

Diş Çürüklerinin Önlenmesinde Güncel Yaklaşımlar

Novel approaches for Caries Prevention

Çiğdem ÇELİK*

Özet

Diş çürüğü, bireyleri hayatları boyunca etkileyen, sık görülen ve önlenabilir bir çocukluk çağı hastalığıdır. Diş çürüğü bakterilerin fermente ettiği karbonhidratların asidik yan ürünlerinin diş sert dokularında yarattığı lokalize yıkım olarak tanımlanabilir. Diş çürüğünün önlenmesinde en önemli etki kalsiyum ve fosfat iyonlarının varlığında gerçekleşen remineralizasyonla sağlanmaktadır. Bu derlemede diş çürüğünün önlenmesi ve tedavisinde yakın zamanda olan gelişmeler yer almaktadır. Bu kapsamda, kemoprofilaktik ajanlar, antimikrobiyal peptitler, probiyotikler ve yer değiştirme tedavisi, şeker değişkenleri, florür, kazein fosfopeptit ve biyoaktif cam içeren remineralize edici ajanlardaki gelişmeler değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diş çürüğü; koruyucu tedaviler; antimikrobiyaller; probiyotikler; çürük aşısı; florürler; şeker değişkenleri; kazein fosfopeptitler; biyoaktif cam

Abstract

Dental caries is one of the most common preventable childhood diseases; people are susceptible to this ailment throughout their lifetime. The definition of dental caries is the localized destruction of susceptible dental hard tissues by acidic by-products from bacterial fermentation of dietary carbohydrates. The most important effect on caries prevention, enhancement of remineralization, only can occur in the presence of calcium and phosphate ions. This review focuses on the recent development of various novel technologies for the prevention and treatment of dental caries. Recent advances in anti-plaque agents, including chemoprophylactic agents, antimicrobial peptides, probiotics/replacement therapy and sugar substitutes, and remineralization agents including fluorides, casein phosphopeptides and bioactive glasses are analyzed.

Key Words: Dental caries; prevention; antimicrobials; probiotics; caries vaccine; fluorides; sugar substitutes; casein phosphopeptides; bioactive glass

* Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Toplumda ağız-diş sağlığını en çok etkileyen problemler diş çürükleri ve periodontal hastalıklardır. Diş çürüğü, plak bakterilerinin yiyeceklerdeki fermente edilebilen karbonhidratları metabolize etmesi sonucu açığa çıkan asitlerin dişte demineralizasyon meydana getirmesiyle oluşmaktadır.¹

Çürüğün, temiz ve kuru dişin düz mine yüzeyinde, en erken kanıtı beyaz nokta lezyonlarıdır. Bu lezyonlar genellikle dişin fasyal ve lingual yüzeylerinde görülür ve başlangıç çürüğü olarak adlandırılır. Başlangıç çürüğü sonla muayenede anlaşılmaz. İlerlemiş lezyonlar ise yumuşak ve pürüzlüdür. Ekskavatörle koparılabilen, yumuşamış, tebeşirimsi mine, aktif çürüğün ilk belirtisidir.^{1,2}

Dentin ve sement dokusu ağız içi pH'sının 6,2-6,7 arasında olması durumunda demineralizasyona uğrarken, mine pH 5,4-5,5 değerleri arasında demineralizasyona uğrar. Demineralizasyon sürecinde, bakteriler ve bunların ürettiği organik asit dişe ve dişin ana bileşenleri olan mine ve dentine yayılır. Meydana gelen asit diş dokularına zarar verecek kadar arttığında, dişten kalsiyum ve fosfat iyonları çözünerek tükürüğe salınır. Kalsiyum, fosfat ve karbonat iyonlarının tükürüğe geçişi devam eder ve remineralizasyon meydana gelmez ise çürük oluşur.³ Remineralizasyon, çürük oluşmamış kaviteelerde doğal tamir sürecini belirtir.⁴ Remineralizasyon sürecinde, tükürükten veya başka çevresel kaynaklardan diş dokusuna kalsiyum, fosfat ve karbonat transferi gerçekleşir. Yeniden oluşan bu kristal tabaka asit ataklarına eskisinden daha dirençlidir.⁵

Diş çürüğü multifaktoriyel bir hastalık olduğundan diş çürüğünün önlenmesindeki hedeflere (Kutu 1) ulaşmak için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bununla birlikte, çürük önlemede daha etkili olabilecek pek çok yöntem de araştırılmaktadır. Dental plağın mekanik olarak dişten uzaklaştırılması ve florür uygulamaları etkinliği kanıtlanmış yöntemlerdir. Günümüzde, bazı kemoprofilaktik ajanlar, antimikrobiyal peptitler, probiyotikler, şeker değişkenleri, remineralizasyon ajanları, kazein fosfopeptitlerin uygulanması gibi yeni geliştirilen çürük önleyici ajanlar konusunda umut verici çalışmalar yapılmaktadır. Bu derlemede diş çürüğünün önlenmesi ve tedavisinde yakın zamanda olan gelişmeler yer almaktadır.

Kutu 1. Diş çürüğünün önlenmesi için hedefler

- Beslenme alışkanlıklarını düzenlemek
- Bakteri plağının oluşumunu engellemek
- Bakteri plağında oluşan asitlere karşı diş dokularının direncini artırmak
- Diş dokularının remineralizasyonunu sağlamak

1. Dental Plağın Mekanik Olarak Dişten Uzaklaştırılması

Çürük oluşumunun ve periodontal hastalıkların önlenmesinde en basit yöntem dental plağın mekanik olarak dişten uzaklaştırılmasıdır. Mekanik temizlik, diş fırçalama, diş ipi kullanma ve ara yüz fırçası gibi yardımcı araçların kullanımını içerir ve plak miktarını azaltarak mikroorganizmaların yaşayabileceği ortamda değişiklik yapar.

Diş fırçaları, dişlerin fasyal, lingual ve okluzal yüzeylerindeki yemek artıklarını ve plağı uzaklaştırmaya yarayan aletlerdir. Diş hekimi; diş fırçası önerisini, hastanın ağız yapısını, dişeti durumunu ve el becerisini değerlendirdikten sonra yapmalıdır.

Elektrikli diş fırçalarının hidrodinamik özellikleri sayesinde normal fırçaların ulaşamadığı alanlarda da plak uzaklaştırılması yapabildiği gösterilmiştir.

Çürük oluşumu ara yüzlerde, düz yüzeylere oranla daha fazla olmaktadır. Ara yüz temizliği amacıyla pek çok ürün geliştirilmiştir. Hastanın diş morfolojisi ve interdental alanların durumu göz önünde bulundularak bunlardan en uygun olanı seçilmelidir. Hangi tip yardımcı aracın seçileceği interdental aralıkların büyüklüğüne göre belirlenir.^{6,7}

Ara yüz temizliği için önerilebilecek yardımcı araçlar aşağıda belirtilmiştir:

- Sıkı ilişki gösteren ara yüzlerde, diş ipi
- Hafif aralık olan ara yüzlerde, diş kürdanı
- Geniş ve açık interdental alanların varlığında ve konkav yüzeylerde, ara yüz fırçaları

Diş macunları günlük ağız bakımının ayrılmaz bir parçasıdır. Koruyucu diş hekimliği açısından diş macunlarının önemi içeriğinde bulunan florür nedeniyle. Diş macunları, mekanik plak uzaklaştırılmasının etkinliğini artırmakta ve çürük oluşmasını engellemektedir.

Günümüzde diş macunlarında görülen en büyük yenilik nanohidroksiapatitli, mine dokusunu restore edebilen diş macunlarıdır. Bu macunlar antikaryojenik özelliktedir, kalsiyum fosfat deposu gibi görev yapmaktadır ve flor kadar etkilidir. Bunların başlangıç çürüklerinde demineralizasyonu durdurup remineralizasyonu destekleme özelliği vardır.⁸

2. Kemoprofilaktik Ajanlar

Kemoprofilaktik ajanlar; katyonik ajanlar (klorheksidin ve setilpiridinyum klorid), anyonik ajanlar (sodyum sülfat) ve non-iyonik ajanlar (triklosan) içerir ve çürük oluşumunu engellemede kullanılır. Bu ajanlar genelde gargaralarda ve diş macunlarında bulunur.

a. Klorheksidin (CHX)

Klorheksidin antiplak özellikleri çok iyi bilinen bir ajandır. Supragingival biyofilm modelinde klorheksidin bakterilerin büyümesini ve biyofilm oluşmasını engellediği görülmüştür.^{9,10} CHX oldukça geniş antimikrobiyal spektrumu olan katyonik bir bisbiguanidindir. Klorheksidin etki mekanizması pozitif yüklü CHX molekülünün negatif yüklü hücre duvarına adezyonu temeline dayanır. Böylece mikroorganizmaların diş yüzeyine tutunması ve kolonize olması büyük ölçüde azalır. CHX en önemli antiplak etkisini bu şekilde gösterir. Diğer ajanlara olan üstünlüğü büyük oranda bağlanabilme kabiliyetinden kaynaklanır.¹¹ Ağızda yumuşak ve sert dokulara bağlanır. Bu şekilde kullanımdan sonra da etkisini gösterebilmektedir. CHX'in dezavantajları tadı ve uzun süre kullanımını sonucunda dişlerde renklenmeye sebep olmasıdır. Tavsiye edilen, diş fırçalamaya ilave olarak günde 2 kez 15 ml CHX gargara yapılmasıdır. Ayrıca fırçalama ile gargara arasında 30 dk. ara olmalıdır çünkü yaygın bir anyonik diş macunu deterjanı olan sodyum lauril sülfat ve katyonik klorheksidin arasında inaktivasyon meydana gelir. Bununla birlikte, CHX'in yan etkileri olması araştırmacıları aynı değerlerde etkili ancak yan etkileri olmayan ajanları bulmaya itmiştir.

b. Triklosan

Triklosan en yaygın kullanılan, güçlü bir klorlanmış difenil eter sınıfı antibakteriyeldir. Birçok klinik deney göstermiştir ki triklosan ve çinko sitrat içeren diş macunları plak oluşumunu azaltır. Triklosanın suda çözünürlüğünün düşük olması ve kısa süreli retansiyon özelliği çürük önleme etkisini azaltmaktadır.¹²⁻¹⁵

Triklosanın retansiyon süresi, polimerik sistemlerle de artırılabilir. Bunlardan biri, PVA/MA polivinilmetil eter/maleik asit kopolimeridir (Gantrez). PVA/MA'nın ağızda triklosan retansiyonunu artırdığı bilinmektedir. Triklosanın kopolimer çözünürlüğü metoksi-eter grubunun karboksil gruplarının diş yüzeyine tutunmasına bağlıdır. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar göstermiştir ki triklosan ve triklosan retansiyonunu artıran kopolimerin antiplak etkinliği, triklosanın tek başına uygulamasından daha iyi sonuç vermektedir.¹⁶⁻¹⁹

c. Bitkisel Kaynaklı Kemoprofilaktik Ajanlar

Son dönemde doğal antimikrobiyal ajanların kullanımını yaygınlaştırmıştır. Bitkisel kaynaklı ajanlar arasında polifenol içeren misvak ekstresi, çay ağacı yağı, yeşil çay ve manuka balı bulunur.²⁰⁻²⁴ Bu ajanların antimikrobiyal özellikleri; ağız gargaraları ve diş macunları gibi ürünlere eklendiğinde görülür. Bu ajanların *in vitro* kültürde glikozil transferaz aktivitesini ve glukun sentezini inhibe ettiği, glukoz ve sukrozdan asit üretimini engellediği gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ise bu ajanların *S.mutans*'ın bağlanmasını inhibe ettiği bulunmuştur.²⁵⁻²⁹

Mezine ve ark.³⁰ Labiatae bitki ailesinin suda çözünebilen komponentlerinden yeni bir kompozisyon oluşturmuştur. Bu kompozisyon; GTF enzim aktivitesini inhibe ederek dental plak birikimini engellerken, siklooksijenaz enziminin inhibisyonu ve güçlü antioksidan özellikleri ile çürüğe bağlı inflamasyonu önlemektedir.

Ofek ve ark.³¹ yaptıkları çalışmada dut suyundan adezyonu inhibe eden bir solüsyon elde etmişlerdir. Bu solüsyon hem bakteriler arası reaksiyonları hem de bakteri ile diş yüzeyindeki pelikül tabakası arasındaki etkileşimi inhibe etmektedir.

Bitkisel kaynaklı bir diğer kemoprofilaktik ajan da *Galla Chiensis*'dir. *Galla Chiensis*, Çin'de geleneksel tıp uygulamalarında yaygın olarak kullanılan toksik olmayan bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda remineralizasyonu desteklediği gösterilmiştir. Etki mekanizması net olmamakla birlikte mineral depolanmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir.³²

d. Antimikrobiyal Peptidler

Son yıllarda antibiyotiklere dirençli bakteri suşlarının ortaya çıkması ile geleneksel antibiyotiklerin etkinliğini düşmektedir. İlaçlara olan bu direnç gelişimi sebebiyle günümüzde antibiyotikler yerine antimikrobiyal peptidler (AMP) ön plana çıkmıştır. AMP'lerin geniş bakteri spektrumlarında, güçlü öldürücü etkisi bulunmaktadır. AMP'ler doğal immün sistemimizde bulunan moleküllerdir ve her ne kadar bu peptidlerin değişik sıralama ve post translasyonel modifikasyonu olsa da, büyük bir çoğunluğunun katyonik yüklü, α ve β halkalarının karışımı şeklinde benzer fiziksel özellikleri vardır. AMP'lerin çalışma mekanizması negatif yüklü fonksiyonel gruplara bağlanmayla olur, örneğin bunlar, mikrobiyal membrandaki lipopolisakkaritlere bağlanır. AMP'ler mikrobiyal yüzeye bağlanıp yüzeyi bozarak etkili olabileceği gibi, mikroorganizma içine

girip intrasellüler mekanizmalarla da etkili olabilir. Negatif yüke olan afinitesi nedeniyle AMP'lere karşı direnç çok nadiren gelişmektedir.³³

AMP'lerin özellikle oral kavitedeki enfeksiyonlara karşı ideal terapötik olması beklenmektedir. Bununla birlikte, üretiminin zor ve pahalı olması ve kısa sürede proteolitik bozunmaya uğraması, kullanımlarını kısıtlamaktadır.³⁴ Son yıllarda bu konuda verilebilecek en güzel örnek magainin'in geliştirilmesidir. Yapılan çalışmalar, bu bileşiğin nanomolar konsantrasyonlarının *S. Mutans* biyofilm formasyonunu önleyici etkisi olduğunu göstermiştir. Bu peptidler, plaktan korunmak ve çürükle ilişkili patojenleri azaltmak için gıda içerisinde koruyucu olarak kullanılabilir ya da ağız bakım ürünlerinin içine katılabilir. AMP'lerin gelişimindeki bir diğer önemli nokta, spesifik hedefli antimikrobiyal terapidir. Geniş etki spektrumu sebebiyle, AMP'ler normal florayı da etkileyebilir. Bu durum da sekonder enfeksiyona, direnç gelişmesine veya *C.Albicans* gibi fırsatçı mikroorganizmaların neden olduğu istenmeyen klinik tablolara sebep olur. *S. Mutans*'ın ürettiği ve kompetans stimule edici peptid adı verilen bir feromon vardır. Bu feromondan yararlanılarak AMP'nin *S. Mutans*'a spesifik olarak etki etmesi sağlanabilir. AMP, *S. Mutans*'ın sıvı ya da biyofilm ortamdaki büyümesini engellerken diğer oral streptokoklara etki göstermez.³⁵

3. Probiyotikler ve Yer Değiştirme Tedavileri

Çürük araştırmalarında bütün mikroflora yerine selektif olarak sadece oral patojenlerin yok edilmesine çalışılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı tanımlamaya göre probiyotikler, uygun miktarlarda verildiğinde kişinin sağlığına yararlı olan canlı mikroorganizmalardır. Basit şekerler ve disakkaritler ince bağırsakta kolayca emilir ve bu nedenle de kalın bağırsağa ulaşmaz. Ancak fruktooligosakkaritler gibi bazı kompleks karbonhidratlar sindirilemez ve kalın bağırsağa geçer. Bu gibi maddeler prebiyotik olarak bilinir ve konağın bağırsak dengesini sağlamak üzere sağlığa yararlı bakterilerin aktivasyonunu teşvik eden, yararlı, sindirilemeyen gıda bileşeni olarak tanımlanır.³⁶

Ağız probiyotiği olarak kullanılacak bakteriler; çürük oluşturan patojenlere karşı antimikrobiyal madde üretimi ile, koloni oluşumunun rekabetle önlenmesi yoluyla ve yer değiştirme yoluyla etkilidir.

a. Antimikrobiyal madde üretimi

Probiyotik bakterilerin patojen mikroorganizmalara karşı etkisi organik asitler, bakteriyosinler ve peptidler

gibi bazı antimikrobiyal maddelerin üretilmesi şeklinde olmaktadır.³⁷ Bu bakterilerin antimikrobiyal etkileri asidik pH'larda alkali pH'lara göre daha fazla olmaktadır. *Lactobacillus GG*'nin çeşitli bakteriler üzerinde inhibitör etkisi olan bir madde ürettiği bilinmektedir.³⁸ *Lactobacillus GG*, laktozu parçalayamamakla birlikte sakkarozu çok yavaş bir şekilde fermente etmekte ve ortam asitliğini yavaş bir şekilde artırmaktadır. Bu nedenle diş çürümelerindeki etkisi azdır. Bu bakteri, ürettiği piroglutamik asit ile diş çürüğü etkeni olan bakterilere karşı etkili olabilmektedir.³⁹

b. Koloni oluşumunun rekabetle önlenmesi

Probiyotik suşların aktivite gösterebilmesi için buldukları bölge yüzeyine tutunabilmeleri ve burada koloni oluşturmaları gerekmektedir. Bu suşlar, adezyon özellikleri nedeniyle, aynı özelliğe sahip olmayan bakterilere göre daha uzun süre varlıklarını koruyabilmekte ve buna bağlı olarak da patojen bakterilerin enfeksiyon oluşturma riskini azaltmaktadır. *Lactobacillus GG* ağızda kolonize olabildiğinden, dişlere tutunup, diş çürüğü etkeni olan streptokoklar ile yer değiştirebilmektedir.

Yine *Lactobacillus GG* içeren sütün çocuklarda diş çürüğü riskini azalttığı bilinmektedir. Ayrıca bu bakterinin, patojenlerin adezyonunu, bunların doku reseptörlerine tutunmasını engelleyerek gerçekleştirdiği tespit edilmiştir.⁴⁰

c. Yer değiştirme yoluyla etki

Vücut mikroflorasının çeşitli patojen mikroorganizmalarla etkileşime girerek bunların koloni oluşturmalarına karşı mücadelede etken olduğu bilinmektedir. Bu konuda en önemli rolü laktobasiller oluşturmaktadır. Patojenlere karşı mücadele diş çürüklerinin kontrolü söz konusu olduğunda *S.mutans*'a karşı ve streptokoklara bağlı faranjitin kontrolünde ise *S. salivarius*'a karşı yapılmaktadır. Bu olay 'yer değiştirme teorisi' olarak bilinmektedir. Bu teoriye göre; var olan mikrobiyal ekosistemin dengesini bozmadan potansiyel patojen bakterilerle zararsız bakterilerin yer değiştirmesinin sağlanması ve buna bağlı olarak da konakçı hücrenin zarar görmesinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Bu teorinin uygulanmasındaki başarı, etken bakterinin yüzeye tutunabilme ve en az besin ögesini kullanarak diğer bakterilerle yarışa girebilme özelliklerine bağlıdır.⁵ Probiyotik preparatlarında genellikle *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* ve *Saccharomyces* kullanılmaktadır.

Probiyotiklerin diş çürüğünün önlenmesinde etkili ol-

duğu düşünülse de, optimal ajanın ne olduğu, kullanım dozu, bunların antibiyotikler ve prebiyotiklerle birlikte kullanımı, terapötik ajan olarak yararları konusunda geniş katımlı, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.⁴¹

4. Şeker Değişkenleri

Çürük oluşumunda mine yüzeyindeki demineralizasyon, asidojenik bakterilerin ürettiği asitler sebebiyle olmaktadır. *S. Mutans* ve *S. Sobrinus* gibi mikroorganizmalar, sükröz, glikoz ve laktoz gibi şekerleri fermente ederek laktik asit açığa çıkarır. Şeker değişkenleri çeşitli mekanizmalarla çürük karşıtı etkinlik gösterir. Bu mekanizmalar; sükrözden çözünmez gluklan sentezinin inhibisyonu, tükürük ve plaktaki mikroorganizma sayısının azaltılması, dental plağın pH'sının artırılması, demineralizasyonun engellenmesi ve remineralizasyonun desteklenmesi şeklindedir.

Üzerinde en çok çalışılan şeker değişkeni ksilitoldür. Ksilitol, tadı sükröze benzeyen 5 karbon zincirli şeker alkolü yapısındadır. Oral kavitedeki mikroorganizmalar ve patojenler tarafından kullanılıp fermente edilemez ama bağırsaklardan absorbe edilerek metabolize edilir.^{42,43} Hem *in vivo* hem de *in vitro* çalışmalar göstermiştir ki ksilitol alımı plak pH'sını etkilemez.^{44,45} Ksilitol, *S. Mutans* üzerinde selüler ATP'nin tüketimi ile bakteriyostatik etkinlik gösterir.⁴⁶

Yapılan pek çok klinik çalışmanın sonunda ksilitol kullanımının tükürük ve plaktaki *S. Mutans* seviyesini, anne-bebek arasındaki mikroorganizma transferi olasılığını ve çürük miktarını düşürdüğü gösterilmiştir.⁴⁷⁻⁵⁰

Ksilitol, minenin remineralizasyon sürecini uyarır. Fluorürlerle sinerjistik etki göstererek ağız hijyeni ürünlerinin etkinliğini artırır. Ksilitol, çeşitli selülozlu ürünlerden elde edilen bir şeker değişkenidir. Huş ağacı, böğürtlen, çilek, yeşil salata, karnabahar, erik, fıstık, muz ve mantarda da bulunur. Tadı sukrozla benzer olmakla beraber ağızda ferahlık hissi de uyandırmaktadır.

Şeker değişkenlerinin diğer terapötik antimikrobiyal ajanlara kıyasla antibakteriyel etkinliği zayıftır. Bu nedenle, bu ajanların terapötik etkinlik gösterebilmesi için daha uzun süre ağızda kalabileceği yöntemlerin bulunması gerekmektedir.⁵¹

5. Florür

Florür tedavisi, uzun yıllardan beri başlıca çürük önleyici strateji haline gelmiştir. Florürler sistemik veya topikal olarak uygulanabilir. Bu yöntemler, bireysel ve profesyonel flor uygulamaları olarak da sınıflandırılabilir.

Florür içme sularında bulunmakta, diş macunlarında ve ağız gargaralarında sıklıkla kullanılmaktadır. Florür içeren diş macunlarının bu kadar yaygın olarak kullanılmasına rağmen çürüğü olmayan birey sayısındaki artışta 1990'larda bir durgun döneme girilmiştir ve toplumun büyük bir çoğunluğunda halen diş çürükleri mevcuttur. Bu nedenle geleneksel florür tedavisinin çürük önleyici etkisinin sınırlı olduğu düşünülmektedir.⁵²

Son yıllarda yavaş florür salan cihazlar, ağız boşluğunda terapötik florür seviyesini uzun zaman sürdürdürebildiği için pek çok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Bu cihazlar içine depolanan florür bir yıl gibi uzun bir sürede çok yavaş bir şekilde ağız ortamına salınmaktadır. 1970'lerde kopolimer membran cihazlar geliştirilmiştir olup bunlar diş yüzeyine tutturulmak üzere tasarlanmıştır. Bu cihazlar, sodyum florür (NAF) emdirilmiş akrilik polimer matris membran içerir. İç çekirdeği hidroksietilmetakrilat (HEMA), metilmetakrilat (MMA) kopolimer ve bir miktar sodyum florür içerir. Çekirdek 30/70 HEMA/MMA kopolimer membranla çevrelenmiştir ki bu alan florür salınmasını kontrol eder. Camdan üretilen cihazlarda ise cihazın bütünlüğü bozulmadan florür salınır.⁵³ Algar ve ark.⁵⁴ daha fazla florür yüklenen ve stabil bir oranda salınım sağlayan bir cam bileşimini keşfetmişlerdir. Yavaş salınım yapan bu cihazın florür kapasitesini artırmak ve salınım süresini uzatmak için, Jessop ve ark.^{55,56} ortodontik braketlere bağlanan ve florür salgılayan bir pelet içeren bir kit hazırlamıştır. Bu pelet, brakete rezin ile yapıştırılmıştır. Braket, hastanın dişine yapıştırıcı rezin ile bağlanır. Pelet, florürün yavaş salınımı için tasarlanmıştır ve 6 aydan 2 yıla kadar değişen sürelerde yenilenebilir. Bu cihazların dışında yeni geliştirilen farklı materyaller de vardır. Yapılan *in vitro* çalışmalarda titanyum tetraflorür incelenmiş ve diğer ajanlardan daha başarılı olduğu görülmüştür. Bu materyalde titanyum, hem flor tutucu hem de flor salınımı sağlayıcı bariyer görevi görmektedir.⁵⁷ Titanyum tetraflorür ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma ve olumlu sonuçlar bulunmasına rağmen ticari preparat formu yoktur. Solusyon olarak değişik konsantrasyonlarda hazırlanmaktadır.

Bir çalışmada araştırmacılar, streslere dayanıklı ve florür salınımı yapan bir nanokompozit oluşturmak için CaF₂ nanoparçacıklarını birleştirmişlerdir. Bu nanokompozit, rezin modifiye cam iyonomer materyallerden daha yüksek oranda ve uzun süreli florür salmaktadır.⁵⁸ Florür salınım kapasitesini uzatmanın bir diğer yolu da periyodik olarak salınım cihazını şarj etmektir. Xu ve ark.⁵⁹ şelatör grupları içeren ve ortamdaki florürle yeniden şarj olabilen bir monomer elde etmişlerdir. Bu monomer kompozit materyallere eklenebilir.

6. Kazein Fosfopeptidler

Diş çürüklerinden korunmada süt, peynir ve diğer süt ürünlerinin kanıtlanmış etkisi yüz yıla yakın bir süredir bilinmektedir. Yapılan birçok araştırmada, çeşitli hayvan deneyleri sonucunda, süt ve süt ürünlerinin diş çürüğü oluşumundaki koruyucu etkisi kanıtlanmıştır.⁶⁰ Süt proteinlerinin olumlu etkilerinin, diş plağındaki asidi tamponlama ve diş minesindeki hidroksiapatitin çözünmesini azaltma şeklinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca *S.mutans* kolonilerinin de α -1, β , k-kazein ve diğer asidik proteinler varlığında hidroksiapatit disklerle tutunma özelliklerinin önlendiği de belirtilmiştir.⁶¹

Kazein fosfopeptidleri (CPP) tyriptic sindirim ile kazeinden elde edilir. 1987'de Reynolds isimli bir araştırmacı ilk kez bir intraoral aparey ile CPP uygulayarak plaktaki kalsiyum ve fosfat yoğunluğunu artırmayı keşfetmiştir.⁶²

CPP solüsyonda bulunan kalsiyum fosfat iyonlarını stabilize ederek bir amorf kalsiyum fosfat (ACP) kompleksi oluşturur. Bu yapının oluşması ile nükleasyon ve çökme için gereken kritik seviyeye ulaşılır.

CPP-ACP güçlü bir şekilde hidroksiapatite bağlanır ve plağın içine difüze olur. Asitlerin tamponlanmasına yardımcı olarak minenin demineralizasyonunu engeller ve remineralizasyonunu artırır.⁶² ACP'nin yanında, CPP de ayrıca kalsiyum florür fosfatı (ACFP) stabilize ederek CPP-ACFP oluşturur.⁶³ Bu durumda, florür iyonları ile beraber diş yüzeyine kalsiyum ve fosfat iyonları da yerleşir ve bunun sonucunda florapatit oluşarak minenin remineralizasyonu artar.

CCP-ACP'lerin etki mekanizması şu şekildedir: (1) Kalsiyum ve fosfat iyonları diş dokularına geçerek remineralizasyonu teşvik eder, (2) Florür varlığında beyaz opak lezyonların giderilmesine katkıda bulunur, (3) Florür varlığında lezyonun derin kısımlarında florapatit oluşumunu sağlar.⁶⁴

CCP-ACP'nin plak içerisine yerleşmesiyle kalsiyum,

fosfat ve flor iyonlarının salımı gerçekleşir. Bunun için önemli olan ortamın pH'sıdır. Bakteriyel asidik ürünlerle ortamın PH'sı düştüğünde CCP-ACP tükürük iyonları gibi davranarak aktivite gösterir ve iyon salımı gerçekleştirir.⁶⁵

CCP-ACP'nin aktif beyaz nokta lezyonlarında inaktif olanlara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.⁶⁴ Recaldent'in CPP kısmında amorf çözünebilir formda kalsiyum ve fosfat bulunmaktadır. Bu kısım diş yüzeyine ve plaktaki bakterilere bağlanır, çözünebilir kalsiyum fosfat yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Amorf ve çözünebilir formdaki kalsiyum ve fosfatlar mine yüzeyine penetre olur ve remineralizasyon gerçekleşir.

Pat formu hasta ya da hekim tarafından tüm diş yüzeylerine uygulanabilir. 3-4 dakika bekletildikten sonra dişten yıkamadan uzaklaştırılır.

Sorbitol ya da ksilitol içerikli sakızlara eklendiğinde çiğnemeyle birlikte remineralize edici etkinliğinden faydalanmak mümkündür.⁶⁶

7. Biyoaktif Cam

Biyoaktif cam içeren kalsiyum sodyum fosfosilikat; aktif içeriği olan kalsiyum sodyum fosfosilikat sayesinde kalsiyum ve fosfat iyonları salar ve bu iyonlar hidroksi-karbonat apatit yapısı oluşturur. Buna örnek olarak Novamin gösterilebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Novamin'in demineralizasyonu önleyici, remineralizasyonu artırıcı özelliği olduğu görülmektedir. Bu özelliği aköz sıvılarıyla olan reaksiyonları sayesinde olmaktadır. Novamin, ağız ortamına girdiğinde sodyum, kalsiyum ve fosfat iyonları salınımı yapar. Bu iyonlar oral sıvıdakilerle etkileşir ve sonuçta kristalin hidroksikarbonat apatit oluşur. Bu bileşik yapısal ve kimyasal olarak doğal diş yapısına benzerlik gösterir. Son dönemde yapılan çalışmalar, Novamin'in teröpatik dozlarda florür ile birlikte kullanımının remineralizasyon açısından daha etkili olduğunu göstermektedir.⁶⁷

Kaynaklar

1. Fejerskov O., Kidd E. Dental Caries: The Disease and its Clinical Management. 2nd ed., Oxford: Blackwell Munksgaard, 2008.
2. Roberson TM., Heymann HO., Swift EJ. Sturdevant's Art and Science of Operative Dentistry. 5th ed., St. Louis: Mosby Elsevier, Missouri, 2005.
3. Featherstone JD. Dental caries: A dynamic disease process. Aust. Dent. J. 53: 286-291, 2008.
4. ten Cate JM., Featherstone JD. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 2: 283-296, 1991.
5. Chen F., Wang D. Novel technologies for the prevention and treatment of dental caries: A patent survey. Expert. Opin. Ther. Pat. 20: 681-694, 2010.
6. Wolf HF., Rateitschak KH. Color Atlas of Dental Medicine: Periodontology. 3rd ed., New York: Thieme New York, 2005.
7. Newmann MG., Takei HH., Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 9th ed., St. Louis: W.B. Saunders Co., 2001.
8. Tschoppe P., Zandim DL., Martus P., Kielbassa AM. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. J. Dent. 39: 430-437, 2011.
9. Guggenheim B., Giertsen E., Schüpbach P., Shapiro S. Validation of an in vitro biofilm model of supragingival plaque. J. Dent. Res. 80: 363-370, 2001.
10. Shapiro S., Giertsen E., Guggenheim B. An in vitro oral biofilm model for comparing the efficacy of antimicrobial mouthrinses. Caries Res. 36: 93-100, 2002.
11. Balakrishnan M., Simmonds RS., Tagg JR. Dental caries is a preventable infectious disease. Aust. Dent. J. 45: 235-245, 2000.
12. Furia TE., Schenkel AG. A new, broad spectrum bacteriostat. Soap Chem. Specialties 44: 116-122, 1968.
13. Stephen KW., Saxton CA., Jones CL., Ritchie JA., Morrison T. Control of gingivitis and calculus by a dentifrice containing a zinc salt and triclosan. J. Periodontol. 61: 674-679, 1990.
14. Svaton B., Sadxton CA., Huntington E., Cummins D. The effects of three silica dentifrices containing Triclosan on supragingival plaque and calculus formation and on gingivitis. Int. Dent. J. 43: 441-452, 1993.
15. Raghavan SL., Schuessel K., Davis A., Hadgraft J. Formation and stabilisation of triclosan colloidal suspensions using supersaturated systems. Int. J. Pharm. 261: 153-158, 2003.
16. Nabi N., Gaffar A. Antibacterial antiplaque oral composition. US4894220, 1990.
17. Gaffar A., Afflitto J., Nabi N. Chemical agents for the control of plaque and plaque microflora: An overview. Eur. J. Oral Sci. 105: 502-507, 1997.
18. Gaffar A., Nabi N., Kashuba B., Williams M., Herles S., Olsen S., Afflitto J. Antiplaque effects of dentifrices containing triclosan/copolymer/NaF system versus triclosan dentifrices without the copolymer. Am. J. Dent. 3 Spec No: S7-14, 1990.
19. Gaffar A., Afflitto J., Nabi N., Herles S., Kruger I., Olsen S. Recent advances in plaque, gingivitis, tartar and caries prevention technology. Int. Dent. J. 44: 63-70, 1994.
20. Allaker RP., Douglas CW. Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases. Int. J. Antimicrob. Agents 33: 8-13, 2009.
21. Darout IA., Albandar JM., Skaug N., Ali RW. Salivary microbiota levels in relation to periodontal status, experience of caries and miswak use in Sudanese adults. J. Clin. Periodontol. 29: 411-420, 2002.
22. Takarada K., Kimizuka R., Takahashi N., Honma K., Okuda K., Kato T. A comparison of the antibacterial efficacies of essential oils against oral pathogens. Oral Microbiol. Immunol. 19: 61-64, 2004.

23. Hamilton-Miller JM. Anti-cariogenic properties of tea (*Camellia sinensis*). *J. Med. Microbiol.* 50: 299-302, 2001.
24. Hirasawa M., Takada K., Otake S. Inhibition of acid production in dental plaque bacteria by green tea catechins. *Caries Res.* 40: 265-270, 2006.
25. Al-Hebshi NN., Nielsen O., Skaug N. In vitro effects of crude khat extracts on the growth, colonization, and glucosyltransferases of *Streptococcus mutans*. *Acta Odontol. Scand.* 63: 136-142, 2005.
26. Rahim ZH., Khan HB. Comparative studies on the effect of crude aqueous (CA) and solvent (CM) extracts of clove on the cariogenic properties of *Streptococcus mutans*. *J. Oral Sci.* 48: 117-123, 2006.
27. Koo H., Nino de Guzman P., Schobel BD., Vacca Smith AV., Bowen WH. Influence of cranberry juice on glucan-mediated processes involved in *Streptococcus mutans* biofilm development. *Caries Res.* 40: 20-27, 2006.
28. Yu HH., Lee DH., Seo SJ., You YO. Anticariogenic properties of the extract of *Cyperus rotundus*. *Am. J. Chin. Med.* 35: 497-505, 2007.
29. Brighenti FL., Luppens SB., Delbem AC., Deng DM., Hoogenkamp MA., Gaetti-Jardim E. Jr., Dekker HL., Crielaard W., ten Cate JM. Effect of *Psidium cattleianum* leaf extract on *Streptococcus mutans* viability, protein expression and acid production. *Caries Res.* 42: 148-154, 2008.
30. Mezine I., Zhang H., Petteruti M., Opet M., Finley J. Oral care compositions derived from the Labiatae family. US7517541, 2009.
31. Ofek I., Weiss E., Kashman Y., Goldhar J., Sharon N. Anti-microbial-adhesion fraction derived from vaccinium. US6843993, 2005.
32. Cheng L., ten Cate JM. Effect of *Galla chinensis* on the in vitro remineralization of advanced enamel lesions. *Int. J. Oral Sci.* 2: 15-20, 2010.
33. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 415: 389-395, 2002.
34. Marr AK., Gooderham WJ., Hancock RE. Antibacterial peptides for therapeutic use: Obstacles and realistic outlook. *Curr. Opin. Pharmacol.* 6: 468-472, 2006.
35. Eckert R., He J., Yarbrough DK., Qi F., Anderson MH., Shi W. Targeted killing of *Streptococcus mutans* by a pheromone-guided 'smart' antimicrobial peptide. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 3651-3657, 2006.
36. Caglar E., Kargul B., Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis.* 11: 131-137, 2005.
37. Sullivan A., Nord CE. Probiotics in human infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 50: 625-627, 2002.
38. Silva M., Jacobus NV., Deneke C., Gorbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 1231-1233, 1987.
39. Nase 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.* 35: 412-420, 2001.
40. Wei H., Loimaranta V., Tenovuo J., Rokka S., Syvaöja EL., Korhonen H., Joutsjoki V., Marnila P. Stability and activity of specific antibodies against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in bovine milk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* strain GG or treated at ultra-high temperature. *Oral Microbiol. Immunol.* 17: 9-15, 2002.
41. Laleman I., Detailleur V., Slot DE., Slomka V., Quirynen M., Teughels W. Probiotics reduce mutans streptococci counts in humans: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.* 18: 1539-1552, 2014.
42. Matsukubo T., Takazoe I. Sucrose substitutes and their role in caries prevention. *Int. Dent. J.* 56: 119-130, 2006.
43. Edwardsson S., Birkhed D., Mejare B. Acid production from Lycasin, maltitol, sorbitol and xylitol by oral streptococci and lactobacilli. *Acta Odontol. Scand.* 35: 257-263, 1977.
44. Waler SM., Rolla G. Effect of xylitol on dental plaque in vivo during carbohydrate challenge. *Scand. J. Dent. Res.* 91: 256-259, 1983.
45. Vadeboncoeur C., Trahan L., Mouton C., Mayrand D. Effect of xylitol on the growth and glycolysis of acidogenic oral bacteria. *J. Dent. Res.* 62: 882-884, 1983.

46. Assev S., Röllä G. Further studies on the growth inhibition of *Streptococcus mutans* OMZ 176 by xylitol. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. B.* 94: 97-102, 1986.
47. Ly KA., Milgrom P., Roberts MC., Yamaguchi DK., Rothen M., Mueller G. Linear response of mutans streptococci to increasing frequency of xylitol chewing gum use: A randomized controlled trial [ISRCTN43479664]. *BMC Oral Health.* 6: 6, 2006.
48. Milgrom P., Ly KA., Roberts MC., Rothen M., Mueller G., Yamaguchi DK. Mutans streptococci dose response to xylitol chewing gum. *J. Dent. Res.* 85: 177-181, 2006.
49. Soderling E., Isokangas P., Pienihakkinen K., Tenovou J. Influence of maternal xylitol consumption on acquisition of mutans streptococci by infants. *J. Dent. Res.* 79: 882-887, 2000.
50. Thorild I., Lindau B., Twetman S. Effect of maternal use of chewing gums containing xylitol, chlorhexidine or fluoride on mutans streptococci colonization in the mothers' infant children. *Oral Health Prev. Dent.* 1: 53-57, 2003.
51. Deshpande A., Jadad AR. The impact of polyol-containing chewing gums on dental caries: a systematic review of original randomized controlled trials and observational studies. *J. Am. Dent. Assoc.* 139: 1602-1614, 2008.
52. Featherstone JD. Remineralization, the natural caries repair process—the need for new approaches. *Adv. Dent. Res.* 21: 4-7, 2009.
53. Pessan JP., Al-Ibrahim NS., Buzalaf MA., Toumba KJ. Slow-release fluoride devices: A literature review. *J. Appl. Oral Sci.* 16: 238-246, 2008.
54. Algar B., Toumba J., Curzon M. Method of treating a patient's teeth using fluoride releasing glass composition. US7323160, 2008.
55. Jessop N., McLean BS., Lewis P., Bills D., Fischer DE. Dental brackets for retaining a medicament-releasing pellet on a tooth and kits including such brackets. US7097449, 2006.
56. Jessop NT., McLean BS., Fischer DE. Fluoride-releasing pellet kit. US6997706, 2006.
57. Tezel H., Ergücü Z., Onal B. Effects of topical fluoride agents on artificial enamel lesion formation in vitro. *Quintessence Int.* 33: 347-352, 2002.
58. Xu HH., Moreau JL., Sun L., Chow LC. Strength and fluoride release characteristics of a calcium fluoride based dental nanocomposite. *Biomaterials.* 29: 4261-4267, 2008.
59. Xu X., Burgess JO., Ding X., Ling L. Fluoride-releasing compositions. US6703518, 2004.
60. Schüpbach P., Neeser JR., Golliard M., Rouvet M., Guggenheim B. Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. *J. Dent. Res.* 75: 1779-1788, 1996.
61. Guggenheim B., Schmid R., Aeschlimann JM., Berrocal R., Nceser JR. Powdered milk micellar casein prevents oral colonization by *Streptococcus sobrinus* and dental caries in rats: A basis for the caries-protective effect of dairy products. *Caries Res.* 33: 446-454, 1999.
62. Reynolds EC. The prevention of sub-surface demineralization of bovine enamel and change in plaque composition by casein in an intra-oral model. *J. Dent. Res.* 66: 1120-1127, 1987.
63. Reynolds E. Calcium phosphopeptide complexes. US7312193, 2007.
64. Bailey DL., Adams GG., Tsao CE., Hyslop A., Escobar K., Manton DJ., Reynolds EC., Morgan MV. Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. *J. Dent. Res.* 88: 1148-1153, 2009.
65. Cochrane NJ., Cai F., Huq NL., Burrow MF., Reynolds EC. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *J. Dent. Res.* 89: 1187-1197, 2010.
66. Zero DT. Recaldent—evidence for clinical activity. *Adv. Dent. Res.* 21: 30-34, 2009.
67. Wefel JS. NovaMin: Likely clinical success. *Adv. Dent. Res.* 21: 40-43, 2009.

Yazışma Adresi:

Dr. Çiğdem ÇELİK
Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
11. sokak No: 26 Bahçelievler/Ankara
e-posta: celikc@baskent.edu.tr • Tel: 0312 215 13 36 • Faks: 0312 215 29 62