



**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**BİTİRME TEZİ**

**KARYOSTATİK AJANLARDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR**

**PEDODONTİ ANABİLİM DALI**

**İREM BAŞARAN  
0801170015**

**TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. OYA AKTÖREN**

**NİSAN 2022**

**İSTANBUL**

## ÖNSÖZ

Günümüzde karyostatik yaklaşımlar, diş çürüklerinin önlenmesinde ve başlangıç çürük lezyonlarının durdurulmasında ve remineralize edilmesinde büyük önem taşımaktadır. Diş sert dokularının korunması ve başlangıç mine çürüğünün remineralizasyonu amacı ile uygulanacak karyostatik yaklaşımların diş yüzeyini sağlıklı olarak koruması, başlangıç lezyonlarında demineralizasyonu durdurması ve remineralizasyonu oluşturması gerekmektedir.

Bu tez çalışması, floridli ajanlar, kalsiyum fosfat bileşikler, şeker alkoller, biyomimetik peptitler, biyoaktif ve nanoteknolojik materyaller, nanohidroksiapatit, bitkisel ajanlar ya da lazer ve ozon gibi teknolojik cihazlar gibi farklı karyostatik yaklaşımların tanımlanması, incelenmesi ve değerlendirilmesi amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Tezimin hazırlanmasında her türlü yardımı esirgemeyen ve bilgileriyle bana ışık tutan sayın hocam Prof. Dr. Oya Aktören'e, tezimin her aşamasında büyük emeği olan ve bana her konuda sıklıkla yol gösteren asistanım Dok. Öğr. Dt. Liyan Agrin Özdoğan'a ve 5 yıllık eğitimim boyunca beni hiç yalnız bırakmayan ve her zaman yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim...

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	II
KISALTMALAR .....	V
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MİNE DOKUSUNUN ÖZELLİKLERİ .....	2
2.2. DENTİN DOKUSUNUN ÖZELLİKLERİ .....	2
2.3. DIŞ ÇÜRÜĞÜ.....	3
2.3.1. DIŞ ÇÜRÜĞÜ ETİYOLOJİSİ.....	4
2.3.1.1. BİYOFİLM .....	5
2.3.1.2. DİYET .....	5
2.3.1.3. KONAK .....	5
2.3.1.4. ZAMAN.....	5
2.3.2. DEMİNERALİZASYON- REMİNERALİZASYON .....	6
2.3.2.1. DEMİNERALİZASYON .....	6
2.3.2.2. REMİNERALİZASYON .....	6
2.3.3. BAŞLANGIÇ ÇÜRÜK LEZYONLARI .....	7
2.4. KARYOSTATİK AJANLAR.....	8
2.4.1. MİNERAL VE İYONLAR .....	8
2.4.1.1. FLUOR .....	8
2.4.1.1.1. GÜMÜŞ DİAMİN FLUORİD .....	9
2.4.1.1.2. SODYUM FLUORİD .....	10
2.4.1.1.3. KALAY FLUORİD .....	10
2.4.1.1.4. AMİN FLUORİD.....	11
2.4.1.1.5. ASİDÜLE FOSFAT FLUORİD .....	11
2.4.1.2. DEMİR İYONU .....	12
2.4.1.3. GÜMÜŞ İYONU .....	13
2.4.2. ŞEKER ALKOLLERİ.....	13
2.4.2.1. KSİLİTOL.....	13
2.4.2.2. SORBİTOL.....	13
2.4.2.3. İZOMALT .....	14
2.4.3. BİYOAKTİF MATERYALLER VE NANOTEKNOLOJİK AJANLAR.....	15
2.4.3.1. KALSİYUM SODYUM FOSFOSİLİKAT / BİYOAKTİF CAM.....	15
2.4.3.2. TRİKALSİYUM SİLİKAT.....	16
2.4.3.3. NANOHİDROKSİAPATİT .....	16
2.4.3.4. TRİKALSİYUM FOSFAT.....	17

2.4.4.KALSİYUM VE FOSFAT İÇERİKLİ AJANLAR .....	17
2.4.4.1. KAZEİN FOSFOPEPTİT AMORF KALSİYUM FOSFAT (CPP – ACP)..	17
2.4.4.2. SODYUM TRİMETAFOSFAT.....	18
2.4.4.3. KALSİYUM KARBONAT.....	19
2.4.4.4. DİKALSİYUM FOSFAT DİHİDRAT .....	19
2.4.4.5. KALSİYUM FOSFORİL OLİGOSAKKARİTLERİ .....	20
2.4.4.6. KALSİYUM GLİSEROFOSFAT .....	20
2.4.5.LAZER.....	21
2.4.6.OZON.....	22
2.4.7.BİYOMİMETİK PEPTİD İÇERİKLİ AJANLAR.....	23
2.4.7.1. SELF-ASSEMBLING PEPTİDES (KENDİLİĞİNDEN BİRLEŞEN PEPTİTLER) .....	23
2.4.8.KLORHEKSİDİN .....	24
2.4.9.BİTKİSEL KAYNAKLI AJANLAR .....	25
2.4.9.1. KİTOSAN.....	25
2.4.9.2. GALLA CHİNENSİS .....	26
2.4.9.3. TEOBROMİN.....	26
2.4.9.4. POLİFENOLLER.....	27
3. SONUÇ .....	29
4. KAYNAKÇA.....	31

## KISALTMALAR

ACP: Amorf kalsiyum fosfat

APF: Asidüle fosfat florid

BAG: Biyoaktif cam

Ca: Kalsiyum iyonu

CaCO<sub>3</sub>: Kalsiyum karbonat

CaGP: Kalsiyum gliserofosfat

CO<sub>2</sub>: Karbon dioksit

CHX: Klorheksidin

CPP-ACP: Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat

CPP-ACFP: Kazein fosfopeptid amorf fluoro kalsiyum fosfat

DCPD: Dikalsiyum fosfat dihidrat

DMFT: Sürekli dişlerde çürük, kayıp ve dolgulu dişler indeksi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

F: Fluorid iyonu

GTÖ: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü

MBAG: Modifie dilmiş biyoaktif cam

MFP: Sodyum monoflorofosfat

MTA: Mineral trioksit agregat

NaF: Sodyum fluorid

n-HAp: Nano-hidroksiapatit

PO5- Ca: Kalsiyum fosforil oligosakkarit

PO4: Fosfat iyonu

P11-4: Kendiliğinden birleşen peptid

SDF: Gümüş diamin florid

TMP: Trimetafosfat

TCP: Trikalsiyum fosfat

QLF: Kantitatif Işık Ölçümlü Floresans

L: litre

mg: miligram

ml: mililitre

mmol: milimol

ppm: milyonda biri birim

pH: potansiyel hidrojen

## 1.GİRİŞ

Çocuklarda diş çürüklerinin önlenmesi, başlangıç mine çürüklerinin durdurulması ve remineralize edilmesi amacı ile karyostatik yaklaşımların uygulanması diş sert dokularının korunabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Erken dönemde ve etkin karyostatik ajanlar ya da teknolojik cihazlar ile yapılan tedaviler dişlerde oluşacak invaziv tedavi gereksinimlerini ortadan kaldırılabilmekte ve dişler sağlıklı olarak korunabilmektedir.

Dişhekimliğinde geçmişten günümüze kadar farklı karyostatik ve remineralizasyon yaklaşımlarının önerildiği görülmektedir. Bu yaklaşımların amacı, diş çürüğü oluşumunu engellemek, başlangıç mine çürüğü lezyonlarında demineralizasyonu durdurmak ve remineralizasyonu sağlamaktır. Günümüzde, çocuk dişhekimliğinde uzun yıllardır kullanılmakta olan floridli ajanların yanısıra farklı kalsiyum fosfat bileşiklerinin, şeker alkollerinin, biyoaktif ve nanoteknolojik materyallerin, nanohidroksiapatitin, biyomimetik peptitlerin, bitkisel ajanların ya da lazer ve ozon gibi teknolojik cihazların koruyucu dişhekimliği uygulamalarında ve başlangıç çürüklerin durdurulmasında ve remineralizasyonunda kullanılması önerilmektedir.

Bu tez çalışması, güncel karyostatik yaklaşımların tanımlanması, demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerine olan etkilerinin incelenmesi, avantaj ve dezavantajlarının belirtilmesi ve karyostatik başarılarının değerlendirilmesi amacı ile gerçekleştirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MİNE DOKUSUNUN ÖZELLİKLERİ

Diş minesini, inorganik ve organik içeriklerden oluşmaktadır. İnorganik yapısında hidroksiapatit kristali, organik yapısında ise yüksek konsantrasyonda fosfor ve mukopolisakkaritler bulunmaktadır. %96 inorganik madde, %3 su ve %1 organik madde içermektedir. Sert, hüresiz ve damarsız bir dokudur. Yüksek mineral yapısı ve kristallerin düzeni nedeni ile vücutta bulunan en sert doku olarak tanımlanmaktadır [1; 2].

Mine oluşumu, ameloblast hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Ameloblast hücreleri ektoderm tabakasından köken almaktadır. Mine kalınlığı diş kuronunun çeşitli bölgelerinde farklılıklar göstermektedir. Kuronunun insizal ve okluzal bölgelerinde daha kalındır; sementte doğru gidildikçe mine kalınlığı azalmaktadır [3; 4].

Mine dokusunun yapısında milyonlarca mine prizması, prizma kılıfları ve interprizmatik alanlar bulunmaktadır. Mine prizmaları, çizgisel minenin birikmeleri sonucu oluşan heksagonal yapılardır. Prizmaların farklı dizilimleri mine gelişim çizgileri olarak tanımlanmış ve Retzius çizgilerini oluşturmuştur. Mine yüzeyine çıkıntı yapan Retzius çizgileri perikimati olarak tanımlanmıştır .

Süt dişlerindeki mine ve dentin kalınlığı, kalıcı dişlerdeki mine ve dentin kalınlığının yarısına eşittir. Ayrıca süt dişlerinin yüzeyi prizmatik yapı içermeyen aprizmatik tabaka ile örtülüdür. Kalıcı dişlerde prizmatik tabaka yalnızca servikal üçlü bölgesinde bulunmaktadır [4].

Mine dokusunda üç farklı renk tonu gözlenir. Süt dişlerinin minesini mavimsi beyaz, daimi dişlerin minesini sarımsı beyaz veya grimsi beyazdır. Mine dentin sınırı insan dişlerinde dalgalı bir sınır olarak bulunur [1].

### 2.2. DENTİN DOKUSUNUN ÖZELLİKLERİ

Odontoblast hücreleri tarafından yapılan dentin dokusu %50 inorganik ve %30 organik maddeden oluşmaktadır. Dişin ilk şeklini oluşturan dentine primer dentin adı verilmektedir. Primer dentin oluşumundan itibaren bir uyarıcı olmadan fizyolojik olarak yapımı devam eden dentin ise sekonder dentin olarak tanımlanmaktadır. Sekonder dentin yapımı devam ederken şiddetli bir stimülusun etkisi ile belirli dentin alanında dentin yapımı hızlanır; odontoblastlar tarafından hızlı yapılan bu dentine ise tamir dentini adı verilmektedir.

Dentin tübüllerden oluşan bir yapıdır. Her tübül yapısında odontoblastik uzantılar bulundurulur. Tübüllerden alınan dik bir kesitte odontoblast uzantılarının etrafında görülen ve



tübülün etrafını bir kanal gibi kaplayan dentin parçasına peritübüler dentin adı verilir. Süt dişi dentininde peritübüler dentin kalınlığı daimi diş dentinine göre 2-5 kat daha fazladır. Süt dişlerinde dentin tübül yoğunluğu ise daha azdır [5].

Odontoblast gövdesi pulpa boşluğu içerisinde, uzantıları ise dentin tübüllerinde bulunmaktadır. Bu odontoblastik aktivite dentinin canlı doku olarak sınıflandırılmasını sağlamıştır. Dentin dokusu minenin aksine hafif deformasyonlara karşı koyabilir ve elastiktir [6].

Dentin oluşumu mine oluşumundan farklı olarak ömür boyu devam etmektedir. Dentin dokusu diş yapısının büyük bir kısmını kaplamaktadır. Dişin kural kısmı mine dokusu ile, kök kısmı ise sement dokusu ile kaplıdır [6].

### 2.3. DIŞ ÇÜRÜĞÜ

Diş çürüğü, plak üzerindeki bakterilerin karbonhidratları fermente etmesi sonucu oluşan asit ürünlerinin diş sert dokularını demineralize etmesi ile sonuçlanan enfeksiyöz bir hastalıktır. Diş çürüğü önlenemez ve kontrol edilebilir bir hastalıktır. Erken evrede geri dönüştürülebilir ya da durdurulabilir niteliktedir .

Çürük oluşumunda rol oynayan başlıca bakteriler; laktobasiller, oral streptokoklar ve aktinomiçes grubu bakterilerdir. Bu bakteriler ürettikleri organik asitlerle minenin demineralize olmasına sebep olmaktadır [7].

Diş çürüğü bulaşıcı bir hastalıktır. Karyojenik bakteriler anneden ya da bakıcısından bebeğe aktarılabilir. Bebeğe diş sürmesi ile birlikte bakteriler diş yüzeyinde kolonize olmaya başlar ve diş plağını oluştururlar [8].

Diş plağında bakteriler tarafından üretilen organik asitler kolaylıkla yayılır, mine ya da dentine difüze olur. Diş yapısındaki minerallerin çözünmeye başlaması ile çürük oluşumu başlar. Diş üzerinde oluşan asitin, pH düşüşü ile birlikte mine altı dokulara yayılması sonucu mineral kaybı miktarı artış gösterir. Lezyonun ilerlemesi dentin geçirgenliği ile birlikte hızlanır. Mineral kaybının artması ve sürenin uzaması ile dişde kavite oluşur [8; 9].

Dişte mineral kaybolduğunda lezyon klinik olarak beyaz lezyon olarak görülmektedir. Başlangıç mine çürükleri olarak tanımlanan beyaz lezyonlar remineralizasyon tedavileri ile durdurulabilir ve geri döndürülebilir. Çürük şiddetinin arttığı durumda bile optimal koşullar oluşturulur ise çürük lezyonunun ilerlemesi durdurulabilir [9].

Diş çürüğünün önlenmesinde bireylerde çürük risk faktörlerinin belirlenmesi ve faktörlere yönelik koruyucu uygulamaların yapılması önemlidir [10; 11].

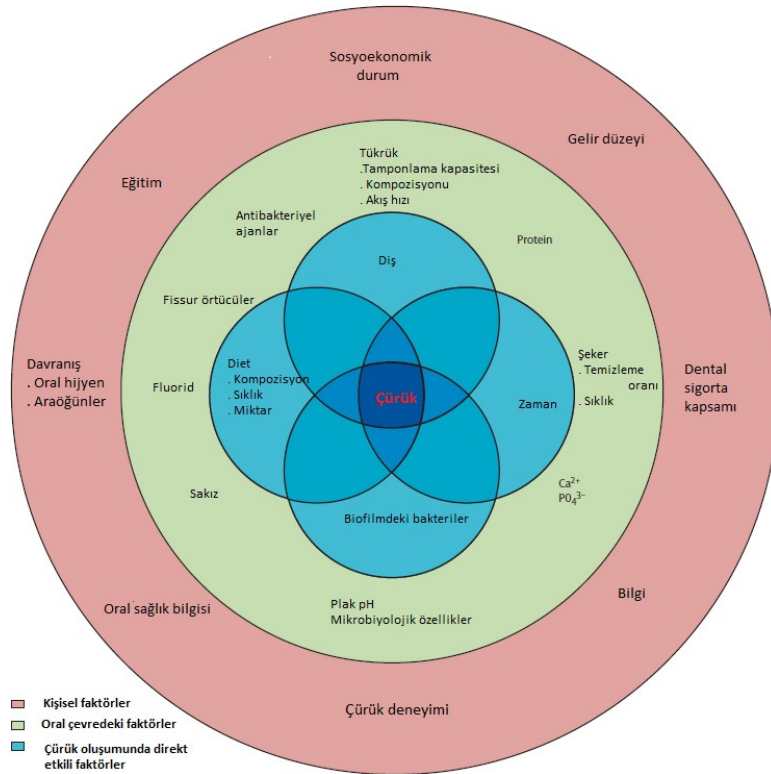
Diş çürüğü tedavileri, önleyici ve önleyici olmayan tedavi yöntemleri olarak sınıflandırılabilir. Önleyici tedaviler çürüğün oluşmasını önlemek ve oral biyofilmin zararlarını azaltmak amacıyla uygulanır. Önleyici olmayan tedaviler, mekanik olarak çürüğün kaldırıl-

ması ve kaldırılan diş yapısının restoratif materyaller ile doldurulması yoluyla çürüğün durdurulmasını veya ilerlemesinin yavaşlatılmasını hedefler [12].

Önleyici tedavilerin ağrısız, ucuz ve kolay olması ayrıca sistemik sağlığa ve ağız-diş sağlığına olumlu etkileri vardır. Toplumlarda yüksek risk grubundaki bireylerin belirlenmesi ve önleyici tedavi yöntemlerinin uygulanması önem taşımaktadır [12; 13]. Günümüzde sosyoekonomik nedenlerle beraber gelişmekte olan ülkelerde beslenme ve ağız bakımı alışkanlıklarının olumsuz etkilendiği ve diş çürüğü görülme sıklığının bu ülkelerde 5-10 kat arttığı bildirilmektedir [14]. Toplumlarda risk gruplarının tespit edilmesi ve koruyucu tedavilerin uygulanması diş hekiminin temel görevleri olarak belirtilmektedir [11].

### 2.3.1. DIŞ ÇÜRÜĞÜ ETİYOLOJİSİ

Diş çürüğü multifaktöriyel bir hastalıktır. Biyofilm, diyet, zaman ve konak olarak tanımlanan dört temel faktör dışında birçok faktör diş çürüğü oluşumunda rol oynayabilmektedir (Şekil 1.1).



### **2.3.1.1. BİYOFİLM**

Biyofilm, yüzeye yapışan mikroorganizmaların kendi ürettikleri tabakada oluşan topluluktur. Oluşumunda yüzey özellikleri, pH, besin miktarı gibi faktörler etkili olmaktadır. Biyofilm dinamik bir yapı olup gelişimi içerisindeki bakteri özelliklerine ve çevresel koşullara bağlı olarak değişmektedir [15].

### **2.3.1.2. DİYET**

Diş sağlığı diyet alışkanlıkları ile ilişkilidir. Diş çürüğüne yol açacak yanlış beslenme alışkanlıkları diş çürüğü insidansını artırmaktadır. Diyetle alınan besinler, bu besinlerin tüketilme sıklığı ve alınma şekilleri diş çürüğü açısından önemli bir faktördür. Fermente olabilen karbonhidratların sık tüketilmesi diş çürüğünün etyolojisinde önemli rol oynar. Fermente olabilen karbonhidratlar; şekerler, glikoz polimerleri, fermente olabilen oligosakkaridler ve bir polisakkarid olan rafine edilmiş nişasta olarak tanımlanabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (GTÖ) diş çürüklerinin önlenmesinde fermente olabilen karbonhidratların tüketiminin azaltılması gerektiğine dikkat çekmiştir [16].

### **2.3.1.3.KONAK**

Konak ile ilgili risk faktörleri çürüğü etkilemektedir. Tükürük miktarı, plak varlığı, immunolojik faktörler, hipoplazik dişler, çapraşık dişler, dişlerin morfolojik ve genetik özellikleri konak ile ilgili risk faktörleri olarak tanımlanabilir. Tükürük diş üzerindeki bakterileri ve yiyecekleri uzaklaştırır ve mikroorganizmaların ürettiği asiti tamponlayarak pH değerini dengeye getirir. Ayrıca tükürük mine remineralizasyonunda gerekli olan kalsiyum ve fosfat iyonları için rezervuar etkisi gösterir [17].

### **2.3.1.4. ZAMAN**

Çürük oluşumunda etkili diğer bir faktör zamandır. Çürük oluşumu için gerekli komponentlerin belirli bir süre bir arada bulunması gerekmektedir; bu süre 30 dakika olarak belirlenmiştir [18].

Diş çürüğünün oluşumunda yaş, diş morfolojisi, sistemik hastalıklar, sosyoekonomik durum, kalıtım, alışkanlıklar, hormonlar, hamilelik, coğrafi bölge gibi faktörlerin yanısıra sos- yal, davranışsal, psikolojik etkenlerin de içinde bulunduğu çevresel ve genetik faktörlerin de etkili olabildiği bildirilmektedir [19].

## 2.3.2. DEMİNERALİZASYON- REMİNERALİZASYON

### 2.3.2.1. DEMİNERALİZASYON

Diş çürükleri genellikle mine yüzeyinde ve altında başlamaktadır. Çürük oluşma süreci genellikle çürük tiplerinde benzer özellikler gösterir. Karyojenik bakterilerin fermente ettiği karbonhidratların metabolize edilmesiyle oluşan ve biyofilm içerisinde bulunan organik asitler mineral çözünürlüğünü başlatır. Dental biyofilmin oluşturduğu asitler çeşitli olmakla birlikte laktik asit çürüğü oluşturan en önemli asit olarak tanımlanır [20].

Biyofilm içerisindeki bakteriler tarafından üretilen asit miktarı arttıkça pH düşer, biyofilm koşulları yetersiz hale gelir. pH'nın kritik değer olan 5.5 in altına düşmesi ile demineralizasyon süreci başlar ve diş yapısındaki minerallerin çözülmesi sonucu diş yapısındaki kalsiyum ve fosfat iyonları diştan uzaklaşır ve hidroksiapatit çözünürlüğü artar ve dişde mineral kaybı görülür [9; 21].

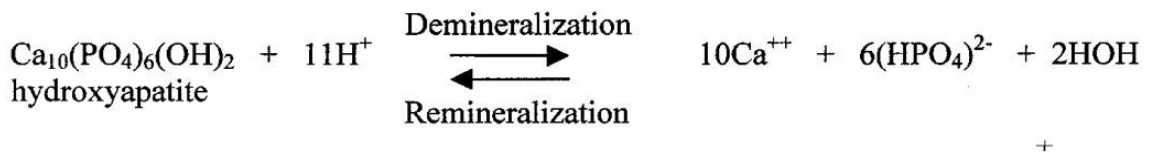
Tükürükde kalsiyum ve fosfat iyonları yeterli miktarda bulunmaktadır. pH dögüsü sonucunda pH değerinin kritik değerin altına düşmesi ile artan hidroksiapatit çözünürlüğü ağız ortamında bulunan mineraller tarafından karşılanamaz ise demineralizasyon hızlanır [20].

### 2.3.2.2. REMİNERALİZASYON

Remineralizasyon, demineralizasyon sürecinde diş sert dokularından kaybedilen minerallerin tekrar diş yüzeyine depolanması sürecini kapsar. Dinamik çürük oluşum sürecinin bir bölümüdür. Remineralizasyon sürecinde oluşan kristal apatit yapıları minenin asitlere karşı direncini artırır [22].

Asitlerin tükürük ile tamponlanması ve pH'nın nötr hale gelmesi ile hidroksiapatit kristalleri doymamış hale geçer. Diş sert dokusundan çözünen mineraller tekrar çökeler ve demineralizasyon ile kaybedilen mineral miktarı geri kazanılır [22].

Ağız içerisinde remineralizasyon ve demineralizasyon bir denge halinde bulunur. Bu denge diş sert dokularının gücünü ve sertliğini değiştirir ve belirler. Çürük oluşumunun önlenmesinde ajanların remineralizasyonu desteklemesi önem taşır [22,25] (Şekil 1.2).



Şekil 1.2.: Hidroksiapatit ve H iyonu arasındaki tersinir reaksiyon [25]

### 2.3.3. BAŞLANGIÇ ÇÜRÜK LEZYONLARI

Çürüğün en erken dönemi olan ve beyaz nokta lezyonu olarak da tanımlanabilen başlangıç çürük lezyonlarında gözlenen ilk değişim opak ve beyaz bir bölge oluşumudur. Mine asit atakları ile mineral kaybetmeye başlar. Demineralize mine yüzeyindeki prizmalar hacimce değişikliğe uğrar ve poröz bir yapı oluşur. Başlangıç çürük lezyonları mine ile sınırlıdır, sağlıklı mineden daha pörözlüdür ve kavitasyonsuz demineralize alanlardan oluşmaktadır [23; 24].

Lezyon gövdesinde görülen mineral kaybı, optik yapıdaki değişiklikler nedeniyle lezyonların karakteristik özelliği olan opak beyaz görüntü oluşturmaktadır. Beyaz nokta lezyon görüntüsü değişkenlik göstermektedir. Tebeşir beyazı ve pürüzlü ya da parlak ve pürüzsüz görünebilmektedir. Lezyon kurutulduğunda su hava ile yer değiştirmekte ve opak beyaz görüntü oluşmaktadır [25; 26].

Başlangıç çürük lezyonlarının en dışında bulunan yüzeysel tabaka çürüğün en sert ve çözünmesi en zor tabakasıdır; porları sağlıklı mine porlarından daha geniştir. Yüzeysel tabakadan sonra çürüğün gövdesi bulunmaktadır. Çürüğün en geniş kısmını oluşturmaktadır; çürüğün gövdesinde bulunan geniş porlar karanlık tabakaya geçişte mikropor halini almaktadır. Çürük ile sağlam mineyi birbirinden ayıran tabaka ise saydam tabaka olarak tanımlanmaktadır.

Başlangıç çürük lezyonları pit ve fissürlerde, kole bölgesinde sıklıkla görülmektedir. Klinik muayenede sond lezyon üzerinde gezdirildiğinde kesintisiz yüzey hissi verir; kesintisiz yüzey hissi yerine yumuşak mine bulunması çürüğün dentine ilerlediğini göstermektedir [23].

Başlangıç çürük lezyonlarına yönelik non-invaziv veya minimal invaziv girişimler, çürüklerin ilerlemesi sonucu oluşacak yaygın diş tahribatının önlenmesi ve ayrıca tedavi sürecinin ve maliyetinin düşürülmesi açısından büyük önem taşımaktadır [27]. Başlangıç çürük lezyonu olgularına karyostatik ve remineralize edici ajanların uygulanması ve diş dokusunun bütünlüğünün korunması günümüzde önemle vurgulanan tedavi yaklaşımlarıdır [28].

## 2.4. KARYOSTATİK AJANLAR

### 2.4.1. MİNERAL VE İYONLAR

Diş hekimliğinde remineralizasyon kapasitesine sahip ve karyostatik ajan olarak kullanılması önerilen mineral ve iyonlar gümüş, demir ve fluor iyonları olarak tanımlanabilir. Bu mineral ve iyonların çürük önleme ve remineralizasyon etkinlikleri in-vitro ve in-vivo çalışmalarda kanıtlanmasının yanısıra bazı dezavantajlarının öne sürüldüğü de görülmektedir.

#### 2.4.1.1. FLUORİD

Fluor uzun zamandır ve yaygın olarak kullanılan çürük önleyici bir ajandır. Demineralizasyonu önleyerek ve remineralizasyonu artırarak etkisini göstermektedir. Koruyucu diş hekimliğinde çürüğün önlenmesinde ve kontrol edilmesinde büyük önem taşımaktadır [29].

Fluor, sistemik ve tropikal olarak uygulanabilmektedir. Sistemik yol ile alınan fluor, minenin hidroksiapatit kristallerinin yapısına katılarak apatit kristallerinin oluşumunu sağlamak ve minenin asitlere karşı çözünürlüğünü azaltmaktadır. Pre-erüptif etki gösteren fluor optimum dozun üzerinde kullanıldığında dental florozise neden olarak minenin gelişimini olumsuz etkileyebildiği belirtilmektedir.

Topikal uygulanan fluorun etkisi farklılıklar göstermektedir. Fluorun yükü negatiftir; bu nedenle, diş yüzeyinde bulunan pozitif ligandlara tutunmakta ve bakterilerin mine yüzeyine yapışmasını engelleyerek diş üzerindeki plak birikimini önlemektedir. Ayrıca fluor iyonu tükürük içerisinde bulunan kalsiyum ve fosfat gibi iyonların diş üzerine çökmesinde katalizör etki göstermektedir. Fluor iyonları asidik pH'larda bakteri içerisine girerek enolazı inhibe etmekte ve plaktaki asit üretimini azaltmaktadır. Topikal uygulamalarda en çok kullanılan floridli bileşikler; sodyum florür, asidüle fosfat florür ve kalsiyum florürdür [30].

Chu ve ark., ön dişlerinde başlangıç çürüğü bulunan 5-7 yaş grubu çocuklara 12 ay süresince düzenli olarak sodyum florür ve gümüş diamin florür jellerini uygulamışlar; sodyum florür ve gümüş diamin florür jellerinin minede demineralizasyonu anlamlı derecede önlediğini ve remineralizasyon oluşturduğunu bildirmişlerdir [29].

Turska ve ark., 3-6 yaşlarında en az bir kavitesiz lezyonu olan okul öncesi çocuklarda iki farklı fluor verniğin etkisini karşılaştırmak amacı ile çocuklara %1.5 amonyum florür verniği, %5 NaF verniği ya da profesyonel diş temizliği uygulamışlar ve çocukların 1000 ppm florürlü diş macunuyla dişlerini fırçalamalarını istemişlerdir. Dişlerin başlangıç ve 12 ay sonraki skor değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda, her iki verniğin de çürük insidansını azalttığını belirtmişlerdir [31].

Gao ve ark. nin yaptığı sistematik bir derlemede, 2.177 makale değerlendirilmiş ve başlangıç mine lezyonlarında %5 NaF verniğinin, dentin çürüklerinin önlenmesinde ise %38 gümüş diamin florid verniğinin etkili olduğu sonucuna varılmıştır [32].

#### 2.4.1.1.1. GÜMÜŞ DİAMİN FLUORİD

Gümüş diamin florid (SDF), gümüş florürden oluşan bir metal amin kompleksidir ve çürüğün önlenmesinde, çürük lezyonlarının ilerlemesinin durdurulmasında kullanılmaktadır [33; 34]. Klinik çalışmalar üzerinde yapılan sistematik incelemeler SDF'nin çürükler üzerindeki etkinliğinin başarılı olduğunu göstermektedir [33].

Yüksek miktarda florür ve gümüş içeren SDF'in içeriğindeki flor ve gümüş sinerji etki göstermektedir. Florürün remineralizasyon artırıcı ve antimikrobiyal etkisi ile gümüşün bakteri üremesini önleme ve plak oluşumu engelleme üzerindeki etkisi birleşince SDF'in çürük önlemedeki etkinliğinin başarılı olduğu belirtilmektedir. SDF ayrıca matris metalloproteinazlar ve sistemin katepsin gibi çürüğün ilerleme sürecinde bulunan proteolitik enzimler üzerinde inhibitör etki göstermektedir [34]. Fluor oranının yüksek olmasının ise çocuklarda risk oluşturduğu öne sürülmektedir [35].

SDF tedavisi daha az zaman ve kaynak gerektirmektedir. Uygulanmasının kolay olması, özel ekipman ve uzman hekim gerektirmemesi, tedavi edilememesi nedeniyle süt diş kayıplarının yüksek, tedaviye erişimin zor ve uzak olduğu bölgelerde ve dezavantajlı toplumlarda kullanılabilirliğini kolaylaştırmaktadır [35].

Gümüş daimin floridin dezavantajı, çürük lezyonlarının durdurulmasıyla diş dokularında gümüş yan ürünlerinin çökmesi ve lezyonların siyaha boyanmasıdır. Ön bölgede görünür alanlarda kullanımı olumsuz görülebilmektedir [33].

In vitro çalışmalarda, SDF'nin plak pH'sini arttırdığı, karyojenik bakterilere karşı antimikrobiyal etkisinin olduğu ve dentin demineralizasyonunu azalttığı görülmüştür [36].

Mabangkhu ve ark.'nın yaptığı çalışmada çocuklara %5 NaF verniği ya da %38 SDF uygulanmış ve bu uygulamalar 6 ayda bir olmak üzere tekrarlanmıştır. 6 ay ve 12 ayda yapılan klinik takiplerde ağız sağlığı ve çürük aktivitesi değerlendirilmiş; 12 ayda %38 SDF uygulamasının, %5 NaF uygulamasına kıyasla çürük durdurmada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır [35].

Fung ve ark., Hong Kong'daki anaokullarında 888 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada, %38 SDF'nin 6 ve 12 ay sonra sırasıyla %75,7 ve %66,9 oranında çürükleri durdurduğunu; çürüğün durdurulduğu lezyonlarda siyah lekelenmelerin haricinde önemli ve kalıcı bir yan etki gözlenmediği belirtilmiştir [37].

Vasquez ve ark. nin yaptığı farmakokinetik bir çalışmada, 2,37 mg SDF'nin üç çürük süt dişi için maksimum doz olduğu ve bu dozun akut toksik dozun yaklaşık 400 kat altında kaldığı kanıtlanmıştır [38].

Llodra ve ark., SDF'nin birincil çürük lezyonları üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmada, 6 yaşından büyük 452 okul çağı çocukları üzerinde 36 ay boyunca 6 ayda bir süt dişlerinin çürük yüzeylerine ve kalıcı dişlerinin okluzal yüzeylerine %38'lik SDF uygulanmıştır. SDF uygulanan grup ve kontrol grubu arasında çürük oluşumu değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığı; SDF'nin altı aylık aralıklarla uygulanmasının süt ve kalıcı dişlerde çürük önleyici ve tedavi edici etkisinin olduğu görülmüştür [39].

Chu ve ark., Çin'deki okul öncesi çocuklar üzerinde yapılan bir araştırmada, SDF uygulanan gruptaki çocuklarda, 30 aylık bir sürede oluşan yeni lezyon sayısı 0,47, 4 yıllık flor vernik uygulamalarında ise yılda 0,7 lezyon olduğu bildirilmiştir [40].

Günümüze dek yapılan çalışmalarda gümüş daimin floridin geleneksel invaziv çürük tedavisinde, yeni çürük lezyonlarının oluşumunun önlenmesinde ve var olan çürük lezyonların durdurulmasında etkili bir ajan olduğu görülmektedir. Ülkemizde rutin kullanımının olmadığı, ancak yakın zamanda kullanıma sunulacağı öne sürülmektedir [41].

#### **2.4.1.1.2. SODYUM FLUORİD**

Sodyum florid uzun yıllardır toplumlarda çürük önleyici ve remineralizasyon ajanı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Diş macunlarında, vernilerde, jellerde, ağız gargaralarında ve su floridasyonunda kullanımının çürük insidansını düşürdüğü bilinmektedir.

Thurnheer ve ark. yaptığı bir çalışmada, 1 dakika boyunca farklı konsantrasyonlarda NaF, klorheksidin(CHX) ya da NaF-CHX kombinasyonuna belirli saat aralıklarında daldırılan biyofilmleri 64 saat sonra QLF ile incelemişlerdir. NaF grubunda demineralizasyonun kapasitesinde ve biyofilmin virülans özelliklerinde azalma görülmüştür. CHX varlığı ile F geçirgenliği artışının tetiklendiği, NaF ve CHX kombine uygulanmasının bileşiklerin tek başına uygulanmasına göre çürük önlemede daha etkili olduğu belirtilmiştir [42].

#### **2.4.1.1.3. KALAY FLUORİD**

Kalay florid ( $\text{SnF}_2$ ) hem bakteriyostatik hem de bakterisit etkili bir ajandır. Bakteri üremesini azaltarak biyofilmi kontrol altında tutar.  $\text{SnF}_2$ 'nin diş macunlarında kullanılmasının, günlük ağız hijyeninin sağlanmasında ve ağız sağlığını korumada etkili olduğu görülmüştür. Diş macunu içerisinde etkinliğini koruması için  $\text{SnF}_2$ 'nin oksitlenmemesi sağlanmalıdır.  $\text{SnF}_2$ 'li diş macunlarının tat ve lekelenme gibi istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır.

Hu ve ark., çinko fosfat ile stabilize edilmiş  $\text{SnF}_2$  ve mono florofosfat içeren diş macunlarının etkinliğini karşılaştırmak amacı ile bireylere 6 ay boyunca kendilerine verilen diş macununu günde 2 kez 1 dakika uygulamaları istenmiştir. 3.üncü ve 6. aylarda plak ve dişeti indekslerinin benzerlik gösterdiği tespit edilmiş; kalay florürlü diş macununun plak kontrolü-



ne yardımcı olarak diş plağının zararlı etkilerini önlemede başarılı olduğu rapor edilmiştir [43].

Seriwatanachai ve ark., kalay florid ve çinko fosfat içeren diş macunlarının etkinliğini incelemek amacı ile bireylere 6 ay süresince günde 2 kez 1 dakika süre ile dişlerini fırçalamaları belirtilmiştir. Diş eti ve plak indekslerinin 3 ay ve 6 ay aralıklarla incelenmesi sonunda, her iki grupta da kontrol grubuna kıyasla plak miktarında anlamlı derecede azalma görüldüğü, iki diş macunu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir [44].

Haraszthy ve ark., kalay flüoridli diş macunlarının etkinliğini değerlendirmek için plak, tükürük, dil, yanak ve diş etinden elde edilen örnekleri mikrobiyolojik olarak kontrol grubu ile karşılaştırmak amacı ile bireylerden 8 hafta boyunca günde iki kez kalay florürlü diş macunu ile fırçalama yapmaları istenmiştir. Çalışma sonucunda, deney grubu örneklerinde kontrol grubuna kıyasla fırçalamadan 12 saat sonra %14-%27, 4 hafta sonra %22-%59, 8 hafta sonra %33-%69 oranında bakteri azalması tespit edildiği; kalay floridin antimikrobiyel etki gösterdiği ve bu etkinin ise uzun süreli kullanımından sonra arttığı belirtilmiştir [45].

#### **2.4.1.1.4. AMİN FLUORİD**

Güçlü bir glikolit olan amin florid, yüksek bakteriyostatik ve bakterisit etkiye sahiptir. AmF ve AmF/SnF<sub>2</sub> kombinasyonu içeren farklı ağız hijyeni ürünlerinin düzenli kullanımı, plak birikiminin önlenmesine ve diş hastalıklarının önlenmesine katkı sağlamaktadır.

Denes ve Gabris, ortodontik tedavi gören hastalarda amin florid jel uygulaması ile 18 ay sonunda %79 oranında çürük sıklığının azaldığını öne sürmüşlerdir [46].

Madlena ve ark., amin florid içeren diş macunu ve jelin yüksek riskli ergen gruplarındaki etkisini değerlendirmişlerdir. Jel ve macunun birlikte kullanılmasının DMFS ortalama değerlerinde %38, plak indeksinde ise %18 oranında azalma oluşturduğunu; diş macunu ve jelin beraber kullanılmasının yüksek riskli ergenlerde diş macununun tek başına kullanılmasına kıyasla daha yüksek oranda çürük azalması sağladığını bildirmişlerdir [47].

#### **2.4.1.1.5. ASİDÜLE FOSFAT FLUORİD**

Asidüle fosfat florid solüsyonu pH 3.2 de NaF'den elde edilen %1,23 lük florid ve 0.1 M fosfattan oluşmaktadır. Solüsyonu asidik hale getirmek için fosforik asit eklenmektedir. Asidik hale gelen solüsyon flor salınımını arttırmakta ve mine çözünürlüğünü azaltmaktadır. Asitlenmiş fosfat florid jelin dişlerde çürük azalttığı belirtilmektedir [48].

Goldenfum ve ark. 3-12 yaşlarında ve aktif çürüğü bulunan çocuklarda %1,23'lik APF jelinin etkinliğini asidüle fosfat floridsiz jel uygulanmayan grup ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada çocuklar ayrıca APF içerikli diş macunu ile her gün dişlerini düzenli olarak fırçalamışlar ve haftada 1 kez kontrole çağrılmışlardır. Çalışma sonucunda, APF jelinin diş macunundan daha az etkili olduğu ve fırçalamanın daha önemli olduğu öne sürülmüştür [49].

Calvo ve ark., APF jelinin 1 ya da 4 dakika süre ile uygulanmasının mine demineralizasyonuna etkisini bireylere apareyler aracılığı ile uygulanan mine plakaları üzerinde incelemişlerdir. Mine demineralizasyonunun engellenmesinde, 1 ve 4 dakikalık uygulamalar arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir [50].

#### 2.4.1.2. DEMİR İYONU

Demir iyonu diş çürüğünün önlenmesinde ve durdurulmasında rol oynayan bir ajan olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında en sık görülen beslenme bozukluklarından biri olarak gösterilen demir eksikliği sıklıkla çürük oluşumu ile beraber görülebilmektedir [51].

Demir eksikliğinde ise demir iyonunun, tek başına veya flor, bakır gibi iyonlarla beraber kullanılmasının çürük önlemede etkin olduğu kanıtlanmıştır. Tükürükten arındırılmış sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, tek başına veya flor gibi iyonlarla kombine kullanılan demir iyonunun sükrozun karyojenik potansiyelini azaltabileceği gösterilmiştir [52].

Alves ve ark., sığır kesici dişlerinden elde edilen mine bloğu örneklerine 6 gün boyunca farklı konsantrasyonlarda remineralizasyon pH döngüsü uygulanmıştır. Deney gruplarında demir çözeltileri, kontrol grubunda ise deiyonize su günde 2 kez 1 dakika süreyle uygulandıktan sonra minede bulunan kalsiyum, fosfor ve demir iyonlarının miktarı değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, demineralizasyonunda en yüksek azalmanın 18 mg/mL Fe çözümü grubunda saptandığı belirtilmiştir [53].

Pecharki ve ark., demir iyonunun sükrozun neden olduğu demineralizasyonu inhibe ettiğini ve bu etkinin dental biyofilm içerisinde bulunan streptokokların formasyonunun basılanmasını sağladığını bildirmişlerdir [54].

Devulapalle ve Mooser'in yaptıkları in-vitro bir çalışmada, 6 mmol/L ferrik sülfat uygulanan diş yüzeyinde glikoziltransferaz aktivitesini tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir [55].

### 2.4.1.3. GÜMÜŞ İYONU

Gümüş nano partikülleri ve materyalleri, dental plak oluşumunun önlenmesi ve karyojenik bakterilerinin gelişimini engellenmesi, demineralizasyonu ve remineralizasyon süreçlerini olumlu yönde düzenlenmesi, diş çürüğünü inhibe etmesi açısından koruyucu dişhekimiğinde önem taşımaktadır.

Gümüş nanomateryallerin stabilitesinin antibakteriyel etki göstermesinde kritik bir faktör olduğu belirtilmektedir. Ayrıca bu materyallerin kolay oksitlenebilme özelliği olduğu bilinmektedir.

Günümüzde gümüş nanomalzemeler diş çürüğünün önlenmesi konusunda umut verici materyaller olarak tanımlanmaktadır [56].

### 2.4.2. ŞEKER ALKOLLERİ

Şeker alkolleri olarak da adlandırılan polioller mikroorganizmalar tarafından fermente edilememeleri nedeni ile çürük önlemede kullanılması önerilen ajanlardır. Sakaroza alternatif olarak kullanılırlar [57].

#### 2.4.2.1. KSİLİTOL

Ksilitol yapısında 5 karbon bulunan bir şeker alkolüdür. Çeşitli meyve ve sebzelerde düşük konsantrasyonda bulunmaktadır. Ksilitol mutans sptreptokokları tarafından fermente edilemediği için bakteri çoğalmasını ve plak miktarını inhibe etmekte, dental plak pH'ını ve tükürük akışını artırmaktadır. Ksilitol sakız, şeker, granül, tablet formlarında ve oral hijyen ürünleri şekillerinde çocuklara önerilebilmektedir.

Araştırmalar ksilitolün 3-5 kez/gün kullanıldığında diş çürüklerini önlediğini, günde 1 kez ya da ara sıra kullanımının ise etkili olmadığını öne sürmektedir.

Ulus ve ark., 10-11 yaş grubu 30 çocukta yaptıkları in-vivo çalışmada, ksilitol içeren diş fırçasının plak kaldırmadaki etkinliğini araştırmışlardır. 24 saat boyunca oral hijyen uygulaması yapmayan çocuklara yapılan plak boyaması ardından bir gruba ksilitol içeren diş fırçası, diğer gruba ise ksilitol içermeyen diş fırçası verilerek hekim kontrolünde dişler macun kullanmadan fırçalanmıştır. Fırçalama işlemi ardından tekrar plak boyama yapılmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı; dental plağın kaldırılmasında ksilitolün değil mekanik temizliğin önemli bir rolü olduğu belirtilmiştir [58].

#### 2.4.2.2. SORBİTOL

Sorbitol, çürük önlemede ksilitole alternatif olarak kullanılan bir şeker alkolüdür. Sorbitol sükrozun %60'ı kadar tatlıdır. Tatlandırıcılar arasından en yaygın olanıdır; maliyeti diğerlerine göre daha az ve ticari ürünlere formüle edilmesi daha kolaydır.

Gales ve ark. yaşları 4-12 yaş arasında değişen 125 çocukta yaptıkları çalışmada, 60 çocuğa ksilitollü ve 65 çocuğa sorbitollü sakız verilerek günde 5 kere çiğnemeleri istenmiştir. Sakızlar sabah okuldan 5 dakika önce, ana öğünlerden sonra, atıştırmalıklardan sonra ve yatmadan önce çiğnenmiştir. Ortalama alınan ksilitol veya sorbitol miktarı kişi başı 9,6 g/gün olarak belirlenmiştir. Çocuklar çürük oluşumu açısından başlangıç, 8, 12 ve 20. aylarda değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, sorbitol ve ksilitolün çürük önlemede etkin bulunduğu; ancak ksilitolün sorbitole göre çürük önlemede %30 daha etkili olduğu bildirilmiştir [59].

Makinen ve ark. yaptıkları kohort çalışmasında, yaş ortalaması 10 olan öğrencilerde 40 ay süresince farklı içerikli sakızların diş çürüğü üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile 9 grup oluşturulmuştur. 1.Grup: sakız kullanımı yok, 2.Grup: günde beş kere %60 sakkaroz çubuğu, 3.Grup: beş günde bir kere %65 sorbitol sakız, 4.Grup: günde beş kere %45 ksilitol %30 sorbitol içeren sakız, 5.Grup: günde beş kere %15 ksilitol %45 sorbitol içeren sakız, 6.Grup: günde üç kere %60 ksilitol çubuğu, 7.Grup: günde beş kere %60 ksilitol çubuğu, 8.Grup: günde 3 kere %65 ksilitol içeren sakız, 9.Grup: günde beş kere %65 ksilitol, içeren sakız kullanılmıştır. Kontrol grubuna göre çürük başlangıç riskleri karşılaştırıldığında en yüksek riskli grup 3. Grup (%74), en düşük riskli grup ise Grup 9 (%27) olarak belirlenmiştir. Günde 5 kere verilen %65'lik ksilitollü sakız kullanımının çürük önlemede önemli bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Sakız kullanmayanlar sakkaroz kullananlar ile kıyaslandığında şeker alkollerini içeren sakız kullanımının çürük önlemede etkin olduğu saptanmıştır [60].

### 2.4.2.3. İZOMALT

Şeker alkolü olan izomalt sakızlarda ve şekerlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Mikroorganizmalar tarafından fermente edilemeyen izomaltın ayrıca kalsiyum bağlayıcı etkisi de bulunmaktadır. Kalsiyum bağlama özelliği ile remineralizasyon üzerinde etkili olan bir ajandır. İzomalt, bu özellikleri nedeniyle çürük önleyici ajan olarak tanımlanmaktadır [52].

Takatsuka ve ark., yaptıkları in-vitro ve in-situ çalışmada, izomaltın remineralizasyon ve demineralizasyon etkilerini incelemişlerdir. Sığır dişlerinden hazırlanan örneklerin yüzeyleri silisyum karbür aşındırıcı kağıt ile aşındırıldıktan sonra pH 4.6'ya ayarlanmış laktik asit tamponuna 7 gün boyunca 37C'de maruz bırakılmıştır. Çalışmada 5 grup oluşturulmuştur: 1.Grup: kontrol grubu, 2.Grup: %1 izomalt solüsyonu ile günde 1 kez durulama ve gece remineralizasyon periyodu, 3.Grup: demineralizasyondan önce günde 1 kez %10 izomalt solüsyonu ile durulama, 4.Grup: remineralizasyon solüsyonlarına %10 izomalt eklenmesi, 5.Grup: demineralizasyon solüsyonlarına %10 izomalt eklenmesi. Çalışma sonucunda, izomalt ile durulanan gruplarda remineralizasyonun önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Florürün izomalt ile birlikte kullanımının remineralizasyonda anlamlı farklılık oluşturduğu bildirilmiştir [61].

İzomaltın çürük önlemede ek bir ajan olarak kullanımının etkili olduğu kanıtlandığından florür içeren materyallere ek olarak kullanılması önerilmektedir [52].

### **2.4.3. BİYOAKTİF MATERYALLER ve NANOTEKNOLOJİK AJANLAR**

Nano teknoloji, materyallerin nano ölçekte şekil ve boyutuna uygun olarak sentezlenmesini ve uygulanmasını içeren bir bilimdir. Günümüzde, farklı fiziksel özelliklere sahip nano teknolojik ürünlerin geliştirilmesi ile bu ajanların klinik kullanımda tercih edilme oranlarının arttığı görülmektedir [56].

Biyoaktif materyaller diş hekimliğinde büyük önem taşımaktadır. Biyoaktivitenin oluşturulması, mine ve dentin yüzeyinde hidroksiapatitin indüklenmesi, demineralizasyonun önlenmesi, remineralizasyonun sağlanması biyoaktif materyallerden aktif maddelerin ve iyonların salınımı ile gerçekleştirilebilmektedir [62].

#### **2.4.3.1. KALSİYUM SODYUM FOSFOSİLİKAT / BİYOAKTİF CAM**

Kalsiyum sodyum fosfosilikat olarak tanımlanan biyoaktif cam koruyucu diş hekimliğinde çürük önleyici ajan olarak kullanılabilir. Biyouyumluluk ve remineralizasyon özelliklerinin yüksek olması nedeniyle diş macunlarında başarılı sonuçlar oluşturduğu belirtilmektedir [63].

Remineralizasyon etkisi biyoaktif camın sulu ortamda çözünmesi ve ardından pH'ın yükselmesi sonucu gelişir. Yükselen pH'da kalsiyum ve fosfat iyonları hidroliz reaksiyonu ile salınır ve mineralizasyon için substrat sağlar. Biyoaktif cam, karyostatik etki gösterdiği gibi diş yüzeyinde dentin tübüllerini mineralize ederek dentin duyarlılığını da önler [64].

Wang ve ark., demineralizasyon oluşturulmuş dentin örneklerine biyoaktif cam (BAG ve modifiye edilmiş biyoaktif cam (MBAG) uygulamasının remineralizasyona etkisini değerlendirmek amacı ile ajanların uygulandığı örnekleri 1, 3 ve 7 gün boyunca tükürük solüsyonuna daldırmışlardır. Çalışma sonunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında BAG ve MBAG uygulanan gruplarda 1. günden 7. güne kadar mineral artışı tespit edildiğini; doğal dentin apatite benzer apatit bileşikleri gözlemlendiğini ve her iki biyoaktif cam materyalinin de apatit oluşumu yoluyla dentin remineralizasyonu sağladığını bildirmişlerdir [65].

Bakry ve ark., 100 adet yeni çekilmiş çürüksüz üçüncü azı dişlerinin bukkal yüzeylerinden elde edilen örnekleri portakal suyunda 1 saat bekletmişlerdir. pH değerinin 3,85 olarak oluşturulduğu çalışmada, minede lezyon oluşturulan örnekler 4 gruba ayrılmıştır: 1.gruba 5 dakika florür jel uygulanmış, ardından deiyonize su ile yıkanmıştır. 2. gruba 5 dakika aynı florür jeli uygulanmış ancak yıkama yapılmamıştır. 3.gruba biyoaktif cam uygulanmış ve 4.grup kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, biyoaktif cam içerikli ajanının minenin mikro mekanik özelliklerini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Biyoaktif camın mine yüzeyini ve alt yüzeyini remineralize etmede başarılı olduğu, kalsiyum ve fosfat açısından zen-

gin bir tabaka oluşturduğu; biyoaktif cam uygulamasının, mine lezyonlarında başarı ile uygulanabileceği öne sürülmüştür [66].

#### **2.4.3.2. TRİKALSİYUM SİLİKAT**

Trikalsiyum silikat materyali biyoyumlu ve biyoaktif materyal olarak tanımlanmaktadır. Trikalsiyum silikat dişlerin mineral yapısına benzer bileşime sahip hidroksiapatit tabakası oluşumunu indüklediği belirtilmektedir.

Wang ve ark., sığır dişlerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, 20 dişin kökleri kuronlarından ayrıldıktan sonra kuronlar uzunlamasına kesilerek örnek kesitler hazırlanmıştır. Yüzeyleri pürüzlendirilen örnekler trikalsiyum silikat, 1000 ppm florür, trikalsiyum silikat ve 1000 ppm florür, kontrol grubu olarak sınıflandırılmıştır. Ajanlar örneklere uygulanarak remineralizasyon etkinlikleri değerlendirilmiştir. Trikalsiyum silikat ve florür materyallerinin karşılaştırılmasında, her iki materyalin de mine demineralizasyonunu azaltmada etkili olduğu ve mine yüzeyinde benzer etkiler gösterdiği bildirilmiştir [67].

Dong ve ark., çürük olmayan insan üçüncü azı dişlerinde trikalsiyum silikatın dentin mineralizasyona etkisini incelemek amacı ile yaptıkları çalışmada hazırlanan dentin örnekleri silikon karbür kağıtla aşındırılmış ve pomza ile parlatılmış ve smear tabakası etanol çözeltisi ile uzaklaştırılmıştır. 0.02 M sitrik asit içerisinde 3 dakika bekletilen ve dentin tübüleri su ile yıkanarak açılan örneklerin yüzeylerine trikalsiyum silikat patları uygulanmış ve 37 derecede yapay tükürük içerisinde bekletilmiştir. Tükürük solüsyonu 24 saatte bir yenilenmiş ve 7 gün sonra deiyonize su ile durulanmıştır. Çalışma sonucunda, trikalsiyum silikatın kalsiyum ve fosfat çekilmesini hızlandırdığı ve mineralize tabakanın artmasını sağladığı belirtilmiştir [68].

Remineralizasyon potansiyeline sahip kalsiyum silikat içerikli materyallerin çürük lezyonlarında karyostatik ajan olarak kullanılmasının yanısıra diş tedavilerinde dentinin indüklenmesi amacı ile de uygulanabildiği görülmektedir. Aline ve ark., kalsiyum silikat içerikli materyallerden Biodentine, MTA, Portland simanının kontrol grubu çinko oksit ojenole göre dentin mineralizasyonun artırılmasında yüksek potansiyele sahip olduğunu bildirmişlerdir [69].

#### **2.4.3.3. NANOHİDROKSİAPATİT**

Nano hidroksiapatit nano boyuttaki hidroksiapatit partiküllerinden oluşan biyoaktif ve biyoyumlu bir ajandır. Nano büyüklükteki hidroksiapatitler mine dokusu içine penetre olabilmekte, mine yüzeyinde bir remineralizasyon tabakası oluşturabilmekte, ve asit ataklarına karşı diş dokusunu koruyabilmektedir. Nanohidroksiapatit yüzey sertliğini artırmakta ve diğer kalsiyum fosfat bileşiklerine göre en az çözünen ajan olarak tanımlanmaktadır [70].

Çürüğün önlenmesi, başlangıç lezyonlarında demineralizasyonun azaltılması ve remineralizasyonun artırılmasının yanısıra bakterilerin ağız ortamında üremesinin ve asit üretmesinin engellenmesi de önem taşımaktadır. Bu iki mekanizmayı da kontrol edebilen karyostatik ajanların koruyucu dişhekimliğinde önemi yüksektir. Nanohidroksiapatitin bu özellikleri taşıması nedeniyle çürük önlemede başarı ile kullanılabilceği öne sürülmektedir. Dezavantajının ise nanopartikül parçacıkların birbirlerini çekerek kümeleşmesi ve materyalin özelliklerini kaybetme olasılığı olarak belirtilmektedir [71].

Olumlu özelliklerinin yüksek olduğu bilinen nanohidroksiapatit; diş macunlarında, patlarda, sakızlarda, gargaralarda ve bazı spor içeceklerinde kullanılabilmektedir [70].

#### **2.4.3.4. TRİKALSİYUM FOSFAT**

Trikalsiyum fosfat, kalsiyum ve fosfat iyonların salınımını oluşturmak ve diş yüzeyinde mineral birikimini ve remineralizasyonunu indüklemek amacı ile ağız hijyeni ürünlerinde kullanılan karyostatik bir ajandır; alfa ve beta formu olarak 2 ayrı formu bulunmaktadır.

Walsh ve ark. %2,5 TCP içeren sakızın tükürükteki serbest kalsiyum ve fosfat düzeyleri üzerinde etkisini TCP içermeyen sakızın oluşturduğu etki ile karşılaştırmışlar ve %2,5 TCP içeren sakızın tükürükteki serbest kalsiyum ve fosfat düzeyleri üzerinde etkisinin az olduğunu bildirmişlerdir [72].

Tazegül ve ark., 3 farklı kalsiyum fosfat içerikli cikletin tükürük kalsiyum konsantrasyonuna olan etkisini kontrol grubu ciklet ile karşılaştırdıkları çalışmada 7 diş hekimliği öğrencisine ciklet çiğnetilmiş ve 2 günde bir tükürük örnekleri analiz edilmiştir. Deney ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada, 2. dakikaya kadar tükürük kalsiyum konsantrasyonunu en fazla arttıran cikletin kalsiyum fosfat içeren ciklet olduğu, tükürük kalsiyum konsantrasyonunu en az arttıran cikletin ise kontrol grubu cikleti olduğu ve farkın anlamlı olduğu belirtilmiştir. 3 farklı tipte ciklet çiğneyen bireylerde ilk 2 dakikada tükürük artış hızının, kalsiyum-fosfat konsantrasyonunun anlamlı olarak arttığının tespit edildiği bildirilmiştir. Kalsiyum fosfatın tamponlama özelliklerini artırarak remineralizasyona yardımcı olduğunu öne sürmüşlerdir [73].

#### **2.4.4. KALSİYUM VE FOSFAT İÇERİKLİ AJANLAR**

##### **2.4.4.1. KAZEİN FOSFOPEPTİT AMORF KALSİYUM FOSFAT (CPP-ACP)**

Kazein fosfopeptid (CPP) ve amorf kalsiyum fosfat (ACP) günümüzde çocuklarda remineralizasyon amacı ile sıklıkla tercih edilen ajanlardır. CPP süt proteini olan kazein içermektedir. Fluoridli ajanlara alternatif olarak önerilmektedir. Fluoridli ajanlar ile kıyaslandığında florozise neden olmaması önemli avantajları olarak belirtilmektedir. Tek başına ya da florid ile beraber kullanılması florid gereksinimini ve florozisin görülme sıklığını azaltmak-

tadır [74-76]. CPP-ACP diş yüzeyindeki fosfat ve kalsiyuma bağlanarak etki göstermektedir. CPP yapısındaki kalsiyum ve fosfat iyonlarını stabilize etmektedir. Mine yüzeyine yapışan kazein minenin asit ataklarına karşı direncini arttırmaktadır [77].

In-vitro remineralizasyon çalışmalarında ve bireylerde yapılan klinik çalışmalarda, CPP-ACP kompleksinin remineralizasyonu desteklediği saptanmıştır. CPP ye bağlı olan ACP nin diş plağındaki bakterilerin ürettiği asit pH'ını tamponladığı ve florür, kalsiyum, fosfat rezervuarı görevi gördüğü, demineralizasyonu önleyerek remineralizasyonu artırarak antikarbojenik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir [78].

Rahiotis ve ark., CPP-ACP nin dentin üzerine olan etkisini araştırmak amacı ile 40 adet dentin örneğini dört grupta sınıflandırmışlardır. 1.inci ve 3.üncü grup örneklerine CPP-ACP uygulanmış; 2.ci ve 4.üncü gruba ise CPP-ACP uygulanmamıştır. 1.inci ve 2.inci grup demineralizasyon solüsyonunda, 3.üncü ve 4.üncü grup tükürük içerisinde 7 gün bekletilmiştir. Çalışma sonucunda, CPP-ACP ajanı uygulanan dişlerde uygulanmayan dişlere göre daha düşük demineralizasyon ve daha yüksek remineralizasyon tespit edildiği belirtilmiştir [79].

#### **2.4.4.2. SODYUM TRİMETAFOSFAT**

Fluoridli diş macunlarının etki mekanizmasının arttırılması amacıyla içeriklerine fosfat tuzlarının eklenmesi prosedürü uzun yıllardır kullanılmaktadır. Sodyum trimetafosfat (TMP) içerisinde bulunan fosfat ve sodyum iyonları florür iyonunun etkinliğini arttırmaktadır. Çalışmalarda TMP'nin demineralizasyonu önlemede etkin rol oynadığı kanıtlanmıştır.

Danelon ve ark., TMP ilaveli düşük florür içerikli preparatların yüksek florür içerikli preparatlarına kıyasla başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda fluor oranının düşük olmasına rağmen benzer başarı gösterdiğini bildirmişlerdir [80].

Missel ve ark., 250 ppm florür içeren diş macunu içerisine eklenen sodyum TMP'nin mine demineralizasyonu üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile yaptıkları çalışmada, sıgır kesici dişlerinin yüzeylerine farklı ppm ve TMP değerlerinde diş macunları uygulamışlardır. Çalışmada, %0,25-1,0 oranında TMP içeren 250 ppm florürlü diş macunu, 500 ppm florür ve 1100 ppm florür içeren diş macunlarının remineralizasyon etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Diş macunu süspansiyonları ile gerçekleşen uygulamalar günde 2 kez 1 dakika süre ile yapılmıştır. 250 ppm florür içeren diş macununa TMP eklenmesinin 500 ppm florür grubu içeren diş macununa kıyasla benzer şekilde minedeki florür konsantrasyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Düşük florürlü diş macunu 1100 ppm florür içeren diş macunu ile kıyaslandığında mineral kayıplarının benzer olduğu; %0,25 TMP içeren diş macununun diğer macunlara göre daha az mineral kaybına neden olduğu bildirilmiştir. Araştırma sonucunda, TMP ile florür beraber kullanıldığında sinerjik bir etki gösterdiği; TMP içeren diş macunlarındaki fosfat gruplarının mine yüzeylerindeki fosfat bağlanma bölgelerine bağlandığı ve mine üzerinde koruyucu bir tabaka oluşturularak asit difüzyonunu engellediği belirtilmiştir [81].



#### 2.4.4.3. KALSİYUM KARBONAT

Kalsiyum karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ), diş macunlarının içerisinde sodyum monoflorofosfat ile beraber kullanılan alkali bir ajandır. Asidik bir ortam oluştuğunda, plak karyojenitesinin azaltılmasını, plakta depolanan partiküllerin çözünürlüğünün ve florürün etkisinin arttırılmasını sağladığı bildirilmektedir [52].

Cury ve ark., kalsiyum karbonatlı diş macunun çürük lezyonlu sığır mine dişlerinin yüzey sertliğine olan etkisini diş macunu kullanılmayan negatif kontrol grubu ve silikat esaslı macun kullanan pozitif kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Mine yüzey mikrosertliği diş bloklarının çürük oluşumundan önce, çürük oluşumundan sonra ve tedavilerden 4 saat sonra ölçülmüştür. Diş macunu gruplarında minede mineral birikiminin negatif kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir.  $\text{CaCO}_3$ 'ın diş macununda kalsiyum kaynağı oluşturduğu, tükürükde kalsiyum oranını arttırdığı ve mine remineralizasyona olumlu etki yaparak çürüğün oluşumunu önleyebildiği öne sürülmüştür [82].

#### 2.4.4.4. DİKALSİYUM FOSFAT DİHİDRAT

Dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD) floridli diş macunlarına florürün remineralizasyon etkisinin arttırılması için eklenmektedir.

Wefel ve ark., DCPD'ın floridli diş macunlarında birlikte kullanımını değerlendirmişler ve iki ajanın kombinasyonunun pozitif etkileşim ile sonuçlandığını; etkileşim sonucu florapatit formasyonunun daha fazla geliştiğini ve remineralizasyon hızının arttığını belirtmişlerdir [83].

Eriwati ve ark., florid verniğine eklenen ksilitol ile kaplanmış DCPD'in florür salınımına olan etkisini araştırmışlardır. DCPD ve %60 ksilitol ile hazırlanan solüsyon 80 derecede 18 saat kurutularak toz haline getirilmiş ve florid verniğinin formülasyonunda kullanılmıştır. DCPD'li vernik ve floridli vernik örneklerinde, 37 derecede 6 saat boyunca deiyonize suda salınan kalsiyum ve florür iyon miktarları analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda, ksilitol ile kaplanmış DCPD ilavesinin olumlu sonuçlar verdiği; flor verniğine ksilitol ile kaplanmış DCPD eklenmesinin daha yüksek florür salınımını sağladığı bildirilmiştir [84].

Sullivan ve ark. nın yaptıkları in-vivo bir çalışmada, DCPD içerikli diş macunu kullanımının oral çevredeki Ca düzeyi ve plaktaki Ca aktivitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. DCPD içerikli diş macunlarının Ca salınımı gerçekleştirdiği, salınan Ca iyonunun mine başlangıç lezyonları üzerinde remineralizasyon etkisi oluşturduğu, plak sıvısında ise kalsiyum ve fosfat oranını arttırdığı belirlenmiştir. Çalışmada, diş macunlarına DCPD ilavesinin bireylerde çürük önleyici etki göstereceği öne sürülmüştür [85].

#### 2.4.4.5. KALSİYUM FOSFORİL OLİGOSAKKARİTLERİ

Yüksek oranda çözünür kalsiyum içeren kalsiyum fosforik oligosakkaritlerin (POs-Ca) içerdiği PO'lar tükürükte kalsiyum iyonlarının sağlanmasında etkilidir ve karyojenik bakteriler tarafından asimile edilememektedir.

PO'ların bir kalsiyum tuzu olan POs-Ca'lı şekerli sakızların remineralizasyonu önemli ölçüde arttırdığı belirtilmiştir. POs-Ca'nın 1 ppm flor ile birlikte kullanımının remineralizasyonu ve mine sertliğini arttırdığı görülmüştür. POs, florür ve fosfat iyonları ile etkileşiminde kalsiyum iyonlarının stabilizasyonuna katkı sağlamaktadır [86].

Kitasako ve ark., yüzey altı demineralizasyonu olan sığır minesini örneklerini içeren bukkal apareyleri 36 bireye uygulamışlar ve bireylere POs-Ca, POs-Ca+ F ya da placebo içeren sakızları 14 gün boyunca günde 3 kez çiğnemelerini belirtmişlerdir. Her periyot sonrası bukkal apareylerden çıkarılan mine örnekleri hidroksiapatit kristalleri ve mineral düzeyleri özellikleri açısından incelenmiştir. Çalışma sonucunda, POs-Ca ve POs-Ca+F içeren sakız kullanan bireylerde placebo içeren sakız kullananlara kıyasla diş sert dokularında daha yüksek mineral kazanım yüzdesi tespit edilmiştir. POs-Ca+F içerikli sakız kullanan bireylerde hidroksiapatit kristallerinin geri kazanım oranı, diğer sakızlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Sakızlara POs-Ca eklenmesinin mine yüzey altı lezyonlarının önemli ölçüde remineralizasyonuna katkı sağladığı görülmüştür. POs-Ca ve POs-Ca+F içeren sakızlar arasında hidroksiapatit oluşumu açısından görülen farkın florürün biyoyararının önemini vurguladığı bildirilmiştir [87].

Tanaka ve ark. farklı Ca/P oranları içeren solüsyonların remineralizasyon etkinliklerini incelemek amacı ile Ca/P oranının 0.4, 1.0, 1.3, 1.67 ve 3.0 olduğu POs-Ca içeren solüsyonları 24 saat süresince demineralize mine örneklerine uygulamışlardır. Çalışma sonucunda, 1.67'lik Ca/P oranına sahip POs-Ca solüsyonunun diğer konsantrasyonlara göre remineralizasyon açısından daha etkili olduğu; ayrıca aşırı miktarlarda POs-Ca kullanımının (Ca/P : 3.0) remineralizasyonu olumsuz etkilediği görülmüştür [86].

Mita ve ark., elma suyuna farklı yoğunlukta eklenen kalsiyum fosforik oligosakkaritlerin mine erozyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek amacı ile %0, %0,5, %1, %1,5 ve %2 POs-Ca eklenerek hazırlanan meyve sularını sığır mine bloklarına 5 dakika ya da 60 dakika süre ile uygulamışlardır. %1 ve %1,5 POs-Ca ilaveli meyve sularının hem tad olarak daha iyi sonuç verdiğini hem de mine aşınmasını engellediği bildirilmiştir [88].

#### 2.4.4.6. KALSİYUM GLİSEROFOSFAT

Kalsiyum gliserofosfat (CaGP) içeren ajanların hidroksiapatitin direncini artırarak koruyucu etki gösterebildiği; florid ile birlikte kullanımında ise kümülatif etki oluşturarak çürük önleyici etkisinin arttığı öne sürülmektedir. Günümüzde çeşitli ürünlerin içerisine eklenen CaGP, remineralizasyon sağlayan bir ajan olarak kabul edilmektedir [89].

Zaze ve ark. nın yaptıkları in-situ bir çalışmada, kalsiyum gliserofosfat içeren düşük florürlü diş macunlarının mine mineralizasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek amacı ile sığır mine blokları yerleştirilen apareyler bireylere uygulanmış ve 500 ppm NaF, 500 ppm NaF ve %0,25 CaGP, 1100 ppm florid, placebo gruplarında saptanan remineralizasyon değerleri karşılaştırılmıştır. %0,25 CaGP ilavesinin düşük floridli diş macunlarının remineralizasyon potansiyelini yükselttiği, 1100 ppm florid içeren diş macunları ile 500 ppm florid ve CaGP ilaveli diş macunları kıyaslandığında ise benzer remineralizasyon potansiyeli gösterdikleri bildirilmiştir. Düşük florid konsantrasyonlu diş macunlarına CaGP eklenmesinin floridin remineralizasyon etkinliğini arttırdığı sonucuna varılmıştır [90].

Carvalbo ve ark., kalsiyum gliserofosfat içeren verniklerden flor salınım miktarını değerlendirmek amacı ile yaptıkları in-vitro çalışmada, %2,26 NaF, %5,63 NaF/CaF<sub>2</sub>, %1 CaGP /%5,63 NaF/CaF<sub>2</sub>, %5 CaGP %5,63 NaF/CaF<sub>2</sub>, baz vernik (aktif birleşen yok), ve kontrol mine bloklarının demineralizasyona direnç değerleri incelenmiştir. Mine bloğu örneklerine iki aşamada vernikler uygulandıktan sonra 7 gün boyunca 6 saat demineralizasyon ve 18 saat remineralizasyon olacak şekilde pH döngüsü uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, CaGP içeren verniklerin daha fazla flor salınımına neden olmasına rağmen mine demineralizasyonunu önleyici etkisinde bir artış oluşturmadığı bildirilmiştir [91].

Lynch ve ark., kalsiyum gliserofosfatın çürük önleyici etkisini bakteri akış hücresi modeli kullanarak araştırmışlardır. Yedi organizmalı bir bakteri konsorsiyumundan aşılana 4 akış hücresi modeli oluşturulmuştur. Her bir akış hücresine mine ve dentin blokları eklenmiştir. CaGP'nin %0.10, %0.25 ve %0.50'lik konsantrasyonları sakkaroz ile aynı anda hücre akış modellerine uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, CaGP' nin hem mine hem de dentin demineralizasyonunu azaltmada etkili olduğu görülmüştür [92].

#### 2.4.5. LAZER

Lazer diş hekimliğinde diş tedavisinde kavite hazırlığında, endodontik tedavilerde, pürüzlendirmede uygulanmasının yanısıra koruyucu dişhekimliğinde diş çürüğünün tanısında ve diş çürüğünün önlenmesi amacı ile de uygulanabilmektedir. Lazer ışını tek renktir ve tek bir dalga boyuna sahiptir. Diş hekimliğinde argon, diyot, Nd:YAG, CO<sub>2</sub>, Er:YAG, Er:Cr YSGG lazerler kullanılabilir. Erbium lazerler, kolay ve güvenli olmaları nedenleri ile diş sert doku uygulamalarında daha çok tercih edilmektedir [93; 94].

Zezell ve ark.nın yaptıkları çalışmada, 7-15 yaş grubu 33 çocuğun sağ tarafındaki dişlere Nd:YAG lazer ve ardından topikal olarak 4 dk süre ile APF uygulanmış, sol taraftaki dişler ise kontrol grubu olarak seçilmiştir. 1 yıl sonra yapılan değerlendirmede, lazer uygulanan dişlerde çürük insidansının kontrol grubuna göre %39,2 azaldığı saptanmıştır. Mine çözünürlüğünün azaltılması açısından lazer ve floridin kombine kullanılmasının olumlu etki gösterdiği, lazer ışınlanmasından sonra uygulanan topikal florid uygulanmasının dişlerde yüksek derecede çürük direnci oluşturduğu bildirilmiştir [95].

Rauci ve ark., 52 bireyin azı dişlerinin okluzal yüzeylerine lazer, florür verniği, APF jeli, lazer+florür vernik, lazer+APF jeli ya da rezin dolgu uygulamışlar ve dişleri 1, 3, 6, 9 ve 12 ay sonra çürük oluşumu açısından değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunda 6 ay sonra, rezin dolgu grubunda 12 ay sonra kavite oluşumu gözlemlendiğini, lazer grubunda ise kavite oluşumu tespit edilmediği bildirilmiştir [96].

Hsu ve ark., CO2 lazerin floridli ya da floridsiz solüsyonlarla mine yüzeyine uygulanmasının ve sadece florid uygulanmasının etkinliğini araştırmışlardır. Lazer uygulanmış ve uygulanmamış minede 0,2 ppm floridin anlamlı derecede mine demineralizasyonunu azalttığını, lazer ve florid varlığında minenin asit direncinin arttığını öne sürmüşlerdir [97].

Romano ve ark. nın yaptıkları çalışmada, dentin hassasiyetinin azaltılması amacıyla dentin yüzeyine kalsiyum hidroksit uygulayarak ya da uygulayarak 0,5 W güçte ve 5 saniye boyunca CO2 lazer uygulamışlardır. Çalışma sonucunda, lazer uygulamasının pulpada olumsuz etkiye neden olabilecek ısı artışına neden olmadığını ve CO2 lazerin dentin tübüllerinin geçirgenliğini azalttığını bildirmişlerdir [98].

#### 2.4.6. OZON

Tıpta ve diş hekimliğinin çeşitli alanlarında kullanılan ozon oksijenin yüksek enerji taşıyan bir formudur ve üç oksijen atomundan oluşmaktadır. Doğal bir bileşik olan ozonun enerji kaynağı kimyasal, uv ışını veya elektriksel olabilmektedir. Klinik ve in-vitro çalışmalar ozon uygulamasının mikroorganizma sayısında azalma oluşturduğunu ve çürüğü durdurma etkisinin olduğunu göstermiştir [99; 100].

Baysan ve ark., ozonun antibakteriyel etkisini in-vitro koşullarda incelemek amacı ile ozonu kök yüzey çürüklerine 10 ya da 20 sn süre ile uygulamışlardır. 10 saniye süre ile ozon uygulamasının Streptococcus mutans ve Streptococcus sobrinus başta olmak üzere bakterilerin sayısını %1 in altına indirdiğini, 20 saniye süre ile uygulanan ozonun ise mikroorganizmaların %99'unu yok ettiğini belirtmişlerdir. Çalışmada 3. ve 6. aylarda ozon uygulaması tekrarlanmış ve ozon uygulamasının yapıldığı 64 kök yüzeyi çürüğünün 38' inin remineralize olduğu öne sürülmüştür [100; 101].

Huth'un yüksek çürük riskli olan bireylerde kavitasyon göstermeyen başlangıç çürüklerinde yaptığı bir çalışmada lezyonlara 40 saniye süresince ozon uygulanmıştır. Başlangıç çürük lezyonlarının 3 aylık ölçümler ile değerlendirilmesinde, çürüklerde belirgin bir azalma meydana geldiği görülmüştür [102].

Hauser ve ark. sürekli azı dişlerindeki pit ve fissür çürüğü lezyonlarına ozonu 40 sn ya da ozonu ve remineralizasyon ajanı ile birlikte kombine olarak uygulamışlardır ve hastaları 1.ay, 2.ay, 3.ay ve 6.ayda değerlendirmişlerdir. Ozon tedavisinin tek başına ya da kombine olarak uygulanmasının remineralizasyona etkisinin olumlu olduğunu, remineralizasyon ajanının ek olarak uygulanmasının ise ek bir etki göstermediği sonucuna varılmıştır [103].

Çocuklarda gerçekleştirilen randomize kontrollü bir çalışmada, birinci büyük azı dişlerindeki çürük lezyonlarına ozon uygulaması yapılmış ve 3 aylık sürede Diagnodent kullanılarak çürük lezyonları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, ozon uygulanan çürük lezyonlarında gerileme ve daha az çürük lezyonu gözlemlendiği bildirilmiştir [104].

Suh ve ark. dental plak örneklerinin ozonlu suda bekletilmesinin mikroorganizmalara etkisini araştırmışlardır. Ozonun Streptococcus mutans sayısını azalttığını ve ozonun diş plağı oluşumunu olumsuz yönde etkilediğini göstermişler; ozonun diş çürüğünün önlenmesinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir [105].

Ozonlu su, diş tedavisi öncesi hastaların ağızlarında antibakteriyel ortam oluşturmak için gargara olarak kullanılabileceği ve oral profilaksiye yardımcı olabileceği bildirilmektedir. Ozonlu suyun biyofilm oluşumunu engellediği ve 30 saniyeden fazla süre ağızda tutulmasının tükürükteki proteinlerin yapısının bozulmasına neden olabildiği belirtilmektedir [106].

## **2.4.7. BİYOMİMETİK PEPTİD İÇERİKLİ AJANLAR**

### **2.4.7.1. SELF-ASSEMBLING PEPTİDES / KENDİLİĞİNDEN BİRLEŞEN PEPTİTLER**

Biomimetik remineralizasyon günümüzde terapötik remineralizasyon stratejisi olarak tanımlanmaktadır. Biomimetik remineralizasyon amacı ile başlangıç mine çürük lezyonuna uygulanan peptit monomerleri üç boyutlu mine matriksi oluşturmakta ve tükürükten gelen kalsiyum fosfat desteği ile biomineralizasyon 'biomimetik remineralizasyon' gerçekleşerek hidroksiapatit kristalleri oluşmaktadır. Yüzey altı çürüklerinin lezyon gövdesinde hidroksiapatit kristallerinin rejenerasyonunun oluşturulması biomimetik remineralizasyonun stratejisinin önemli avantajı olarak vurgulanmaktadır.

Peptitler, hidroksiapatit kristallerinin rejenerasyonun oluşturmak için özel olarak tasarlanmış monomerlerdir ve başlangıç çürük lezyonuna uygulandığında kendiliğinden organize olabilen peptit iskeleler oluşturmaktadır. Mine dokusunda rejenerasyon oluşturan kendiliğinden birleşen peptitler günümüzde terapötik remineralizasyon ajanları olarak tanımlanmakta; mine rejenerasyonunda en başarılı peptit molekülü olarak P11-4 gösterilmektedir.

P11-4, 11 aminoasitten oluşmakta ve lezyon gövdesinde uygun koşullarda mineral birikiminin indüklenemediği 3 boyutlu biomimetik iskele yapısı oluşturmakta ve hidroksiapatit kristallerinin çökmesini ve büyümesini kontrol etmektedir. Tükürük içerisindeki kalsiyum ve fosfat iyonları ise oluşan iskelet matriks çevresinde mineralizasyon oluşturmaktadır. Biyolojik makromolekülleri taklit edebilen P11-4'ün 1 kez uygulanması ile mine remineralizasyonunda başarı göstermesi, uygulamanın kolay ve hızlı olması, yan etki oluşturmaması nedenleri ile klinik çalışmalarda umut vaat eden bir ajan olarak belirtilmektedir [24; 107].

Kirkham ve ark. monomerik peptidlerin yapay çürük lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkisini incelemek amacı ile ortodontik amaçla çekilen insan premolar dişlerinde yapay çürük lezyonları oluşturmuşlar ve lezyonlara monomimetik peptit içeren P11-4 solü-

yonu uygulayarak 5 günlük pH döngü modeli sonrasında lezyonlarda oluşan mineral kazanımını analiz etmişlerdir. Çalışma sonucunda, P11-4 solüsyonu uygulanan yapay çürük lezyonlarında mineral kazanımının döngü süresinin artması ile azaldığı; P11-4 grubunda 5. günde saptanan mineral kazanımının ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olarak belirlendiği bildirilmiştir [108].

Brunton ve ark., 15 bireyin Sınıf V başlangıç çürük lezyonlarına P 11-4 uygulamışlar ve hastalara 4.güne kadar tedavi edilen diş bölgesini fırçalamamaları ve klorheksidin gargara kullanmaları, 8 güne kadar ise yumuşak diş fırçası ve macun kullanmaları belirtilmiştir. Lezyon boyutları ve görünümleri periyodik olarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, P11-4 ile tedavi edilen sınıf V lezyonlarının klinik görünümünde önemli bir iyileşme kaydedildiği; bu iyileşmenin 180 gün sonra bile korunduğu öne sürülmüştür [107].

Kendiliğinden birleşen peptitlerin farklı remineralizasyon ajanları ile remineralizasyon etkinliğinin karşılaştırılmasının amaçlandığı in-vitro çalışmada, oluşturulan yapay mine çürük lezyonlarına kendiliğinden birleşen peptit, florür vernik, CPP-ACPF verniği, kendiliğinden birleşen peptit+florür verniği, kendiliğinden birleşen peptit+CCP- ACPF verniği ve yapay tükürük uygulanmıştır. Mine örnekleri başlangıçta, demineralizasyon sonrası, tedavi sonrası 1. ve 4. haftalarda incelenmiştir. Çalışma sonucunda, her bir ajanın tek kullanılmasına kıyasla kendiliğinden birleşen peptidin florür ve CPP-ACPF verniği ile kombine uygulanmasının çürük lezyonlarında daha hızlı iyileşme sağladığı öne sürülmüştür [109].

Üstün ve Aktören, P11-4'ün remineralizasyon etkinliğini CPP-ACPF, NaF ve yapay tükürük kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak yapay mine başlangıç çürüğü lezyonları üzerinde incelemişlerdir. Remineralizasyon ajanları uygulanan örnekler 1 ay süresince yapay tükürük içinde bekletilmiştir. Yapay mine lezyonlarında oluşan demineralizasyon ve remineralizasyon 1,7, ve 30.günlerde DIAGNOdent ve  $\mu$ CT ile lezyon derinliği, alan, hacim, mineral yoğunluğu açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, NaF ve CPP-ACPF'e ile kıyaslandığında en iyi remineralizasyon etkinliği gösterdiği saptanan P11-4'ün mine yüzeyaltı lezyonlarının biyomimetik remineralizasyonunda başarı ile kullanılabileceği bildirilmiştir [110].

#### **2.4.8. KLORHEKSİDİN**

Klorheksidin, gram negatif ve pozitif bakteriler, mantarlar ve bazı virüslerde bakteriyostatik ve bakterisidal etki gösteren ve sıklıkla kullanılan bir antimikrobiyel ajandır. Oral biyofilmi kontrol etmede altın standart bir ajan olduğu öne sürülen klorheksidinin çürük önlemedeki etkisi çeşitli araştırmalarda incelenmiş ve tükürük ve diş plağındaki streptococcus mutans bakterilerinin düzeyini azalttığı belirlenmiştir [111].

Klorheksidin gargaralarda, diş macunlarında, jel ve verniklerde farklı konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Zhang ve ark., çocuklar ve ergenlerde klorheksidin verniğini 3-4 aylık aralıklar ile uygulandığı klinik araştırmada, klorheksidinin çürük önleyici etkisi olduğunu belirtmişlerdir [112].

Klorheksidin kullanımının dezavantajları, diş ve ağız dokusunda renk değişimleri ve tat almada değişiklik olarak gösterilmektedir [113]. Clandon ve ark., iki farklı konsantrasyonda klorheksidin içeren diş macununu kontrol grubu macunu ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada, hastaların %30 unda lekelenme görüldüğü, düşük konsantrasyon klorheksidin içeren diş macunu kullanan bireylerde diş üzerindeki lekelenmelerin daha az olduğu rapor edilmiştir. Sabah kullanımının akşam kullanımına kıyasla daha fazla lekelenme yaptığı görüldüğünden klorheksidinli gargaraların günde bir kez ve akşam kullanımı önerilmiştir. Klorheksidinli diş macunu kullanan hastaların %10 unda tat alma duyularının etkilendiği görülmüştür [114; 115].

Russel ve ark., 13-14 yaş grubu zihinsel engelli 30 epileptik hastaya %1'lik aktif madde içeren klorheksidinli diş macunlarını günde üç defa kullandırmışlar ve hastalarda plak indeksinin azaldığını bildirmişlerdir [116].

## **2.4.9. BİTKİSEL KAYNAKLI AJANLAR**

### **2.4.9.1. KİTOSAN**

Kitosan doğada tek katyonik polisakkarit olarak bulunmaktadır. Kitin karideslerin, kabukluların ve böceklerin dış iskeletlerinde bulunan doğal kompleks bir maddedir. Kitinin %70 deasetilasyonundan elde edilen doğal bir polimer olan kitosan, antibakteriyel, antifungal, muko-yapışma ve biyoyumlu gibi çeşitli özellikler göstermektedir [117].

Arnaud ve ark., insan dişleri üzerinde demineralizasyon-remineralizasyon döngüsü modelini 5 gün süre ile uygulayarak yapay çürük lezyonları oluşturmuşlar ve kitosanın remineralizasyon etkinliğini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda, farklı konsantrasyonlarda ve sürelerde demineralize diş yüzeylerine uygulanan kitosanın mineral elementlerin salınımını engelleyerek diş minesinin demineralizasyonunu durdurduğu; kitosanın 2.5 mg/mL- 5.0 mg/mL konsantrasyonlarda ve 60-90 saniye maruziyet sürelerinde en başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir [118].

Hayashi ve ark., 19- 32 yaş grubu 50 sağlıklı bireyde kitosanın oral bakterilere ve tükürüğe etkisinin incelenmesi amacı ile bireylere 5 dakika çiğneme, 5 dakika dinleme şeklinde olmak üzere 1 günde 80 dakika boyunca 8 kez kitosanlı sakız çiğnetilmiş ve 0, 30., 60. dakikalarda tükürük örnekleri toplanmıştır. Çalışma sonucunda, kitosanın oral bakterilerde büyüme inhibisyonu oluşturduğu, bakteriyostatik ve bakterisidal etkiler gösterdiği; tükürük akışını ise hızlandırdığı belirtilmiştir [119].



#### 2.4.9.2. GALLA CHİNENSİS

Son yıllarda karyojenik ajan olarak önerilen galla chinensis geleneksel bir Çin bitkisi-nden elde edilmektedir. Galla chinensisin içeriğindeki çeşitli bileşiklerin oral biyofilmdeki karyojenik mikroorganizmaların meydana getirdiği demineralizasyonun inhibisyonunu sağladığı öne sürülmektedir [89].

Cheng ve ark., galla chinensis'in remineralizasyona olan etkisini diğer ajanlar ile karşılaştırmak amacı ile demineralize edilmiş mine dokusu örneklerine 4000 ppm galla chinensis sulu özütü, 4000 ppm fallik asit, 1000 ppm NAF ve deiyonize su 21 gün boyunca 3 kez 3 dakika süreler ile uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, galla chinensis'in remineralizasyon etkisinin florürden farklı olduğu, galla chinensis'in yüzey lezyonu üzerine iyon taşınmasını kolaylaştırdığı; en etkili demineralizasyon inhibe edici ajanın ise florid olduğunu bildirmişlerdir [120].

Zhang ve ark., sığır dişlerinde gerçekleştirdikleri in-vitro çalışmada, 12 gün süresince pH döngüsü ile oluşturulan yapay çürük lezyonlarına galla chinensis özütünün 4g/L sulu çözeltisi, 1g/L sulu NaF çözeltisi, deiyonize su her gün 4 dk süre ile uygulanmış ve ajanların remineralizasyon etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, galla chinensis'in remineralizasyonu teşvik etmede başarılı olduğu görülmüştür [121].

Zhang ve ark. nın 2016 yılında yaptığı başka bir çalışmada, 40 sıçan Streptococcus Sobrinus 675 ile aşılınmış ve karyojenik bir diyetle beslenmiştir. Sıçanlar 4 gruba ayrılmış ve 5 hafta boyunca her birine günde 2 kez 4000 ppm galla chinensis ham sulu özütü, 4000 ppm gallik asit, 1000 ppm NaF, distile-deiyonize su topikal olarak uygulanmıştır. Çalışma sonucunda incelenen azı dişlerinde çürük şiddetinde azalmanın en çok sırası ile NaF, galla chinensis, gallik asit ve distile-deiyonize su gruplarında saptandığı ve galla chinensisin remineralize etkisi olduğu bildirilmiştir [122].

Xie ve ark., galla chinensis özütünün antibakteriyel etkisini sodyum florür, sukroz çözeltileri ile karşılaştırarak değerlendirmek amacı ile oral biyofilm oluşturmuşlar ve ajanların uygulanması sonrası disk yüzeylerinde meydana gelen bakteri kolonizasyonu değerlerini analiz etmişlerdir. Çalışmada, galla chinensis ve florür gruplarında sukroz grubuna kıyasla daha düşük bakteri kolonizasyon sayısı ve karyojenik bakteri biyofilm oluşumu gözlemlendiği ve daha az mine demineralizasyonu olduğu saptanmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde, galla chinensis ve florürün oral biyofilmin karyojenikliğini inhibe ettiği ve galla chinensisin çürük önlemede umut verici bir ajan olduğu öne sürülmüştür [123].

#### 2.4.9.3. TEOBROMİN

Günümüzde kakao tozunda bulunan ve karyostatik ajan olarak tanımlanan teobrominin demineralizasyonu engellediği ve remineralizasyonu arttırdığı öne sürülmektedir. Kakao tozundaki teobrominin ve kafeinin diş çuklerini inhibe etmede başarılı olduğu bildirilmektedir.



Durhan ve ark., 4-5 yaş grubu toplam 26 çocukta gerçekleştirdikleri çalışmada, ağız sağlığı eğitimi verildikten sonra çocuklara, 1 ay süresince günde 2 kez olmak üzere dişlerini teobromin içeren diş macunu ya da 500 ppm florlu diş macunu ile fırçalamaları belirtilmiştir. Çalışma sonucunda, tamponlama kapasitesi ve mikrobiyal analizde iki macun arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Teobromin içeren diş macunlarının çürük lezyonlarında mineral birikimini indüklemeye pozitif etkisi olduğu ve erken çocukluk çağı çürüklerinde florürlü macunlara alternatif olabileceği ileri sürülmüştür [124].

Amaechi ve ark., ortodontik amaçla çekilmiş üst küçük azı dişlerinde oluşturdukları yapay çürük lezyonları üzerine %0.21 NaF diş macunu, 1450 ppm amin florür içeren diş macunu, teobromin, kalsiyum ve fosfat karışımı içeren diş macunu solüsyonlarını 7 gün uygulamışlar ve remineralizasyon etkinliklerini karşılaştırmışlardır. NaF'li ve amin florürlü diş macunları ile kıyaslandığında, remineralizasyonda en az etkili diş macununun teobromin olduğunu; ancak teobrominin umut verici bir ajan olduğunu belirtmişlerdir [125].

Taneja ve ark. yaptıkları in-vitro bir çalışmada, 3-14 yaş grubu çocuklarda çekilen süt azı dişlerinin sağlam diş yüzeyleri demineralize edildikten sonra florid, NovaMin, n-HAp, teobromin 100mg/mL, teobromin 200mg/mL 14 gün boyunca 24 saat ara ile uygulanmıştır. Remineralize ve demineralizasyon arasındaki fark değerlendirildiğinde, flor grubunda anlamlı artış bulunduğu, n-HAp ve teobromin içeren diş macunları arasında anlamlı bir fark bulunamadığı belirtilmiştir [126].

#### 2.4.9.4. POLİFENOLLER

Üzüm çekirdeği ekstresinden elde edilen polifenollerin antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi bulunduğu bildirilmektedir. Polifenollerin virüs, bakteri ve mantarların hareketlerini de engellediği; bakteri büyümesini azaltıcı ve bakterilerin yüzeylere yapışmasını engelleyici etkilerinin kanıtlandığı belirtilmektedir [127].

Niemeyer ve ark., polifenollerin demineralizasyonu önleme etkinliğini insan azı dişleri mine yüzeyleri üzerinde incelemiştir. Çalışmada, 20-30 yaş arası sağlıklı donörlerden uyarılmış tükürük elde edilmiştir. Üzüm çekirdeğinin toz hali deiyonize su içerisinde çözdürülmüş ve oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılıp süzümüştür. Örneklere tükürük pelikülü oluşumu, solüsyonlarla modifikasyon, daha fazla tükürük zarı oluşumu ve aşındırıcı zorlama olmak üzere 5 döngü uygulanmıştır: Polifenolün tükürük pelikülünü modifiye ettiği ve tükürük zarını etkili bir şekilde değiştirdiği, minenin demineralizasyonunu önlediği ve mine erozyonunu engellediği sonucuna varılmıştır [128].

Philip ve ark., CPP-ACP içeren diş macunu, CPP-ACP ve polifenol içeren kızılçık özütü içeren diş macunu ve floridli diş macununun dental plakta oluşturdukları antibakteriyel etkiyi her grupta 30 olmak üzere toplam 90 bireyde değerlendirmişlerdir. Bireylerden diş macunlarını kullanmaya başlamadan önce ve diş macunlarını kullandıktan 5-6 hafta sonra diş plağı örnekleri alınmış ve 14 bakteri türünün oranları incelenmiştir. CPP-ACP içeren diş macununun floridli diş macununa göre *S.mutans* bakterilerinde daha etkili olduğu; CPP-ACP

ile CPP-ACP ve kıvılcık özlü diş macunları arasında anlamlı farklar bulunduğu bildirilmiştir. CPP-ACP ve polifenol bakımından zengin kıvılcık özü içeren diş macunlarının diş çürüğü ile daha az ilgili bir mikrobiyal kolonizasyon oluşturduğu belirtilmiştir [129].

Philip ve ark., biyofilmler üzerinde polifenolün etkinliğini değerlendirmek amacı ile biyofilmlerin 96 saatlik oluşturma sürecinde her 12 saatte bir 2 dakika boyunca polifenolden zengin kıvılcık özü eklenmiş ve polifenolün mikrobiyal topluluk üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda kıvılcık özütünün biyofilm biyokütlesini, asidojenitesini, mikrobiyal biyohacimlerini düşürdüğu saptanmış; polifenolün polimikrobiyal biyofilmler üzerinde faydalı mikrobiyal ekolojik değişlikleri sağladığı bildirilmiştir [130].

### 3. SONUÇ

Günümüzde karyostatik yaklaşımların öneminin yüksek olduğu görülmektedir. Diş sert dokularının sağlıklı olarak korunmasına ve başlangıç mine çürüklerinin remineralize edilmesine ilişkin karyostatik yaklaşımların uygulanması kavitasyonların ve invaziv tedavi gereksinimlerinin önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Multifaktöriyel, durdurulabilir ve geri döndürülebilir dinamik bir hastalık olarak tanımlanan diş çürüğü, demineralizasyon ve remineralizasyon dengesinin değişmesi sonucu oluşmaktadır. Ağız içerisindeki pH değerinin kritik değere altına düşmesi ile diş yüzeyinde mineral kayıpları ile başlayan demineralizasyon süreci etkili karyostatik yaklaşımların uygulanması ile geri dönüştürülebilmekte ve çürük lezyonu tekrar remineralize olabilmektedir.

Karyostatik yaklaşımlar günümüzde çocuk dişhekimliğinde öne çıkan tedavi stratejileri olarak tanımlanmaktadır. Literatürler değerlendirildiğinde, geçmişten günümüze dek çok farklı yaklaşımların diş çürüğünün önlenmesinde ve remineralizasyon tedavilerinde uygulandığı görülmektedir. Bu yaklaşımlar, mineraller ve iyonlar, şeker alkoller, kalsiyum ve fosfat içerikli ajanlar, biyoaktif materyaller ve nanoteknolojik ajanlar, biyomimetik peptitler, bitkisel ajanlar, ozon ve lazer olarak tanımlanabilmektedir. Tüm bu yaklaşımların amacı diş dokusunun sağlıklı olarak korunması, başlangıç mine çürüğünde demineralizasyonun durdurulması ve mineral kayıplarının olduğu çürük lezyonunun remineralize edilmesidir.

Çürüklerin önlenmesinde ve remineralize edilmesinde kullanılan mineral ve iyonların florür, gümüş ve demir olduğu görülmektedir. Fluoridli prepratlarla gümüş diamin florür, sodyum florür, kalay florür, amin florür, asidule fosfat florür kullanıldığı ve başarılı sonuçlar saptandığı bildirilmektedir. Fluorid, demineralizasyonu önlemede ve remineralizasyonu oluşturmada etkinliğinin kanıtlanması, uzun yıllardır kullanılıyor olması, kolay uygulanabilmesi ve ekonomik olması açısından en sık uygulanan bir karyostatik ajan olarak nitelendirilmektedir.

Geleneksel karyostatik ajan olan florürde alternatif arayışların devam etmesi ile günümüzde kalsiyum fosfat esaslı ajanların ve biyoaktif materyallerin öne çıktığı görülmektedir. Kalsiyum fosfat esaslı materyaller olarak kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), sodyum trimetafosfat, dikalsiyum fosfat dihidrat, kalsiyum fosforil oligosakkaritler, kalsiyum gliserofosfatın; biyoaktif materyaller olarak ise biyoaktif cam olarak tanımlanan kalsiyum sodyum fosfosilikat, trikalsiyum silikat, nanohidroksiapatit ve trikalsiyum fosfatın karyostatik etki oluşturmak için bireysel veya profesyonel olarak kullanıldığı ve farklı oranlarda başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Fluoride alternatif olarak öne sürülen diğer bir karyostatik ajan grubu ise demineralizasyonu önlediği ve remineralizasyon oluşturduğu belirtilen şeker alkolleridir; bu amaçla, ksilitol, sorbitol ve izomalt ağız hijyeni ürünlerinde kullanılmaktadır.

Biyomimetik peptitler ile gerçekleştirilen remineralizasyon günümüzde terapötik remineralizasyon stratejisi olarak tanımlanmaktadır. Başlangıç mine lezyonuna uygulanan peptitler üç boyutlu mine matriksi oluşturmakta ve tükürükten gelen kalsiyum fosfat desteği ile biomimetik remineralizasyon tamamlanarak hidroksiapatit kristallerinin rejenerasyonu oluşmaktadır. Yüzey altı çürüklerinin lezyon gövdesinde hidroksiapatit kristallerinin rejenerasyonunun oluşturulması biomimetik remineralizasyonun önemli avantajı olarak vurgulanmaktadır.

Lazer ve ozon gibi teknolojik cihazların da çürüklerin durdurulması ve remineralizasyon amacı ile tek başına ya da diğer ajanlar ile uygulanabildiği ve başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir. Bu yaklaşımların mine yüzeyindeki çözünürlülüğü azalttığı, demineralizasyona karşı direnci arttırdığı ve remineralizasyonu gerçekleştirdiği belirtilmektedir.

Tüm bu yaklaşımların yanısıra bitkisel kaynaklı ajanlar olarak kitosan, galla chinensis, teobromin ve polifenollerin de karyostatik ajanlar olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir.

Sonuç olarak, günümüzde çok farklı ajanların ve teknolojik cihazların karyostatik etki oluşturmak için uygulanmasının önerildiği görülmektedir. Etki mekanizmaları ve başarı oranları farklılık gösterde de belirtilen tüm karyostatik yaklaşımların demineralizasyonu inhibe ettiği ve remineralizasyonu teşvik ettiği bildirilmektedir. Günümüzde profesyonel ya da bireysel olarak uygulanması önerilen karyostatik yaklaşımların bireylerde kullanımının artması ile toplumlarda diş çürüğü sıklığı azaltılabilecek ve invaziv tedavi gereksinimleri önlenebilecektir.

#### 4. KAYNAKÇA

1. HIRAYAMA, A., YAMADA, M. and MIAKE, K., 1996, An electron microscopic study on dentinal tubules of human deciduous teeth., *Shikwa Gakuho*, 86, 1021-1031.
2. ROBERT, S.H., AMID, I. and NIGEL, P.B., 2007, Dental caries, *Lancet*, 369, 51-59.
3. CAMP, J.H., BARNETT, E.J. and PULVER, F., 2002, Pathways of the Pulp, Mosby Inc., St. Louis, 9780323096355.
4. FAROOQ, I. and BUGSHAN, A., 2020, The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: a narrative review, *F1000Research*, 9(9),171.
5. HOSOYA, Y., KAWADA, E., USHIGOME, T., ODA, Y., et al., 2006, Micro-tensile bond strength of sound and caries-affected primary tooth dentin measured with original designed jig, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 77(2), 241-248.
6. ERDEM, A.P., SEPET, E., SABUNCU, H., ÖZCAN, İ., et al., 2011, Farklı çürük risk gruplarında yeni çürük gelişiminin incelenmesi, *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 45(2), 19-27.
7. FEATHERSTONE, J.D., 2008, Dental caries: a dynamic disease process, *Australian Dental Journal*, 53(3), 286-291.
8. PITTS, N.B., ZERO, D.T., MARSH, P.D., EKSTRAND, K., et al., 2017, Dental caries, *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17030.
9. İLHAN, B. and ULUKAPI, I., 2006, Çürük aktivite-risk belirleme yöntemlerinde son yenilikler, *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 40(1), 33-40.
10. GÖRKEN, F., ERDEM, A., İKİKARAKAYALI, G. and SEPET, E., 2013, Nano-hidroksiapatitli (n-HAp) diş macunlarının mine remineralizasyonu üzerine etkisi, *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 47(2), 81-88.
11. TRIEU, A., MOHAMED, A. and LYNCH, E., 2019, Silver diamine fluoride versus sodium fluoride for arresting dentine caries in children: a systematic review and meta-analysis, *Sci Rep*, 9(1), 2115.
12. AKTÖREN, O., SEYMEN, F. and AKINCI, T., 1990, Toplumun çürük profilaksisi konusundaki bilgi düzeyleri ve yaklaşımları, *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 24(2), 106-111.
13. İMREN, A., KORUYUCU, M., İNCE, E.B.T. and AKINCI, M.T., 2020, Çürük aktivite testleri, *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 30(2), 330-336.
14. TELATAR, G.Y., ERMİŞ, R.B., 2019, Çürük riski ve genetik, *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 29(2), 350-356.
15. PEKER, K., BERMEK, G., 2008, Diş çürükleri etyolojisinde ve önlenmesinde fermente olabilen karbonhidratların önemi, *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 42(3-4), 1-9.
16. İLGEN, G.Y., ÇOĞULU, D., 2018, Erken çocukluk dönemi çürükleri ve tedavi yaklaşımları, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Dent-Special Topics*, 4(1), 50-55.
17. AKYÜZ, N.C., MUNGAN, A., YARAT, S., 2022, Examination of Oral - Dental Health in Twins, *European Journal of Dental Research*, 3(1),20-24.
18. UYSAL, S. and ÖZ, F.T.D., 2018, Başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunda kullanılan ajanlar, *A Ü Diş Hek Fak Derg*, 45, 201-210.

19. TÜRKMEN, B., AYHAN, K. and ALTUNTAŞ, E.G., 2016, Dental plak oluşumundan sorumlu mikroorganizmalar ve bunların tüketilen gıdalarla ilişkisi, *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5, 51-61.
20. CHOW, L.C., Vogel G.L., 2001, *Oper Dent*, 6, 27-38.
21. HICKS, J., GARCIA-GODOY, F. and FLAITZ, C., 2005, Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2), *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(2), 119-124.
22. KASHKET, S. and DEPAOLA, D.P., 2002, Cheese consumption and the development and progression of dental caries, *Nutrition Reviews*, 60(4), 97-103.
23. WILLMOT, D.R., 2004, White lesions after orthodontic treatment: does low fluoride make a difference?, *Journal of Orthodontics*, 31(3), 235-242.
24. EDİKLİ, Ş., AKAL, N., 2021, Başlangıç çürük lezyonlarının kendiliğinden birleşen peptid P11-4 sistemi ile biyomimetik remineralizasyonu, Çocuklarda başlangıç çürük lezyonları ve güncel gelişmeler, *Türkiye Klinikleri*, 58-62.
25. PARIS, S. and MEYER-LUECKEL, H., 2009, Masking of labial enamel white spot lesions by resin infiltration--a clinical report, *Quintessence Int*, 40(9), 713-718.
26. ÇELİK, E.U., YAZKAN, B. and KATIRCI, G., 2011, Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi, *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 21(1), 48-56.
27. GIRAY, F.E., DURHAN, M.A., HAZNEDAROĞLU, E., DURMUS, B., et al., 2018, Resin infiltration technique and fluoride varnish on white spot lesions in children: Preliminary findings of a randomized clinical trial, *Niger J Clin Pract*, 21(12), 1564-1569.
28. SENESTRARO, S.V., CROWE, J.J., WANG, M., VO, A., et al., 2013, Minimally invasive resin infiltration of arrested white-spot lesions: a randomized clinical trial, *J Am Dent Assoc*, 144(9), 997-1005.
29. RODRIGUES, E., DELBEM, A.C.B., PEDRINI, D. and CAVASSAN, L., 2010, Enamel remineralization by fluoride-releasing materials: proposal of a pH-cycling model, *Brazilian Dental Journal*, 21(5), 446-451.
30. DEMİR, G.B., 2020, Current Overview of Remineralization Materials and Technologies, *Yeditepe J Dent*, 16(1), 81-94.
31. TURSKA-SZYBKA, A., GOZDOWSKI, D., TWETMAN, S. and OLCZAK-KOWALCZYK, D., 2021, Clinical effect of two fluoride varnishes in caries-active preschool children: A randomized controlled trial, *Caries Res*, 55(2), 137-143.
32. GAO, S.S., ZHANG, S., MEI, M.L., LO, E.C., et al., 2016, Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review, *BMC Oral Health*, 16, 12.
33. CRYSTAL, Y.O. and NIEDERMAN, R., 2019, Evidence-based dentistry update on silver diamine fluoride, *Dental Clinics*, 63(1), 45-68.
34. ELİAÇIK, M. and KARAHAN, B., 2022, Çocuk diş hekimliğinde gümüş diamin florürün kullanımı, 4(1):37-48
35. MABANGKHU, S., DUANGTHIP, D., CHU, C.H., PHONGHANYUDH, A., et al., 2020, A randomized clinical trial to arrest dentin caries in young children using silver diamine fluoride, *Journal of Dentistry*, 99, 103375.
36. CONTRERAS, V., TORO, M.J., ELÍAS-BONETA, A.R. and ENCARNACIÓN-BURGOS, M.A., 2017, Effectiveness of silver diamine fluoride in caries prevention and arrest: a systematic literature review, *General Dentistry*, 65(3), 22-29.

37. FUNG, M., DUANGTHIP, D., WONG, M., LO, E., et al., 2018, Randomized clinical trial of 12% and 38% silver diamine fluoride treatment, *Journal of Dental Research*, 97(2), 171-178.
38. VASQUEZ, E., ZEGARRA, G., CHIRINOS, E., CASTILLO, J.L., et al., 2012, Short term serum pharmacokinetics of diamine silver fluoride after oral application, *BMC Oral Health*, 12, 60.
39. LLODRA, J., RODRIGUEZ, A., FERRER, B., MENARDIA, V., et al., 2005, Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren: 36-month clinical trial, *Journal of Dental Research*, 84(8), 721-724.
40. CHU, C., LO, E. and LIN, H., 2002, Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children, *Journal of Dental Research*, 81(11), 767-770.
41. KARAHAN, M. and ELİAÇIK, B., Çocuk Diş Hekimliğinde Gümüş Diamin Florürün Kullanımı, *Medical Research Reports*, 4(1), 37-48.
42. THURNHEER, T. and BELIBASAKIS, G.N., 2018, Effect of sodium fluoride on oral biofilm microbiota and enamel demineralization, *Archives of oral biology*, 89, 77-83.
43. HU, D., LI, X., LIU, H., MATEO, L.R., et al., 2019, Evaluation of a stabilized stannous fluoride dentifrice on dental plaque and gingivitis in a randomized controlled trial with 6-month follow-up, *The Journal of the American Dental Association*, 150(4), 32-37.
44. SERIWATANACHAI, D., TRIRATANA, T., KRAIVAPHAN, P., AMAORNCHAT, C., et al., 2019, Effect of stannous fluoride and zinc phosphate dentifrice on dental plaque and gingivitis: A randomized clinical trial with 6-month follow-up, *The Journal of the American Dental Association*, 150(4), 25-31.
45. HARASZTHY, V.I., RAYLAE, C.C. and SREENIVASAN, P.K., 2019, Antimicrobial effects of a stannous fluoride toothpaste in distinct oral microenvironments, *The Journal of American Dental Association*, 150(4), 14-24.
46. DÉNES, J. and GÁBRIS, K., 1991, Results of a 3-year oral hygiene programme, including amine fluoride products, in patients treated with fixed orthodontic appliances, *Eur J Orthod*, 13(2), 129-133.
47. MADLÉNA, M., 2013, Experiences with amine fluoride containing products in the management of dental hard tissue lesions focusing on Hungarian studies: A review, *Acta Medica Academica*, 42(2), 189-197.
48. BRUDEVOLD, F., SAVORY, A., GARDNER, D., SPINELLI, M., et al., 1963, A study of acidulated fluoride solutions—I: In vitro effects on enamel, *Archives of Oral Biology*, 8(2), 167-177.
49. GOLDENFUM, G.M., SILVA, N.C., ALMEIDA, I.d.A., NEVES, M., et al., 2021, Efficacy of 1.23% acidulated phosphate fluoride gel on non-cavitated enamel lesions: a randomized clinical trial, *Brazilian Oral Research*, 35, 38.
50. CALVO, A., TABCHOURY, C., CURY, A.D.B., TENUTA, L., et al., 2012, Effect of acidulated phosphate fluoride gel application time on enamel demineralization of deciduous and permanent teeth, *Caries Research*, 46(1), 31-37.
51. SHARIFI, R., TABARZADI, M.F., CHOUBSAZ, P., SADEGHI, M., et al., 2021, Evaluation of serum and salivary iron and ferritin levels in children with dental caries: A meta-analysis and trial sequential analysis, *Children*, 8(11), 1034.
52. SAVAŞ, S. and KÜÇÜKYILMAZ, E., 2014, Diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar, *Atatürk Univ Dişhekimliği Fak Derg*, 24(3), 113-125.

53. ALVES, K.M.R.P., FRANCO, K.S., SASSAKI, K.T., BUZALAF, M.A.R., et al., 2011, Effect of iron on enamel demineralization and remineralization in vitro, *Archives of Oral Bio-logy*, 56(11), 1192-1198.
54. PECHARKI, G.D., CURY, J.A., PAES LEME, A.F., TABCHOURY, C.P., et al., 2005, Effect of sucrose containing iron (II) on dental biofilm and enamel demineralization in situ, *Caries Res*, 39(2), 123-129.
55. DEVULAPALLE, K.S. and MOOSER, G., 2001, Glucosyltransferase inactivation reduces dental caries, *J Dent Res*, 80(2), 466-469.
56. YIN, I.X., ZHAO, I.S., MEI, M.L., LI, Q., et al., 2020, Use of Silver Nanomaterials for Caries Prevention: A Concise Review, *Int J Nanomedicine*, 15, 3181-3191.
57. MICKENAUTSCH, S. and YENGOPAL, V., 2012, Effect of xylitol versus sorbitol: a quantitative systematic review of clinical trials, *International Dental Journal*, 62(4), 175-188.
58. ULUSU, T., GIZEM, i. and KURT, A.A., 2017, Ksilitol emdirilmiş tek kullanımlık diş fırçasının plak kaldırma etkinliğinin 10-11 yaş grubu çocuklarda in vivo olarak değerlendirilmesi, *Acta Odontologica Turcica*, 34(1), 38-41.
59. GALES, M.A. and NGUYEN, T.-M., 2000, Sorbitol compared with xylitol in prevention of dental caries, *Annals of Pharmacotherapy*, 34(1), 98-100.
60. MÄKINEN, K.K., MÄKINEN, P.L., PAPE, H.R., Jr., PELDYAK, J., et al., 1996, Conclusion and review of the Michigan Xylitol Programme (1986-1995) for the prevention of dental caries, *Int Dent J*, 46(1), 22-34.
61. TAKATSUKA, T., EXTERKATE, R.A. and TEN CATE, J.M., 2008, Effects of Isomalt on enamel de-and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study, *Clinical Oral Investigations*, 12(2), 173-177.
62. MOCQUOT, C., ATTIK, N., PRADELLE-PLASSE, N., GROSGOGEAT, B., et al., 2020, Bioactivity assessment of bioactive glasses for dental applications: A critical review, *Dental Materials*, 36(9), 1116-1143.
63. KES, G. and BAŞEREN, N.M., 2022, Beyaz nokta lezyonları, *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*, 30(4), 671-680.
64. DAI, L.L., MEI, M.L., CHU, C.H. and LO, E.C.M., 2020, Antibacterial effect of a new bioactive glass on cariogenic bacteria, *Archives of Oral Biology*, 117, 104833.
65. WANG, Z., SHEN, Y., HAAPASALO, M., WANG, J., et al., 2014, Polycarboxylated microfillers incorporated into light-curable resin-based dental adhesives evoke remineralization at the mineral-depleted dentin, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 25(7), 679-697.
66. BAKRY, A.S., MARGHALANI, H.Y., AMIN, O.A. and TAGAMI, J., 2014, The effect of a bioglass paste on enamel exposed to erosive challenge, *Journal of Dentistry*, 42(11), 1458-1463.
67. WANG, Y., LI, X., CHANG, J., WU, C., et al., 2012, Effect of tricalcium silicate (Ca<sub>3</sub>SiO<sub>5</sub>) bioactive material on reducing enamel demineralization: An in vitro pH-cycling study, *Journal of Dentistry*, 40(12), 1119-1126.
68. DONG, Z., CHANG, J., DENG, Y. and JOINER, A., 2011, Tricalcium silicate induced mineralization for occlusion of dentinal tubules, *Australian Dental Journal*, 56(2), 175-180.
69. NEVES, A.B., BERGSTROM, T.G., FONSECA-GONÇALVES, A., DOS SANTOS, T.M.P., et al., 2019, Mineral density changes in bovine carious dentin after treatment with bioactive dental cements: a comparative micro-CT study, *Clinical Oral Investigations*, 23(4), 1865-1870.



70. BORDEA, I.R., CANDREA, S., ALEXESCU, G.T., BRAN, S., et al., 2020, Nano-hydroxyapatite use in dentistry: A systematic review, *Drug metabolism reviews*, 52(2), 319-332.
71. LUO, W., HUANG, Y., ZHOU, X., HAN, Q., et al., 2020, The effect of disaggregated nano-hydroxyapatite on oral biofilm in vitro, *Dental Materials*, 36(7), 207-216.
72. WALSH, L.J., 2009, Contemporary technologies for remineralization therapies: A review, *Int Dent SA*, 11(6), 6-16.
73. TAZEGÜL, S., BODRUMLU, E., ERTEN, H., ERTEN, D., et al., 2004, Kalsiyum fosfat içerikli çikletlerin tükürük kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları ile tükürük pH ve akış hızına etkileri, *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 21(1), 1-5.
74. WHITE, A., GRACIA, L. and BARBOUR, M., 2011, Inhibition of dental erosion by casein and casein-derived proteins, *Caries Research*, 45(1), 13-20.
75. KESKİN, G. and GÜLER, Ç., 2013, Diş hekimliğinde kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat: Bir literatür derlemesi, *J Dent Fac Atatürk Univ*, 23(2), 261-268.
76. BAYRAK, Ş. and YILMAZ, E.İ., 2018, Çürük direncinin artırılmasında lazer ve kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfatın birlikte kullanımının etkisinin değerlendirilmesi, *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 28(1), 23-32.
77. NAKAMURA, K., HAMBAA, H., MIYAYOSHI, Y., ISHIZUKA, H., et al., 2021, In vitro remineralization of enamel with a solution containing casein and fluoride, *Dental Materials Journal*, 2020-2383.
78. REEMA, S.D., LAHIRI, P.K. and ROY, S.S., 2014, Review of casein phosphopeptides-amorphous calcium phosphate, *Chin J Dent Res*, 17(1), 7-14.
79. RAHIOTIS, C. and VOUGIOUKLAKIS, G., 2007, Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro, *Journal of Dentistry*, 35(8), 695-698.
80. DANELON, M., TAKESHITA, E.M., SASSAKI, K.T. and DELBEM, A.C., 2013, In situ evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel remineralization, *Am J Dent*, 26(1), 15-20.
81. MISSEL, E.M., CUNHA, R.F., VIEIRA, A.E., CRUZ, N.V., et al., 2016, Sodium trimetaphosphate enhances the effect of 250 ppm fluoride toothpaste against enamel demineralization in vitro, *European Journal of Oral Sciences*, 124(4), 343-348.
82. CURY, J., SIMOES, G., CURY, A.D.B., GONÇALVES, N., et al., 2005, Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on in situ enamel remineralization, *Caries Research*, 39(3), 255-257.
83. WEFEL, J.S., HARLESS, J.D., 1987, The use of saturated DCPD in remineralization of artificial caries lesions in vitro, *J Dent Res*, 66(11), 1640-1643.
84. ERIWATI, Y.K., PUTRIANI, D., GERALDINE, K. and HERMANSYAH, H., 2022, Fluoride and calcium release from peppermint-flavored fluoride varnish containing dicalcium-phosphate-dihydrate coated with xylitol, *The Saudi Dental Journal*, 34(1), 68-73.
85. SULLIVAN, R., CHARIG, A., BLAKE-HASKINS, J., ZHANG, Y., et al., 1997, In vivo detection of calcium from dicalcium phosphate dihydrate dentifrices in demineralized human enamel and plaque, *Advances in Dental Research*, 11(4), 380-387.
86. TANAKA, T., KOBAYASHI, T., TAKII, H., KAMASAKA, H., et al., 2013, Optimization of calcium concentration of saliva with phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) for enamel remineralization in vitro, *Archives of Oral Biology*, 58(2), 174-180.
87. KITASAKO, Y., TANAKA, M., SADR, A., HAMBAA, H., et al., 2011, Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on

- remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ, *Journal of Dentistry*, 39(11), 771-779.
88. MITA, H., KITASAKO, Y., TAKAGAKI, T., SADR, A., et al., 2013, Development and evaluation of a low-erosive apple juice drink with phosphoryl-oligosaccharides of calcium, *Dental Materials Journal*, 32(2), 212-218.
89. SEZER, B., KARGÜL, B., 2020, Çürük Yönetiminde Güncel Remineralizasyon Ajanları, *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*, 26(3), 472-486.
90. ZAZE, A., DIAS, A., AMARAL, J., MIYASAKI, M., et al., 2014, In situ evaluation of low-fluoride toothpastes associated to calcium glycerophosphate on enamel remineralization, *Journal of Dentistry*, 42(12), 1621-1625.
91. CARVALHO, T.S., PETERS, B.G., RIOS, D., MAGALHAES, A.C., et al., 2015, Fluoride varnishes with calcium glycerophosphate: fluoride release and effect on in vitro enamel demineralization, *Brazilian Oral Research*, 29, 1-6.
92. LYNCH, R., TEN CATE, J., 2006, Effect of calcium glycerophosphate on demineralization in an in vitro biofilm model, *Caries Research*, 40(2), 142-147.
93. ÜŞÜMEZ, E.Ş., KARAARSLAN, C. and YILDIRIM, A., 2012, Restoratif tedavide lazer uygulamaları. *J Dent Fac Atatürk Univ*, 3,340-349.
94. EYMIRLI, P.S. and TURGUT, M.D., 2019, Çocuk Diş Hekimliğinde Lazer Uygulamaları: Bir Literatür Güncellemesi, *Ankara Medical Journal*, 19(2), 419-428.
95. ZECELL, D.M., BOARI, H.G.D., ANA, P.A., EDUARDO, C.D.P., et al., 2009, Nd: YAG laser in caries prevention: a clinical trial, *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 41(1), 31-35.
96. RAUCCI-NETO, W., DE CASTRO-RAUCCI, L.M.S., LEPRI, C.P., FARAONI-ROMANO, J.J., et al., 2015, Nd: YAG laser in occlusal caries prevention of primary teeth: a randomized clinical trial, *Lasers in Medical Science*, 30(2), 761-768.
97. HSU, J., FOX, J., WANG, Z., POWELL, G., et al., 1998, Combined effects of laser irradiation/solution fluoride ion on enamel demineralization, *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, 16(2), 93-105.
98. ROMANO, A.C.C.C., ARANHA, A.C.C., LOPES DA SILVEIRA, B., BALDOCHI, S.L., et al., 2011, Evaluation of carbon dioxide laser irradiation associated with calcium hydroxide in the treatment of dentinal hypersensitivity. A preliminary study, *Lasers in Medical Science*, 26(1), 35-42.
99. ATABEK, D., 2014, Diş çürüğünün tedavisinde ozon uygulamaları, *Acta Odontol Turc*, 31(3), 149-53.
100. KÜÇÜKKOLBAŞI, H. and KORKMAZ, H., 2013, Diş hekimliğinde ozon uygulamaları, *J Dent Fac Atatürk Univ*, 7, 125-134.
101. BAYSAN, A., WHILEY, R. and LYNCH, E., 2000, Antimicrobial effect of a novel ozone-generating device on micro-organisms associated with primary root carious lesions in vitro, *Caries Research*, 34(6), 498-501.
102. HUTH, K.C., PASCHOS, E., BRAND, K. and HICKEL, R., 2005, Effect of ozone on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. A controlled prospective clinical study, *Am J Dent*, 18(4), 223-228.
103. HAUSER-GERSPACH, I., PFÄFFLI-SAVTCHENKO, V., DÄHNHARDT, J.E., MEYER, J., et al., 2009, Comparison of the immediate effects of gaseous ozone and chlorhexidine gel on bacteria in cavitated carious lesions in children in vivo, *Clin Oral Investig*, 13(3), 287-291.

104. BURKE, F.T., 2012, Ozone and caries: a review of the literature, *Dental Update*, 39(4), 271-278.
105. SUH, Y., PATEL, S., KAITLYN, R., GANDHI, J., et al., 2019, Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine, *Medical Gas Research*, 9(3), 163.
106. SEN, S. and SEN, S., 2020, Ozone therapy a new vista in dentistry: integrated review, *Medical Gas Research*, 10(4), 189.
107. BRUNTON, P., DAVIES, R., BURKE, J., SMITH, A., et al., 2013, Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides—a clinical safety trial, *British Dental Journal*, 215(4), 6.
108. KIRKHAM, J., FIRTH, A., VERNALS, D., BODEN, N., et al., 2007, Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization, *Journal of Dental Research*, 86(5), 426-430.
109. KAMAL, D., HASSANEIN, H., ELKASSAS, D. and HAMZA, H., 2020, Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: An in vitro study, *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12(2), 161.
110. ÜSTÜN, N. and AKTÖREN, O., 2019, Analysis of efficacy of the self-assembling peptide-based remineralization agent on artificial enamel lesions, *Microscopy Research and Technique*, 82(7), 1065-1072.
111. HAYDARI, M., BARDAKCI, A.G., KOLDSLAND, O.C., AASS, A.M., et al., 2017, Comparing the effect of 0.06%-, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: a parallel group, double masked randomized clinical trial, *BMC Oral Health*, 17(1), 1-8.
112. JAMES, P., PARNELL, C. and WHELTON, H., 2010, The caries-preventive effect of chlorhexidine varnish in children and adolescents: a systematic review, *Caries Research*, 44(4), 333-340.
113. MUNIZ, F.W.M.G., DA SILVA LIMA, H., RÖSING, C.K., MARTINS, R.S., et al., 2018, Efficacy of an unwaxed dental floss impregnated with 2% chlorhexidine on control of supragingival biofilm: A randomized, clinical trial, *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 9(1), 12280.
114. CLAYDON, N.C., ADDY, M., ADAMS, G., SMITH, S.R., et al., 2006, A comparison of two chlorhexidine gel brushing regimens and a conventional toothpaste brushing regimen for the development of tooth staining over a 6-week period, *Int J Dent Hyg*, 4(4), 183-188.
115. ÇİFCİBAŞI, E., KOYUNCUOĞLU, C., AMUCKA, M. and ÇİNTAN, S., 2013, Klorheksidin içeren bir diş macununun anti-plak ajan içermeyen bir diş macunu ile karşılaştırılması: 16 günlük klinik çalışma, *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 47(3), 41-49.
116. RUSSELL, B.G. and BAY, L.M., 1978, Oral use of chlorhexidine gluconate toothpaste in epileptic children, *Scand J Dent Res*, 86(1), 52-57.
117. FAKHRI, E., ESLAMI, H., MAROUFI, P., PAKDEL, F., et al., 2020, Chitosan biomaterials application in dentistry, *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 956-974.
118. ARNAUD, T.M.S., DE BARROS NETO, B. and DINIZ, F.B., 2010, Chitosan effect on dental enamel de-remineralization: an in vitro evaluation, *Journal of Dentistry*, 38(11), 848-852.
119. HAYASHI, Y., OHARA, N., GANNO, T., YAMAGUCHI, K., et al., 2007, Chewing chitosan-containing gum effectively inhibits the growth of cariogenic bacteria, *Archives of Oral Biology*, 52(3), 290-294.

120. CHENG, L. and TEN CATE, J.M., 2010, Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions, *International Journal of Oral Science*, 2(1), 15-20.
121. ZHANG, L.L., LI, J.Y., ZHOU, X.D., CUI, F.Z., et al., 2009, Effects of *Galla chinensis* on the surface topography of initial enamel carious lesion: an atomic force microscopy study, *Scanning: The Journal of Scanning Microscopies*, 31(5), 195-203.
122. ZHANG, T.-T., GUO, H.-J., LIU, X.-J., CHU, J.-P., et al., 2016, *Galla chinensis* compounds remineralize enamel caries lesions in a rat model, *Caries Research*, 50(2), 159-165.
123. XIE, Q., LI, J. and ZHOU, X., 2008, Anticaries effect of compounds extracted from *Galla chinensis* in a multispecies biofilm model, *Oral Microbiology and Immunology*, 23(6), 459-465.
124. DURHAN, M.A., OZSALIH, S., GOKKAYA, B., KULAN, P.Y., et al., 2021, Caries preventive effects of theobromine containing toothpaste on early childhood caries: Preliminary results, *Acta Stomatologica Croatica*, 55(1), 18.
125. AMAECHI, B.T., PORTEOUS, N., RAMALINGAM, K., MENSINKAI, P.K., et al., 2013, Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine, *Caries Res*, 47(5), 399-405.
126. TANEJA, V., NEKKANTI, S., GUPTA, K. and HASSIJA, J., 2019, Remineralization potential of theobromine on artificial carious lesions, *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 9(6), 576.
127. FLEMMING, J., MEYER-PROBST, C.T., SPEER, K., KÖLLING-SPEER, I., et al., 2021, Preventive Applications of Polyphenols in Dentistry-A Review, *Int J Mol Sci*, 22(9).
128. NIEMEYER, S.H., BAUMANN, T., LUSI, A., MEYER-LUECKEL, H., et al., 2021, Salivary pellicle modification with polyphenol-rich teas and natural extracts to improve protection against dental erosion, *Journal of Dentistry*, 105, 103567.
129. PHILIP, N., LEISHMAN, S., BANDARA, H., HEALEY, D., et al., 2020, Randomized controlled study to evaluate microbial ecological effects of CPP-ACP and cranberry on dental plaque, *JDR Clinical & Translational Research*, 5(2), 118-126.
130. PHILIP, N., BANDARA, H., LEISHMAN, S.J. and WALSH, L.J., 2019, Effect of polyphenol-rich cranberry extracts on cariogenic biofilm properties and microbial composition of polymicrobial biofilms, *Archives of Oral Biology*, 102, 1-6.