Fernandes LB, Fidalgo TK da S, Martins C, Mattos CT, de Souza IPR, et al. Mother-to-child transmission of *Streptococcus mutans*: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2015 Feb;43(2):181–91.
32. Bowen WH. The Stephan Curve revisited. *Odontology.* 2013 Jan 6;101(1):2–8.
33. Burt BA, Eklund SA, Morgan KJ, Larkin FE, Guire KE, Brown LO, et al. The Effects of Sugars Intake and Frequency of Ingestion on Dental Caries Increment in a Three-year Longitudinal Study. *J Dent Res.* 1988;67(11):1422–9.
34. West NX, Maxwell A, Hughes JA, Parker DM, Newcombe RG, Addy M. A method to measure clinical erosion: the effect of orange juice consumption on erosion of enamel. *J Dent.* 1998 May;26(4):329–35.
35. Oliveira GMStefan. Comparison Among Cpp-acp, Fluoride and a Combination of Cpp-acp/fluoride and Their Ability to Remineralize White Spot Lesions In Vitro [Master Thesis]. NC: University of North Carolina at Chapel Hill. [Chapel Hill]: University of North Carolina; 2009.
36. Laurence Chow, G.L. Vogel. Enhancing remineralization. *Oper Dent.* 2001 Aug;6:27–38.
37. García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface. *The Journal of the American Dental Association.* 2008 May;139:25S-34S.
38. Ramadoss R, Padmanaban R, Subramanian B. Role of bioglass in enamel remineralization: Existing strategies and future prospects—A narrative review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2022 Jan 10;110(1):45–66.
39. Nelson DGA, Featherstone JDB, Duncan JF, Cutress TW. Effect of Carbonate and Fluoride on the Dissolution Behaviour of Synthetic Apatites. *Caries Res.* 1983;17(3):200–11.
40. Featherstone, John D.B. Caries Prevention and Reversal Based on the Caries Balance. *American Academy of Pediatric Dentistry.* 2006 Mar;28:128–32.

41. ten Cate JM, Featherstone JDB. Mechanistic Aspects of the Interactions Between Fluoride and Dental Enamel. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1991 Jul 1;2(3):283–96.
42. Peters MC. Strategies for Noninvasive Demineralized Tissue Repair. *Dent Clin North Am*. 2010 Jul;54(3):507–25.
43. González-Cabezas C. The Chemistry of Caries: Remineralization and Demineralization Events with Direct Clinical Relevance. *Dent Clin North Am*. 2010 Jul;54(3):469–78.
44. Larsen MJ. The nature of early caries lesions in enamel. *J Dent Res*. 1986 Jul 1;65(7):1030–1.
45. Holmen L, Thylstrup A, Øgaard B, Kragh F. A Scanning Electron Microscopic Study of Progressive Stages of Enamel Caries in vivo. *Caries Res*. 1985;19(4):355–67.
46. Kudiyirickal MG, Ivančaková R. Early Enamel Lesion: Part I. – Classification and Detection. *Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic)*. 2008;51(3):145–9.
47. Arthur J Nowak DMD, John R. Christensen, Tad R. Mabry, Janice Alisa Townsend, Martha H. Wells, editors. *Pediatric Dentistry: Infancy through Adolescence*. 6th ed. Elsevier; 2018.
48. Arends J, Christoffersen J. Invited Review Article. *J Dent Res*. 1986 Jan 1;65(1):2–11.
49. Mount GJ. Defining, Classifying, and Placing Incipient Caries Lesions in Perspective. *Dent Clin North Am*. 2005 Oct;49(4):701–23.
50. Pathak S, Roopa K, Poornima P, Neena I. White spot lesions: A literature review. *Journal of Pediatric Dentistry*. 2015;3(1):1.
51. ten Cate JM, Larsen MJ, Pearce E, Fejerskov O, Kidd EAM. Chemical interactions between the tooth and oral fluids. . *The Disease and Its Clinical Management* . 2003;
52. Pathak S, Roopa K, Poornima P, Neena I. White spot lesions: A literature review. *Journal of Pediatric Dentistry*. 2015;3(1):1.
53. Savaş S, Küçükyılmaz E. DIŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN REMİNERALİZASYON AJANLARI VE ÇÜRÜK ÖNLEYİCİ AJANLAR. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2015 Feb 12;9(9).
54. Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. <p>The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry</p>. *Int J Nanomedicine*. 2020 Apr; Volume 15:2555–62.

55. Deshpande A, Jadad AR. The impact of polyol-containing chewing gums on dental caries. *The Journal of the American Dental Association*. 2008 Dec;139(12):1602–14.
56. Rao A, Malhotra N. The role of remineralizing agents in dentistry: a review. *Compend Contin Educ Dent*. 2011;32(6):26–33; quiz 34, 36.
57. Riley P, Moore D, Ahmed F, Sharif MO, Worthington H V. Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Mar 26;2015(3).
58. Mäkinen KK. Sugar Alcohols, Caries Incidence, and Remineralization of Caries Lesions: A Literature Review. *Int J Dent*. 2010;2010:1–23.
59. Tarsi R, Muzzarelli RAA, Guzmàn CA, Pruzzo C. Inhibition of *Streptococcus mutans* Adsorption to Hydroxyapatite by Low-molecular-weight Chitosans. *J Dent Res*. 1997 Feb 1;76(2):665–72.
60. İkinci G, Şenel S, Akıncıbay H, Kaş S, Erciş S, Wilson CG, et al. Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Pharm*. 2002 Mar;235(1–2):121–7.
61. Choi BK, Kim KY, Yoo YJ, Oh SJ, Choi JH, Kim CY. In vitro antimicrobial activity of a chitooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Streptococcus mutans*. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Dec;18(6):553–7.
62. Cheng L, ten Cate JM. Effect of *Galla chinensis* on the In Vitro Remineralization of Advanced Enamel Lesions. *Int J Oral Sci*. 2010 Mar;2(1):15–20.
63. Cheng L, Exterkate RAM, Zhou X, Li J, ten Cate JM. Effect of *Galla Chinensis* on Growth and Metabolism of Microcosm Biofilms. *Caries Res*. 2011;45(2):87–92.
64. Mirkarimi M, Eskandarion S, Bargrizan M, Delazar A, Kharazifard MJ. Remineralization of artificial caries in primary teeth by grape seed extract: an in vitro study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013;7(4):206–10.
65. Amin R, Awad S, Abd El Sattar E. Evaluation of Remineralization of Grape Seed Extract versus Sodium Fluoride on demineralized Primary Anterior Teeth: An Invitro study. *Egypt Dent J*. 2019 Jul 1;65(3):1977–84.
66. Burwell AK, Litkowski LJ, Greenspan DC. Calcium Sodium Phosphosilicate (NovaMin[®]): Remineralization Potential. *Adv Dent Res*. 2009 Aug 31;21(1):35–9.
67. Haghgoo R, Ahmadvand M, Moshaverinia S. Remineralizing Effect of Topical NovaMin and Nanohydroxyapatite on Caries-like Lesions in Primary Teeth. *J Contemp Dent Pract*. 2016 Aug;17(8):645–9.
68. Reema SD, Lahiri PK, Roy S Sen. Review of casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate. *The Chinese journal of dental research*. 2014;17(1):7–14.
69. Schüpbach P, Neeser JR, Golliard M, Rouvet M, Guggenheim B. Incorporation of

- Caseinoglycomacropeptide and Caseinophosphopeptide into the Salivary Pellicle Inhibits Adherence of Mutans Streptococci. *J Dent Res.* 1996 Oct 1;75(10):1779–88.
70. Reynolds EC. Remineralization of Enamel Subsurface Lesions by Casein Phosphopeptide-stabilized Calcium Phosphate Solutions. *J Dent Res.* 1997 Sep 1;76(9):1587–95.
 71. Rose RK. Binding Characteristics of *Streptococcus mutans* for Calcium and Casein Phosphopeptide. *Caries Res.* 2000;34(5):427–31.
 72. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel Subsurface Lesion Remineralisation with Casein Phosphopeptide Stabilised Solutions of Calcium, Phosphate and Fluoride. *Caries Res.* 2008;42(2):88–97.
 73. Karlinsey RL, Mackey AC. Solid-state preparation and dental application of an organically modified calcium phosphate. *J Mater Sci.* 2009 Jan 1;44(1):346–9.
 74. Kirkham J, Firth A, Vernals D, Boden N, Robinson C, Shore RC, et al. Self-assembling Peptide Scaffolds Promote Enamel Remineralization. *J Dent Res.* 2007 May 1;86(5):426–30.
 75. Amaechi BT, van Loveren C. Fluorides and Non-Fluoride Remineralization Systems. In 2013. p. 15–26.
 76. Lynch RJM, ten Cate JM. The anti-caries efficacy of calcium carbonate-based fluoride toothpastes. *Int Dent J.* 2005 Jun;55:175–8.
 77. Danelon M, Pessan JP, Neto FNS, de Camargo ER, Delbem ACB. Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: In situ study. *J Dent.* 2015 Jul;43(7):806–13.
 78. Zaze ACSF, Dias AP, Sasaki KT, Delbem ACB. The effects of low-fluoride toothpaste supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization. *Clin Oral Investig.* 2014 Jul 16;18(6):1619–24.
 79. Bidwell J. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Public Health Nurs.* 2018 Jan 25;35(1):85–7.
 80. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* 2004 Sep 1;28(1):47–52.
 81. Rošin-Grget K. The cariostatic mechanisms of fluoride. *Acta Med Acad.* 2013 Nov 15;42(2):179–88.
 82. Cate JM ten. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand.* 1999 Jan 2;57(6):325–9.
 83. Büyükyılmaz T, Tangugsorn V, Øgaard B, Arends J, Ruben J, Rølla G. The effect of titanium tetrafluoride (TiF₄) application around orthodontic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 1994 Mar;105(3):293–6.

84. B. ØGAARD, L. SEPPA, G. RØLLA. PROFESSIONAL TOPICAL FLUORIDE APPLICATIONS CLINICAL EFFICACY AND MECHANISM OF ACTION. *Adv Dent Res* . 1994;190–201.
85. Ozalp S, Tulunoglu O. SEM–EDX analysis of brushing abrasion of chitosan and propolis based toothpastes on sound and artificial carious primary enamel surfaces. *Int J Paediatr Dent*. 2014 Sep 14;24(5):349–57.
86. Skartveit L, Gjerdet NR, Selvig KA. Release of fluoride and metal ions from root surfaces after topical application of TiF_4 , SnF_2 , and NaF in vitro. *Acta Odontol Scand*. 1991 Jan 2;49(3):127–31.
87. Stookey GK, DePaola PF, Featherstone JDB, Fejerskov O, Möller IJ, Rotberg S, et al. A Critical Review of the Relative Anticaries Efficacy of Sodium Fluoride and Sodium Monofluorophosphate Dentifrices. *Caries Res*. 1993;27(4):337–60.
88. Clark-Perry D, Levin L. Comparison of new formulas of stannous fluoride toothpastes with other commercially available fluoridated toothpastes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int Dent J*. 2020 Dec;70(6):418–26.
89. Arnold WH, Haase A, Hacklaender J, Gintner Z, Bánóczy J, Gaengler P. Effect of pH of amine fluoride containing toothpastes on enamel remineralization in vitro. *BMC Oral Health*. 2007 Dec 17;7(1):14.
90. de Souza BM, Silva MS, Braga AS, Bueno PSK, da Silva Santos PS, Buzalaf MAR, et al. Protective effect of titanium tetrafluoride and silver diamine fluoride on radiation-induced dentin caries in vitro. *Sci Rep*. 2021 Mar 16;11(1):6083.
91. Horst JA, Tanzer JM, Milgrom PM. Fluorides and Other Preventive Strategies for Tooth Decay. *Dent Clin North Am*. 2018 Apr;62(2):207–34.
92. Weyant RJ, Tracy SL, Anselmo T (Tracy), Beltrán-Aguilar ED, Donly KJ, Frese WA, et al. Topical fluoride for caries prevention. *The Journal of the American Dental Association*. 2013 Nov;144(11):1279–91.
93. Faith Y. Miller, Guglielmo Campus, Giovanna Giuliana, Maria R. Piscopo, Giuseppe Pizzo. Topical Fluoride for Preventing Dental Caries in Children and Adolescents . *Curr Pharm Des*. 2012;18.
94. Ruengrungsom C, Burrow MF, Parashos P, Palamara JEA. Evaluation of F, Ca, and P release and microhardness of eleven ion-leaching restorative materials and the recharge efficacy using a new Ca/P containing fluoride varnish. *J Dent*. 2020 Nov;102:103474.
95. Donly KJ. Fluoride Varnishes. *J Calif Dent Assoc*. 2003 Mar 1;31(3):217–9.
96. Marinho VC, Worthington H V, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Jul 11;2014(2).

97. Ripa LW. Review of the Anticaries Effectiveness of Professionally Applied and Self-applied Topical Fluoride Gels. *J Public Health Dent.* 1989 Dec 30;49(5):297–309.
98. Ertuğrul Ercana, Serdar Bağlar, Hakan Çolak. Topical Fluoride Application Methods in Dentistry. *Cumhuriyet Dental Journal.* 2010;
99. Brambilla E. Fluoride – Is It Capable of Fighting Old and New Dental Diseases? *Caries Res.* 2001;35(Suppl. 1):6–9.
100. WINSTON AE, BHASKAR SN. CARIES PREVENTION IN THE 21ST CENTURY. *The Journal of the American Dental Association.* 1998 Nov;129(11):1579–87.
101. LAGERLÖF F, EKSTRAND J, RÖLLA G. Effect of fluoride addition on ionized calcium in salivary sediment and in saliva. *Eur J Oral Sci.* 1988 Oct;96(5):399–404.
102. D M O’Mullane, R J Baez, S Jones, M A Lennon, P E Petersen, A J Rugg-Gunn, et al. Fluoride and Oral Health. *Community Dent Health .* 2016;33(2):69–99.
103. Lippert F. An Introduction to Toothpaste - Its Purpose, History and Ingredients. In 2013. p. 1–14.
104. Walsh T, Worthington H V, Glenny AM, Marinho VC, Jeronic A. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019 Mar 4;
105. Wright JT, Hanson N, Ristic H, Whall CW, Estrich CG, Zentz RR. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years. *The Journal of the American Dental Association.* 2014 Feb;145(2):182–9.
106. Pollick H. The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Oct;65(5):923–40.
107. American Academy on Pediatric Dentistry Liaison with Other Groups Committee, American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Policy on use of fluoride. *Pediatr Dent.* 30(7 Suppl):34–5.
108. Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, Parnell C, van Loveren C, Lygidakis NA. Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document. *European Archives of Paediatric Dentistry.* 2019 Dec 8;20(6):507–16.
109. Petersson LG. Fluoride Mouthrinses and Fluoride Varnishes. *Caries Res.* 1993;27(1):35–42.
110. Clarkson JJ, McLoughlin J. Role of fluoride in oral health promotion. *Int Dent J.* 2000 Jun;50(3):119–28.

111. Featherstone JDB. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999 Feb 14;27(1):31–40.
112. Twetman S, Petersson LG, Axelsson S, Dahlgren H, Holm A, Källestål C, et al. Caries-preventive effect of sodium fluoride mouthrinses: a systematic review of controlled clinical trials. *Acta Odontol Scand.* 2004 Jan 2;62(4):223–30.
113. Sambunjak D, Nickerson JW, Poklepovic T, Johnson TM, Imai P, Tugwell P, et al. Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011 Dec 7;
114. Comar LP, Souza BM, Gracindo LF, Buzalaf MAR, Magalhaes AC. Impact of Experimental Nano-HAP Pastes on Bovine Enamel and Dentin Submitted to a pH Cycling Model. *Braz Dent J.* 2013 Jun;24(3):273–8.
115. Pepla E, Besharat LK, Palaia G, Tenore G, Migliau G. Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Ann Stomatol (Roma).* 2014 Jul;5(3):108–14.
116. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization Potential of NanoHydroxyapatite on Initial Enamel Lesions: An in vitro Study. *Caries Res.* 2011;45(5):460–8.
117. Juntavee A, Juntavee N, Hirunmoon P. Remineralization Potential of Nanohydroxyapatite Toothpaste Compared with Tricalcium Phosphate and Fluoride Toothpaste on Artificial Carious Lesions. *Int J Dent.* 2021 Mar 20;2021:1–14.
118. Hegazy SA, Salama RI. Antiplaque and remineralizing effects of Biorepair mouthwash: A comparative clinical trial. *Pediatric Dental Journal.* 2016 Dec;26(3):89–94.
119. Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS, Lundqvist C, Grahnén H, Bonow BE, et al. The Effect of Different Levels of Carbohydrate Intake on Caries Activity in 436 Individuals Observed for Five Years. *Acta Odontol Scand.* 1953 Jan 2;11(3–4):232–364.
120. CRAIG WJ, NGUYEN TT. Caffeine and Theobromine Levels in Cocoa and Carob Products. *J Food Sci.* 1984;49(1):302–3.
121. Sadeghpour A. Chapter 11. Chocolate and Dental Health. In: *Chocolate and Health.* Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2015. p. 196–210.
122. Dr.Yalini Duraisamy*, Dr. Preetha Elizabeth Chaly, Dr. V. Indra Priyadarshni, Dr.Junaid Mohammed, Dr.Vaishnavi. EVALUATION OF REMINERALIZATION POTENTIAL OF THEOBROMINE ON HUMAN ENAMEL SURFACES- AN IN VITRO STUDY. *Int J Sci Res.* 2017 Nov;6(2277).
123. Amaechi BT, Mathews SM, Mensinkai PK. Effect of theobromine-containing toothpaste on dentin tubule occlusion in situ. *Clin Oral Investig.* 2015 Jan 1;19(1):109–16.

124. Ranju MB, Girish MS, Prashanth S. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Theobromine Toothpaste and a Low-fluoridated Toothpaste against Plaque *Streptococcus mutans* in Children. *World Journal of Dentistry*. 2018 Jun;9(3):215–9.
125. Percival RS, Devine DA, Duggal MS, Chartron S, Marsh PD. The effect of cocoa polyphenols on the growth, metabolism, and biofilm formation by *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*. *Eur J Oral Sci*. 2006 Aug 25;114(4):343–8.
126. Matsumoto M, Tsuji M, Okuda J, Sasaki H, Nakano K, Osawa K, et al. Inhibitory effects of cacao bean husk extract on plaque formation *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Oral Sci*. 2004 Jun 24;112(3):249–52.
127. Nakamoto T, Falster AU, Simmons WB. Theobromine: A Safe and Effective Alternative for Fluoride in Dentifrices. *J Caffeine Res*. 2016 Mar;6(1):1–9.
128. Sadeghpour A. A neural network analysis of theobromine vs. fluoride on the enamel surface of human teeth. *Dissertation Abstracts Internationa*. 2007;68(07).
129. Irawan MIP, Noerdin A, Eriwati YK. The effect of time in the exposure of theobromine gel to enamel and surface hardness after demineralization with 1% citric acid. *J Phys Conf Ser*. 2017 Aug;884:012005.
130. Pertiwi UI, Eriwati YK, Irawan B, Qasthari AI, Herda E. The influence of brushing with theobromine and sodium monofluorophosphate toothpaste on enamel surface resistance to roughness after demineralization. *iopscience.iop.org* AI Qasthari, B Irawan, E Herda *Journal of Physics: Conference Series*, 2018 • *iopscience.iop.org* [Internet]. 2018 [cited 2024 Oct 20];32005. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1073/3/032005/meta>
131. Rafiq IH, Dame-Teixeira N, Do T. The antimicrobial activity of theobromine against cariogenic microbes: an in vitro pilot study. *BDJ Open*. 2024 Feb 1;10(1):8.
132. Farhad F, Kazemi S, Bijani A, Pasdar N. Efficacy of Theobromine and Sodium Fluoride Solutions for Remineralization of Initial Enamel Caries Lesions. *Front Dent*. 2021 May 5;
133. Thorn AK, Lin WS, Levon JA, Morton D, Eckert GJ, Lippert F. The effect of theobromine on the in vitro de- and remineralization of enamel carious lesions. *J Dent*. 2020;103:100013.
134. Premnath P, John J, Manchery N, Subbiah GK, Nagappan N, Subramani P. Effectiveness of Theobromine on Enamel Remineralization: A Comparative In vitro Study. *Cureus*. 2019 Sep 17;
135. anani haneya, elaaser dalia, niazy maha, jamil wael, elsharqawy doaa. Evaluation of the remineralization and antibacterial effect of natural versus synthetic materials on deep carious dentin: A randomized controlled trial. *Dent Med Probl*. 2023 Mar 31;60(1):87–97.

136. Dzedzic A, Kubina R, Wojtyczka RD, Kabała-Dzik A, Tanasiewicz M, Morawiec T. The Antibacterial Effect of Ethanol Extract of Polish Propolis on Mutans Streptococci and Lactobacilli Isolated from Saliva. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1–12.
137. Spinelli S, Conte A, Lecce L, Incoronato AL, Del Nobile MA. Microencapsulated Propolis to Enhance the Antioxidant Properties of Fresh Fish Burgers. *J Food Process Eng*. 2015 Dec 22;38(6):527–35.
138. Vasilaki A, Hatzikamari M, Stagos-Georgiadis A, Goula AM, Mourtzinis I. A natural approach in food preservation: Propolis extract as sorbate alternative in non-carbonated beverage. *Food Chem*. 2019 Nov;298:125080.
139. Jolly M SNRMTSBM. Propolis and Commonly Used Intracanal Irrigants.: Comparative Evaluation of Antimicrobial Potential. *J Clin Pediatr Dent*. 2013;37:243–50.
140. Ozório JEV; CLF de O e S; de ODA; de SNMD; PDE da C. Standardized Propolis Extract and Calcium Hydroxide as Pulpotomy Agents in Primary Pig Teeth. *J Dent Child*. 2012 Aug;79:53–8.
141. Shabbir J, Qazi F, Farooqui W, Ahmed S, Zehra T, Khurshid Z. Effect of Chinese Propolis as an Intracanal Medicament on Post-Operative Endodontic Pain: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 9;17(2):445.
142. Parolia A, Kundabala M, Rao N, Acharya S, Agrawal P, Mohan M, et al. A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. *Aust Dent J*. 2010 Mar 5;55(1):59–64.
143. Ikeno K, Ikeno T, Miyazawa C. Effects of Propolis on Dental Caries in Rats. *Caries Res*. 1991;25(5):347–51.
144. Botushanov PI, Grigorov GI, Aleksandrov GA. A clinical study of a silicate toothpaste with extract from propolis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2001;43(1–2):28–30.
145. Kousedghi H. Antibacterial activity of propolis and Ca(OH)₂ against Lactobacillus, Entrococcus faecalis, Peptostreptococcus and Candida albicans. *Afr J Microbiol Res*. 2012 Apr 16;6(14).
146. Kayaoglu G, Ömürlü H, Akca G, Gürel M, Gençay Ö, Sorkun K, et al. Antibacterial Activity of Propolis versus Conventional Endodontic Disinfectants against Enterococcus faecalis in Infected Dentinal Tubules. *J Endod*. 2011 Mar;37(3):376–81.
147. Jaiswal N, Sinha D, Singh U, Singh K, Jandial U, Goel S. Evaluation of antibacterial efficacy of Chitosan, Chlorhexidine, Propolis and Sodium hypochlorite on Enterococcus faecalis biofilm : An in vitro study. *J Clin Exp Dent*. 2017;0–0.

148. Martin MP, Pileggi R. A quantitative analysis of Propolis: a promising new storage media following avulsion. *Dental Traumatology*. 2004 Apr 16;20(2):85–9.
149. Sardana D, InduShekar K, Manchanda S, Saraf BG, Sheoran N. Role of propolis in dentistry: review of the literature. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2013 Sep 20;18(3):118–25.
150. Toker H, Ozan F, Ozer H, Ozdemir H, Eren K, Yeler H. A Morphometric and Histopathologic Evaluation of the Effects of Propolis on Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis in Rats. *J Periodontol*. 2008 Jun;79(6):1089–94.
151. Özan F, Polat ZA, Er K, Özan Ü, Değer O. Effect of Propolis on Survival of Periodontal Ligament Cells: New Storage Media for Avulsed Teeth. *J Endod*. 2007 May;33(5):570–3.
152. Parolia A, Kundabala M, Rao N, Acharya S, Agrawal P, Mohan M, et al. A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. *Aust Dent J*. 2010 Mar 5;55(1):59–64.
153. Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Bowen WH, et al. In vitro and in vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *J Ethnopharmacol*. 2005 Oct;101(1–3):110–5.
154. Bueno-Silva B, Koo H, Falsetta ML, Alencar SM, Ikegaki M, Rosalen PL. Effect of neovestitol–vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm *in vitro* and development of dental caries *in vivo*. *Biofouling*. 2013 Nov 7;29(10):1233–42.
155. Mohan PVMU, Uloopi K, Vinay C, Rao Rc. In vivo comparison of cavity disinfection efficacy with APF gel, Propolis, Diode Laser, and 2% chlorhexidine in primary teeth. *Contemp Clin Dent*. 2016;7(1):45.
156. Listyasari NA, Santoso O. Inhibition of dental plaque formation by toothpaste containing propolis. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*. 2012 Dec 1;45(4):208.
157. Gilmour ASM, Edmunds DH, Newcombe RG. Prevalence and Depth of Artificial Caries-like Lesions Adjacent to Cavities Prepared in Roots and Restored with a Glass Ionomer or a Dentin-bonded Composite Material. *J Dent Res*. 1997 Dec 1;76(12):1854–61.
158. Clarkson BH, Wefel JS, Miller I. A Model for Producing Caries-like Lesions in Enamel and Dentin Using Oral Bacteria *in vitro*. *J Dent Res*. 1984 Oct 1;63(10):1186–9.
159. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. A Review of the Common Models Used in Mechanistic Studies on Demineralization-Remineralization for Cariology Research. *Dent J (Basel)*. 2017 Jun 18;5(2):20.

160. Amaechi BT, Higham SM. In vitro remineralisation of eroded enamel lesions by saliva. *J Dent.* 2001 Jul;29(5):371–6.
161. Skucha-Nowak MZ, Gibas M, Tanasiewicz M, Twardawa H, Szklarski T. Natural and Controlled Demineralization for Study Purposes in Minimally Invasive Dentistry. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2015 Sep 15;24(5):891–8.
162. Featherstone JD. Fluoride, remineralization and root caries. *Am J Dent.* 1994 Jan 1;271–4.
163. Stookey GK, Warrick JM, Miller LL, Greene AL. Animal Caries Models for Evaluating Fluoride Dentifrices. *Adv Dent Res.* 1995 Nov 1;9(3):198–207.
164. Featherstone JDB. Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials. *Dental Materials.* 1996 May;12(3):194–7.
165. DeLong R, Douglas WH. An artificial oral environment for testing dental materials. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1991 Apr;38(4):339–45.
166. O'Reilly MM, Featherstone JDB. Demineralization and remineralization around orthodontic appliances: An in vivo study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 1987 Jul;92(1):33–40.
167. Claydon NCA, Moran J, Bosma ML, Shirodaria S, Addy M, Newcombe R. Clinical study to compare the effectiveness of a test whitening toothpaste with a commercial whitening toothpaste at inhibiting dental stain. *J Clin Periodontol.* 2004 Dec 19;31(12):1088–91.
168. Davies R, Scully C, Preston AJ. Dentifrices; an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;e976–82.
169. Moore C, Addy M. Wear of dentine in vitro by toothpaste abrasives and detergents alone and combined. *J Clin Periodontol.* 2005 Dec 2;32(12):1242–6.
170. Mitsui T. *New cosmetic science.* . Amsterdam: Elsevier; 1997. 480–490 p.
171. González-Cabezas C, Hara AT, Hefferren J, Lippert F. Abrasivity Testing of Dentifrices - Challenges and Current State of the Art. In 2013. p. 100–7.
172. Forward GC, James AH, Barnett P, Jackson RJ. Gum health product formulations: what is in them and why? *Periodontol 2000.* 1997 Oct 23;15(1):32–9.
173. Joiner A, Schwarz A, Philpotts CJ, Cox TF, Huber K, Hannig M. The protective nature of pellicle towards toothpaste abrasion on enamel and dentine. *J Dent.* 2008 May 1;36(5):360–8.
174. Chunmuang S, Jitpukdeebodintra S, Chuenarrom C, Benjakul P. Effect of xylitol and fluoride on enamel erosion in vitro. *J Oral Sci.* 2007;49(4):293–7.
175. Mennella JA, Beauchamp GK. Early Flavor Experiences: Research Update. *Nutr Rev.* 2009 Apr 27;56(7):205–11.

176. Bidwell J. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. *Public Health Nurs.* 2018 Jan 25;35(1):85–7.
177. White DJ, Faller RV, Bowman WD. Demineralization and Remineralization Evaluation Techniques—Added Considerations. *J Dent Res.* 1992 Apr 1;71(3_suppl):929–33.
178. Arends J, ten Bosch JJ. Demineralization and Remineralization Evaluation Techniques. *J Dent Res.* 1992 Apr 1;71(3_suppl):924–8.
179. Manning RH, Edgar WM. Intra-oral Models for Studying De- and Remineralization in Man: Methodology and Measurement. *J Dent Res.* 1992 Apr 1;71(3_suppl):895–900.
180. Zhang L, Li J, Zhou X, Cui F, Li W. Effects of *Galla chinensis* on the surface topography of initial enamel carious lesion: an atomic force microscopy study. *Scanning.* 2009 Sep 12;31(5):195–203.
181. Swain M V, Xue J. State of the Art of Micro-CT Applications in Dental Research. *Int J Oral Sci.* 2009 Dec;1(4):177–88.
182. Schlueter N, Hara A, Shellis RP, Ganss C. Methods for the Measurement and Characterization of Erosion in Enamel and Dentine. *Caries Res.* 2011;45(Suppl. 1):13–23.
183. Penner MH. Basic Principles of Spectroscopy. In 2017. p. 79–88.
184. Goldstein JI, Newbury DE, Michael JR, Ritchie NWM, Scott JHJ, Joy DC. Energy Dispersive X-ray Spectrometry: Physical Principles and User-Selected Parameters. In: *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis.* New York, NY: Springer New York; 2018. p. 209–34.
185. ALSAYED EZ, HARIRI I, SADR A, NAKASHIMA S, BAKHSH TA, SHIMADA Y, et al. Optical coherence tomography for evaluation of enamel and protective coatings. *Dent Mater J.* 2015;34(1):98–107.
186. Shimada Y, Sadr A, Sumi Y, Tagami J. Application of Optical Coherence Tomography (OCT) for Diagnosis of Caries, Cracks, and Defects of Restorations. *Curr Oral Health Rep.* 2015 Jun 9;2(2):73–80.
187. van der Veen MH, de Josselin de Jong E. Application of Quantitative Light Induced Fluorescence for Assessing Early Caries Lesions. In: *Assessment of Oral Health.* Basel: KARGER; 2000. p. 144–62.
188. Tam LE, McComb D. Diagnosis of occlusal caries: Part II. Recent diagnostic technologies. *J Can Dent Assoc.* 2001 Sep;67(8):459–63.
189. Sammons R, Marquis P. Application of the low vacuum scanning electron microscope to the study of biomaterials and mammalian cells. *Biomaterials.* 1997 Jan;18(1):81–6.

190. McMullan D. An improved scanning electron microscope for opaque specimens. *Proceedings of the IEE - Part II: Power Engineering*. 1953 Jun;100(75):245–56.
191. Saghiri MA, Asgar K, Lotfi M, Karamifar K, Saghiri AM, Neelakantan P, et al. Back-scattered and secondary electron images of scanning electron microscopy in dentistry: a new method for surface analysis. *Acta Odontol Scand*. 2012 Dec 18;70(6):603–9.
192. Yañez MJ, Barbosa SE. Changes in particle area measurements due to SEM accelerating voltage and magnification. *Microsc Res Tech*. 2003 Aug;61(5):463–8.
193. Kakaboura A, Fragouli M, Rahiotis C, Silikas N. Evaluation of surface characteristics of dental composites using profilometry, scanning electron, atomic force microscopy and gloss-meter. *J Mater Sci Mater Med*. 2007 Jan;18(1):155–63.
194. Wiegand A, Krieger C, Attin R, Hellwig E, Attin T. Fluoride uptake and resistance to further demineralisation of demineralised enamel after application of differently concentrated acidulated sodium fluoride gels. *Clin Oral Investig*. 2005 Mar 23;9(1):52–7.
195. Ben Ghorbal G, Tricoteaux A, Thuault A, Louis G, Chicot D. Comparison of conventional Knoop and Vickers hardness of ceramic materials. *J Eur Ceram Soc*. 2017 Jun;37(6):2531–5.
196. Amitay-Sadovsky E, Wagner HD. Hardness and Young's modulus of transcrystalline polypropylene by Vickers and Knoop microindentation. *J Polym Sci B Polym Phys*. 1999 Mar 15;37(6):523–30.
197. Barbour ME, Rees JS. The laboratory assessment of enamel erosion: a review. *J Dent*. 2004 Nov;32(8):591–602.
198. Young DA. New caries detection technologies and modern caries management: merging the strategies. *General Dentistry* . 2002 Jul;320–31.
199. Anusavice KJ, C. Shen HRR., editors. *Phillips' science of dental materials*. 12th ed. St. Louis: Elsevier; 2012.
200. Dinçkal Yanıkoğlu N, Sakarya RE. Test methods used in the evaluation of the structure features of the restorative materials: a literature review. *Journal of Materials Research and Technology*. 2020 Sep;9(5):9720–34.
201. irdevs Oral, Arzu Zeynep Yıldırım Biçer. Dental Seramiklerde Yüzey Pürüzlülüğü. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*. 2022;103–7.
202. Gadelmawla ES, Koura MM, Maksoud TMA, Elewa IM, Soliman HH. Roughness parameters. *J Mater Process Technol*. 2002 Apr;123(1):133–45.

203. WHITEHEAD SA, SHEARER AC, WATTS DC, WILSON NHF. Comparison of methods for measuring surface roughness of ceramic. *J Oral Rehabil.* 1995 Jun 8;22(6):421–7.
204. Dinçkal Yanıkoğlu N, Sakarya RE. Test methods used in the evaluation of the structure features of the restorative materials: a literature review. *Journal of Materials Research and Technology.* 2020 Sep;9(5):9720–34.
205. Joniot S, Salomon JP, Dejoux J, Grégoire G. Use of Two Surface Analyzers to Evaluate the Surface Roughness of Four Esthetic Restorative Materials After Polishing. *Oper Dent.* 2006 Jan 1;31(1):39–46.
206. Hale İNAN, Evşen TAMAM, Bora BAĞIŞ. Tam protezlerde kullanılan farklı kaide materyallerinin yüzey pürüzlülüğü yönünden in vitro incelenmesi. *SÜ Dişhek Fak Der.* 2008 Jan;17:171–6.
207. Golfeshan F, Mosaddad SA, Ghaderi F. The Effect of Toothpastes Containing Natural Ingredients Such As Theobromine and Caffeine on Enamel Microhardness: An In Vitro Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2021 Oct 22;2021:1–6.
208. Buzalaf MAR, Hannas AR, Magalhães AC, Rios D, Honório HM, Delbem ACB. pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science.* 2010 Aug;18(4):316–34.
209. Itthagaran A KNCY. The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on artificial enamel carious lesion progression. *Hong Kong Dental Journal.* 2010;61–6.
210. Mehta A, Kumari V, Jose R, Izadikhah V. Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: An in-vitro pH-cycling study. *Journal of Conservative Dentistry.* 2014;17(1):3.
211. Ten Cate JM, Mundorff-Shrestha SA. Working Group Report 1: Laboratory Models for Caries (in Vitro and Animal Models). *Adv Dent Res.* 1995 Nov 1;9(3):332–4.
212. Oliveira G. Comparison Among CPP-ACP, Fluoride and a Combination of CPPACP/Fluoride and Their Ability to Remineralize White Spot Lesions in vitro [Master Thesis]. [Chapel Hill, NC]: University of North Carolina; 2009.
213. Martínez-Mier EA. Fluoride. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2012 Jan 4;17(1):28–32.
214. van Loveren C, editor. *Toothpastes.* Vol. 23. S. Karger AG; 2013.
215. Ebadifar A, Nomani M, Fatemi SA. Effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on microhardness of artificial carious lesions created on extracted teeth. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2017 Mar 15;11(1):14–7.

216. KOÇYİĞİT C, YÜKSEL BN, ÖZALP N. EFFECTS OF NANOHYDROXYAPATITE DENTIFRICES WITH AND WITHOUT FLUORIDE ON PRIMARY TEETH ENAMEL: A MICRO-CT AND A SEM STUDY. Cumhuriyet Dental Journal. 2020 Oct 5;23(3):191–9.
217. Bordea IR, Candrea S, Alexescu GT, Bran S, Băciuț M, Băciuț G, et al. Nanohydroxyapatite use in dentistry: a systematic review. Drug Metab Rev. 2020 Apr 2;52(2):319–32.
218. Gargouri W, Kammoun R, Elleuche M, Tlili M, Kechaou N, Ghoul-Mazgar S. Effect of xylitol chewing gum enriched with propolis on dentin remineralization in vitro. Arch Oral Biol. 2020 Apr;112:104684.
219. Ali S, Farooq I, Bugshan A, Siddiqui IA, Al-Khalifa KS, Al-Hariri M. Efficacy of propolis in remineralising artificially induced demineralisation of human enamel - An in-vitro study. J Taibah Univ Med Sci. 2021 Apr;16(2):283–7.
220. Hajiahmadi M, Faghri J, Salehi Z, Heidari F. Comparative Evaluation of Antibacterial Effect of Propolis and Aloe Vera, Xylitol, and Cpp-Acp Gels on Streptococcus mutans and Lactobacillus in Vitro. Int J Dent. 2021 Nov 8;2021:1–8.
221. Zaleh AA, Salehi-Vaziri A, Pourhajibagher M, Bahador A. The synergistic effect of Nano-propolis and curcumin-based photodynamic therapy on remineralization of white spot lesions: An ex vivo study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022 Jun;38:102789.
222. Hosseinpour-Nader A, Karimi N, Ghafari HA. Ex-vivo effects of propolis quantum dots-nisin-nanoquercetin-mediated photodynamic therapy on Streptococcus mutans biofilms and white spot lesions. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2023 Mar;41:103255.
223. Giamalia I, Steinberg D, Grobler S, Gedalia I. The effect of propolis exposure on microhardness of human enamel *in vitro*. J Oral Rehabil. 1999 Dec 25;26(12):941–3.
224. Taneja V, Nekkanti S, Gupta K, Hassija J. Remineralization potential of theobromine on artificial carious lesions. J Int Soc Prev Community Dent. 2019;9(6):576.
225. White DJ. Reactivity of Fluoride Dentifrices with Artificial Caries. Caries Res. 1987;21(2):126–40.
226. Paes Leme AF, Tabchoury CPM, Zero DT, Cury JA. Effect of fluoridated dentifrice and acidulated phosphate fluoride application on early artificial carious lesions. Am J Dent. 2003 Apr;16(2):91–5.

227. Mensinkai PK, Ccahuana-Vasquez RA, Chedjieu I, Amaechi BT, Mackey AC, Walker TJ, et al. In situ remineralization of white-spot enamel lesions by 500 and 1,100 ppm F dentifrices. *Clin Oral Investig*. 2012 Aug;16(4):1007–14.
228. Fu Y, Ekambaram M, Li KC, Zhang Y, Cooper PR, Mei ML. In Vitro Models Used in Cariology Mineralisation Research—A Review of the Literature. *Dent J (Basel)*. 2024 Oct 8;12(10):323.
229. Vyavhare S, Sharma D, Kulkarni V. Effect of Three Different Pastes on Remineralization of Initial Enamel Lesion: An in Vitro Study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2015 Jan 1;39(2):149–60.
230. Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion *in vitro*. *Biomedical Materials*. 2009 Jun;4(3):034104.
231. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Dent*. 2011 Jun;39(6):430–7.
232. Güçlü ZA, Gjorgievska ES, Coleman NJ. An in Vitro Comparison of the Enamel Remineralisation Potential of Bioactive Glass, Hydroxyapatite and CPP-ACP. *Acta Phys Pol A*. 2017 Mar;131(3):571–6.
233. Wang Y, Mei L, Gong L, Li J, He S, Ji Y, et al. Remineralization of early enamel caries lesions using different bioactive elements containing toothpastes: An in vitro study. *Technology and Health Care*. 2016 Sep 14;24(5):701–11.
234. Zhang R, Qi J, Gong M, liu Q, Zhou H, Wang J, et al. Effects of 45S5 bioactive glass on the remineralization of early carious lesions in deciduous teeth: an in vitro study. *BMC Oral Health*. 2021 Dec 12;21(1):576.
235. Khandelwal J, Bargale S, Dave B, Poonacha K, Kariya P, Vaidya S. Comparative evaluation of remineralising efficacy of bioactive glass agent and nanohydroxyapatite dentifrices on artificial carious lesion in primary teeth: An in vitro study. *Advances in Human Biology*. 2020;10(3):129.
236. Gangwar A, Jha K, Thakur J, Nath M. In Vitro evaluation of remineralization potential of novamin on artificially induced carious lesions in primary teeth using scanning electron microscope and vickers hardness. *Indian Journal of Dental Research*. 2019;30(4):590.
237. Mendes FM, Nicolau J. Utilization of laser fluorescence to monitor caries lesions development in primary teeth. *J Dent Child (Chic)*. 2004;71(2):139–42.
238. UYSAL S, TULGA ÖZ F. Süt Dişi Başlangıç Mine Lezyonlarının Remineralizasyonunda Kullanılan Farklı Yapıdaki Diş Macunlarının Mikrosertlik Üzerine Etkisinin İn Vitro Koşullarda Değerlendirilmesi. *Selcuk Dental Journal*. 2022 Aug 24;9(2):533–9.

239. Zhou C, Zhang D, Bai Y, Li S. Casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions. *J Dent.* 2014 Jan;42(1):21–9.
240. Thaveesangpanich P, Itthagarun A, King NM, Wefel JS, Tay FR. In vitro model for evaluating the effect of child formula toothpastes on artificial caries in primary dentition enamel. *Am J Dent.* 2005 Jun;18(3):212–6.
241. Carvalho TS, Lussi A. Age-related morphological, histological and functional changes in teeth. *J Oral Rehabil.* 2017 Apr 28;44(4):291–8.
242. Vieira APGF, Hancock R, Eggertsson H, Everett ET, Grynblas MD. Tooth Quality in Dental Fluorosis. *Calcif Tissue Int.* 2005 Jan 14;76(1):17–25.
243. Olek A, Klimek L, Bołtacz-Rzepkowska E. Comparative scanning electron microscope analysis of the enamel of permanent human, bovine and porcine teeth. *J Vet Sci.* 2020;21(6).
244. Gwinnett AJ, Buonocore MG, Sheykhleslam Z. Effect of fluoride on etched human and bovine tooth enamel surfaces as demonstrated by scanning electron microscopy. *Arch Oral Biol.* 1972 Feb;17(2):271-IN9.
245. Wong PYW, Lim SL, Loi STY, Mei ML, Li KC, Aziz S, et al. A comparative study of two chemical models for creating subsurface caries lesions on aprismatic and prismatic enamel. *J Oral Sci.* 2023;65(1):22–0311.
246. Xu C, Reed R, Gorski JP, Wang Y, Walker MP. The distribution of carbonate in enamel and its correlation with structure and mechanical properties. *J Mater Sci.* 2012 Dec 3;47(23):8035–43.
247. Featherstone JDB, Mellberg JR. Relative Rates of Progress of Artificial Carious Lesions in Bovine, Ovine and Human Enamel. *Caries Res.* 1981;15(1):109–14.
248. Amaechi BT, Higham SM, Edgar WM. Factors influencing the development of dental erosion *in vitro*: enamel type, temperature and exposure time. *J Oral Rehabil.* 1999 Aug 25;26(8):624–30.
249. De Menezes Oliveira MAH, Torres CP, Gomes-Silva JM, Chinelatti MA, De Menezes FCH, Palma-Dibb RG, et al. Microstructure and mineral composition of dental enamel of permanent and deciduous teeth. *Microsc Res Tech.* 2010 May 23;73(5):572–7.
250. Mahfouz Omer SM, El-Sherbiny RH, EL-Desouky SS. Effect of N-Acetylcysteine on initial Carious Enamel Lesions in primary teeth: an In-vitro study. *BMC Oral Health.* 2023 Jul 25;23(1):520.
251. Wahba N, Schwendicke F, Kamel MA, Allam G, Kabil N, Elhennawy K. Preventing and Arresting Primary Tooth Enamel Lesions Using Self- Assembling Peptide P11-4 In Vitro. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2022 Jan;12(1):58–70.

252. LAURA GAVRILA, ADAM MAXIM, ADRIANA BALAN, SIMONA STOLERIU, ANDREI-VICTOR SANDU, VERONICA SERBAN, et al. Comparative Study Regarding the Effect of Different Remineralizing Products on Primary and Permanent Teeth Enamel Caries Lesions. *Rev Chim.* 2015 Aug;1159–61.
253. Tenuta LMA, Cenci MS, Cury AADB, Pereira-Cenci T, Tabchoury CPM, Moi GP, et al. Effect of a calcium glycerophosphate fluoride dentifrice formulation on enamel demineralization in situ. *Am J Dent.* 2009 Oct;22(5):278–82.
254. Featherstone JDB, Zero DT. An in situ Model for Simultaneous Assessment of Inhibition of Demineralization and Enhancement of Remineralization. *J Dent Res.* 1992 Apr 1;71(3_suppl):804–10.
255. Ma X, Lin X, Zhong T, Xie F. Evaluation of the efficacy of casein phosphopeptideamorphous calcium phosphate on remineralization of white spot lesions in vitro and clinical research: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2019 Dec 30;19(1):295.
256. ten Cate JM, Duijsters PPE. Alternating Demineralization and Remineralization of Artificial Enamel Lesions. *Caries Res.* 1982;16(3):201–10.
257. Attin T, Wegehaupt FJ. Methods for Assessment of Dental Erosion. In 2014. p. 123–42.
258. Zhou C, Zhang D, Bai Y, Li S. Casein phosphopeptide–amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions. *J Dent.* 2014 Jan;42(1):21–9.
259. Wong PYW, Lim SL, Loi STY, Mei ML, Li KC, Aziz S, et al. A comparative study of two chemical models for creating subsurface caries lesions on aprismatic and prismatic enamel. *J Oral Sci.* 2023;65(1):22–0311.
260. Chun AY, Kim HE. Effect of Rubber Cup Rotational Speeds during Tooth Polishing on Sound, Early Caries, and Cracked Tooth Surfaces. *Applied Sciences.* 2024 May 1;14(9):3888.
261. Zeczkowski M, Tenuta LMA, Ambrosano GMB, Aguiar FHB, Lima DANL. Effect of different storage conditions on the physical properties of bleached enamel: An in vitro vs. in situ study. *J Dent.* 2015 Sep;43(9):1154–61.
262. Aydın B, Pamir T, Baltacı A, Orman MN, Turk T. Effect of storage solutions on microhardness of crown enamel and dentin. *Eur J Dent.* 2015;9(2):262–6.
263. Goodis HE, Marshall GW, White JM, Gee L, Hornberger B, Marshall SJ. Storage effects on dentin permeability and shear bond strengths. *Dental Materials.* 1993 Mar;9(2):79–84.
264. Ole Fejerskov, B. Nyvad, E.A.M. Kidd. Clinical and histological manifestations of

- dental caries. In: O. Fejerskov EAMK, editor. *Dental Caries : The Disease and its Clinical Management*. Blackwell Publishing; 2003. p. 71–97.
265. Moura JS, Rodrigues LKA, Del Bel Cury AA, Lima EMCX, Garcia RMCR. Influence of storage solution on enamel demineralization submitted to pH cycling. *Journal of Applied Oral Science*. 2004 Sep;12(3):205–8.
 266. Tzanidis V, Koulourides T. An in vitro Model for Assessment of Fluoride Uptake from Glass-ionomer Cements by Dentin and its Effect on Acid Resistance. *J Dent Res*. 1992 Jan 1;71(1):7–12.
 267. Ten Cate JM. In Situ Models, Physico-Chemical Aspects. *Adv Dent Res*. 1994 Jul 1;8(2):125–33.
 268. Featherstone JDB, Rodgers BE. Effect of Acetic, Lactic and other Organic Acids on the Formation of Artificial Carious Lesions. *Caries Res*. 1981;15(5):377–85.
 269. Orilisi G, Vitiello F, Notarstefano V, Furlani M, Riberti N, Monterubbianesi R, et al. Multidisciplinary evaluation of the remineralization potential of three fluoridebased toothpastes on natural white spot lesions. *Clin Oral Investig*. 2023 Oct 19;27(12):7451–62.
 270. Kongsomjit M, Punyanirun K, Tasachan W, Hamba H, Tagami J, Trairatvorakul C, et al. Material of choice for non-invasive treatment of dentin caries: An in vitro study using natural carious lesions. *Int J Dent Hyg*. 2024 Aug 25;22(3):689–95.
 271. Karnowakul J, Punyanirun K, Jirakran K, Thanyasrisung P, Techatharatip O, Pornprasertsuk-Damrongsri S, et al. Enhanced effectiveness of silver diamine fluoride application with light curing on natural dentin carious lesions: an in vitro study. *Odontology*. 2023 Apr 21;111(2):439–50.
 272. Schwendicke F, Eggers K, Meyer-Lueckel H, Dörfer C, Kovalev A, Gorb S, et al. In vitro Induction of Residual Caries Lesions in Dentin: Comparative Mineral Loss and Nano-Hardness Analysis. *Caries Res*. 2015;49(3):259–65.
 273. Chien YC, Burwell AK, Saeki K, Fernandez-Martinez A, Pugach MK, Nonomura G, et al. Distinct decalcification process of dentin by different cariogenic organic acids: Kinetics, ultrastructure and mechanical properties. *Arch Oral Biol*. 2016 Mar;63:93–105.
 274. Itthagarun A, Wei SHY, Wefel JS. The effect of different commercial dentifrices on enamel lesion progression: an in vitro pH-cycling study. *Int Dent J*. 2000 Feb;50(1):21–8.
 275. Itthagarun A, Thaveesangpanich P, King NM, Tay FR, Wefel JS. Effects of different amounts of a low fluoride toothpaste on primary enamel lesion progression: a preliminary study using in vitro pH-cycling system. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2007 Mar 30;8(1):69–73.

276. Thaveesangpanich P, Itthagarun A, King NM, Wefel JS. The effects of child formula toothpastes on enamel caries using two in vitro pH-cycling models. *Int Dent J*. 2005 Aug;55(4):217–23.
277. Puckpring Thaveesangpanich, Anut Itthagarun, Nigel M King, James S Wefel, Franklin R Tay. In vitro model for evaluating the effect of child formula toothpastes on artificial caries in primary dentition enamel. *Am J Dent*. 2005 Jun 18;212(6).
278. ten Cate JM, Timmer K, Shariati M, Featherstone JDB. Effect of Timing of Fluoride Treatment on Enamel De- and Remineralization in vitro: A pH-Cycling Study. *Caries Res*. 1988;22(1):20–6.
279. Tenuta LMA, Cury JA. Laboratory and Human Studies to Estimate Anticaries Efficacy of Fluoride Toothpastes. In 2013. p. 108–24.
280. Stookey GK, Featherstone JDB, Rapozo-Hilo M, Schemehorn BR, Williams RA, Baker RA, et al. The Featherstone laboratory pH cycling model: a prospective, multi-site validation exercise. *Am J Dent*. 2011 Oct;24(5):322–8.
281. Featherstone JDB, Glena R, Shariati M, Shields CP. Dependence of in vitro Demineralization of Apatite and Remineralization of Dental Enamel on Fluoride Concentration. *J Dent Res*. 1990 Feb 1;69(2_suppl):620–5.
282. ten Gate JM, Buijs MJ, Damen JJM. pH-cycling of enamel and dentin lesions in the presence of low concentrations of fluoride. *Eur J Oral Sci*. 1995 Dec;103(6):362–7.
283. Lo ECM, Zhi QH, Itthagarun A. Comparing two quantitative methods for studying remineralization of artificial caries. *J Dent*. 2010 Apr;38(4):352–9.
284. ten Cate JM, Duijsters PPE. Influence of Fluoride in Solution on Tooth Demineralization. *Caries Res*. 1983;17(3):193–9.
285. Phaneuf EA, Harrington JH, Dale PP, Shklar G. Automatic toothbrush: a new reciprocating action. *The Journal of the American Dental Association*. 1962 Jul;65(1):12–25.
286. van der Weijden GA, Timmerman MF, Reijerse E, Snoek CM, van der Velden U. Toothbrushing force in relation to plaque removal. *J Clin Periodontol*. 1996 Aug 13;23(8):724–9.
287. Qasthari AI, Irawan B, Herda E. The influence of brushing with theobromine and sodium monofluorophosphate toothpaste on enamel surface resistance to roughness after demineralization. *J Phys Conf Ser*. 2018 Aug;1073:032005.
288. Esteves-Oliveira M, Santos NM, Meyer-Lueckel H, Wierichs RJ, Rodrigues JA. Caries-preventive effect of anti-erosive and nano-hydroxyapatite-containing toothpastes in vitro. *Clin Oral Investig*. 2017 Jan 19;21(1):291–300.

289. Suryana M, Irawan B, Soufyan A. The Effects of Toothpastes Containing Theobromine and Hydroxyapatite on Enamel Microhardness after Immersion in Carbonated Drink. *J Phys Conf Ser.* 2018 Aug;1073:032010.
290. Wiegand A, Köwing L, Attin T. Impact of brushing force on abrasion of acidsoftened and sound enamel. *Arch Oral Biol.* 2007 Nov;52(11):1043–7.
291. Tijen Pamir, Ziya Onur Korkut, Hüseyin Tezel, Timur Köse, Ferit Özata. Aşındırıcılık Değerleri Farklı Beyazlatıcı Diş Macunlarının Kompozit Rezinlerin Yüzey Pürüzlülüğü ve Mikrosertliğine Etkilerinin İncelenmesi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2007;24(2):89–95.
292. Sahiti JS, Krishna NV, Prasad SD, Kumar CS, Kumar SS, Babu KSC. Comparative evaluation of enamel microhardness after using two different remineralizing agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study. *J Clin Transl Res.* 2020 Sep 5;6(3):87–91.
293. Wei SHY, Koulourides T. Electron Microprobe and Microhardness Studies of Enamel Remineralization. *J Dent Res.* 1972 Mar 1;51(2):648–51.
294. Salinovic I, Schauerl Z, Marcus M, Miletic I. The Effects of Three Remineralizing Agents on the Microhardness and Chemical Composition of Demineralized Enamel. *Materials.* 2021 Oct 13;14(20):6051.
295. Featherstone JDB, ten Cate JM, Shariati M, Arends J. Comparison of Artificial Caries-Like Lesions by Quantitative Microradiography and Microhardness Profiles. *Caries Res.* 1983;17(5):385–91.
296. Magalhães AC, Moron BM, Comar LP, Wiegand A, Buchalla W, Buzalaf MAR. Comparison of Cross-Sectional Hardness and Transverse Microradiography of Artificial Carious Enamel Lesions Induced by Different Demineralising Solutions and Gels. *Caries Res.* 2009;43(6):474–83.
297. AGNIESZKA MIELCZAREK, JOANNA MICHALIK. The effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on enamel surface remineralization. An in vitro study . *Am J Dent.* 2014 Dec;27(6).
298. Mony S, Rao A, Shenoy R, Suprabha B. Comparative evaluation of the remineralizing efficacy of calcium sodium phosphosilicate agent and fluoride based on quantitative and qualitative analysis. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2015;33(4):291.
299. Kamath P, Nayak R, Kamath S, Pai D. A comparative evaluation of the remineralization potential of three commercially available remineralizing agents on white spot lesions in primary teeth: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2017;35(3):229.
300. Whittaker DK. Structural variations in the surface zone of human tooth enamel observed by scanning electron microscopy. *Arch Oral Biol.* 1982;27(5):383–92.

301. Hoffman S, Rovelstad G, McEwan WS, Drew CM. Demineralization Studies of Fluoride-Treated Enamel Using Scanning Electron Microscopy. *J Dent Res.* 1969 Nov 1;48(6):1296–302.
302. Karlinsey RL, Mackey AC, Stookey GK. In vitro remineralization efficacy of NaF systems containing unique forms of calcium. *Am J Dent.* 2009 Jun;22(3):185–8.
303. Swarup Js, Rao A. Enamel surface remineralization: Using synthetic nanohydroxyapatite. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(4):433.
304. Bossù M, Saccucci M, Salucci A, Di Giorgio G, Bruni E, Uccelletti D, et al. Enamel remineralization and repair results of Biomimetic Hydroxyapatite toothpaste on deciduous teeth: an effective option to fluoride toothpaste. *J Nanobiotechnology.* 2019 Dec 25;17(1):17.
305. Daas I, Badr S, Osman E. Comparison between Fluoride and Nano-hydroxyapatite in Remineralizing Initial Enamel Lesion: An in vitro Study. *J Contemp Dent Pract.* 2018 Mar 1;19(3):306–12.
306. Grewal N, Sharma N, Kaur N. Surface remineralization potential of nanohydroxyapatite, sodium monofluorophosphate, and amine fluoride containing dentifrices on primary and permanent enamel surfaces: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2018;36(2):158.
307. Chandru T, Yahiya Mb, Peedikayil F, Dhanesh N, Srikant N, Kottayi S. Comparative evaluation of three different toothpastes on remineralization potential of initial enamel lesions: A scanning electron microscopic study. *Indian Journal of Dental Research.* 2020;31(2):217.
308. Fabíola Galbiatti de Carvalho, Basílio Rodrigues Vieira, Rogério Lacerda Dos Santos, Hugo Lemes Carlo, Pablo Queiroz Lopes, Bruno Alessandro Silva Guedes de Lima. In vitro effects of nano-hydroxyapatite paste on initial enamel carious lesions. *Pediatr Dent.* 2014;36(3):85–9.
309. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjieu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. *J Clin Dent.* 2011;22(5):139–43.
310. Amaechi BT, AbdulAzees PA, Alshareif DO, Shehata MA, Lima PP de CS, Abdollahi A, et al. Comparative efficacy of a hydroxyapatite and a fluoride toothpaste for prevention and remineralization of dental caries in children. *BDJ Open.* 2019 Dec 9;5(1):18.
311. Cate JM Ten. In vitro Studies on the Effects of Fluoride on De- and Remineralization. *J Dent Res.* 1990 Feb 1;69(2_suppl):614–9.
312. Silverstone LM, Wefel JS, Zimmerman BF, Clarkson BH, Featherstone MJ. Remineralization of Natural and Artificial Lesions in Human Dental Enamel in vitro. *Caries Res.* 1981;15(2):138–57.
313. LARSEN MJ, FEJERKOV O. Chemical and structural challenges in remineralization of dental enamel lesions. *Eur J Oral Sci.* 1989 Aug;97(4):285–96.

314. İnce SG. Nano-hidroksiapatit içeren diş macunlarının mine erozyonu üzerindeki remineralizasyon etkisinin in-situ olarak incelenmesi [Uzmanlık tezi]. [Isparta]: Süleyman Demirel Üniversitesi ; 2015.
315. da Silva Ribeiro CF, Dionizio A, Teodoro Araújo T, Vilas Boas Feitosa Rodrigues CM, Costa Mattos A, Galli Otaviano L, et al. Effect of experimental toothpaste containing hydroxyapatite nanoparticles and propolis, with and without fluoride, on the microcosm biofilm and enamel demineralization. *Biofouling*. 2023 Mar 16;39(3):339–48.
316. Rizki Amalina, Sri Angky Soekanto, Harun Asyiq Gunawan2, Muhamad Sahlan3. Analysis of CPP-ACP Complex in Combination with Propolis to Remineralize Enamel. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2017;10(10):814–9.
317. Wassel MO, Khattab MA. Antibacterial activity against *Streptococcus mutans* and inhibition of bacterial induced enamel demineralization of propolis, miswak, and chitosan nanoparticles based dental varnishes. *J Adv Res*. 2017 Jul;8(4):387–92.
318. Bapat S, Asawa K, Tak M, Chaturvedi P, Gupta V, George P, et al. The antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste: A crossover clinical study. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(2):364.
319. Amaechi BT, Porteous N, Ramalingam K, Mensinkai PK, Ccahuana Vasquez RA, Sadeghpour A, et al. Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine. *Caries Res*. 2013;47(5):399–405.
320. Ahu Durhan M, Ozsalih Bilisel S, Gokkaya B, Kulan Yildiz P, Kargul B. Caries Preventive Effects of Theobromine Containing Toothpaste on Early Childhood Caries: Preliminary Results. *Acta Stomatol Croat*. 2021 Mar 15;55(1):18–27.
321. FAROOQ I, Samad KHAN A, MOHEET IA, ALSHWAIMI E. Preparation of a toothpaste containing theobromine and fluoridated bioactive glass and its effect on surface micro-hardness and roughness of enamel. *Dent Mater J*. 2021 Mar 25;40(2):393–8.
322. Lippert F. The effects of fluoride, strontium, theobromine and their combinations on caries lesion rehardening and fluoridation. *Arch Oral Biol*. 2017 Aug;80:217–21.
323. Abdillan Imron Nasution, Cut Zawil. The comparison of enamel hardness between fluoride and theobromine application. *International Journal of Contemporary Dental and Medical Reviews*. 2014;
324. Gündoğar Uçar Z. Teobrominin başlangıç mine çürükleri üzerindeki etkisinin in vitro olarak değerlendirilmesi [Doktora tezi]. [Gaziantep]: Gaziantep Üniversitesi; 2017.

325. Damar S, Gümrü Çelikel AD, Pınar Erdem A. Comparative evaluation of fluoridefree remineralization agents with and without Er,Cr:YSGG laser on artificial enamel remineralization. *Lasers Med Sci.* 2023 Aug 1;38(1):172.
326. Altinsoy GO, Ceyhan D. Effects of Five Different Toothpastes on Remineralization and Surface Roughness of Primary Tooth Enamel with Artificial Initial Caries. *Applied Sciences.* 2024 Aug 16;14(16):7232.
327. Maldupa I, Brinkmane A, Rendeniece I, Mihailova A. Evidence based toothpaste classification, according to certain characteristics of their chemical composition. *Stomatologija.* 2012;14(1):12–22.
328. Joiner A. Whitening toothpastes: A review of the literature. *J Dent.* 2010 Jan;38:e17–24.
329. Hilgenberg SP, Pinto SCS, Farago PV, Santos FA, Wambier DS. Physicalchemical characteristics of whitening toothpaste and evaluation of its effects on enamel roughness. *Braz Oral Res.* 2011 Jul 8;25(4):288–94.
330. Quirynen M, Bollen CM, Papaioannou W, Van Eldere J, van Steenberghe D. The influence of titanium abutment surface roughness on plaque accumulation and gingivitis: short-term observations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1996;11(2):169–78.
331. Bollen CM, Lambrechts P, Quirynen M. Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent Mater.* 1997 Jul;13(4):258–69.
332. Khalefa M, Finke C, Jost-Brinkmann PG. Effects of air-polishing devices with different abrasives on bovine primary and second teeth and deciduous human teeth. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie.* 2013 Sep 23;74(5):370–80.
333. Maden Arat E., Özmen B., Altun C. Çocuk diş macunlarının süt dişi mine yüzey pürüzlülüğü üzerine etkisinin in vitro olarak değerlendirilmesi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2016; 26(1): 15-20. 2016;1:15–20.
334. Bilgiç R. Başlangıç çürük lezyonlarında farklı içerikli materyallerin mineye etkisinin in-vitro değerlendirilmesi [, Uzmanlık Tezi]. [Erzurum]: Atatürk Üniversitesi ; 2016.
335. Kielbassa AM, Shohadai SP, Schulte-Mönting J. Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel. *Supportive Care in Cancer.* 2001 Jan 9;9(1):40–7.
336. Sundell SO, Klein H. Toothbrushing behavior in children: a study of pressure and stroke frequency. *Pediatr Dent.* 1982 Sep;4(3):225–7.

337. Heasman PA, Stacey F, Heasman L, Sellers P, Macgregor IDM, Kelly PJ. A comparative study of the Philips HP 735, Braun/Oral B D7 and the Oral B 35 Advantage toothbrushes. *J Clin Periodontol*. 1999 Feb 27;26(2):85–90.
338. Azevedo AM de, Panzeri H, Prado CJ do, De-Mello JDB, Soares CJ, FernandesNeto AJ. Assessment in vitro of brushing on dental surface roughness alteration by laser interferometry. *Braz Oral Res*. 2008 Mar;22(1):11–7.
339. Balhaddad AA, Almalki F, Altayyar R, Alzahrani R, Alotaibi S, Al Dehailan L, et al. The interplay between toothbrush stiffness and charcoal-containing dentifrice on the development of enamel topography changes. *BMC Oral Health*. 2024 Nov 16;24(1):1394.



8. EKLER



8.1 ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.03.2025-23190



T.C.
İSTANBUL SAĞLIK VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ

Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu



Sayı : E-28830459-020-23190
Konu : Prof.Dr.Ceyhan ALTUN'un Etik Kurul
Onay Yazısı

12.03.2025

Sayın Prof. Dr. Ceyhan ALTUN

İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kuruluna yapmış olduğunuz başvurunuz incelenmiş olup, "**Farklı İçerikteki Çocuk Diş Macunlarının Yapay Çürük Oluşturulmuş Süt Dişi Minesinin Mikro sertliğine ve Yüzey Pürüzlülüğüne Etkisinin in Vitro Olarak Değerlendirilmesi**" başlıklı araştırmanız kurulumuzun 19.02.2025 tarihli 2025/04 sayılı toplantısında görüşülerek 2025/04-01 karar numarası ile etik yönden uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Yeşin ÜRESİN
Etik Kurul Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSC06B080

Adres : Örnektepe Mahallesi İmrahor Caddesi No:82 34445 Beyoğlu-İstanbul
Telefon : 444 3 788
Web : www.istanbul.edu.tr e-Posta : info@istanbul.edu.tr
Kep Adresi : istun@hs02.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.nrkiye.gov.tr/istanbul-ebys>

Bilgi için : Aylin SUCU
Unvanı : Etik Kurul Sekreteri
Tel No : 0 536 227 32 46
e-Posta : aylin.sucu@istanbul.edu.tr



8.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın gönüllü adayı/gönüllü adayı yasal temsilcisi,

Sizi İSTÜN Ağız ve Diş Sağlığı Merkez 'inde gerçekleştirilecek olan “*Farklı İçerikteki Çocuk Diş Macunlarının Yapay Çürük Oluşturulmuş Süt Dişi Minesinin Mikrosertliğine ve Yüzey Pürüzlülüğüne Etkisinin in vitro Olarak Değerlendirilmesi*” başlıklı araştırmaya davet etmekteyiz. Bu araştırmanın amacı farklı içerikli çocuk diş macunlarının süt dişleri üzerine etkilerini değerlendirmektir. Araştırmanın yaklaşık 80 katılımcı ile gerçekleştirilmesi planlanmış olup 18 ay süresince devam etmesi planlanmaktadır. Sizlerin araştırma için toplamda 2 dakika ayırmanız yeterlidir.

İlgili araştırmanın gönüllülere olası riskleri diş çekimi komplikasyonlarıdır.

İlgili araştırmanın topluma ve/veya gönüllülere olası faydaları şunlardır:

Bu çalışma ile farklı güncel içeriklere sahip çocuk diş macunlarının yapay olarak çürük oluşturduğumuz süt dişleri üzerindeki tedavi edici etkisine ve fırçalama sonrası yüzeyde yarattığı pürüzlülüğe göre tercih edilebilirliğini araştırıp karşılaştıracaktır.

Araştırmada toplanan veriler bilimsel amaçlar doğrultusunda kullanılacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır. İstemeniz halinde sizden toplanan verileri inceleme hakkınız bulunmaktadır. Sizden toplanan veriler şifreleme yöntemi ile korunacak olup çalışma bitiminde imha edilecektir. Çalışmaya katılımınız gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da katılımınız sırasında herhangi bir sebepten rahatsızlık hissederseniz istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz. Çalışmadan ayrılmanız durumunda sizden toplanan veriler çalışmadan çıkarılacak ve imha edilecektir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında herhangi bir ceza ya da yararınıza olan hakların kaybı söz konusu olmayacaktır.

Çalışma ile ilgili herhangi bir sorun yaşamanız veya bilgi edinmek istemeniz durumunda sorumlu araştırmacı ile iletişim kurabilirsiniz.

Gönüllü katılım formunu okumak ve değerlendirmek üzere ayırdığımız zaman için teşekkür ederim.

Sorumlu Araştırmacı

Prof. Dr. Ceyhan ALTUN

8.3. ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı

: Nazlıcan KAÇMAZ

2. Doğum Yeri/Tarihi

:

3. Alınan Eğitimler:

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Diş Hekimliği	Yeditepe Üniversitesi	2021

4. Görev Yapılan Kurumlar:

5. Eserler:

