

Remineralizasyon Ajanlarında Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches to Remineralization Agents

Seren USTAOĞLU^a(ORCID-0000-0002-5938-0314), Neşe AKAL^a(ORCID-0000-0001-5516-4772)

^aGazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti ABD, Ankara, Türkiye

^aGazi University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics, Ankara, Türkiye

ÖZ

Minimal invaziv diş hekimliğinin bir ilkesi olarak başlangıç mine çürük lezyonlarını remineralize etmek için klinik olarak çürük önleme stratejilerine olan ihtiyaç çok belirgindir. Florür içeren materyallerle yapılan remineralizasyon uygulamaları, mevcut çürük yönetimi felsefelerinin temel taşı iken; başlangıç lezyonlarının daha derin remineralizasyonunu teşvik ettiğini, yüksek florür içerikli ürünlerle ilişkili potansiyel riskleri azalttığını ve ömür boyu çürük kontrolünü kolaylaştırdığını iddia eden bir dizi yeni remineralizasyon stratejileri geliştirilmektedir. Bu sistemler, genel olarak florürün etkinliğinin artmasını teşvik ederek çürük lezyonlarını onaran biyomimetik mine rejenerasyon teknolojileri ve yaklaşımları olarak kategorize edilebilir.

Ahtar Kelimeler: remineralizasyon; çürük; biyomimetik

ABSTRACT

As a principle of minimally invasive dentistry, the need for clinical caries prevention strategies to remineralize initial enamel carious lesions is evident. While fluoride-containing remineralization is the cornerstone of current caries management philosophies; a number of new remineralization strategies are being developed that claim to promote deeper remineralization of initial lesions, reduce potential risks associated with high fluoride products, and facilitate lifelong caries control. These fluoride-free remineralization systems can be broadly categorized as biomimetic enamel regeneration technologies and approaches that repair carious lesions by promoting increased fluoride efficacy.

Key words: remineralization; caries; biomimetic

GİRİŞ

Diş çürüğü patofizyolojisi, sadece sürekli kümülatif olarak dişten mineral kaybı değil, birbirini takip eden demineralizasyon ve remineralizasyon dönemleri ile karakterize dinamik bir süreçtir. Lezyonun ilerlemesi veya tersine çevrilmesi, demineralizasyonu destekleyen patolojik faktörler (karyojenik bakteriler, fermente olabilen karbonhidratlar, tükürük disfonksiyonu) ve remineralizasyonu sağlayan koruyucu faktörler (antibakteriyel maddeler, yeterli tükürük, remineralize edici iyonlar) arasındaki dengeyle sağlanmaktadır.¹ Remineralizasyon; plak ve tükürükteki kalsiyum (Ca)²⁺, fosfat (PO)₄³⁻ iyonlarının demineralize diş yapısının kristal boşluklarına birikerek net mineral kazanımı ile sonuçlandığı doğal bir onarım süreci olarak ortaya çıkabilir. Ağız ortamında serbest florür (F⁻) iyonlarının varlığı, (Ca)²⁺ ve (PO)₄³⁻ iyonlarının kristal yapıya dâhil edilmesini sağlayıp florapatit minerali oluşumuyla, minenin karşılaşılabilecek asit tehdidine karşı önemli ölçüde daha dirençli olmasını sağlar.²

2. Florür İçermeyen Remineralizasyon Ajanları: Neden Kullanımı Yaygınlaşıyor?

Diş minesini, dişin anatomik kronunun diş koruyucu yapısını oluşturan kalsifiye bir dokudur. Mine bir kez oluştuktan sonra biyolojik olarak tamir edilemez veya değiştirilemez.³ Ağız boşluğu sürekli olarak demineralizasyon ve remineralizasyon döngülerinden geçer.⁴ Asidik bir karşılaşılabilecek sonra dişten mineral kaybetmeye demineralizasyon, bu minerallerin diş yapısına geri kazandırılmasına ise remineralizasyon denir. Demineralizasyon sırasında, asidik temas nedeniyle mine yüzeyi pürüzlü hale gelir. Bu nedenle, bir dişin ömrü boyunca, mineral dengesinin ve doku bütünlüğünün derecesini belirleyen mine demineralizasyon/remineralizasyon döngüleri vardır. Tükürüğün içerisinde yaşam boyunca sert doku gelişimini sağlamak için (Ca)²⁺ ve (PO)₄³⁻ iyonları bulunmaktadır.⁵ Fizyolojik pH'ta tükürük, fosfoproteinle stabilize edilmiş (Ca)²⁺ ve (PO)₄³⁻ iyonlarıyla aşırı doymuş haldedir ve böylece iyonlar mineral eksikliği olan lezyonlara yayılmak için biyolojik olarak kullanılabilir durumdadırlar.⁶ Florür aracı tükürük remineralizasyonunun da dişin dış 30 µm'si ile sınırlı olduğu bilinmektedir.⁷ Oluşan yüzeyel remineralizasyon, yüzeyin hemen altındaki lezyonunun ne estetiğini ne de yapısal özelliklerini iyileştirir.⁶

Stabilize edilmiş (Ca)²⁺ ve (PO)₄³⁻ iyonlarının takviye edilmesi, daha hızlı ve daha derin yüzey altı remineralizasyonunu destekleyerek tükürüğün doğal remineralizasyon potansiyelini artırabilir. Florür, diş çürüklerinin önlenmesindeki rolünü doğrulayan çoklu sistematik incelemelerle çürük lezyonlarını durdurmak için altın standart olmaya devam etmektedir.⁸ Buna ek olarak, ortaya çıkan epidemiyolojik verilerde, düzenli olarak florürlü diş macunu kullanımına rağmen, çürüklerin bazı popülasyon gruplarında artması endişe vericidir.⁹ Normal fizyolojik koşullar altında, florür ve tükürük homeostatik mekanizmaları erken lezyonları remineralize etmek için genellikle yeterli olsa da, bu durum yüksek derecede karyojenik ortamlarda yeterli değildir. Risk altındaki diğer popülasyon gruplarında (kserostomi hastaları, kök çürüğü riski taşıyan yaşlı bireyler) florürün remineralize etme ve önleyici etkinliğini iyileştirmek için destek mekanizmalardan yararlanılabilir.¹⁰ Florürün remineralizasyon potansiyelini artırmak için yapılan yaklaşım, ağız bakım ürünlerine daha fazla florür eklemektir.¹¹ Günümüzde çocukların birden fazla kaynaktan florüre maruz kaldığı ve potansiyel olarak dental florozis gelişme risklerinin arttığı yönünde endişeler vardır.¹² Çürük azaltma yararı ve florürün yan etkileri arasındaki dar "doz aralığı" göz önüne alındığında, diş macunlarındaki florür konsantrasyonu 1.000-1.500 ppm ile sınırlandırılırken, 6 yaşın altındaki çocuklar için bu doz daha da düşüktür ve muhtemelen başlangıç lezyonlarının remineralizasyonu için yetersizdir. Tüm bu sebeplerden ötürü yeni remineralizasyon teknolojilerine olan ihtiyaç açıkça görülmektedir.¹³

2.1. Modern Çürük Yönetimi

Günümüz çürük yönetimine yönelik temel yaklaşımın "diş yapısını korumak ve yalnızca gerektiğinde restorasyon yapmak" olması gerektiği konusunda küresel bir fikir birliği vardır.¹⁴ Lezyon gövde yapısını (biyomimetik peptit iskeleleri) yeniden oluşturan veya yüzey altı mineral kazanımını destekleyen iyonlar (kalsiyum fosfat sistemleri) sağlayan yeni remineralizasyon sistemleri, geleneksel restorasyon ihtiyacını önemli ölçüde azaltabilir ve diş yapısını koruyabilir. Çürük tespiti, DSÖ'nün geleneksel DMFT kriterlerinden, kavite olmayan mine lezyonlarının da (ICDAS 1 ve 2) dâhil edildiği Uluslararası Çürük Tespit ve Değerlendirme Sisteminin (ICDAS) kullanımına gittikçe daha fazla kaymaktadır. Bu durum, diş çürüğü teşhisi konan bireylerin oranını artırarak ikincil koruma ve rejeneratif tıbbı dayalı dental yaklaşımların kullanılmasında önemli bir fırsat sağlamıştır.¹⁵ Tüm bu gelişmelerin ve bilgilerin ışığında remineralizasyon için geliştirilen florürsüz ajanların da kullanımı modern diş hekimliğinde yaygın olarak yerini bulmaktadır.

Gönderilme Tarihi/Received: 30 Mart, 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 1 Haziran, 2022

Yayınlanma Tarihi/Published: 27 Nisan, 2023

Atıf Bilgisi/Cite this article as: Ustaoglu S, Akal N. Remineralizasyon Ajanlarında Güncel Yaklaşımlar. Selcuk Dent J 2023;10(1):106-111 Doi: 10.15311/ selcukdentj.1095382

Sorumlu yazar/Corresponding Author: Seren USTAOĞLU

E-mail: seren.ustaoglu@gazi.edu.tr

Doi: 10.15311/ selcukdentj.1095382

2.2 Florür İçermeyen Remineralizasyon Ajanları: Türleri Ve Mekanizmaları

Yeni mine remineralizasyon sistemlerinin, birçoğu hâlihazırda klinik kullanımda iken, diğerleri çeşitli gelişim aşamalarında. Remineralizasyon teknolojilerinin en umut verici olanları kısaca şu şekilde kategorize edilir (Tablo 1) :

- (i) Biyometrik remineralizasyon sistemleri
- (ii) Florürün etkinliğini güçlendirici sistemler.⁵

Tablo 1.

Teknoloji	Ticari Ürün
Biyometrik sistemler	
1. Dentin fosfoprotein 8DSS peptidleri	Mevcut değil
2. P11-4 peptidi	Curodont Repair®/Curodont Protect®
3. Lösin bakımından zengin amelojenin peptidleri	Mevcut değil
4. Poli (amido amin) dendrimer	Mevcut değil
5. Elektrikle hızlandırılmış ve geliştirilmiş remineralizasyon	Mevcut değil
6. Nanohidroksiapatit	Apagard® diş macunu / Desensin® gargara
Florürün etkinliğini güçlendirici sistemler	
1.Kalsiyum-fosfat sistemleri	
a.Stabilize Kalsiyum Fosfatlar	
-Kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat sakız	Tooth Mousse® / MI Pastecrèmes® Recaldent® / Trident® Beyaz şekerlessiz
	MI Paste One® diş macunu
b.Kristalize Kalsiyum Fosfat	
-Fonksiyonelleştirilmiş β-trikalsiyumfosfat	ClinPro® diş macunu
-Kalsiyum sodyum fosfosilikat (NovoMin™ teknolojisini)	Oravive® diş macunu
c. Stabilize Olmayan Kalsiyum Fosfat	
-Amorf kalsiyum fosfat (Enamelon™ teknolojisini)	Enamelon® diş macunu
2. Polifosfat sistemleri	
a.Sodyum trimetafosfat	Oral-B Pro Expert® diş macunu
b.Kalsiyum gliserofosfat	
c.Sodyum heksametafosfat	
3.Doğal Ürünler	
a.Galla chinensis	Mevcut değil
b.Hesperidin	
c.Gum arabi	

2.2.1. Biyometrik Remineralizasyon

Florür içeren ağız bakım ürünleri minenin remineralize edilmesinde etkilidir ancak organize apatit kristallerinin oluşumunu teşvik etme potansiyeline sahip değildir.¹⁶ Günümüzde demineralize olmuş dokunun onarılmasından ziyade rejenerasyonu yani kaybolan ya da harap olan dokunun daha öncesinde var olan sağlıklı dokunun tıpatıp aynı ile tedavi edilmesi amaçlanmaktadır.¹⁷ Bununla birlikte, olgun mine aselüler olduğundan, kemik veya dentinin aksine yeniden şekillenemediğinden mine rejenerasyonu oldukça zordur. Sonuç olarak, yapay mineyi sentezleme çabalarında büyük bir zorluk devam etmektedir ve bu zorluk özellikle minenin karmaşık hiyerarşik prizmasının ve interprizmatik yapılarının üretilmesi üzerinedir. İşte tamda bu noktada biyometrik sistemler ümit verici bir gelişim içerisindedirler.¹⁸

2.2.1.1. Dentin Fosfoproteinden Türetilmiş 8DSS Peptitleri

Dentin fosfoprotein (DPP), dentinin içinde en çok bulunan kollajen yapıda olmayan hücre dışı matris bileşenidir ve diş mineralizasyonunda kritik bir rol oynadığı bilinmektedir.¹⁹ İnsan DPP'si çok sayıda tekrarlayan aspartat-serin-serin (DSS) nükleotid dizisi içermektedir ve DPP'nin kalsiyum fosfat çözümlerinde hidroksiapatit kristalleri oluşturabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.²⁰ 8DSS peptidlerinin remineralizasyonu nasıl teşvik ettiği kısmen anlaşılmıştır. Çalışmalar, negatif yüklü amino asitler ile pozitif yüklü kalsiyum ve fosfat iyonları arasındaki elektrostatik kuvveti vurgulamış ve bu kuvvetin DSS peptidlerinin katyonik kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla sıkıca bağlanmasında rol oynadığını bulmuşlardır. DSS tekrar alanının bilgisayarla oluşturulmuş modelleri, 8DSS peptidinin mümkün olan en olası ikincil yapısının, zincirin her iki ucunda tekrarlayan karboksilat ve fosfat grup dizileri ile şerit benzeri, bükülmüş, ters uzamış bir zincir yapısı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, DSS'nin (Ca)²⁺ ile etkin bir şekilde işlev görebilmesi ve paralel zincirler arasında veya zincirlerle hidroksiapatit yüzeyi arasında (Ca)²⁺ aracılı köprü oluşumunu artırabilmesi şüphesizdir. Aynı zamanda, bu peptitler, hidroksiapatit yüzeyi için güçlü afiniteye sahiptir. Başka bir deyişle, 8DSS peptitleri kalsiyum ve fosfat iyonlarının mideden sızmasını önler ve aynı zamanda çevredeki ortamdan kalsiyum ve fosfat iyonlarının mine yüzeyinde oluşan mineral ortamına tutulumunu teşvik eder.²¹ 2016'da yapılan *in vitro* bir çalışma, biyomimetik 8DSS peptidinin, kendi başına mine demineralizasyonu inhibe etmesinin yanı sıra, florürün aynı şeyi yapmasını önemli ölçüde artırabileceğine dair güçlü kanıtlar sağlamıştır. Bu sinerjik etkileşimle, küçük çocuklarda diş çürüğü riskini azaltmak için kullanılan florür konsantrasyonunun azaltılabileceği ve böylece dental florozis oluşma riskinin de azalacağı savunulabilir.²² Bugüne kadar, 8DSS peptidlerinin anlaşılması yalnızca *in vitro* sistemlerde olmuştur ve klinik olarak kullanıldığında bazı zorluklar ortaya çıkarması muhtemeldir. Örneğin, bu peptitlerin ağız boşluğundaki enzimatik ortamdan etkilenip etkilenmeyecekleri bilinmemektedir, ancak kısa peptitler olmaları onları hidrolitik enzimler için nispeten zor hedefler haline getirebilir. Diğer bir dezavantaj, 8DSS'nin kalsiyumu güçlü bir şekilde bağlaması nedeniyle, kontrol edilmediği takdirde diş taşı oluşumuna yol açabileceğidir. Bununla birlikte, gelecekteki *in vivo* çalışmalar 8DSS'nin klinik vaadini doğrulayabilir ve zorlukların üstesinden gelebilirse, florürsüz biyomineralize edici ajan olarak büyük umut vaat etmektedir.²³

2.2.1.2. Kendiliğinden Birleşen P11-4 Peptitleri

İdeal bir mine rejenerasyonu; lezyonun derinlemesine remineralizasyonunun desteklenmesi ve bozulmuş mine matrisinin bir biyomimetik matris ile değiştirilmesini içermelidir. Kendi kendine birleşen peptit P11-4, başlangıç mine çürük lezyonunun yüzey altı gövdesi içinde böyle bir 3 boyutlu matris oluşturabilir ve mine matris proteinlerini taklit edebilir.²⁴ Bu rasyonel olarak tasarlanmış peptit, lezyon gövdesinde bulunan yüksek iyonik kuvvet ve asidik pH gibi yerel koşullara yanıt olarak hiyerarşik 3 boyutlu fibril iskeleler halinde kendiliğinden birleşir.²⁵ P11-4 fibriller matriksi, (Ca)²⁺ iyonları için yüksek bir afiniteye sahiptir ve de novo HA (hidroksiapatit) oluşumu için bir çekirdek görevi görerek lezyon gövdesinin remineralizasyonuna yol açar.²⁶ *In vitro* verilerin sonuçlarına göre, lezyon gövdesindeki P11-4 liflerinin varlığında, remineralize olmuş yüzey altı lezyonunun mikro sertliğinin artmasıyla daha hızlı HA oluşumunun gerçekleştiği tespit edilmiştir.⁷ P11-4, *in vivo* ve klinik çalışmalarda biyomimetik bir mineralizasyon ajanı olarak umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu ajan, florür remineralizasyonuna daha dirençli olan erken oklüzal ve proksimal lezyonları remineralize edebilir.²⁶ Düşük viskoziteli izotropik P11-4, başlangıç çürük lezyonuna uygulandığında hızla lezyon gövdesine yayılır, burada katyonlar ve pH <7,4 varlığında elastomerik bir nematik jele dönüşerek 3 boyutlu fiber matriks oluşumunu ve ardından lezyonun biyomineralizasyonunu gerçekleştirir.²⁵ P11-4 ile tedavi edilen çürük lezyonlarında, tedaviden 6-12 ay sonra bile stabil kalan, önemli ölçüde iyileşme göstermiş ve radyografik opasite artışı olan yapılar tesbit edilmiştir.²⁷ 2017'de yapılan bir randomize kontrollü çalışma (RCT), florür ile kombine halde P11-4 biyomineralizasyonun güvenli olduğunu ve mevcut klinik altın standart olarak bilinen tek başına florür tedavisinden daha etkili olduğunu göstermiştir.¹⁷ P11-4 tükürük tarafından yönlendirilen doğal remineralizasyona dayandığından, etkinliği bireyin tükürük kalitesine, özellikle mineral içeriğine, pH'ına ve akış hızına bağlı olacaktır.²⁷ Buna bağlı olarak, kserostomi hastalarında etkinliği azalabilir. Kuşkusuz, P11-4 tedavisi,

yönlendirilmiş mine rejenerasyonu hedefine doğru atılan önemli bir adımdır, ancak bu bulguları doğrulamak, ölçmek ve onarım sürecini güçlendirebilecek ek faktörleri belirlemek için daha uzun süreli kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.1.3. Amelogenin

Amelogenince zengin mine organik matriksi, mine mineralizasyonu sırasında HA kristallerinin büyümesinde, şeklinin oluşumunda ve düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bununla birlikte, olgun mine, matriks proteinlerinden yoksundur ve diş çürüğü veya erozyonun neden olduğu mineral kaybını yeniden oluşturamaz.¹⁶ Son zamanlarda, sentetik amelogenin sistemler kullanarak kompleks mine mikro yapısı kopyalanmaya çalışılmıştır. Rekombinant domuz amelogenin'in (rP172) kalsiyum fosfat kümelerini stabilize ettiği ve asitle pürüzlendirilmiş lezyonlar üzerinde hiyerarşik olarak düzenlenmiş mine kristallerinin büyümesini teşvik ettiği, bunun ise sertliği ve elastik modülünü önemli ölçüde geliştirdiği bulunmuştur. HA kristallerinin biyomimetik olarak yeniden gelişmesi; aynı zamanda yeni oluşan katman ve varolan mine arasında restorasyonların etkinliğini ve dayanıklılığını sağlayan güçlü bir arayüz oluşturur. *In vitro* çalışmalar, lósün bakımından zengin amelogenin peptit ile mine lezyonlarının tedavisinin; lezyon derinliğini azalttığını ve c eksenli boyunca olgun mine kristallerinin doğrusal büyümesini teşvik ederek minenin biyomimetik rekonstrüksiyonuna izin verdiğini göstermiştir.²⁸ Sentetik amelogenin topluluklarına inorganik pirofosfat veya matris metaloproteinaz gibi mineralizasyonu inhibitörlerinin eklenmesi, yeni oluşan kristaller içinde istenmeyen protein tıkanmasını önlerken, güçlü bir şekilde yapışan yeni bir mineral tabakasının boyutunun, şeklinin ve oryantasyonunun düzenlenmesini sağlar.²⁹ Amelogenin aracılı mine rejenerasyonunun dezavantajı, sadece proteinin ekstrakte edilmesi ve depolanmasının zor olması değil, aynı zamanda onarılan mine tabakasının büyümesinin de uzun bir süre almasıdır ki bu da amelogeninin klinik kullanımını zorlaştırmaktadır. Dahası, amelogeninin *in vitro* apatit çekirdeklenmesini teşvik ettiği görülürken, henüz benzer biyomineralizasyonun *in vivo* olarak gerçekleştirilmesine dair doğrudan bir kanıt yoktur.¹⁶

2.2.1.4 Poli (Amido Amin) Dendrimerler (PAMAM)

Poli (amido amin) (PAMAM) dendrimerler; iç boşluklarının varlığı, bir dizi reaktif uç gruplar, iyi tanımlanmış boyut ve şekilleri ile karakterize edilen oldukça dallanmış polimerlerdir. Bu amelogenin benzeri dendrimerler, diş minesinin biyomineralizasyonunu modüle etmede organik matrislerin işlevlerini taklit edebildikleri için "yapay proteinler" olarak adlandırılmıştır. Birkaç *in vitro* çalışma, amfifilik, karboksil ve fosfat sonlu PAMAM dendrimerlerinin hiyerarşik mine kristal yapılarına kendi kendine eğiliminde olduğunu göstermiştir.^{30,31} PAMAM organik yapıları tarafından oluşturulan yeni kristaller, orijinal prizmalara yakın benzerlik gösteren paralel yapıda HA nanorodları ile bozulmamış bir minenin yapısı, yönü ve mineral fazına sahiptir.³⁰ Ayrıca, amelogenin gibi, PAMAM aracılı mine remineralizasyonu da zaman alan bir süreçtir ve bu güçlendirilemediği sürece klinik uygulamaları pratik olmayabilir. Son zamanlarda, lazerlerin biyomineralizasyon sürecini hızlandırmak ve kristal büyümesini tam olarak gerektirdiği yerde kontrol etmek için kullanılabileceğine dair öneriler de bulunmaktadır.³¹

2.2.1.5. Elektrikle Hızlandırılmış ve Geliştirilmiş Remineralizasyon

Elektriksel olarak hızlandırılmış ve geliştirilmiş remineralizasyon (EAER), başlangıç ve orta derecedeki mine lezyonlarını hedefleyen; sağlıklı dokuyu korumayı, çürük lezyonunu tam derinliğine kadar restore etmeyi ve tedavi edilen minenin mekanik özelliklerini iyileştirmeyi amaçlayan yakın zamanda geliştirilmiş bir remineralizasyon teknolojisidir. Remineralize edici iyonların yüzey altı çürük lezyonunun en derin kısmına akışını hızlandırmak için iyontoforez kullanılır. Bu durum, lezyonun remineralizasyonunu destekleyen bir ortam yaratır ve onarılan lezyona optimal sertlik ve mineral yoğunluğu vererek olgunlaşmasını sağlar. Biyomimetik peptitlerden farklı olarak EAER mineyi matris proteinleri, (Ca)²⁺ ve (PO)₄³⁻ iyonlarının organik tutulması yoluyla rejenerer etmez. Bununla birlikte, EAER ile tedavi edilen lezyonlar, elektron mikroskobu incelemesi altında görülebilen kırık çubuklar veya bozulmuş prizmalar olmaksızın, sağlıklı mineye çok benzer bir görünüme sahiptir.¹⁵

2.2.1.6. Nanohidroksiapatit (nHA)

Hidroksiapatit, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ moleküler formülüne ve 1:67 kalsiyum-fosfor oranına sahip bir kalsiyum fosfat bileşimidir. Doğada başka kalsiyum fosfat formları da vardır, ancak hidroksiapatit bunların en kararlı ve en az çözünür olanıdır. Hidroksiapatit, iyi biyouyumluluk ve biyoaktiviteye sahip bir malzemedir. Parçacıkların 1 ile 100 nm boyutlarında olmasıyla belirli bir etkinlik seviyesine ulaşılır. Geniş reaksiyon yüzeyi ve küçük boyutu, malzemenin hidratasyonunu artırır, böylece daha iyi fiziksel ve kimyasal özellikler kazanır.³² Çürük önlemede nano-HA, demineralizasyonu azaltan ve remineralizasyonu iyileştiren iyonlar sağlamak için diş macunlarına dahil edilmiştir. Nano partiküller diş gözeneklerine nüfuz edebilir ve diş yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturabilirler.³³ Bununla birlikte, nHA'nın, mine minerallerine göre bir süper doygunluk durumunu koruyan kalsiyum fosfat rezervuarı olarak davrandığını, böylece demineralizasyonu inhibe ettiğini ve yeniden mineralizasyonu arttırdığını ileri sürenler de mevcuttur.³⁴ Klinisyenlerin florürlü diş macunları veya gargalarının yerine nHA oral ürünlerini önerabilmeleri için daha fazla kanıt gereklidir.

2.2.2. Florürü Güçlendirici Remineralizasyon Sistemleri

2.2.2.1. Kalsiyum Fosfat Sistemleri

Biyometik mine rejenerasyonu, florürsüz remineralizasyonun geleceği olabilir; ancak yaygın klinik kullanım için zamana ihtiyaç vardır. Şu anda, yüksek çürük riski olan hastalarda florürün remineralize edici etkinliğini artırma ihtiyacını karşılamak için büyük ölçüde kalsiyum fosfat sistemleri kullanılmaktadır. Önemli olan kriterlerden bir tanesi çözünürlüktür, daha düşük çözünürlüğe sahip olan kalsiyum fosfat sistemleri remineralizasyonu kötü yönde etkilemektedir. Kalsiyum fosfat sistemlerini 3 grupta kategorize edilmiştir:

(i) stabilize amorf kalsiyum fosfat sistemleri (ör. kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat) (ii) kristalli kalsiyum fosfat sistemleri (ör. fonksiyonelleştirilmiş β -trikalsiyum fosfat) ve (iii) stabilize edilmemiş amorf kalsiyum fosfat sistemleri (ör. amorf kalsiyum fosfat)³⁵

(i) Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat

Kazein fosfopeptitlerinin (CPP) kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarını stabilize ettiği ve mineral eksikliği olan diş yapısının remineralizasyonu için tükürükte yüksek oranda çözünür iyon doygunluğuna izin verdiği bilinmektedir. CPP içindeki bağlanma motifi, tükürük proteini statherine benzer bir küme dizisinde fosfoserin ve glutamik asit içerir, bu nedenle CPP, statherinin bir biyometimidir. Bağlama motifi -Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu- kalsiyum iyonlarını ve ardından fosfat ve florür iyonlarını çekerek CPP-ACP veya CPP- ACPF olarak adlandırılan amorf iyon kümelerinin çözünür nanokomplekslerini oluşturur. Elektronötral nanokomplekslerde bu iyonların stabilizasyonu, lezyon gövdesi boyunca lezyon sıvısı aşırı doygunluğu ve remineralizasyonun meydana gelebilmesi için lezyonun daha derin kısımlarına iletilmesine izin verir.³⁶ Bu sistemin daha iyi anlaşılabilmesi için uzun soluklu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

(ii) Fonksiyonelleştirilmiş β -Trikalsiyum Fosfat(β -TCP)

TCP, esas olarak kemik rejenerasyonu amacıyla kullanılan emilebilir bir materyaldir. Birçok polimorf yapısı mevcut olmasına rağmen, iki polimorf faz (α ve β) öncelikle biyomalzeme olarak kullanılır. Diş hekimliğinde hem α -TCP hem de β -TCP, diş macununda yüzey altı lezyonların remineralize etmek, verniklerde mine demineralizasyonunu azaltmak ve adezivlerde de bağlanma özelliklerini geliştirmek için kullanılır.³⁷ β -TCP'nin işlevselleştirilmesinin amacı, erken florür-kalsiyum etkileşimlerini önleyen bariyerler oluşturmak böylece dişlere diş macunları veya gargalar uygulandığında hedeflenen düşük dozlu bir dağıtım sistemi olarak işlev görmesine izin vermektir.³⁸ Çoğunlukla tükürük (Ca)² ve (PO_4)³ iyonları tarafından yönlendirilen remineralizasyon ile diş yüzeyindeki F⁻ iyon aktivitesini artırmak için tasarlanmıştır. Hâlihazırda ticari bir ürün olarak mevcut olmasına rağmen, remineralize edici etkisine ilişkin veriler yetersizdir ve başarısız lezyon remineralizasyonundaki karmaşık biyolojik süreci tam olarak yansıtmayan *in vitro* çalışmalarla sınırlıdır. Bu nedenle bu sistem üzerinde de çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

(iii) Amorf Kalsiyum Fosfat

Amorf kalsiyum fosfat, *in vitro* ve *in vivo* apatit oluşumu için önemli bir ara ürün görevi görür ve yapay hidroksiapatit olarak kullanılan ilk ürün olmuştur. Sulu ortamdaki kararsız ve reaktif yapısı, kalsiyum ve fosfat iyonlarının salınmasına ve bunların mikrokristalin büyümesi nedeniyle kristal fazlara dönüşmesine neden olur.³⁹ Stabilize edilmemiş bir kalsiyum fosfat sistemi kullanmanın ana endişelerinden biri, dişlerde diş taşı birikimini destekleyebilmesidir. Dahası, ACP aynı zamanda oral ortamda serbest F⁻ iyonlarını hızla tutup lezyon remineralizasyonu için kullanılabilirliğini azaltma eğilimindedir.³⁵ Sınırlı kanıtlar ve mevcut daha iyi alternatifler göz önüne alındığında, ACP remineralizasyon teknolojilerine dayalı oral ürünler sınırlı klinik uygulanabilirliğe sahiptir.

2.2.2.2. Polifosfatlar

Sodyum Trimetafosfat

Geleneksel diş macunlarının antikaryojenik etkinliğini korurken potansiyel florozis riskini azaltmanın bir yolu, florürü kısmen sodyum trimetafosfat (STMP), kalsiyum gliserofosfat veya heksametafosfat gibi polifosfat tuzları ile değiştirmektir.⁴⁰ Polifosfatlar arasında STMP, yalnızca demineralizasyonu engellemekle kalmayıp aynı zamanda remineralizasyonu artırma kabiliyetine sahip en etkili antikaryojenik ajan olarak görülmektedir.⁴¹

STMP'nin mine üzerinde adsorpsiyonunun yarattığı asit difüzyonuna karşı oluşan koruyucu bariyer, (Ca)² ve F⁻ iyonlarının mineye difüzyonunu engellemiyor gibi görünürken, STMP'nin geleneksel florürlü diş macunlarına ve verniklere eklenmesi, yapay çürük lezyonlarının remineralizasyonunu önemli ölçüde artırmıştır.⁴⁰ STMP'nin başlangıç lezyonlarının remineralizasyonunu etkileyip etkilemediğini tespit etmek için ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.2.3. Doğal ürünler

Remineralizasyon maddelerine ilginç bir yaklaşım ise, demineralizasyon / remineralizasyon dengesini faydalı bir şekilde değiştirebilme kabiliyeti gösteren bitkisel kökenli doğal ürünlerdir. En umut verici olanlar arasında parazitik yaprak bitleri tarafından üretilen ve demineralizasyonu inhibe etmede, remineralizasyonu ve florürün etkinliğini artırmada etkili olduğu bulunan *Galla chinensis* bulunmaktadır.⁴² Buna ek olarak bir turuncu flavonoid olan Hesperidin ve bir Akasya eksüdası olan arap zamkı, florür içermeyen koşullar altında bile aside bağlı demineralizasyonu baskılayıp remineralizasyonu artırdığı bilinen diğer doğal ürünlerdir.⁴³ Timokinon gibi bazı diğer doğal ürünler, *in vitro* mine remineralizasyonunu teşvik etmede iyi bir sonuç göstermiştir, ancak *in vivo* etkinliğine ilişkin veriler yeterli değildir.⁴⁴

3. SONUÇ

Geliştirilmekte olan yeni remineralizasyon sistemlerinin; ağız hijyeni, diyet, tükürük kalitesi ve hasta uyumu gibi değişkenlere bağımlılığı azdır; ayrıca remineralize lezyonun yapısını, estetiğini ve asit direncini önemli ölçüde geliştirirler. Hâlihazırda, ticari olarak temin edilebilen güncel remineralizasyon sistemlerinin çoğu, florür etkinliğini arttırmayı ve florür ile ilişkili potansiyel riskleri en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Yönlendirilmiş mine rejenerasyonu, remineralize edici terapötik yaklaşımların esas hedefidir ve derlemede bahsedilen bazı biyometik teknolojiler, bizi büyüyen 'yapay mine' gerçekliğine bir adım daha yaklaştırmaktadır. Son derece ümit verici olmasına rağmen, güncel remineralizasyon sistemlerinin çoğu mevcut klinik kanıt yönünden ya zayıftır ya da birkaç çalışma ile sınırlıdır. Randomize kontrollü deneyler, bu yeni çağ remineralizasyon yaklaşımlarının geleneksel florür remineralizasyonuna göre herhangi bir ek fayda sağlayıp sağlamadığını netleştirmek için gereklidir.

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

ethic.selcukdentaljournal@hotmail.com

Çıkar Çatışması / Conflict of interest

Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

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: SU (%70), NA (%30)

Veri Toplanması | Data Acquisition: SU (%70), NA (%30)

Veri Analizi | Data Analysis: SU (%70), NA (%30)

Makalenin Yazımı | Writing up: SU (%70), NA (%30)

Makale Gönderimi ve Revizyonu | Submission and Revision: SU (%70), NA (%30)

KAYNAKLAR

1. Featherstone J. D. B., Chaffee B. W. (2018). The Evidence for Caries Management by Risk Assessment (CAMBRA®). *Advances in Dental Research*, 29(1), 9-14.
2. González-Cabezas C., Fernández C. E. (2018). Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. *Advances in Dental Research*, 29(1), 55-59.
3. Angelova Volponi A., Zaugg L. K., Neves V., et al. (2018). Tooth repair and regeneration. *Curr Oral Health Rep*, 5(4), 295-303.
4. Abou Neel E. A., Aljabo A., Strange A., et al. (2016). Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine*, 11, 4743-4763.
5. Farooq I., Bugshan A. (2020). The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: a narrative review. *F1000Res*, 9, 171.
6. Cochrane N. J., Cai F., Huq N. L., Burrow M. F., Reynolds E. C. (2010). New Approaches to Enhanced Remineralization of Tooth Enamel. *Journal of Dental Research*, 89(11), 1187-1197.
7. Schmidlin P., Zobrist K., Attin T., Wegehaupt F. (2016). In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix proteins or self-assembling peptides. *Journal of Applied Oral Science*, 24(1), 31-36.
8. Shahid M. (2017). Regular supervised fluoride mouthrinse use by children and adolescents associated with caries reduction. *Evid Based Dent*, 18, 11-12.
9. AIHW (2018). Dental and Oral Health Overview. Australian Welfare 2017. Australian Welfare Series No13. AUS 214. Canberra, AIHW.
10. Fontana M. (2016). Enhancing Fluoride: Clinical Human Studies of Alternatives or Boosters for Caries Management. *Caries Research*, 50(1), 22-37.
11. Wierichs R. J., Meyer-Lueckel H. J. (2015). Systematic review on noninvasive treatment of root caries lesions. *J Dent Res*, 94, 261-271.
12. Zohoori F. V., Maguire A. (2018). Are there good reasons for fluoride labelling of food and drink? *Br Dent J*, 224, 215-217.
13. Lynch R. J., Smith S. R. (2012). Remineralization Agents - New and Effective or Just Marketing Hype? *Advances in Dental Research*, 24(2), 63-67.
14. Ismail A. I., Tellez M., Pitts N. B., Ekstrand K. R., Ricketts D., Longbottom C., Eggertsson H., Deery C., Fisher J., Young D. A., Featherstone J. D., Evans W., Zeller G. G., Zero D., Martignon S., Fontana M., Zandona A. (2013). Caries management pathways preserve dental tissues and promote oral health. *Community Dent Oral Epidemiol*, 41(1), 12-40.
15. Pitts N. B., Wright J. P. (2018). Reminova and EAER: Keeping Enamel Whole through Caries Remineralization. *Advances in Dental Research*, 29(1), 48-54. 16. Ruan Q., Moradian-Oldak J. (2015). Amelogenin and enamel biomimetics. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(16), 3112-3129.
16. Alkilzy M., Tarabai A., Santamaria R. M., Splieth C. H. (2017). Self-assembling Peptide P11-4 and Fluoride for Regenerating Enamel. *Journal of Dental Research*, 97(2), 148-154.
17. Moradian-Oldak J. (2012). Protein-mediated enamel mineralization. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 17, 1996-2023.
18. Yang Y., Lv X. P., Shi W., Li J. Y., Li D. X., Zhou X. D., Zhang L. L. (2014). 8DSS-Promoted Remineralization of Initial Enamel Caries In Vitro. *Journal of Dental Research*, 93(5), 520-524.
19. Liang K., Xiao S., Shi W., Li J., Yang X., Gao Y., Li J. (2015). 8DSS-promoted remineralization of demineralized dentin in vitro. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(33), 6763-6772.
20. Zheng W., Ding L., Wang Y., Han S., Zheng S., Guo Q., Li W., Zhou Z. X., Zhou X., Zhang L. (2019). The effects of 8DSS peptide on remineralization in a rat mod of enamel caries evaluated by two nondestructive techniques. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 17(1).
21. Yang Y., Lv X., Shi W., Zhou X., Li J., Zhang L. (2016). Synergistic Inhibition of Enamel Demineralization by Peptide 8DSS and Fluoride. *Caries Research*, 50(1), 32-39.
22. Chen M., Yang J., Li J., Liang K., He L., Lin Z., Li, J. (2014). Modulated regeneration of acid-etched human tooth enamel by a functionalized dendrimer that is an analog of amelogenin. *Acta Biomaterialia*, 10(10), 4437-4446.
23. Kind L., Stevanovic S., Wuttig S., Wimberger S., Hofer J., Müller B., Pieleus U. (2017). Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *Journal of Dental Research*, 96(7), 790-797.
24. Dawasaz A. A., Togoo R. A., Mahmood Z., Azlina A., Ponnuraj K. T. (2022). Effectiveness of Self-Assembling Peptide (P11-4) in Dental Hard Tissue Conditions: A Comprehensive Review. *Polymers (Basel)*, 14(4), 792.
25. Alkilzy M., Santamaria R. M., Schmoedel J., Splieth C. H. (2018). Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. *Advances in Dental Research*, 29(1), 42-47.
26. Schlee M., Schad T., Koch J. H., Cattin P. C., Rathe F. (2018). Clinical performance of self-assembling peptide P11-4 in the treatment of initial proximal carious lesions: a practice-based case series. *J Investig Clin Dent*, 9(1).
27. Mukherjee K., Ruan Q., Liberman D., White S. N., Moradian-Oldak J. (2016). Repairing human tooth enamel with leucine-rich amelogenin peptide-chitosan hydrogel. *Journal of Materials Research*, 31(05), 556-563.
28. Prajapati S., Ruan Q., Mukherjee K., Nutt S., Moradian-Oldak J. (2018). The presence of MMP-20 reinforces biomimetic enamel regrowth. *J Dent Res*, 97, 84-90.
29. Fan M., Zhang M., Xu H. H. K., Tao S., Yu Z., Yang J., Li J. (2020). Remineralization effectiveness of the PAMAM dendrimer with different terminal groups on artificial initial enamel caries in vitro. *Dental Materials*, 36(2), 210-220.
30. Sun M., Wu N., Chen H. (2017). Laser-assisted Rapid Mineralization of Human Tooth Enamel. *Scientific Reports*, 7(1).
31. Bordea I. R., Candrea S., Alexescu G. T., Bran S., Băciut M., Băciut G., Todea, D. A. (2020). Nano-hydroxyapatite use in dentistry: a systematic review. *Drug Metabolism Reviews*, 1-14.
32. Souza B. M., Comar L. P., Vertuan M., Fernandes Neto C., Buzalaf M. A. R., Magalhães A. C. (2015). Effect of an experimental paste with hydroxyapatite nanoparticles and fluoride on dental demineralisation and remineralisation in situ. *Caries Res.*, 49(5), 499-507.
33. Huang S., Gao S., Cheng L., Yu H. (2011). Remineralization Potential of Nano-Hydroxyapatite on Initial Enamel Lesions: An in vitro Study. *Caries Research*, 45(5), 460-468.
34. Ekambaram M., Mohd Said S. N. B., Yiu C. K. Y. (2017). A Review of Enamel Remineralisation Potential of Calcium- and Phosphate-based Remineralisation Systems. *Oral Health Prev Dent*, 15(5), 415-420.
35. Fernando J. R., Shen P., Sim C. P. C., Chen Y., Walker G. D., Yuan Y., Reynolds C., Stanton D. P., MacRae C. M., E. C. Reynolds. (2019). Self-assembly of dental surface nanofilaments and remineralisation by SnF₂ and CPP-ACP nanocomplexes. *Sci Rep.*, 9, 1285.
36. AlRefeai M. H., AlHamdan E. M., Al-Saleh S., Alqahtani A. S., Al-Rifai M. Q., Alshiddi I. F., Farooq I., Vohra F., Abduljabbar T. (2021). Application of B-Tricalcium Phosphate in Adhesive Dentin Bonding. *Polymers (Basel)*, 25, 13(17), 2855.
37. Karlinsey R. L., Pfarrer A. M. (2012). Fluoride Plus Functionalized B-TCP. *Advances in Dental Research*, 24(2), 48-52.
38. Memarpour M., Baghdadabadi N. A., Rafiee A., Vossoughi M. (2020). Ion release and recharge from a fissure sealant containing amorphous calcium phosphate. *PLoS One*, 5, 15(11).
39. Takeshita E. M., Danelon M., Castro L. P., Cunha R. F., Delbem A. C. B. (2016). Remineralizing Potential of a Low Fluoride Toothpaste with Sodium Trimetaphosphate: An in situ Study. *Caries Research*, 50(6), 571-578.
40. Freire I. R., Pessan J. P., Amaral J. G., Martinhon C. C. R., Cunha R. F., Delbem, A. C. B. (2016). Anticaries effect of low-fluoride dentifrices with phosphates in children: A randomized, controlled trial. *Journal of Dentistry*, 50, 37-42.
41. Huang X., Deng M., Liu M., Cheng L., Exterkate R. A. M., Li J., Zhou X., Ten Cate J. M. (2017). Comparison of Composition and Anticaries Effect of Galla Chinensis Extracts with Different Isolation Methods. *Open Dent J*, 31, 11, 447-459.
42. Islam S. M., Hiraishi N., Nassar M., Sono R., Otsuki M., Takatsura T., Yiu C., Tagami J. (2012). In vitro effect of hesperidin on root dentin collagen and de/remineralization. *Dent Mater J*, 31, 362-367.
43. Farooq I., Ali S., Siddiqui I. A., et al. (2019). Influence of Thymoquinone Exposure on the Micro-Hardness of Dental Enamel: An In Vitro Study. *Eur J Dent.*, 13(3), 318-322.