

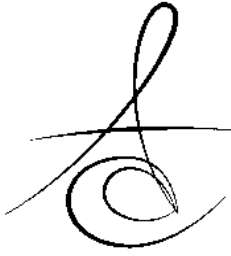
PAPER DETAILS

TITLE: DIS HEKİMLİGİNDE KULLANILAN REMİNERALİZASYON AJANLARI VE ÇÜRÜK
ÖNLEYİCİ AJANLAR

AUTHORS: Selçuk SAVAS,Ebru KÜÇÜKYILMAZ

PAGES: 113-125

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/28108>



DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN REMİNERALİZASYON AJANLARI VE ÇÜRÜK ÖNLEYİCİ AJANLAR

REMINERALIZATION AGENTS AND CARIES PREVENTIVE AGENTS USED IN DENTISTRY

Arş. Gör. Dt. Selçuk SAVAŞ*

Yrd. Doç. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ*

Makale Kodu/Article code: 1323

Makale Gönderilme tarihi: 24.09.2013

Kabul Tarihi: 23.10.2013

ÖZET

Diş çürükleri birçok ülkede önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle çürük çalışmalarının odak noktası diş çürüğünün önlenmesi ve başlangıç çürüklerinin remineralizasyonuna doğru yönelmiştir. Her ne kadar diş çürüğü ilerleyici tarzda seyir gösteren bir hastalık olsa da, erken aşamada durdurulabilir ve kavite oluşmadan remineralize edilebilir niteliktedir. Klinik uygulamalarda; iyon teknolojileri, biyoaktif ajanlar, şeker alkoller, bitkisel ajanlar ve kalsiyum fosfat kaynaklı ajanlar gibi birçok remineralizasyon ajanı ve çürük önleyici ajan kullanılmaktadır. Bu derlemede çürük önleyici ajanlar ve remineralizasyon ajanları hakkındaki bilgiler incelenmiş ve konu ile ilgili çalışmaların açıklanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mine remineralizasyonu, remineralizasyon ajanları, çürük önleyici ajanlar

ABSTRACT

Dental caries is a major public health problem in most countries. For this purpose, the focus in caries research has recently shifted to prevention of dental caries and remineralization of incipient carious. Although dental caries is a disease characterized progressive manner, it can be stopped at an early stage and can be remineralized before a cavitation occur. There are several remineralization agents and caries preventive agents used in dental practice, such as ionic technologies, bioactive agents, sugar alcohols, herbal agents and calcium-phosphate based materials. In this review, the informations about caries preventive agents and remineralization agents were examined and aimed to explain the studies on this subjects.

Keywords: Enamel remineralization, remineralization agents, caries preventive agents

GİRİŞ

Diş çürüğü, diş sert dokularının karyojenik mikroorganizmalar tarafından lokalize yıkımı ile karakterize patolojik bir süreçtir. Birçok gelişmiş ülkede diş çürüğü prevalansı geçmiş yıllara göre azalmış olsa da, günümüzde temel sağlık problemlerinden biri olarak önemini sürdürmektedir.^{1,2}

Diş sert dokuları, ağız ortamındaki pH değişim dinamiklerinden sürekli olarak etkilenmektedir. Ağız ortamında pH seviyesinin minenin hidroksiapatit kristalleri için kritik değer sayılan 5,5'in altına düşmesi, mine yapısında bulunan

Günümüzde kalsiyum ve fosfat iyonlarının çözünerek yapıdan uzaklaşmasına neden olmakta ve diş sert dokularının demineralizasyonu olarak adlandırılan süreç başlamaktadır.^{2,3} Ortam pH'ındaki bu değişiklik diyet karbonhidratlarının varlığında plak bakterileri tarafından üretilen organik asitlerin yarattığı etkiden kaynaklanmaktadır. Eğer pH seviyesini kritik düzeyde tutan faktörler ortadan kalkmaz ise, mine yapısında bulunan minerallerin fazla miktarda kaybı gözlenerek diş çürüğünün tipik karakteristiği olan mine dokusu kaybı ve kavite meydana gelmektedir.³ Mine dokusundaki bu kayıp, pH tekrar normal seviyeye gelene kadar devam etmektedir. Ağız ortamının pH seviyesini düşüren etkenler kısa bir süre için etki eder-

* İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



se, pH değerinin tekrar yükselmesi sonucu çözünen iyonlar mine üzerine çökeler ve remineralizasyon olarak adlandırılan süreç meydana gelir.⁴

Son yıllarda, diş çürüğünün patolojik sürecinin anlaşılması ve remineralizasyon ve demineralizasyon süreçlerine etki eden faktörlerin belirlenmesi sayesinde koruyucu uygulamalar ön plana çıkmıştır. Demineralizasyon ve remineralizasyon olarak adlandırılan diş sert dokularında mineral dengesinin değişimini yansıtan iki süreç arasındaki denge, oral çevreyi etkileyen birçok faktör nedeniyle bozulabilmektedir.⁵ Koruyucu uygulamaların amacı, demineralizasyonu oluşmadan engellemek veya demineralize olan alanları kaviteasyon oluşmadan remineralize ederek diş sert dokularını eski sağlığına kavuşturmak.⁶

Günümüze kadar, remineralizasyonda en önemli rolü oynayan Ca ve P iyonlarına tükürüğün doygunluğunu arttırmak suretiyle veya ortamda bulunan bu iyonların diş yüzeyine çökmesinde katalizör rol oynayacak ideal remineralizasyon ajanını elde edebilmek için pek çok çalışma yapılmıştır. Bunun yanı sıra, diş sert dokularının demineralizasyon sürecini önlemek amacıyla kullanılan materyallerle ilgili de birçok çalışma mevcuttur. Bu derlemenin amacı; diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar ile ilgili bilgilerin tanımlanması ve güncel araştırmaların sunulmasıdır.

REMİNERALİZASYON AJANLARI VE ÇÜRÜK ÖNLEYİCİ AJANLAR

Çürük önleyici ajanlar ve remineralizasyon ajanları, içeriğinde bulunan kimyasal olarak aktif bileşiğe ya da özel üretim yöntemlerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Buna göre materyaller, mineral ve iyon teknolojileri, şeker alkoller, bitkisel kaynaklı ajanlar, biyoaktif materyaller ve nanoteknolojik ürünler ile diğer kalsiyum ve fosfat kaynaklı remineralizasyon ajanları olmak üzere beş temel başlıkta toplanabilir.

A. Mineral ve İyon Teknolojileri

1. Flor İyonu

Günümüzde diş çürüklerini önlemek amacıyla en çok kullanılan materyal olan flor, diş minesinde çürük önleyici etkisini demineralizasyonu önleyici ve remineralizasyonu artırıcı birçok yoldan göstermektedir. Pellikül ve plak formasyonunun önlenmesi, plak mikroorganizmalarının asit üretiminin inhibisyonu, doğal minedeki hidroksiapatit yapısından çürüğe karşı

daha dirençli bir yapı olan fluorohidroksiapatit oluşumunun sağlanması, kalsiyum ve fosfat iyonlarının diş yüzeyine çökmesinin hızlandırılması ve bakterisit özellikleri florun çürük önleyici ve remineralize edici etkisini açıklamaktadır.^{7,8} Flor; sistemik olarak veya topikal olarak uygulanabilmektedir. Günümüzde kabul edilen görüş; topikal olarak uygulanan flor preparatlarının daha etkili olduğu yönündedir.⁸ Bu nedenle tükürük ve dental plakta flor iyonu varlığı demineralizasyonun önlenmesi ve remineralizasyonun sağlanması için önemlidir.

Florun çürük önleyici etkisinin kanıtlanmasıyla beraber tek başına flor veya flor ile kombine edilen birçok ürün hakkında detaylı çalışmalar yapılmıştır. Nalbantgil ve arkadaşları⁹; NaF içerikli flor verniklerinin ortodontik braketer çevresinde oluşturdukları etkileri değerlendirdikleri çalışmalarında, verniklerin hem demineralizasyondan korunmada hem de demineralizasyonun geri döndürülmesinde oldukça etkin materyaller olduklarını bulmuşlardır. Yine Alsaffar ve arkadaşları¹⁰, flor içerikli fissür örtücüler ile konvansiyonel flor içermeyen fissür örtücülerin komşu mine dokusu üzerinde oluşturdukları değişiklikleri değerlendirdikleri çalışmalarında; flor içerikli fissür örtücülerin demineralizasyonu önlemede önemli ölçüde başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Rodriques ve arkadaşları¹¹, flor salan cam iyonomerlerin demineralize diş sert dokuları üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek flor salımı yapan restoratif materyallerin remineralizasyonda daha başarılı sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada Chu ve arkadaşları¹² 5-7 yaş arası çocukların anterior dişlerinden başlangıç çürük lezyonuna sahip olanlara 12 ay boyunca düzenli aralıklarla uyguladıkları sodyum florür ve gümüş diamin florür jellerinin etkilerini değerlendirmişler ve 12 ay sonunda demineralizasyonun anlamlı derecede inhibe edildiği ve remineralizasyonun sağlandığı sonucuna varmışlardır. Calvo ve arkadaşları¹³ % 1,23 asidule fosfat jelin demineralize diş yüzeyine topikal olarak uygulanmasının demineralizasyonun geri döndürülmesinde oldukça etkili bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmaların sonuçları gözden geçirildiğinde flor ve flor bileşikler, demineralizasyonun inhibisyonu, remineralizasyonun sağlanması, antibakteriyel etkisi ve kolay ulaşılabilirliği ile çürük önleyici programlarda yaygın olarak tercih edilen faydalı materyaller olarak değerlendirilmektedir.

2. Gümüş İyonu

Gümüş bileşikleri gümüş nitratin süt dişlerinde çürük insidansının azaltılması amacıyla kullanılmaya başlamasıyla diş hekimliği alanında popülerlik kazanmıştır. Daha sonra daimi dişlerde çürük önleyici ajan, kavite dezenfektanı ve hassasiyet giderici olarak kullanım alanı bulmuştur.¹⁴ Gümüş iyonu, asidik koşullarda diş sert dokularının çözünürlüğünü azaltması ve demineralize dokuların remineralizasyonunu sağlaması nedeniyle farklı remineralizasyon çalışmalarına konu olmuştur.¹⁴⁻¹⁶

Zhi ve arkadaşlarının¹⁵ gümüş ve flor iyonlarını demineralize diş yüzeylerine topikal olarak uygulayarak oluşan etkileri değerlendirdikleri çalışmalarında; her iki iyonun yüzeyde mineral depozisyonu sağladığı, birlikte uygulandıklarında ise remineralizasyon üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı bildirilmiştir. Mei ve arkadaşları¹⁶, %38'lik gümüş diamin florür solüsyonunun demineralizasyonu önlediğini, mineral kaybını minimelediğini ve karyojenik bakteriler üzerine bakterisit etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Gümüş iyonu içerikli primerlerin antibakteriyel etkinliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda gümüş içeriğinin gümüş iyonu içermeyen kontrol gruplarına göre antibakteriyel özelliklere katkı sağladığı bildirilmiştir.^{17,18}

Bu çalışmalar göstermiştir ki, gümüş iyonu antibakteriyel oluşu, demineralizasyonun önlenmesi ve remineralizasyonun sağlanması gibi olumlu özellikleri nedeniyle çürük önleyici ve remineralizasyon sağlayan materyaller içerisinde tercih edilebilir niteliktedir. Ancak dişler üzerinde renklenmeye sebep olma özelliği, kullanımını kısıtlayan bir faktör olarak ön plana çıkmaktadır.

3. Demir İyonu

Demir eksikliği anemisinin tedavisi amacıyla gıdalara ilave edilen demirin tek başına veya flor, bakır gibi iyonlarla beraber kullanımının çürük önleyici etkisi üzerine yapılan birçok çalışma mevcuttur.¹⁹⁻²⁵ Demir iyonunun bu etkisi asidik koşullarda minenin çözünürlüğünün azaltılması, plak pH'ını düşürmesi, oral streptokoklar üzerine bakterisit ve bakteriyostatik etkisinin olması ve streptokokların glikoziltransferaz enzim aktivasyonunu azaltması ile ilişkilendirilmektedir.¹⁹⁻²²

Pecharkı ve arkadaşları¹⁹, demir iyonunun sukrozun neden olduğu demineralizasyonu inhibe ettiğini ve bu etkinin dental biyofilmdeki streptokokus mutans (MS) formasyonunun baskılanması ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Devulapalle ve Mooser'in²⁰ 6 mmol/L

ferrik sülfatı diş yüzeyine topikal olarak uyguladıkları *in-vitro* çalışmalarının sonucunda, araştırmacılar ferrik sülfat uygulamasının glikoziltransferaz aktivitesini tamamen inhibe ettiğini göstermişlerdir. Rosalen ve arkadaşlarının²¹ konu ile ilgili bir başka çalışması, 10 mmol/L demir içeren kolanin diş minesinin çözünmesini *in-vitro* olarak inhibe ettiğini, bununla beraber demir katkısının diş boyama, tat bozuklukları, toksisite gibi yan etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Martinhon ve arkadaşları²², 15 mmol/L ferik sülfatın diş minesinin yüzeyinden mineral kaybını azalttığı, bununla birlikte, dental biyofilmde oluşan, çözünabilir polisakkaridler üzerinde bir etki yaratmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, Alves ve arkadaşları²³ Fe⁺² içeren solüsyonların konsantrasyonlarının remineralizasyon ve demineralizasyon üzerine etkisini değerlendirdikleri *in-vitro* çalışmada, 18 mg Fe/mL içeren solüsyonların kullanımının demineralizasyonu önlemede en başarılı solüsyon olduğunu, demineralize lezyonun remineralizasyonunda ise herhangi bir artışa neden olmadığını göstermişlerdir. Yine Hidaka ve arkadaşları²⁴, demir iyonlarının Ca ve P iyonlarının diş yüzeyine çökelmelerini engellediğini bulmuşlardır. Benzer şekilde Guggenbuhl ve arkadaşlarının²⁵ yaptığı çalışma da bu bulguları destekler niteliktedir. Bu çalışmalar ışığında, demir iyonunun demineralizasyonu önlediği, antibakteriyel etki gösterdiği fakat demineralize alanların remineralizasyonunda herhangi bir katkısının olmadığı sonucuna ulaşılabilir.

B. Şeker Alkolleri:

1. Ksilitol:

Ksilitol; çeşitli selülozlu ürünlerden elde edilen, oral mikroorganizmalar tarafından metabolize edilemeyen 5 karbonlu bir şeker alkolüdür ve çürük önleyici etkisi nedeniyle uzun yıllardır birçok diş hekimliği ürünüde kullanılmaktadır.²⁶ Ksilitolün çürük önleyici etkisi hem patolojik bakteriler tarafından fermente edilememesine hem de antibakteriyel özelliklerine bağlanmaktadır. Ksilitolü ürünler kullanan bireylerde tükürük akış hızının arttığı, tükürük akış hızının artmasına bağlı olarak tükürüğün tamponlama kapasitesinin arttığı ve oral çevrenin pH değerinin yükseldiği bilinmektedir. Ksilitolün yapısında bulunan hidroksil iyonları tükürük sıvısında bulunan Ca ve P ile bağlanmakta ve böylece tükürük içerisinde ve ağız ortamında Ca seviyesinin belirli bir düzeyde kalmasını sağlamaktadır. Ksilitolün bakteriler tarafından fermente

edilememesi asit oluşturan mikroorganizmaların asit üretimini baskılanmasını sağlamakta ve böylece oral çevrenin pH değerinin düşmesi önlenmektedir²⁷. Ayrıca ksilitol ekstrasellüler polisakkarit miktarını azaltmakta ve böylece asidojenik bakterilerin diş yüzeyine yapışmasına engel olmaktadır.²⁸

Ksilitol; sakız, diş macunu, ilaçlar, ağız gargaları gibi birçok ürün içerisinde kullanılabilir niteliktedir ve remineralizasyon kapasitesi ve çürük önleyici etkisi ile ilgili yapılan birçok çalışma mevcuttur.²⁹⁻³¹

Ksilitolün, mutans streptokokların anne-çocuk geçişini azaltarak çürük önleyici etki gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.²⁹ Söderling ve arkadaşlarının²⁹ 6 yıllık klinik takip çalışmalarında, ksilitollü sakız çiğneyen annelerin çocuklarının oral florası incelendiğinde mutans streptokok kolonizasyonunda ve 5 yıllık gözlem periyodunun sonunda çürük prevalansında anlamlı derecede azalma görülmüştür. Çalışmanın sonuçları ksilitolün bakteriyel transfer ve kolonizasyonu inhibe ettiğini göstermiştir. Başka bir çalışmada Loesche, günde 5-7 gr ksilitolün sakızla beraber tüketiminin hem plak içerisinde hem de tükürükte MS sayısını azalttıklarını bulmuşlardır. Bradshaw ve arkadaşları³¹, ksilitolün hedef mikroorganizmasının mutans streptokoklar olduğunu bildirmişlerdir. Gaffar ve arkadaşları³², ksilitol, NaF ve ksilitol+NaF içerikli diş macunlarının remineralizasyon üzerine etkilerinin inceledikleri çalışmalarında, ksilitol+Flor kombinasyonunun tek başına flor ya da tek başına ksilitol içeren diş macunlarından anlamlı derecede daha fazla remineralizasyon meydana getirdiğini bulmuşlardır.

Tüm bu çalışmaların ışığında antibakteriyel etkinliği, tükürük tamponlama kapasitesi üzerine olumlu etkileri ve birçok ürün içerisinde kullanılabilir oluşu nedeniyle ksilitol çürük önleyici ajan olarak günümüzde pek çok ürün içerisinde yerini almış, etkisi kanıtlanmış bir materyaldir.

2. İzomalt:

Şeker alkollerinde yer alan izomalt, şekerleme ve sakızlarda sıklıkla kullanılmaktadır ve oral bakteriler tarafından fermente edilemediğinden non-karyojenik ve non-asidojenik sınıfına girmektedir.³³ İzomaltın Ca bağlayıcı özelliği çürük önleyici, remineralizasyonu etkileyebilecek bir ürün olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.³⁴ Takatsuka ve arkadaşları³⁵, izomalt içerikli diş macunu ve ağız çalkalama solusyonlarının mine remineralizasyon ve demineralizasyonu üzerine etkilerini *in-situ* ve *in-vitro*

olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, izomaltın remineralizasyon sürecinde olumlu etki yarattığını, bununla beraber asıl etkisini flor ile birlikte kullanıldığında gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle izomaltın flor içerikli ürünlere ilave olarak kullanılabileceğini önermişlerdir.

3.Sorbitol:

Sorbitol, mutans streptokoklar tarafından fermente edilebilmesine rağmen; sukroz, glikoz ve früktoz gibi diyet şekerleri ile kıyaslandığında üretilen asit oranı anlamlı olarak daha azdır³⁶, bu nedenle non-karyojenik şeker olarak adlandırılmaktadır.³⁷ Ancak bu yapay şekeri ksilitol ile kıyaslayan çalışmalar incelendiğinde ksilitolün daha üstün olduğu söylenebilir. Örneğin; Splieth ve arkadaşları³⁸, ksilitol ve sorbitol içerikli pastil kullanan bireylerin plak asidojenitesinde oluşan değişiklikleri incelediklerinde, ksilitol içerikli pastil kullanan bireylerin sorbitol içerikli pastil kullanan bireylere oranla plak pH'ında anlamlı derecede azalma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde, Thorild ve arkadaşlarının³⁹ yeni doğan bebeklerin annelerine tek başına ksilitol, sorbitol+ ksilitol+ klorheksidin ve sorbitol+ksilitol+flor içerikli diş macunları çiğneterek anne-çocuk oral flora geçişi ve çocuklardaki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, en başarılı grubun tek başına ksilitol grubu olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmalar ışığında, sorbitolün çürük önleyici materyal olarak kullanılabilir olduğu fakat bu etkisinin ksilitol ile kıyaslandığında daha az olduğu görülmektedir.

C. Bitkisel Kaynaklı Ajanlar

1. Kitosan:

Doğada bulunan kitinin deasetilasyonu sonucu elde edilen bir biyopolimer olan kitosan, bakteriostatik ve bakterisit özellikleri nedeniyle diş çürüklerinin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca kitosan oral kavitede pH değerlerini düşüren organik asitlerin etkilerini tamponlayabilmektedir.⁴⁰

Hayashi ve arkadaşlarına göre⁴¹, kitosan içerikli sakız çiğneyen bireylerde karyojenik bakterilerin büyümesinin inhibisyona uğramaktadır ve kitosanın bu etkisi yalnızca tükürük akışının stimülasyonunun sonucu değil aynı zamanda kitosanın direk bakterisit ve bakteriostatik etkisinden de kaynaklanmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları sakıza kitosan ilavesinin karyojenik bakterilerin üremesinin kontrolünde başarılı bir ürün olduğunu göstermiştir. Yine aynı şekilde, Uysal ve



arkadaşları da⁴² kitosan içeren sakız çiğnemenin zayıf oral hijyene sahip hastalarda tükrükteki karyojenik bakteri büyümesini inhibe ettiğini ve mine dekalsifikasyonunu azalttığını bulmuşlardır. Arnaud ve arkadaşları⁴³ kitosanın mineden mineral salınmasını inhibe ederek demineralizasyonu önlediğini belirtmişlerdir. Muzzarelli ve arkadaşları⁴⁴ ise kitosanın plak mikroorganizmaları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, kitosanın birçok patojenik bakteri üzerinde bakterisit etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Fujiwara ve arkadaşlarının⁴⁵ kitosanın farklı konsantrasyonlarda kullanımının bakteriyel büyüme üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, %2'lik kitosan solüsyonunun optimal konsantrasyon olduğunu ve streptokok mutanslar üzerinde neredeyse tam bir inhibisyon sağladığını göstermişlerdir. Bae ve arkadaşlarına⁴⁶ göre, kitosan ağız çalkalama solüsyonu olarak kullanıldığında, antibakteriyel etkisinin yanında plakta azalmaya da yol açmaktadır.

Çalışmalardan elde edilen sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde kitosanın; diş sert dokularının demineralizasyonunu önlemekte etkili olduğu anlaşılmaktadır, remineralizasyon kabiliyeti konusunda ise sınırlı bilgi mevcuttur. Kitosanın bakterisit ve bakteriyostatik etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle antibakteriyel bir çürük önleyici ajan olarak kullanılması tavsiye edilebilir niteliktedir.

2. Galla Chinensis (G. Chinensis)

Bir tür bitkisel ilaç türü olan G. Chinensis özünün çürük için profilaktik amaçla kullanımı bazı çalışmalara araştırma konusu olmuştur. G. chinensis hidrolize tanen bakımından zengindir ve biyolojik etkileri geniş bir alana yayılmaktadır. Remineralizasyon açısından değerlendirildiğinde, diş sert dokularının kristal yapısını etkileyerek olumlu etki yarattığı iddia edilmektedir.⁴⁷

Huang ve arkadaşlarına⁴⁷ göre, nanohidroksiapatit ve G. Chinensis başlangıç mine lezyonları üzerine etkileri incelendiğinde, hem nanohidroksiapatit hem de G. Chinensis başlangıç çürük lezyonları üzerinde remineralizasyon oluştururken, iki ürünün birlikte kullanımı anlamlı bir sinerjik etki yaratmaktadır. Chu ve arkadaşları⁴⁸ G. Chinensis kimyasal içeriğinin başlangıç çürükleri üzerine etkilerini değerlendirdiklerinde, G. Chinensis minede oluşan demineralizasyonu inhibe ettiğini ve diş minesinin remineralizasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir. Cheng ve arkadaşları⁴⁹ G. Chinensis mine yapısı üzerinde

etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarının sonucunda, G. Chinensis kimyasal içeriğinin; mine kristallerinin morfolojisini, yapısını ve kimyasal içeriğini etkileyerek demineralizasyon/ remineralizasyon dengesini düzenlediğini bulmuşlardır. Diğer taraftan Xie ve arkadaşları⁵⁰ ise G. Chinensis florun yarattığı remineralizasyon etkisinden farklı olarak, lezyonun en dış yüzeyinde oluşan remineralizasyonu yavaşlattığını ve böylece lezyon gövdesine iyon transportuna izin verdiğini vurgulamışlardır. Bu nedenle G. Chinensis florun farklı bir remineralizasyon sağlayıcı etkisi bulunmaktadır. Ayrıca Huang ve arkadaşları⁵¹ tarafından G. Chinensis içerikli bir solüsyonun çoklu mikrobiyal biyofilmlere etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; bu solüsyonun, alkali pH'da etkili olmadığı, çürük önleyici etkisinin kritik pH değeri olarak kabul edilen 5,5'in altında etki ettiği gösterilmiştir.

Bu çalışmalar, G. Chinensis hem çürük önleyici bir ajan hem de remineralizasyon ajanı olarak kullanılabileceğini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca florun remineralizasyon mekanizmasından farklı olan mekanizması yüzey altı lezyonların remineralizasyonunda başarılı bir materyal olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

3. Teobromin

Teobromin, teofilin ve kafein benzeri bileşikler içeren metilksantin ailesinden bir alkaloidtir ve ana kaynağı kakao bitkisidir. Diş sert dokularının mineralizasyonu üzerine etkileri keşfedildikten sonra birçok çalışma ile çürük önleyici etkisi araştırılmıştır.

Amaechi ve arkadaşları⁵², teobrominin apatit formasyonunu sağlayan özelliği sayesinde remineralizasyonu artırıcı bir etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır ve bu etkinin florla kıyaslanabilir nitelikte olduğu sonucuna varmışlardır. Kargül ve arkadaşları⁵³ yaptıkları çalışmada teobrominin mine yüzeyinin korunmasında etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Nakamoto ve arkadaşlarının^{54,55} deney hayvanları üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmaların sonuçlarına göre; teobromin hem minedeki apatit kristallerinin çözünmeye karşı direncini hem de mine yüzeyinde kristalleşmeyi arttırmaktadır. Çalışmalar teobrominin remineralize edici ve demineralizasyonu önleyici etkisi olduğunu göstermektedir. Diş sert dokularının remineralizasyonu amacıyla kullanılabilecek bir materyal olarak görülmektedir.



D. Biyoaktif Materyaller ve Nanoteknolojik Ürünler

1. Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat (Biyoaktif Cam):

Son yıllarda diş hekimliğinde kullanım alanı bulan biyoaktif camlar, biyomateryal olarak adlandırılan malzeme grubundandır. Biyoaktif camlar, diş hekimliğinde dentin hassasiyetinin giderilmesi, vital tedaviler, kemik rejenerasyonu, diş sert dokularının remineralizasyonu, antibakteriyel tedaviler gibi birçok alanda kullanılmaktadır.⁵⁶ Diş sert dokularının remineralizasyonu amacıyla değerlendirildiğinde; biyoaktif camlar tükürük ile temas haline geldiğinde, remineralizasyon için kullanılabilir olan sodyum kalsiyum ve fosfor iyonlarının salımı gerçekleşmekte ve bu sayede minenin kompozisyonunu oluşturan hidroksiapatite benzer hidroksikarbon apatit oluşmaktadır. Bu nedenle biyoaktif camların diş hekimliğinde remineralizasyon amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir.⁵⁷⁻⁵⁹ Biyoaktif camların partikül boyutları nano seviyelerdedir. Bu özelliği nedeniyle daha hızlı iyon salımı gerçekleştirebilmekte ve biyoaktif özelliği daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır.

Flor içeren ticari bir diş macunu ile flor ve kalsiyum sodyum fosfosilikat ürününün karşılaştırıldığı bir çalışmada kalsiyum sodyum fosfosilikat diş temizleyici ajanın erken dönem çürük lezyonlarında daha yüksek derecede remineralizasyon sağladığı sonucuna varılmıştır.⁶⁰ Dlamanti ve arkadaşları⁶¹ biyoaktif cam ile sodyum floridin başlangıç çürük lezyonları üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, biyoaktif camların flora alternatif bir remineralizasyon ajanı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca biyoaktif cam kompozisyonunun çürük yapıcı patojen mikroorganizmalar üzerine etkilerinin değerlendirildiğinde materyalin mutans streptokoklar üzerinde anlamlı bir antimikrobiyal etkiye sahip olduğu ve oral çevrenin pH'ını yükselttiği bildirilmiştir.⁶² Bir başka çalışmada ise yapay tükürük ortamında, vücut ısısında biyoaktif cam materyalin apatit tabakası oluşturduğu belirtilmiştir.⁶³ Tüm bu çalışmalar göstermiştir ki, kalsiyum sodyum fosfosilikat flora alternatif olarak kullanılabilecek bir çürük önleyici ajan ve remineralizasyon ajanıdır.

2. Trikalsiyum silikat

Biyoaktif materyaller olarak adlandırılan malzeme grubunda yer alan trikalsiyum silikat, diş sert dokuları üzerinde apatit formasyonu oluşturma

kabiliyeti nedeniyle pek çok araştırmaya konu olmuştur.^{64,65}

Trikalsiyum silikat ve 1000 ppm flor içerikli iki ürünün demineralizasyon sürecine etkilerinin karşılaştırıldığı *in-vitro* bir çalışmada, flor ve trikalsiyum silikatın benzer etki gösterdiği, kalsiyum silikat materyalinin demineralizasyonu önlemede ve remineralizasyonu arttırmada kullanılabilecek biyoaktif bir kaynak olduğu belirtilmiştir.⁶⁴ Dong ve arkadaşlarının⁶⁵ asitlenmiş mine yüzeyine trikalsiyum silikat içerikli bir pasta kullanımının sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında, kalsiyum silikatın mine yüzeyinde apatit formasyonunu indüklediği, mine yüzeyine Ca-P çökmesini sağladığı ve minenin korunmasında ve yenilenmesinde kullanılabilecek bir materyal olduğu gösterilmiştir.

3. Nano Hidroksiapatit:

Mine dokusu kompleks bir yapı göstermekle beraber esas olarak 20-40 nm boyutundaki hidroksiapatit nanopartiküllerinden meydana gelmiştir. İlk olarak üretilen sentetik mikrohidroksiapatit materyaller yüksek biyouyumlu özelliğe sahip olmaları ve diş minesine benzer kimyasal özellikler göstermeleri nedeniyle remineralizasyon çalışmalarında yer almış materyallerdir. Diğer taraftan mikrohidroksiapatitler diğer kalsiyum fosfat bileşikleriyle karşılaştırıldığında daha az çözünür- lüğe sahiptir.⁶⁶⁻⁶⁹ Bu nedenle hidroksiapatitin çözünür- lüğünü artırarak salınan Ca ve P iyonlarının oranını arttırmak amacıyla nanohidroksiapatitler geliştirilmiş ve remineralizasyon çalışmaları bu doğrultuda yoğunlaşmıştır.

Lee ve arkadaşları⁶⁸ nano-hidroksiapatit ve mikro-hidroksiapatit içerikli cam iyonomer restoratif materyallerin remineralizasyon üzerine etkilerini incelediklerinde her iki grubun da başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonunu sağladığını, ayrıca nanohidroksiapatit içerikli cam iyonomerin demineralizasyonu önlemede anlamlı derecede fark gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada, Huang ve arkadaşları⁶⁹ dinamik pH siklusu şartlarında nanohidroksiapatit ve mikrohidroksiapatitin remineralizasyon üzerine etkilerini değerlendirmiş, her iki materyalin de remineralizasyonu arttırdığını, bununla beraber nanohidroksiapatitin mikrohidroksiapatite kıyasla daha fazla olumu etki yarattığını bildirmişlerdir. Nanohidroksiapatit ve aminflorid içerikli diş macunlarının remineralizasyon kapasitelerinin değerlendirildiği *in-vitro* bir çalışmada, çalışma sonuçları nanohidroksiapatit içerikli diş

macununun başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda daha başarılı olduğunu göstermiştir.⁶⁹ Huang ve arkadaşları⁷¹ ise dinamik pH siklusu koşullarında optimal nanohidroksiapatit konsantrasyonu ve nanohidroksiapatitin başlangıç çürük lezyonları üzerine etkilerini *in-vitro* olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, %10 nanohidroksiapatit konsantrasyonunun en uygun konsantrasyon olduğunu ve düzenli olarak kullanımının remineralizasyonun teşvikinde yararlı olduğunu göstermişlerdir. Swarup ve Rao⁷², %10 nanohidroksiapatit ile %2 sodyumfloridin remineralizasyon üzerine etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında 20 nm genişliğindeki nano hidroksiapatit kristallerinin florla kıyaslandığında başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Bunun yanında, nötral koşullar altında hidroksiapatitin remineralizasyonu tam olarak sağlayamadığını, asidik koşullarda hidroksiapatitin daha fazla çözünerek iyonların salımının ve penetrasyon derinliğinin artarak remineralizasyonu daha hızlı gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Çalışmalara dayanılarak elde edilen veriler, hidroksiapatitin ümit verici bir remineralizasyon ajanı olduğunu göstermektedir.

4. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP):

Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) kompleksi; tüm hayvansal sütlerin içerisinde yer alan kazein fosfopeptidin, içerdiği fosfoseril uzantılar boyunca amorf kalsiyum fosfatı bağlayarak solüsyon içerisinde çökmeleri için gerekli boyuta ulaşmalarını engellemesiyle meydana gelmektedir. CCP-ACP çürük önleyici etkisini bakteriyel kolonizasyonu önleyerek, dental plağın Ca ve P seviyesini yükselterek ve serbest Ca ve P'ı bağlayarak göstermektedir.⁷²⁻⁷⁴ Günümüzde CCP-ACP; solüsyon, şekersiz sakız, gargara, diş macunu gibi ürünlerde remineralizasyona olan katkıları nedeniyle kullanılmaktadır.

CPP-ACP nanokompleksinin çürük önleyici etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. CPP-ACP içerikli ağız çalkalama sularının *in-situ* değerlendirildiği bir çalışmada, başlangıç çürük lezyonlarında yüksek oranda remineralizasyonu sağladığı bildirilmiştir.⁷³ CPP-ACP içerikli diş macunlarının dentin yüzeyinde oluşturulan başlangıç çürük lezyonları üzerine etkilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, materyalin diş yüzeyinde Ca ve P çökmesi sağlayarak remineralizasyona anlamlı katkıda bulunduğu gösterilmiştir.⁷⁴

CPP-ACP ile yapılan çalışmaların tümü değerlendirildiğinde, yüksek remineralizasyon kabiliyeti, materyalin ulaşılabilirliği ve kolay kullanımı nedeniyle önerilebilecek bir remineralizasyon ajanıdır.

5. Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Floro Fosfat (CCP-ACFP):

CCP-ACP ve flor çürük önleme ve remineralizasyon amacıyla birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki yaratmaktadır. Reynolds ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre %1 CCP içeren solüsyonla 500 ppm flor içeren solüsyonun etkilerini değerlendirdiklerinde, birlikte kullanımları sonucu remineralizasyon etkisinin arttığını ve florun %50 sinin CCP-ACP'ye bağlandığını bildirmişlerdir.⁷⁵ Araştırmacılar yeni oluşan bileşiği CCP-ACFP olarak tanımlamışlardır. CCP-ACP ve CCP-ACFP'nin başlangıç çürükleri üzerine etkilerinin kıyaslandığı çalışmanın sonuçlarına göre CCP-ACFP'nin daha fazla remineralizasyon sağladığı bulunmuştur. CCP-ACP ve florun sinerjik etkisi nedeniyle remineralizasyon amacıyla kullanılması önerilmektedir.⁷⁶

6. Trikalsiyum Fosfat:

Trikalsiyum fosfat'ın (Ca_3PO_4)₂ alfa ve beta olmak üzere iki formu mevcuttur. Beta formu daha az çözünürdür ve bu nedenle alfa formu yaygın olarak tercih edilmektedir. Alfa trikalsiyum fosfatın ağız ortamındaki serbest Ca ve P seviyesini arttırarak diş sert dokularının remineralizasyonunu sağladığı düşünülmektedir.^{77,78}

Vogel ve arkadaşları, %2.5 alfa trikalsiyum fosfat içeren sakızların plak sıvısı ve tükürük içerisindeki Ca ve P seviyelerinde küçük bir artış yarattığını bildirmişlerdir.⁷⁹ Literatür incelendiğinde trikalsiyum fosfatla ilgili sınırlı çalışma bulunmaktadır. Remineralizasyon ajanı olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

7. Kendiliğinden Birleşen Peptitler:

Anyonik peptitlerin, diş sert dokuları üzerinde yarattığı olumlu etkiler nedeniyle remineralizasyon çalışmalarında kullanılabilir nitelikte olduğu düşünülmektedir. Peptitlerin bu etkisi, mineral kaybının azaltılması ve mineral kazancının arttırılması yoluyla gerçekleşmektedir. Geleneksel remineralizasyon ajanlarından farklı olarak, diş yüzeyinde iyonların çökmesine olanak veren bir iskelet oluşturmaktadırlar ve oluşan bu iskelet yoluyla mineral depozisyonu sağlanmaktadır.⁸⁰

Brunton ve arkadaşları⁸¹, peptitlerin remineralizasyon etkilerini inceledikleri in-vivo çalışmalarında, tek sefer uygulamadan sonra bile anlamlı derecede remineralizasyon sağlandığını belirtmişlerdir. Yazarlar, anyonik peptitlerin diş sert dokularının remineralizasyonunda kullanılabilir olduğunu iddia etmektedirler.

F. Diğer Kalsiyum ve Fosfat Kaynaklı Remineralizasyon Ajanları

1. Dikalsiyum Fosfat Dihidrat (DCPD):

Dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD) bazı florlu diş macunlarında, flor komponentinin remineralizasyon etkisini arttırmak amacıyla kullanılmaktadır.

Sullivan ve arkadaşlarının⁸² DCPD içerikli diş macunu kullanımının oral çevredeki Ca düzeyi ve plak sıvısındaki Ca aktivitesi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları *in-vivo* çalışmanın sonuçlarında, DCPD'li diş macunlarının oral çevreye Ca iyonu salımı yaptıklarını ve salınan bu Ca'nın minede oluşmaya başlamış başlangıç lezyonları için remineralizasyonu sağlayabilir nitelikte olduğunu belirtilmiştir. Plak sıvısındaki etkisi değerlendirildiğindeyse plak sıvısındaki serbest kalsiyum ve fosfat oranını arttırdığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları diş macunlarına dikalsiyum fosfat dihidrat formunda Ca ve P ilavesinin çürük önleyici etkisinin olduğunu göstermektedir.

Wefel ve Harles⁸³ DCPD ve florun diş macunlarında kombine kullanımını değerlendirdikleri çalışmada, DCPD ve flor arasında pozitif bir etkileşim olduğunu ve kombine kullanım ile florapatit formasyonunun daha fazla geliştiği, remineralizasyonun daha hızlı gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Zhang ve arkadaşları⁸⁴ DCPD+ sodyummonoflorofosfat, DCPD placebo ve 1000 ppm sodyummonoflorofosfat kullanarak yaptıkları klinik çalışmada, DCPD+sodyummonoflorofosfat+flor grubunun, florun tek başına yarattığı etkiden daha fazla antikaryojenik etki yarattığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmaların ışığında görülmektedir ki, DCPD flor ile olumlu bir etkileşime girerek remineralizasyonun daha hızlı olmasını sağlamaktadır. Bu nedenle florlu diş macunları içerisinde katkı olarak kullanılabilecek nitelikte bir materyaldir.

2. Kalsiyum Fosforil Oligosakkaritleri:

Kalsiyumun çözünebilir biyolojik bir formu olan kalsiyum fosforil oligosakkaritleri (POs-Ca) patates nişastasının enzimatik hidrolizasyonu sonucu elde edilir ve içerisindeki kalsiyum biyolojik olarak kullanılabilir niteliktedir. Bu nedenle şekersiz sakızlarda katkı

maddesi olarak kullanılmaktadır.⁸⁴

To-o ve arkadaşları,⁸⁵ kalsiyum fosforil oligosakkaritleri içeren sakızların remineralizasyon üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, Pos-Ca içerikli sakızların ağız ortamında, serbest kalsiyum oranını arttırarak remineralizasyona katkıda bulunduğunu ve minenin yüzey altı lezyonlarında tekrar kristalleşmeyi sağladığını bildirmişlerdir. Ayrıca kalsiyum fosforil oligosakkaritleri ve florun beraber ilave edildiği ürünlerin yalnızca kalsiyum fosforil oligosakkaritleri içeren ürünlerle kıyaslandıklarında sinerjik etki göstererek remineralizasyona daha fazla katkı sağladıkları araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir.

3. Kalsiyum Karbonat (CaCO₃):

Kalsiyum karbonat (CaCO₃) diş macunlarında yaygın olarak abraziv olarak kullanılan alkali, tamponlayıcı bir ajandır. Diş macunlarında sodyum monoflorofosfatla beraber kullanılmaktadır.^{86,87}

Kalsiyum karbonat bazlı diş macunları, alkali pH değerine ve tamponlama kapasitesine sahip olsalar da çözünürlükleri nötral pH'da çok azdır. Bu özelliği kalsiyum karbonatın dental plak asidojenitesi üzerine olan etkisini sınırlamaktadır fakat Duke'a⁸⁷ göre küçük partikülleri, kalsiyum karbonatlı diş macunlarından fırçalamadan saatler sonra bile dental plakta depolanmaktadır. Asidik ortam oluştuğunda ise bu depolanan partiküllerin çözünürlüğü artmakta ve plak karyojenesinin azaltılmasında ve florun etkisinin potansiyelize edilmesinde rol oynamaktadır. Kalsiyum karbonatlı diş macunlarının silika bazlı diş macunlarıyla kıyaslandığı bir başka çalışmada kalsiyum karbonatlı diş macununun demineralizasyonu önlemede ve remineralizasyonu arttırmada daha etkili olduğu bildirilmiştir.⁸⁷ Curry ve arkadaşları⁸⁸ kalsiyum karbonat ve CCP-ACP içerikli diş macunlarının demineralize diş dokuları üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, her iki diş macununun da remineralizasyon etkisinin olduğunu, bununla beraber CCP-ACP içerikli diş macununun anlamlı derecede daha fazla remineralizasyon sağladığını bildirmişlerdir. Çalışmalar kalsiyum karbonatın diş macunlarına ilavesinin remineralizasyon açısından olumlu sonuçlar verdiğini fakat yeni geliştirilen remineralizasyon ajanlarıyla kıyaslanabilmesi amacıyla daha fazla çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

4. Sodyum Trimetafosfat (sTMP):

Florlu diş macunlarının etkinliğini arttırmak



amacıyla, diş macunu içeriğine fosfat tuzlarının ilavesi uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Sodyum trimetafosfat, içerisinde bulunan sodyum ve fosfat iyonlarının yardımıyla flor içerikli diş macunlarının etkinliklerini arttırmak amacıyla en çok tercih edilen iyonlardan biridir. Birçok çalışma sTMP ilavesinin demineralizasyonu önlemede etkili olduğunu göstermektedir.⁸⁹⁻⁹²

Danelon ve arkadaşlarının⁹⁰ sTMP ilaveli düşük flor içerikli preparatların başlangıç mine lezyonlarının remineralizasyonu üzerine olan etkilerini, yüksek flor içerikli preparatlarla kıyasladıkları çalışmalarında; sTMP ilavesinin düşük flor içerikli preparatların da yüksek flor içerikli preparatlar kadar başarılı olmasını sağladığı belirtilmiştir. Finn ve arkadaşlarının⁹¹ %1,5 sTMP içerikli sakızları düzenli olarak çiğneyen çocuklarda, aproksimal çürük gelişimini 3 yıl boyunca *in-vivo* olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, aproksimal yüzey çürüklerinin gelişiminde azalma olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber sTMP ilave edilen 1000 ppm ve 1500 ppm flor içerikli diş macunları ile aynı oranda flor içeren fakat sTMP ilave edilmeyen diş macunlarının kıyaslandığı bir çalışmanın sonucunda; sTMP, yüksek flor içerikli preparatlarla kullanıldığında ilave etki göstermemektedir.⁹¹ Manarelli ve arkadaşları⁹⁴ sTMP ve NaF un (100 g F/ml) ağız çalkalama solusyonlarına ilave edildiğinde minenin demineralizasyonunu önlemede yarattığı etkileri değerlendirdikleri çalışmalarında, iki iyonun beraber kullanımının NaF'un tek başına kullanımından daha fazla koruyucu etki gösterdiğini bulmuşlardır.

Sonuç olarak sTMP demineralizasyonu önleyici ve remineralizasyonu artırıcı etkileri gösteren bir ajan olarak göze çarpmaktadır.

SONUÇ

Diş sert dokularının remineralizasyonunu sağlamak ve demineralizasyonu önlemek amacıyla günümüze kadar birçok araştırma yapılmıştır. Flor ve flor içerikli ürünler bu amaçla kullanılan en eski materyallerdir. Her ne kadar florun yaygın ve etkili kullanımı ile çürük insidansı azaltılabilse de tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. Geliştirilen birçok remineralizasyon ajanı ve çürük önleyici ajanın farklı oranlarda olumlu etkileri bulunmaktadır. Son yıllarda bireysel ve profesyonel olarak kullanıma sunulan nanoteknoloji ile üretilmiş ve biyoaktif içerikli

remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar ileri için umut verici bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Goswami M, Saha S, Chaitra TR. Latest developments in nonfluoridated remineralizing technologies. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2012;30:2-6.
2. Lundeen T.F, Roberson T.M. Cariology: the lesion, etiology, prevention, and control. The Art and Science of Operative Dentistry. Third edition. s. 60-128, Mosby, Missouri, 1995
3. Featherstone JDB. Remineralization, the Natural Caries Repair Process—The Need for New Approaches. Adv Dent Res 2009;21:4-7.
4. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. J Am Dent Assoc 2000;131:887-99.
5. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. J Dent Res 2010;89:1187-97.
6. Longbottom C, Ekstrand K, Zero D, Kambara M. Novel preventive treatment options. Monogr Oral Sci. 2009;21:156-63.
7. Moi GP, Tenuta LM, Cury JA. Anticaries potential of a fluoride mouthrinse evaluated in vitro by validated protocols. Braz Dent J 2008;19:91-6.
8. Groeneveld A, Van Eck AA, Backer Dirks O. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? J Dent Res 1990;69:751-5.
9. Nalbantgil D, Oztoprak MO, Cakan DG, Bozkurt K, Arun T. Prevention of demineralization around orthodontic brackets using two different fluoride varnishes. Eur J Dent 2013;7:41-7
10. Alsaffar A, Tantbirojn D, Versluis A, S. Beiraghi. Protective effect of pit and fissure sealants on demineralization of adjacent enamel. Pediatr Dent 2011;33:491-5.
11. Rodrigues E, Delbem AC, Pedrini D, Cavassan L. Enamel remineralization by fluoride-releasing materials: proposal of a pH-cycling model. Braz Dent J 2010;21:446-51.
12. Chu CH, Edward CM. Microhardness of dentine in primary teeth after topical fluoride applications. J Dent 2008;36:387-91
13. Calvo AF, Tabchoury CP, Del Bel Cury AA, Tenuta LM, da Silva WJ, Cury JA. Effect of acidulated phosphate fluoride gel application time on enamel

- demineralization of deciduous and permanent teeth. *Caries Res* 2012;46:31-7.
14. Peng JJ, Botelho MG, Matinlinna JP. Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *J Dent* 2012;40:531-41
 15. Zhi QH, Lo EC, Kwok AC. An in vitro study of silver and fluoride ions on remineralization of demineralized enamel and dentine. *Aust Dent J* 2013 Mar;58:50-6.
 16. Mei ML, Li QL, Chu CH, Lo EC, Samaranayake LP. Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species cariogenic biofilm on caries. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2013 Feb 26;12:4.
 17. Cheng L, Zhang K, Weir MD, Liu H, Zhou X, Hockin H. Effects of antibacterial primers with quaternary ammonium and nano-silver on *S. mutans* impregnated in human dentin blocks. *Dent Mater* 2013;29:462-72
 18. Zhang K, Li F, Imazato S, Cheng L, Liu H. Dual antibacterial agents of nano-silver and 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide in dental adhesive to inhibit caries. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2013;101:929-38
 19. Pecharki GD, Cury JA, Paes Leme AF, Tabchoury CPM, Del Bel Cury AA, Rosalen PL, Bowen WH. Effect of Sucrose Containing Iron (II) on Dental Biofilm and Enamel Demineralization in situ. *Caries Res* 2005;39:123-9
 20. Devulapalle KS, Mooser G. Glucosyltransferase inactivation reduces dental caries. *J Dent Res* 2001;80:466-9.
 21. Rosalen PL, Pearson SK, Bowen WH. Effects of iron and fluoride co-crystallized with sugar on caries development and acid formation in desalivated rats. *Arch Oral Biol* 1996;41:1003-10.
 22. Martinhon CC, Italiani Fde M, Padilha Pde M, Bijella MF, Delbem AC, Buzalaf MA. Effect of iron on bovine enamel and on the composition of the dental biofilm formed in situ. *Arch Oral Biol* 2006;51:471-5
 23. Alves KM, Franco KS, Sasaki KT, Buzalaf MA, Delbem AC. Effect of iron on enamel demineralization and remineralization in vitro. *Arch Oral Biol* 2011;56:1192-8.
 24. Hidaka S, Okamoto Y, Abe K, Miyazaki K. Effects of indium and iron ions on in vitro calcium phosphate precipitation and crystallinity. *J Biomed Mater Res* 1996;31:11-8
 25. Guggenbuhl P, Filmon R, Mabilieu G, Basle MF, Chappard D. Iron inhibits hydroxyapatite crystal growth in vitro. *Metabolism* 2008;57:903-10.
 26. Hedberg M, Hasslof P, Sjöström I, Twetman S, Stecksén-Blicks C. Sugar fermentation in probiotic bacteria- an in vitro study. *Oral Microbiol Immunol* 2008;23:482-5.
 27. Mäkinen KK, Saag M, Isotupa KP, Olak J, Nömmela R, Söderling E, et al. Similarity of the effects of erythritol and xylitol on some risk factors of dental caries. *Caries Res* 2005;39:207-15.
 28. Balakrishnan M, Simmonds RS, Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. *Aust Dent J* 2000;45:235-45.
 29. Söderling E, Isokangas P, Pienihäkkinen K, Tenovuori J. Influence of maternal xylitol consumption on acquisition of mutans streptococci by infants. *J Dent Res* 2000;79:882-7.
 30. Loesche WJ. The effect of sugar alcohols on plaque and saliva level of *Streptococcus mutans*. *Swed Dent J* 1984;8:125-35.
 31. Bradshaw DJ, Marsh PD. Effect of sugar alcohols on the composition and metabolism of a mixed culture of oral bacteria grown in a chemostat. *Caries Res* 1994;28:251-6.
 32. Gaffar A, Blake-Haskins JC, Sullivan R, Simone A, Schmidt R, Saunders F. Cariostatic effects of a xylitol/NaF dentifrice in vivo. *Int Dent J* 1998;48:32-9.
 33. Van der Hoeven JS. Cariogenicity of disaccharide alcohols in rats. *Caries Res* 1980;14:61-6
 34. Imfeld TN. Non-nutritive sweeteners, sugar substitutes, and confectionery products. In: Identification of low caries risk dietary components. Karger, Basel 1983, pp 117-4
 35. Takatsuka T, Exterkate RA, ten Cate JM. Effects of Isomalt on enamel de- and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study. *Clin Oral Investig.* 2008;12:173-7
 36. Hayes ML, Roberts KR. The breakdown of glucose, xylitol and other sugar alcohols by human dental plaque bacteria. *Arch Oral Biol* 1978;23:445-51.
 37. Birkhed D, Edwardsson S, Kalfas S, Svensäter G. Cariogenicity of sorbitol. *Swed Dent J* 1984;8:147-54.
 38. Splieth CH, Alkilzy M, Schmitt J, Berndt C, Welk A. Effect of xylitol and sorbitol on plaque acidogenesis. *Quintess Int;* 2009;40:279-85



39. Thorild I, Libndou B, Twetman S. Caries in 4-year-old children after maternal chewing of gums containing combinations of xylitol, sorbitol, chlorhexidine and fluoride. *Eur Arch Paediatr Dent* 2006;7:241-5
40. Shibasaki K, Sano H, Matsukubo T, Takaesu Y. Effects of low molecular chitosan on pH changes in human dental plaque. *Bull Tokyo Dent Coll* 1994;35:33-9.
41. Hayashi Y, Ohara N, Ganno T, Yamaguchi K, Ishizaki T, Nakamura T, Sato M. Chewing chitosan-containing gum effectively inhibits the growth of cariogenic bacteria. *Arch Oral Biol* 2007;52:290-4
42. Uysal T, Akkurt MD, Amasyali M, Ozcan S, Yagci A, Basak F, Sagdic D. Does a chitosan-containing dentifrice prevent demineralization around orthodontic brackets? *Angle Orthod* 2011;81:319-25.
43. Arnaud TM, de Barros Neto B, Diniz FB. Chitosan effect on dental enamel de-remineralization: an in vitro evaluation. *J Dent* 2010;38:848-52
44. Muzzarelli R, Tarsi R, Filippini O, Giovanetti E, Biagini G, Varaldo PE. Antimicrobial properties of N-carboxybutylchitosan. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:2019-23.
45. Fujiwara M, Hayashi Y, Ohara N. Inhibitory effect of watersoluble chitosan on growth of *Streptococcus mutans*. *New Microbiol* 2004;27:83-6.
46. Bae K, Jun EJ, Lee SM, Paik DI, Kim JB. Effect of watersoluble reduced chitosan on *Streptococcus mutans*, plaque regrowth and biofilm vitality. *Clin Oral Investig*. 2006;10:102-7.
47. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *J Dent* 2010;38:811-9.
48. Chu JP, Li JY, Hao YQ, Zhou XD. Effect of compounds of *Galla chinensis* on remineralization of initial enamel carious lesions in vitro. *J Dent* 2007;35:383-7.
49. Cheng L, Li JY, Huang S, Zhou XD. Effect of *Galla chinensis* on enhancing remineralization of enamel crystals. *Biomed Mater* 2009;4:034103
50. Xie Q, Li JY, Zuo YL, Zhou XD, Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. The effect of *Galla chinensis* on the growth of cariogenic bacteria in vitro. *West China Journal of Stomatology* 2005;23:82-4
51. Huang X, Cheng L, Exterkate RA, Liu M, Zhou X, Li J, ten Cate JM. Effect of pH on *Galla chinensis* extract's stability and anti-caries properties in vitro. *Arch Oral Biol* 2012;57:1093-9.
52. Amaechi BT, Porteous N, Ramalingam K, Mensinkai PK, Ccahuana Vasquez RA, Sadeghpour A, Nakamoto T. Remineralization of Artificial Enamel Lesions by Theobromine. *Caries Res* 2013;47:399-405.
53. Kargül B, Özcan M, Peker S, Nakamoto T, Simmons WB, Falster AU: Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral Health Prev Dent* 2012; 10:275-82.
54. Nakamoto T, Simmons WB Jr, Falster AU: Products of Apatite-Forming Systems. US Patent application number: US 5,919,426: 1999. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect2=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=/netahtml/PTO/search-bool.html&r=1&f=G&l=50&d=PALL&RefSrch=yes&Query=PN/5919426>
55. Nakamoto T, Simmons WB Jr, Falster AU: Apatite-Forming Systems: Methods and Products. US Patent application number: US 6,183,711B1; 2001. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect2=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=/netahtml/PTO/search-bool.html&r=1&f=G&l=50&d=PALL&RefSrch=yes&Query=PN/6183711>.
56. Ceyhan T, Günay V, Çapoğlu A, Sayrak H, Karaca Ç. Production and characterization of a glass-ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41:307-13.
57. Hassanein OE, El-Brolosy TA. An investigation about the remineralization potential of bio-active glass on artificially carious enamel and dentin using Raman spectroscopy. *Egypt J Solids* 2006;29:69-80.
58. Forsback AP, Areva S, Salonen JI. Mineralization of dentin induced by treatment with bioactive glass S53P4 in-vitro. *Acta Odont Scand* 2004;62:14-20.
59. Burwell AK, Litkowski LJ, Greenspan DC. Calcium sodium phosphosilicate (NovaMin): remineralization potential. *Adv Dent Res* 2009;21:35-9.
60. Vahid Golpayegani M, Sohrabi A, Biria M, Ansari G. Remineralization Effect of Topical NovaMin Versus Sodium Fluoride (1.1%) on Caries-Like Lesions in Permanent Teeth. *J Dent* 2012;9:68-75.



61. Diamanti I, Koletsi-Kounari H, Mamai-Homata E, Vougiouklakis G. In vitro evaluation of fluoride and calcium sodium phosphosilicate toothpastes, on root dentine caries lesions. *J Dent* 2011;39:619-28.
62. Prabhakar AR, Arali V. Comparison of the remineralizing effects of sodium fluoride and bioactive glass using bioerodible gel systems. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2009;3:117-21.
63. Yli-Urpo H, Närhi T, Söderling E. Antimicrobial effects of glass ionomer cements containing bioactive glass (S53P4) on oral micro-organisms in vitro. *Acta Odontol Scand*. 2003;6:241-6.
64. Chiang YC, Chen HJ, Liu HC, Kang SH, Lee BS, Lin FH, Lin HP, Lin CP. A novel mesoporous biomaterial for treating dentin hypersensitivity. *J Dent Res* 2010;89:236-40.
65. Wang Y, Li X, Chang J, Wu C, Deng Y. Effect of tricalcium silicate (Ca(3)SiO(5)) bioactive material on reducing enamel demineralization: an in vitro pH-cycling study. *J Dent* 2012;40:1119-26.
66. Dong Z, Chang J, Deng Y, Joiner A. Tricalcium silicate induced mineralization for occlusion of dentinal tubules. *Aust Dent J* 2011;56:175-80.
67. Onuma K, Yamagishi K, Oyane A: Nucleation and growth of hydroxyapatite nanocrystals for nondestructive repair of early caries lesions. *J Cryst Growth* 2005;282:199-207.
68. Lee JJ, Lee YK, Choi BJ, Lee JH, Choi HJ, Son HK, Hwang JW, Kim SO. Physical properties of resin-reinforced glass ionomer cement modified with micro and nano-hydroxyapatite. *J Nanosci Nanotechnol*. 2010;10:5270-6.
69. Huang Sb, Gao SS, Yu HY, Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. *Biomed Mater* 2009;4:55-9.
70. Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Dent* 2011;6:430-7
71. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries Res* 2011;45:460-8.
72. Swarup JS, Rao A. Enamel surface remineralization: Using synthetic nanohydroxyapatite. *Contemp Clin Dent* 2012;3:433-6.
73. Çelik EU, Yazkan B, Katırcı G. Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisi. *Atatürk Üniv Dis Hek Fak Derg*. 2011;1:48-56
74. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *J Dent Res* 2003;82:206-11.
75. Rahiotis C, Vougiouklakis G. Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *J Dent* 2007;35:695-8.
76. Reynolds EC, Cain CJ, Webber FL. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *J Dent Res* 1995;74:1272-9
77. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EJ Enamel subsurface remineralization with casein phosphopeptides stabilized solution of calcium, phosphate and fluorid. *Caries Res* 2008;42:88-97
78. Karlinsey RL. US Provisional patent 20070178220. Materials and methods for manufacturing amorphous tricalcium phosphate and metal oxide alloys of amorphous tricalcium phosphate and methods of using the same
79. Karlinsey RL, Mackey AC. Solid-state preparation and dental bapplication of an organically modified calcium phosphate. *J Material Sci*. 2009;44:346-349
80. Vogel GL, Zhang Z, Carey CM, Ly A, Chow LC, Proskin HM. Composition of plaque and saliva following a sucrose challenge and use of an alpha-tricalcium-phosphate-containing chewing gum. *J Dent Res* 1998;77:518-24.
81. Brunton PA, Davies RP, Burke JL, Smith A, Aggeli A, Brookes SJ, Kirkham J. Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides - a clinical safety trial. *Br Dent J* 2013;215:E6.
82. Sullivan RJ, Charig A, Blake-Haskins J, Zhang YP, Miller SM, Strannick M, Gaffar A, Margolis HC. In vivo detection of calcium from dicalcium phosphate dihydrate dentifrices in demineralized human enamel and plaque. *Adv Dent Res* 1997;11:380-7.
83. Wefel JS, Harless JD. The use of saturated DCPD in remineralization of artificial caries lesions in vitro. *J Dent Res* 1987;66:1640-3.
84. Zhang YP, Din CS, Miller S, Nathoo SA, Gaffar A. Intraoral remineralization of enamel with a MFP/DCPD and MFP/ silica dentifrice using surface microhardness. *J Clin Dent* 1995;6:148-53.



85. Kitasako Y, Tanaka M, Sadr A, Hamba H, Ikeda M, Tagami J. Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ. J Dent 2011;39:771-9
86. To-o K, Kamasaka H, Nishimura T, Kuriki T, Saeki S, Nakabou Y. Absorbability of calcium from calcium-bound phosphoryl oligosaccharides in comparison with that from various calcium compounds in the rat ligated jejunum loop. Bioscience Biotechnology and Biochemistry 2003;67:1713-8.
87. Duke SA. Effect induced by a chalk-based toothpaste on the pH changes of plaque challenged by a high sugar diet over an 8-hour period. Caries Res 1986;20:381-4.
88. Cury JA, Simões GS, Del Bel Cury AA, Gonçalves NC, Tabchoury CP. Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on in situ enamel remineralization. Caries Res 2005;39:255-7.
89. Curry JA, Francisco SB, Simões GS, Del Bel Cury AA, Tabchoury CPM. Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on enamel demineralization in situ. Caries Res 2003;37:194-9.
90. Danelon M, Takeshita EM, Sasaki KT, Delbem AC. In situ evaluation of a low fluoride concentration gel with sodium trimetaphosphate in enamel remineralization. Am J Dent 2013 Feb;26:15-20.
91. Finn SB, Frew RA, Leibowitz R, Morse W, Man-son-Hing L, Brunelle J. The effect of sodium trimetaphosphate (TMP) as a chewing gum additive on caries increments in children. J Am Dent Assoc 1978;96:651-5.
92. O'Mullane DM, Kavanagh D, Ellwood RP, Chesters RK, Schafer F, Huntington E, Jones PR. A three-year clinical trial of a combination of trimetaphosphate and sodium fluoride in silica toothpaste. J Dent Res 1997;76:1776-81.

Yazışma Adresi:

Selçuk Savaş
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti AD
Aydınlık Evler Mahallesi, Cemil Meriç
Caddesi, 6780 Sokak. No:48, 35640-Çiğli /
İZMİR
Tel: +90 (232) 325 40 40
Fax: +90 (232) 325 25 35
e-mail: selcuksavas1983@hotmail.com

