

## NANO-HİDROKSİAPATİTLİ (n-HAp) DİŞ MACUNLARININ MİNE REMİNERALİZASYONU ÜZERİNE ETKİLERİ

*The Effects of Nano-Hydroxyapatite (n-HAp) Toothpastes on Remineralization of Enamel*

Feyza Nur GÖRKEN<sup>1</sup>, Arzu Pınar ERDEM<sup>1</sup>,  
Gökşen İKİKARAKAYALI<sup>1</sup>, Elif SEPET<sup>1</sup>

*Makale Gönderilme Tarihi:17/09/2012*

*Makale Kabul Tarihi:28/02/2013*

### ÖZ

Modern diş hekimliğinin amacı; diş çürüğünün invaziv restoratif girişimlerle tedavisi yerine erken dönemde önlenmesidir. Son zamanlarda demineralize olmuş mine dokusunun herhangi bir restoratif tedavi uygulamadan remineralize edilebilmesi büyük önem kazanmıştır. Nano hidroksiapatit partikülleri diş minesindeki apatit kristalleriyle morfolojik ve yapısal olarak benzerlik göstermektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda nano hidroksiapatitin mine çürük lezyonlarını remineralize edici etkisi olduğu ortaya konmuştur. Bu derleme çalışmasında nano hidroksiapatit içeren diş macunlarının remineralizasyon üzerine etkileri detaylı olarak incelenmiş ve bu konuda yapılmış olan çalışmalar hakkında bilgiler verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Nano-hidroksiapatit, remineralizasyon, diş macunları*

### ABSTRACT

The purpose of modern dentistry is the early prevention of tooth decay rather than invasive restorative therapy. In recent years, remineralization of the demineralised enamel without using any restorative treatment becomes more important. Nano-sized particles have similarity to the apatite crystals of tooth enamel in morphology and crystal structure. Recently, some reports have shown that nano-hydroxyapatite has some potential to remineralize of enamel lesions. In this review, the effects of nano-hydroxyapatite toothpastes on remineralization were examined and studies on this subject were explained with details.

**Keywords:** *Nano-hydroxyapatite, remineralization, toothpaste*

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti A.D.

## Giriş

Modern diş hekimliğinin amacı diş çürüğünün önlenmesidir. Gelişen diş hekimliği teknolojileri, diş çürüğüne yaklaşımda non-invazif konseptin yaygınlaşmasına yol açmıştır. Özellikle nanoteknoloji alanındaki gelişmeler; koruyucu diş hekimliğinde mikrobiyal dental plak kontrolü ve remineralizasyon uygulamalarında yeni stratejiler ortaya koymaktadır (1).

### ***Demineralizasyon ve Remineralizasyon***

Ağız içerisinde diş sert dokuları ile tükürük arasında fizyolojik olarak sürekli iyon alışverişi olmaktadır (2).

Demineralizasyon, ağız ortamının pH'ının düşmesi ile beraber diş dokusunda bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının dişten uzaklaşması olarak tanımlanmaktadır (3,4).

Plakta bulunan bakteriler bireyin diyetindeki karbonhidratları fermente ederek organik asitler üretirler. Bu durum plak pH'ında hızlı bir düşüşe neden olur. Plak pH'ının başlangıç seviyesine dönmesi zaman almaktadır. Dental plak yoğunluğuna bağlı olarak karbonhidrat konsantrasyonu ve bakteri sayısında da artış olur. Tükürüğün nötralizasyon fonksiyonu azalır ve bakteriyel dental plağın asidojenitesi artar. Demineralizasyon sürecinin başlaması için pH'ın 30 dakika kadar 4,5 seviyesinde kalması yeterlidir. Dişlerin arayüz bölgelerinde düşen pH'ın başlangıç seviyesine ulaşması ise yaklaşık 2 saati bulabilmektedir (5). Bu bilgi bize diş çürüğünün ara yüzlerde neden daha fazla görüldüğünü de açıklamaktadır.

Çürük oluşumundan en çok sorumlu bakterilerin oral streptokoklar, laktobasiller ve aktinomiçes grubu olduğu bilinmektedir. Bakteriyel plaktaki mikroorganizmalar or-

ganik asitler üretirler ve minenin mineral içeriği çözünmeye başlar. Mine yüzeyinde 20µm ile 50 µm derinliklere kadar bir çözümlenmektedir. İlerleyen mineral kaybına bağlı olarak minenin optik özellikleri de değişmekte mine yüzeyi beyaz opak bir görünüm kazanmaktadır (6). İlk çözümlenmenin başlamasından kaviteleşmeye kadar geçen süre 18 ile 24 ay kadar olup, bu sürenin daha kısa sürede de gerçekleşebileceği bilinmektedir. Ortam pH'sı tekrar alkaleen duruma gelince dişten çözülmüş olan iyonlar tuz kompleksleri oluşturarak diş sert dokularına çökelirler. Demineralizasyon süreci boyunca kaybedilen minerallerin tekrar diş yüzeyine depolanması remineralizasyon olarak tanımlanmaktadır (7). Demineralizasyon ve remineralizasyon olayları belli bir denge içinde gerçekleşir. Bu denge; düşük pH, yetersiz tükürük fonksiyonları, oral bakteriler, karbonhidrat alım sıklığının artışı, yetersiz florid alımını gibi faktörlerle bozulmakta ve denge demineralizasyon yönünde hızla değişebilmektedir (8). Submikroskopik düzeyde mineral kaybının devam ettiği süreç, demineralizasyon olayını klinik olarak da görünür hale getirir ve "mine başlangıç çürüğü" ya da "beyaz leke lezyonu" olarak adlandırılan çürük lezyonlarını ortaya çıkarır (9,10).

Kavitenin oluşmadığı beyaz, opak mine lezyonlarında, mine prizmaları normal kristal yapılarını kaybetmemiştir. Mine yüzeyinin iyon geçişine izin vermesi sayesinde tükürükteki kalsiyum ve fosfat iyonları lezyonun yüzeyine çökelirler ve başlangıç lezyonlarının remineralize olmasını sağlarlar (11,12).

Remineralizasyon çürük lezyonunun doğal tamir süreci olarak kabul edilmektedir. Bakteriyel kolonizasyonun yüksek, tükürük komponentlerinin yetersiz olduğu durum-

larda remineralizasyon ile lezyonun tamiri gerçekleşmemektedir (13).

Remineralizasyon oluşum sürecinde, tükürükte bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının yanı sıra bu iyonların yeniden çökelmesinde katalizör etki gösterecek olan flor iyonunun da olması bu süreçte yer alan önemli bir etkidir (9,14).

Karbonhidrat tüketiminin azaltılması, plak içerisindeki karyojenik bakterilerin sayısının düşük olması, tükürük tamponlama kapasitesinin ve akış hızının yüksek olması, tükürükte inorganik iyonların yüksek oranda bulunması, lezyonun derinliğinin az olması ve aktif olmaması, florid kullanımı ve etkili mekanik temizleme remineralizasyon sürecini hızlandıran faktörlerdir (15,16).

Koruyucu stratejilerin etkin bir biçimde uygulanması lezyonu bu aşamada durdurabilir ve çürük bu aşamada geri dönüşebilir niteliktedir (17).

Uygun koşullar oluşturularak remineralizasyon baskın hale gelebilmektedir (18). Diş çürüğünün önlenmesinde florid en etkili remineralizasyon ajanlarından birisidir (19). Florid; minedeki hidroksiapatit yapı ile hızlı bir reaksiyona girebilmekte; tükürükteki kalsiyum ve fosfor iyonlarının çökmesini sağlamakta ve reaksiyon sonrası oluşan fluoro-hidroksiapatit yapı çürüğe karşı doğal minedeki hidroksiapatit yapısından daha dirençli bir yapı olmaktadır (17).

Birçok gelişmiş ülkede, son 25 yılda diş çürüğündeki azalma floridin yaygın bir şekilde kullanımı ile ilişkilendirilmektedir (20). Ancak diş çürüğündeki bu azalmanın yanı sıra total florid alımındaki artışın zararlı seviyelere ulaşabileceği de belirtilmektedir. Sürekli düşük doz floride maruz kalmanın gastro-intestinal, genito-üriner ve respiratuar sistemlerde bazı sorunlara neden olabileceği,

bunun yanı sıra dental fluoroziste anlamlı bir artış görüldüğü bildirilmiştir (21,22). Bu nedenlerle günümüzde diş çürüğü ile mücadelede, floride alternatif başka ajanların kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

Koruyucu diş hekimliği uygulamalarında remineralizasyon amacı ile florid ajanlarından başka; kalsiyum ve fosfat içeren diş macunları, kazeinglikopeptit, kazeinfosopeptit ve amorf kalsiyum fosfat içeren preparatlar, klorheksidin, sorbitol ve ksilitol içeren preparatlar ve birçok antimikrobiyal katkı ürünler in-vitro araştırılmıştır (23,24,25,26).

Hidroksiapatit biyouyumluluğu ve biyoaktivitesi yüksek ve en çok yapay eklemler ile implant yüzeylerinin kaplanmasında kullanılan bir yapıdır (27). Nano boyutlardaki sentetik hidroksiapatit parçacıklar mine apatit kristal yapısına; morfolojik, yapısal ve kristalinite açısından benzerlik göstermektedir. İmplant cerrahisinde kemik defektlerinin doldurulmasında biyomateryal olarak kullanılan hidroksiapatit uygulamalarından yola çıkılarak, çürükten korunmada da önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmüş ve hidroksiapatit oral bakım ürünlerine eklenmiştir (28). Dekalsifiye olan başlangıç çürük lezyonu apatitle onarılabilirse, aynı inorganik komponentle dişi orijinali gibi restore etmenin mümkün olabileceği düşüncesi ile nano-hidroksiapatit üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır.

#### ***Nano-Hidroksiapatit İçeren Diş Macunlarının Remineralizasyon Üzerine Etkisi***

Son yıllarda birçok çalışmada diş macunları, ağız gargaralarına eklenen nano-hidroksiapatitin yapay çürük lezyonlarında remineralizasyon potansiyeli olduğu bildirilmiştir (29,30).

Biyomimetrik (biyotaklit), insanların do-

ğada bulunan sistemleri taklit ederek yapıtları maddelerin, aletlerin, mekanizma ve sistemlerin tümünü ifade eden bir terimdir. Biyotaklit doğadan öğrenmenin bir yoludur. Doğadaki tasarımlar en az malzeme ve enerji ile en fazla verim almaları, kendi kendilerini onarma özellikleri, geri dönüşümlü ve doğa dostu olmaları, sessiz çalışmaları, estetik, dayanıklı ve uzun ömürlü olmaları bakımından teknolojik çalışmalara örnek oluşturmaktadır (28,31).

Bu alanda yapılan çalışmalarda sentetik olarak üretilmiş karbonat-hidroksiapatit nanokristalleri X-ışınları difraktometre kullanılarak kristalinite derecesi açısından deproteinize mine ve dentin yapıları ile karşılaştırılmış ve sentetik kristallerin dentine daha yakın özellikler gösterdiği bildirilmiştir (28).

King ve ark. (32), minede yapay çürük lezyonlarının remineralizasyonu üzerine nano-hidroksiapatit içeren ve 1100 ppm NaF içeren iki farklı diş macunun etkinliğini karşılaştırmıştır. 10 günlük pH döngüsündeki azalmalar incelendiğinde, %10'luk n-HAp içeren diş macunun 1100 ppm NaF içeren diş macunuyla benzer etkiyi gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Nano-hidroksiapatit likit süspansiyon formunun başlangıç çürük lezyonlarında remineralizasyon potansiyelinin iyi derecede olduğunu bildiren bir çalışmanın yanı sıra başlangıç çürük remineralizasyonunda %10'luk nano-hidroksiapatitin NaF'den anlamlı bir fark göstermediğini bildiren çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıkların kullanılan metodolojiye bağlı olduğu (invitro-invivo çalışma, kullanılan remineralizasyon ajanının tipi, uygulama süresi gibi) düşünülebilir (33,34).

Yamagishi ve ark. (35) tarafından ya-

pılan bir çalışmada, n-HAp solüsyonu ile asidik fosfat florid solüsyonunun remineralizasyon üzerine etkinliğini karşılaştırmak amacıyla benzer erken çürük lezyonlarına bu iki solüsyon ayrı ayrı uygulanmış ve restorasyonlar TEM ile gözlemlenmiştir. Asidik fosfat florid ile remineralize edilen minenin görüntüsünün homojen olmayan bir kalınlıkta olduğu ve ara yüzde belirgin bir aralığın bulunduğu bildirilmiştir. n-HAp patının ise tamamen mineye entegre olduğu bildirilmiştir.

Kınsun (35), yapay olarak hazırlanmış mine başlangıç çürük lezyonlarında n-HAp, Aminfluorid, Sodyumfluorid ve iyonik kalsiyum içeren diş macunlarının ayrı ayrı uygulanması sonucu mine yüzey yapısında oluşan morfolojik değişiklikleri ultra mikroskopik boyutta incelenmiş, farklı materyal uygulamaları ile elde edilen yüzey karakteristik özellikleri birbirleri ve sağlam mine yüzey görüntüleri ile karşılaştırılmıştır. Ultramikroskopik incelemede, remineralize mine yüzey yapısının sağlam mine yüzey yapısı ile morfolojik olarak tamamen farklı özellikler taşıdığı ve her materyal grubunun farklı remineralizasyon görüntüleri verdiğini bildirmiştir. n-HAp grubunda remineralizasyon alanlarının pürüzsüz ve homojen özellikte olduğu, n-HAp ve Sodyumfluorid içeren diş macunu grubunda ise düzensiz ve pürüzlü bir remineralizasyon yüzeyinin olduğu ve yer yer boşlukların gözlendiği belirtilmiştir.

Nano hidroksiapatit içeren diş macunu ile işleminden geçirilen mine yüzeyinin düşük magnifikasyonda pürüzsüz olduğu ve mine prizması aralığının yüksek magnifikasyonda bir Field Emission Scanning Electron Microscope (FE-SEM) görüntüsünde ufak kristal partikülleriyle (30-60nm) kaplandığı

bildirilmiştir. Sentetik hidroksiapatit içeren diş macunlarının dekalsifiye mine yüzeyinin rekristalizasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (37). Ayrıca bu diş macununun uygulandıktan sonra Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) kullanılarak mikrostrüktürünün gözlemlenmesiyle, yeniden oluşan tabaka ile mine bölgesi arasındaki ara yüzde bir aralık oluşmadığı gözlenmiştir. Yeniden oluşan tabakanın, ara yüze kadar uzanan ve diş yüzeyine uyum sağlayan uzamış kristallerden (100-400nm uzunluğunda ve 20-80nm genişliğinde) meydana geldiği bildirilmiştir (30).

Najibfard ve ark. (37), yaptıkları çalışmada n-HAp esaslı materyallerin, remineralizasyonda mineral kazancı bakımından 1100 ppm'lik florid içeren diş macunu ile benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Florid içeren ve karbonat-hidroksiapatit nanokristalleri içeren farklı diş macunlarının in vitro mine remineralizasyonda farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Ortofosforik asit uygulaması sonrası mine yüzeyleri florid ve karbonat-hidroksiapatit nanokristalleri içeren diş macunu ile fırçalanmış ve SEM görüntüleri elde edilmiştir. Florid içeren diş macununun uygulandığı örneklerde yüzeyde interprizmatik ve prizmatik mine yapılarının açık olarak hala görülebildiği, karbonat-hidroksiapatit nanokristalleri içeren diş macunu uygulanan örneklerde ise nanokristallerin interprizmatik ve prizmatik mine yapılarını kalın homojen bir apatitik yapı oluşturarak tamamen kapladığı gösterilmiştir. Mine yüzeyindeki remineralizasyonun XPS analizi ile Ca-P oranı açısından incelenmesinde ise floridin Ca-P oranını etkilemeden yalnızca yüzeydeki hidroksil grupları ile yer değiştirdiği, karbonat-hidroksiapatit nanokristalleri uygulandıktan sonra ise yüzeyde oluşan yeni

apatit mineral birikiminin çatlak ve olukları doldurarak kapattığı bildirilmiştir (38).

pH değişikliklerinin n-HAp'ın remineralizasyon üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda; pH'ın 7'den 4'e düşürüldüğü durumlarda yapay mine lezyonlarının iç kısımlarında daha fazla mineral depolandığı bildirilmiştir. Asidik solüsyonların nötral solüsyonlara göre mineral iyon penetrasyonunu artırarak lezyonun gövdesinde mineral iyon birikimini artıracığı bunun da lezyonun derinliğini azaltacağı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (39,40).

n-HAp'ın mine remineralizasyon etkisi açıktır ancak remineralizasyon mekanizması hala tartışmaya açıktır. Bazı araştırmacılar nano-HA'ın remineralizasyon mekanizmasını; demineralize mine üzerindeki boşluklar içine nano-partiküllerinin çökmesi ile olduğunu (41), diğer araştırmacılar ise diğer araştırmacılar ise n-HAp ağız içerisinde kalsiyum kaynağı olarak davranarak oral kalsiyum seviyesini yükselttiği, bunun da asidik değişimleri kısıtlayıp mine demineralizasyonunu azaltarak, remineralizasyonu sağladığını öne sürmektedirler (42). Huang ve ark. (39) ise, mine remineralizasyon etkisini; n-HAp'ın kalsiyum-fosfat deposu olarak görev gördüğü, minerallerin supersaturasyonunu sağlayarak, mine demineralizasyonunu azalttığı ve remineralizasyonunu artırdığı şeklinde tanımlamaktadırlar.

## Sonuç

İn vitro mine remineralizasyon çalışmaları n-HAp'ın dinamik pH döngüsünde başlangıç mine çürük lezyonlarında iyi bir remineralizasyon potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Materyalin in-vivo uygulamasında optimal koşulların belirlenmesi açısından bu konuda yapılacak çok sayıda



araştırmaya gereksinim vardır. Biyomimetrik özellikte olan n-HAp gelecekte mine remineralizasyonunda yaygın kullanım alanı bulabilecek ve diğer remineralizasyon ajanlarına alternatif olabilecek yeni bir materyal olarak değerlendirilmektedir.

### KAYNAKLAR

- Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. *Nat Nanotechnol*, 2010; 5(8): 565-69.
- Elliott JC. Structure, crystal chemistry and density of enamel apatites. *Ciba Found Symp*, 1997; 205: 54-67.
- Featherstone JD. The continuum of dental caries-evidence for a dynamic disease process. *J Dent Res*, 2004; 83 Spec No C: C39-42.
- Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc*, 2000; 131(7): 887-99.
- Silverstone M, Jahnson NW, Hardie JM, Williams R. Dental caries: aetiology, pathology and prevention. Hong Kong: The Mac Millian Press, 1981, p.71-97.
- Thylstrup A, Feverskov O, Larsen MJ. Polarized light microscopy of enamel structure in incisors from newborn infants. *Scand J Dent Res*, 1976; 84(5): 243-54.
- Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization: part 3. *J Clin Ped Dent*, 2004; 28(3): 203-14.
- Ten Cate JM. In vitro studies on the effects of fluoride on de- and remineralization. *J Dent Res*, 1990; 69 Spec No: 614-19.
- Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1999; 27(1): 31-40.
- Erickson RL, Glasspoole EA. Model investigations of caries inhibition by fluoride releasing dental materials. *Adv Dent Res*, 1995; 3(9): 315-23.
- Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res*, 2001; 80(12): 2066-70.
- Sjögren K, Birkhed D, Ruben J, Arends J. Effect of post-brushing water rinsing on caries-like lesions at approximal and buccal sites. *Caries Res*, 1995; 29(5): 337-42.
- Featherstone JD. Remineralization, the natural caries repair process-the need for new approaches. *Adv Dent Res* 2009; 21(1): 4-7.
- Silverstone LM, Hicks MJ, Featherstone MJ. Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. Part I. The dynamic nature of enamel caries. *Quintessence Int*, 1988; 19(10): 683-711.
- Walker G, Cai F, Shen P, Reynolds C, Ward B, Fone C, Honda S, Koganei M, Oda M, Reynolds E. Increased remineralization of tooth enamel by milk containing added casein phosphopeptide- amorphous calcium phosphate. *J Dairy Res*, 2006; 73(1): 74-78.
- Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Dent*, 2011; 39(6): 430-37.
- Peters MC. Strategies for noninvasive demineralized tissue repair. *Dent Clin North Am*, 2010; 54(3): 507-25.
- Pearce EI, Moore AJ. Remineraliza-

- tion of softened bovine enamel following treatment of overlying plaque with a mineral-enriching solution. *J Dent Res*, 1985; 64(3): 416-21.
19. Murray JJ, Rugg-Gunn AJ, Jenkins GN. Fluoride in caries prevention. 3rd ed., Oxford: Butterworth-Heinemann, 1991.
20. Brambilla E. Fluoride - is it capable of fighting old and new dental diseases? An overview of existing fluoride compounds and their clinical applications. *Caries Res*, 2001; 35 Suppl 1: 6-9.
21. US Department of Health and Human Services, Public and Health Service. Washington: DC Government Printing Office, 1991.
22. Newbrun E. Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements, and topical fluoride agents. *J Dent Res*, 1992; 71(5): 1255-65.
23. Bowen WH, Pearson SK. The effects of sucralose, xylitol, and sorbitol on remineralization of caries lesions in rats. *J Dent Res*, 1992; 71(5): 1166-68.
24. Featherstone JD. Delivery challenges for fluoride, chlorhexidine and xylitol. *BMC Oral Health*, 2006; 6 Suppl 1: S8.
25. Gmür R, Giertsen E, van der Veen MH, de Josselin de Jong E, Ten Cate JM, Guggenheim B. In vitro quantitative light-induced fluorescence to measure changes in enamel mineralization. *Clin Oral Investig*, 2006; 10(3): 187-95.
26. Tanzer JM. Xylitol chewing gum and dental caries. *Int Dent J*, 1995; 45(1 Suppl 1): 65-76.
27. Zhao H, He W, Wang Y, Zhang X, Li Z, Yan S, Zhou W, Wang G. Biomine-ralization of large hydroxyapatite particles using ovalbumin as biosurfactant. *Mater Lett*, 2008; 62: 3603-05.
28. Roveri N, Foresti E, Lelli M, Lesci IG. Recent advances in preventing teeth health hazard: The daily use of hydroxyapatite instead of fluoride. *Recent Pat Biomed Eng*, 2009; 2: 197-215.
29. Lu KL, Zhang JX, Meng XC, Li XY. Remineralization effect of the nano-HA toothpaste on artificial caries. *Key Eng Mater*, 2007; 330-332: 267-70.
30. Yamagishi K, Onuma K, Suzuki T, Okada F, Tagami J, Otsuki M, Senawangse P. Materials chemistry: a synthetic enamel for rapid tooth repair. *Nature*, 2005; 433(7028): 819.
31. Chiu CY, Ruan L, Huang Y. Biomolecular specificity controlled nanomaterial synthesis. *Chem Soc Rev*, 2013; 42(7): 2512-27.
32. King NM, Itthagarun A, Cheung M. Remineralization by nanohydroxyapatite-containing dentifrice: a pH cycling study using slurry. *J Dent Res*, 2006; 85 (Spec Iss B) Abstract no:0186.
33. Mielnik-Błaszczak M, Krawczyk D, Pels E. The application of synthetic hydroxyapatite in children and adolescents in various clinical cases. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med*, 2001; 56: 95-98.
34. Gao W. The remineralization research of nano-hydroxyapatite. MsD Thesis, Sichuan University West China College of Stomatology, 2004, p.4-11.
35. Kinsun S. Nano-hidroksiapatit esaslı materyalların mine remineralizasyonu üzerine etkilerinin incelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Anabilim Dalı, 2007.
36. Nishimura K, Yamaguchi Y, Yoshitake K. Demineralized enamel surface microstructure after brushing using toothpaste

containing medical hydroxyapatite under FE-SEM observation. J Japan Stomatolog Soc, 1999; 48(3): 199-210.

37. Najibfard K, Ramalingam K, Chedjeu I, Amaechi BT. Remineralization of early caries by a nano-hydroxyapatite dentifrice. J Clin Dent, 2011; 22(5): 139-43.

38. Roveri N, Battistella E, Bianchi CL, Foltran I, Foresti E, Iafisco M, Lelli M, Naldoni A, Palazzo B, Rimondini L. Surface enamel remineralization: biomimetic apatite nanocrystals and fluoride ions different effects. J Nanomater, 2009; doi:10.1155/2009/746383.

39. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. Caries Res, 2011; 45(5): 460-68.

40. Yamazaki H, Margolis HC. Enhanced enamel remineralization under acidic conditions in vitro. J Dent Res, 2008; 87(6): 569-74.

41. Li L, Pan H, Tao J, Xu X, Mao C, Gu X, Tang R. Repair of enamel by using hydroxyapatite nanoparticles as the building blocks. J Mater Chem, 2008; 18: 4079-84.

42. Onuma K, Yamagishi K, Oyane A. Nucleation and growth of hydroxyapatite nanocrystals for nondestructive repair of early caries lesions. J Cryst Growth, 2005; 282(1-2): 199-207.

**Yazışma Adresi****Feyza Nur Görken**

İstanbul Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Pedodonti A.D.

34093-Çapa-Fatih/İstanbul

Tel: 0212 414 20 20/ 30317

e-posta: feyzag@gmail.com