

Biyomimetik Diş Hekimliği

Biomimetic Dentistry

Seda BAKTIR^a, Hacer BALKAYA^a, Sezer DEMİRBUĞA^a^aErciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi AD, Kayseri, Türkiye^aErciyes University, Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Ağız içinde remineralizasyon ve demineralizasyon süreçleri bir denge halindedir. Bu dengenin bozulması durumunda çürük lezyonları gelişecektir. Başlangıç çürük lezyonları, remineralizasyon yoluyla kavitasyon oluşmadan önlenir. Böylece çürüğün ilerlediği aşamalarda meydana gelebilecek zorlu tedavilere gerek kalmadan diş yapısının korunması sağlanmış olur. Diş çürüğünün önlenmesi kapsamında, florun uzun yıllara ve çok sayıda araştırmaya dayanan etkili rolüne karşılık, son zamanlarda bu konuda biyolojik uyumlulukları, remineralizasyon kapasiteleri ve doğal süreçleri taklit edebilme kabiliyetleri açısından mikro ve nano hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, biyoaktif cam gibi biyoaktif formülasyonların kullanımı önerilmektedir. Remineralizasyon üzerine yapılan son araştırmalar, tamamen demineralize kollajen lifler içinde apatit kristalleri oluşturma yeteneğine sahip biyomimetik remineralizasyon materyallerine dayanmaktadır. Nano yapı malzemeler, daha yüksek yüzey/hacim oranlarına sahip oldukları için mikro yapı malzemelere göre üstün özelliklere sahiptirler. Nano yapı malzemelere örnek olarak, kalsiyum florür nanopartikülleri, kalsiyum fosfat içerikli nanomateriyaller, nanobioaktif cam materyalleri, nanohidroksiapatit partikülleri verilebilir. Bu nanopartikül içerikli biyomimetik materyaller, diş hekimliğinde minimal invaziv tedavilerin ve doğal diş dokusunun korunmasının önemli bir parçası haline gelmektedir. Bu materyaller, doğal diş dokusuna en yakın sonuçları sağlamak için tasarlanmıştır ve diş restorasyonlarının uzun ömürlü olmasını sağlar.

Biyomimetik diş hekimliği, dişlerin doğal yapısını, işlevini ve estetiğini taklit etmeyi amaçlayan bir restoratif diş hekimliği disiplini. Doğal diş yapısını taklit etmeyi amaçlayan bu yaklaşım sayesinde, adeziv restoratif materyaller üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Sırasıyla diş dokusunda meydana gelen madde kaybına bağlı olarak teşhis konulan endikasyona göre biyomimetik özellik gösteren restoratif materyaller ve tedavi seçenekleri incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: Biyomimetik, Çürük, Minimal invaziv tedavi, Remineralizasyon

Giriş

Biyofizikçi/Biyomedikal mühendis Otto Schmitt tarafından 1950'lerde ortaya atılan "Biomimetic" kavramı, doğayı taklit etmek üzere yeni ürünlerin tasarlanması için multidisipliner mekanizmaların devreye sokularak biyolojik malzemelerin üretilmesini ve bu malzemelerin çalışma prensiplerini ifade etmek için kullanılmıştır.¹ Latince "bio" yaşam ve "mimetic" taklit etmek anlamına gelen iki kelimeden türetilen biyomimetik sözcüğü doğadan ilham alarak biyokimyasal süreci taklit etmek anlamında kullanılmaktadır.² Yenilikçi biyomimetik yaklaşımları, biyomineralizasyona alternatif olacak şekilde, organik protein moleküllerinin koordinasyonunda inorganik iyonların biriktirilmesi sonucu ortaya çıkarılan hiyerarşik yapıları hedefler.³ Bu bağlamda, nanoteknoloji kullanılarak nano ölçekte çok sayıda inovatif materyalin üretilmesi, biyomimetik malzemelerin ortaya çıkmasında önemli bir ilerleme kaydedilmesini sağlamıştır.⁴

Biyomimetik, çok disiplinli bir çalışma alanı olarak karşımızdadır ve günümüzde birçok alanda olduğu gibi diş hekimliğinde de yenilikçi kavram, materyal ve uygulamaların içine nüfuz etmiştir.⁵ Çağdaş diş hekimliği açısından bakıldığında geline nokta, hastalık ya da hasarlı dokuda remineralizasyonu teşvik eden biyoaktif materyaller ile minimal invaziv tedaviyi gerçekleştirmek şeklinde özetlenebilir.⁶

ABSTRACT

The processes of remineralization and demineralization in the oral cavity exist in a state of balance. When this balance is disrupted, carious lesions will develop. Initial carious lesions can be prevented through remineralization before cavitation occurs. This helps preserve the tooth structure without the need for challenging treatments that may arise in advanced stages of caries progression. In the context of caries prevention, in addition to the effective role of fluoride, which has been supported by many years of research, the use of bioactive formulations such as micro and nano hydroxyapatite, tricalcium phosphate, and bioactive glass is now being recommended for their biological compatibility, remineralization capacities, and ability to mimic natural processes. Recent studies on remineralization are based on biomimetic remineralization materials capable of forming apatite crystals within completely demineralized collagen fibers. Nanostructured materials possess superior properties compared to microstructured materials due to their higher surface-to-volume ratios. Examples of these nanostructured materials include calcium fluoride nanoparticles, calcium phosphate-containing nanomaterials, nanobioglass materials, and nanohydroxyapatite particles. These nanoparticle-containing biomimetic materials are becoming an essential part of minimally invasive treatments and the preservation of natural dental tissue in dentistry. They are designed to provide results that are closest to natural dental tissue and ensure the longevity of dental restorations. Biomimetic dentistry is a restorative dentistry discipline aimed at mimicking the natural structure, function, and aesthetics of teeth. Through this approach, which aims to replicate the natural tooth structure, research on adhesive restorative materials has been intensified. Consequently, restorative materials and treatment options exhibiting biomimetic properties will be examined based on the diagnosed indication related to the material loss occurring in dental tissue.

Keywords: Biomimetic, Caries, Minimal invasive treatment, Remineralization

Minenin Ultrakonservatif Tedavi Protokolleri

Mine dokusunun diğer mineralize dokuların aksine kendini yenileme özelliği yoktur ve korunması son derece önemlidir.⁷ Bu yüzden gelişimsel mine defektleri ve başlangıç mine çürükleri minimal girişimsel diş hekimliği uygulamaları kapsamında ultrakonservatif yaklaşımlarla tedavi edilmelidir.⁸ Demineralize mine defektlerinin remineralizasyonu, minimal invaziv diş hekimliği uygulamalarının hastalığın kontrol altına alındığı profilaksi aşamasında, topikal florür ve florür içermeyen ajanlar kullanılarak gerçekleştirilir.⁹

Demineralizasyon, ağız ortamının pH'nın düşmesiyle beraber diş dokusunda bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının dişten uzaklaşmasıdır.¹⁰ Karyojenik bakterilerden özellikle *Streptococcus mutans* (S.mutans) karbhidratları fermente etmesi sonucunda organik asitler açığa çıkmaktadır.¹¹ Oluşan asit, ortam pH'nı minenin kritik pH'ı olan 5.5 değerinin altına düşürdüğü zaman hidroksiapatit (HA) yapıda bulunan kalsiyum yüzeyden uzaklaşmaktadır.¹² Mineral kaybının erken aşaması gözle görülemez, klinikte fark edilen ilk aşama beyaz nokta lezyonudur.¹³ Remineralizasyon ise, kalsiyum ve fosfat kaybı olan minede yeniden mineral birikimi yoluyla dişin restorasyonudur.¹⁴ Florür, dişteki kalsiyum iyonlarının demineralize mine yüzeyinde birikmesine yardımcı olur.¹⁵ Tükürük, kalsiyum ve fosfat iyonlarından doymun hale gelip pH yükseldiğinde remineralizasyon hızlanarak dişin

Gönderilme Tarihi/Received: 6 Mart, 2024

Kabul Tarihi/Accepted: 14 Ocak, 2025

Yayınlanma Tarihi/Published: 21 Nisan, 2025

Atıf Bilgisi/Cite this article as: Baktır S, Balkaya H, Demirbuğa S. Biyomimetik Diş Hekimliği.

Selcuk Dent J 2025;12(1): 149-156 [Doi: 10.15311/selcukdentj.1448008](https://doi.org/10.15311/selcukdentj.1448008)

Sorumlu yazar/Corresponding Author: Seda BAKTIR

E-mail: arkseda@gmail.comDoi: [10.15311/selcukdentj.1448008](https://doi.org/10.15311/selcukdentj.1448008)

orijinal HA yapısı tekrar oluşur.¹⁶ Ancak, yüksek asidik ortamda bu doğal remineralizasyon süreci gerçekleşmez.¹⁷ Doğal remineralizasyonun (biyomimetik remineralizasyon) sağlanması her zaman mümkün olmamakla birlikte çeşitli remineralizasyon ajanları veya restoratif materyallerin kullanımı bu süreci hızlandırıp, destekler.¹⁸ İdeal bir remineralizasyon ajanı; asidik pH'ta çalışabilmeli,¹⁹ kalsiyum ve fosfat iyonlarının kontrollü bir şekilde mine yüzeyinin altına difüzyonla taşınmasına yardımcı olarak tükürüğün remineralizasyon etkinliğini artırmalıdır.²⁰ Aynı zamanda diş taşı oluşumuna neden olmamalı ve ağız kuruluğu yaşayan hastalarda da faydalı olmalıdır.²¹

Bilinen en yaygın kullanılan remineralizasyon ajanlarından ilki florür iyonlarıdır.²² Florür iyonları, HA kristallerini stabilize ederek çürük önleyici etki gösterir.²³ Florür iyonlarının biyoyararlanımı dişlerde, tükürükte, diş plağı ve ağız mukozasında iyonik rezervlerin varlığına bağlıdır.²⁴ Florürün rezervlerini reşarj etmek remineralizasyon stratejilerinde önemlidir ve genellikle topikal florür ajanlarının uygulanmasıyla sağlanır.²⁵ Topikal uygulamalarda en çok kullanılan florürlü bileşikler sodyum florür, kalsiyum florür, asidüle fosfat florürdür.²⁶ Gümüş ve kalay metallerinin antibakteriyel özellikleri ile florün remineralizasyon etkisini birleştiren nano gümüş florür,²⁷ gümüş diamin florür,²⁸ ve kalay florür²⁹ içeren topikal preparatlar da geliştirilmiştir. Etkili bir remineralizasyon süreci için florür kullanımının yanı sıra hastanın karyojenik gıda tüketim sıklığının azaltılması, hastaya ağız hijyen eğitimi verilmesi ve hatta bazı durumlarda antimikrobiyal ajan kullanılması gerekmektedir. Piyasada florür iyonları çeşitli ürünlerde ve farklı formatlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerde çürük insidansının azalmasını ana nedenlerinden biri, florürlü diş macununun yaygın olarak kullanılmasıdır.³⁰ Kolay ve kapsamlı uygulama, düşük maliyet ve kültürel kabul, florürlü diş macununu genel sağlığın geliştirilmesi için ideal bir yöntem haline getirmiştir. Günde iki kez florürlü diş macunu kullanarak fırçalama, güçlü bir çürük önleyici strateji olarak önerilmiştir.³¹ Bir başka formu ise florürlü ağız gargaraları ve jellerdir. Yüzde 0,2 ve 0,05 konsantrasyonlu florürlü gargaralar günlük ve haftalık kullanıma uygundur. Çürük oluşumunu %26 oranında önlediği bildirilmiştir.³² Yüksek çürük riski olan bireyler için florür vernikler de kullanılan bir başka remineralizasyon ajanlarıdır.³³ Amerikan Diş Hekimleri Birliğine (ADA) göre florür verniğinin yüksek konsantrasyonda florür içermesi ve diş yüzeyinde uzun süre kalması nedeniyle topikal uygulamalarda oldukça etkili bir yoldur.³⁴ Çürük riski yüksek olan bireylerde yılda 2-4 kez florür vernik uygulanmasının önemi vurgulanmıştır.³⁵ Florür bazlı olmayan diğer remineralizasyon sistemleri kalsiyum fosfat sistemleri, polifosfat sistemleri ve doğal ürünlerdir.³⁶ Bu ürünlerin etki mekanizması, faz dönüşümü sırasında hidroksiapatit (HA) ve floropatit (FA) kristallerine dönüşen yüzey altı ve yüzeyel lezyonlar üzerinde kalsiyum ve fosfat iyonlarının çökmesi şeklindedir.³⁷ Son zamanlarda florürün remineralizasyon etkinliğini artırmayı sağlayacak birçok kalsiyum fosfat remineralizasyon teknolojileri geliştirilmiştir.³⁸ Trikalsiyum fosfat ve dikalsiyum fosfat dihidrat (TCP ve DCPD), amorf kalsiyum fosfat (ACP), kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) ve kalsiyum sodyum fosfosilikat-biyoaktif cam bu sistemlere örnektir. Özellikle CPP-ACP; çürük riski yüksek olan bireylerde profilaktik olarak, çeşitli nedenlerle dişlerde meydana gelen erozyonların önlenmesinde, ortodonti hastalarında beyaz nokta lezyonlarının tedavisinde ve dentin hassasiyetinin tedavisinde de kullanılmaktadır. Hem CPP-ACP hem de florür içeren versiyonu olan kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum florür fosfat (CPP-ACFP) içeren sakızlar, topikal kremler ve diş macunları gibi ağız bakım ürünlerinde kullanılmaktadır.³⁹ Bir diğer güncel materyal olan biyoaktif cam piyasada Novamin™ olarak bilinir. NovaMin™ teknolojisi, dişlerin kendi kendini onarma sürecine yardımcı olmak için ağız içinden kalsiyum ve fosfat iyonları saldırdığı iddia edilen kalsiyum sodyum fosfosilikat biyoaktif cama dayanmaktadır.⁴⁰ Novamin™ partikülleri tükürük ve su ile temas ettiğinde reaksiyona girer, diş yüzeyine bağlanarak hidroksikarbonat apatit yapısı oluşturur, remineralizasyona katkıda bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarını serbest bırakır.⁴¹ Remineralizasyon üzerine yapılan son araştırmalar, tamamen demineralize kollajen lifleri içinde apatit kristalleri oluşturma yeteneğine sahip biyomimetik remineralizasyon materyallerine dayanmaktadır.⁴² Nano yapılı malzemeler, daha yüksek yüzey/hacim oranlarına sahip oldukları için mikro yapılı malzemelere göre üstün özelliklere sahiptirler.⁴³ Nano yapılı malzemelere örnek olarak, kalsiyum florür nanopartikülleri, kalsiyum fosfat içerikli nanomateriyaller, nanobioaktif cam materyalleri, nanohidroksiapatit partikülleri verilebilir.⁴⁴ Nano hidroksiapatit (n-HA), morfoloji

bakımından minede bulunan HA kristallerine benzeyen biyoyumlu sentetik bir malzemedir.⁴⁵ n-HA, HA ile karşılaştırıldığında daha yüksek yüzey enerjisine, çözünürlüğe ve daha iyi biyolojik aktiviteye sahiptir.⁴⁶ n-HA'nın mineyi yenileyebilen biyomimetik bir materyal olduğu düşünülmektedir.⁴⁷ Sentetik n-HA formülasyonu, diş macunları, ağız gargaraları, jeller ve diğer ağız bakım ürünlerine uygulanarak dentin hassasiyetinin azaltılması ve mine remineralizasyonunda başarı ile uygulanabilmektedir.⁴⁸

Geleneksel florür kullanımına ek olarak kullanılan alternatif ajanlar, çürükleri durdurmaya ve remineralizasyona katkı sağlarlar.⁴⁹ Alternatif ajanlar kapsamında incelenecek olan diğer materyaller ksilitol, proantosiyanidinler, teobromin, kitosan, polidopamin ve arjinin bikarbonattır. Ksilitol, proantosiyanidinler, kitosan ve teobromin doğal ürünler kapsamında incelenebilecek remineralizasyon ürünlerine örnek verilebilir. Ksilitol, huş ve kayın ağacı gibi ksilan bakımından zengin sert ağaçlardan üretilen fermente olmayan bir şeker alkolüdür.⁵⁰

S. mutans'ın inaktivasyonuna ve plağın asit ve polisakkarit üretme kabiliyetinin inhibisyonuna neden olarak anti karyojenik etkiler gösterir, ayrıca tükürük akış miktarını ve tamponlama kapasitesini de artırır.⁵¹ Ksilitol sakız, şurup, pastil, sprey, gargara, jel, diş macunu, şekerleme ve vernik gibi çeşitli ürünlerde kullanılmaktadır.⁵² Proantosiyanidinler (PA), benzen-piran-fenolik asit moleküler çekirdeği içeren bir biyoflavonoiddir. Üzüm çekirdeği ekstresi (GSE), içerdigi konsantrasyon proantosiyanidin sayesinde diş çürüklerinin önlenmesine ve onarılmasına yardımcı olabilecek umut verici özelliklere sahip, kolayca bulunabilen, bitki bazlı, antioksidan özellikli bir takviyedir.⁵³ Kitosan, eklemcabaklıların kabuğunda doğal olarak bulunan kitinin N-deasetillenmiş türevidir.⁵⁴ Kitosan fonksiyonel grubu, apatit çekirdeklenmesini indükleyebildiği için biyoaktif bir materyal olarak kabul edilmektedir ve biyoaktif materyallerin belirli bir süre boyunca sürekli salınımını sağlar.⁵⁵ İçeriğinde bulunan yüksek nitrojen oranı kitosani biyomineralizasyon için kalsiyum ve fosfat gibi iyonları taşıyıcı potansiyel bir araç haline getirmektedir.⁵⁶ Kitosan yapısında bulunan aktif bölgeler sayesinde, remineralizasyonda gerekli iyonlar için bir rezervuar görevi gören çeşitli biyoaktif materyallerle kolayca birleştirilebilir.⁵⁷

Polidopamin, dopaminin oksidatif reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Nemli yüzeylere adezyon özelliği bulunmaktadır, mine ve dentinde aynı anda remineralizasyonu indüklediğini gösteren çalışma mevcuttur.⁵⁸ Arjinin bikarbonat, mineral yüzeyine yapışabilen kalsiyum karbonat parçacıklarına sahip bir amino asittir.⁵⁹

Yamashita ve ark.⁶⁰ florürün tek başına ve arginin ile kombinasyon halinde kullanımını karşılaştırdığında florür alımını önemli ölçüde arttırdığını ve arginin içeren diş macunu ile tedavi edilen lezyonların, geleneksel florürlü diş macunu ile tedavi edilenlere kıyasla daha üstün florür alımı ile sonuçlandığını göstermiştir. Remineralizasyon tedavisi, erken çürük lezyonları için invaziv olmayan modern bir yaklaşımdır. Bu durum, diş hekimleri için tedavi stratejilerinde önleme ve minimal invaziv müdahalelere odaklanan yeni bir paradigmaya geçişi mümkün kıldığından kritik önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada, HA bazlı ve florürle kısmen değiştirilmiş diş macunlarının, arginin içeren sodyum monoflorofosfatlı diş macunlarının ve enzimlerle ilişkilendirilmiş sodyum florür diş macunlarının, erken çürük lezyonlarını remineralize etme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiş, özellikle, enzimlerle ilişkilendirilmiş sodyum florür diş macunu, remineralizasyon potansiyeli açısından en iyi sonuçları göstermiştir.⁶¹ Badiee ve ark.⁶² yaptıkları başka bir çalışmada nanohidroksiapatit ve florür içeren diş macunlarının ortodonti hastalarında başlangıç çürük lezyonlarına olan etkisini incelemiş, nanohidroksiapatit içeren diş macunlarının florür içeren diğer diş macununa kıyasla daha iyi bir performans gösterdiğini bulmuşlardır. Silva ve ark.⁶³ ise, yaptıkları klinik bir çalışmada hastalar üzerinde ortodontik tedavi sırasında florür ve ksilitol vernikleri kullanıp etkililerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak kısa vadede her iki vernikte de remineralizasyonunun gerçekleştiği görülmüştür. Florür kullanımına bir başka uygun alternatif de ClinPro diş macunu içinde bulunan trikalsiyum fosfatıdır (TCP). Bu madde florür iyonlarının daha fazla nüfus etmesini sağlar. Özellikle %1.1 sodyum florür içeren ClinPro 5000 'in, %0.21 sodyum florür içeren ClinPro diş kreminde daha iyi etkiler sağladığı gösterilmiş, %0.21 sodyum florür içeren ClinPro diş kreminin, daha yüksek sodyum florür içeriği nedeniyle ClinPro 5000 'den daha etkili olduğu belirtilmiştir.⁶⁴ Remineralizasyon çalışmalarında kullanılan bir başka materyal ise kendi içinde organizasyon gösteren p11- 4 (SAP11-4) peptididir. Biyomimetik bir rol oynayan bu peptid, amelogenin diş minesinin oluşumunu desteklediği

gibi, erken aşamadaki derin çürük lezyonlarında yeni hidroksiapatit oluşumunu sağlayabilir.⁶⁵

Sonuç olarak, başlangıç mine lezyonlarının ilerleyip kaviteye dönüşmesini engellemek için günümüzde halen gelişimi devam etmekte olan birçok farklı sistemde remineralizasyon ajanları bulunmaktadır. Hastaya öncelikle oral hijyen eğitimi verilmeli, diyet düzenlemeleri yapılmalı, oral florayı düzenleyecek, tükürük etkinliğini artıracak topikal ajanlar önerilmeli ve hasta düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Eğer minede sınırlı kaviteye mevcut ise; ultrakonservatif preparasyon tekniklerinden yararlanarak mümkün olduğunca sağlıklı doku korunarak tedavi tamamlanmalıdır.

Restoratif Biyoaktif Materyaller

Biyoaktif materyallerin restoratif diş hekimliğine dahil edilme amacı; kalsiyum ve fosfat gibi minerallerin salınımı sağlayarak dokuda remineralizasyonu indüklemek, materyal-diş ara yüzünde oluşan hidroksiapatit tabakası sayesinde sızdırmazlık sağlayarak sekonder çürük oluşumunu engellemek, aynı zamanda materyalin antimikrobiyal özellik sergilemesini sağlamaktır. Biyoaktif restoratif materyallerin gelişimi cam iyonomer simanın piyasaya sürülmesinden, yeni jenerasyon restoratif materyallerin üretimine kadar uzanmaktadır. Dental materyaller üzerine yapılan son dönemlerdeki çalışmaların hedefi, başlangıç çürüklerin veya ilerlemiş lezyonların tedavi edilmesinin yanı sıra çevre dokunun iyileşmesini teşvik etmek için materyallerin “biyoaktif” niteliklerinin ve işlevlerinin geliştirilmesidir. Diş hekimliğinde biyoaktif restoratif materyaller 3 ana başlıkta incelenmektedir. Bunlar; cam iyonomer simanlar, biyoaktif camlar ve rezin içerikli biyoaktif restoratif materyaller (kompomer, kompozit rezinler, iyon salan kompozit rezinler) dir.

Cam iyonomer (CIS), silikat cam tozu ve sulu poliakrilik asit çözeltisi kullanan bir grup malzemenin genel adıdır. Cam iyonomer simanlar (CIS), diş yapısıyla aynı termal genleşme katsayısına sahip oldukları, mine ve dentine adezyon özellik gösterdikleri ve uzun süre boyunca florür saldıkları için biyomimetik malzemeler olarak kabul edilir.⁶⁶ Florür salımları sebebiyle bu materyaller özellikle yüksek çürük riskine sahip bireylerde tercih edilen koruyucu/önleyici restoratif materyal grubunu oluşturur. Geleneksel cam iyonomer simanlar (GCIS’lar) biyouyumluluk, dişle yakın termal genleşme katsayısı, diş yapılarına adezyon gibi önemli avantajlara sahiptir.⁶⁷ Tüm bu avantajlara rağmen düşük mekanik özellikleri nedeniyle daimi restoratif dolgu materyali olarak kullanılmamaktadır.⁶⁸ Zaman içerisinde içeriğinde bir takım modifikasyonlara uğramışlardır; yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar, cam karbomer simanlar, rezin modifiye cam iyonomer simanlar ve nanodoldurucu rezin modifiye cam iyonomer simanlar gelişim süresince piyasaya sunulan cam iyonomer siman çeşitlerindendir.⁶⁹ En temel amaç, geleneksel cam iyonomer simanların yetersiz mekanik dayanım gücünü artırmaktır.⁷⁰

Bir başka biyoaktif restoratif materyal grubu giomerdir. Cam iyonomer simanların sahip oldukları avantajları rezin materyallere kazandırmak için geliştirilen ve cam iyonomerlerin yeni bir versiyonu olan, içeriğinde önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer partikülleri (pre-reacted glass ionomers-PRG) bulunan materyallerdir.⁷¹ PRG partiküllerinin kullanılmasıyla önceden reaksiyona girmiş hidrojel içerisindeki iyon değişimi nedeniyle hızlı florür iyonu salımı gerçekleşir. Bu durum giomeri florür iyonu salımı yapan rezin içerikli restoratif materyallerden farklı kılar. Giomerlerin en önemli özelliklerinin florür iyonu salımı, reşarj olabilme kabiliyetleri ve bu sayede sekonder çürüklerin önlenmesi olduğu çalışmalarda belirtilmiştir.^{72,73}

Biyomateriyallerin biyoseramikler sınıfından olan biyoaktif camlar uzun yıllardır medikal olarak özellikle doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında kullanılmaktadır. Biyoaktif cam insan vücudunda doğal olarak bulunan sodyum, kalsiyum, fosfor, silika (kalsiyum sodyum fosfosilikat) içerir ve hidroksil karbonat apatit oluşturmada biyoaktif yeteneğe sahiptir.⁷⁴

Biyoaktif camların osteokondüktif olmaları ve apatit tabakası oluşturarak kemik dokuya kimyasal bağlanabilme özelliği nedeniyle mine ve dentin yüzeylerinde mineralizasyon ajanı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Biyoaktif camlar tek başına kullanılabildiği gibi, restoratif materyallere dahil edilerek de kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.^{75,76} Özetleyecek olursak; biyoaktif camların diş hekimliğinde, minedeki beyaz nokta lezyonlarının

remineralizasyonunun yanı sıra, dentin remineralizasyonunda da kullanımı önerilmektedir.

Ayrıca biyoaktif camlar (BAG ‘lar) air abrazyonda alüminyum oksit tozu yerine aşındırıcı olarak, dental implantların yüzey işlemlerinde, maksillofasial cerrahide, kemik rejenerasyonunda, pulpa kapaklamasında, kök kanal tedavisinde, dentin aşırı duyarlılığında ve direk restoratif materyallerin içerisine ilave edilerek de (dental adeziv, cam iyonomer simanlar ve dental kompozitler gibi) kullanılabilmektedir.⁷⁷

Rezin içerikli biyoaktif restoratif materyaller incelendiğinde poliasit modifiye kompozit rezinler (kompomer) ve kompozit rezinler akla gelir. Üretiminden günümüze kadar geçen süre içerisinde kompozit rezinlerin geliştirilmesine yönelik tüm girişimlerde aslında estetik özelliğin ve aşınma direncinin artırılmasının yanı sıra polimerizasyon bütülmesinin azaltılması hedeflenmiştir. Kompozit rezinlerin birçok avantajı bulunmasına rağmen klinikte bizi zorlayan en büyük dezavantajı polimerizasyon bütülmesine bağlı sekonder çürük oluşumudur.⁷⁸ Geçmişten günümüze bu problemi çözmek için materyalin mekanik direncini bozmaksızın, kompozit rezinlere antimikrobiyal etki gösteren ve/veya remineralizasyona yardımcı içeriklerin eklenmesi denenmiş ve bu yolla biyoaktif nitelik kazandırılmaya çalışılmıştır.

Bu bağlamda, teknolojiye gelişmelerle birlikte smart kompozitler adı altında kendini onarabilen kompozit rezinler, ACP (Amorf Kalsiyum Fosfat) bazlı olanlar ve antimikrobiyal niteliklere sahip kompozit rezinler üretilmiştir. ACP bazlı kompozit rezinler oral kavitede kalsiyum ve fosfat salarak apatit oluşumunu tetikler fakat polimerizasyon bütülmesinin fazla olması ve mekanik özelliklerinin yetersiz olduğundan dolayı halen geliştirilmesi gereken materyallerdir.⁷⁹ Kompozit rezinlere ayrıca nanodüzeyde gümüş, biyoaktif cam ve klorheksidin katkılanması yapıldığı çalışmalar mevcuttur.^{80,81}

Gümüş ve klorheksidin nanopartiküllerin eklenmesinin biyofilm oluşumunu azaltmada önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir.⁸²

İyon salabilen kompozit rezinler incelendiğinde Activa (Pulpdent Corp., MA, ABD) Cention N (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn) ve Surefil One (Dentsply Sirona, Versailles, Fransa) sıralanabilir. Bu kompozitler içerinde biyoaktif sınıfa girebilen sadece Cention N ‘dir. Bir *in vitro* çalışma, Cention N ‘nin yüzeyinde apatit oluşturabildiğini ve böylece bir dental adeziv uygulanmadan kullanıldığında alttaki dentini remineralize edebildiğini bildirmiştir.⁸³ Cention N ve Surefil One materyallerinin karşılaştırılmalı bir çalışmasında her iki malzemenin de, geliştirilmiş flor salınım kapasitesine sahip oldukları, bu sayede *in vitro* olarak iyi bir remineralizasyon potansiyeli gösterdikleri; bu sonuçlar neticesinde *in vivo* olarak tekrar eden çürük lezyonlarının önlenmesine yardımcı olabildikleri tespit edilmiştir.⁸⁴ *Streptococcus mutans* üzerine Activa ve bir cam iyonomer simanın antibakteriyel aktivitesinin değerlendirildiği bir *in vitro* çalışmada, cam iyonomer simanlarla karşılaştırıldığında belirgin bioaktivitesi ve daha iyi estetik ve mekanik özellikleri göz önüne alındığında, Activa’nın daha yüksek klinik performans sağlayabileceği ve dolayısıyla genel olarak daha geçerli bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.⁸⁵

Demineralize Dentinin Biyomimetik Remineralizasyonu

Mine dokusunda kavite oluşturmayaacak düzeyde kısmi mineral kaybı sonucu gelişen beyaz nokta lezyonları ve diş eti çekilmesini takiben kök yüzeyini kaplayan sement dokusunun aşınması sonucu ortaya çıkan dentin ekpozuna bağlı gözlemlenen dentin hassasiyeti, dental demineralizasyonun ilk belirtileri arasında yer almaktadır.⁸⁶ Dentin hassasiyeti tedavisinde kullanılan mevcut ürünler genel olarak (i) dişin merkezinde (pulp) bulunan sinirleri duyarısızlaştırma veya (ii) diş yüzeyinde katı (genellikle sentetik) kökelti oluşturarak sinirlerin dış ortamla bağlantısını kesmek ve bu sayede ağrı oluşumunu azaltmak üzere kategorize edilmiştir. Etki mekanizmaları açısından incelendiğinde, birinci grupta etken maddelerini sinirlerin uyarılabilirliğini azaltıcı potasyum tuzlarının (KNO₃) veya glutaraldehit gibi toksik etkilere sahip çapraz bağlayıcıların oluşturduğu; ağrı yatıştırıcı olarak da bilinen ürünler yer almaktadır.⁸⁷ Fakat bu tedavi yönteminde hassasiyet sonucu meydana gelen ağrılar hızlı bir şekilde anlık ortadan kalkmasına rağmen sinirlerin dış ortamla ilişkisi tamamen kesilmediği için kısa bir süre içerisinde ağrılar yeniden meydana gelir. İkinci kategoride dentin kanallarının ağız boşluğu ile bağlantısını kesmeyi amaçlayan sentetik mineral içerikli (oksalatlar, stronsiyum tuzları, biocamlar, arginin vb.) tedavi ürünleri bulunmaktadır.⁸⁸

Bu ürünler genel olarak dentin kanallarının girişini, içerdikleri sentetik mineral kristalleri ile fiziksel olarak bloke ederek birinci grupta bulunan ürünlere kıyasla yavaş, fakat daha uzun süreli bir etki göstermektedir.⁸⁹ İçerdikleri sentetik yapıdaki materyallerin doğal dentin dokusuyla uyumsuzluğundan kaynaklı bu ürünler de ağız dokularına başarılı şekilde entegre olamamaktadırlar. Diş dokularına benzer kimyasal ve fiziksel özellikte, doku yapısını ve fonksiyonunu yeniden oluşturabilecek mevcut ürünlere alternatif malzeme ve yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu noktada, moleküler biyomimetik yaklaşımlar ile yürütülen çalışmalar mineralini kaybetmiş dental dokuların remineralizasyonu açısından oldukça umut vericidir.⁹⁰ Bu çalışmalarda kullanılan materyaller genellikle nanodüzye kullanılmaktadır.⁹¹

Bu güncel materyallere örnek olarak mezogözenekli silika nanopartikülleri (MSN), nanohidroksiapatit kristalleri, nanobiyocam, kalsiyum ve çinko içerikli nanopartiküller örnek verilebilir.⁹² Son çeyrek yüzyılda yapılan çalışmalar sonucunda hemen her diş dokusundan mineral oluşumunda görev alan proteinler izole edilmiş ve bu proteinlerin mineral oluşumundaki temel görevleri ortaya çıkarılmıştır.⁹³ Özellikle mine dokusunun sentezinden sorumlu olan amelogenin proteini üzerine çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Chu ve ark.⁹⁴ amelogenin bazlı bir peptidin başlangıç mine çürük lezyonları üzerindeki remineralizasyon etkinliğini *in vitro* olarak değerlendirmişler, peptit varlığında bant benzeri apatit kristallerinin hizalanmış demetlerinin oluştuğunu ve peptitin bir kalsiyum iyon taşıyıcısı olarak görev yapabileceği ve aynı zamanda düzenli kristal dizilerinin oluşmasına rehberlik edecek düzenleyici bir faktör olabileceği sonucuna varmışlardır. Peptit, minenin mekanik özelliklerini geri kazandırmak için düzenli mineral kristalleri oluşturma potansiyeline sahiptir.⁹⁵ Hayvan modeli deneyleri de dahil olmak üzere, erken mine çürüklerinin remineralizasyonunu destekleme işlevini doğrulamak için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır. Amelogenin ve benzer işlevlere sahip diğer ekstraselüler matriks proteinleri, (enamelin, tuftelin, dentin sialoprotein, sement bağlanma proteini vb.) mineral kaybına bağlı gelişen ağız ve diş hastalıklarının tedavisinde etkili ajanlar olarak yer almaktadır.⁹⁶ Bahsedilen ekstraselüler matriks proteinlerin aktif bölgelerinden türetilen peptitlerin mineral oluşumunu kontrol etme konusunda, proteinlere karşı dayanıklılık ve de ulaşılabilirlik açısından güçlü bir alternatif olduğu söylenebilir.⁹⁷ Amelogenin proteininden türetilmiş peptitler (amelogenin- derived peptides) olarak adlandırılmış bu peptit dizilerinin kalsiyum ve fosfat iyonları varlığındaki katalitik (sentezlediği mineralin yapısı, miktarı, mineral oluşturma hızı vb.) ve mineral yüzeyine bağlanma özellikleri detaylı olarak incelenmiştir.⁹⁸ Bu çalışmalar sonucu oluşturulan ve sonrasında peptit mühendisliği yaklaşımları ile karakterize edilen sADP5 isimli peptidin mineral sentez hızı, oluşan mineralin yapısı ve kimyasal özellikleri açısından amelogenin proteinine oldukça yakınlık gösterdiği ortaya konulmuştur.⁹⁹ Moleküler biyomimetik prensipleri kullanarak, geliştirilen proteinlerden türetilmiş mineral oluşturu peptitlerin doku yenilenmesi konusunda etkinliğini kanıtlamak amacıyla ekspoz olmuş insan dentini üzerinde, yapay tükürük ortamında Yücesoy ve ark.¹⁰⁰ tarafından mineralini kaybetmiş dentinin *in vitro* remineralizasyonu çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Remineralizasyon işleminin gerçekleştirilmesi için mineralini kaybetmiş dentin yüzeyi ilk olarak sADP5 peptiti ile muamele edilmiş, sonrasında kalsiyum ve fosfat içerikli yapay tükürük solüsyonu içerisinde bekletilmiştir. Peptit tedavisi sonucunda, mineralini kaybetmiş dentin yüzeyinde $2.1 \pm 0.4 \mu\text{m}$ kalınlığa ve tübül içerisinde yaklaşık olarak $10 \mu\text{m}$ penetrasyon derinliğine sahip, dentin ile benzer elementel içeriğinde bir mineral mikro- tabakası oluştuğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, moleküler biyomimetik ilkelerine dayanan biyomineralizasyon tekniklerindeki son ilerlemeleri keşfederek, dental dokulardaki demineralizasyon sorununa kalıcı bir çözüm bulunması amaçlanmaktadır.

İleri Madde Kayıplarında ve Koronal Yapının Şekillendirilmesinde Biyomimetik Yaklaşımlar

Günümüzde ileri madde kayıplarında neler yapılabileceği konusunda çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Kök kanal tedavili dişleri onarmak için kronlar, döküm onleyler, amalgam onleyler veya kompozitler kullanılabilir.¹⁰¹ Adeziv sistemlerin gelişime uğradığı son dönemlerde, kök kanal tedavili dişlerde, estetik direkt konservatif restorasyonların uygulanmasına olanak tanımıştır.¹⁰² Posterior bölge

yoğun çığneme kuvvetlerine maruz kaldığı için madde kaybı fazla olan vakalarda endikasyona bağlı olarak post ve fiber takviyeli kompozit materyaller kullanımı düşünülebilir.¹⁰³ Endodontik tedavili dişlerde geleneksel yaklaşım, endodontik tedavi sonrası post, kor ve krun uygulamasıdır. Post olarak döküm, metal ve fiber postlar kullanılmaktadır.

İndirekt onleyler gibi parsiyel restorasyonlar da bir diğer tedavi seçeneğidir, daha güçlü diş yapısını korurken zayıflamış tüberkülleri korumak için tam kronlara alternatif olarak önerilmiştir.¹⁰⁴ Adeziv diş hekimliğindeki önemli gelişmeler nedeniyle özellikle endodontik tedavi görmüş ve fazla madde kaybı olmayan dişlerin restorasyonu için güncellemeler yapılabilmektedir. Odak nokta kullanılacak postun türü değil, postun kendisinin yararı olmalıdır.¹⁰⁵ Endodontik tedavili dişlerde postların etkisi konusunda literatürde tutarlılık olmaması, daha biyomimetik alternatifler olan postsuz yaklaşımların yeni araştırmalarına yol açmıştır.¹⁰⁶ Endodontik tedavili dişlerin postsuz tedavisi için alternatif bir tedavi olan endokron uygulaması günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁰⁷ Endokron, postsuz uygulama ve kron gibi yaklaşımlar ancak optimal ve güvenilir adezyon uygulaması ile mümkündür.

Biyomimetik açıdan biyolojik, mekanik, adeziv, fonksiyonel ve estetik parametreler arasındaki dengenin sağlanması için diş yapısının korunması oldukça önemlidir.¹⁰⁸ Posterior bölgede yapılan restoratif tedavilerin en temel amaçlarından biri doğru anatomiyi oluşturarak oklüzal stabiliteyi elde etmek ve böylece nöromusküler dengeyi sağlamak, sağlıklı bir çığneme fonksiyonunu yerine getirmektir.¹⁰⁹ Dolayısı ile restorasyonun dişin orijinal şeklini taklit edebilmesi, yani biyomimetik bir restorasyon olması önemlidir.

Günümüzde posterior bölgede kompozit rezinler ile biyomimetik prensiplere uygun restorasyon yapabilmek mümkündür. Dişin sadece oklüzal yüzeyini içine alan bir kompozit restorasyonda biyomimetik yaklaşıma en uygun yerleştirme tekniği Stamp tekniğidir.¹¹⁰ Bu teknikte preparasyon öncesi dişin oklüzal yüzeyinin ölçüsü alınarak oklüzal matris (Stamp) elde edilir. Bu sebeple tekniğin uygulanabilmesi için çürüğün dişin oklüzal yüzey anatomisini yıkıma uğratmamış olması gerekir. Stamp tekniği ile dişin doğal oklüzal anatomisini tamamiyle taklit eden bir restorasyon ortaya çıkar.¹¹⁰

Günümüzde kişisel kontak referanslar gözetilmeksizin geleneksel matrislerin kullanımı ve kompozit restorasyonların polimerizasyon büzülmesi sonucu hacimce küçülmesi kontaklarda sorun yaratmaktadır.¹¹¹ Son zamanlarda modern bölümlü matris sistemlerin yaygınlaşması özellikle kompozit rezinlerde karşılaşılan kontak sorunlarının çözümüne büyük katkılar sunmuştur. Bu matris sistemlerinde bantların aproksimal diş anatomisine göre şekillendirilmiş olması ve matris tutucusu olarak kullanılan halkaların etkin separasyon yapması, restorasyonlarda doğal dişin fizyolojik özelliklerine sahip kontaklar elde edilmesini sağlar, böylelikle doğal diş yapısına uygun ara yüzeyler oluşturulur.¹¹² Elimizde oklüzal yüzeye ait bir matris bulunmadığında, tüberkül fossa ilişkisini doğala en yakın olarak oluşturan biyomimetik tekniğin pizza tekniği olduğu iddia edilmektedir.¹¹³ Biyomimetik özelliği dışında bu teknikte 1. Sınıf kavitede polimerizasyon büzülmesine bağlı olarak kavite duvarlarında oluşan yüksek stresin düştüğü ve 5 olan C faktörünün 1'e inerek ilave bir kazanım oluştuğu iddia edilmektedir.¹¹⁴

Sonuç

Diş hekimliğinde biyomimetik uygulamalar, remineralizasyon ve rejenerasyon tedavilerinden, biyoaktif ve biyomimetik dental materyallere kadar uzanmaktadır. Modern adeziv sistemler ve rezin esaslı restoratif materyallerdeki gelişmeler sayesinde, nano ve mikro ölçekte biyomaterial-doku etkileşiminin anlaşılması, restoratif materyallerin özelliklerinin (renk, morfoloji ve dayanıklılık gibi) doğal dişleri taklit edecek şekilde daha da geliştirilmesine yol açmıştır. Diş hekimliğinde biyomimetik yaklaşımların ana prensibi dişin tüm yapılarının fonksiyonel, biyolojik, mekanik ve estetik özellikleri açısından korunması, iyileşmenin ve doğal tamirinin sağlanması ve doğal haline uygun şekilde restore edilmesidir. Doğal dişler için mine ve dentin dokularının farklı özelliklere sahip olması, buna karşın birbirleri arasında göstermiş oldukları mükemmel uyum ve bağlantı, bu dokuların tamir ve restorasyonunda dikkat edilmesi gereken faktörlerdir. Geleneksel yöntemlerle yapılan tedavilerde her olguda bu şartlar ideal olarak karşılanamayabilir. Bu nedenle restoratif diş hekimliğinde biyomateriallerin önemi gün geçtikçe artmaktadır.

Değerlendirme / Peer-Review

İki Dış Hakem / Çift Taraflı Körleme

Etik Beyan / Ethical statement

Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.

It is declared that during the preparation process of this study, scientific and ethical principles were followed and all the studies benefited are stated in the bibliography.

Benzerlik Taraması / Similarity scan

Yapıldı - ithenticate

Etik Bildirim / Ethical statement

dishekimligidergisi@selcuk.edu.tr

Telif Hakkı & Lisans / Copyright & License

Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.

Finansman / Grant Support

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir. | The authors declared that this study has received no financial support.

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. | The authors have no conflict of interest to declare.

Yazar Katkıları / Author Contributions

Çalışmanın Tasarlanması | Design of Study: SB (%25) HB (%35) SD(%40)
Veri Toplanması | Data Acquisition: SB (%40) HB (%35) SD (%25)
Makalenin Yazımı | Writing up: SB (%40) HB (%35) SD (%25)
Makale Gönderimi ve Revizyonu | Submission and Revision: SB (%40) HB (%35) SD (%25)

KAYNAKLAR

- Paryani M, Bhojwani P. R, Ikhar A, Reche A, & Paul P. Evolution of Biomimetic Approaches for Regenerative and Restorative Dentistry. *Cureus*. 2023; 15(1).
- Jelinek R. *Biomimetics: A molecular perspective*: Walter de Gruyter. (2013).
- Nie Z, Zhang Y, Tang R, & Wang X. Biomimetic mineralization: An emerging organism engineering strategy for biomedical applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2022; 232: 111815.
- Zan G, & Wu Q. Biomimetic and bioinspired synthesis of nanomaterials/nanostructures. *Advanced Materials*. 2016; 28(11): 2099-2147.
- Subramani K, & Ahmed W. (Eds.). *Nanobiomaterials in clinical dentistry*. William Andrew. (2012).
- Grohe B, & Mittler S. Advanced non-fluoride approaches to dental enamel remineralization: The next level in enamel repair management. *Biomaterials and Biosystems*. 2021; 4: 100029.
- Abou Neel E. A, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young A. M, & Mudera, V. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *International journal of nanomedicine*. 2016; 4743-4763.
- Lemos J. A, Palmer S. R, Zeng L, Wen Z. T, Kajfasz J. K, Freires I. A, & Brady L. J. The biology of *Streptococcus mutans*. *Microbiology spectrum*. 2019; 7(1): 1000-1128.
- West N. X, & Joiner A. Enamel mineral loss. *Journal of dentistry*. 2014; 42: S2-S11.
- Denis, M, Atlan A, Vennat E, Tirlot G, & Attal J. P. White defects on enamel: diagnosis and anatomopathology: two essential factors for proper treatment (part 1). *International orthodontics*. 2013; 11(2): 139-165.
- Daruch P. M, & Brizuela M. Remineralization of initial carious lesions. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. (2023).
- Gevkaliuk N. O & Nazarenko I. V. Morphological structure of enamel caries in the dynamic process of demineralization and remineralization. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2023; 14(3): 333-340.
- Baiju R. M & Thomas S. Nanotechnology for Oral Disease Prevention. In *Nanomaterials in Dental Medicine Singapore*. Springer Nature Singapore. 2023; pp. 51-73
- Enax J, Amaechi B. T, Farah R, Liu J. A, Schulze zur Wiesche E & Meyer F. (2023). Remineralization strategies for teeth with molar incisor hypomineralization (MIH): A literature review. *Dentistry Journal*. 2023; 11(3): 80.
- Singer L, Fouda A, & Bourauel C. Biomimetic approaches and materials in restorative and regenerative dentistry. *BMC Oral Health*. 2023; 23(1): 105.
- Malcangi G, Patano A, Morolla R, De Santis M, Piras F, Settanni V & Inchingolo A. M. Analysis of dental enamel remineralization: a systematic review of technique comparisons. *Bioengineering*. 2023; 10(4): 472.
- Gandolfi M. G, Taddei P, Zamparini F, Ottolenghi L, Polimeni A & Prati C. Dentine surface modification and remineralization induced by bioactive toothpastes. *International Journal of Dental Hygiene*. 2024; 22(3): 554-574.
- Malcangi G, Patano A, Morolla R, De Santis M, Piras F, Settanni V & Inchingolo A. M. Analysis of dental enamel remineralization: a systematic review of technique comparisons. *Bioengineering*. 2023; 10(4): 472.
- Xavier G. D, Thomas G, Jose S, Vivek V. J, Selvam K & Ramakrishnan, A. Comparative evaluation of remineralization potential of four different remineralization agents on human enamel: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*. 2024; 27(1): 29-35.
- Zhang O. L, Niu J. Y, Yin I. X, Yu O. Y, Mei M. L & Chu C. H. Bioactive materials for caries management: A literature review. *Dentistry Journal*. 2023; 11(3): 59.
- Lubojanski A, Piesiak-Panczyszyn D, Zakrzewski W, Dobrzynski W, Szymonowicz M, Rybak Z & Dobrzynski M. The safety of fluoride compounds and their effect on the human body—A narrative review. *Materials*. 2023; 16(3): 1242.
- Ubolsa-Ard P, Sanon K, Hiraishi N, Sayed M, Sakamaki Y, Yiu C. K. Y & Shimada Y. Influence of surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) filler eluate on collagen morphology, remineralization, and ultimate tensile strength of demineralized dentin. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2024; 150: 106295.
- Delikan E, Erturk-Avunduk A. T, Karatas O & Saçmacı Ş. Effect of topical fluoride applications on residual monomer release from resin-based restorative materials. *BMC Oral Health*. 2023; 23(1): 1.
- Hunwin K, Page G, Edgar M, Botana A, Armitage R, Bhogadia M & Grootveld M. Physicochemical properties, biological chemistry and mechanisms of action of caries-arresting diamine-silver (I) fluoride and silver (I)-fluoride solutions for clinical use: a critical review. *Frontiers in Oral Health*. 2024; 5.
- Bhat Y, Babaji P, Kamalaksharappa S. K, Chandrappa P. M & Ambareen Z. Silver Diamine Fluoride: A Literature Review. (2023).
- Ameen S. M. Natural Dentin Remineralizing Agents. *Natural Conservative Dentistry: An Alternative Approach to Solve Restorative Problems*. 2024; 59.
- Petersen P. E & Lennon M. A. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2004; 32(5): 319-321.
- König K. G. Role of fluoride toothpastes in a caries-preventive strategy. *Caries Research*. 1993; 27: 23-23.
- Villa O, Ramberg P, Fukui H, Emilson C. G, Papanikolaou G, Heijl L & Birkhed D. Interaction between chlorhexidine and fluoride in a mouthrinse solution—a 4-day and 6-week randomized clinical pilot study. *Clinical oral investigations*. 2018; 22: 1439-1448.
- Baik A, Alamoudi N, El-Housseiny A & Altuwirqi A. Fluoride varnishes for preventing occlusal dental caries: A review. *Dentistry journal*. 2021; 9(6): 64.
- Weyant R. J, Tracy S. L, Anselmo T. T, Beltrán-Aguilar E. D, Donly K. J, Frese W. A & on Scientific A.D.A.C. Topical fluoride for caries prevention. *The Journal of the American Dental Association*. 2013; 144(11): 1279-1291.
- Bonetti D & Clarkson J. E. Fluoride varnish for caries prevention: efficacy and implementation. *Caries Research*. 2016; 50(Suppl. 1): 45-49.
- Kaur S, Bhola M, Bajaj N & Brar G. S. Neoteric Non-Fluoride Enamel Remineralization Systems: A Review. *Baba Farid University Dental Journal*. 2021; 11(1): 64-72.
- Zhang J, Mylonas P & Banerjee A. Mineralizing agents to manage early carious lesions. Part I: mode of action. *Dental Update*. 2023; 50(6): 490-497.
- Reynolds E. C. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? *Australian Dental Journal*. 2008; 53(3): 268-273.
- Divyapriya G. K, Yavagal P. C & Veeresh D. J. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate in dentistry: An update. *International Journal of Oral Health Sciences*. 2016; 6(1): 18-25.
- Hsu S. M, Alsafadi M, Vasconez C, Fares C, Craciun V, O'Neill E & Esquivel-Upshaw J. Qualitative analysis of remineralization capabilities of bioactive glass (NovaMin) and fluoride on hydroxyapatite (HA) discs: an in vitro study. *Materials*. 2021; 14(14): 3813.
- Khijmatgar S, Reddy U, John S, Badavannavar A. N, Souza T. D. Is there evidence for Novamin application in remineralization? A systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2021; 10(2): 87-92.
- Niu L. N, Zhang W, Pashley D. H, Breschi L, Mao J, Chen J. H & Tay F. R. Biomimetic remineralization of dentin. *Dental materials*. 2014; 30(1): 77-96.
- Ivanisenko Y, Darbandi A, Dasgupta S, Kruk R & Hahn H. Bulk Nanostructured Materials: Non-Mechanical Synthesis. *Advanced Engineering Materials*. 2010; 12(8): 666-676.
- Priya G. B, Archana P, Kumari V & Balaji S. Nanobiomaterials in Preventive AND Restorative Dentistry-A Review. *Journal of Coastal Life Medicine*. 2023; 11: 3037-3045.
- Bordea I. R, Candrea S, Alexescu G. T, Bran S, Băciut M, Băciut G & Todea D. A. Nano-hydroxyapatite use in dentistry: A systematic review. *Drug metabolism reviews*. 2020; 52(2): 319-332.
- Yousefi A. M, Oudadesse H, Akbarzadeh R, Wers E & Lucas-Girot A. Physical and biological characteristics of nanohydroxyapatite and bioactive glasses used for bone tissue engineering. *Nanotechnology Reviews*. 2014; 3(6): 527-552.
- Pupilli F, Ruffini A, Dapporto M, Tavoni M, Tampieri A & Sprio S. Design strategies and biomimetic approaches for calcium

45. Vano M, Derchi G, Barone A & Covani U. Effectiveness of nano-hydroxyapatite toothpaste in reducing dentin hypersensitivity: A double-blind randomized controlled trial. *Quintessence international*. 2014; 45(8).
46. Kalra D. D, Kalra R. D, Kini P. V & Prabhu C. A. Nonfluoride remineralization: An evidence-based review of contemporary technologies. *J Dent Allied Sci*. 2014; 3(1): 24-33.
47. Nagmode D. P, Gundap D. G, Abraham D. S. & Lokhande D. N. Novel remineralizing agents in tooth repair: A review. *Indian Journal of Clinical Research in Dentistry*. 2022; 3(1): 1-6.
48. Lin Y, Chen J, Zhou X & Li Y. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation by strategies targeting the metabolism of exopolysaccharides. *Critical Reviews in Microbiology*. 2021; 47(5): 667-677.
49. Ly K. A, Milgrom P & Rothen M. Xylitol, sweeteners, and dental caries. *Pediatric Dentistry*. 2006; 28(2): 154-163.
50. Banerjee P. Evaluation of Microleakage, Shear Bond Strength and Resin Tag Formation Following the Use of Natural Collagen Cross Linker, Grape Seed Extract on Primary Molars: An in Vitro Study (Master's thesis, Rajiv Gandhi University of Health Sciences (India)). (2020).
51. Hamed I, Özogul F & Regenstein J. M. Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review. *Trends in food science & technology*. 2016; 48: 40-50.
52. Liu X, Wu Y, Zhao X & Wang Z. Fabrication and applications of bioactive chitosan-based organic-inorganic hybrid materials: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2021; 267: 118179.
53. Salama A. Recent progress in preparation and applications of chitosan/calcium phosphate composite materials. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021; 178: 240-252.
54. Nimbeni S. B, Nimbeni B. S. & Divakar D. D. Role of chitosan in remineralization of enamel and dentin: A systematic review. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2021; 14(4): 562.
55. Ho C. C & Ding S. J. Structure, properties and applications of mussel-inspired polydopamine. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2014; 10(10): 3063-3084.
56. AlShehri A. M, Kamocki K, Viana Í. E. L, Scaramucci T, Hara A, Windsor L. J & Sochacki S. F. Effect of a modified adhesive system with encapsulated arginine and calcium carbonate on dentin permeability. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2023; 111(8): 1546-1556.
57. Yamashita J. M, Torres N. M, Moura-Grec P. G, Marsicano J. A, Sales-Peres A & Sales-Peres S. H. D. C. Role of arginine and fluoride in the prevention of eroded enamel: an in vitro model. *Australian Dental Journal*. 2013; 58(4): 478-482.
58. Orilisi G, Vitiello F, Notarstefano V, Furlani M, Riberti N, Monterubbianesi R & Putignano A. Multidisciplinary evaluation of the remineralization potential of three fluoride-based toothpastes on natural white spot lesions. *Clinical oral investigations*. 2023; 27(12): 7451-7462.
59. Badiie M, Jafari N, Fatemi S, Ameli N, Kasraei S & Ebadifar A. Comparison of the effects of toothpastes containing nano-hydroxyapatite and fluoride on white spot lesions in orthodontic patients: A randomized clinical trial. *Dental Research Journal*. 2020; 17(5): 354-359.
60. Silva V. M, Massaro C, Buzalaf M. A. R, Janson G & Garib D. Prevention of non-cavitated lesions with fluoride and xylitol varnishes during orthodontic treatment: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2021; 25: 3421-3430.
61. Kau C. H, Wang J, Palombini A, Abou-Kheir N & Christou T. Effect of fluoride dentifrices on white spot lesions during orthodontic treatment: a randomized trial. *The Angle Orthodontist*. 2019; 89(3): 365-371.
62. Kirkham J, Firth A, Vernals D, Boden N, Robinson C, Shore R. C & Aggeli A. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *Journal of Dental Research*. 2007; 86(5): 426-430.
63. Zafar M. S, Amin F, Fareed M. A, Ghabbani H, Riaz S, Khurshid Z & Kumar N. Biomimetic aspects of restorative dentistry biomaterials. *Biomimetics*. 2020; 5(3): 34.
64. Almuhaiza M. Glass-ionomer cements in restorative dentistry: A critical appraisal. *J Contemp Dent Pract*. 2016; 17(4): 331-336.
65. Lohbauer U. Dental glass ionomer cements as permanent filling materials?—Properties, limitations future trends. *Materials*. 2009; 3(1): 76-96.
66. Mohammed N. Y, Sharaf A. A, Talaat D. M & Hanafi S. A. Evaluation of shear bond strength of nanoparticles glass carborner and high viscosity glass ionomer in primary teeth dentin (in vitro study). *Alexandria Dental Journal*. 2018; 43(1): 17-21.
67. Menezes-Silva R, Cabral R. N, Pascotto R. C, Borges A. F. S, Martins C. C, Navarro M. F. D. L & Leal S. C. Mechanical and optical properties of conventional restorative glass-ionomer cements—a systematic review. *Journal of Applied Oral Science*. 2019; 27: e2018357.
68. Colceriu Burtea L, Prejmerean C, Prodan D, Baldea I, Vlassa M, Filip M & Ambrosie I. New pre-reacted glass containing dental composites (giomers) with improved fluoride release and biocompatibility. *Materials*. 2019; 12(23): 4021.
69. Dhull K. S & Nandlal B. Comparative evaluation of fluoride release from PRG-composites and compomer on application of topical fluoride: An in-vitro: study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2009; 27(1): 27-32.
70. Dhull K. S & Nandlal B. Effect of low-concentration daily topical fluoride application on fluoride release of giomer and compomer: An: in vitro: study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. 2011; 29(1): 39-45.
71. Pantulap U, Arango-Ospina M & Boccaccini A. R. Bioactive glasses incorporating less-common ions to improve biological and physical properties. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2022; 33: 1-41.
72. Simila H. O & Boccaccini A. R. Sol-gel bioactive glass containing biomaterials for restorative dentistry: A review. *Dental Materials*. 2022; 38(5): 725-747.
73. Baino F, Hamzehlou S & Kargozar S. Bioactive glasses: where are we and where are we going? *Journal of functional biomaterials*. 2018; 9(1): 25.
74. Skallefold H. E, Rokaya D, Khurshid Z & Zafar M. S. Bioactive glass applications in dentistry. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(23): 5960.
75. Nedeljkovic I, Teughels W, De Munck J, Van Meerbeek B & Van Landuyt K. L. Is secondary caries with composites a material-based problem? *Dental Materials*. 2015; 31(11): e247-e277.
76. Khan A. S. & Syed M. R. A review of bioceramics-based dental restorative materials. *Dental Materials Journal*. 2019; 38(2): 163-176.
77. Noronha V. T, Paula A. J, Durán G, Galembeck A, Cogo-Müller K, Franz-Montan M & Durán N. Silver nanoparticles in dentistry. *Dental Materials*. 2017; 33(10): 1110-1126.
78. Carvalho S. M, Moreira C. D, Oliveira A. C. X, Oliveira A. A, Lemos E. M & Pereira M. M. Bioactive glass nanoparticles for periodontal regeneration and applications in dentistry. *Nanobiomaterials in clinical dentistry*. Elsevier. 2019; 351-383.
79. Tülü G, Kaya B. Ü, Çetin E. S & Köle M. Antibacterial effect of silver nanoparticles mixed with calcium hydroxide or chlorhexidine on multispecies biofilms. *Odontology*. 2021; 109(4): 802-811.
80. Şarameţ V, Meleşcanu-Imre M, Țăncu A. M. C, Albu C. C, Ripszky-Totan A & Pantea M. Molecular interactions between saliva and dental composites resins: A way forward. *Materials*. 2021; 14(10): 2537.
81. Abouelleil H, Attik N, Chiriac R, Toche F, Ory A, Zayakh A & Pradelle-Plasse N. Comparative study of two bioactive dental materials. *Dental Materials*. 2024; 40(2): 297-306.
82. Conti G, Veneri F, Amadori F, Garzoni A, Majorana A & Bardellini E. Evaluation of antibacterial activity of a bioactive restorative material versus a Glass-Ionomer cement on *Streptococcus mutans*: in-vitro study. *Dentistry Journal*. 2023; 11(6): 149.
83. Porto I. C, Andrade A. K & Montes M. A. Diagnosis and treatment of dental hypersensitivity. *Journal of Oral Science*. 2009; 51(3): 323-332.
84. Trushkowsky R. D & Oquendo A. Treatment of dentin hypersensitivity. *Dental Clinics*. 2011; 55(3): 599-608.
85. Schmidlin P. R & Sahrman P. Current management of dentin hypersensitivity. *Clinical oral investigations*. 2013; 17: 55-59.
86. Mantzourani M & Sharma D. Dentine sensitivity: past, present and future. *Journal of dentistry*. 2013; 41: S3-S17.
87. Kumar I. L. S & Ramesh S. A Novel Biomimetic Approach in Remineralizing Enamel and Dentine—A Review. *Biomedicine*. 2019; 39(4): 514-520.

88. Zafar M. S, Amin F, Fareed M. A, Ghabbani H, Riaz S, Khurshid Z & Kumar, N. Biomimetic aspects of restorative dentistry biomaterials. *Biomimetics*. 2020; 5(3): 34.<
89. Fang L, Zhou H, Cheng L, Wang Y, Liu F & Wang S. The application of mesoporous silica nanoparticles as a drug delivery vehicle in oral disease treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023; 13: 1124411.
90. White T. D & Folkens P. A. The human bone manual. Elsevier. (2005).
91. Chu J, Feng X, Guo H, Zhang T, Zhao H & Zhang Q. Remineralization efficacy of an amelogenin-based synthetic peptide on carious lesions. *Frontiers in physiology*. 2018; 9: 842.
92. Xu J, Shi H, Luo J, Yao H, Wang P, Li Z & Wei J. Advanced materials for enamel remineralization. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022; 10: 985881.
93. Arzate H, Zeichner-David M & Mercado-Celis G. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontology 2000*. 2015; 67(1): 211-233.
94. Margolis H. C, Beniash E & Fowler C. E. Role of macromolecular assembly of enamel matrix proteins in enamel formation. *Journal of dental research*. 2006; 85(9): 775-793.
95. Fiorino A, Marturano A, Placella G, Staderini E, Domingo L. I, Cerulli G. G & Blasi P. Amelogenin-derived peptides in bone regeneration: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(17): 9224.
96. Baioumy Y. M. Deciphering pH Effects on the Peptide-guided Nucleation and Growth of Hydroxyapatite and Peptide-Ion Interactions for Dentin Hypersensitivity Treatment. University of Washington. (2020).
97. Yucesoy D. T, Fong H, Hamann J, Hall E, Dogan S & Sarikaya M. Biomimetic dentin repair: Amelogenin-derived peptide guides occlusion and peritubular mineralization of human teeth. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2023; 9(3): 1486-1495.
98. Mannocci F & Cowie J. Restoration of endodontically treated teeth. *British dental journal*. 2014; 216(6): 341-346.
99. Mannocci F, Bitter K, Sauro S, Ferrari P, Austin R & Bhuva B. Present status and future directions: the restoration of root filled teeth. *International Endodontic Journal*. 2022; 55: 1059-1084.
100. Selvaraj H, Krithikadatta J, Shrivastava D, Onazi M. A. A, Algarni H.A, Munaga S & Srivastava K. C. Systematic review fracture resistance of endodontically treated posterior teeth restored with fiber reinforced composites-a systematic review. *BMC Oral Health*. 2023; 23(1): 566.
101. Almutairi W. M, Algarni M. A, Daabash M. D, Alturki Y. S, Aldosari M. M, Altamimi M. R & Alhezam A. Success and Current Practice of Direct Vs. Indirect Restorations After Endodontic Treatment: A Systematic Review. *Annals of Dental Specialty*. 2023; 11(3-2023): 87-93.
102. Che S, Awang R. A, Adnan M. B. M, Ma X, Gao X & Ismail N. H. Restorative Strategies for Posterior Teeth Following Endodontic Treatment. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2024; 15(2): 337.
103. Blum I. R. Restoration repair as a contemporary approach to tooth preservation: criteria for decision making and clinical recommendations. *Primary dental journal*. 2019; 8(1): 38-43.
104. Anwarullah A, Konagala R. K, Raju M. K, Lingam A. S & Varma, L. U. Endocrown-The Realm of Post-Free Endodontic Restorations. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2021; 10(16): 1187-1191.
105. Upadhyay A, Pillai S, Khayambashi P, Sabri H, Lee K. T, Tarar M & Tran S. D. Biomimetic aspects of oral and dentofacial regeneration. *Biomimetics*. 2020; 5(4): 51.
106. Ahmad I. Protocols for predictable aesthetic dental restorations. John Wiley & Sons. (2008).
107. Manik K, Ikhar A, Patel A, Chandak M, Mahapatra J, Bhopatkar J & Bhojwani P. R. Effortless Precision: A Case Report on the Stamp Technique for Posterior Teeth. *Cureus*. 2024; 16(6).
108. Peskersoy C, Sener M, Gurses O. B, Erbil E & Turkun M. Evaluation of Proximal Contact Tightness and Contact Area of Posterior Composite Resin Restorations. *Applied Sciences*. 2024; 14(18): 8335.
109. Sayed S. S, Hassanien O. A. S. & Alsherbiney H. H. The influence of lateral pressure on sectional matrix in optimizing proximal contact tightness in class ii resin composite restoration: randomized clinical trial. *NeuroQuantology*. 2023; 21(6): 389.
110. Wijaya Y. H, Soesilo D, Rochyani L & Pangabdian, F. Direct composite restoration using stamp technique and pizza technique: A case report. (2020).
111. Nugroho J. J, Trilaksana A. C, Rovani C. A, Natsir N & Rahim F. Pizza Technique in Site 1 restoration in lower Second Molar Tooth: A case report. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2019; 12(2): 723-726.