

DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN REMİNERALİZASYON AJANLARININ ROLÜ: SİSTEMİK DERLEME

THE ROLE OF REMINERALIZING AGENTS IN DENTISTRY: A SYSTEMATIC REVIEW.

¹*Arzu AYKUT YETKİNER, ²Funda DİNDAROĞLU, ²Ece TURAN, ²Menije MENDERES,
³Nazan ERSİN

¹Dr. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti AD, İZMİR.

²Dt. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti AD, İZMİR.

³Prof. Dr. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Pedodonti AD, İZMİR.

Özet

Sağlık, dünya sağlık örgütünün tanımına göre sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil; bedence, ruhça ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir. Sıklıkla görülen ağız ve diş hastalıkları, oluşmadan önlenilebilir hastalıklar grubuna girmektedir. Genel sağlığın bir parçası olan ağız diş sağlığı yaşamsal fonksiyonların korunması ve yaşam kalitesinin devamı açısından büyük önem taşımaktadır.

Diş çürükleri, çok sayıda insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. Bu hastalık çok sayıda kentsel ve kırsal toplulukları etkileyen, dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. Bireye özgü planlanmış koruyucu ve önleyici programlar ile hastalığın durdurulabilmesi mümkün olabilmektedir. Bu alanda yıllardır çeşitli materyaller üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu derlemenin amacı, günümüzde kullanılan erken çürük lezyonlarında kullanılan güncel remineralizasyon ajanlarını değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Remineralizasyon, beyaz nokta lezyonları, başlangıç çürükleri.

Abstract

Health is described as a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity according to World Health Organization oral and dental diseases, belongs to the group of diseases that can be prevented before they occur. Oral health is a part of the overall health and is very important for sustaining the vital functions and the quality of life.

Dental caries is a common disease that affects many people. This disease affects many urban and rural communities and is a worldwide public health problem. It can be prevented by specific prevention programs when designed for each individual several studies were conducted with various materials about this topic for many years. The purpose of this review was to provide an overview of the currently used the remineralization agents on early caries lesions.

Key words: Remineralization, white spot lesions, initial caries.

Giriş

Diş çürükleri, kentsel ve kırsal toplulukları etkileyen dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur (1). Beyaz nokta lezyonları, mine çürüklerinin en erken makroskopik kanıtıdır. Tipik olarak demineralizasyonun altındaki mine yüzey tabakası sağlam kalır, ancak tedavi edilmediği takdirde kaviteye dönüşeceği şüphesizdir (2). Nötral pH değerine yakın olan tükürüğün doğal bir şekilde tamponlama kapasitesi vardır. Erken safhadaki demineralizasyon tükürük içerisinde bulunan

kalsiyum fosfat iyonları, tamponlama ajanları ve flor yardımı ile geri dönüştürülebilmektedir (3).

Erken mine çürük lezyonlarının remineralizasyonunda farklı materyaller kullanılmaktadır. Çürük önlemede en etkili yöntem olarak yerel flor uygulamaları kullanılmaktadır (4). Yıllardır araştırılmış ve kanıtlanmış florid içerikli materyallerin yanında, son yıllarda teknolojinin gelişmesi ile birlikte kalsiyum ve fosfat iyonları içerikli yeni materyaller geliştirilmeye başlanmıştır (4,5). Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP), amorf kalsiyum fosfat (ACP), trikalsiyum fosfat içerikli yeni materyallerin araştırılmaları devam etmektedir (6). Yine diş yapısında bir iskelet yapı oluşturarak remineralizasyon sağlayan oligopeptidler, beyaz nokta lezyonlarının içine penetre olabilen rezin infiltrasyon teknikleri gibi pek çok yeni yöntem halen araştırma konusudur. Bu makalede başlangıç çürük lezyonlarının

*İletişim Adresi

Dr. Arzu AYKUT
Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Pedodonti Anabilim Dalı
Bornova/İzmir

Tel: +90-232-388 64 31
e-mail: a_aykut@hotmail.com

remineralizasyonunda kullanılan güncel yaklaşımlardan bahsedilmektedir.

Tartışma

Remineralizasyon Ajanları

Florid İçerikli Ajanlar

Tüm popülasyonlarda yaygın olarak kullanılan florid, ağız sağlığını geliştirmede belirgin bir rol oynamaktadır. Florid özellikle diş çürüklerinden korunmada kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde toplum sağlığı açısından florid gereksiniminin karşılanması ilk sırayı şehir suyundaki florid ve floridli diş macunları almaktadır (7,8).

1930'lu yıllardan beri floridin topikal etkisi üzerine yapılan çalışmalarda floridin mineyle etkileşime girerek minenin asitle çözünürlüğünü azalttığı iddia edilmiştir (9). Floridin dişin sürme öncesi döneminde minenin yapısına girmesinden çok sürme sonrası dönemde ağız içinde düşük konsantrasyonlarda ve sürekli bulunmasının çürük önlemede daha etkili olduğu bildirilmektedir (10).

Koruyucu diş hekimliği uygulamalarında kullanılan florid içerikli çeşitli kimyasallar bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; titanyum tetraflorid (TiF_4), gümüş diammin florür (SDF), sodyum florür (NaF), amin florid (AmF), kalay florid (SnF_2), asidüle fosfat florür (APF)'dür (11).

Klinikte uygulanan topikal florid uygulamaları; florid solüsyonları, jelleri, vernikleri, iyontoferez ve intraoral florid salan cihazlar olarak bilinmektedir (12).

Topikal florid uygulamaları, profesyonel ve bireysel uygulamalar şeklinde ikiye ayrılabilir. Bireysel uygulanan floridli ürünler diş hekimleri tarafından önerilip bireyin kendisi ya da çocuklar için ebeveynleri ya da bakımlarını üstlenen kişiler tarafından uygulanan ürünlerdir. Floridli gargaralar ve diş macunları gibi mililitresinde 0,2 ile 1 mg (200 ile 1500 ppm) arasında florid içeren düşük konsantrasyonlu ürünler bu grupta incelenebilir (7).

Özellikle çürük riski bulunan çocuklarda ya da bir veya daha fazla düz yüzey çürüğüne sahip olan hastalarda profesyonel topikal florid uygulamalarının endikasyonu vardır. Hastanın çürük riski, uygulamanın sıklığını belirlemek için önemli bir faktördür ve genellikle en az altı ayda bir uygulama yapılması tercih edilmektedir (13).

Çürük önlemeye yönelik koruyucu uygulamalar ile ilgili, süt dişlerinde florid jelleri ile verniklerinin kullanımının çürük önlemede etkinliği gösterilmiştir. Florid vernikleri, florid ve mine arasında temas sağlayarak florapatit formasyonu ve depo kalsiyum florür oluşumunu sağlarlar ve floridi mineye diğer florid preparatlarından daha iyi bağlayarak çürük oluşumunu %30 oranında azaltmaktadırlar (14).

Yüksek konsantrasyonlu floridlerin kullanımına dikkat edilmeli ve yutulmasından kaçınılmalıdır. Bunlar daimi keserlerin erüpsiyonundan önce kullanılmamalıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre yüzeyinde plak bulunan dişlerde topikal florid uygulamasından önce plağı kaldırmaya gerek olmadığı, hatta plağın tekrar tekrar kullanılabilen florid rezervuarı olarak görev yaptığı bildirilmiştir (15,16).

Florid içeren diş macunları ve ağız gargaraları günlük kullanımda, topikal ajanlar arasında en yaygın kullanılanlardandır ve bireyin kendisi ya da bakımını üstlenen kişilerce uygulanabilir. Kolay ve kısa sürede uygulanabilen, günlük tekrarlanan etkin yöntemlerdir ve dekalsifiye minenin belirgin florid alımını sağladıkları *in vivo* olarak kanıtlanmıştır (17).

Floridli diş macunu ile diş fırçalama diş çürüğü insidansını belirgin oranda azaltabilmektedir. Floridli diş macunları ile günde iki defa diş fırçalanmasının, günlük florid miktarını sağlamada yeterli olduğu düşünülse de, diş macunlarındaki florid konsantrasyonunun herkes için tam bir koruma sağlamadığı görülmüş ve gargara gibi ilave topikal florür ürünlerinin kullanılması önerilmiştir. Ayrıca kullanılan bir ürünün etkinliğinin sadece ürünün kendisine değil; çürük riski, oral hijyen, dental sağlık programlarının olup olmaması gibi pek çok faktöre bağlı olduğu, dolayısıyla ilave uygulamaların bir popülasyonda etkili olurken diğerinde olamayabileceği belirtilmiştir (16,18).

Diş ipi kullanımı çocuk ve yetişkinlerde sıkça görülen arayüz çürüklerinin azaltılması amacıyla diş fırçalama ile birlikte önerilmektedir. Diş iperi NaF, SnF_2 ve APF ile doyurulmuş olduklarından mineye florid kazandırarak ara yüzelerde *Streptococcus Mutans* kolonizasyonunu azaltarak diş çürüğünün önlenmesinde kullanılan etkin bir yöntemdir (7). Floridli ağız gargaraları çürük oluşumunu belirgin oranda azaltmakta ve haftalık (%0,2 NaF) ya da günlük (%0,05 NaF) kullanımı

önerilmektedir. Özellikle çocuklarda uygulanan floridli ağız gargaralarının çürük oluşumunu %35 oranında azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir (19).

Floridli gargaraların ve jellerin floridli macunlara destek ve yardımcı etkileri olduğu ve bu ajanların herhangi bir florozis vakasına sebep olmadığı bildirilmiştir (20). Her ne kadar çürük riski yüksek, ağız bakımını yapamayan hastalarda tercih edilse de yutulabilme riski nedeniyle engelli çocuklarda ve 6 yaş altı çocuklarda pek tercih edilmez.

Florid Preperatları

TiF₄ (Titanium Tetra Florid)

Geçmiş yıllarda özellikle TiF₄ gibi metal floridleri, diş sert dokuları ile özel etkileşiminden ötürü araştırma alanlarında oldukça popülerite kazanmıştır.

Andrew ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sırasıyla titanyum ve alüminyum iyonlarının flor alınımını ve retansiyonunu maksimum düzeyde tuttuğunu göstermiştir (21). Andrew ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise; %1 TiF₄ topikal uygulamalarının minenin çözünürlüğünün azaltılmasında ve çürük önlemede; stannöz florid, sodyum florid ve alüminyum fosfat floridden daha etkili olduğunu göstermiştir (21). Bu sonuçlar, irritasyon etkisinin olmaması, TiF₄ solüsyonunun stabilizasyonu ve titanyumun toksik etkisinin olmayışı ile birlikte, yüksek asidik özelliği nedeniyle tartışmaya açık olduğunu göstermektedir.

Diğer topikal florid ajanlar ile karşılaştırıldıklarında, TiF₄ kullanımı büyük avantajlara sahiptir. NaF'a göre florid alınımı ve penetrasyonu daha fazla bulunmuştur (22). %1'lik TiF₄ solüsyonu kök yüzeylerine 10 saniyeden daha az süre ile uygulandığında yüksek ve uzun süreli florid konsantrasyonu sağlanmıştır (23).

TiF₄ solüsyonu topikal olarak diş sert dokularına uygulandığında yüzeyde bir katman meydana gelmektedir. Çıplak gözle görülebilen bu şeffaf katman elektron mikroskobu ile incelendiğinde asitleme ve inorganik yıkama ile 24 saat boyunca uzaklaşmayan, yüzeyi örten bir katman ve küresel partiküller görülmüştür (24-28). Bu yüzden TiF₄ ve diş arasındaki etkileşim diğer florid preparatlarından farklı görünmektedir.

Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

Gümüş Diamin Florid (SDF)

SDF (%38) özellikle küçük ve uyumsuz çocuk hastalarda çürüğün durdurulmasında kullanılmaktadır. Diş çürüklerinin durdurulmasında hızlı, basit ve non-invaziv bir uygulamadır. Ancak uygulama sonrasında çürük dişte siyah renkleşmeye sebep olabilmektedir. Ayrıca özellikle çocuk hastalarda sevilmeyen metalik bir tadı vardır. Düşük maliyet ve uygulama kolaylığı ile toplum ağız diş sağlığı projelerinde kullanılan bir ajan olarak gösterilmektedir (29).

Mevcut çalışmalarda uygulama sonrası herhangi bir pulpal hasar rapor edilmemiştir. Günümüzde yapılan çalışmalar SDF ajanını süt dişlerinde yeni çürük oluşumunu önleme ve durdurmaya yönelik etkili bir ajan olarak göstermektedir. SDF kooperasyon sağlanamayan çocuklarda tedaviyi kabul edene kadar çürük durdurma ve önlenmesi için kullanılabilir (29).

Asidüle Fosfat Florid (APF) Jel

APF jeli %1,23 florid (12300 ppm) (Topex® 60 Sec™ Fluoride Gel, Sultan Dental Products, Englewood, NJ) içermekte ve profesyonel uygulamalarda çürüğün gelişiminin engellenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Asidik yapısı sayesinde plağa ve mineye daha iyi invaze olduğu düşünülmektedir (30).

Nötral Sodyum Florid (NaF) Jel

NaF jeli %2 (TOPEX® 60 Sec™ Fluoride Gel Neutral pH, Sultan Dental Products, Englewood, NJ) florid içermekte ve mine erozyonu, açığa çıkmış dentin, çürük dentin ve çok porlu mine yüzeylerinde tercih edilmektedir. Kimyasal olarak stabildir. Kabul edilebilir tattadır ve gingiva irritasyonuna neden olmaz. Dişte, kompozit ve porselen restorasyonlarda renklenme yapmaz. Nötral pH'daki florid jel ve solüsyonları cam iyonomer siman, kompozit, porselen restorasyonların bulunduğu ağızlarda tercih edilir. Çünkü asidik yapıdaki jeller restorasyonlara zarar verebilir. Yüksek konsantrasyonlu florid jelleri profesyonel uygulama ile kullanılmalı, evde uygulanmamalıdır. Jelin daha visköz karakterde olması uygulama kolaylığı sağlar (8).

Kalay Florid (SnF) Jel

SnF jelleri %10 florid içerir ve riskli yüzeyleri hedefler. Derin fissür ve pitsler veya ulaşılabilir aproksimal yüzeylerdeki beyaz nokta lezyonlarının tedavisinde tercih edilmektedir. Kalayın ve floridin mine içine penetrasyonu ve çözünmeyen kalay florofosfat kompleksinin mineyi kaplaması ile etki gösterir. Ancak kalay iyonları dişte, restorasyonlarda ve hipokalsifiye alanlarda renk değişikliğine neden olmaktadır (8). Piyasada; %0,4 SnF içeriği ile OMNI Gel™ (3M ESPE,USA) satılmaktadır.

Amin Florid

Amin florid ile yapılan bir çalışmada diş macununa ilave edilmesi ile triklosanla karşılaştırılabilir derecede gingival ve plak indeksinde azalma meydana getirdiği belirtilmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda amin floridin dişeti sağlığı açısından ümit verici bir terapötik ajan olduğu belirtilmektedir (30).

Avrupada 12500 ppm (%1,25) florid içeren (%1 NaF, %0,23 amin florid olafur, %0,02 amin florid dectafur) Elmex jel (GABA International AG, Switzerland) ve Elmex diş macunu (GABA International AG, Switzerland) bulunmaktadır.

Kazein Fosfopeptid İçeren Ürünler

Kazein Fosfopeptid Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)

CPP-ACP, doğal bir süt proteininden oluşmuştur ve dişlerde remineralizasyon sağladığı ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (31). Kazein fosfopeptit, kalsiyum ve fosfat iyonlarını bağlayıp stabilize eder. Ayrıca plağa, yumuşak dokulara ve minenin hidroksiapatit yapısına bağlanır. CPP-ACP, özellikle kalsiyum ve fosfat minerallerinin saturasyonunu sağlar (32).

CPP-ACP sakızlara (Recaldent içeren Trident Xtra Care, Trident, USA) ya da süte (Meiji milk, Meiji corp., Japan) eklenerek de kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada heksitol (sorbitol ya da mannitol) ile CPP-ACP içeren sakız çiğneyen bireylerde görünür plakta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (33).

Mazzaoui ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada cam iyonomer simana %1,56 CPP-Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

ACP ilave edilmesiyle cam iyonomer simanın basma dayanımında %23, mikrogerilme bağlanma gücünde %33, sertleşme süresinde 40 saniye artış meydana geldiğini göstermiştir. Aynı zaman da nötral ve asidik pH'da kalsiyum, fosfat ve flor iyonlarının salınımı da artmaktadır (34).

Bir başka çalışmada CPP-ACP eklenmesiyle cam iyonomer simanın dayanıklılığının arttığı, flor salınımının da daha fazla olduğu, simana komşu demineralize alanın daha sınırlı bulunduğu bildirilmiştir (35).

Yapılan çalışmalarda ACP içeren fissür örtücülerin (Aegis Pit & Fissure Sealant, Bosworth, USA) diğer flor salan fissür örtücü ajanlarla benzer remineralizasyon sağladığı ve bağlanma direnci gibi özelliklerinin de benzer olduğu bildirilmiştir (36). ACP içeren ortodontik adezivlerin ise diğer kompozit rezin içerikli adezivlerden daha çok kopmaya neden olduğu görülmüştür (37).

CPP-ACP içerikli topikal jellerden Tooth Mousse (GC Corp., Japan) 6 yaşından küçükler, içerisinde flor da bulundurup etkisi artırılmış olan MI Paste Plus (GC Corp., Japan) ise 6 yaşından büyükler için önerilmektedir.

Kalsiyum, Fosfat ve Hidroksiapatit İçeren Ürünler

Kalsiyum Sodyum Fosfosilikat

Bu remineralizasyon ajanı su, tükürük ve diğer vücut sıvıları ile temasında yeni hidroksikarbonat kristalleri oluşturmak için kalsiyum, fosfat, sodyum ve silikat iyonları salan biyoaktif cam iyonomer birleşimidir (NovaMin, GlaxoSmithKline, London, England) (38). Bu materyallerin halen in situ ve in vitro ortamda araştırılmaya ihtiyaçları vardır (39).

Dikalsiyum Fosfat Dehidrat (DCPD)

Florid içeren diş macunlarına remineralizasyon etkinliğini artırmak için DCPD eklenmiştir. DCPD'nin macunlardaki içeriği ile plak sıvısı içerisindeki serbest kalsiyum iyonlarının seviyeleri artmakta ve fırçalamadan 12 saat sonra bile bu etki devam etmektedir. Remineralizasyonun DCPD'nin doygunluk derecesi ile belirgin korelasyon gösterdiği bunun da aktif bileşenler olan kalsiyum fosfat iyonları ve iyon çiftlerinin lezyona geçişleri

özellikle de nötral iyon çifti olan kalsiyum fosfat ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (40).

Trikalsiyum Fosfat (TCP)

Remineralizasyon için kullanılan doğal β -TCP ya da fonksiyonalize TCP'nin (f-TCP) yalnız başına kullanımından, florla kombine edilmesinin asit ataklarına karşı daha dirençli bir yüzey elde edilmesini sağladığı gösterilmiştir. Düşük doz β -TCP, diğer yüksek kalsiyum ve fosfat içerikli remineralizasyon ajanlarına göre mevcut preparatların içine konması açısından daha uygundur. Fonksiyonalize β -TCP (f-TCP)'deki bazı organik veya inorganik bariyerler, prosedürlerin uygulanması sırasında kalsiyum ve florid arasındaki erken etkileşimi önler (41).

İn vitro çalışmalarda sodyum florid (500, 950, 1100, 5000 ppm F) ile kombine fonksiyonalize TCP'nin su bazlı basit bir solüsyonla uygulandığında, çok daha iyi bir yüzey ve yüzeyaltı doku elde edildiği gösterilmiştir. Benzer şekilde flor gargarası ile birlikte fonksiyonalize TCP uygulandığında da daha fazla flor alımı sağlanmaktadır (42-44).

Florid ve f-TCP kombinasyonunda, flor ve florsuz gruba göre çok daha büyük kristaller oluştuğu gösterilmiştir. Aynı zamanda dentin hassasiyeti tedavisinde dentini örtülemediği nedeniyle umut vericidir (45).

Piyasada bu içerikle satılan ürünlere örnek olarak Clinpro-Tooth Creme (3M ESPE, USA) ticari adı ile bulunabilen %0,21 Sodyum Florid ile birlikte trikalsiyum fosfat içeren diş macunu tükürük akışına da etki ederek koruyucu etki göstermektedir.

TCP ve florun kombine etkisini elde etmek amacıyla piyasaya sunulan başka bir diğer ajan da Vanish White Varnish (3M ESPE, USA) dir.

Şeker Alkolleri

Ksilitol

Ksilitol, şekerlemeler ve sakızlarda kullanılan güvenli bir koruyucu ajandır. Çoğu sağlık organizasyonu, risk altındaki topluluklara sükröz, ksilitollü veya poliol kombinasyonlu sakız ve pastilleri önermektedir (46). Bu konudaki mevcut kanıtlara rağmen uzmanlar plasebolu randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (47). Ksilitol Cilt / Volume 15 · Sayı / Number 2 · 2014

sakızlara (SparX, Xlear inc., USA; Xyloburst, Focus Nutrition LLC, USA) şekerlemelere, çikolatalara ya da tatlandırıcılara (Xylo Sweet, Xlear inc., USA) ilave edilerek piyasada bulunmaktadır. Ksilitollü mendillerin kullanımı da araştırma konusu olmuş ve kullanımının çok küçük çocuklarda yeni çürüklerin oluşmasını önlemede etkili olduğu bulunmuştur (48).

Sorbitol

Sorbitol şeker yerine geçen bir tatlandırıcıdır. Yapılan çalışmalarda ksilitol ve sorbitolün erken mine çürüklerinde hemen hemen aynı oranda remineralizasyon etkisinin olduğu bulunmuştur. İsomalt, sorbitol içeren karyojenik olmayan ve birçok alanda şeker yerine geçen bir tatlandırıcı olup, demineralize olmuş solüsyonlarda anlamlı derecede diş mineral kaybını önlediği gözlenmiştir (49).

Proteinler

Oligopeptid İçerikli

Kendiliğinden 3-boyutlu fibriler iskelet oluşturabilen Beta-tabaka oluşturucu peptidler doku mühendisliğinde kullanılabilir gibi biyoaktif yüzey grupları aracılığıyla diş çürüklerinin tedavisinde ve önlenmesinde de kullanılabilir. Bu peptidler kavite oluşmamış erken lezyonlar için önerilen yeni bir seçenektir. Curodont (Credentis, Switzerland) ticari adı altında geliştirilen ürünün içerdiği patentli peptidin, yeni hidroksiapatit kristallerinin oluşması için bir matris oluşturduğu öne sürülmektedir (50,51).

Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konağın sağlığını olumlu yönde etkileyen, gıda maddelerinin içinde bulunan yaşayan mikroorganizmalardır (47). Probiyotik tedavisi ile yararlı bakteriler biyofilmi modifiye etmekte ve böylece patojenik bakterilerin etkilerinin azaltılmasında genel olarak güvenli ve etkili gibi görünmektedir. Özellikle Lactobacilli ve Bifidobacteria gibi bağırsak bakterilerinin, ağız boşluğundaki karyojenik Streptococcus ve Candida türlerinin üremesini önleyerek olumlu etkiler sağlamak amacıyla kullanılabilir (52). Şimdiye kadar birçok tür izole edilmiş ve üzerinde

çalışılmıştır. Üzerinde en çok çalışılan ve kullanılan bakteriler *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria*'dır (53-55).

Etki mekanizmalarının, patojenik mikroorganizmaların yapışma alanlarında onlara karşı rakip olmaları, bu patojenleri engellemeleri ve konağın bağışıklık sistemini modifiye edebilmeleriyle ilişkili olduğu sanılmaktadır. Probiyotik bakteriler aynı zamanda ağız florasını etkileyen organik asitler, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, bakteriosin gibi farklı antimikrobiyal maddeleri de üretebilir. Fakat bu bakterilerin ağız boşluğundaki aktiviteleri üzerine bilgiler yetersizdir (56). Probiyotik bakteriler organik asit, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, bakteriosin ve adezyon inhibitörleri gibi çeşitli antimikrobiyal maddeleri salgılayabilirler (57,58). Aynı zamanda ağız florasını etkileyen organik asitler, hidrojen peroksit, karbon peroksit, diasetil, bakteriosin ve adezyon inhibitörleri gibi farklı maddeleri ürettikleri için ortam pH'sı ve/veya oksidasyon-redüksiyon potansiyelini değiştirerek bakterilerin yaşaması için gerekli çevresel şartları etkileyebilecekleri ileri sürülmüştür (57,58).

Yapılan bir çalışmada yeni bir probiyotik suşu olarak *Weissella cibaria* bakterisinin en az bakteriosin kadar iyi ve yüksek miktarda hidrojen peroksit salgıladığı bulunmuştur (59).

Probiyotiklerin günlük süt ürünleri içine katılmasıyla şeker metabolizmasını etkileyerek asit üretimini düşürebilmektedir. Örnek olarak peynirin ağız ortamının pH'sını yükselterek diş yapısında çürümeyi önlediği ve remineralizasyonu desteklediği rapor edilmiştir (60,61). Süt ürünlerinde kullanılan 23 bakteri türü ile yapılan bir çalışmada *Streptococcus thermophilus* NCC1561 ve *Lactobacillus lactis* NCC2211 bakterilerinin hidroksiapatit yüzeyindeki biyofilme yapışabildikleri ve *S. Sobrinus*'un karyojenik türlerinin gelişimini önledikleri rapor edilmiştir (62).

Diğer bazı çalışmalarda *L. rhamnosus* ve *L. casei* bakterilerinin, iki önemli patojen olan *S. mutans* ve *S. sobrinus*'un gelişimini baskılayabildiği in vivo ve in vitro olarak gösterilmiştir (63,64). Petti ve arkadaşları *S. thermophilus* ve *L. bulgaricus* içeren yoğurdun *S. mutans* üzerinde bakterisit etki oluşturduğunu savunmuşlardır (65).

Çeşitli klinik çalışmalarda probiyotik içeren süt, yoğurt ve peynirin düzenli tüketiminin tükürükteki karyojenik bakteri

sayısında ve diş plağında azalmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (66-68).

Farklı çalışmalarda sakız veya pastillere katılan probiyotiklerin günlük kullanımlarının da tükürük içerisindeki *S. mutans* sayısını azalttığı gösterilmiştir (67,69).

Sonuç olarak yukarıda bahsedilen çalışmalarda araştırmacılar süt ve süt ürünleri, sakız veya tablet içerisine probiyotiklerin günlük tüketiminin tükürük içerisindeki *S. mutans* sayısını azalttığı ve diş çürüğünü azaltma konusunda probiyotik kullanımının fayda sağlayabileceği konusunda birleşmektedirler. Probiyotik yöntemlerle tedavi, zararsız bakterilerin patojenik bakteriler ile yer değiştirmesiyle çürüğü önlemeyi amaçlayan alternatif ve umut verici bir yöntemdir (70). Fakat probiyotiklerin ağız enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesindeki potansiyelinin açık bir şekilde ispatlanabilmesi için çok daha fazla klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar ağız içerisinde kullanımı en uygun probiyotiğin belirlenmesine yardımcı olacağı gibi aynı zamanda en uygun uygulanma türünün (peynir, süt, yoğurt gibi gıda ürünleri veya sakız ve pastil gibi ilave ürünler) belirlenmesine de izin verecektir (56).

Nanopartiküller

Başlangıç çürüklerinde remineralizasyonu sağlama amacıyla florid ya da kalsiyum ve fosfat iyonları salan nanodoldurucular (pH düştüğünde rezinin içinden iyon salınımı yaparlar) kullanılmıştır. Ancak bunların başlangıç çürük lezyonunun daha çok yüzeyinde etkili olduğu derinlere etki etmediği gösterilmiştir. Yüksek organizasyonlu biyomineralize yapı oluşturmak için, nanokristallerin yönlendirilmiş agregasyonu ya da organik iskelet oluşturacak yapı ile apatit nanopartiküllerin düzenlenmesi amaçlanmaktadır (71).

İn vitro çalışmalar olmasına karşın (71) klinik kanıtlar yetersizdir. İn vitro çalışmalarda; apatit nanopartikülleri, yapay beyaz mine lezyonlarının dışında lezyonun gelişimini geriye döndürmede etkili, derin kısımlarda ise daha az etkili olduğu görülmüştür. Nanokompozitler, hem mekanik avantajları hem de çürük inhibisyon kapasitesi olan kalsiyum, florid ve fosfat iyonları salmalarıyla ilgi çekicidir. Nanoapatit bazlı kaplamanın insan minesine çok

benzer bir yapı oluşturduğu fizyolojik şartlara yakın in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (71).

Tüm bu in vitro çalışmalara rağmen nanoteknolojik uygulamalar klinik uygulamalar için henüz kabul görmemiştir. Ayrıca çok ince bir nano kaplama yapılması saatler ya da günler alabilmektedir. Kolay uygulanabilir ve hızlı büyüme gösterecek mine benzeri biyoseramikler için araştırmalar gerekmektedir. Nanoteknolojik bazlı biyomimetik materyallerle mine defektlerinin tamiri umut verici olsa da mine benzeri bu materyallerin çürük ataklarına uğrayabileceği unutulmamalıdır. Bu yapay mine üzerinde çürüğün nasıl ilerleyeceği sorusu halen cevaplanamamıştır (71).

Dentin Adeziv Ajanlar

Sekonder çürüklerden korunmak amacıyla geliştirilmiş adeziv ajanlar da bulunmaktadır. Dört elementli amonyum dimetakrilat (QADM) ve gümüş nanopartikülleri (NAg) eklenen adeziv ajanlarda bağlanma direncinden ödün vermeden, biyofilm canlılığını azaltıldığı bildirilmiştir. İki ajanın birden kullanılması antimikrobiyal etkiyi önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir (72).

Gümüş nanopartikülleri (NAg) ve amorf kalsiyum fosfat (NACP) eklenmiş adezivin de bağlanma direncinin düşmeden biyofilm canlılığını ve asit oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (73).

Dimetilaminododesil metakrilat (DMADDM) ve gümüş nanopartikülleri (NAg) içeren adezivin uzun süren antibakteriyel etkiye ve daha güçlü yapışma direncine sahip olduğu gösterilmiştir (74).

Antimikrobiyal Ajanlar

Ozon

Ozon terapisi koruyucu uygulamalar arasında alternatif bir tedavi yöntemi olarak başlangıç pit ve fissür çürüklerinde kullanılmaktadır (75). Ozon, hücre duvarlarındaki doymamış yağ asitlerinin oksidatif bozunması ile mikroorganizmaları hızla öldüren bir gazdır (76, 77). Gaz halinde ya da su ile seyreltilerek uygulanabilmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda iki yöntem ile karyojenik bakteri miktarında etkili bir azalma gözlemlenmiştir (78,79).

Araştırmacılar ozonun zararsız, toksik etkisi olmayan, güvenli ve oksijen molekülüne ayrışma özelliği olan bir dezenfektan olarak görev yaptığını ileri sürmüşlerdir (80,81). Ozon moleküler instabilitesi nedeniyle tedavi yerinde oluşturulması gerekir. Ozon yüksek oksidasyon potansiyeline sahiptir. Bu nedenle ozon bakteri hücre zarı ile temasa geçtiğinde lezyon içerisindeki bakteriler yok olur. Bu oksidasyon sırasında lezyonu koruyan glikoproteinler, glikolipidler ve diğer aminoasitler de etkilenmektedirler. Dentin kanalları açılır ve rekolonizasyon gerçekleşmeden remineralizasyon süreci başlayabilmektedir. Ayrıca, ozon pirüvik asidi asetat ve CO₂'e parçalayarak pH seviyesini artırır ve remineralizasyonu mümkün kılar (80,82).

Son yıllarda yapılan bir araştırma sonucu ozonun yalnız başına yaptığı etki ile remineralizasyon ajanı ile birlikte kombine kullanımı başlangıç pit ve fissür çürüklerinin remineralizasyonunu sağlayabilmektedir ve aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (83).

Özellikle çürük profilaksisinde HealOzone (Kavo, Biberach, Almanya) bir devrim niteliğinde tanıtılmış ve diş hekimliği için özel olarak üretilmiş ilk ozon jeneratörü olarak literatürde pek çok çalışmada kullanılmıştır ancak günümüzde piyasadan kaldırılmış ve şu an pek çok jeneratör (Prozone WH, Almanya, Ozonytron OZ, Almanya) bu amaçla piyasaya sürülmüştür.

Setilpiridinyum Klorid, Klorheksidin ve Esansiyel Yağlar

Klorheksidin glukonat, esansiyel yağ asiti içeren ya da metal salisilat içeren ağız gargaralarının plağa ve gingivite karşı etkili ajanlar olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Setilpiridinyum klorid ise inaktif ağız gargaralarıyla karşılaştırıldığında sınırlı bir klinik yarar sağlamıştır. Klorheksidin, esansiyel yağlar ve setilpiridinyum klorid güvenli bulunmuştur (84).

Cortelli ve arkadaşları esansiyel yağ içeren kalay klorid ve sodyum floridli bir ağız gargarasıyla %0,05'lik setilpiridinyum klorid ve floridli bir ağız gargarasını karşılaştırmışlardır. Sonuçta setilpiridinyum kloridin kontrol grubuna göre plak indeksinde ve gingival indekste bir farklılık yaratmadığı görülmüştür. Araştırmacılar, esansiyel yağ içeren gargarayı 6 ay gibi uzun süreli kullanımlar için, setilpiridinyum kloridi

ise %0,05'ten fazla konsantrasyonlarda önermektedirler (85).

Klorheksidin sprey ve vernik formları da bulunmaktadır bu da küçük çocuklarda ve engellilerde kullanımına kolaylık sağlamaktadır.

Seçici Hedefli Antimikrobiyal Ajanlar (STAMP= Selectively Targeted Antimicrobial Agents)

Ortak düşünce, ideal bir antimikrobiyal ajanın geleneksel antimikrobiyal ajanlardan daha ustaca bir yöntemle etki etmesi gerektiğidir. Bu düşünceyle, seçici hedefli antimikrobiyal peptitler (STAMP) üzerinde durulmaktadır. Bunlar; hedef patojene ulaştığında, seçili bakterileri öldüren non-spesifik peptitlerle kimyasal olarak bağlanmış hedefleme parçalarını içerir (86). Steriokimyasal değerlendirmelere göre, virulansa sahip bakteriyel proteine sıkıca bağlanırlar ve böylece fonksiyonlarını inaktive ederler (87).

Antibakteriyel ajanlar, biyofilmin dış tabakasına kısmi olarak bağlandığı için biyofilmin derinliklerindeki bakterileri yok etme etkileri kısıtlıdır. Buna karşın, çeşitli dalga boyunda ışınların özellikle antimikrobiyal ajanlar (oksijen radikalleri gibi) ile birlikte biyofilme penetrasyonu daha iyidir ve antibakteriyel olabilir (88).

Rezin İnfiltrasyon Tekniği

Başlangıç çürüklerinin tedavisi için özel uçlar, asitleme jeli (HCl) ve rezin içeren yeni bir sistem geliştirilmiştir (Icon, DMG, Hamburg, Germany). Kavite oluşmamış lezyonlarda kullanılan mikroinvaziv bir yöntemdir. Yöntem düşük vizkozitede ışınla sertleşen rezinin mine lezyonundaki porlara penetrasyonunu baz alır. Bu yolla karyojenik asitlerin yolu tıkanmış olur, sonuçta lezyonun ilerlemesi durur ya da azalır. Bu yöntem, bukkal yüzeylerdeki beyaz mine lezyonlarında estetik bir kamuflej da sağlayabilir (89).

Yapılan bir çalışmada; akışkan kompozitin marjinal boşlukları azalttığı gösterilmiştir ve bu nedenle uzun süreli iyi bir restorasyon olarak umut verici olduğu bildirilmiştir (90). Florozis ve hipoplazi lekelerinde de infiltrasyon tekniğinin umut verici ve minimal invaziv bir teknik olarak önerilebileceği belirtilmiştir (90).

Proksimal çürüklerde rezin infiltrasyonu yapılan bir çalışmada da; hastaların %6'sında aproksimal bölgeye yeterli infiltrasyon sağlanmadığı gösterilmiştir. Bu yöntemin klinisyenler ve hastalar tarafından rahatlıkla tolere edildiği gösterilmiştir (91) ve bir diğer çalışmada da rezin infiltrasyonun aproksimal çürüklerin ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (92).

Sonuç

Ağız ve diş sağlığı, genel sağlığın, yaşamsal fonksiyonların ve yaşam kalitesinin önemli bir parçasıdır. Ağız ve diş sağlığında uygulanacak koruyucu yaklaşımların erişimi kolay ve ekonomik olmalıdır ve idamesi için bireysel motivasyon sağlanmalıdır. Tedavi etmek yerine korumak genel bir kural olarak kabul edilmelidir. Diş çürüğü ve periodontal hastalıklar önlenmeli ve kontrol altında tutulmalıdır. Ağız ve diş sağlığı değerlendirilmesi, sistemik hastalıklar ve tedavileri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Koruyucu dişhekimliği; doğumdan önce anneye verilen eğitimden başlaması gereken önemli ve uzun bir süreç olarak algılanmalıdır. Erken çocukluk çağı çürüklerinin önlenmesinde aileye ve bakıcıya; diyet, ailenin ve dişleri sürmeye başladıktan sonra çocuğun ağız bakımının önemi hakkında bilgi verilmelidir. Mutans geçişinin önlenmesi için bebeğin kaşığı, biberonu ve emziği gibi araçlarının ebeveynleri ya da bakıcısı tarafından kontamine edilmemesi gereği anlatılmalıdır.

Bir çocuk ya da yetişkin kliniğe ulaştığında çürük riski ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, tedavi gereksinimlerine göre bir tedavi planı uygulanmalıdır. En yaygın kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış ajan olan flor, bireyin diyetindeki miktarına ve yaşına göre tablet olarak önerilebileceği gibi oral yoldan alınan flor düzeyi sağlıklı bir şekilde belirlenemiyorsa önerilmemelidir. Bu nedenle florun topikal etkisinin üzerinde durulmakta ve bu yönde birçok materyal sunulmaktadır. Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi, yüksek ve orta çürük riskli bireylerde en yararlı ve en kullanışlı yöntemin flor vernikleri, flor salan restoratif materyaller olduğunu bildirmiştir. Yine aynı topluluk bebeklerde 6. aydan itibaren 500 ppm florid içeren macunların kullanımını önermektedir.

CPP-ACP içeren ajanların da özellikle remineralizasyon sağladığı gösterilmiş olup beyaz nokta lezyonları olan hastalarda, her gün yatmadan önce ve kahvaltıdan sonra (sonrasında bir süre yiyecek tüketilmemesi şartıyla) 6 yaş altındaki çocuklara CPP-ACP, 6 yaş üstünlere ise CPP-ACP ile floridin bir arada bulunduğu jellerin kullanımının önerilmesi yarar sağlamaktadır.

Ağız hijyeni sağlanmasında antibakteriyel ajan olarak kullanılabilir en etkili gargara klorheksidin gargarasıdır ancak kısa süreli kullanımı önerilebilir. Bu nedenle etkinliği daha az olsa da flor gargaralarına göre etki spektrumu daha geniş olan setilpiridinyum klorid içerikli gargaraların kullanımı bir alternatif olabilir.

Sekonder çürükten korunmak için de çeşitli antibakteriyel ajan içeren materyallerin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu antibakteriyel ajanlar arasında; Dimetilaminododesil metakrilat (DMADDM) ile gümüş nanopartikülleri (NAg), kuaternar amonyum dimetakrilat ile gümüş nanopartikülleri (NAg) ve gümüş nanopartikülleri (NAg) ile amorf kalsiyum fosfat nanopartikülleri (NACP) bulunmaktadır.

Laktobasil gibi probiyotik içerikli ajanların kullanımı da alternatif bir yöntemdir. Unutulmamalıdır ki laktobasiller, başlamış olan çürüğün ilerlemesinde etkilidir bu nedenle bu ajanları kullanmadan önce ağız içerisindeki çürüklerin restore edilmesi gerekmektedir. Ksilitol ve CPP-ACP içeren sakızların etkinliği şüphelidir.

Sonuç olarak her geçen gün yenileri eklenen koruyucu ve remineralize edici ajanlar hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. De Abreu MH, Pordeus IA, Modena CM. Dental caries in schoolchildren from rural communities in Itauna (MG), Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16: 334-44.
2. Mann AB, Dickinson ME. Nanomechanics, chemistry, and structure at the enamel surface. *Monogr Oral Sci* 2006; 19: 105-31.
3. Azrak B, Callaway A, Knözinger S, Willershausen B. Reduction of the pH-values of whole saliva after the intake of apple juice containing beverages in children and adults. *Oral Health Prev Dent* 2003; 1: 229-36.
4. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999; 27: 31-40.
5. Curry JA, Tenuta LM. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Braz Oral Res* 2009; 1: 23-30.
6. Reynolds EC. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? *Aust Dent J* 2008; 53: 268-73.
7. Ercan E, Bağlan S, Çolak H. Diş Hekimliğinde topikal florür uygulama methodları. *Cumhuriyet Dental Journal* 2010; 13: 27-33.
8. Çubukçu Ç. Çocuklarda diş çürüğünden korunmada florid uygulamalarının yeri. *Güncel Pediatri* 2005; 4: 115-117.
9. Lopes Mde F, Braga Jde K, de Oliveira AE, Cavalcante PR, Ribeiro CC. Fluoride oral retention after professional topical application in children with caries activity: effect of the immediate water consumption. *J Dent Child* 2008; 75: 121-124.
10. Gaffar A, Afflitto J, Nabi N. Chemical agents for the control of plaque and plaque microflora. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 502-507.
11. Wiegand A, Magalhaes AC, Attin T. Is titanium tetrafluorid (TiF₄) effective to prevent carious and erosive lesions? A review of the literature. *Oral Health Prev Dent* 2010; 8: 159-64.
12. Lecompte EJ. Clinical application of topical fluoride products--risks, benefits, and recommendations. *J Dent Res* 1987; 66: 1066-1071.
13. Ogard B, Seppa L, Rolla G. Professional topical fluoride applications—clinical efficacy and mechanism of action. *Adv Dent Res* 1994; 8: 190-201.
14. Three-year report on caries prevention of using fluoride varnishes for caries risk children in a community with fluoridated water. Seppä L, Tuutti H, Luoma H. *Scand J Dent Res* 1982; 90: 89-94.
15. Tatevossian A. Fluoride in dental plaque and its effects. *J Dent Res* 1990; 69 Spec No: 645—52; discussion 682-3.
16. Zimmer S. Caries-preventive effects of fluoride products when used in conjunction with fluoride dentrifice. *Caries Res* 2001; 1: 18-21.
17. Corpron RE, Clark JW, Tsai A, More FG, Merrill DF, Kowalski CJ, Tice TR, Rowe CE. Intraoral effects of a fluoride-releasing device on acid –softened enamel. *J Am Dent Assoc* 1986; 113: 383-388.
18. Ten Cate JM. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand* 1999; 57: 325-329.
19. Horowitz HS. Review of topical applications: fluorides and fissure sealents. *J Can Dent Assoc* 1980; 46: 38-42.
20. Ripa LW. A critique of topical fluoride methods (dentrifices, mouthrinses, operator- and self- applied gels) in an era of decreased caries and increased fluorosis prevalence. *J Public Health Dent* 1991; 51: 23-41.
21. Reed AJ, Bibby BG. Preliminary report on the effect of topical applications of titanium tetrafluoride on dental caries. *J Dent Res* 1976; 55: 357-8.
22. Hals E, Tveit AB, Tötdal B, Isrenn R. Effect of NaF, TiF₄ and APF solutions on root surfaces in vitro with special reference to uptake of F. *Caries Res* 1981; 15: 468-76.
23. Skartveit L, Tveit AB, Klinge B, Totdal B, Selvig KA. In vivo uptake and retention of fluoride after a brief application period of TiF₄ to dentin. *Acta Odontol Scand* 1989; 47: 65-8.
24. Shrestha BM, Mundorff SA, Bibby BG. Enamel dissolution. I. Effects of various agents and titanium tetrafluoride. *J Dent Res* 1972; 51: 1561-6.
25. Wefel JS. Artificial lesion formation and fluoride uptake after TiF₄ applications. *Caries Res* 1982; 16: 26-33.
26. Wei SH, Soboroff DM, Wefel JS. Effects of titanium tetrafluoride on human enamel. *J Dent Res* 1976; 55: 426-31.
27. Büyükyılmaz T, Ogaard B, Rolla G. The resistance of titanium tetrafluoride –treated human enamel to strong hydrochloric acid. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 473-7.
28. Wefel JS, Harless JD. The effect of topical fluoride agents on fluoride uptake and surface morphology. *J Dent Res* 1981; 60: 1842-8.
29. Chu CH, Lo EC. Promoting caries arrest in children with silver diamine fluoride: a review. *Oral Health Prev Dent* 2008; 6: 315-321.
30. Bonow ML, Azevedo MS, Goettems ML, Rodrigues CR. Efficacy of 1.23% APF gel applications on incipient carious

- lesions: a double-blind randomized clinical trial. *Braz Oral Res* 2013; 27: 279-85.
31. Rollings S, Greene L, Borrie F, Lamont T. Small trial finds beneficial effect for MI Paste in preventing white spot lesions during orthodontic treatment. *Evid Based Dent*. 2012; 13: 117-8.
 32. Somasundaram P, Vimala N, Gauri ML. Protective potential of casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate containing paste on enamel surfaces. *J Conserv Dent*. 2013; 16: 152–156.
 33. Martínez-Pabón MC1, Duque-Agudelo L, Díaz-Gil JD, Isaza-Guzmán DM, Tobón-Arroyave SI. Comparison of the effect of two sugar-substituted chewing gums on different caries- and gingivitis-related variables: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2013; 19: 1-10.
 34. Mazzaoui SA, Burrow MF, Tyas MJ, Dashper SG, Eakins D, Reynolds EC. Incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass-ionomer Cement. *J Dent Res* 2003; 82: 914-8.
 35. Al Zraikat H, Palamara JE, Messer HH, Burrow MF, Reynolds EC. The incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass ionomer cement. *Dent Mater* 2011; 27: 235-43.
 36. Silva KG, Pedrini D, Delbem AC, Ferreira L, Cannon M. In situ evaluation of the remineralizing capacity of pit and fissure sealants containing amorphous calcium phosphate and/or fluoride. *Acta Odontol Scand* 2010; 68: 11-8.
 37. Dunn WJ. Shear bond strength of an amorphous calcium phosphate-containing orthodontic resin cement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131: 243–247
 38. Burwell AK, Muscle D. Sustained calcium ion and pH release from calcium phosphate-containing dentifrices. Paper presented at: IADR/AADR/CADR 87th General Session and Exhibition; April 3, 2009; Miami, FL.
 39. Rao A, Malhotra N. The Role of Remineralizing Agents in Dentistry: a review. *Compend Contin Educ Dent* 2011; 32: 26-33.
 40. Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *J Dent Res*. 1997 Sep;76(9):1587-95.
 41. Karlinsey R.L., Pfarrer A.M. Fluorid Plus Functionalized β -TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res* 2012; 24: 48-52.
 42. Karlinsey RL, Mackey AC. Solid-state preparation and dental application of an organically-modified calcium phosphate. *J Mater Sci* 2009; 44: 346-349.
 43. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Surfactant-modified beta-TCP: structure, properties, and in vitro remineralization of subsurface enamel lesions. *J Mater Sci Mater Med* 2010; 21: 2009-20.
 44. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Enhancing remineralization of subsurface enamel lesions with functionalized β -TCP. In *Biomaterials Development and Applications*, Editors: H. Bourg and A. Lisle, New York: Nova Science Publishers, p 353-374, 2010.
 45. Karlinsey RL, Mackey AC, Schwandt CS, Walker TJ. SEM evaluation of demineralized dentin treated with professional-strength NaF topical pastes. *Am J Dent* 2011; 24: 357-62.
 46. Fontana M, González-Cabezas C. Are we ready for definitive clinical guidelines on xylitol/polyol use? *Adv Dent Res* 2012; 24: 123-8.
 47. Ashwell M. Concept of functional foods 2002. ILSI; (International Life Sciences Institute) Europe: B-1200 Brussels, Belgium ISBN 1-57881-145-7.
 48. Milgrom P, Eva M, Soderling EM, Nelson S, Chi DL, Nakai Y. Clinical evidence for polyol efficacy. *Adv Dent Res* 2012; 24: 112-6.
 49. 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.
 50. Kirkham J, Firth A, Vernals D, Boden N, Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Aggeli A. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *J Dent Res* 2007; 86: 426-30.
 51. 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.
 52. Cannon Mark L. A Review of Probiotic Therapy in Preventive Dental Practice. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2011; 3: 63-67
 53. Lee Y-K, Salminen S. The coming of age of probiotics. *Trends Food Sci Technol* 1995; 6: 241–245.
 54. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1682S-7S; discussion 1688S-90S.
 55. Van Loo J, Jonkers N. Evaluation in human volunteers of the potential anticarcinogenic activities of novel nutritional concepts: prebiotics, probiotics and synbiotics (the SYNCAN project QLK1-1999-00346). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 87–93.
 56. Ali R, Cetin, S, Karabekiroglu, N, Unlu. Probiyotikler ve ağız sağlığına etkileri. *Süleyman Demirel Üniv Diş Hek Fak Derg* 2011; 3: 19-29.
 57. Silva M, Jacobus NV, Deneke C, Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human Lactobacillus strain. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1231–1233.
 58. Ouwehand AC. Antimicrobial components from LAB. In: Salminen S, Wright A, eds. Lactic acid bacteria. New York: Marcel Dekker Inc. p: 139–159, 1998.
 59. Kang MS, Na HS, Oh LS. Coaggregation ability of Weissella cibaria isolates with Fusobacterium nucleatum and their adhesiveness to epithelial cells. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 253: 323-9.
 60. Gedalia I, Ionat-Bendat D, Ben-Mosheh S, Shapira L. Tooth enamel softening with a cola type drink and rehardening with hard cheese or stimulated saliva in situ. *J Oral Rehabil* 1991; 18: 501-6.
 61. Jensen ME, Wefel JS. Effects of processed cheese on human plaque pH and demineralization and remineralization. *Am J Dent* 1990; 3: 217-23.
 62. Comelli EM, Guggenheim B, Stingle F, Neeser JR. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *Eur J Oral Sci* 2002; 110: 218-224.
 63. Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T, Korpela R, Meurman JH. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001; 35: 412-420.
 64. Meurman JH, Anttila H, Korhonen A, Salminen S. Effect of Lactobacillus rhamnosus strain GG (ATCC 53103) on the growth of Streptococcus sobrinus in vitro. *Eur J Oral Sci* 1995; 103: 253-258.
 65. Petti S, Tarsitani G, Simonetti D'Arca A. Antibacterial activity of yoghurt against viridians streptococci in vitro. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 985-990.
 66. Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Suomalainen T, Poussa T, Ahlström A, Meurman JH, Korpela R. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Arch Oral Biol* 2002; 47: 799-804.
 67. Caglar E, Kavaloglu SC, Kuscu OO, Sandalli N, Holgerson PL, Twetman S. Effect of chewing gums containing xylitol or probiotic bacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli. *Clin Oral Investig* 2007; 11: 425-9.
 68. Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki Y, Ishida K, Darmawan S, Hamada T, Hara K, Matsumoto A, Takemoto T, Aimi R. Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol* 2004; 95: 219-23.
 69. Caglar E, Cildir SK, Ergeneli S, Sandalli N, Twetman S. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium Lactobacillus reuteri ATCC 55730 by straws or tablets. *Acta Odontol Scand* 2006; 64: 314-8.
 70. Caglar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis* 2005; 11: 131-7.

71. Hannig M, Hannig C. Nanotechnology and Its Role in Caries Therapy. *Adv Dent Res* 2012; 24: 53-57.
72. Zhang K, Melo MA, Cheng L, Weir MD, Bai Y, Xu HH. Effect of quaternary ammonium and silver nanoparticle-containing adhesives on dentin bond strength and dental plaque microcosm biofilms. *Dent Mater* 2012; 28: 842-52.
73. Melo MA, Cheng L, Zhang K, Weir MD, Rodrigues LK, Xu HH. Novel dental adhesives containing nanoparticles of silver and amorphous calcium phosphate. *Dent Mater* 2013; 29: 199-210.
74. Zhang K, Cheng L, Wu EJ, Weir MD, Bai Y, Xu HH. Effect of water-ageing on dentine bond strength and anti-biofilm activity of bonding agent containing new monomer dimethylaminododecyl methacrylate. *J Dent* 2013; 41: 504-13.
75. Baysan A, Lynch E. Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. *Am J Dent* 2004; 17: 56-60.
76. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9: 75-84
77. Dähnhardt JE, Jaeggi T, Lussi A. Treating open carious lesions in anxious children with ozone. A prospective controlled clinical study. *Am J Dent* 2006; 19: 267-70.
78. Nagayoshi M, Kitamura C, Fukuizumi T, Nishihara T, Terashita M. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *J Endod* 2004; 30: 778-81.
79. Oizumi M, Suzuki T, Uchida M, Furuya J, Okamoto Y. In vitro testing of a denture cleaning method using ozone. *J Med Dent Sci* 1998; 45: 135-9.
80. Baysan A, Beighton D. Assessment of the ozone-mediated killing of bacteria in infected dentine associated with noncavitated occlusal carious lesions. *Caries Res* 2007; 41: 337-41.
81. Velano HE, do Nascimento LC, de Barros LM, Panzeri H. In vitro assessment of antibacterial activity of ozonized water against *Staphylococcus aureus*. *Pesqui Odontol Bras* 2001; 15: 18-22.
82. Baysan A, Whiley RA, Lynch E. Antimicrobial effect of a novel ozone-generating device on micro-organisms associated with primary root carious lesions in vitro. *Caries Res* 2000; 34: 498-501.
83. Atabek D, Oztas N. Effectiveness of Ozone with or without the Additional Use of Remineralizing Solution on Non-Cavitated Fissure Carious Lesions in Permanent Molars. *Eur J Dent* 2011; 5: 393-399.
84. Osso D, Kanani N. Antiseptic mouth rinses: an update on comparative effectiveness, risks and recommendations. *J Dent Hyg* 2013; 87:10-8.
85. Cortelli SC, Cortelli JR, Wu MM, Simmons K, Charles CA. Comparative antiplaque and antigingivitis efficacy of a multipurpose essential oil-containing mouthrinse and acetylpyridinium chloride-containing mouthrinse: A 6-month randomized clinical trial. *Quintessence Int* 2012; 43: 82-94.
86. Eckert R, Sullivan R, Shi W. Targeted antimicrobial treatment to reestablish a healthy microbial flora for long-term protection. *Adv Dent Res* 2012; 24:94-97.
87. Horst JA, Pieper U, Sali A, Zhan L, Chopra G, Samudrala R, Featherstone JD. Strategic protein target analysis for developing drugs to stop dental caries. *Adv Dent Res* 2012; 24: 86-93.
88. Feuerstein O. Light therapy: complementary antibacterial treatment of oral biofilm. *Adv Dent Res* 2012; 24: 103-7.
89. Paris S, Meyer-Lueckel H. The potential for resin infiltration technique in dental practice. *Dent Update* 2012; 39 :623-6, 628.
90. Lo Giudice G, Cicciù M, Cervino G, Lizio A, Visco AM. Flowable resin and marginal gap on tooth third medial cavity involving enamel and radicular cementum: A SEM evaluation of two restoration techniques. *Indian J Dent Res* 2012; 23: 763-9.
91. Altarabulsi MB, Alkilzy M, Splieth CH. Clinical applicability of resin infiltration for proximal caries. *Quintessence Int* 2013; 44: 97-104.
92. Meyer-Lueckel H, Bitter K, Paris S. Randomized controlled clinical trial on proximal caries infiltration: three-year follow-up. *Caries Res* 2012; 46: 544-8.