

BÖLÜM 3

DİŞ SERT DOKU REMİNERALİZASYONUNDA SON GÜNCELLEMELER

Nazire Nurdan ÇAKIR KILINÇ¹

GİRİŞ

Diş çürükleri, demineralizasyon ve kaviteasyon ile karakterize, dişleri etkileyen, sonunda rahatsızlığa ve ağrıya yol açan, fonksiyonda kısıtlamalara ve yüz estetiğinin tehlikeye girmesine neden olan pandemik bir hastalıktır. Kalsifiye dokuların yıkımı ve lokalize çözünmesiyle karakterizedir. Mine, dentin, sement gibi mineralize diş yapılarında kayıplar meydana getiren dişlerin mikrobiyolojik enfeksiyöz bir hastalığıdır (1). Çürük, dişin sadece mineral fazının demineralizasyonunun sürekli ve tek yönlü bir süreci değil, demineralizasyon ve remineralizasyon periyotları ile döngüsel bir olaydır. Demineralizasyon süreci baskın olduğunda, kaviteasyona yol açar (2).

Demineralizasyon; ağız ortamındaki pH seviyesinin minenin hidroksiapatit kristalleri için kritik değer sayılan 5,5'in altına düşmesi ile mine yapısında bulunan kalsiyum ve fosfat iyonlarının çözünmesi sürecini içerir. Bu da başlangıç çürük lezyonunun oluşmasına neden olur (3).

Başlangıç çürük lezyonları beyaz nokta lezyonu olarak adlandırılan kaviteasyonsuz sağlıklı mineden daha poröz, mine dokusuyla sınırlı demineralize alanlardır (4). Bu aşamada çürük lezyonunun durdurulması ve tedavi edilebilmesi mümkündür. Çürük, basitçe mineral fazının demineralizasyonunun sürekli ve tek yönlü bir süreci değil, demineralizasyon ve remineralizasyon periyotları olan döngüsel bir olaydır (5).

Demineralizasyon süreci, asit ataklarının etkisi ile mine yüzeyinin altında mineral iyonlarının lezyondan plağa ve asit iyonlarının plaktan lezyona taşınması ile gerçekleşen mineral kaybı sürecidir (3). Remineralizasyon süreci ise, mineralleri iyonik formlarda hidroksiapatit (HAP) kristallerine yeniden kazandırmak için doğal bir onarım mekanizmasıdır (6). Kalsiyum ve fosfat minerallerinin tükürük

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi, nurdanncakir@gmail.com

ve plaktan ayrılarak çürük lezyonu içinde yeniden biriktiği, daha büyük ve asit ataklarına daha dirençli olan daha yeni HAP kristallerinin oluşumuyla sonuçlanan nötre yakın fizyolojik pH koşulları altında meydana gelir (7). Demineralizasyon-Remineralizasyon sürecinin kimyasal temeli mine, dentin ve sement için benzerdir. Bununla birlikte, bu dokuların her birinin farklı yapıları ve mineral miktarı ve organik doku içeriği, çürük lezyonunun doğasında ve ilerlemesinde önemli farklılıklara neden olur (8).

Rejeneratif ve fizyo-kimyasal mekanizmaların daha iyi anlaşılması, florür aracılı remineralizasyonun ötesine geçen bir dizi yenilikçi remineralizasyon teknolojisinin gelişimini etkilemiştir. Geleneksel florür bazlı remineralizasyon, destekleyici kanıtlarla çürük yönetiminin temel taşı olmaya devam ederken, yüksek çürük riski olan bireylerde ve popülasyonlarda florür etkilerini artırmak için ek remineralize edici ajanlara sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır (9, 10). Pitts ve ark. yeni remineralizasyon tedavilerinin amacının “çürük sürecini dengede tutmak için kanıta dayalı, klinik olarak etkili, çok faktörlü önleme kullanarak ömür boyu çürük kontrolünü kolaylaştırmak olması gerektiğini” önermiştir (11). Bu çalışma, florür içermeyen remineralizasyon sistemlerinin kullanılmasının gerekçesini ve mine remineralizasyon tedavilerindeki bazı teknolojik ilerlemelerin mekanizmalarını anlatmayı hedeflemektedir.

İdeal bir remineralizasyon materyalinin gereksinimleri şunlardır:

- Mine yüzeyinin altına yayılmalı veya mine yüzeyinin altına kalsiyum ve fosfat vermeli
- Kalsiyumun ayrılmasına izin vermemeli
- Diş taşı oluşumuna izin vermememli
- Asidik pH'ta uygulanabilir olmalı
- Kserostomi hastalarında uygulanabilir olmalı
- Tükürüğün remineralize edici özelliklerini arttırmalı

KALSİYUM FOSFAT BİLEŞİKLERİ

Ca/PO₄, sığır sütü ve kanında bulunan başlıca kalsiyum şeklidir. HAP kristallerinin ana bileşenleri olarak, tükürük ve plaktaki Ca/PO₄ konsantrasyonları, diş demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerini etkilemede kilit bir rol oynar (12). 1,6'lık bir Ca/PO₄ oranı ile eşit derecelerde aşırı doyumlukta, optimal bir mine remineralizasyon oranı elde edilebilir. Plak sıvısının Ca/PO₄ oranı yaklaşık olarak 0.3' tür. Bu nedenle ek bir kalsiyum kaynağı mine remineralizasyonunu artırabilir (12).

Kristalin β -trikalsium Fosfat (β -TCP)

Çalışmalar, Alpha tricalcium phosphate (TCP) in florür ile kombinasyonunun florürün tek başına kullanılmasına kıyasla daha fazla mine remineralizasyonu sağlayabildiğini ve aside daha dirençli mineral oluşturabildiğini göstermiştir (12). Diş macunu formülasyonlarında kullanıldığında, kalsiyumun çevresinde florür iyonları ile birlikte var olmasına izin veren koruyucu bir bariyer oluşturulur. Diş fırçalama sırasında TCP tükürük ile temas ederek bariyerin çözülmesine ve kalsiyum, fosfat ve florür salmasına neden olur (6).

Fonksiyonalize TCP (fTCP)

Fonksiyonalize TCP, tek fazlı sulu veya sulu olmayan topikal florür formülasyonuna dahil edilen düşük dozlu bir kalsiyum fosfat sistemidir. Kristalin β -trikalsiyum fosfat (β -TCP), fonksiyonalize β -trikalsiyum fosfat (fTCP) verecek şekilde karboksilik asitler ve yüzey aktif maddeler ile birleştirilerek modifiye edilmiştir (13). Erken TCP-florür etkileşimlerini önleyen bir bariyer sağlar ve dişlere uygulandığında hedeflenen TCP iletimini kolaylaştırır (12). Oluşan bariyer Fonksiyonelize TCP' nin diş macunları veya gargaralar yoluyla dişlere uygulandığında hedeflenen düşük dozlu bir dağıtım sistemi olarak işlev görmesini sağlar (14). Çoğunlukla tükürük Ca ve PO_4 iyonları tarafından yönlendirilen remineralizasyon ile diş yüzeyindeki flor (F)-iyon aktivitesini artırmak için tasarlanmıştır.

Dikalsiyum Fosfat Dihidrat (DCPD)

DCPD, florür varlığında kolayca florapatite dönüşen apatit için bir öncüdür.21

Araştırmalar, DCPD'nin bir diş macununa dahil edilmesinin plak sıvısındaki serbest kalsiyum iyonlarının seviyelerini arttırdığını ve bunların geleneksel silika diş macunlarına kıyasla fırçalamadan sonra 12 saate kadar yüksek kaldığını göstermiştir (6, 15).

Amorf Kalsiyum Fosfat (ACP)

ACP, Ca ve PO_4 iyonlarını ayrı ayrı çift odacıklı florürlü bir diş macununa dahil edilmiş, stabilize edilmemiş bir kalsiyum fosfat sistemidir (16). ACP, yüksek oranda aşırı doymuş bir kalsiyum fosfat çözeltisinden çökelen ilk katı fazdır ve oktakalsiyum fosfat (OCP) veya apatitik ürünler gibi stabil kristal fazlara kolayca dönüşebilir (15). Biyoapatitin öncüsü ve biyomineralizasyonda geçici faz olarak rol alır (17). Dönüşüm ACP'nin fizyolojik pH'ta apatite dönüşmesi şu şekilde tarif edilmiştir: ilk olarak, ACP'nin çözünmesi, ardından çekirdeklenme büyümesi yoluyla geçici bir OCP katı fazının yeniden çökeltilmesi ve son olarak, geçici OCP fazının termodinamik olarak daha kararlı apatite topotaktik reaksiyon ile hidrolizi vardır (18, 19).

Fırçalama sırasında, Ca ve PO₄ iyonlarının intraoral karışımı, ACP'nin veya amorf kalsiyum florür fosfatın hemen çökmesine neden olur. Hem ACP hem de amorf kalsiyum florür fosfat kararsızdır ve hızla daha kararlı HAP veya florhidroksiapatite dönüşür. Faz dönüşümlerinden önce, Ca ve PO₄ iyonları, remineralizasyon için geçici olarak kullanılabilir olmalıdır (20).

ACP teknolojisine ilişkin kanıtlar, koronal çürükleri kontrol etme yeteneğinde önemli farklılıklar olmamasına rağmen, radyasyon hastalarında kök çürüğü artışını azaltmada geleneksel bir florürlü diş macunundan üstün olduğunu gösteren tek bir çalışmadan elde edilebilir (21). Stabilize edilmemiş bir kalsiyum fosfat sistemi kullanmanın endişelerinden biri, dişlerde diş taşı birikimine yol açabilmesidir. Ayrıca, ACP ağız ortamında serbest F-iyonlarını hızla sekestre etme eğiliminde olup, lezyon remineralizasyonu için kullanılabilirliklerini azaltır. Sınırlı kanıtlarla göre mevcut daha iyi alternatifler göz önüne alındığında, ACP remineralizasyon teknolojisine dayalı oral ürünler sınırlı klinik uygulanabilirliğe sahiptir gibi görünüyor.

ACP Dolgulu Kompozitler

Bir polimer bağlayıcı içinde kapsüllenmiş bir dolgu maddesi olarak ACP içeren biyolojik olarak aktif bir restoratif materyaldir. Önemli miktarlarda Ca ve PO₄ iyonları salarak diş yapısının onarımını uyarabilir. Ca ve PO₄ iyonlarını tükürüğe bırakır, dişlerde ve kemikte doğal olarak bulunan HAP'a benzeyen apatitik bir mineral olarak diş yapılarında birikir (22). Enamelon™, stabil olmayan kalsiyum ve sodyum florürlü fosfat tuzlarından oluşan bir diş macunudur. Radyoterapi hastalarında kök yüzeyi çürüklerini önlemede geleneksel florürlü diş macunlarına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (6).

Kazein Fosfopeptit-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)

Bu remineralizasyon sistemi, süt kazeinatının triptik sindiriminin, süt proteininin çözünürlüğünü ve Ca ve PO₄ iyonlarını stabilize etme kabiliyetini önemli ölçüde arttıran multifosforile kazein fosfopeptidleri (CPP) ürettiği fikrine dayalı olarak geliştirilmiştir (23). CPP bir tükürük biyomimetimidir, ancak fosforil kalıntılarının daha yüksek içeriği nedeniyle tükürük proteinlerinden önemli ölçüde daha fazla kalsiyum stabilize etme kapasitesine sahiptir (24). CPP-amorf kalsiyum fosfat (ACP) nanokompleksleri tükürükte kolayca çözünür ve supragingival plakta lokalize olmalarını sağlayan bir difüzyon gradyanı oluşturur. Karyojenik bir saldırı sırasında ortaya çıkan düşük pH koşulları, Ca ve PO₄ iyonlarının salınımını kolaylaştırır, demineralizasyonu engeller ve salınan iyonların çökertilmesiyle yeni başlayan lezyonun remineralizasyonunu destekler (25). GC Tooth Mousse

PlusTM ve MI Paste PlusTM, florürlerin çürük deneyimini azaltmada ek etkiler sağladığı 900 ppm seviyesine kadar florür içeren CPP-ACP formülasyonlarıdır (18). Diş macunları, sakız, pastiller ve ağız gargaraları olarak mevcuttur.

BIYOAKTİF MATERYALLER

Biyoaktif materyal, vücuttan, özellikle kemik dokusuna bağlanma ve materyal yüzeyinde kalsiyum fosfat tabakası oluşumuna karşı yararlı bir yanıtı uyaran malzeme olarak tanımlanır (26). Biyocam (BG), kalsiyum, sodyum, fosfat ve silikattan oluşan bir biyoaktif malzeme sınıfıdır. Vücut sıvılarına maruz kaldıklarında reaktiftirler ve partiküllerin yüzeyinde kalsiyum fosfat biriktirirler (27). Yapılan bir çalışma, BG partiküllerinin dentin yüzeylerinde birikebileceğini ve ardından karbonatlı HAP benzeri malzemelerin oluşumunu indükleyerek dentin tübüllerini tıkayabileceğini göstermiştir (28).

45S5 BG

Orijinal olarak Hench ve ark (29) tarafından geliştirilen 45S5 BG, ağırlıkça %45 SiO₂, %24,5 Na₂O, %24,5 CaO ve %6 P₂O₅'ten oluşur. Osteoiletkenlik, osteoinduktivite ve kontrol edilebilir biyobozunurluk özelliklerine sahip yüksek biyouyumlu bir malzemedir (30). Küçülen partikül boyutuyla birlikte mine yüzeyine bağlanabilme kapasitesi artar, ancak mekanik özellikler yavaş yavaş azalacaktır (31). NovaMinTM %45 SiO₂, %24.5 Na₂O, %24.5 CaO ve %6 P₂O₅ içeren biyoaktif bir camdır. NovaMin partikülleri, koruyucu bir hidroksil karbonat apatit (HKA) tabakası oluşturmak için açıkta kalan dentin yüzeyine bağlanacak ve açık tübülleri fiziksel olarak dolduracaktır. NovaMin malzemesinin partikülleri, su veya tükürük gibi sulu bir ortama maruz kaldığında, sodyum iyonlarının ani salınımı olur, bu da lokal pH'ı yükselterek iyonların HKA tabakasını oluşturmak üzere çökmesine yol açar (32).

NANOMALZEMELER

Nanopartiküller, mikropartiküllerden daha iyi iyon salma özelliğine sahiptir (8). Dişleri remineralize etmek için nanomateryalleri doğrudan kullanmak zor olduğundan, diş sert dokularının remineralizasyonunu sağlamak amacıyla bu materyaller genellikle kalsiyum, fosfat ve florür salabilmeleri için rezin kompozitler gibi inorganik dolgurucular olarak restoratif materyallerin içeriğine eklenir (8).

Kalsiyum Florür Nanopartiküller

Xu HHK ve ark. geleneksel cam iyonomer simanlarda florür salımına kıyasla CaF₂ nanoparçacığının (nano-CaF₂) eklenmesinin kümülatif florür salımını arttırdığı-

nı, çünkü nano-CaF₂ geleneksel cam iyonomer simanlara kıyasla 20 kat daha yüksek yüzey alanına sahip olduğunu göstermiştir (8).

Kalsiyum Fosfat Bazlı Nano3 malzemeler

Ca/PO₄ iyonlarını serbest bırakmak ve çürük lezyonlarda HAP'ın aşırı doygunluğunu artırmak için kaynaklar olarak HAP, TCP ve ACP nanoparçacıklarını içerir (8).

β-TCP (Ca₃(PO₄)₂)

β-TCP, fonksiyonize β-TCP'yi oluşturmak için organik ve/veya inorganik malzemelerle fonksiyonize edilebilir.

NanoHAP Parçacıkları

Nano boyutlu HAP (n-HAP), morfoloji ve kristal yapı olarak diş minesinin apatit kristaline benzer. Böylece biyomimetik olarak onarım için minenin doğal mineral bileşeninin yerine kullanılabilir (8). Li ve ark. (12) nm büyüklüğündeki n-HAP partiküllerinin, asidik erozyonun neden olduğu mine yüzeyindeki nanodefektlerin boyutlarına iyi uyduğunu ve nanopartiküllerin demineralize mine yüzeyine güçlü bir şekilde yapışabileceğini ve daha fazla asit saldırısını engelleyebileceğini belirtmişlerdir. Meghna Amin ve arkadaşlarına göre, ticari olarak temin edilebilen nanoHAP patları, desensitize edici bir ajan olarak 6 ay boyunca kullanıldığında dentin aşırı duyarlılığını azaltmada etkilidir (33). Amaechi ve ark. n-HAP içeren ve NovaMin içeren diş macunlarının dentin tübüllerini tıkamada eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (34). Araştırmalardan elde edilen sonuçlara göre, n-HAP'ın stabilitesi ve mekanik özellikleri daha düşüktür ve klinik uygulaması sınırlıdır çünkü mineralin oluşumu uzun zaman alır (birkaç saatten günlere kadar) (8).

ACP Nanopartiküller

40-100 nm bir nano boyuta sahip küçük küresel parçacıklardır. Ca/PO₄ iyonlarının kaynağı olarak ACP nano parçacıkları kompozit rezinlere, cam iyonomer simanlara ve adezivlere eklenmiştir. Yapılan bir çalışma, nanoACP içeren nano-kompozitlerin restorasyon-mine kenarlarında demineralizasyonu önlediğini ve kontrol kompozit rezine kıyasla mineden daha az mineral kaybı oluşturduğunu ortaya koymuştur (8). Xu Zhang tarafından yapılan in vitro çalışma, Pchitosan-ACP komplekslerinin remineralize etme oranının florürden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu doğrulamıştır(8).

Nanobiyoaktif Cam Malzemeler

Sheng et al. nanoBG partiküllerinin dentin yüzeylerinde mineral oluşumunu destekleyebileceğini bulmuş ve dentin dokusunu aside karşı daha dirençli hale getirebildiklerini göstermişlerdir (35).

DENTİN VE MİNENİN BİYOMİMETİK REMİNERALİZASYONU

Remineralizasyon üzerine yapılan bu çalışmaların çoğu, mevcut apatit core kristalitleri üzerinde Ca/PO_4 iyonlarının epitaksiyal birikimine dayanmaktadır (36). Bu konseptte göre, core kristalitlerinin bulunmadığı yerlerde, özellikle tamamen demineralize dentinde, remineralizasyon oluşmaz. Aynı zamanda, biyomimetik remineralizasyon, demineralize dentin kollajenini, kollajen olmayan proteinlerin biyomimetik analogları tarafından stabilize edilen sıvı benzeri ACP nano öncü partikülleri ile doldurma girişiminde bulunmayı amaçlar (36). Partikül bazlı kristalizasyon kavramı olarak adlandırılan bu kavramda, Ca ve PO_4 iyonları, sert doku mineralizasyonunda yer alan kolajen olmayan proteinlerin nanopartiküller halinde biyomimetik analogları tarafından sekestre edilir. Bu ön çekirdeklenme kümeleri (≈ 1 nm çapında) sonunda daha büyük (10-50 nm çapında) sıvı benzeri ACP nano parçacıklarında toplanır. Daha sonra bir kolajen fibrilinin intrafibriler su bölmelerine nüfuz eder ve yarı kararlı bir kristal faz oluşturmak için kendi kendine bir araya gelir ve kristalografik hizalamaya girer. Bu kristaller sonunda kolajen molekülleri arasındaki bölgede tek apatit kristalitleri halinde birleşir (36).

Polidopaminler

Dopaminin sulu çözeltilerdeki oksidatif polimerizasyonu, ıslak koşullar altında çeşitli substratlara güçlü bir yapışma özelliği sergileyen DOPA'yı taklit ederek kendiliğinden polidopamini oluşturur (37). Demineralize dentinde, kollajen lifleri polidopamin ile kaplandığında remineralizasyon desteklenmiş olur, bu da kolajen liflere polidopaminin bağlanmasının HA kristal büyümesi için uygun olacak yeni bir çekirdeklenme bölgesi olarak hareket ettiğini gösterir.

PA

PA, benzen-piran-fenolik asit moleküler çekirdeği içeren bir biyoflavonoiddir. Üzüm çekirdeği özütü, pH 7.4'te yeniden mineralleştirici bir çözelti ile karıştırıldığında görsel olarak çözünmeyen HAP kompleksleri oluşturabilen PA içerir. Yapılan çalışmada çürük benzeri asitle aşındırılmış demineralize dentin proantosiyanidinler açısından zengin üzüm çekirdeği özütü ile tedavi edildiğinde mik-

rosertlikte konsantrasyona bağlı bir artış olduğu rapor edilmiştir (38). Ayrıca, Epasinghe ve ark. CPP amorf kalsiyum florür fosfat (CPP-ACFP) ile kombine edildiğinde PA'nın yapay kök çürüklerinin remineralizasyonu üzerindeki etkisini in vitro olarak kanıtladılar ve burada mineral kazancının arttığını ve yapay kök çürüklerinin sertliğinin artırdığını fark ettiler (39).

Kendiliğinden Birleşen P11-4 Peptitler

İdeal bir mine rejeneratif yaklaşımı, bozulmuş mine matrisini, mine lezyonlarının derinlemesine remineralizasyonunu destekleyen biyomimetik bir matrisle değiştirmeyi içerir (40). Bu alanda bir diğer gelişme, P11-4 adı verilen 11 amino asitten oluşan monomerik bir peptittir. Bu peptit, lezyon gövdesinde bulunan yüksek iyonik kuvvet ve asidik pH gibi lokal koşullara yanıt olarak 3 boyutlu fibriler yapı iskelelerinde kendiliğinden birleşir (41). P11-4 fibriler matrisi, Ca iyonları için yüksek bir afiniteye sahiptir ve lezyon gövdesinin remineralizasyonu ile sonuçlanan de novo HAP oluşumu için bir çekirdekleyici görevi görür (41, 42). İn vitro verilere göre lezyon gövdesinde P11-4 liflerinin varlığının daha hızlı HAP oluşumu ile sonuçlandığını ve remineralize lezyonunun artan mikrosertliği ile teğetsel olarak düzenlenmiş iğne şeklinde kristaller verdiğini göstermiştir (43, 44).

P11-4 ile tedavi edilen çürük lezyonları, tedaviden 6-12 ay sonra bile stabil kalan, önemli ölçüde iyileştirilmiş bir görsel görünüm ve artan radyografik opasite göstermiştir (45). Randomize kontrollü bir çalışma (RCT), florür ile kombine halinde P11-4 tarafından kolaylaştırılan biyomineralizasyonun güvenli ve tek başına mevcut klinik altın standart florür tedavisinden daha etkili olduğunu göstermiştir (46).

Elektriksel Olarak Hızlandırılmış ve Gelişmiş Remineralizasyon

Elektriksel olarak hızlandırılmış ve güçlendirilmiş remineralizasyon (EAER), tüm sağlıklı dokuyu korumak, çürük lezyonunu restore etmek ve tedavi edilen mine-nin mekanik özelliklerini iyileştirmek ve başlangıç ve orta dereceli mine lezyonlarını tedavi etmeyi hedefleyen yeni geliştirilmiş bir remineralizasyon teknolojisidir (47). Çürük lezyonunun en derin kısmına remineralize edici iyonların akışını hızlandırmak için iyontoforez kullanır. Bu, lezyonun remineralizasyonunu destekleyen ve daha sonra onarılan lezyona optimal sertlik ve mineral yoğunluğu vermek için olgunlaşan bir ortam yaratır. Biyomimetik peptitlerin aksine, EAER, kayıp mineyi matris proteinleri veya Ca ve PO₄ iyonlarının organik olarak yakalanması yoluyla yeniden oluşturmaz. Bununla birlikte, EAER ile tedavi edilen lezyonlar, taramalı elektron mikroskopunda incelendiğinde hiçbir kırık çubuk veya bozulmuş prizma görülmezsiz, sağlıklı diş minesine çok benzer bir görünüme sahip-

tir (47). EAER teknolojisinin sentetik biyomimetik peptitlere göre bir avantajı, çoğu diş hekimliği uygulamasında yaygın olarak bulunan cihaz ve kimyasalları kullanmayı önermesidir.

Poliamid

Poli(amidoamin) (PAMAM) dendrimerler, bir dizi reaktif uç grup ve şekil ile karakterize edilen oldukça dallı polimerlerdir (48). İn vitro olarak benzer bir yapı oluşturmak için amelogeninlerin kendi kendine toplanma davranışını taklit eden yapay proteinler olarak bilinir ve HAP kristallerinin sentezini kontrol etmek için organik bir şablon olarak kullanılır. Bu dendrimerler, diş minesinin biyomineralizasyonunu modüle etmede organik matrislerin fonksiyonlarını taklit edebilmektedirler (49). Chen ve ark. karboksilik asit grupları (COOH) ile modifiye edilmiş PAMAM dendrimerlerinin, aşındırılmış mine yüzeyinde HAP' ın kristalizasyonu üzerindeki etkisi üzerine, göreceli olarak kısa sürede poliamidin, sağlam minenin oryantasyonu ve mineral fazı ile aynı yapıya sahip HAP kristallerinin oluşumunu indüklemek için demineralize mine yüzeyinde organik bir şablon görevi gördüğünü kanıtlamıştır (49).

Sentetik PAMAM dendrimerleri, biyomineralizasyon için amelogenin analogları olarak hareket etme potansiyeline sahiptir ve doğal proteinin ekstraksiyonu, saflaştırılması ve depolanması ile ilgili zorlukların üstesinden gelir. Bununla birlikte, şimdiye kadar sadece hayvan deneyleriyle sınırlı olan in vivo çalışmalarla hala klinikten uzaktırlar. Ayrıca, amelogenin gibi, PAMAM aracılı mine remineralizasyonu da zaman alan bir süreçtir; bu güçlendirilmedikçe, klinik uygulamaları pratik olmayabilir. Son zamanlarda, biyomineralizasyon sürecini hızlandırmak ve kristal büyümesini tam olarak gerektiği yerde kontrol etmek için lazerlerin kullanılabilmesine dair öneriler olmuştur (50).

Teobromin

Teobromin, kakao (240 mg/fincan) ve çikolatada (%1.89) görülen ksantin ailesinin bir üyesidir ve minenin kristal büyümesini arttırdığı gösterilmiştir (51). Amaechi ve arkadaşları tarafından teobromin ve sodyum florürlü diş macununun remineralize edici potansiyelinin karşılaştırmalı bir değerlendirmesinde, yapay tükürük ile karşılaştırıldığında teobromin ve florürlü diş macunu ile önemli ölçüde daha yüksek bir mineral kazancı gözlemlenmiştir (51). Grace Syafira ve ark. mine yüzeyinde teobromin uygulandıktan sonra mine mikrosertliğinin arttığını göstermiştir (52). Abdillah Imron Nasution ise, florür uygulamasıyla mine yüzeyindeki sertlik artışının teobromine göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (53).

Arginin Bikarbonat

Arginin bikarbonat, mineral yüzeyine yapışabilen kalsiyum karbonat parçacıklarına sahip bir amino asittir. Kalsiyum karbonat çözündüğünde, salınan kalsiyum minerali yeniden mineralize etmek için kullanılabilirken, karbonat salınımı hafif bir lokal pH artışına neden olabilir (19). Cheng ve ark. Arginin ve florür formülasyonları ile yapılan araştırmalarında, arginin florür ile kombinasyon halinde kullanıldığında, tek başına florür ile karşılaştırıldığında florür alımını önemli ölçüde arttırdığını ve arginin içeren diş macunu kullanılan lezyonların, geleneksel florürlü diş macunu kullanılanlara kıyasla daha üstün florür alımı gösterdiğini saptamıştır (54).

SONUÇ

Son yıllarda, restoratif diş hekimliğinin odak noktası, kaybedilen diş dokusunun rejenerasyonunun en çok tercih edilen ve optimal yolunun remineralizasyon prosedürleri olduğu konservatif bir yaklaşıma yönelmiştir. Yeni başlayan çürüklerin tanımlanması, korunması ve restoratif olmayan tedavisine yönelik önleyici yaklaşım, hem diş hekimliği iş gücünden hem de hasta için masraftan tasarruf sağlar.

Bu çalışmada mine ve dentini remineralize etmek için halihazırda kullanılmakta olan çeşitli remineralizasyon materyalleri ve teknolojileri gözden geçirilmeye çalışılmıştır. Araştırmalar, tamamen demineralize kollajen lifleri içinde apatit kristalleri oluşturma yeteneğine sahip yeni remineralizasyon ürünlerini başarıyla tanıtabilmiştir. Bu alandaki yapılacak in vitro ve in vivo çalışmalardan, klinik uygulamalarda optimal sonuçlar ile daha iyi materyaller ve teknolojiler ortaya çıkarması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Edelstein BL. The dental caries pandemic and disparities problem. *BMC Oral Health*. 2006;6 Suppl 1:S2.
2. Usha C, R S. Dental caries - A complete changeover (Part I). *J Conserv Dent*. 2009;12(2):46-54.
3. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, et al. The chemistry of enamel caries. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(4):481-95.
4. Arends J, Christoffersen J. The nature of early caries lesions in enamel. *J Dent Res*. 1986;65(1):2-11.
5. Carounanidy U, Sathyanarayanan R. Dental caries: A complete changeover (Part II)-Changeover in the diagnosis and prognosis. *J Conserv Dent*. 2009;12(3):87-100.
6. G. H. Remineralisation of the tooth structure—the future of dentistry. *Int J PharmTech Res* 2014;6(2):487-93.
7. Naveena Preethi P NCaSB. Remineralising agent—then and now—an update. Remineralising agent—then and now—an update. *Dentistry* 2014;4(9):1-5.
8. X Zhang XD, Y Wu. Remineralising Nanomaterials for Minimally Invasive Dentistry. Chapter Nanotechnology in Endodontics: Current and Potential Clinical Applications Switzerland: *Springer International Publishing*. 2015:173-93.

9. Amaechi BT, van Loveren C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Monogr Oral Sci.* 2013;23:15-26.
10. Fontana M. Enhancing Fluoride: Clinical Human Studies of Alternatives or Boosters for Caries Management. *Caries Res.* 2016;50 Suppl 1:22-37.
11. Pitts NB, Wefel JS. Remineralization/desensitization: what is known? What is the future? *Adv Dent Res.* 2009;21(1):83-6.
12. Li X WJ, Joiner A, Chang J. The remineralisation of enamel: a review of the literature. *J Dent* 2014;42(1):S12-S20.
13. Karlinsky RL, Mackey AC, Walker ER, et al. Preparation, characterization and in vitro efficacy of an acid-modified beta-TCP material for dental hard-tissue remineralization. *Acta Biomater.* 2010;6(3):969-78.
14. Karlinsky RL, Pfarrer AM. Fluoride plus functionalized beta-TCP: a promising combination for robust remineralization. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):48-52.
15. Kalra DD, Kalra RD, Kini PV, et al. Nonfluoride remineralization: An evidence-based review of contemporary technologies. *Journal of Dental and Allied Sciences.* 2014;3(1):24.
16. Tung MS, Eichmiller FC. Amorphous calcium phosphates for tooth mineralization. *Compend Contin Educ Dent.* 2004;25(9 Suppl 1):9-13.
17. Zhao J, Liu Y, Sun WB, et al. Amorphous calcium phosphate and its application in dentistry. *Chem Cent J.* 2011;5:40.
18. Walsh LJ. Contemporary technologies for remineralization therapies: A review. *Int Dent SA.* 2009;11(6):6-16.
19. Amaechi BT, Van Loveren, C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Toothpastes.* 2013;23:15-26.
20. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, et al. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *J Dent Res.* 2010;89(11):1187-97.
21. Papas A, Russell D, Singh M, et al. Caries clinical trial of a remineralising toothpaste in radiation patients. *Gerodontology.* 2008;25(2):76-88.
22. Skrtic D, Antonucci JM, Eanes ED. Effect of the monomer and filler systems on the remineralizing potential of bioactive dental composites based on amorphous calcium phosphate *Polymers for Advanced Technologies.*12(6):369-79.
23. 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.* 1987;66(6):1120-7.
24. Cochrane NJ, Reynolds EC. Calcium phosphopeptides -- mechanisms of action and evidence for clinical efficacy. *Adv Dent Res.* 2012;24(2):41-7.
25. Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. *Adv Dent Res.* 2009;21(1):25-9.
26. Jones JR. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta biomaterialia.* 2013;9(1):4457-86.
27. Andersson ÖH, Kangasniemi I, Andersson ÖH, et al. Calcium phosphate formation at the surface of bioactive glass in vitro. *Journal of biomedical materials research.* 1991;25(8):1019-30.
28. Earl JS, Leary RK, Muller KH, et al. Physical and chemical characterization of dentin surface following treatment with NovaMin technology. *J Clin Dent.* 2011;22(3):62-7.
29. Hench LL WJ. Biological applications of bioactive glasses. *Life Chem Rep* 1996;13:187-241.
30. Chole D, Ravi Jadhav YL, Kundoor S, et al. Remineralising agents: minimal invasive therapy a review. *J Dent Med Sci* 2016;15(2):64-8.
31. Dong Z ZC. Particle size of 45S5 bioactive glass affected the enamel remineralisation. *Mater Sci forum.* 2014;815:396-400.
32. Greenspan DC. NovaMin and tooth sensitivity--an overview. *J Clin Dent.* 2010;21(3):61-5.
33. Amin M, Mehta R, Duseja S, et al. Evaluation of the efficacy of commercially available nano-hydroxyapatite paste as a desensitising agent. *Adv Oral Biol.* 2015;5(1):34-8.
34. Amaechi BT, Mathews SM, Mensinkai PK. Effect of theobromine-containing toothpaste on dentin tubule occlusion in situ. *Clin Oral Investig.* 2015;19(1):109-16.

35. Sheng XY, Gong WY, Hu Q, et al. Mineral formation on dentin induced by nano-bioactive glass. *Chinese Chemical Letters*. 2016; 27(9):1509-14.
36. Niu LN, Zhang W, Pashley DH, et al. Biomimetic remineralization of dentin. *Dental materials*. 2014;30(1):77-96.
37. Zhou YZ, Cao Y, Liu W, et al. Polydopamine-induced tooth remineralization. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2012;4(12):6901-10.
38. Benjamin S, Sharma R, Thomas SS, et al. Grape seed extract as a potential remineralizing agent: a comparative in vitro study. *J Contemp Dent Pract*. 2012;13(4):425-30.
39. Epasinghe DJ, Yiu C, Burrow MF. Synergistic effect of proanthocyanidin and CPP-ACFP on remineralization of artificial root caries. *Aust Dent J*. 2015;60(4):463-70.
40. Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoekkel J, et al. Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. *Adv Dent Res*. 2018;29(1):42-7.
41. Kirkham J, Firth A, Vernals D, et al. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization. *J Dent Res*. 2007;86(5):426-30.
42. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *J Dent Res*. 2017;96(7):790-7.
43. Schmidlin P, Zobrist K, Attin T, et al. In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix proteins or self-assembling peptides. *J Appl Oral Sci*. 2016;24(1):31-6.
44. Takahashi F, Kurokawa H, Shibasaki S, Kawamoto R, Murayama R, Miyazaki M. Ultrasonic assessment of the effects of self-assembling peptide scaffolds on preventing enamel demineralization. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(2):142-7.
45. Schlee M, Schad T, Koch JH, Cattin PC, Rathe F. 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*. 2018;9(1).
46. Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH. Self-assembling Peptide P11 -4 and Fluoride for Regenerating Enamel. *J Dent Res*. 2018;97(2):148-54.
47. Pitts NB, Wright JP. Reminova and EAER: Keeping Enamel Whole through Caries Remineralization. *Adv Dent Res*. 2018;29(1):48-54.
48. Chen L, Liang K, Li J, Wu D, Zhou X, Li J. Regeneration of biomimetic hydroxyapatite on etched human enamel by anionic PAMAM template in vitro. *Arch Oral Biol*. 2013;58(8):975-80.
49. Chen L, Yuan H, Tang B, Liang K, Li J. Biomimetic remineralization of human enamel in the presence of polyamidoamine dendrimers in vitro. *Caries Res*. 2015;49(3):282-90.
50. Sun M, Wu N, Chen H. Laser-assisted Rapid Mineralization of Human Tooth Enamel. *Sci Rep*. 2017;7(1):9611.
51. Amaechi BT, Porteous N, Ramalingam K, Mensinkai PK, Ccahuana Vasquez RA, Sadeghpour A, et al. Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine. *Caries Res*. 2013;47(5):399-405.
52. Syafira G, Permatasari, R., & Wardani, N. . Theobromine effects on enamel surface microhardness: in vitro. *Journal of Dentistry Indonesia*. 2013;19(2):32-6.
53. Nasution A ZC. The comparison of enamel hardness between fluoride and theobromine application. *Int J Contemp Dent Med Rev*. 2014: 031214.
54. Cheng X, Xu P, Zhou X, Deng M, Cheng L, Li M, et al. Arginine promotes fluoride uptake into artificial carious lesions in vitro. *Aust Dent J*. 2015;60(1):104-11.