

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI**

**RADYOTERAPİ UYGULANMIŞ DİŞ MİNESİNE FARKLI
REMİNERALİZASYON AJANLARININ VE LAZERİN ÇÜRÜĞE
KARŞI DİRENCİ ARTIRMADAKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Sabina Jalilli

**Restoratif Diş Tedavisi Programı
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşe Rüya Yazıcı**

**ANKARA
2022**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI**

**RADYOTERAPİ UYGULANMIŞ DİŞ MİNESİNE FARKLI
REMİNERALİZASYON AJANLARININ VE LAZERİN ÇÜRÜĞE
KARŞI DİRENCİ ARTIRMADAKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dt. Sabina Jalilli

**Restoratif Diş Tedavisi Programı
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşe Rüya Yazıcı**

**ANKARA
2022**

ONAY SAYFASI

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. (2)
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

20/12/2022

Dt. Sabina JALİLLİ

1“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç inkarı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

*(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Ayşe Rüya Yazıcı danışmalığında tarafımdan ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Sabina Jalilli

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince bana sağladığı akademik katkılarının yanı sıra, her konuda bilgeliikle, şefkatle, sabırla yol gösteren ve yanımda olan, desteğini hiçbir zaman eksik hissetmediğim, pandemi zamanı beni kızımın doğumunda yalnız bırakmayıp elimi tutan, ömrüm boyunca minnet ve şükranla anacağım, çok sevdiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. A. Rüya Yazıcı'ya,

Tez jürimde bulunarak tezime olan katkılarının yanı sıra, mesleki tecrübelerinden faydalandığım ve kendisini örnek aldığım, içtenliği, sonsuz sevgisi ve desteği, çok değerli hocam Prof. Dr. Esra Ergin'e,

Beni sabırla bekleyerek, değerli görüşleri ile tezimin tamamlanmasına olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Neslihan Arhun'a,

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim süresince bana katkılarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Sevil Gürkan, Prof. Dr. Şükran Bolay, Prof. Dr. Gül Özgünaltay, Prof. Dr. Jale Görücü, Prof. Dr. Meserret Başeren, Prof. Dr. Arlin Kiremitci, Prof. Dr. Nuray Attar, Prof. Dr. Filiz Yalçın Çakır, Prof. Dr. Esra Ergin, Doç. Dr. Elif Öztürk Bayazıt, Doç. Dr. Uzay Koç Vural, Doç. Dr. Dilşad Öz, Doç. Dr. Cansu Atalay, Dr. Öğr. Üyesi Ece Meral ve Öğr. Gör. Aybüke Uslu Tekçe'ye,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bugüne kadar bana yalnızca restoratif tedaviler alanında değil, genel diş hekimliğinin de temelini öğreten, hayranlıkla örnek aldığım klinik tecrübelerini içtenlikle paylaşan, her konuda her zaman elimi tutan, güzel arkadaşlığı ve akademik katkılarından dolayı sevgili Doç. Dr. Zeynep Bilge Kütük'e

Bu çalışmayı yapabilmem için bana Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nın kapılarını açan, her gittiğimde beni güler yüzüyle karşılayan, radyoterapi ile ilgili kıymetli bilgilerini benimle paylaşan Prof. Dr. Gözde Yazıcı'ya,

Bana kıymetli vaktini ayırarak tezimin istatistik yorumlamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Sevilay Karahan'a,

Tez çalışmamın Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi'nde gerçekleştirdiğim kısmında içtenlikle bana yardımcı olan Doktor Polat Narin'e,

Uzmanlık eğitimi serüvenine birlikte başladığım, güzel dostluklar kurduğumuz kendilerinde de çok şey öğrendiğim canım eş kıdemlilerim Uzm. Dt. İlknur Elitok, Uzm. Dt. Sinem Süslü Arslan, Uzm. Dt. Yasemin Çakmakçı ve Bazarbay Tajibayev'e,

Berber çalışmaktan büyük keyif duyduğum başta Taha Yasin Sarıkaya, Gizem Keskin, Ömer Taha Meriç, Zeynep Bağdatlı, Ebru Özkan olmak üzere bütün değerli araştırma görevlisi arkadaşlarım ve Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nın tüm akademik ve idari personeline,

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca bana mesafelerin arkadaşlıkları bozamayacağını gösteren, her koşulda hep yanımda olan sevgili arkadaşlarım ve kuzenlerime,

Bugün olduğum kişi olmamı sağlayan, her koşulda beni destekleyen, sonsuz sevgileriyle her zaman arkamda duran, bana bu hayatta aile olmayı, sevmeyi ve hekim olmayı öğreten, kızı olmaktan gurur duyduğum, emeğinin ve fedakarlıklarının karşılığını asla ödeyemeyeceğim biricik anneme, rahmetli babama ve kocaman aileme,

Uzmanlık eğitimim sırasında dünyaya gelen güzel kızıma, bana hayatta en güzel duyguları yaşattığı için, herkesten çok sevdiğim, tek gülüşü ile tüm yorgunluğumu yok ede bildiği, son bir ayda beni anlayışla bekleyip desteklediği için kızım Zarif'e,

Bana bu yolculukta eşlik eden, iyi ve kötü şartlar ne olursa olsun, hayata hep gülerek bakmayı, hayatta isteyip de başaramayacağım hiçbir şeyin olmadığını öğreten eşim Rustam Jalilli'ye

Sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Jalilli S. Radyoterapi Uygulanmış Diş Minesine Farklı Remineralizasyon Ajanlarının ve Lazerin Çürüğe Karşı Direnci Artırmadaki Etkilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Restoratif Diş Tedavisi Programı Uzmanlık Tezi, Ankara 2022. Bu *in vitro* çalışmanın amacı radyoterapi öncesi diş minesine uygulanan farklı remineralizasyon ajanlarının ve lazerin çürüğe karşı direnci artırmadaki etkinliklerinin incelenmesidir. Çalışmada 81 adet çekilmiş sağlam insan molar dişi kullanıldı. Dişlerden 15 tanesi EDS analizi, 6 tanesi tarama elektron mikroskopi analizi için ayrıldıktan sonra kalan 60 diş sertlik ölçümünde kullanılmak üzere meziodistal yönde kesit alınarak mine yüzeyleri açıkta kalacak şekilde akril bloklara gömüldü. Hazırlanan mine örnekleri rastgele 6 gruba ayrıldı: Grup I(K): Hiçbir işlem uygulanmadan radyoterapi alan kontrol grubu, Grup II (F): Radyoterapi öncesi florürlü vernik uygulanan, Grup III (CPP-ACP): Radyoterapi sırasında CPP-ACP uygulanan, Grup IV (L): Radyoterapi öncesi Er,Cr:YSGG lazer uygulanan, Grup V(L+F): Radyoterapi öncesi Er,Cr:YSGG lazer uygulamasını takiben florürlü vernik uygulanan, Grup VI (L+CPP-ACP): Radyoterapi öncesi Er,Cr:YSGG lazer uygulamasını takiben CPP-ACP uygulanan grup. Tüm gruplara radyoterapi, günlük 2 Gy'lik doz haftada 5 kez olmak üzere 7 hafta boyunca uygulandı. İşlem sonrası radyoterapiyi takiben tüm örnekler 5 gün boyunca pH siklusuna tabi tutuldu. Örneklerin mine mikrosertlik ölçümleri, SEM/EDS analizleri, T0 (başlangıç-radyoterapi öncesi), T1 (remineralizasyon/radyoterapiyi takiben) ve T2 (pH siklusu sonrası) zamanlarında gerçekleştirildi. Mikrosertlik ölçümleri Vickers sertlik cihazı ile, mineral analizi enerji dağılımsal X-ışını spektroskopisi (EDS) ile yüzey morfolojisi ise tarama elektron mikroskopisi (SEM) ile değerlendirildi. Mikrosertlik ve mineral içerik verilerinin analizinde iki yönlü karma ANOVA ve Bonferroni düzeltilmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Her grubun kendi içinde farklı zamanlardaki değişimlerinin karşılaştırmasında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar ise Bonferroni testi ile yapıldı ($p<0,05$). Tüm grupların (T1) ölçüm zamanlarındaki mikrosertlik değerleri başlangıç mikrosertlik değerlerinden (T0) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). pH siklusu (T2) sonrasında elde edilen sertlik değerleri ise (T1) değerlerinden daha düşük bulundu ($p<0,05$). L+F ve L+CPP-ACP gruplarının (T2) zamanındaki sertlik değerleri ile (T1) başlangıç sertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanılmazken ($p>0,05$), K, F ve CPP-ACP ve L gruplarının mikrosertlik değerlerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,05$). Tüm grupların başlangıç (T0) sertlik değerlerinde bir farka rastlanılmazken, (T1) ölçümlerinde F, CPP-ACP ve L+F diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler gösterdi, remineralizan ajanlar lazerle birlikte kullanıldığında daha yüksek sertlik değerleri elde edildi. pH siklusundan sonra ise en yüksek sertlik değeri gösteren L+F($p<0,05$) grubu hariç tüm gruplarda benzer sertlik değerleri görüldü ($p>0,05$). Radyoterapi ve remineralizan ajan/lazer uygulaması tüm grupların mineral içeriklerinde anlamlı farklara neden oldu. Radyasyon tedavisi öncesinde lazerle kombine kullanılan remineralizan ajanlarının diş minesinin çürüğe karşı direncini arttırmada diğer test edilen koruyucu uygulamalarından daha etkili olduğu sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: Mine, radyoterapi, florür, lazer, remineralizan ajan, CPP-ACP, mikrosertlik, SEM/EDS mineral analiz

ABSTRACT

Jalilli S. The Effect of Different Remineralization Agents and Laser on Radiated-Enamel Caries Resistance, Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Restorative Dentistry Program Specialization Thesis, Ankara 2022. The aim of this *in vitro* study was to evaluate the effectiveness of different remineralization agents and laser before radiotherapy on enamel caries resistance. Eighty-one extracted caries-free human molar teeth were used for the study. 15 teeth were selected for EDS analysis, while 6 for scanning electron microscopy (SEM). The rest of 60 teeth were sectioned mesiodistally and embedded in acrylic blocks with their buccal enamel surfaces exposed. The prepared enamel samples were then randomly assigned into six groups (n=20): Group I(C): Non irradiated control group, Group II (F): Fluoride varnish applied before radiotherapy, Group III (CPP-ACP): CPP-ACP applied during radiotherapy, Group IV (L): Er,Cr:YSGG laser irradiated before radiotherapy, Group V (L+F): Er,Cr:YSGG laser irradiated with fluoride varnish before radiotherapy, Group VI (L+CPP-ACP): Er,Cr:YSGG laser irradiated CPP-ACP with before radiotherapy. All groups were submitted to radiotherapy protocol (2Gy for 5 days) for 7 weeks. Specimens were then subjected to pH cycling. Surface microhardness measurements and SEM/EDS analysis were performed at three stages: before radiotherapy (T0), after remineralization agents/laser application following radiotherapy (T1) and after pH cycling (T2). Microhardness was performed using Vickers hardness tester. Chemical components were analyzed with energy dispersive spectroscopy (EDS). Surface morphology was observed with a scanning electron microscopy (SEM). The microhardness and mineral composition data were analyzed using two-way mixed ANOVA. While the microhardness values at (T1) (after radiotherapy and after remineralization agent/laser application following radiotherapy) were found to be statistically higher than baseline measurements (T0) ($p < 0.05$), microhardness values at (T2) were significantly lower than (T1) values ($p < 0.05$). While no statistically significant difference was detected between (T2) and (T1) microhardness values for L+F and L+CPP-ACP groups ($p > 0.05$), (T2) microhardness values of C, F and CPP-ACP and L groups were significantly lower than their baseline values (T0) ($p < 0.05$). While no difference was detected among the groups at (T0), F, CPP-ACP ve L+F groups showed significantly higher values than other groups at (T2) measurements ($p < 0.05$) and combined usage of remineralization agent with laser caused significantly higher than their single use. After pH-cycle (T2), all groups showed similar data ($p > 0.05$) except L+F group which showed the highest value ($p < 0.05$). Radiotherapy and laser/remineralization agents caused significant differences in mineral composition of all tested groups. It can be concluded that the combined use of remineralization agents with laser seems to be more effective among the tested preventive strategies on enamel caries resistance.

Keywords: Enamel, radiotherapy, fluoride varnish, CPP-ACP, laser, microhardness, SEM/EDS mineral analysis, remineralization agent.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xvi
TABLolar	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mine Dokusunun Yapısı	3
2.2. Mine Çürüğü	5
2.2.1. Mine Çürüğünün Klinik Görünümü	5
2.2.2. Mine Çürüğünün Histolojisi	7
2.2.3. Yapay Çürük Lezyonu Oluşturma Yöntemleri	8
2.3. Demineralizasyon	9
2.4. Remineralizasyon	9
2.5. Çürük Önleyici Yöntemler	10
2.5.1. Remineralizasyon ve Çürük Önleyici Ajanlar ve Yöntemler	10
2.5.2. Remineralizasyon Ajanları	12
2.5.2.1. Florür	12
2.5.2.2. FCP Complex (Flor-Kalsiyum-Fosfat Kompleksi)	15

2.5.2.3. Florür Dışındaki Remineralizasyon Ajanları	18
2.5.2.4. Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)	18
2.5.2.5. Lazer Uygulamaları	20
2.6. Yüzey Analiz ve Mine Mineral Yapısını İnceleme Yöntemleri	32
2.6.1. Yüzey Sertlik Ölçme Yöntemleri	32
2.6.3. Mine Mineral Yapısını İnceleme Yöntemleri – Kimyasal Analiz	34
2.6.4. FT-IR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)	36
2.7. Baş Boyun Kanserlerine Genel Bakış	37
2.7.1. Baş-Boyun Kanserlerinde Muayene Prensipleri	38
2.7.2. Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi Prensipleri	38
2.7.2.1. Cerrahi Uygulamalar	39
2.7.2.2. Kemoterapi	39
2.7.2.3. Radyoterapi Uygulamaları	40
2.8. Baş-Boyun Radyoterapisinin Oral Komplikasyonları	44
2.8.1. Akut Komplikasyonlar	45
2.8.2. Kronik Komplikasyonlar	46
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
3.1. Dişlerin Toplanması	51
3.2. Örneklerin Hazırlanması	52
3.3. Çalışma Grupları	54
3.4. Çalışmada Kullanılan Materyaller ve Cihazlar	54
3.5. Mikrosertlik Testi	57
3.6. Örneklerin EDS Analizi	58
3.8. Tarama Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi	59
3.9. Kontrol ve Deney Gruplarının İşlem Basamakları	59
3.10. İstatistiksel Değerlendirme	62

4. BULGULAR	64
4.1. Mikrosertlik Bulguları	64
4.2. EDS Bulguları	66
4.2.1. Kalsiyum	66
4.2.2. Fosfor	68
4.2.3. Ca/P	70
4.2.4. Florür	73
4.2.5. Oksijen	74
4.2.6. Karbon	76
4.2.7.Sodyum	78
4.2.8.Magnezyum	80
4.2.9. Klorür	82
4.3. SEM Bulguları	83
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	103
7. KAYNAKLAR	104
8. EKLER	127
9. ÖZGEÇMİŞ	128

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACP	: Amorf kalsiyum fosfat
AFM	: Atomik kuvvet mikroskobu
ANOVA	: Analysis of variance
APF	: Asidüle Fosfat Florid
Ark	: Arkadaşları
AT	: Atomik
BBK	: Baş boyun kanserleri
C	: Karbon elementi
Ca	: Kalsiyum elementi
Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂	: Hidroksiapatit
Ca₁₀(PO₄)₆F₂	: Fluoroapatit
CaCO₃	: Kalsiyum karbonat
CaF₂	: Kalsiyumflorid
CaO	: Kalsiyum oksit
cGY/dk	: Santigray / dakika
Cl	: Klor elementi
cm	: Santimetre
Co-60	: Kobalt 60
CPP-ACFP	: Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum florid fosfat
CPP-ACP	: Kazein fosfopeptid
Cu	: Bakır
DCPD	: Dikalsiyum fosfat dihidrat
DEJ	: Dentino enamel junction
dk	: Dakika

EDS (EDX, EDAX)	: Enerji Dağılımsal X-Işını Spektroskopi Analizi
F	: Flor elementi
FTIR	: Fourier Transform Raman Spektroskopisi
gr	: Gram
Gy	: Gray
H⁺	: Hidrojen iyonu
ICDAS	: International Caries Detection and Assessment System
K	: Potasyum elementi
K₂HPO₄	: Dipotasyum fosfat
KHN	: Knoop sertlik değeri
KV	: Kilovolt
LA-ICP-MS	: Lazer Ablasyon İdükleyiciÇift Plazma Kütle Spektrometresi
Lot No	: Seri numarası
Mm	: Milimetre
MeV	: Megaelektron volt
Mg	: Magnezyum elementi
MV	: Megavolt
N	: Azot
Na	: Sodyum elementi
Na₂O	: Sodyum Oksit
Na₂SiF₆	: Fluorosilikat
NaCl	: Sodyum klorür
NaF	: Sodyum Florür
nm	: Nanometre
O₂	: Oksijen elementi

OH⁻	: Hidroksil iyonu
P	: Fosfor
p	: İstatistiksel anlamlılık düzeyi
P₂O₅	: Fosfor Pentoksit
pH	: Bir çözeltinin asidik veya alkalinite derecesi
PO₄	: Fosfat
ppm	: Bir karışımda toplam madde miktarının milyonda 1 birimlik maddesi
R_a	: Yüzeyin ortalama pürüzlülüğü
R_{pm}	: Ard arda gelen beş yüzeydeki en derin noktaların ortalamaları
R_z	: Ard arda gelen beş yüzeydeki en yüksek sivri uçların ortalamaları
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopu
Si	: Silisyum
SiO₂	: Silisyum dioksit
sn	: Saniye
SnF₂	: Stannöz Florid
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
sTMP	: Sodyum trimetafosfat
TCP	: Trikalsiyum fosfat
VHN	: Vickers sertlik değeri
W	: Weight- ağırlık
XRD	: X-ray Powder Diffraction
Zn	: Çinko
Δ	: Delta, fark

>	: Büyüktür
%	: Yüzde
<	: Küçüktür
μm	: Mikrometre

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Polarize ışık mikroskobu görünümü	8
2.2. Elektromanyetik spektrum	22
2.3. Vicker's mikrosertlik uç örnekleri	33
3.1. Çalışmada kullanılan dişler	52
3.2. a Polisaj cihazı (<i>Presi Mecapol P230, 38320 Brié et Angonnes, Grenoble, Fransa</i>) b. Mine yüzeylerine 250 rpm hıza sahip polisaj uygulaması c.akrile gömülü mine yüzeyinde 3x3 işareti d.oje ile kaplanmış örnek	53
3.3. EDS analizi için hazırlanan örneğin görünümü	54
3.4. Çalışmada kullanılan lineer hızlandırıcı cihaz	56
3.5. Mikrosertlik cihazının, ölçüm parametrelerinin ve sertlik ölçümünün görünümü.	57
3.6. Mikrosertlik ölçümleri için hazırlanan mine örneklerinin gruplara ayrılması.	57
3.7. Vickers mikrosertlik ölçümü sırasında örnek yüzeyinde oluşturulan girintilerin x40 büyütmedeki vertikal ve horizontal eksen görüntüleri.	58
3.8. Örneklerin EDS analizinin görünümü	59
3.8. SEM cihazı ve SEM örneklerinin görünümü	59
3.9. Florürlü vernik (Cervitec F) uygulanan grubun görünümü	60
3.10. Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanı (Tooth Mousse) uygulanan grubun görünümü	61
3.11. Örneklere Er, Cr: YSGG (Waterlase MD) lazer uygulaması	61
3.12. Deney grupları	62
4.1. Tüm grupların T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarındaki ortalama mikrosertlik değerleri grafiği.	64
4.2. Tüm grupların T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarındaki kalsiyum değerleri.	67
4.3. Tüm grupların başlangıç(T0), radyoterapi sonrası(T) ve pH siklusu sonrasındaki (T3) fosfor değerleri.	69
4.4. Tüm grupların T0, T1 ve T2 zamanlarında Ca/P değerleri.	72
4.5. Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Florür değerleri.	73
4.6. Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Oksijen değerleri.	75

- 4.7.** Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Karbon değerleri. 77
- 4.8.** Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Sodyum değerleri. 79
- 4.9.** Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Magnezyum değerleri. 81
- 4.10.** Kontrol grubuna (K) ait mine örneğinin SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2. 83
- 4.11.** Radyoterapi sonrası florürlü vernik (F) uygulanan gruba ait SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2. 84
- 4.12.** Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanı (Tooth Mousse) uygulanan gruba ait SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2 85
- 4.13.** Radyoterapi Er, Cr: YSGG (Waterlase MD) lazer uygulanan gruba ait SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2. 86
- 4.14.** Radyoterapi öncesinde florürlü verniğin Er, Cr: YSGG lazer (L+F) ile kullanılması sonrasında elde edilen SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2. 87
- 4.15.** Radyoterapi sonrasında Er, Cr: YSGG lazer sonrasında CPP-ACP içerikli remineralizasyon ajan uygulanan gruba ait SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2. 88

TABLULAR

Şekil	Sayfa
3.1. Çalışmada kullanılan remineralizasyon ajanları	55
3.2. Çalışmada kullanılan Er, Cr: YSGG lazer cihazı ve uygulama parametreleri	55
4.1. Mikrosertlik değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	64
4.2. Mine mikrosertliklerinin ölçüm zamanlarına göre ikili karşılaştırma sonuçları	66
4.3. Kalsiyum değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	66
4.4. Fosfat mineralinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	68
4.5. Ca/P değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	71
4.6. Florür değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	73
4.7. Oksijen değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	74
4.8. Karbon değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	76
4.9. Sodyum değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	78
4.10. Magnezyum değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri	80

1. GİRİŞ

Günümüzde baş-boyun kanserleri en yaygın görülen malignitelerden biri olup 2020 yılında 500.000'den fazla ölüme neden olmuştur (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre onkologların 2/3'si baş-boyun kanserlerinde radyoterapiyi en etkili tedavi yöntemi olarak kullanmaktadır (2). Radyoterapi gören hastalarda genellikle radyasyonun erken ya da geç komplikasyonları olan mukositis, kandidiyazis, disfaji, hiposalivasyon, kserostomi (ağız kuruluğu), tat kaybı, osteoradyonekroz ve radyasyon çürüğü gibi belirtiler görülmektedirler (3-5). Radyoterapi alan hastalarda radyasyon çürüğü prevalansının %28,1, DMFT'sinin ise 9,19 olduğu rapor edilmiştir (6). Radyoterapi, tükürük bezlerinde atrofiye neden olduğundan hastaların tükürük salgılarında azalma meydana gelmekte, bunun da çürük oluşum riskini arttırdığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra, uygulanan radyoterapinin diş sert dokularının organik ve inorganik içeriğinde farklılaşma oluşturduğuna dair bulgular literatürde yer almaktadır (7-10). Ancak, mine ve dentinde oluşan bu değişimin mekanizması ve çürük oluşumundaki etkisi hakkında kesin bir yargıya varılamamıştır (11).

Yüksek çürük risk grubundaki bu hastalarda çürük oluşumunu azaltmak için koruyucu diş hekimliği uygulamaları yapılmalıdır. Koruyucu diş hekimliği uygulamaları, ağız hijyenin iyileştirilmesi, erken çürük teşhisi ve çürük yönetimindeki girişimsel olmayan koruyucu yöntemleri kapsamaktadır. Özellikle kaviteasyon göstermeyen çürük lezyonlarının remineralizasyonunun sağlanması oldukça önemlidir. Bu amaçla, geleneksel olarak kullanılan florür ve kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) içerikli ürünlerin yanı sıra, lazer uygulamalarının da çürük önlemede etkili olduğu bildirilmektedir (12-19).

Literatürde radyoterapi öncesinde çeşitli remineralizasyon ajanlarının koruyucu etkinliğini karşılaştıran çalışmalar olmakla beraber (3, 20-23) radyoloji öncesi lazerin tek başına veya remineralizasyon ajanlarıyla birlikte kullanımının minde çürük önleyici etkisi araştırılmamıştır.

Bu in vitro çalışmanın amacı radyoterapi öncesi diş minesine uygulanan farklı remineralizasyon ajanlarının ve lazerin çürüğe karşı direnci artırmadaki etkinliklerinin incelenmesidir.

Çalışmada test edilen sıfır hipotezleri:

1. Hipotez: Radyoterapi minenin sertliğini ve mineral içeriğini etkilemez.
2. Hipotez: Radyoterapi öncesinde/sırasında kullanılan remineralizasyon ajanlarının ve lazerin çürük önleyici etkisi yoktur.
3. Hipotez: Gruplar arasında pH siklusu sonrası hiçbir fark yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mine Dokusunun Yapısı

Dişin anatomik kuronunun dış yüzeyini kaplayan, insan vücudunun en sert dokusuna mine denir. Ektodermal dokudan köken alan ameloblast hücreleri diş minesini meydana getirir. Ameloblastların organik matriksi oluşturmasının ardından inorganik bileşenlerle organik matriks bir araya gelir ve dişin mineralize dokusunu oluşturur (24). Dişin ağız boşluğuna girmesinin ardından ameloblastlar ortadan kaybolur. Mine içeriğinin %96'sı inorganik olup bu içeriği mine yapısında yer alan apatit kristalleri meydana getirir. Mine hücresiz yapıya sahip olması, cansız ve hissiz bir doku olması yönüyle rejeneratif özellik barındırmaz. Bu bakımdan minede ortaya çıkan aşınma, kırılma ve diğer mine hasarları onarılamaz. Mine cansız ve biyolojik olarak sert doku olmakla birlikte geçirendir. Mine dokusu tükürük salgısı başta olmak üzere ağız içi ortamında iyon değişimine izin verir.

Minenin yapısı yüksek oranda mineralize kristal bir yapıya sahiptir. Ağırlığının ortalama %95'si inorganik, %4'ü su ve %1'i organik matriks içerir (25). Diş minesinin ağırlıkça %95-98'i inorganik maddelerden ibaret olduğundan, vücudun en sert dokusu diş minesi olarak bilinir. Bu inorganik yapının %90-92'si kristal örgü halinde organize olmuş hidroksiapatitlerden meydana gelir. Mine yapısında yer alan başlıca kristal kalsiyum fosfat moleküllerinin oluşturduğu hidroksiapatittir. Hidroksiapatitin formülü " $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ "dir (26). Dentin ve kemik dokusundan farklı olarak mine kollajen içermez. Kollajen yerine mine dokusunda kristal yapıda çok az miktarda amalogenin ve enamelin adı verilen proteinler bulunur. Bu proteinlerin iskelet oluşturarak kristal oluşumuna katkı sağladıkları düşünülmektedir. Minenin geri kalan ağırlığının %1-2'lik kısmı organik yapıdan oluşurken, su mine ağırlığının %4'ünü meydana getirir (27).

Mine; mine-dentin sınırından itibaren dış yüzeye ilerleyen prizmalardan oluşur. Mine çürüğünün bu alandaki gelişimi ve ilerlemesi mine prizmalarının histolojik yapıları ve prizmalardaki kristallerin doğrultularından etkilenir. Mine prizmalarının enine kesit yapılarak incelenmesi halinde, prizmaların birer baş kısmı ve kuyruk ile resmedildiği bir anahtar şeklini oluşturduğu gözlenmektedir (28).

Prizmadaki kristallerin baş kısmında uzun eksene paralel, kuyruk kısmındaysa açılarak yayılan doğrultuya sahip olduğu; bu sayede ortamdaki mikro boşluk oranını artırdığı düşünülmektedir. Bu sayede hidrojen iyonları (H^+) gibi küçük iyon hacimli maddeler prizma merkezlerinden, daha büyük hacimli maddeler ise prizma duvarlarından geçerek mine dokusunda çözünmeye neden olmaktadır (28).

Yaşam boyunca mine yapısına katılan, karbonhidratlar, flor iyonu (F^-), magnezyum iyonu (Mg^{+2}), sodyum iyonu (Na^+) ve varlığı kanıtlanmış çok sayıda kimyasal element, hidroksiapatit kristal yapısının daha karmaşık ve düzensiz hal almasına neden olmaktadır(29).

Bu düzensiz yapıya florür, kalsiyum, fosfat gibi çeşitli iyonların katılması sayesinde mine dokusu demineralizasyon ve remineralizasyon potansiyeli gösterebilmektedir (30).

Küçük moleküllü karbonhidratların bakteri plağı içerisinde yer alan mikroorganizmalar tarafından parçalanması sonucu organik asitler meydana gelir. Oluşan asitler diş yüzeyinin pH değerinin 5,2 ila 5,7 arasında, diş dokusunun demineralizasyonu açısından kritik aralığın altına düşmesine yol açabilir. Bunun sonucunda öncelikle diş yüzeyinde demineralizasyon gerçekleşir, sonra da mikroskopta gözlenebilen sert doku kaybı meydana gelebilir (31).

Minedeki organik yapı amelogenin, enomalin, histidin, metiyonin, lösin gibi birçok aminoasitten oluşan proteinler, yağlar ve karbonhidratlardan meydana gelir (30). Minenin geçirgenliği tüm bu organik materyal tarafından şekillendirilir. Minede kristaller arası boşlukların birleşmesi yoluyla mikropor veya por olarak isimlendirilen bir difüzyon ağı ortaya çıkar. Bazı etken maddelere bağlı olarak mikroporların çapı değişkenlik gösterebilir. Örneğin, asit ataklarıyla kristal yapının çözünmeye uğraması, kristallerin boyutlarının azalması, kristaller arası boşlukların büyümesi ve dokunun poröz yapısının artması ile sonuçlanır (32).

Sonuç olarak, mine insan vücudundaki en sert doku olsa bile, bazı bakterilerle onların ürettikleri asit ataklarına ve sıvılara karşı geçirgenliğe sahiptir. Buna sebep olarak da mine prizmalarının ve kristallerinin arasında olan mikroporlar ve mine yapısındaki çatlaklar gösterilmektedir. (33).

2.2. Mine Çürüğü

Diş çürüğü, basit olarak dişteki kalsifiye dokuların oral “plak biyofilmlerinde” üretilen asitler tarafından tahrip edilmesi ve demineralizasyonu olarak tanımlanabilir. Diş çürüğünün gelişim süreci minenin demineralizasyonu ile başlar, mine dokusunun altındaki dentine, son olarak da pulpaya doğru ilerler. Kök yüzeyinin ağız ortamına maruz kalması sonucunda sement dokusu da çürükten etkilenebilir (34).

Diş çürüğü biyofilmdeki dengeli durumda bulunan mikroorganizmaların, diyetle fermente edilebilen karbonhidratların sık tüketilmesi sonucunda, düşük kariyojeniteden yüksek kariyojeniteye dönüşmesiyle ekolojik değişikliğin gerçekleşmesi ve organik asit üretiminin artmasıyla meydana gelen bir hastalıktır. Bu durumun neticesinde dişte net mineral kaybı ve çürük lezyonu meydana gelir (35).

Minede oluşan demineralizasyonun en büyük nedeni plağın pH değeridir. Bunun birlikte plak asiditesinde artış her durumda demineralizasyona yol açmaz. Minede çözünmenin meydana gelebilmesi, plak pH'sının 5,5 veya daha düşük bir değer almasına bağlıdır. Bununla birlikte, kritik pH değeri sabit olmadığından; asit tipi, florür, kalsiyum ve fosfat iyonlarının konsantrasyonuna göre sürekli değişiklik gösterebilir (36).

Mineralize dokudaki demineralizasyonun tekrarlanması sonucunda, mineral kayba neden olmayı engelleyen oral sıvıların kapasitesi aşılır ve mine çürüğünün ilk göstericisi olan beyaz nokta lezyonu veya başlangıç mine lezyonu görülür (37). Plakla kaplı bölgelerde meydana gelen, diş yüzeyi kurutulduğunda tespit edilen opak beyaz veya tebeşirimsi alanlara beyaz nokta lezyonu adı verilir. Bu lezyonların varlığı alttaki mine tabakasında dekalsifikasyon olduğuna işaret eder. Kesit alındığında çürüğün görünümü koni şeklindedir ve apeksi dentine doğru ilerler (38). Beyaz nokta lezyonlarında minenin azalan mineral içeriğine rağmen lezyon yüzeyinde sağlam mine tabakası izlenir (39).

2.2.1. Mine Çürüğünün Klinik Görünümü

Minede oluşan çürüklerin ilk görsel bulgusu beyaz nokta lezyonu olarak izlenir (40). Beyaz nokta lezyonunun karakteristik görünümü opak renk değişimidir. Klinik muayene zamanı lezyonun gözlenebilmesi 300-500 µm derinliğe ilerlemesini

gerektirir (41). Opak renk değişimi yüzey altında porözitenin artması ve çözünen iyonların mine üzerine çökmesi nedeniyle oluşur. Mine lezyonlarının başlangıcında mat ve tebeşirimsi bir görüntü ile mine yüzeyinde translüsensinin kaybolması ve pürüzlülüğün artması izlenir. Durmuş mine lezyonları genellikle, sert, parlak, pürüzsüz ve koyu renkli lezyonlar halini alır(42).

Gelişimsel veya çürüğe bağlı olarak minede opasiteler oluşabilir. Minedeki bu hipokalsifikasyonların birbirinden ayırt edilebilmesi önemlidir. Başlangıç mine lezyonları kurutulduğunda belirginleşir, ıslak olduğu zaman kısmen veya tamamen kaybolur, diğerleri ise kurutma işleminden daha az etkilenir (43). Her iki lezyon kavitasyon oluşumuna neden olabilmekle birlikte, minenin başlangıç lezyonları daha yumuşak bir yapıya sahiptir. Hipokalsifiye defektlerin üzerinde genellikle plak birikimi gözlenmezken, başlangıç mine lezyonlarının üzerinde plak birikimi izlenmektedir(44).

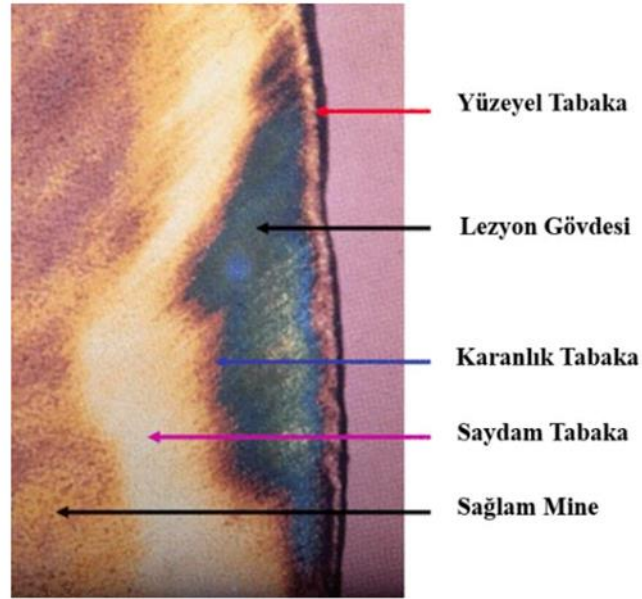
Mine çürükleri dental plağın altında, sıklıkla iki farklı mekanizmayla ortaya çıkar. Birincisi bakterilerin ürettiği asit yardımıyla yüzey kristal yapının çözünmesine bağlı olarak mikrokraterlerin oluşması şeklindedir. Bu çürükler yaygın, ancak sığ bir yapıya sahiptir. İkinci yol ise plak altında başlayan çürük lezyonunun mine dokusunda hızlı ilerleyerek derinlemesine giden çürük lezyonu halini almasıdır. Klinikte bu çürükler kahverengi leke şeklinde izlenir (45).

Lezyonun prognozu, beyaz nokta lezyonu aşamasında iken, çürüğe yol açan faktörler ve onları önlemek amaçlı koruyucu işlemler arasındaki dengeye göre şekillenir (19). Ortamda florür iyonlarının etki etme mekanizması, çökelen fosfat ve kalsiyum miktarını artırarak asit ataklarına karşı dirençli olan floroapatit yapısının oluşmasıyla sonuçlanır (46). Beyaz nokta lezyonlarında remineralizasyon gelişmesi halinde, klinikte sağlam, ancak sıklıkla kahverengi-siyah renklenme gösteren yapılar meydana gelir. Renklenmeye metalik iyonların mine yapısına geçişi ve bazı organik bileşenlerin yol açtığı düşünülmektedir. Yapı reminelizasyona uğradığından sağlam ve dirençlidir. Bu durumda yalnızca estetik nedenlerle restorasyona ihtiyaç duyulabilir(46).

2.2.2 Mine Çürüğünün Histolojisi

Işık mikroskobu ve polarizasyon mikroskobuyla yapılan incelemeler neticesinde mine çürüğünün dört farklı bölgeden oluştuğu belirlenmiştir. Bu bölgeler remineralizasyonun gerçekleştiği yüzeyel ve karanlık tabalar ile demineralizasyonun gerçekleştiği lezyon gövdesi ve saydam tabakadır (47).

- **Saydam (Translusent) Tabaka:** Mine lezyonunda yer alan en derin bölgedir. Bu tabakada pöröz hacim oranı %1 olup, sağlam mineye göre 10 kat daha fazladır (48).
- **Karanlık Tabaka:** Derindeki ikinci tabaka polarize ışık geçirmediği için karanlık tabaka olarak tanımlanır. Bu tabakada porlar hava ve buharla doludur. Bu sayede bölgenin opak görüntüsü ortaya çıkar. Pöröz hacim %2-4 arasındadır. Demineralizasyon ve remineralizasyon nedeni ile karanlık tabakada kristal yapı kaybı olur. Karanlık tabakanın genişliği minede oluşmuş remineralizasyon miktarını gösterdiği varsayılmaktadır (48).
- **Lezyon Gövdesi:** Lezyonun gövdesi başlangıç mine lezyonunun demineralizasyon fazındaki en geniş bölgesidir. Periferde %5'den merkezde %25 kadar değişiklik gösteren pöröz hacmine sahiptir. Çürüğün ilk penetrasyonu, Retzius çizgileri yoluyla mine yüzeyine girer. Pöröz boyutu yeterince genişse bu bölgede bakteriler bulunabilir (47).
- **Yüzeyel Tabaka:** Diğer tabakalara göre yüzeyel tabaka çürük ataklarından nispeten az etkilenmiş olan lezyon tabakasıdır. Lezyon gövdesinden daha düşük pöröz hacmine (<%5) ve sağlam mineye benzer radyoopasiteye sahiptir. Tükürükle teması neticesinde hipermineralize bir yapıdır ve komşu sağlam mineye oranla daha yüksek konsantrasyonda florür içerir. Başlangıç çürüğün bozulmamış mine yüzeyi, yüzeyel minenin karakteristiğinden çok çürüğün demineralizasyon sürecinin bir olgusudur. Hızlı ilerleyen lezyonlarda genişliği daha az, yavaş ilerleyen lezyonlarda daha fazladır (48).



Şekil 2.1. Polarize ışık mikroskobu görünümünü

Ağız ortamında, tükürükte bulunan, diyetle alınan, diş macunu gibi kaynaklardan gelen mineraller yüzey ve yüzey altı lezyonun remineralizasyonunda rol oynamaktadır. Demineralizasyonun mine yüzeyinde kaldığı çürük lezyonlarının remineralizasyon potansiyeli yapılan *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir (34, 49). Bununla birlikte yüzeyi sağlam olan lezyonların yüzey altına ilerlediği olgularda remineralizasyonun meydana gelmesi zorlaşmaktadır. Çürüğün durmasını veya aktif bir şekilde ilerlemesini belirleyen önemli ölçütlerden biri mine yüzeyinin porozitesidir. Çürüğün ilerleyip ilerlemeyeceğinin yorumlanabilmesi için günümüzde yüzey tabakasına dikkat edilmesinin önemi vurgulanmaktadır (47).

2.2.3. Yapay Çürük Lezyonu Oluşturma Yöntemleri

Çürük gelişiminin etiyolojisini aydınlatmayı amaçlayan pek çok araştırmada, *in vitro*, *in vivo* ve *in situ* yöntemler kalitatif ve kantitatif olarak kullanılmakta, çürük patogenezinin farklı aşamaları ayrı ayrı incelenebilmektedir (50). Remineralizasyon etkinliği, flor salınımı, antibakteriyel özellikler gibi farklı nitelikler açısından özellikle farklı remineralizasyon ajanları ve restoratif materyaller yapay çürük modelleri kullanılarak araştırılmaktadır (51, 52). Mine çürüğünün tabakalarının bilinmesi, yapay çürük lezyonu kullanarak çalışmaların başarısını, lezyon tabakalarının oluşup

oluşmamasına bakımdan oldukça önemlidir. Bütün tabakaların izlenebildiği yapay lezyonların doğal çürük lezyonlarını iyi taklit edebildiği kabul edilmektedir (53). Klinik ve *in situ* modellerin kullandığı çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, *in vitro* modeller kariyoloji araştırmalarında en sık kullanılan yöntemdir (49).

2.3. Demineralizasyon

Diş dokularının yapısını oluşturan hidroksiapatit kristallerindeki mineralize yapıların çözünmesi sürecine demineralizasyon denir (54). Demineralizasyonu başlatacak kritik pH değeri bireysel farklılık gösterir. Demineralizasyonun başlaması için pH'nın 5,2 – 5,5 değer aralığında olması beklenir. Kritik pH değerine ulaşıldığında, pelikül tabakası içinde bulunan organik asitler mine yüzeyine tutunur. İnterkristalin ve interprizmatik alanlar, asit ataklarından ilk etkilenen bölgelerdir (55). Hidrojen iyonları demineralizasyon sürecinde dental plaktan minede bulunan kristaller arası porlar yardımıyla lezyon içine ilerlerken, mine yüzeyindeki kalsiyum ve fosfat iyonları mineral yapılar ise çözünerek plağa geçer (56). Bu olaylar zinciri minede demineralizasyon sürecini başlatır(57). Demineralizasyon sürecinde mine kristallerinin çapı azalırken, porların sayısı artar (58, 59). Bu süreç, mine dokusuyla ağız ortamı arasında denge oluşana kadar sürer. Ortamın asiditesi kritik pH değerinin altında kaldığı süre boyunca demineralizasyon devam eder. Remineralizasyonu sağlayan ortam koşullarının sağlanması halinde hidroksiapatit kristalleri kısmen orijinal boyutlarını geri kazanabilir. Bu sebeple demineralizasyon geri döndürülebilir bir süreç olarak kabul edilir (60). Demineralizasyon temelde iki nedenle oluşur. Bunlar; ağız ortamında mevcut olan çürük yapıcı bakterilerin karbonhidratları fermente etmesi sonucu oluşan asitler ve asidik gıdaların tüketilmesidir (61).

2.4. Remineralizasyon

Demineralizasyon sürecinde kaybedilen minerallerin tekrar diş yüzeyine depolanmasına remineralizasyon denir. Çürük oluşumunda remineralizasyon, sürecin dinamik bir parçasıdır (62).

Tükürük akışı her asit atağının ardından ağız ortamında tamponlama işlevini gerçekleştirir ve diş yapılarından çözünen iyonlar nedeniyle, tükürük salgısı mineral açısından doygun hale gelir. Bu nedenle remineralizasyon pH değeri 5,5'ten yüksek

olduğunda kendiliğinden gerçekleşebilir. Bu süreçte, florür iyonları kalsiyum iyonlarıyla birleşerek, yüzeydeki kısmen demineralize kristaller tarafından yapılarına katılır. Karbonat içermeyen veya düşük seviyede karbonat içeren apatit kristallerinin çözünürlüğü daha az olduğundan, bu yeni faz mine asit ataklarına karşı daha dirençli hale gelir. İyonların tekrarlayan çözünme ve yeniden çökme döngüsü, mine kristallerini orijinal fazlarından tamamen farklı bir hale getirebilir (29, 63) .

Remineralize olan mine kristallerinin yapısının, orijinal kristal yapısından daha fazla mineral içermesine ve daha küçük boyuta sahip olmasına rağmen, sağlam mine kristalleri kadar mükemmel olmadığı, histopatolojik incelemelerle gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, yeni yapının demineralizasyona daha dirençli olduğu saptanmıştır (64).

Sağlam mine kristallerinde paralel dizilim görülürken, remineralize kristaller dağınık ve rastgele bir dizilim gösterir (65). Remineralizasyon esnasında kalsiyum, fosfat ve florür iyonları interprizmatik aralıklar boyunca minenin derin tabakalarına doğru ilerler. Florür ve diğer iyonların etki mekanizmaları bazı farklılıklar gösterir. Florür iyonu apatit yapısındaki hidroksil iyonlarıyla yer değiştirerek etki gösterirken, diğerleri apatit kafesinden ayrılan kalsiyum ve fosfat iyonlarının yerine yapıya dahil olarak etki gösterir (66, 67).

2.5. Çürük Önleyici Yöntemler

2.5.1. Remineralizasyon ve Çürük Önleyici Ajanlar ve Yöntemler

1. Mineral ve İyon Teknolojileri:

- F iyonu
- Gümüş iyonu
- Demir iyonu

2. Şeker Alkolleri:

- Ksilitol
- İzomalt
- Sorbitol

3. Bitkisel Kaynaklı Ürünler:

- Kitosan
- Galla chiensis
- Üzüm çekirdeği ekstresi (polifenoller)
- Teobromin

4. Biyoaktif Materyaller ve Nanoteknolojik Ürünler:

- NovaMin (Kalsiyum sodyum fosfosilikat biyoaktif cam)
- Trikalsiyum silikat
- Nano hidroksiapatit
- Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)
- Kazein Fosfopeptit Amorf Kalsiyum Florid Fosfat (CPP-ACFP)
Trikalsiyum fosfat (TCP)- Kendiliğinden birleşen peptitler

5. Diğer Kalsiyum ve Fosfat Kaynaklı Ürünler:

- Dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD)
- Kalsiyum fosforil oligosakkaritleri
- Kalsiyum karbonat (CaCO_3)
- Sodyum trimetafosfat (sTMP)
- Kalsiyum gliserofosfat

6. Ozon

7. Lazer (68, 69)

Diş çürüğü insidansının azaltılması için çürük mikrobiyolojisi, biyofilm tabakası, demineralizasyon, remineralizasyon, florit uygulaması, beslenme, tükürük salgısı, florit salınımı yapan dental materyaller gibi konular araştırmaların odak konusu haline gelmiştir. Bununla birlikte çalışmalar sonucunda popülasyonda izlenen çürük basamaklarında azalma tam anlamıyla gerçekleştirilememiştir (70, 71) .

Plağın uzaklaştırılması ve bu yolla çürüğü önlemede kullanılan en etkili yöntem mekanik plak kontrolüdür. Bu amaçla başta diş fırçaları ve diş ipi olmak üzere plak boyayıcı ajanlar, ağız içerisindeki yiyecek artıklarını temizlemek için yüksek basınçla su püskürten cihazlar ve dil temizleyicileri kullanılır (72).

Başlangıç çürük lezyonlarının tedavisinde amaçlanan demineralizasyon-remineralizasyon sürecinde remineralizasyonun daha etkin olmasını temin etmektir. Bu doğrultuda;

- Diyet ve oral hijyen kontrolü yoluyla plak oluşumunun en aza indirgenmesi,
- Plak içinde biyofilmin asit oluşturma kapasitesinin azaltılması (selektif plak hipotezi),
- Floritlerle mineden mineral kaybının önlenmesi,
- Remineralizasyonun desteklenmesi amaçlanır (73).

2.5.2. Remineralizasyon Ajanları

2.5.2.1. Florür

Çürük profilaksisinde en çok kullanan ve en etkili remineralizasyon ajanlarından biri florürdür (74). Florürün diş hekimliği literatürüne girişi 19. yüzyıla dayanmaktadır. İlk olarak, mine dokusunu güçlendirerek çürüğe karşı direnç sağladığı gerekçesiyle profilaktik yönü gündeme gelmiştir.

Florür üç farklı yolla etki gösterir. Birincisi minedeki kristal yapıya katılarak hidroksiapatiti florapatite dönüştürür. Bu sayede minenin asitte çözünürlüğü azalır. İkinci olarak bakteriyel enzimleri inhibe ederek bakterilerin yüzey penetrasyonunu engeller. Üçüncüsü ise asitle demineralize hale gelen bölgelerde minenin remineralizasyonuna katkıda bulunmasıdır (75).

Diş minesinde florür düşük konsantrasyonlarda bulunur ve bu miktar dışarıdan alınan florür miktarıyla artış gösterir. Normal şartlarda minedeki hidroksiapatit kristalleri kararlı bir yapıya sahipken, asit atakları karşısında çözünürlükte artış izlenir. Besinlerin tüketilmesini takiben ortamın asiditesi artacağından, kristallerde yapısal bozulma izlenebilir. Dışarıdan florür alınması halinde yapıya florür iyonunun katılmasıyla, hidroksil iyonu ile florür yer değiştirir ve yapı asitlere karşı daha dirençli

olan fluoroapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) dönüşür. Herhangi bir şekilde asit atağıyla karşılaşmayan hidroksiapatit kristallerinde de dışarıdan florür alınması halinde fluoroapatit yapı meydana gelebilir(76, 77).

Florür kariyojenik bakterilerde enzim inhibisyonu yoluyla glukoz yıkımını ve asit oluşumunu engeller. Ayrıca minenin yüzey enerjisini düşürerek bakteri penetrasyonunu azaltır (63, 78). 2008’de yayımlanan bir derlemede, plaktaki florür konsantrasyonunun *S.mutans*’ın kritik virülans faktörlerini etkilediği bildirilmiştir (79). Florür laktik asit üretimini engelleyerek, tükürük pH’sını nötralize eder. Böylece tükürükte bulunan kalsiyum ve fosfat iyonları mine yüzeyine çökelir (78).

Başlangıç çürük lezyonlarında, düşük konsantrasyonlarda topikal florür uygulanmasının, yüksek konsantrasyonlu uygulamalara göre daha başarılı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu durum, aşırı doymuş solüsyonlarının çökerek florür etkinliğinde azalmaya yol açmalarıyla açıklanmaktadır (80). İdeal etki için optimum konsantrasyonda florür varlığıyla birlikte kalsiyum ve fosfat iyonlarının devamlı olarak remineralizasyonu sağlaması gerekir. Bu sayede, mine yüzeyinde sınırlı bir çökme yerine, yüzey altı tabakalarda remineralizasyon meydana gelir (81).

2.5.2.1.1. Florür Uygulama Yöntemleri

Florür, sistemik olarak tablet veya damla şeklinde; lokal olarak jel, vernik, macun veya gargara şeklinde uygulanabilir (82).

a) Sistemik Florür Uygulamaları

Mine yapısını güçlendirmek amacıyla sistemik florür uygulaması organik matriks oluşumu ve mineralizasyon aşamalarında gerçekleştirilebilir. İçme suyuna florür katılması, florür tabletleri, tuz veya süt içeriğine florür eklenmesi gibi yöntemlerle sistemik florür uygulanabilir. Bu ürünler, yutma yada çiğneme esnasında topikal etki de gösterebilir (83).

b) Topikal Florür Uygulamaları

Yapılan çalışmalar, sanılanın aksine sistemik florür uygulamalarıyla minenin oldukça az miktarda güçlendiğini ve çürüğe karşı sınırlı seviyede dirençli hale

geldiğini göstermiştir. Buna karşılık topikal uygulamaların minedeki mineral kaybını önlemede ve koruyucu etki göstermede daha etkin olduğu belirlenmiştir (84, 85).

Florür miktarı mine yüzeyinden alt tabakalara doğru azalan, düzensiz bir dağılıma sahiptir. Bu nedenle mine yüzeyinde remineralizasyon daha başarılı şekilde sağlanırken, daha derin çürüklerde bu durum geçerli değildir. Yüksek konsantrasyonlarda florür uygulamalarında, florürün minenin yüzeyel tabakasında birikme eğilimi nedeniyle, yüzeydeki mikro boşluklar florür iyonlarıyla dolar ve derinlere ulaşamaz. Bundan dolayı topikal florür uygulamalarında konsantrasyonu düşük ürünlerin düzenli ve sık aralıkla uygulanması gerekir (86, 87).

Topikal florür ürünlerinin içeriğindeki bileşikler üç başlıkta ele alınabilir (88):

1. İnorganik bileşikler; sodyum florür (NaF), amonyum florür (NH₄F), kalay florür (SnF₂) gibi kolay çözünür, serbest florür sağlayan bileşiklerdir.

2. Monoflorofosfat içeren bileşikler; kovalent bağ ile bağlıdır, çözünmeleri için hidrolize olmaları gerekir.

3. Organik bileşikler; amin florür ve silan florür gibi bileşiklerdir.

Çürük önleme ve remineralizasyon amacıyla kullanılan florür ürünlerinde en fazla sodyum florür, sodyum monoflorofosfat ve amin florürler tercih edilmektedir (89).

Topikal florür ajanları, bireysel veya hekim tarafından uygulanabilir. Bireysel olarak diş macunu, diş ipi, kürdan, pastil, sakız ve gargara gibi florür içeren ağız bakım ürünleri kullanılabilir. Diş macunu ve gargara gibi ürünler, 200 ila 1500 ppm aralığında düşük florür konsantrasyonuna sahiptir. Hekim tarafından uygulanan cila, jel ve solüsyonlar, profilaksi patı, iyontoforez, cam iyonomer siman ve diğer intraoral yavaş salınım sistemleri ise 5000 ila 19000 ppm arasında yüksek florür konsantrasyonuna sahiptir (90).

2.5.2.1.2. Topikal Florür Ajanlarının Uygulama Formları

I. Florür Solüsyonları

Florür solüsyonları sıklıkla 3-4 dakika süre %2 NaF solüsyonunun uygulanması suretiyle tatbik edilir. Uygulamada çeşitlilik NH₄F, SnF₂, asidüle fosfat

florür (APF) gibi bileşiklerin kullanımıyla artmıştır (90). %8-10'luk konsantrasyon aralığındaki SnF_2 , NaF kadar mine demineralizasyonunu azaltmakla birlikte, solüsyonun taze hazırlanması zorunluluğu, metalik tadı ve renklenmeye yol açması gibi bazı dezavantajlar barındırır. %1,23 oranında NaF içeren solüsyona fosforik asit ilave edilmesiyle APF solüsyonu elde edilir. Bu solüsyon 12300 ppm florür konsantrasyonu barındırır ve taze olması gerekmediğinden uygulaması kolaydır (66). Bu solüsyonların yılda 2 ila 4 kez düzenli uygulanması halinde olumlu sonuçlar elde edilebilir (90).

2.5.2.2. FCP Complex (Flor-Kalsiyum-Fosfat Kompleksi)

Remineralizasyon ortamda sürekli ve yeterli miktarda florür iyonlarının bulunmasına bağlı gerçekleşir (91). Ayrıca florürün remineralizasyon kapasitesi kalsiyum ve fosfat iyonlarının varlığıyla ilişkilidir. Florür remineralizasyon sürecini tükürük ve dental plaktan kalsiyum ve fosfat iyonları sağlandığı sürece başlatabilir. *In vitro* çalışmalar, yeterli florür, kalsiyum ve fosfat varlığı halinde minenin yüzey altı tabakalarında yoğun bir remineralizasyon süreci olduğunu göstermiştir (92).

1960'larda diyetle kalsiyum ve fosfatın ilave edilmesiyle, bu maddelerin çürükten korunmada etkinliğini kanıtlayan önemli bulgular elde edilmiştir. Farelerde diyetle dikalsiyum fosfatın eklenmesinin çürükleri %90 azalttığı gösterilmiştir (93). McClure (94) kariyojenik diyetle beslenen farelerde diyetle kalsiyum laktat ilave edilmesi sonucunda çürük oluşumunun azaldığını kanıtlamıştır. Dikalsiyumfosfathidrat ilave edilen sakızların çürüğü anlamlı düzeyde azalttığı iki ayrı klinik çalışmada bildirilmiştir (92).

3) Florür Jelleri

Florür jelleri, selüloz eklenerek visköz hale getirilen; APF, NaF ve amin florür içeren preparatlardır. Sıklıkla %1,23 florür iyonu (12300 ppm) içeren, 3-4 pH aralığındaki APF jelleri tercih edilir. Minenin florür alımını artırmak için asidiktir. Jellerin uygulaması süresi en çok florür alımı ilk 4 dakikada gerçekleştiğinden 4 dakikadır. Rutinde uygulama sıklığının 6 ayda bir olması tavsiye edilir (95).

4) Florür Vernikleri

Mine yüzeyinde florürün etkisini artırmak amacıyla, dişler üzerinde 12 saat veya daha uzun süre kalabilen vernik formu geliştirilmiştir (95). Vernikler %5 NaF 22000 ppm konsantrasyon içeriğiyle fırça veya enjektörle uygulanır (83). Vernikler yüksek çürük riski olan hastalarda yılda 2 veya 3 defa, orta dereceli risk gruplarında yıllık uygulanmalıdır (96). Yapılan çalışmalarda yılda 4 kez uygulanmasının geniş bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (97).

Aktif çürüğü olan hastalarda, yaştan bağımsız olarak başlangıçta 2 ila 4 haftalık sürede 4 kez profesyonel topikal florür uygulaması önerilir. Bu uygulamaların ardından, hastadaki çürük aktivitesine göre 3, 6 veya 12 aylık aralıklarla topikal uygulama yapılabilir (98).

5) Florürlü Diş Macunları

Topikal florür uygulamalarında en yaygın kullanılan ürünler bireysel uygulamalar arasında yer alan diş macunu ve gargaralardır (99). Diş macunları 0 – 5000 ppm arası florür konsantrasyonuna sahiptir ve konsantrasyonuyla doğru orantılı olarak çürüklere karşı koruyucu etkilidir (100).

Diş macunlarında en sık kullanılan ve standart haline gelen florür konsantrasyonu 1000 – 1500 ppm aralığıdır (83). 1995 yılında Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu diş macunları için maksimum florür konsantrasyonunu 1500 ppm olarak belirlemiştir (101).

In vitro çalışmalarda, florür içeren diş macunlarının demineralizasyona uğramış minenin sertliğini artırdığı gösterilmiştir (102, 103). Creath ve arkadaşları (104) 6 bireyde 2 hafta süresince diş fırçalama ve diş macunu kullanımının çürük önleyici etkisini araştıran bir *in situ* çalışma yürütmüştür. Çalışmada diş fırçalama süresi olarak toplum genelindeki fırçalama süresi (45 sn) ile hekimlerin önerdiği süre (2 dk) kıyaslanırken; diş macunlarında 1450 ppm florür içeren macunların bezelye tanesi kadar (0,5 gr) boyutla fırçanın uç kısmını tamamen kaplayacak boyut (1,5 gr) karşılaştırılmıştır. Çalışmada fırçalama süresi ve uygulanan macun miktarının ağızdaki florür seviyesine doğrudan etkisinin olduğu ve remineralizasyon düzeyinde anlamlı farklılıklara yol açtığı kanıtlanmıştır.

6) Florürlü Gargaralar

Florürün topikal uygulamalarını kolaylaştırmak ve zaman tasarrufu yapmak amacıyla florür içerikli gargaralar üretilmiştir (95). Bu ürünlerle amaçlanan tükürükteki serbest florür seviyesini artırmak ve bu durumu koruyabilmektir. Florürlü gargara kullanımıyla tükürük florür konsantrasyonunun birkaç saat süre boyunca arttığı gösterilmiştir (96).

Piyasada 1000-3000 ppm aralığında APF, 45-3000 ppm aralığında NaF, 250 ppm olarak NH₄F gibi farklı gargara formları bulunur. NaF içerikli gargaralar aralarında en çok tercih edilendir (105). Gargaralar florür konsantrasyonu açısından %0,05'lik ve %0,2'lik olarak iki gruba ayrılır. Düşük florürlü olanlar günlük; yüksek florür içerenler ise haftalık olarak uygulanabilir (83).

Yapılan bir çalışmada, %0,2'lik NaF gargaranın haftada bir kez kullanımının koruyucu etkisi incelenmiş ve gargaranın anlamlı çürük önleyici etkisi gösterilmiştir. En yüksek koruyuculuk %52'lik oran ile ara yüzdeyken, okluzal yüzeyde %36, bukkal yüzeyde ise %16 koruyuculuk oranı saptanmıştır (106).

2.5.2.2.1. Florürün Zararlı Etkileri

Son çeyrek yüzyılda gelişmiş ülkelerde diş çürüğü insidansının azalması, total florür alımındaki artışla ilişkili olarak yorumlanmaktadır (95). Bununla birlikte florür alımındaki artışın bazı zararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Düşük dozla florürle sürekli etkileşim sonucunda, gastrointestinal, genitoüriner ve solunum sistemlerinde problemlerin meydana gelebileceği, dental floroziste artış olabileceği bildirilmiştir (107).

Florürün zararlı etkileri nedeniyle, çürük tedavisinde florüre alternatif ajanların araştırılmasına devam edilmektedir. Florüre alternatif olarak kalsiyum ve fosfat içeren ürünler, klorheksidin, sorbitol ve ksilitol içeren preparatlar, kazeinglikopeptit, kazeinfosfopeptit ve amorf kalsiyum fosfat ile farklı antimikrobiyal içerikli ürünler koruyucu diş hekimliğinde remineralizasyon amacıyla araştırılmaktadır (108, 109).

Dental florozisin görülme sıklığındaki artış nedeniyle, düşük florür içeren gargara ve diş macunu geliştirme ihtiyacı doğmuştur. Bunun yanı sıra, bu tür ürünlerde antikaryojenik aktivitenin yüksek seviyede sürdürülmesi gerekir. Düşük florür içeren,

iki bileşenli gargara ve diş macunları bu amaçla geliştirilmiştir. Florür ve kalsiyum iyon aktivitesi, CaF_2 çökmesine neden olduğundan, iki bileşenli solüsyonlarda florür birikimi kalsiyum konsantrasyonu yükselttilerek artırılabilir (110).

2.5.2.3. Florür Dışındaki Remineralizasyon Ajanları

Araştırmacılar florürün bazı kısıtlılıkları nedeniyle, alternatif remineralizasyon ajanlarına yönelmiştir. Sınırlamalardan biri florür ilavesinin remineralizasyonu sadece başlangıçta hızlandırması, devam eden süreçte remineralizasyon seviyesinde yavaşlama gerçekleşmesi ve tam remineralizasyonun yüksek konsantrasyonda dahi gerçekleşmemesidir. Bunun yanında, çürüklerin önlenmesinde sistemik florürün sınırlı bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Artan florozis vakaları da bu konuda ayrıca önemlidir. Tüm bu nedenlerle, tam bir tedavi sağlayabilecek, florür içermeyen ajanların araştırılması gerekmektedir (111).

2.5.2.4. Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP-ACP)

Kazein fosfopeptid-amorf kalsiyum fosfat, minede demineralizasyonu engelleyerek remineralizasyonu başlatan, sertliği azalmış mine yüzeyinin mikrosertliğini artıran bir ajandır (112). Yapılan çalışmalarda, süt tüketiminin çürük sürecinde dental plakta bulunan bakteri sayısında anlamlı bir değişikliğe yol açmadan çürük sıklığında azalmayı sağladığı gösterilmiştir. Sütün bu etkisinin, içerisinde yer alan kazein proteinlerinin dişe bağlanması suretiyle bakterileri engellemesine bağlanmış ve bu sayede çürük sıklığını azalttığı bildirilmiştir (113). Sütün diş çürüklerini önlemedeki rolüyle birlikte süt bileşenlerinin biyoaktif etkilerini gösteren veriler her geçen gün artmaktadır. Yapılan araştırmalarda, kazein fosfopeptid (CPP) ve türevleri araştırmacıların odak noktası haline gelmiştir (11). Çalışmalarda plakta bulunan kalsiyum miktarı ve çürük arasında ters orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır (114, 115). Böylece CPP-ACP gibi kalsiyumun kullanılabilirliğini önemli seviyede artıran bir ürün ortaya çıkmıştır. CPP-ACP plakta demineralizasyonu baskılar, remineralizasyonu artırır veya her ikisini kombine ederek çürük önleyici bir etki gösterir (116). 1997'de Reynolds tarafından yürütülen bir çalışmada CPP-ACP'nin insan diş minesinde yüzey altı lezyonlarda remineralizasyonu başlattığı gösterilmiştir (117). Bunun yanında CPP-ACP'nin kariyojenik bir bakteri olan *S.mutans*'ın diş

yüzeyine yapılmasını inhibe edebileceğine dair kanıtlar da elde edilmiştir Kazein fosfoproteininden temin edilen fosfopeptitler yeni bir remineralizasyon ajanı olarak kullanılmaktadır. Amorf kalsiyum fosfat (ACP), $[Ca_3(PO_4)_2 \cdot nH_2O]$ moleküler formülüne sahip bir trikalsiyum fosfattır. ACP'nin sert dokularda bulunan bir mineral bileşen olduğuna dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, biyoapatitinin öncüsü olduğu ve biyomineralizasyonda geçici bir 22 faz oluşturarak önemli bir rolünün olduğu kabul edilir (118). ACP, amorföz yapı içerisinde kalsiyum ve fosfat iyonları ihtiva eder ve asit atakları karşısında mine demineralizasyonunu azaltır (118). Amorf kalsiyum fosfatın mine yüzeyinde demineralizasyonu önlediği uzun yıllardır bilinmesine rağmen, diş yüzeyine bağlanamaması ve kullanılan formülasyonların hızla kristalize olması nedeniyle diş taşına yol açması yüzünden kullanımı sınırlı kalmıştır (119, 120). Kazein sütte yüksek miktarda bulunan ve total süt proteinlerinin %80'ini oluşturan bir fosfoproteindir (118, 121). CPP kazein kaynaklı çoklu fosfoseril grupları içerir. Böylece CPP, genelde zor çözünür özellikteki kalsiyum fosfatı CPP-ACP nanokompleksi halinde stabilize etme yeteneği kazanır (122). Amorf kalsiyum fosfatın nötral ve alkali koşullarda stabilize olması sayesinde kalsiyum fosfatın çözünürlüğü artar. Bu şekilde dişin mineral doygunluğunun devamlığı temin edilir (116). Bununla birlikte, CPP-ACP asidik koşullarla karşılaştığında ayrışır ve ACP açığa çıkar. Sonuçta ortama salınan serbest kalsiyum ve fosfat iyonları asidik ortamı tamponlayarak pH'ı dengeler. Böylece mine yüzeyinde demineralizasyonu önlemeye yardımcı olur (123, 124). CPP-ACP diş yüzeyinde bulunan dental plak içindeki serbest kalsiyum ve fosfatı bağlar ve diş yüzeyini dolgun hale getirir. Böylece dental plaktaki bakteri hücrelerinin yüzeylerine bağlanarak diş üzerinde kolonize olmalarını engeller (125). CPP-ACP bu fonksiyonları sayesinde demineralizasyon sürecinde diş minesinin kaybettiği mineralleri mineye tekrar kazandıracak bir depo görevi görür (126). CPP-ACP, dış kaynaklardan flor iyonlarıyla birlikte kalsiyum ve fosfat iyonlarını pelikül ve dental plağa bağlanmak suretiyle, yeterli süre boyunca iyonları demineralize mine yüzeyinde tutar (120). İyonların bu şekilde stabilize edilmesi yoluyla, mine yüzey altı lezyonlarının gövdesine iyonların difüzyonu kolaylaşır ve daha derine difüze olmasını sağlayan yüksek konsantrasyon gradyanı korunur (19). CPP-ACP içerikli ürünler üzerine yapılan araştırmalar umut verici sonuçlar vermektedir (127). Avustralya Melbourne Üniversitesi tarafından CPP-

ACP kompleksi patent almıştır. 1999 yılında FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından CPP-ACP güvenli kabul edilmiştir. FDA tarafından Amerika’da MI paste ve 900 ppm flor içeren MI Paste Plus adıyla piyasaya sürülen ürünler onaylanmıştır. Bu ürünler Amerika dışında GC Tooth Mousse ve Tooth Mousse Plus ticari ismiyle satışa sunulmuştur (118). Gastrik reflü veya diğer nedenlerle ortaya çıkan dental erozyonların önlenmesi, dentin hassasiyetinin giderilmesi, ortodontik tedavi gören hastalarda remineralizasyonun sağlanması, diş beyazlatma işlemi öncesi ve sonrası gibi amaçlarla CPP-ACP kullanılabilir (118).

2.5.2.5. Lazer Uygulamaları

2.5.2.5.1. Lazerler ve Temel Lazer Fiziği

Temel lazer fiziğinin anlaşılması, ışığın tanecik ve dalga yapısına ait özelliklerin, ışığın elektromanyetik spektrumunun ve diğer elektromanyetik dalgalara dair hususiyetlerin bilinmesi ile mümkündür.

Işık, Elektromanyetik Dalgalar ve Elektromanyetik Spektrum

Elektromanyetik dalgalar, maddelerin temel yapıtaşını oluşturan atomlardan yayılan farklı türlerdeki enerjileri ve bu enerjilerin yayılma yollarını tanımlar. Bu dalgalar içinde doğrusal yönde yayılım gösterenlere ışık adı verilir (128). Bir diğer ifadeyle ışık, atomu meydana getiren oldukça küçük parçacıklarının dalga yoluyla yayılmasıdır. Işığın mikroskopik incelemesi sonucunda çok sayıda bağımsız hareket kabiliyetine sahip enerji paketçiklerinden oluştuğu görülür. Einstein ve Planck yaptıkları çalışmalarda, bahsedilen bu enerji paketçiklerinin ışığın elektromanyetik dalga enerjisinin toplamını oluşturduklarını ifade etmiş ve bunlara ışık kuantumu ya da foton ismini vermişlerdir (128, 129). Fotonların uzayda ışık hızına sahip enerji paketleri halinde kütesiz şekilde hareket ettiği kabul edilir. Parçacık şeklinde başka etkileşimlerde bulunmakla birlikte, yayılım şekilleri dalgalara benzer(!). Dalga örüntülerinde görülen her bir dalga biriminin tekrarı esnasında aralarındaki bıraktıkları mesafeye dalga boyu adı verilir. Yunanca “lambda veya λ ” olarak ifade edilir. Herhangi bir olayın maksimum 1 saniye olmak üzere belirli bir zaman içinde tekrarlanma sıklığı veya sayısına frekans ya da titreşim sayısı denir. Frekans “f” harfiyle belirtilir. Uluslararası birim sistemi (SI) titreşim sayısına ait birimi Hertz (Hz)

olarak belirlemiştir. Elektromanyetik dalgalarda dalga boyu ile frekans birbiriyle ilişkilidir. Buna göre dalga hızı (V), dalga boyuyla frekansın çarpımına eşittir ($V = f \times \lambda$). Bu nedenle, bir dalganın dalga boyunun belirlenmesi halinde titreşim sayısı da hesaplanabilir (46, 50). Işık uzayda yaklaşık 300.000 km/sn denk gelen ışık hızıyla (c harfiyle gösterilir) hareket eden bir elektromanyetik dalga olduğundan, yukarıda ifade edilen denklem $f = c/\lambda$ halini alır. Fotonun bu özel yayılımı sinüzoidal yayımın dalga boyu, frekans ve hız özellikleriyle açıklanabilir (130, 131). Planck sabiti h olmak üzere aşağıda belirtilen formül kullanılarak foton parçacıklarının enerji düzeyi (E harfiyle ifade edilir) hesaplanabilir:

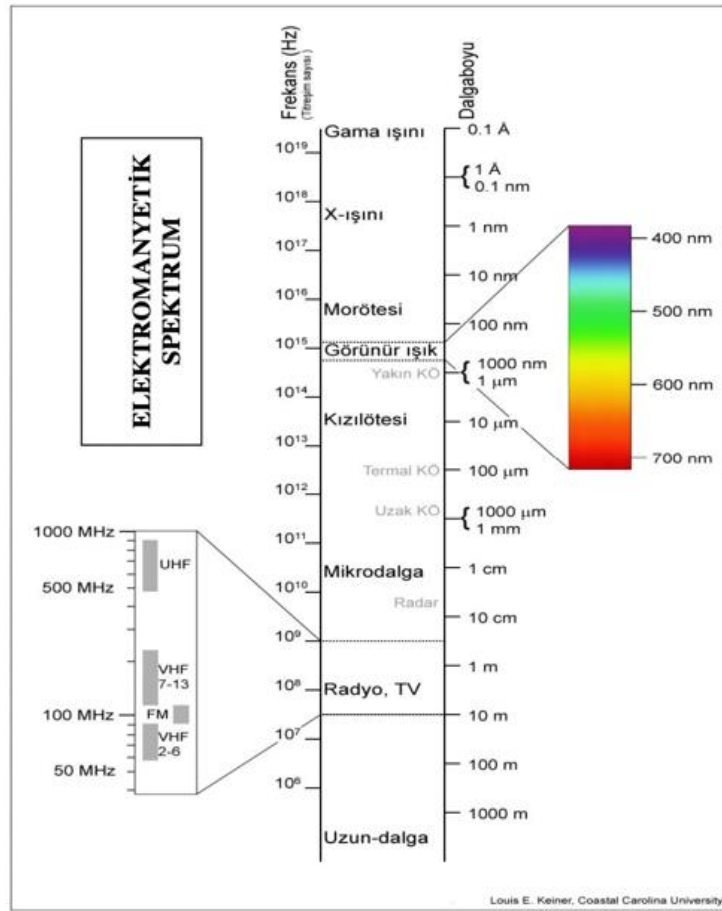
Işık da dahil olmak üzere tanımlanan tüm elektromanyetik dalgalar üç temel özellik gösterir:

1. Frekans: Elektromanyetik dalganın dalga boyu ile ters orantı gösterir. İnsan gözü tarafından renk şeklinde duyulur.
2. Şiddet: İnsan gözü tarafından parlaklık olarak algılanan şiddete genlik denir.
3. Polarite: İnsan gözü tarafından normal şartlarda algılanamayan polarite titreşim açısı olarak bilinir.

Elektromanyetik dalgaların diğer bir özelliği görünebilir ışık için geçerli olan tüm fizik kurallarından etkilenenleridir. Bu açıdan elektromanyetik dalgalar;

- Uzayda düz bir çizgi boyunca yayılabilir.
- Işık hızında hareket edebilir.
- Frekanslarıyla doğru; dalga boylarıyla ters orantılı olacak şekilde geçiş yaptıkları ortama enerjilerini aktarabilir.
- Boşlukta hareketleri esnasında mesafenin karesiyle ters orantılı olarak; madde içinden geçerken ise soğurulmaya ve saçılmaya bağlı olarak enerjileri azalır.

Elektromanyetik spektrum, dalga boyu ve frekanslarına bağlı olarak görülebilir ışık, X ve γ ışınlarının da yer aldığı elektromanyetik dalgalardan meydana gelir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Elektromanyetik spektrum

Dalga boyu en büyük, frekans ve enerjisi en küçük olan dalgalar olan radyo dalgaları spektrumun bir ucunda yer alır. Dalga boyu daha küçük, enerji ve frekansı büyük olan X ve γ ışınlarıyla spektrumunda diğer ucunda bulunur. Işıklardan güçlü olanların dalga boyları kısarken (örneğin gama ışınları), zayıf olan ışıkların dalga boyu uzundur (örneğin radyo dalgaları). Bu açıdan radyo dalgalarının canlılar üzerinde herhangi bir etkisi yokken, gama ışınları öldürücü olabilir. Gözle görülebilen ışık, elektromanyetik spektrumda 380 – 780 nm dalga boyları arasındaki dar bir alana kapsamakta olup algılayabildiğimiz yegane elektromanyetik dalga konumundadır. Bunun yanında, ışık kavramı bilimsel terminolojide gözle görünmeyen dalga boylarındaki dalgalar için de kullanılabilir. Dalga boyları çeşitli, farklı renklere, fazlara ve frekanslara sahip dalgalar normal ışığı meydana getirir. Optik frekans bölgesi yaklaşık bir trilyon ila üç bin trilyon hertz arasında bulunur. Optik frekans bölgesinde kızıl ötesi ışınlar, görünür ışıklar ve morötesi ışınlar yer alır (130).

Lazerin Tanımı ve Tarihçesi

Kelime anlamı olarak lazer İngilizce’de “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” ifadesinin baş harflerinin kısaltılmasıdır. Türkçe olarak “radyasyon salınımının veya emisyonunun uyarılması ile ışık şiddetinin artırılması”dır. Türkçe telaffuzunun uyumu açısından burada “lazer” olarak yazılışı tercih edilmiştir.

Lazer ışını teorisi, Albert Einstein’ın 1916 yılında ortaya koyduğu” Kuantum Teorisi” ile ilişkilidir (132). Einstein teorisinde vücudumuz tarafından algılanan maddelerin klasik fizikte sanıldığı aksine durgun bir yapıya sahip olmadığını belirtmiştir. Maddeleri meydana getiren elementer parçacıkların cansız gibi görünmesine rağmen hareket halinde olduğunu, dolayısıyla canlı özellik gösterdiğini ileri sürmüştür. Bu parçacıkların, ışığı oluşturan en küçük parçacık olan bir fotonla daha önce uyarılmış bir moleküle çarpması halinde, aynı boyutlarda başka bir fotonu yayabileceğini ifade etmiştir. Bu teori temel alınarak radyasyonun kendiliğinden ve uyarılmış salınımı teorisi geliştirilmiştir. Amerikan fizikçi Charles Hard Townes 1951 yılında uyarılmış salınım teorisine dayanan ilk cihaz “MASER”ı (Microwave Amplification of Stimulated Emission of Radiation) keşfetmiştir. Townes 1958 yılında “maşer prensibi”nin içinde ışığın yer aldığı herhangi bir dalga boyunda bütün elektromanyetik dalgalara uygulanabileceğini tespit etmiştir (133). Theodore Maiman 1960’da yakut (ruby) kristali kullanarak ilk çalışan “LAZER”i keşfetmiş; bir yıl sonra da neodmiyum lazer kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede lazer sistemleri literatürde yer almaya başlamış ve farklı dalga boylarına ait lazer sistemleri geliştirilmiştir.

Atom veya molekül enerji düzeyleri arasında gelişen elektron geçişleri, yani ışık fotonları lazerin temelini oluşturur (128). Işık doğrusal yayılım gösteren elektromanyetik dalgalardır. Atomlardan farklı şekillerde meydana gelen enerji türleri ve bunların yayılma şekillerine ise elektromanyetik dalga denir (131).

Lazer Işığının Oluşma Mekanizması

Lazer ışığının oluşumu temelini uyarılmış salınımdan alır. Atom veya moleküller minimum enerji ilkesine göre düşük enerji seviyesine ulaşma eğilimindedir. Elektronların çekirdeğe en yakın olduğu hal atomların en düşük enerjili olduğu durumdur. Bu duruma bazal durum adı verilir. Bazal durumdaki bir atom

dışardan enerji aldığı takdirde elektronlar daha yüksek enerjili başka bir yörüngeye doğru hareket eder. Bu koşul elektronların enerjisi soğurması (absorbsiyon) durumudur. Atomlar uyarıldıktan sonra enerjileri arttırılmış haldeyken tekrar denge haline, yani bazal duruma dönme eğilimindedir. Diğer bir deyişle, atomların bu durumda kararsız haldedir. Atomların denge haline geçişleri esnasında elektronların yörünge değişimi, aradaki enerji farkı ölçüsünde foton salınımıyla sonuçlanır. Bu duruma anlık salınım adı verilir (128) (134) (132)

Uyarılmış salınım durumunda, anlık salınım halindeki bir atoma ikinci bir foton çarptırılması halinde birbiriyle aynı özellikte iki foton salınımı gerçekleşir. Burada oluşan iki fotonun frekansları, fazları ve polarizasyon doğrultuları aynıdır (128) (134). Çok sayıda atomun yer aldığı bir sistemde, başlangıçta atomların bazal enerji düzeyinde olduğu kabul edilir. Bu durumda pompalama denilen bir işlemle enerjilerinin yükseltilmesi gerekir. Lazer ışığı elde edebilmek için enerji değişimi esnasında yüksek enerji düzeyinde kalma süresi bazal enerji düzeyinde kalma süresinden uzun olmalıdır. Bu sayede yüksek enerji seviyesindeki atomların sayısı sürekli artar (128) (135) (136).

Bir atom alabileceği maksimum enerjiye sahipken, aynı enerji düzeyindeki başka bir atomla çarpıştığı takdirde, enerjini ışık dalgası olarak verir. Böylece çarpıştığı dalgayla frekans ve seviyesi aynı olan iki ışık dalgası yayılır. Bu özellikten yararlanılarak lazer sistemlerinde çarpışmaların sayısı artırılarak daha çok ışık elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda lazere karşılıklı iki ayna konumlandırılmıştır. Raslantısal olarak aynalardan birine dik açıyla gelen bir ışık dalgası, iki ayna arasında gidip gelmeye başlar. Işık dalgası bu hareketi sırasında karşılaştığı yüksek enerjili atomlara çarparak enerjilerini ışık olarak yaymaya zorlar. Böylece ışığın miktarı sürekli olarak artış gösterir. Bununla birlikte iki ayna arasında ışığın hapsolmesi nedeniyle, ışığın kullanılması mümkün değildir. Bu nedenle aylardan biri yarı geçirgen özellikte tasarlanır ve ışığın bir kısmının bu ayna üzerinden dışarı çıkması temin edilerek lazer ışığı elde edilir (135).

Lazer Işığının Özellikleri

Geleneksel ışık kaynakları tarafından üretilen ışığın aksine lazer ışığının bazı farkları mevcuttur:

1. Doğrusal gitme (Collimated): Lazer ışığı doğrusal ve dağılmaz, görünür ışık ise dağınıktır. Lazer ışığı birbirine tamamen paralel olarak ilerler. Lazer ışığına yön verilebilir. Görünür ışığın aksine lazer ışığı çok az saptığından, keskin bir şekilde hedeflendirilebilir(135) (136).

2. Tek renk olma (Monokromatik): Lazer ışığı tek dalga boyunda olurken, görünür ışık birçok renk barındırır. Bu nedenle lazer ışığı tek renktir, cinsine bağlı olarak çeşitli renklerde lazer ışınları elde edilebilir (136).

3. Aynı fazlı olma (Coherent): Lazer ışınları aynı fazdayken, görünür ışıkta ışık dalgaları farklı fazlardadır. Bunun nedeni, lazer ışınında fotonların senkronize ve iyi organize şekilde dağılmadan uzun mesafeye aktarılmasıdır (136).

4. Yüksek güç yoğunluğu ve enerjiye sahip olma: Lazer ışığı yüksek güç yoğunluğuna ve enerjiye sahipken, görünür ışığın güç yoğunluğu ve enerjisi düşüktür. Bazı lazerlerde istenen yoğunluk ve şiddete ulaşabilmek için cismin 10^{30} Kelvin'e kadar ısıtılması gerekir. Bir ampuldeki tungsten 3000 Kelvin, Güneş ise 10^8 Kelvin sıcaklığına sahiptir (136).

Lazer Doku Etkileşimi

Lazer ışığı dokuyla teması sonrasında soğurulabilir, yansiyabilir, doku içinde dağılabilir veya herhangi bir etki bırakmadan dokuyu terk edebilir.

Soğurulma (Absorption): Atomun bazal enerji halindeyken dışarıdan enerji verilmesi durumunda elektronlarını daha yüksek bir yörüngeye taşımak için bu enerjiyi absorbe etmesine soğurulma adı verilir. Dokularda biyolojik etki meydana gelmesi soğurulma olayına bağlıdır. Lazerin dalga boyu ve doku özellikleri soğurulma olayını doğrudan etkiler. Bu bakımdan bir lazer farklı dokularda farklı etkilere yol açarken, aynı dokuda farklı lazerlerin kullanılması farklı sonuçlara neden olur. Lazere ait enerjini dokularda soğurulması sonucunda, dokularda vaporizasyon (buharlaştırma) veya karbonizasyon (kömürleşme) ortaya çıkar. Bu durum ışık enerjisinin ısı enerjisine dönüşmesidir.(136) (137) (138).

Yansıma (Reflection): Lazer ışığının doku üzerine uygulanması sonrası yüzeyden sekerek dışarıya doğru yansıması durumudur. Yansıma enerjinin hedeflenen miktarda dokuya iletilmemesi ve dağılmasını ifade eder. Normalde dokulara

gönderilen ışın demetinin yaklaşık %3'ü yansımaya uğrar. Yansıyan enerjinin çok miktarda olması halinde çevre dokular zarar görebilir. Yüzeyin sert veya parlak olması halinde yansımaya miktarı artar. Mine yüzeyinde görülen yansımaya dentin ve sementte göre daha fazla gerçekleşir(136, 137, 139).

Saçılma (Scattering): Lazer enerjisinin doku içinde dağılması, hedefinden farklı yönlere doğru saçılım göstermesidir. Saçılma sonrası dağılan enerji de absorpsiyona uğrar ve lazer demeti dışındaki alanda ısı artışına neden olur. Bu sayede enerjinin bir kısmı dağılır ve termal hasar oluşma ihtimali azalır. Saçılma düzeyiyle doğru orantılı olarak enerjinin yayıldığı alan artar ve lazer ışığının güç yoğunluğu azalır (136, 137, 139).

Geçme (Transmission): Lazer ışığının maksimum penetrasyon derinliğine geçme etkisi denir. Soğurulma katsayısıyla ilişkili olarak ışığın dalga boyuyla bağlı şekilde penetrasyon derinliği değişkenlik gösterir. Bir başka deyişle, lazer ışığı dokuda ne kadar absorbe ediliyorsa, penetrasyon derinliği o derece fazladır(136, 137) (139).

Lazer ışığının dokuyla etkileşime girmesi sonucunda fotokimyasal, fototermal, fotoelektrik ve fotomekanik reaksiyonlar meydana gelir.

Fotokimyasal reaksiyonlar, lazer ışığının uğradığı hedef dokuda molekül bağlarının çözülmesi gibi farklı kimyasal reaksiyonlarının termal değişiklikler olmadan tetiklenmesiyle ortaya çıkar. Etkilenen hücrelerde DNA ve RNA sentezi artar ve hücre metabolizması hızlanır (138) (140).

Fototermal etki lazer enerjisinin dokuda ani ısı artışına yol açacak şekilde ısı enerjisine dönüşmesidir. Isı artışı sonucu hücre içi sıvı buharlaşır ve hücre devamlılığında bozulma meydana gelir. Lazer ışığı ve dokuya ait optik özellikler ve termal iletkenlik katsayısına bağlı olarak termal etkinin şiddeti değişkenlik gösterir. Sonuçta dokuda enzimatik değişiklikler, ödem, protein denatürasyonu, dehidratasyon, karbonizasyon ve yanma ortaya çıkabilir(137) (138) (140). Dokuda lazer enerjisine bağlı gelişen etkiler öncelikle dokunun su içeriğine bağlı olarak gerçekleşir. Isı artışına bağlı görülen değişiklikler Tablo 2.3'te gösterilmiştir (136). Fotomekanik ve fotoelektrik etki, dokuya kısa süreli ve çok yüksek enerjili lazer uygulanması durumunda termal etki olmadan lazer enerjisinin kinetik enerjiye dönüşmesidir (140).

Lazer Sistemlerinin Sınıflandırılması

Lazer aktif maddesine göre:

- Katı ortam lazerleri: Er: YAG, Nd: YAG, Ho: YAG, Ruby, Alexandrite, Er; Cr: YSGG

- Sıvı ortam lazerleri: Boya lazerleri

- Gaz ortam lazerleri: CO₂, Argon, HeNe, Excimer, Ultraviyole - Elektronik lazerler (yarı iletken lazerler): Diyot Lazerler Lazerin çalışma yöntemine göre;

- Sürekli ışık veren lazerler (continuous)

- Atımlı ışık veren lazerler (pulsed)

- Kesikli ışık veren lazerler (chopped)

Lazer ışığının dalga boyuna göre:

- Mor ötesi (ultraviolet -UV) lazerler (140-400nm)

- Görünür (visual-VIS) lazerler (400-700nm)

- Kıızıl ötesi (infrared-IV) lazerler (700nm ve üstü)

Lazer ışığının enerjisine göre:

- Yumuşak (soft) lazerler (HeNe)

- Sert (hard) lazerler (CO₂, Nd: YAG, Er: YAG, Ho: YAG, Argon, Er; Cr: YSGG, Excimer) (129)

Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

Yumuşak Doku Lazerleri

Diş hekimliği uygulamalarında yer alan lazerlerin birçoğu yumuşak dokularda çalışmaya uygundur. CO₂, Nd:YAG ve diyot lazerler halen daha günümüzde kullanımı geçerli temel yumuşak doku lazerleridir. Bu lazerler sert dokuyu kesme kabiliyetine sahip değildir. Minede başlangıç çürüklerini temizleyebilen Nd:YAG lazerler FDA (Food and Drug Administration – Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu) tarafından tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu lazer oldukça yavaş bir kesim sağlamaktadır. Bu nedenle hekimler tarafından diğer lazer tiplerinin kullanımı daha yaygındır(141) .

Nd:YAG lazer 1064 nm dalga boyuna sahipken, diyot lazer 800-980 nm arasında, CO₂ lazerin ise 10600 nm dalga boyundadır (128). Yumuşak doku lazerlerde etkin kanama kontrolü, ağrı azaltma, skar dokusunu azaltma, sütür ihtiyacını kaldırma, mekanik travmayı azaltma ve bakteriyemiyi önleme gibi avantajlar bulunur. Diğer lazerlere nazaran CO₂ lazerler hidrosiapatit tarafında daha fazla soğurular. Bu nedenle dişin sert dokularında hızla ısı artışına yol açar ve kullanımı oldukça kısıtlıdır(142) .

Erbiyum Lazerler

Erbiyum lazerler Er: YAG ve Er, Cr: YSGG olacak şekilde iki farklı dalga boyuna sahip lazerlerden oluşur (91). Bu lazerler genellikle çocuk hastalarda diş hekimi için güvenli ve kolay çalışma sağlamaları açısından bilinir. Er: YAG lazerler 2940 nm dalga boyuna sahipken, Er, Cr: YSGG lazerlerde 2780 nm dalga boyu bulunur. Erbiyum lazer elektromanyetik spektrumda gözle görünmeyen iyonize olmayan kızılötesi ışınlar bölümünde konumlanır. Er: YAG lazerler YAG (yttirium-aluminium-garnet) ana kristal içine katılmış erbiyum iyonlarından meydana gelir. Ana kristal içine Erbiyum iyonları (yttirium-aluminium-garnet) katıldığında, Er, Cr: YSGG lazer ortaya çıkar (141) .

Diğer lazer türlerine nazaran Erbiyum lazerlerin enerjisi su tarafından daha fazla soğurular. Ayrıca kollagen ve hidrosiapatite karşı affinitesi diğer lazerlere göre daha fazladır (143) (144). Er, Cr: YSGG lazerlerin enerjisi sert dokulardaki su moleküllerince daha yüksek oranda soğurular ve bu moleküllerin kinetik enerjisini artırır. Sonuçta diş dokusunda mikropatlamalara yol açar ve kavitasyon oluşumuna neden olur. Er, Cr: YSGG lazerde bulunan hava su spreyi, pulpa ve periodontal dokuların meydana gelen ısıdan zarar görmesine engel olur (128).

Er: YAG lazerler fiber optik sistem ve hortumlu frekans yönlendirici dağıtım sistemine sahip olup; Er, Cr: YSGG lazerlerde sadece fiber optik sistem bulunur. Erbiyum lazerlerdeki fiber optik sistemler hava soğutması kullanır. Argon, Diyot ve Nd: YAG lazerlere göre fiber optik baş daha sert ve kırılımandır. Erbiyum lazerlerdeki fiber başlar rahat bir operasyona imkan verecek kadar büyüktür ve dental işlemler esnasında hava soğutması kullanılmalıdır (128).

Su molekülleri tarafından erbiyum lazerlerin enerjisi soğurular ve küçük patlamalara neden olarak kavite preparasyonuna imkan verir. Bu esnada çevre dokuya

az miktarda ısı yayılır. Dokudaki enerji artar ve çevre dokular da bu durumdan etkilenir. Çevre dokulardaki etkilenme lazer cihazının etkinliğinde azalmaya neden olur. Bunu önlemek adına çevre dokuların suyla kaplanması ve ısının düşürülmesi sağlanabilir. Çürük dentinde su içeriğinin artması nedeniyle, lazer çürük dentini daha kolay uzaklaştırabilir (128) (145) (146).

1997 yılında FDA tarafından Erbiyum lazerlerin mine ve dentin pürüzlendirilmesinde ve kavite preparasyonunda kullanılabileceği bildirilmiştir (128, 146). Diş hekimliğinde sert ve yumuşak dokularda en çok tercih edilen lazerler Erbiyum lazerlerdir. Bu lazerlerin yumuşak dokularda çalışırken derin dokulara penetrasyonları zayıftır, düşük derinlikte etkin olarak çalışırlar ve bu sayede derin dokulara zarar vermezler (128). Güvenli ve kolay çalışma sağlanmasıyla birlikte bakterisidal etkinliğinin de olması nedeniyle tercih edilirler. Bakterisit etkisi bakteri hücreesindeki su tarafından soğurularak hücreyi patlatması sayesinde gerçekleşir (146) (147).

Erbium lazerlerin sert ve yumuşak dokularda kullanımı esnasında dokudaki su içeriğine göre farklı parametrelerde kullanılması gerekir. Bu parametreler cihaz üzerindeki panelde belirtilmiştir. Örnek olarak enerji düzeyi, minede 4-8 W, dentinde 2-5 W, çürük ve yumuşak dokudaysa 1-3 W olarak kullanılmalıdır (146).

Düşük Seviyeli Lazerler (DSL)

FDA sınıflamasına göre diş hekimliğinde kullanılan düşük seviyeli lazerler “sınıf 3” lazer kategorisindedir ve soft lazerler, düşük enerjili lazerler şeklinde de isimlendirilebilirler. Önceden bahsedilen CO₂, Diyet, Nd:YAG ve Erbiyum lazerler ise “sınıf 4” olarak gruplandırılır ve dokuları kesmek ya da ortadan kaldırmak amacıyla kullanımları vardır. Düşük seviyeli lazerler dokuya küçük miktarda enerji aktarabildiğinden minimal hücresel değişikliğe yol açar. Bu lazerler enerji seviyeleri 500 mW’ın altında olması nedeniyle dokuda hasara neden olmaz ve risk oluşturmaz. He-Ne lazerler, Argon-ion lazerler ve defokus CO₂ lazerler bu lazer tipine örnek olarak verilebilir (141, 148)

Düşük seviyeli lazer terapisinin (Low Level Laser Therapy-LLLT) amacı biyostimülasyon ve biomodülasyon yaparak hedef dokuda fototerapötik etki

oluşturmaktır. Diş hekimliğinde ağrı kontrolü ve yara iyileşmesi konularında kullanılabilir (141)

Lazer Güvenliği

Lazer güvenliği lazer kullanımı esnasında dikkat gösterilmesi gereken en önemli konulardan biridir. Bu çerçevede çevreyi, cihazı, klinik ekibi ve hastayı korumak değerlendirilebilir. Kişinin yanlışlıkla az miktarda lazer ışığına maruz kalması halinde dahi çok ciddi hasarlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle lazer güvenliği uluslararası belirli kuruluşlar tarafından denetlenmektedir ve bu bağlamda kullanımı belirli ölçüde kısıtlanmıştır. Bu kurumlar, Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI), Uluslararası Elektroteknik Komisyonu (IEC), FDA, Radyolojik Sağlık ve Cihazlar Merkezi (CDRH) ve İşyeri Güvenliği ve Sağlığı Kurumu (OSHA)'dur (149).

Lazer güvenlik sınıflaması sınıf 1'den sınıf 4'e kadar dört ana başlık altında düzenlenmiştir. Bu düzenlemeye 2002 yılında IEC'de yapılan EN 60825-1 sınıflamasına göre M alt başlığı eklenmiştir. "M grubu" lazer ışığının deride ve çıplak gözle bakıldığında zarara yol açmamasına rağmen, lens, büyüteç, mikroskop veya gözlük gibi bir optik aletle bakıldığı zaman zararlı olduğu grubu kapsar (140) (149) (150).

Sınıf 1: Çevreye ışın yaymayan ve herhangi bir risk taşımayan lazerlerdir. Örnek olarak lazer yazıcı ve CD çalarlar verilebilir (140) (149) (150).

Sınıf 1M: Bu lazerlerde geniş çaplı dağılan ışık meydana gelir. Normal şartlarda zararlı olmayan bu ışın demet çapını daraltan lens veya elektron mikroskobu gibi optik cihazlarla bakıldığı zaman zararlı olabilir (140) (149) (150).

Sınıf 2: Görünür ışık yayabilen, güçleri 1mW'ın altında, elektromanyetik spektrumunda 400-700 nm dalga boyu arasında yer alan lazerleri ifade eder. Gözle uzun süre bakıldığında hasara neden olabilir, fakat göz kırpması refleksi korunma için yeterli olmaktadır. Bu nedenle özel bir önlem almaya gerek yoktur. Örnek olarak marketlerdeki barkot okuyucular, lazer pointerlar verilebilir (140) (149) (150).

Sınıf 2M: Çıplak göze zarar vermeyen, ancak optik cihazla bakıldığında zararlı etki gösteren lazerlerdir (140) (149) (150).

Sınıf 3R: Elektromanyetik spektrumda 400-1400 nm dalga boyu aralıkta bulunan bu lazerlerin yaralama ihtimali düşük omlakla birlikte, bu lazerle çalışabilmek için lazer güvenliği eğitimi almak ve güvenlik kurallarına uymak zorunludur (140) (140) (150).

Sınıf 3B: Gücü 0,5 W'ın altında, düşük enerji seviyeli lazerler olup gözle doğrudan temasında hasar meydana getirebilir. Bu nedenle koruyucu gözlükle çalışılması zorunludur. Bu lazerle çalışabilmek için lazer güvenliği eğitimi alınmalı ve güvenlik kurallarına uyulmalıdır (140, 149) (150).

Sınıf 4: Modu ne olursa olsun doğrudan temasta cilde veya göze zarar verebilen, yangına yol açabilen, gücü 0,5 W'ın üstündeki lazerlerdir. Lazer güvenliği eğitiminin alınması ve güvenlik kurallarına uyulması kullanım için şarttır. Dış hekimliğinde kullanılan lazerler genellikle bu gruptadır (140) (149) (150).

Lazer ışığına bağlı gelişebilen hasarlar birincil ve ikincil hasar olarak ikiye ayrılır. Birincil hasar lazerin doğrudan temasıyla ilişkili olarak ortaya çıkarken, ikincil hasarlar lazer ışığıyla doğrudan ilgili olmayıp kullanım esnasında ortaya çıkar.

Birincil hasarda ilk olarak göz ve deri hasarları öne çıkar. Hasarın şiddetiyle, lazer ışığının göz ve deri dokuları tarafından soğurulma derecesi ve dalga boyu gibi faktörler doğrudan ilişkilidir. Gözde retina veya kornea yanıkları, geçici veya kalıcı görme bozuklukları, deride yanıklar meydana gelebilir.

İkincil hasarlarda mekanik, elektriksel ve kimyasal hasarlar yer alır. Lazerlerin elektronik aksamalarda oluşturacağı problemlere bağlı gelişen yangınlar da bu grupta değerlendirilebilir. Bunu önlemek adına lazerle çalışılan odada yanışı sıvı ve gaz bulundurulmaması ve kullanılacak gazlı bez gibi malzemelerin serum fizyolojikle ıslatılması gerekir (140, 151) (149) (150) .

Diş Hekimliğinde Lazer Kullanım Alanları

Diş hekimliğinde çocuk diş hekimliği, konservatif diş tedavisi, endodonti, ortodonti, baş boyun cerrahisi ve periodontoloji gibi alanlarda çeşitli amaçlar için lazerler kullanılmaktadır (146) (32) (152) (153-157).

Günümüz diş hekimliğinde; çürük tespiti, vitalite değerlendirmesi (120-124), koruyucu diş hekimliği (6,8,9,125-136), çürüğün uzaklaştırılması (136-140), anestezi

sağlanması (141,142), kavite ve kök kanallarının sterilizasyonu (107,143), restoratif materyalin uzaklaştırılması (144,145), mine ve dentinin pürüzlendirilmesi (146), dentin hassasiyeti tedavisi (158), dişlerin beyazlatılması (159), rezin polimerisasyonu (159), pulpa kaplaması ve pulpotomi (160), kök kanal preperasyonu (160), diş taşı temizliği, gingivektomi, gingivoplasti (161), periapikal cerrahi, insizyon, direnasyon, frenilektomi, aftöz lezyonların tedavisi (161) gibi birçok alanda lazerler aktif olarak kullanılır.

2.6. Yüzey Analiz ve Mine Mineral Yapısını İnceleme Yöntemleri

Yüzey analiz yöntemleri için, değerlendirmenin yapılacağı özelliklere göre farklı yöntemler kullanılabilir. Çalışmamızda kullanılan yöntemlerden biri “Yüzey Mikrosertlik Analizi” yöntemidir.

2.6.1. Yüzey Sertlik Ölçme Yöntemleri





Materyallerin yüzey mikrosertliği diğer mekanik özellikleriyle doğrudan bağlantılıdır (162). Bir materyalin plastik deformasyona karşı gösterdiği direncin ölçüldüğü testlere yüzey mikrosertlik testleri denir. Yüzey mikrosertlik ölçümü, standart ve deforme olmayan bir batıcı ucun malzemeye batırılmasına karşılık olarak materyalin gösterdiği direncin ölçülmesi esasına dayanır(163, 164). Belirli bir sürede ve belirli bir yük altında, materyale batırılan bilye piramit veya koni biçimci batıcı uçların örnek üzerinde bıraktığı kalıcı izin boyutlarının ölçülmesi yoluyla yüzey mikrosertlik değeri elde edilir.(165).

Test süresinde, materyalin sertlik ölçümü mikroskobik bir skala ile gerçekleştirilmektedir. Elmas uç materyal üzerine belirlenen yükte birlikte basılır. Test sırasında uygulanması planlanan yük, doğrudan ağırlıklar kullanılarak seçilebilir. Genellikle mikrosertlik ölçümleri Vickers sertlik skalası denilen kare bazlı piramit bir uç veya Knoop sertlik skalası denilen uzamış eşkenar dörtgen şekilli bir uç kullanılarak yapılır. Mikrosertlik cihazına ait ucun cisim üzerinde bıraktığı izin uzunluğu, ışık mikroskobu veya bilgisayar yazılımı yoluyla incelenir. Mikrosertlik değeri, testte kullanılan yükün boyutu ve kullanılan mikrosertlik ucunun şekli gibi faktörlere göre değişkenlik arz eder (166). (Şekil 2.3)

Sertlik ölçme yöntemleri şunlardır:

- Brinell sertlik ölçme yöntemi
- Rockwell sertlik ölçme yöntemi
- Shore sertlik ölçüm yöntemi
- Mohs sertlik ölçüm testi yöntemi
- Barcoll sertlik ölçüm yöntemi
- Vickers sertlik ölçme yöntemi
- Knoop sertlik ölçme yöntemi

En sık kullanılan yöntemler Brinell, Knoop ve Vickers testleridir. Her testte farklı iz şekilleri oluşturulur. Brinell ve Rockwell sertlik testleri, metal yada sert alaşımlarda kullanılır. Daha ince yapıda ve kırılğan materyallerde ise düşük kuvvetlerle sertlik ölçen Vickers ve Knoop yöntemleri tercih edilir(167).

Test	Uç	İz şekilleri	Ölçüm	Sonuç birimi
Brinell	Küresel çelik uç		İz alanı	BHN
Knoop	Elmas uç		İz alanı	KHN
Rockwell	Küresel çelik uç		İz derinliği	Rockwell
Vickers	Elmas uç		İz alanı	VHN

Şekil 2.3. Vicker's mikrosertlik uç örnekleri

Vicker's Mikrosertlik Ölçüm Yöntemi

Vicker's mikrosertlik testi ilk olarak 1925 yılında İngiltere'de geliştirilmiştir (168). Bu yöntemde değerler materyalin yüzeyine tepe açısı 136° ve tabanı kare olan piramit biçiminde elmas uçların, belirli bir yükü uygulanması ve yük kaldırdıktan sonra materyal yüzeyinde ortaya çıkan izin köşegenlerinin ölçülmesiyle elde edilir. Ölçüm cihazın içinde bulunan bir mikroskop yardımıyla yapılır. Mikroskop üzerindeki

iki paralel çizgi, materyal yüzeyinde oluşan piramidin köşelerine teğet olacak şekilde ayarlanır. Vickers mikrosertlik değeri, kilogram olarak ifade edilen yükün mm^2 olarak ifade edilen izin alanına bölünmesi yoluyla elde edilir. Mikroskopta alt-üst köşenin ve sağ-sol köşenin ölçümleri ayrı ayrı yapılarak elde edilen değerlerin ortalaması cihaz tarafından otomatik olarak alınır ve “Vicker’s yüzey sertlik değeri (VHN)” elde edilir (162, 168, 169). Elde edilen iz alanı küçüldükçe Vicker’s sertlik değeri artar ve değerlerin yüksek olması materyalin daha sert olduğuna işaret eder (162, 168). Mikroertlik ölçüm testinde kullanılan elmas uç zamanla bozulmaz, elde edilen değerleri doğru ve güvenilirlerdir. Ancak test örneğinin bir yüzeyine uygulanan piramid ucun diğer yüzde bir çukurluk meydana getirmemesi için materyalin kalınlığının iyi ayarlanması gerekir. Yük bindirildiğinde, test örneğinin hareket etmemesini ve kaymamasını temin etmek amacıyla, test örneklerinin alt ve üst yüzeylerinin ölçülecek yüzeyin pürüzsüz, düz ve parlak olması gerekir (170).

Çiğneme fonksiyonu sırasında dişler ağzın farklı bölgelerinde değişen basınçlara maruz kalır. Bu açıdan sertlik analizlerinin yapılması, çiğneme gerilimlerinin diş yüzeylerinde nasıl bir dağılım gösterdiğinin ve bu basınçların restoratif prosedürlere, yaşa ve patolojilere bağlı olarak nasıl değişebileceğinin anlaşılması bakımından önemlidir. Mine ve dentinin farklı yapısal özellikler taşıması nedeniyle dişlerin sertlik değerinin incelenmesi kolay değildir.

Mine yüzeyindeki prizmalar mine-dentin birleşimine kadar uzanırken, dentinde daha heterojen bir dizilime sahiptir. Bu bakımdan mine ve dentinin sertlik değerleri her bölgede farklıdır. Minenin Knoop mikrosertlik değeri 270-350 KHN arasındayken, dentinin 50-70 KHN arasında değiştiği bildirilmiştir (171). Craig ve Peyton (172) minenin yüzey mikro sertliğinin 344 ± 49 ile 418 ± 60 VHN değerleri arasında bulunduğunu saptamıştır. Collys ve ark.(173) ise 369 ± 25 ile 431 ± 35 VHN arasında değiştiğini, ayrıca okluzal minede 359 ile 424 VHN değerleri arasında iken, servikal minede 227 ile 342 VHN arasında değiştiğini bildirmiştir.

2.6.3. Mine Mineral Yapısını İnceleme Yöntemleri – Kimyasal Analiz

Kimyasal analiz süreci fiziksel, kimyasal, matematiksel, biyokimyasal ve biyolojik özelliğe sahip farklı deneylerden oluşur. Örnek olarak, yapının element veya bileşik yönünden bileşenlerinin nitel analizi, örnek içinde bulunan bileşenlerin miktarı,

nicel analiz yönünden yüzdesi, verilen bileşikteki fonksiyonel grupların varlığı, pozisyonu ve yapısal analiz yoluyla molekül içindeki atomların dizilişi kesin olarak belirlenebilir (174). Kimyasal analiz deneylerinde çekilmiş dişler kullanılır. Bu nedenle analizler yapılırken canlı bir dişe ait dokularla çekilmiş bir dişe ait dokular arasında fark olabileceği göz önünde bulunmalıdır. Bahsedilen bu farklar günümüzde tam olarak anlaşılammıştır. Çekilmiş bir dişle fonksiyonel bir dişin birçok biyolojik uygulamaya ve travmaya cevapları farklı olabilir. Çalışmalarda yeni çekilmiş dişlerin kullanımı ile bu sorunun kısmen üstesinden gelinbilir(175).

Taramalı Elektron Mikroskobu-Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi (SEM-EDX)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ilk olarak 1965 yılında kullanılmaya başlanmıştır(175). SEM minenin topografik yapısını ve oluşan değişiklikleri detaylı olarak inceleme olanağı sağlar. SEM’de görüntü, yüksek voltaj ile hızlandırılmış elektronların odaklanarak örnek yüzeyine yollanması esnasında, elektronlara ve örneğe ait atomlar arasındaki etkileşimin algılayıcılar kullanılarak toplanması ve sinyal güçlendiricilerden geçirilerek bir katot ışın tüpünden ekrana aktarılmasıyla elde edilir. Algılayıcılardan gelen sinyaller modern sistemlerde dijital sinyallere çevrilir ve bilgisayara aktarılır (175). SEM analizi sayesinde örnek yüzeyine ait pörözite ve yapıya dair veriler elde edilir. Bu yöntem kullanılarak minedeki demineralizasyon ve remineralizasyon süreçleri sonrasında ortaya çıkan mineral değişiklikleri belirlenemez. Bu sebeple SEM ile EDX ve EDAX yöntemleri gibi mikro analitik teknikler birlikte kullanılarak, minedeki mineralleri dağılımı ve miktarı değerlendirilebilir(176). Enerji dağılımlı X ışını spektroskopisi (EDS, EDX veya XEDS) bir örneğin element analizi veya kimyasal karakterizasyonu için kullanılan analitik bir tekniktir. Bu sistemin karakterizasyon kabiliyeti önemli ölçüde her elementin X ışını spektrumunda tepe noktaları oluşumuna izin veren, elemente özel atomik yapısında kaynaklanır (177).

Elementlerin atomik analizi için EDX SEM ile birlikte kullanılır. SEM yoluyla yapısal analiz sağlanırken, EDX ile elementer analiz yapılır. EDX’in çalışma prensibi, dış kaynaklardan gelen elektronların materyale ait atomlarla çarpışmasıyla X ışını fotonları formunda enerji yayılmasına dayanır. Bu sayede o elemente dair X ışını

karakteristiği meydana gelir. Örnek, SEM elektron ışını ile bombardıman edildiğinde, yüzeyde elektronlar atomlardan uzaklaştırılır. Oluşan elektron boşluğu daha yüksek spektrumdaki elektronlarla doldurulur. Bu iki elektron arasındaki enerji farkının dengelenmesi için X ışını yayılır. EDX, X-ışını dedektöründen yayılan X ışınlarının enerjileri ölçerek X ışını enerjisinin kaynak aldığı elementin karakteristiğini gösterir. Enerji spektrumuyla saptanan X ışınlarının rölatif sayısı elde edilir ve nitel olarak değerlendirilmesi yapılır. Elementlerin kantitatif analizleri bilgisayar programı üzerinden gerçekleştirilir (178). Kantitatif X ışını analizi mineralizasyon araştırmalarında sık kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem numuneyi hedefleyen, odaklanmış elektron ışınıyla iyi tanımlanmış morfolojik alanların mineral analizinin sağlanmasında avantajlıdır. Bu sayede sınırlı bir alandaki mineral bileşiminin incelenmesi sağlanır (179). Bu yöntem örnekler zarar görmeden kimyasal analiz yapılmasına olanak verir.

2.6.4. FT-IR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)

Çeşitli biyolojik membran ve doku türünün moleküler yapısının araştırılması ve anlaşılmasında “Fourier transform kızılötesi” (FTIR) spektroskopisinin kullanımı en iyi yollardan biridir (180). FTIR spektroskopisi, bahsedilen sistemlerin işlevini doğrudan etkileyebilecek membran yapısı ve dokular üzerindeki fonksiyonel gruplarda yaşanan değişiklikleri değerlendirmek amacıyla kullanılabilir (181).

FTIR yoluyla organik ve inorganik bileşenler hakkında temel bilgiler kolaylıkla temin edilebilir. Bu bilgiler; maddenin hali fark etmeksizin, madde yapısındaki fonksiyonel gruplar, iki bileşiğin aynı olup olmadığı, yapıdaki bağların durumu, bağlanma yerleri ve yapının aromatik veya alifatik olup olmadığı gibi bilgilerdir. FTIR yönteminin çalışma prensibi kuantal vibrasyonel enerji halleri arasındaki geçişlere dayanır (182).). FTIR analizinde, moleküle foton aktarımı yoluyla molekül yüksek enerji durumuna girer ve IR radyasyonunun emilimi sağlanır (183).

Moleküller yüksek enerjili haldeyken titreşmeye başlar ve IR alanındaki ışık spektrumundaki frekanslarda varyasyonlar görülür. Her bir IR emiliminin dalga boyu en yüksek uç değeri molekülün fizikokimyasal yapısına bağlı olarak meydana gelir. Molekülün fonksiyonel gruplarına bağlı olarak (C-H, O-H, C=O) her bir molekülün

kendi parmak izi en yüksek uç değeri vardır (184). Bu değerler, maddelerin birbirlerinden farklarını belirlemeye yardımcı olur.

2.7. Baş Boyun Kanserlerine Genel Bakış

Dünyada özellikle gelişmiş ülkelerde en çok ölüm nedeni olarak görülen hastalıklar arasında ikinci sırada olan ve insidansı artan hastalık kanser veya malignitedir. Baş ve boyun kanserleri ise 2020 yılında dünya genelinde 1.500.000 yeni vaka ve 500.000 ölüm sayısı ile en sık görülen yedinci kanser türü olarak belirlenmiştir. Bu istatistik göz önüne alındığında baş ve boyun kanserleri 51.450 yeni vaka sayısı ile dünyada görülen tüm kanser vakalarının %3'ünü ve 10.030 ölüm sayısı ile kansere bağlı ölümlerinin %1,5'inden biraz fazlasını oluşturur. (185).

Baş ve boyun kanserleri; baş ve boyun bölgesinde yer alan dokulardan kaynaklanan çeşitli kanser türlerini kapsar. Bunlar arasında maksiller, etmoid, sfenoid ve frontal sinüslerden oluşan paranasal sinüsler; dudak, dilin ön kısmı, diş eti, yanak mukozası, ağız tabanı, sert damak ve retromolar üçgenden oluşan oral kavite; nazal kavite, farinks, larinks, tiroit bezi ve boyun üst lenf nodüllerinde görülen maligniteler sayılabilir(186) (187).

Ağız ve farinks bölgesinden kaynaklanan kanserler, bu malignitelerin yaklaşık %4'ünü meydana getirir (188). Tüm kanser türleri içinde baş-boyun kanserleri yaklaşık %3-5'lik dilimi oluşturur. Baş-boyun kanserlerinin %90'ından fazlasını ise skuamöz hücreli karsinom meydana getirir (189) (190). Larinks kanserleri baş-boyun kanserlerinin %25'ini oluştururken, oral kavite kanserleri ikinci en sık görülen baş-boyun kanserleridir(191). Dudak kanserleri oral kavite kanserleri arasında en çok görülen tip olup, bu gruptaki kanserleri %30'unu meydana getirir (192). Baş-boyun kanserlerinin %5-10'unu ise tükürük bezi kanserleri oluşturur(193).

Oral kavite kanserleri erkeklerde en yaygın görülen baş-boyun kanseri türüdür. Bu türün ardından en sık görülen ikinci kanser türü larinks kanseridir. Orofarinks ve hipofarinks kanserleri ise kadında en sık görülen tip olup, bunların ardından oral kavite kanserleri gelir (194).

Epidemiyolojik faktörler, anatomik lokalizasyon ve evreye bağlı olarak, baş-boyun kanserli hastalarda prognoz ve multimodal tedavi seçenekleri

değişebilmektedir. Baş ve boyun bölgesinde görülen tümörlerde belirgin heterojenlik izlenmektedir. Burada odaklanılan nokta, baş ve boyun bölgesindeki dört ana anatomik yerleşimden kaynaklanan skuamöz hücreleri karsinomlardır. Bu bölgeler oral kavite, sinonazal kavite, farinks ve gırtlak olarak özetlenebilir.

2.7.1. Baş-Boyun Kanserlerinde Muayene Prensipleri

Konvansiyonel anatomik görüntüleme yöntemleri baş-boyun kanserlerinin ilk tanı ve evrelemede sıklıkla kullanılır. Bu yöntemler arasında endoskopik inceleme ve lezyonların açık biyopsileri, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (CT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulunur. Günümüzde baş-boyun kanserlerinin değerlendirilmesinde CT sıklıkla tercih edilmektedir (194) (195).

Hastalardan alınan kapsamlı öykü ve yapılan fizik muayene sonrasında, biyopsi kaynaklı anatomik bozulma veya biyopsi kaynaklı yanlış pozitif sonuçları önlemek adına, büyük biyopsi örnekleri temin edilmeden önce pozitron emisyon tomografisiyle radyolojik görüntüleme yapılması gerekir. Tüm baş-boyun tümörleri, hücre tipinden bağımsız olarak, florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ile görüntülenebilir. FDG-PET yöntemi baş-boyun kanserlerinin evrelemede, uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde ve rekürrenslerin saptanmasında kullanılır (196).

2.7.2. Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi Prensipleri

Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarda tedavi, hastalığın evresi, tümörün bulunduğu anatomik bölge ve cerrahi erişilebilirlik gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterdiğinden, tedavi seçiminde uzman bir ekip tarafından değerlendirme yapılması çok önemlidir.

Baş-boyun kanserli hastalarda, hastalığın özel multidisipliner tedavisinde uzman, yüksek hacimli merkezlerin tercih edilmesi, daha başarılı tedavi sonuçları ve artan sağkalımla ilişkilidir (197). Baş-boyun kanserlerinin tedavisinde çok yönlü, multidisipliner bir tedavi ve rehabilitasyon programının uygulanması gerekir. Bu bakımdan tedavi süreci; yapısal ve işlevsel koruma, mümkün olduğunda morbiditenin iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin uzun süreli korunması amacıyla; diş sağlığı,

beslenme, konuşma ve dil hizmetlerinin yanı sıra, odyometri desteği, cerrahi radyoterapi ve tıbbi onkoloji tedavi, mesleki, fizik tedavi ve psikososyal hizmetler gibi multidisipliner bakımı kapsar (185).

Baş-boyun kanserlerinin tanısının konulmasının ardından tedavide genellikle cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerinden yararlanır. Bahsedilen tedaviler tek başına veya birden fazla yöntemin kombinasyonu yoluyla uygulanabilir. Her bir yöntemin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Tedavi türünün seçiminde bu avantaj ve dezavantajların yanında, tümörün bulunduğu anatomik lokalizasyon, kanser türü, evresi, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu gibi faktörler de hesaba katılır (14) (198).

2.7.2.1. Cerrahi Uygulamalar

Baş-boyun kanserlerinde cerrahi tedavinin temel hedefi radikal biçimde tümörün çıkarılmasıdır. Tümörün anatomik yönden yaygınlığı ve organ işlevlerinin korunması isteği gibi nedenlerle cerrahi alan sınırlandırılabilir. Cerrahi tedavi ile mikrometastazların histolojik olarak tanımlanması mümkün hale gelir. Bu sayede cerrahi sonrası primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının patolojik olarak evrelendirilmesi ve destekleyici tedavi gerekliliğinin değerlendirilmesi sağlanır (199).

Radikal kanser cerrahisinde iki ana bölge odak konusudur. Bunlardan ilki primer tümör dokusu iken, diğer gizli veya belirgin boyun metastazlarına yöneliktir. Bu nedenle cerrahi tedavide primer tümörün çıkarılmasına ek olarak boyun diseksiyonları da uygulanır. Boyun diseksiyonuyla amaçlanan kanserli dokunun onkolojik hedeflerden ödün vermeden çıkarılmasıdır. Tedavi sonrasında yaşam kalitesinin artırılabilmesi için organ koruma protokollerine dikkat edilir. Onkolojik nedenlerle organın korunamaması halinde, cerrahi olarak yapının tekrar onarılması tedavinin ana hedefleri arasında sayılır.

2.7.2.2. Kemoterapi

Kemoterapi, kavram olarak “ilaçla – sitotoksik tedavi”yi tanımlar. Bu bakımdan kanser ilaçlarının kullanılarak kanser hücrelerinin vücuttan uzaklaştırılmasını ifade eder. Kemoterapinin amaçları, yan etkileri ve tedavinin

uygulama süresi hedeflenen kanser türüne göre değişiklik gösterebilir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar vasıtasıyla kansere neden olan tümör hücreleri hasara uğratarak, hücrelerin büyümesi ve çoğalması önlenir. Kemoterapi ilaçları klasik olarak tek başlarına hastalara verilebilir veya farklı ilaçlarla kombine edilerek daha fazla etki göstermek üzere kullanılabilir. Bu açıdan birden fazla ilaç kemoterapi kürlerinde yer alabilir.

Skvamöz hücreli karsinomların tedavisinde kemoterapi uygulamaları palyatif tedavi programının bir parçasıdır. Tekrarlayan baş-boyun kanserlerinde 1 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %20 olarak belirlenirken, ortalama yaşam süresi 6 ay olarak tespit edilmiştir (200). Kemoterapi uygulamaları sonrasında hastaların sağ kalım oranlarında artış görülmüştür. Bu bakımdan kemoterapi uygulamalarının günümüzde daha yaygın olarak kullanıldığı ve kanser tedavisinde tercih edilen yöntemler içinde daha da önemli yer tuttuğu belirtilmektedir.

2.7.2.3. Radyoterapi Uygulamaları

Radyasyon özel bir enerji türü olup dalgalar veya parçacıklar tarafından taşınır. Radyasyon radyoaktif maddeler olarak bilinen özel maddeler tarafından veya özel üretilmiş cihazlardan salınabilir. Radyasyon tıpta görüntüleme yöntemlerinde tanı amaçlı veya kanser gibi bazı hastalıklarda tedavi amaçlı olarak kullanılabilir. Tedavi amaçlı kullanımda radyasyonun hastalıklı organa yönlendirilmesinde özel cihazlardan yararlanır. Radyoterapi veya “ışın tedavisi” bu biçimde yüksek dozda radyasyon enerjisinin tedavi amaçlı kullanımını ifade eder(201).

Radyoterapi baş-boyun kanseri tedavisinde primer tedavi veya destekleyici yöntem olarak kullanılabilir. Erken evre dil kökü, tonsil ve glottik bölge kanserlerinde radyoterapi tek başına yüksek tümör kontrolü ve tedavi imkanı sunar. Cerrahi girişimler radyoterapi sonrasında hastalığın lokal veya bölgesel tekrarlaması halinde kurtarma tedavisi olarak uygulanabilir (202).

İleri evre baş-boyun kanserlerinde, cerrahi tedavi ve radyoterapi iki farklı şekilde uygulanabilir. Radyoterapi cerrahi öncesi preoperatif dönemde hastalığın cerrahi sınırlarda tekrarlama olasılığını en aza indirmek amacıyla kullanılabilir. Yine radyoterapi lokal ve bölgesel olarak hastalığın kontrol edilerek, cerrahi rezeksiyon

şansı olmayan veya sınırda olan hastalarda, cerrahi tedavi uygulanabilir aşamaya getirilmesi amacıyla uygulanabilir. Cerrahi öncesi radyoterapi verilmesi sonucunda lokal ve bölgesel hastalık tekrarlamaları ile uzak organ yayılımlarının sıklığında azalma görülmüştür. Radyoterapinin ikinci kullanım alanı ise cerrahi sonrası radyoterapi uygulamalarını kapsar. Postoperatif radyoterapi verilmesi lokal hastalık bölgesinde, bölgesel lenf nodlarında ve cerrahi kesi bölgesinde kalan tümör hücrelerinin giderilmesini amaçlar. Postoperatif radyoterapi uygulaması, preoperatif radyoterapi uygulamalarına nazaran lokal ve bölgesel kontrol oranlarının daha iyi olması nedeniyle günümüzde daha sık olarak tercih edilmektedir (203).

2.7.2.3.1 Radyoterapinin Tarihçesi

1895'te X-ışınlarının ve 1896'da radyoaktivitenin keşfinden sonra, Madam Curie 1898 yılında, radyumu keşfetmiştir. Ardından 1906'da Bergonie ve Tribondeau tarafından ilk kez radyoterapi kavramı ortaya atılmış ve kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.(194) (204).

Klinik olarak 1920'lere kadar radyoterapi lezyonları yakıcı bir ajan şeklinde kullanılmıştır; ancak komplikasyonlar sebebiyle önemi iyi anlaşılamamıştır. Günümüzde radyoterapinin temel uygulama tekniği olan uzun süreli fraksiyone tedavi tekniği 1934'te Betatronun (yüksek enerjili X-ışını ve elektronlar veren dairesel elektron hızlandırıcısı) 1943'te, Kobalt-60 (Co-60) teleterapi ünitesinin 1951'de, lineer hızlandırıcının 1952'de geliştirilmesi gibi yüksek enerji üreten makinelerin kullanılmaya başlaması sayesinde radyoterapi yönteminde teknolojik ve bilimsel gelişmeler meydana gelmiştir.(194).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) yöntemi 1980'li yılların başında radyoterapi tekniklerinin gelişmesi sonucu tanımlanmıştır. 90'lı yıllarda yöntem daha da geliştirilmiş ve 1994 yılında radyoterapi amaçlı olarak kullanılmıştır. 2000'li yıllarla birlikte teknik çeşitli kanser türlerinin tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.(194) (205).

Kanser hücrelerinin ortadan kaldırılması veya kanserin ilerlemesinin yavaşlatılması amacıyla tek başına veya diğer yöntemlerle kombine edilerek iyonize radyasyonun kullanıldığı yöntemlere radyoterapi veya radyasyon tedavisi denir (14)

(191). Radyoterapi primer tedavi, cerrahi tedavi ile kombine, kemoterapi ile kombine veya özellikle invaziv baş-boyun kanseri vakalarının büyük bölümünde palyatif ve küratif olarak uygulanabilir(206). Tümör dokusunda hedef hacme ideal maksimum dozunun uygulanmasıyla birlikte, radyasyon alanı içinde kalan sağlıklı dokuların mümkün olduğunca korunması ve fonksiyonlarının muhafaza edilerek tümörün ortadan kaldırılması, radyoterapinin hedefidir (206).Radyoterapi ile hastanın yaşam kalitesinin ve süresinin arttırılması da amaçlanmaktadır.(206) (194). Tedavide uygulanan doz, tümörün evresine, tedavide hedeflenen doku hacmine, metastaz durumuna, yerleşimine ve tedavi planına göre değişebilmektedir. “Fraksiyon” terimi klinik radyoterapide günlük dozlar şeklinde uygulanan radyasyon için kullanılan bir terimdir.(206). Tedavide tümörün kontrol altına alınması için gereken total doz miktarı; fraksiyon dozu, fraksiyon sayısı ve toplam süre ile birlikte değerlendirilerek belirlenir(204). Günümüzde kanser dokusu tarafından absorbe edilen radyasyonun ölçülmesinde ve fraksiyon dozunun belirlenmesinde kullanılan birim Gray (Gy) olarak tanımlanmıştır (201). Baş-boyun kanserinin radyasyon tedavisinde günümüzde standart olarak 50-70 Gy fraksiyon dozunda, haftanın 5 günü, günlük doz 2 Gy olacak şekilde, 5-7 haftalık tedavi rejimi uygulanır.(189, 207).

2.7.2.3.2. Radyoterapide Kullanılan Megavoltaj Cihazları

Radyoterapide enerjileri 1000 Kilovolt (KV)'tan büyük olan yüksek enerjili cihazlar kullanılır. Radyasyon onkolojisinde vücuttaki tümörlerin ortadan kaldırılması için yeterli doz radyasyon verebilen mega voltaj makinelerden yararlanılır. Co-60 ve lineer hızlandırıcılar en çok kullanılan türlerdir. Bunun yanında, simülasyon cihazları radyoterapi uygulamalarından önce hedef hacmin bulunduğu tedavi alanını görüntülemekte kullanılır (208).

- **Simülasyon Cihazı**

Bir tedavi cihazının geometrik, optik ve mekanik özelliklerini üreten X ışını cihazlarına simülatör adı verilir. Radyoterapi planlamasında simülasyon cihazları önemli ölçüde hassasiyet ve kolaylık sağlar(208).

Simülâtör cihazının temel fonksiyonları; hedef hacmin ve hedef hacimle çevre dokuların arasındaki ilişkinin belirlenmesi ile radyografik ve floroskopik olarak tedavi planının ve koruma alanlarının görüntülenmesidir (208).

- Co-60 Cihazı

Co-60 ilk tanıtıldığı 1950'li yılların başından bugüne kadar kullanılmaya devam etmektedir. Bu yöntemin kaynağı, doğal Co-59 elementi nötronlarla bombardıman edilerek yapay şekilde Co-60 radyoaktif elementi olarak elde edilir. Bu kaynak 2 cm çap ve 2 cm yüksekliğe sahip bir silindir olup, ortalama 1,25 MeV enerjiye sahiptir. Ortalama ömrü 5,27 yıldır. Radyoterapi uygulanırken, Co-60 kaynak koruyucu bloktan çıkar ve açma-kapama pencersi önüne gelir. Kolimatör, pencerenin açılarak γ -ışınının koruyucu bloktan yayınlanması halinde ışın sahasının genişliğini ayarlar.(208).

- Lineer Hızlandırıcı (LINAC)

Yüksek frekansta elektromagnetik dalgalar kullanarak lineer bir tüp içinde yüklü parçacıkları hızlandırıp yüksek enerji seviyelerine çıkaran cihazlara lineer hızlandırıcılar (6 MV – 25 MV) denir. Konvansiyonel X-ışını tüplerinin aksine lineer hızlandırıcı cihazları yüksek frekanslı manyetik dalga odacıkları kullanarak elektronları 400 KV'den fazla hızlandırabilir. Bu sayede elektronlar manyetik alandan etkilenerek hızlanır ve yüksek kinetik enerji kazanır. Hızlanan yüksek enerjili elektronlar tedavide doğrudan veya bir hedefe çarptırılmak suretiyle yüksek enerjili X-ışınları üreterek kullanılabilir. Bu surette üretilen X-ışınları 4.0 – 25.0 MV enerjisinde meydana gelebilir (209).

Toraks, batin, pelvis içinde derin organlardan kaynaklanan tümörler, meme kanserinde göğüs duvarı; baş-boyu kanserinde boyun lenf zincirleri; cilt altı doku ve yüzeysel lenf bezlerinden köken alan tümörlerin tedavisinde lineer akseleratörler X-ışınları ile başarıyla kullanılır. Fokus – cilt arası mesafe bu cihazlarda sıklıkla 100 cm kadardır. Bu cihazlarla elde edilen alan Co-60 cihazlarının aksine daha keskin kenarlı, daha büyük boyutludur. Cilt koruyucu özellikleri Co-60'a nazaran daha yüksektir (209).

2.8. Baş-Boyun Radyoterapisinin Oral Komplikasyonları

Radyasyon tedavisi hedeflenen dokulardaki tedavi edici etkisiyle beraber, o alana komşu dokularda yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (191). Bu yan etkiler özellikle baş-boyun bölgesinde daha şiddetli olmakla birlikte; beyin, beyin sapı, omurilik, kranial sinirler, kafatası bazali, deri, kan damarları, temporomandibular eklem, oral mukoza, dişler, larinks, tiroit bezi ve tükürük bezleri gibi farklı dokularda yapısal ve fonksiyonel problemler şeklinde meydana gelebilir (210). Hastanın genel sağlık durumu ve yaşı, kanseri evresi ve tedavi planlaması (radyoterapinin tipi, tedavi alanının sınırları, total radyasyon dozu, fraksiyon dozu, tedavi süresi ve kemoterapi / cerrahi kombinasyonları) gibi değişkenlere bağlı olarak tedaviden kaynaklanan komplikasyonlar farklılık gösterebilir (207).

Radyoterapiye bağlı gelişen komplikasyonlar gelişme zamanına göre akut (erken) ve kronik (geç) olarak ikiye ayrılır (193). Radiation Therapy Oncology Group ve National Cancer Institute Common Toxicity Criteria'ya göre; radyoterapi esnasında veya tedaviden sonraki ilk 3 ay içinde gelişen komplikasyonlar akut; radyoterapinin sonlanmasından aylar veya yıllar sonra gelişen yan etkiler kronik komplikasyonlar olarak tanımlanır(204) (211). Komplikasyonlara bağlı etkiler proliferatif hücrelerin kalıcı yıkımı nedeniyle reversibl, irreversibl veya progresif karakterde olabilir.(212). Akut komplikasyonlar genellikle reversibl olurken, kronik etkiler sıklıkla irreversibl karakterde olup daha yavaş tarzda ortaya çıkar. Sistemik komplikasyonların yanı sıra oral komplikasyonlar da görülmektedir, bu durum günümüzde yaşam süresinin artmasıyla da önem kazanmış olup, yaşam kalitesini artırmak açısından dikkat çekmektedir (213) (214).

Tükürük bezi disfonksiyonu, trismus, kserostomi, oral mukozit, yutkunma zorluğu (disfaji), tat alma bozuklukları, osteoradyonekroz, radyasyon çürükleri, oral mukozal enfeksiyonlar, diş hassasiyeti ve ağrı radyoterapi aşamasında veya tedavi sonrasında oluşan komplikasyonlar arasında sayılabilir.(213) (215).En sık görülen komplikasyonlar ise ağız kuruluğu, oral mukozit ve kandidiyazistir (215).

2.8.1. Akut Komplikasyonlar

1. Tat almada bozukluk

Radyoterapi uygulanan hastalarda en sık görülen problemlerden biri tat alma kaybıdır. Radyoterapinin tat tomucuklarına doğrudan etkisi veya ağız kuruluğu ve mukozit nedeniyle dolaylı olarak tat alma bozuklukları gelişebilir. Radyasyon sahası içinde dilin yer alması halinde, tedavinin ilk haftasında tatlı, tuzlu, acı ve asidik tatlarda kayıp meydana gelir. 3000 cGy miktarındaki dozun uygulanması sonrası tat kaybı oluşur. Radyoterapinin tamamlanmasından sonra 20 – 60 gün içinde tat kaybı kısmen düzelebilir. 6000 cGy'den büyük dozlarda kalıcı tat kaybı görülebilir ve kserostomiyle şiddetlenebilir (216).

2. Mukozit

Mukozit, oral mukoza zarının hasar görmesinden kaynaklanan özellikle rahatsız edici ve ağrılı bir oluşumdur. Yaygın bir oral eritem, ağrı, kanama ve ülserasyon olarak kendini gösterir. Oral mukozit, kanser tedavisinin yaygın ve sıklıkla zayıflatıcı bir komplikasyonudur. Radyasyon tedavisinin ikinci veya üçüncü haftasında, radyasyon dozunun 1000cGy geçtikten sonra mukozit semptomları ortaya çıkabilir. Semptomlar sık görülür, geçicidir ve tedavinin tamamlanmasından sonraki iki veya üç hafta içinde kademeli olarak azalır ve tedavi sonrasında ortadan kalkar (216)

3. Enfeksiyonlar

Radyoterapi sırasında veya sonrasında immün sistemin baskılanması, mukoza bariyerinin bozulması, tükürük akışının azalması ve kötü oral hijyen nedeniyle oral mukozal enfeksiyonlar görülmektedir. Enfeksiyondan şüpheleniliyorsa fungal, bakteriyel ve viral kültür yapılması önerilir. Radyoterapi sonrası en yaygın enfeksiyon, Candida albicans'ların neden olduğudur. Enfeksiyon tükürük akışındaki azalmanın bir sonucudur ve diş protezleri ve alkol-tütün kullanımının devamıyla şiddetlenir. Psödomembranöz formda kandidiyazis, yükseltilmiş, beyaz, peynirimsi plaklar halindedirler. Plaklar kazındığında kanamalı ve eritematöz bir taban ortaya çıkar. Atrofik veya eritematöz formda özellikle damakta kırmızılaşmış yamalı bölgeler bulunur. Hastalar sıklıkla yanma ve batma hissi olduğundan şikayetçidirler (217, 218).

2.8.2. Kronik Komplikasyonlar

1. Trismus

Trismus radyoterapinin yan etkisi olarak özellikle tümörün çiğneme kaslarını invaze ettiği durumlarda ve cerrahi müdahale gerektiren durumlarda ortaya çıkar. Ağız açıklığını azaltan nedenlerden biride, çiğneme kaslarındaki cerrahi mudahileden oluşan skar dokusudur. Trismus oluşumun sebeplerinden biride geç radyasyon etkisi olarak bu kaslarda fibrozise neden olmasıdır (219, 220). Hastaların yüzde yetmiş sekizi, büyük baş ve boyun cerrahisini takiben, normal sosyal uyum için etkileri olan ciddi çiğneme güçlükleri yaşar (221).

2. Kserostomi

Kserostomi, tükürük salgısının çok az veya hiç olmamasına bağlı, ağız kuruluşuna denilir. Bir lokal ya da bölgesel anestezi komplikasyonu da olabilir. Romatizmal artrit, Sjögren sendromu, Diyabet, böbret yetmezliği, HIV virüsü ile enfekte olma, depresyon ve hipertansiyon ilaçları kullanma, baş-boyun kanserleri tedavisi için radyasyon tedavisi gibi birçok sebepten meydana gelebilir (222).

Kserostominin ani başlangıcı, radyasyona maruz kalan hastalarda en yaygın görülen etkidir. Kserostominin şiddetli ve kronikliği uygulanan, doza radyasyon alanına ve tükütük bezlerinin radyasyon sahası içinde kalmasına bağlıdır. Bununla birlikte tükürük bezleri oldukça hassastırlar. Sonuç olarak tükürük, seröz komponentlerin kaybına bağlı olarak kalın, yapışkan ve visköz olur. İrreversibl yıkım ve hipofonksiyon 4000 cGy den daha fazla doz alımında gerçekleşir. Hastalara bilateral iyonize radyasyon uygulandığında tükürük bezlerinde, stimüle ve nonstimüle akıcılıkta %80'e varan oranda azalma görülür. Parotis ve submandibular bezin radyasyonu, %60'lık bir azalma yaratır. Benzer şekilde, mandibulanın alt kenarını da kapsayan radyasyonda etkilenen sublingual ve submandibular bezlerin tükürük üretimi %72 oranında azalır (216).

Tedavinin birinci haftasını takiben (1000 cGy) hastalarda erken değişiklikler rapor edilmiştir ve tükürük üretiminde %50 azalma kaydedilmiştir. 6 haftadan sonra (6000) % 75ten daha fazla bir azalma görülmüştür. Devam eden fibrozis sonucunda radyasyon tedavisinden 3 yıl sonra tükürük akışında %95 oranında azalma meydana

gelir. Çiğneme, konuşma ve yutkunma zorlukla yapılır. Sadece submandibular bezlerin radyasyona maruz kaldığı hastalarda fonksiyonel aktivitelerde daha az değişme rapor edilmiştir. Bütün bunlara ek olarak viskozite artar ve hacim azalır. Tükürük pH'ı 5.5'in altına düşmüştür. İmmünoglobulin seviyelerinde ve elektrolitlerde azalma vardır. Oral mikroflora daha kariyojenik patojen içeren bir yapıya doğru değişim gösterir. Hastalar yanma hissinden, rahat olmadıklarından, yemekleri yutmakta güçlük çektiklerinden şikayet ederler, baharatlı yiyeceklere tolerans azalır. Dişlerin soğuk ve sıcakta hassasiyeti artar. Kandidial lezyonlar yaygındır. Dil atrofiye olur ve fissürleşir. Enflamasyon ve artofi yaygındır. Mukoza gevrek bir hale gelir. Mekanik travmaların etkisiyle sıklıkla sekonder ülserasyonlar meydana gelir (223).

3. Osteoradyonekroz (ORN)

Osteoradyonekroz (ORN), radyasyon terapisinin en ciddi komplikasyonudur. Radyasyonun kemik yapıcı hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri, yumuşak doku fibrozisi ve kemik içi arterlerin tıkanması, hipoksik, hiposellüler ve hipovasküler kemik ve yumuşak dokunun oluşmasına neden olur. Bu da, dokuların onarım kapasitesini azaltır. Osteoradyonekrozun tanımı, lokal neoplastik hastalık yokluğunda üç ila altı aylık bir süre içinde iyileşmeyen, açığa çıkmış, cansızlaşmış, ışınlanmış kemik alanıdır (224).

ORN mandibulada maksillaya göre daha sık görülür. Daha yoğun kemik daha fazla radyasyon emer. ORN, insidansı, verilen total dozla orantılıdır ve 6000 cGy'den az olan hastalarda görülme sıklığı azdır. Hem eksternal ışın tedavisi hem ağız içi implant kullanımı ORN riskini arttırır. ORN, genellikle mukozanın diş çekimi, enfeksiyon, agresif periodontal tedavi veya mekanik irritasyonla (karşılığı olmayan dişler, uzamış dişler ve diş protezleri) altdaki kemiğin açığa çıkması gibi travmatize olamsı durumunda meydana gelir. Açığa çıkan geniş alanlar, düzensiz kemik irritasyonuna neden olur ve komşu yumuşak dokuda daha fazla yıkım meydana gelir. Hastalar dayanılmaz ağrı, trismus, kemik segmentlerinin atılması ve ekstraoral ve intraoral fistül oluşumuyla süpürasyona maruz kalırlar. Hem, yutkunma ve konuşma güçlüğü görülür. Olayın ilerlemesiyle patolojik kırıklar meydana gelebilir (225).

ORN'u geliştiren risk faktörleri alkol, tütün gibi devam eden mukozal iritanlar, zayıf ağız hijyeni, fiziksel ve besinsel durumlardır. Radyasyon tedavisinden sonra yapılan diş çekimi ORN oluşmasındaki en büyük risk faktördür ve tedavi öncesi yok edilmesi gereken kritik durumdur. Büyük çürüklü dişler, periodontal hastalıklı dişler terapiye başlamadan en az 14 gün önce çekilmelidir. Tam iyi bir iyileşmeden emin olabilmek için iyi bir primer kapama gereklidir ve kemiğin açığa çıkması önlenmelidir. Ayrıca bu süre içinde tüm restoratif önlemlerin alınması en iyisidir (226-229).

4. Radyasyon Çürükleri

Baş boyun kanseri hastalarında yıllardır en sık izlenen komplikasyon çürük gelişimidir. Radyasyon doğrudan dişte çürük gelişimine yol açmamaktadır. Kserostomi gelişmesi sonucunda tükürük pH'sının düşmesi, tamponlama kapasitesinin azalması, tükürüğün mekanik olarak atık temizliğindeki yetersizliği, koruyucu immünoproteinlerde kayıp ve oral mikrofloranın daha kariyojenik türlere dönüşmesi çürük oluşumunun hızlanmasıyla sonuçlanır (230).

Radyoterapinin bitimini takiben üç ay içinde "radyasyon çürükleri" ortaya çıkar ve dişlerin lingual yüzeyi, insizal kenarlar ve tüberkül uçları gibi atipik bölgelerde gelişim gösterir. Klinik olarak üç farklı patern tanımlanmıştır.(231).

Tip 1 paterni en sık görülen alt tip olup dişlerin servikal yönünde etkilenmeyle kendini gösterir. Bu patern mine-sement birleşimi boyunca uzanır. Çevresel yaralanma meydana gelir ve sıklıkla taç amputasyonu ortaya çıkar (232).

Tip 2 paterni tüm diş yüzeylerinde demineralizasyon alanları gelişimiyle karakterizedir. Yaygın erozyonların, aşınmış oklüzal ve insizal yüzeylerin izlenmesi sık görülür.

En az görülen tip 3 paterninde, dentinde renk değişiklikleri izlenir. Taç koyu kahverengi/siyah bir renk alarak bu bölgede oklüzal ve insizal aşınma görülebilir. Aynı bireyde birden fazla patern ortaya çıkabilir. Dahası, radyoterapi alanının dışında bulunan dişler dahi bu patolojiler açısından risk altındadır(233-235).

Günümüze kadar yayınlanan çalışmalar radyasyonun dişler üzerindeki etkisiyle alakalı çelişkili veriler sunmuş ve doğrudan radyasyon hasarının kesin doğası hala aydınlatılamamıştır (236).

Radyasyona uğrayan dişlerde görülen demineralizasyon, histolojik olarak prizmatik yapının tamamen kaybı sebebiyle ilişkilendirilir. Radyoterapi sonrası minenin asit saldırısına karşı direncinde azalma meydana gelir. Bununla birlikte bazı çalışmalar bu durumun aksine, radyasyona maruz kalmış ve kalmamış mine dokuları arasında yapı veya bileşim açısından herhangi bir fark bulunmamaktadır (234).

Fränzel ve ark.(237) yürüttükleri çalışmada radyasyonun minenin mekanik özelliklerini büyük ölçüde azalttığına kanıtlamıştır. Radyasyona uğramamış dişlerde demineralizasyon gelişiminin mekanik özellikler üzerindeki etkisi, radyasyonun diş üzerinde oluşturduğu etkiyle benzerdir. Demineralizasyonun etkisi ışınlanmış ve ışınlanmamış dişlerde benzerlik gösterir (230). Farklı bir çalışma, radyasyona uğrayan dişlerde in vitro demineralizasyon veya in situ remineralizasyonun etkilenmediği gösterilmiştir (238).

Dentin radyasyon çürükleri, mine çürüklerine benzer şekilde, sıklıkla apatit erimesi yoluyla başlar. Dentinin organik bileşenlerinde meydana gelen değişiklikler, dentin-mine birleşiminde (DEJ) instabiliteyi artırır ve dentinin mineyi destekleme kapasitesinde azalmaya yol açar. Çiğneme kuvvetlerine ikincil olarak diş bozulması, DEJ'de boşluk oluşumuyla sonuçlanarak bakteri kolonizasyonunun artmasına sebep olabilir (239).

Mineral dokularda bakteriyel asit saldırısının gerçekleşmesi sonrası, dentin organik bileşenlerinde enzimatik bozunma ortaya çıkar. Ayrıca, dentinde bulunan hidrojen serbest radikalleri ve hidrojen peroksit, dentindeki organik bileşenleri denatüre ederek dentinin mikro sertliğinde değişime neden olur (240). Tükürük matrisi metaloproteinazların aktifleşmesi, dentin radyasyon çürüklerinin gelişiminde patogenezin önemli bir parçası olabilir (239).

Al-Nawas ve ark. (241) radyasyonun dentin üzerindeki etkisini incelemek amacıyla ultrason iletim hızını kullanmıştır. Araştırmada radyoterapi koşullarında ışınlamanın dentinin mekanik özellikleri üzerinde sınırlı bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Mekanik özellikler sadece yüksek deneysel dozların tatbik edilmesi

sonrası izlenmiştir. Bu sebeple, mineralize diş sert dokusu üzerinde ek faktörler olmadan doğrudan radyasyon hasarının önemli bir etkisinin olmadığı düşünülebilir. Bununla birlikte, dentin organik bileşenleri, kollajen matrisi ve odontoblastik süreçler radyasyon hasarına uğrayabilir. Ayrıca ışınlanmış dentin kollajen peptit zincirlerindeki hasar sebebiyle lastiksi bir doku kazanabilir. Tüm bu bağlamda literatürde, radyasyon çürüğünün patogenezinde radyoterapi kaynaklı mine değişikliklerinin dentin değişikliklerinden daha önemli olduğu gösterilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmanın deneysel kısımları Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi AR-GE Laboratuvarı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Diş Hekimliği Lazer Uygulamaları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde, deneyler için gerekli solüsyonların hazırlanması Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde, Tarama Elektron Mikroskopu ve EDS bulguları ise Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Araştırma Merkezi'nde yapıldı.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.06.2020 tarih 2020/12/42 sayılı etik kurul onayı alındı (Ek-1. Etik Kurul Onayı).

Çalışmanın Deney Akışı

- Çalışmada kullanılacak dişlerin toplanması ve hazırlanması,
- Çalışmada kullanılacak dişlerden mine örneklerinin elde edilmesi,
- Örneklerin radyoterapi öncesi başlangıç (T0) mikrosertlik ve EDS analizlerinin yapılması,
- Kontrol grubu dışındaki örneklere lazerin ve remineralize edici ajanların ayrı ayrı veya kombine uygulanması,
- Örneklerin radyoterapi işlemi tamamlandıktan sonra (T1) mikrosertlik, EDS analizlerinin yapılması,
- pH siklusuna tabi tutulduktan sonra (T2) mikrosertlik, EDS analizlerinin tekrarlanması,
- SEM değerlendirmesi,
- İstatistiksel analiz.

3.1. Dişlerin Toplanması

Çalışmada 81 adet çekilmiş insan daimî büyük azı dişi kullanıldı (Şekil 3.1.).

Çalışmada kullanılan dişlerin belirlenmesinde dikkat edilen kriterler:

1. Periodontal veya ortodontik nedenlerle çekilmiş olması.

2. Kron ya da kök yüzeyinde çürük olmaması.
3. Çatlak ve herhangi bir gelişimsel bir defekt bulunmaması.
4. Meziyodistal ve bukkolingual boyutlarının birbirine benzer olması.
5. Lokal veya generalize renklenmenin olmaması.
6. Restorasyon ve/veya kanal tedavisi bulunmaması.



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan dişler

Dişler, dezenfeksiyon amacıyla %0,5'lik Kloramin-T içeren solüsyonda 10 gün boyunca bekletildikten sonra yüzeylerindeki yumuşak doku ve artıklar bir kretuvar yardımıyla uzaklaştırıldı. Dişlerin kökleri elmas frez yardımıyla mine-sement bileşiminin altından kesilerek kronlardan ayrıldı. Köklerinden ayrılan dişlerin kron kısımları deney aşamasına kadar distile su içerisinde saklandı.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmada kullanılacak olan 81 dişten rastgele seçilen 60 diş elmas separe yardımı ile su soğutması altında kesilerek bukkal ve lingual/palatinal olmak üzere iki parçaya ayrıldı. Toplamda 120 adet diş örneği elde edildi. Dişler dikdörtgen şeklinde hazırlanmış silikon kalıplar yardımıyla otopolimerizan akrilik rezin (Paladent RR, Hereaus, Hanau, Almanya) içerisine bukkal ve lingual/palatinal yüzeyleri dışarıda

kalacak şekilde gömüldü. Mine yüzeylerinin yer düzlemine paralel olması için akrilik rezinin kenarları bir alçı kesme motoru kullanılarak düzeltildi. Mine yüzeylerine 250 rpm hıza sahip polisaj cihazı (Presi Mecapol P230, 38320 Brié et Angonnes, Grenoble, Fransa) kullanılarak 600, 1000, 1200 ve 2000 gridlik silikon karbit kağıtlarla su soğutması altında polisaj yapıldı ve düz mine yüzeyleri elde edildi. Polisaj yapılan yüzeylerde 3x3 mm'lik alanlar işaretlendi ve dışında kalan yüzeyler çift kat tırnak cilası ile kaplanarak 9 mm² lik mine yüzeyleri mikrosertlik ölçümlerinde kullanılmak üzere hazırlandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. a Polisaj cihazı (Presi Mecapol P230, 38320 Brié et Angonnes, Grenoble, Fransa) b. Mine yüzeylerine 250 rpm hıza sahip polisaj uygulaması c. Akrile gömülü mine yüzeyinde 3x3 mm'lik alan işaretlenmesi d. Oje ile kaplanmış örnek

Geri kalan 21 dişten rastgele seçilen 15 diş elmas separe yardımı ile su soğutması altında mezio-distal yönde kesildi ve 30 adet mine örneği elde edildi (Şekil 3.3) ve EDS analizi için ayrıldı (n=5).



Şekil 3.3. EDS analizi için hazırlanan örneğin görünümü

Kalan 6 diş SEM görüntülemeleri için kullanıldı.

3.3. Çalışma Grupları

Grup I (K): Radyoterapi dışında bir işlemin uygulanmadığı kontrol grubu.

Grup II (F): Radyoterapi öncesi Florürlü vernik uygulanan grup (Cervitec F, Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein).

Grup III (CPP-ACP): Radyoterapi sırasında Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanı uygulanan grup (Tooth Mousse, GC, Tokyo, Japonya).

Grup IV (L): Radyoterapi öncesi Er, Cr: YSGG (Waterlase MD, Biolase Technology, Inc, St. Clamente, CA, ABD) lazer uygulanan grup.

Grup V (L+F): Radyoterapi öncesi Er, Cr: YSGG lazer sonrasında florürlü vernik uygulanan grup.

Grup VI (L+CPP-ACP): Radyoterapi öncesi Er, Cr: YSGG lazer sonrasında CPP-ACP içerikli remineralizasyon ajanı uygulanan grup.

3.4. Çalışmada Kullanılan Materyaller ve Cihazlar

Çalışmada kullanılan remineralizasyon ajanları Tablo 3.1.'de yer almaktadır.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan remineralizasyon ajanları

Ürün adı (Üretim no)	İçerik	Üretici firma	Uygulama yöntemi
Cervitec F (Florürlü vernik) (602273AL)	Alkol/su (ağırlıkça %80-90), vinilasetat /krotonat kopolimeri, setilpiridinyum klorür (%0,5), klorheksidin diasetat (%0,3), amonyum florür (florür içeriği: 1400 ppm), tatlandırıcı, sakkarin.	Ivoclar Vivadent, Schaan, Liechtenstein	<ul style="list-style-type: none"> • Vernik fırçası ile 4 dakika bir kez uygulama • Hava/su spreyi ile kurutma
Tooth Mousse (Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat içerikli krem) (151003S)	% 10 Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat, su, gliserol, sorbitol, silikondioksit, sodyum karboksil metil selüloz- sodyum, titanyumdioksit, ksilitol, fosforik asit, propil hidroksibenzoat, fosforikasit, çinkooksit, sodyum sakarin, etil hidroksibenzoat, magnezyum oksit, bütül hidroksi benzoate.	GC Corp., Tokyo, Japonya	<ul style="list-style-type: none"> • Her gün mikro fırça ile 4 dakika uygulama

Çalışmada kullanılan Er, Cr: YSGG lazer cihazı ve uygulama parametreleri Tablo 3.2’de gösterilmektedir.

Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan Er, Cr: YSGG lazer cihazı ve uygulama parametreleri

Cihaz adı	Üretici firma	Uygulama parametreleri
Cihaz: Waterlase MD Başlık tipi: Gold Hand Piece Kullanılan uç: MZ-5	WaterLase, St. Clamente, ABD	<ul style="list-style-type: none"> • non-kontakt mod • 0,25 W • 20 Hz • 140 µs • %10 hava • %0 su • 30 sn (15 sn yatay, 15 sn dikey yönde)

Çalışmanın radyoterapi uygulamaları radyoterapi teknikeri tarafından bir radyasyon onkoloğu denetiminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda bulunan lineer hızlandırıcı cihazı (Elekta Versa HD, Stokholm, İsveç) kullanılarak yapıldı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Çalışmada kullanılan lineer hızlandırıcı cihaz

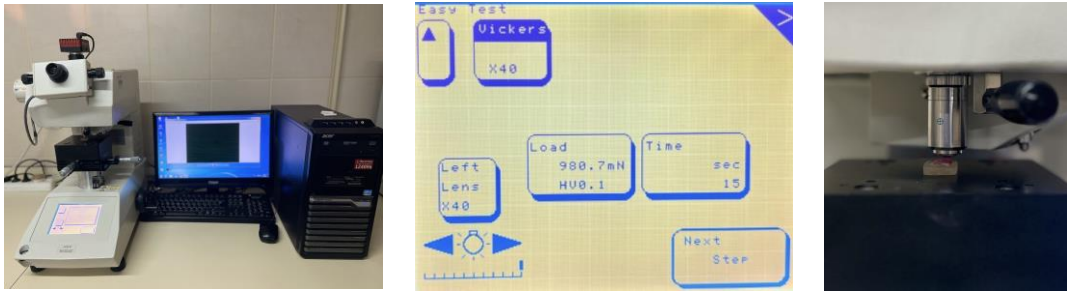
Örneklere uygulanacak olan radyoterapi dozu, baş boyun radyoterapisi için gerekli olan doz dikkate alınarak 70 Gy olarak belirlendi. Günlük 2 Gy' lik doz haftada 5 gün 7 hafta süreyle uygulandı (35 fraksiyone doz). Lineer hızlandırıcıda her dişin yüzeyine doğrudan sıfır derece gantri açısıyla 6 MV X-ışını verildi. 6 MV lik X-ışınının maksimum doz noktası dokuda 1,5 cm derinlikte oluşmaktadır. Bu nedenle dişler yüzeyden 1,5 cm derinlikte olacak şekilde yerleştirildi. Her ışınlamada kaynak ile örnekler arası mesafe 100 cm olarak ayarlandı ve 20×20 alan oluşturuldu. Tüm örnekler dozu aynı anda aldı ve olası iyon değişimini en aza indirmek için örnekler distile suda tutularak örneklerin nemli ortamda kalması sağlandı.

Çalışmada ağız ortamında gün boyu meydana gelen pH değişikliklerini taklit etmek amacıyla örneklere demineralizasyon ve remineralizasyon süreçlerinden oluşan pH siklus modeli uygulandı (34). Bu modelde demineralizasyon solüsyonu, 2 mM kalsiyum klorit, 2,2 mM sodyum dihidrojen fosfat ve 0,05M asetik asit ile hazırlandı ve 1 M potasyum hidroksit kullanılarak demineralizasyon solüsyonun pH'sı 4,5 olarak ayarlandı. Remineralizasyon solüsyonu ise 1,5 mM kalsiyum klorit, 0,9 mM sodyum dihidrojen fosfat ve 0,15 M potasyum klorür ile hazırlandı. Remineralizasyon solüsyonunun pH'sı 7 olarak ayarlandı. Bu yöntemde örnekler 6 saat demineralizasyon solüsyonunda, 18 saat ise remineralizasyon solüsyonu içinde bekletildi. Döngü sırasında solüsyonlar değiştirilirken örnekler serum fizyolojikle yıkandı. Beş günlük

demineralizasyon-reminalizasyon döngüsünün ardından, örnekler iki gün boyunca remineralizasyon solüsyonunda bekletilerek pH siklusu tamamlandı. Siklus boyunca her kullanımda solüsyonlar yenilendi.

3.5. Mikrosertlik Testi

Mikrosertlik ölçümleri test yükü 98,07 mN ile 19,914 N aralığında olan, uygulama süresi 5 ile 999 sn aralığında ayarlanabilen, x10 ve x40 büyütmeye sahip iki adet merceği bulunan mikrosertlik test cihazı (Shimadzu HMV-2, Tokyo, Japonya) ile yapıldı. Ölçümler piramit şekilli Vickers ucu ile yapıldı. Örnekler cihazın ölçüm masasında, yere paralel şekilde yerleştirildi ve örnekler 980.7 mN kuvvet 15 sn uygulandı (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. Mikrosertlik cihazının, ölçüm parametrelerinin ve sertlik ölçümünün görünümü.

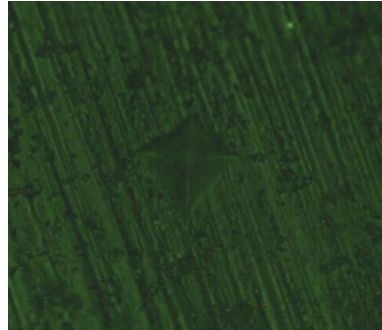
Mikrosertlik ölçümleri için hazırlanan 120 adet mine örneği rastgele 6 gruba ayrıldı (n=20) (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Mikrosertlik ölçümleri için hazırlanan mine örneklerinin gruplara ayrılması.

Mine örneklerinin mikrosertlikleri başlangıçta (T0), kontrol grubunda radyoterapi sonrası, diğer gruplarda remineralizasyon işlemlerini takiben radyoterapi sonrası (T1) ve tüm gruplarda pH siklusu sonrası (T2) ölçüldü. Elmas uç ile örnek yüzeylerinde birbirinden en az 100 µ uzaklıkta üç ayrı noktada penetrasyon girintisi oluşturuldu. Oluşturulan girintilerin vertikal ve horizontal eksenleri x40 büyütmede değerlendirildi (Şekil 3.7). Üç ölçümün ortalaması alınarak ortalama mikrosertlik değeri belirlendi. Vickers sertlik değeri (Vickers hardness number-VHN) uygulanan yükün (F), oluşan izin alanına bölünmesiyle aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{VHN (kgf/mm}^2\text{)} = (1,8544 \times f) / d^2$$



Şekil 3.7. Vickers mikrosertlik ölçümü sırasında örnek yüzeyinde oluşturulan girintilerin x40 büyütmedeki vertikal ve horizontal eksen görüntüleri.

3.6. Örneklerin EDS Analizi

EDS analizleri için hazırlanan 30 adet mine örneği rastgele 6 gruba ayrıldı (n=5). Her grupta yer alan mine örnekleri, başlangıçta (T0), kontrol grubunda radyoterapi sonrası, diğer gruplarda remineralizasyon işlemlerini takiben radyoterapi sonrası (T1) ve tüm gruplarda pH siklusu sonrası (T2) değerlendirmelerinin yapılabilmesi için üç kesite ayrıldı.

Çalışmada element analizleri, örnekler vakum altında altınla kaplandıktan sonra FE-SEM cihazı (HITACHI SU5000 FE-SEM, Japonya) ile 80 mm² detektör alanına sahip EDS detektörü (Oxford X-MaxN) kullanılarak yapıldı. Analiz için yüksek vakum (~10⁻³) altında bulunan örneklerin yüzeyine gönderilen elektron demetlerinden yansıyan verilerin cihazda bulunan dedektör yardımıyla toplanması sonucu elde edilen elementer kompozisyon, grafik ve tablo olarak elde edildi. X ışını detektör sistemi, 15.0 kV' da çalışan bir elektron mikroskobuna bağlandı. Ölçümler 3

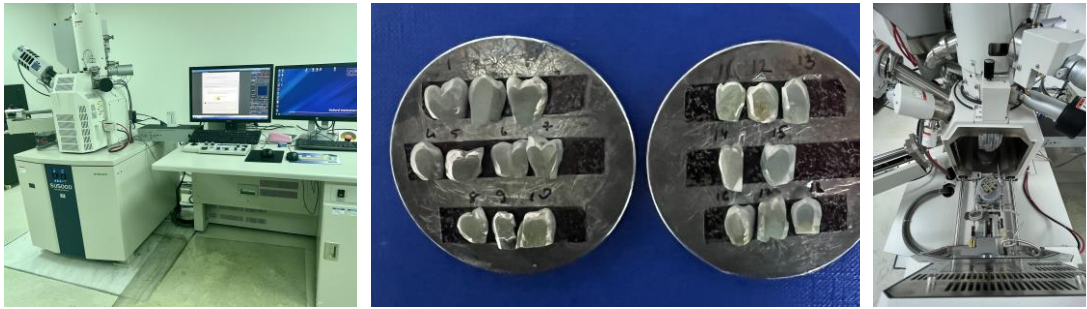
noktanın ortalaması alınarak hesaplandı. Nokta başına 15.0 kV enerji ile 10 μ s ölçüm yapıldı. Cihazdan C, O₂, Ca, P, Cl ve pik değerini aşan elementlerin (Mg ve F) ölçüm verileri ağırlıkça yüzde olarak elde edildi.



Şekil 3.8. Örneklerin EDS analizinin görünümü

3.8. Tarama Elektron Mikroskobu (SEM) Analizi

SEM analizlerinde her grup için ayrılan birer diş, başlangıçta (T0), kontrol grubunda radyoterapi sonrası, diğer gruplarda remineralizasyon işlemlerini takiben radyoterapi sonrası (T1) ve tüm gruplarda pH siklusu sonrası (T2) değerlendirmelerinin yapılabilmesi için üç kesite ayrıldı. Örnekler vakum altında altınla kaplandıktan sonra FE-SEM cihazı (HITACHI SU5000 FE-SEM, Japonya) ile x1000 ve x5000 büyütmelemlerde incelendi ve görüntüleri alındı.



Şekil 3.8. SEM cihazı ve SEM örneklerinin görünümü

3.9. Kontrol ve Deney Gruplarının İşlem Basamakları

Grup I (K): Radyoterapi dışında bir işlemin uygulanmadığı kontrol grubudur. Başlangıç (T0) ölçümlerinden sonra örnekler 7 hafta boyunca radyasyon tedavisine

tabi tutuldu. Radyoterapi sonrası örneklere hiçbir tedavi uygulanmadan ölçümler tekrarlandı (T1). Örnekler pH siklusuna (deminerlizasyon-remineralizasyon) tabi tutulduktan sonra ölçümler yeniden yapıldı (T2).

Grup II (F): Florürlü vernik (Cervitec F) uygulanan gruptur. Örneklerin başlangıç ölçümleri (T0) sonrasında florürlü vernik (Cervitec F) diş yüzeylerine üretici firmanın önerileri doğrultusunda vernik fırçası yardımıyla dört dakika boyunca uygulandı. Örneklerin yüzeyleri rulo pamukla silindikten sonra distile suda bekletildi. Sonrasında örneklere radyasyon tedavisi daha önce bahsedildiği şekilde 7 hafta boyunca uygulandı. Radyoterapi sonrası (T1) ölçümleri tekrarlanan örnekler, pH siklusuna tabi tutuldu akabinde (T2) yeniden ölçümleri yapıldı (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Florürlü vernik (Cervitec F) uygulanan grubun görünümü

Grup III (CPP-ACP): Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanı (Tooth Mousse) uygulanan gruptur. Başlangıç ölçümleri sonrasında (T0), mine yüzeylerine mikro fırçayla CPP-ACP (Tooth Mousse) üretici firmanın önerileri doğrultusunda dört dakika boyunca uygulandı, sonrasında yüzeyden rulo pamuklar ile uzaklaştırıldı. Bu işlem 7 hafta boyunca her radyoterapi uygulaması öncesinde yeniden yapıldı. Radyasyon tedavisi sonrasında (T1) ve örnekler pH siklusuna tabi tutulduktan sonra (T2) ölçümler tekrarlandı (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanı (Tooth Mousse) uygulanan grubun görünümü

Grup IV (L): Er, Cr: YSGG (Waterlase MD) lazer uygulanan gruptur. Başlangıç ölçümleri (T0) sonrasında, Er; Cr: YSGG lazer non-kontakt modda MZ-5 safir uç kullanarak mine yüzeylerine 1-2 mm mesafeden süpürür hareketle, 0,25 W güç 20 Hz' de, %10 hava ve %0 su ile 30 sn uygulandı. Distile suda bekletilen örneklere radyasyon tedavisi Grup I' deki protokolle uygulandı. Radyoterapi sonrası (T1) ölçümleri tekrarlanan örnekler, pH siklusuna tabi tutuldu akabinde yeniden ölçümleri yapıldı (T2) (Şekil 3.11).

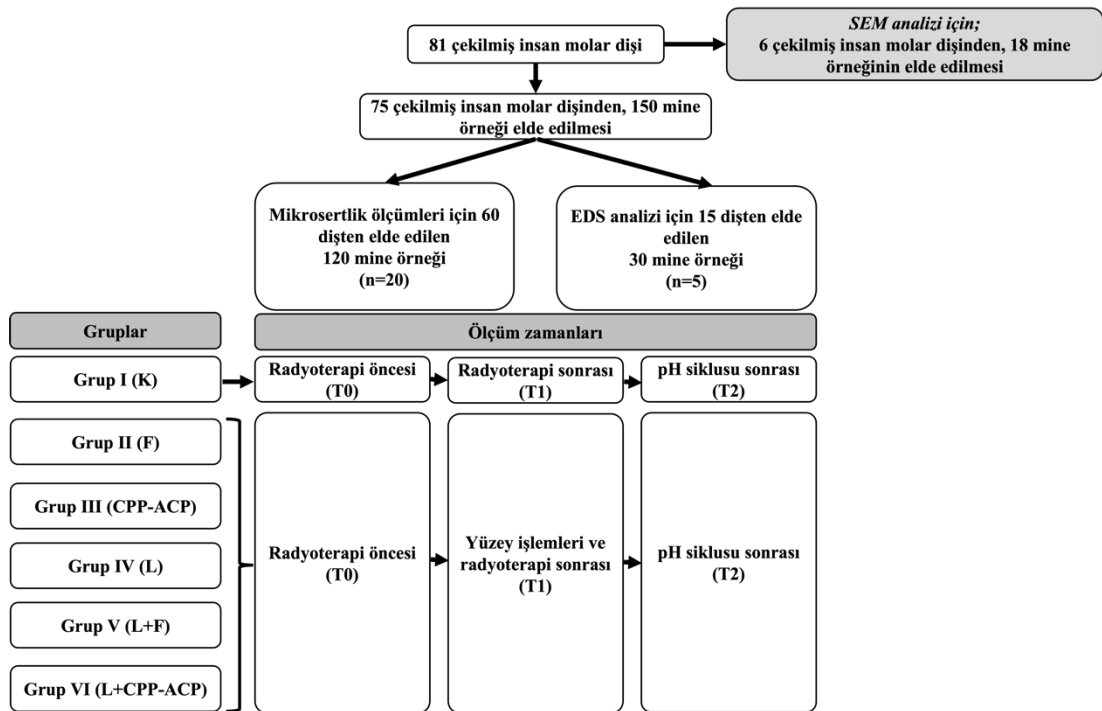


Şekil 3.11. Örneklere Er, Cr: YSGG (Waterlase MD) lazer uygulaması

Grup V (L+F): Er, Cr: YSGG lazer sonrasında florürlü vernik uygulanan gruptur. Başlangıç ölçümleri (T0) sonrasında örnek yüzeylerine lazer, Grup IV' teki parametrelerde uygulandı. Lazer uygulanan yüzeyler florür vernik (Cervitec F) ile Grup II'de belirtilen şekilde muamele edildikten sonra distile suda bekletildi.

Örneklere radyoterapi uygulandıktan sonra (T1) ve pH siklusu takiben (T2) ölçümler tekrarlandı.

Grup VI (L + CPP-ACP): Er, Cr: YSGG lazer sonrasında CPP-ACP içerikli remineralizasyon ajan uygulanan gruptur. Başlangıç ölçümleri (T0) sonrasında örnek yüzeylerine lazer, Grup IV' te belirtilen parametrelerde uygulandı. Lazer uygulanan yüzeylere daha sonra Grup III' te belirtildiği şekilde CPP-ACP uygulaması 7 hafta boyunca her radyoterapi öncesinde tekrarlandı. Radyoterapi sonrasında (T1) ve pH siklusu sonrasında (T2) örneklerin ölçümleri yeniden yapıldı.



Şekil 3.12. Deney grupları

3.10. İstatistiksel Değerlendirme

Kontrol grubu ve beş farklı deney grubunun (Florürlü vernik, CPP-ACP, Lazer, Lazer + Florürlü vernik, Lazer + CPP-ACP) diş mikrosertliği ve mineral içeriği (element analizi) başlangıçta (T0), radyoterapi sonrası (T1) ve pH siklusu sonrası (T2) değerlendirildi.

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilks testi kullanılarak incelendi. Çalışmada yer alan tüm ölçümler için ortalama \pm standart sapma hesaplandı. Mikrosertlik değerleri ve mineraller içerikleri normal dağılım

gösterdi ($p < 0,05$). Varyansların homojenliği varsayımı Levene testi ile, küresellik varsayımı ise Mauchly'nin küresellik testi ile incelendi. Küresellik varsayımı sağlanmayan durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi yapıldı.

Grupların mikrosertlik ve mineral içerik verileri her ölçüm zamanında iki yönlü karma ANOVA (two-way mixed ANOVA) ile araştırıldı. Aralarında fark bulunan gruplar ya da zamanlar için Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi yapıldı.

Her grubun kendi içerisindeki sertlik ve mineral içerik değerlerinin farklı zamanlardaki değişimleri tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Aralarında fark bulunan grupların ikili karşılaştırmaları Bonferroni testi ile yapıldı.

Veriler SPSS (The Statistical Package for The Social Sciences) 23 programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Mikrosertlik Bulguları

Çalışmada gruplarının başlangıç (T0), işlem ve radyoterapi sonrası (T1) ve pH siklusu sonrası (T2) elde edilen mikrosertlik değerleri Tablo 4.1 ve Şekil 4.1’de yer almaktadır.

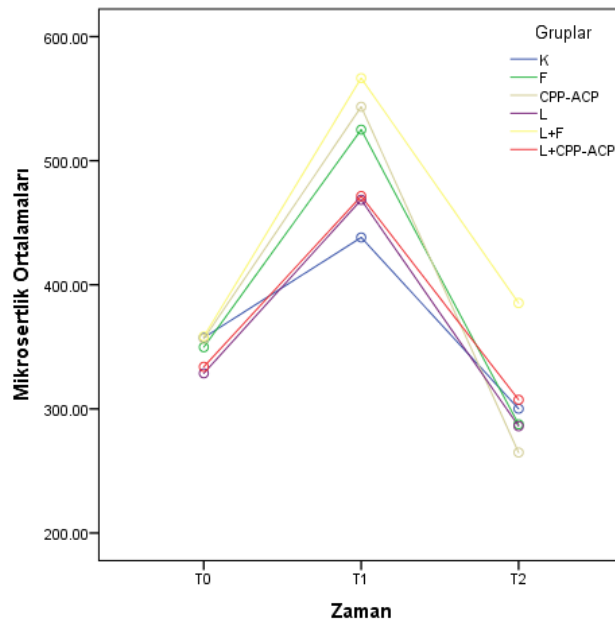
Tablo 4.1. Mikrosertlik değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

Gruplar	T0	T1	T2	p^+
K	357,46 ^{aA} \pm 19,55	438,18 ^{bA} \pm 44,64	300,13 ^{cA} \pm 86,09	<0,001*
F	349,77 ^{aA} \pm 45,81	525,00 ^{bB} \pm 49,03	287,58 ^{cA} \pm 80,87	<0,001*
CPP-ACP	356,56 ^{aA} \pm 39,15	543,42 ^{bB} \pm 57,38	264,93 ^{cA} \pm 58,60	<0,001*
L	328,69 ^{aA} \pm 37,34	468,49 ^{bA} \pm 32,84	286,11 ^{cA} \pm 104,66	<0,001*
L + F	358,37 ^{aA} \pm 42,18	566,56 ^{bB} \pm 54,98	385,29 ^{aB} \pm 89,03	<0,001*
L + CPP-ACP	333,88 ^{aA} \pm 48,86	471,48 ^{bA} \pm 49,50	307,36 ^{aA} \pm 81,58	<0,001*
p^{++}	>0,05	<0,001*	0,001*	

İki yönlü karma ANOVA +: zamanların karşılaştırılması, ++: grupların karşılaştırılması.

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütundaki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir.

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark.



Şekil 4.1. Tüm grupların T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarındaki ortalama mikrosertlik değerleri grafiği.

İki yönlü karma ANOVA testi sonuçlarına göre T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarında grupların ortalama mikrosertlik değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($F=347,994$; $p<0,001$).

Tüm grupların mikrosertlik değerleri başlangıç (T0) ölçümünde istatistiksel olarak farklılık göstermezken ($p=0,100$), T1 ve T2 ölçüm zamanlarında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$; $p=0,001$) (Tablo 4.1).

T1 ölçüm zamanında en yüksek ortalama mikrosertlik değeri L+F grubunda ölçüldü ($566,56\pm 54,98$). Bu değer K, L ve L+CPP-ACP gruplarından istatistiksel olarak farklı olduğu bulundu ($p<0,001$). Bununla beraber L+F grubunun aynı ölçüm zamanındaki ortalama mikrosertlik değerinin F ve CPP-ACP gruplarıyla benzer olduğu görüldü ($p>0,001$).

T2 ölçüm zamanında en yüksek ortalama mikrosertlik değeri L+F grubunda ($385,29 \pm 89,03$) görüldü. Bu değer, tüm gruplardan daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Çalışma gruplarının ortalama mikrosertlik değerleri farklı ölçüm zamanlarında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Tüm grupların T1 ölçüm zamanlarındaki ortalama mikrosertlik değerleri, T0 ölçüm zamanındaki değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). T2 ortalama mikrosertlik değerlerinin ise, T1 değerlerinden istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). pH siklusu, tüm grupların mikrosertlik değerlerinde azalmaya neden oldu.

T2 ölçüm zamanında K, F ve CPP-ACP ve L gruplarının ortalama mikrosertlik değerleri T0 zamanındaki mikrosertlik değerlerinden istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$).

L+F ve L+CPP-ACP gruplarında ise T2 mikrosertlik değerleri ile T0 mikrosertlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanılmadı ($p>0,001$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Mine mikrosertliklerinin ölçüm zamanlarına göre ikili karşılaştırma sonuçları

Grup	Ölçüm Zamanları	Ortalama Fark	St. Hata	p^+
K	T0-T1	-80,723	14,684	0,001*
	T0-T2	57,333	21,586	0,028*
	T1-T2	138,056	20,7562	<0,001*
F	T0-T1	-175,233	14,684	<0,001*
	T0-T2	62,184	21,586	0,015*
	T1-T2	237,417	20,756	<0,001*
CPP-ACP	T0-T1	-186,868	14,684	<0,001*
	T0-T2	91,622	21,586	<0,001*
	T1-T2	278,490	20,756	<0,001*
L	T0-T1	-139,796	14,684	<0,001*
	T0-T2	42,578	21,586	<0,001*
	T1-T2	182,374	20,756	<0,001*
L+F	T0-T1	-208,190	14,684	<0,001*
	T0-T2	-26,925	21,586	0,645
	T1-T2	181,265	20,756	<0,001*
L+CPP-ACP	T0-T1	-137,603	14,684	<0,001*
	T0-T2	26,519	21,586	1,000
	T1-T2	164,122	20,756	<0,001*

+: Bonferroni düzeltmesi sonucu. *: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark.

4.2. EDS Bulguları

4.2.1. Kalsiyum

Çalışmadaki grupların başlangıç (T0), işlem ve radyoterapi sonrası (T1) ve pH siklusu sonrası (T2) kalsiyum içeriğine ait ağırlık (W) yüzdelerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri Tablo 4.3. ve Şekil 4.2. de verilmiştir.

Tablo 4.3. Kalsiyum değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

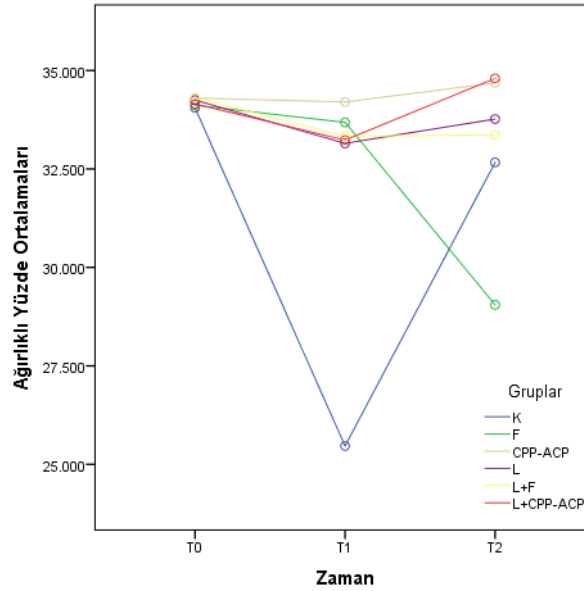
%	Gruplar	T0	T1	T2	p^+
		Ort \pm SS	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
Ağırlık	K	34,050 \pm 0,105 ^{aA}	25,467 \pm 0,103 ^{bA}	32,667 \pm 0,103 ^{cA}	<0,00*
	F	34,117 \pm 0,075 ^{aA}	33,683 \pm 0,172 ^{aB}	29,050 \pm 0,164 ^{bB}	<0,00*
	CPP-ACP	34,300 \pm 0,329 ^{aA}	34,200 \pm 0,141 ^{aB}	34,683 \pm 0,194 ^{aC}	>0,001
	L	34,250 \pm 0,187 ^{aA}	33,150 \pm 0,266 ^{aB}	33,767 \pm 0,103 ^{aC}	>0,001
	L+F	34,317 \pm 0,075 ^{aA}	33,333 \pm 0,186 ^{aB}	33,367 \pm 0,103 ^{aC}	>0,001
	L+CPP-ACP	34,150 \pm 0,197 ^{aA}	33,233 \pm 0,103 ^{aB}	34,800 \pm 0,126 ^{aC}	>0,001
	p^{++}	0,101	<0,001*	<0,001*	

İki yönlü karma ANOVA +: zamanların karşılaştırılması, ++: grupların karşılaştırılması.

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütundaki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir.

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark.

Ağırlık yüzde bakımından; iki yönlü karma ANOVA sonucunda ölçüm zamanları (T0, T1 ve T2) arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($F=1611,370$; $p<0,001$). Gruplar arasındaki fark ($F=947,509$; $p<0,001$) ve zaman ve grup etkileşimi de istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=1271,587$; $p<0,001$).



Şekil 4.2. Tüm grupların T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarındaki kalsiyum değerleri.

Zamanların Karşılaştırması

Tüm gruplarda, ölçüm zamanları (T0, T1 ve T2) arasında kalsiyum açısından anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,001$).

Kontrol (K) grubunda, radyoterapi sonrası (T1) ölçüm zamanındaki kalsiyum ağırlık yüzdesi başlangıç değerinden (T0) daha düşük bulundu ($p<0,001$). pH siklus sonrası (T2) değerleri, (T1) ve (T2) değerlerinden istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0,001$). (T1) ve (T2) karşılaştırıldığında, pH siklusu sonrası değerlerde (T2) bir artış görüldü ve aradaki fark anlamlı bulundu. Ancak bu değer (T2), başlangıç değerinden (T0) istatistiksel olarak daha düşük bir değer gösterdi ($p<0,001$).

CPP-ACP, L, L+F, L+CPP-ACP gruplarında kalsiyum ağırlık değerleri ölçüm zamanlarına göre anlamlı bir fark göstermedi (T0 T1 T2). Bu grupların başlangıç kalsiyum değerleri işlem ve pH siklusundan etkilenmedi. F grubunda ise (T0) ile (T1)

arasında herhangi bir fark yok iken, pH siklusu sonunda (T2) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,001$).

Grupların Karşılaştırması

Başlangıçta (T0) gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p=0,101$; Tablo 4.3.), T1 ve T2 zamanlarında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$; $p<0,001$; Tablo 4.3.).

T1 ölçüm zamanında en düşük kalsiyum ağırlık yüzdesi kontrol (K) grubunda bulundu ($p<0,001$). En yüksek kalsiyum ağırlık yüzdesi ise CPP-ACP'de görülmekle birlikte, diğer gruplarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0,001$).

T2 ölçüm zamanında en düşük ağırlık yüzdesi ise F grubunda görüldü ve diğer tüm gruplarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Kontrol grubunun kalsiyum değeri ile çalışma gruplarının değerleri arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,001$). En yüksek kalsiyum ağırlık yüzdesi CPP-ACP grubunda görülmekle birlikte diğer çalışma gruplarıyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanılmadı ($p<0,001$).

4.2.2. Fosfor

Grupların başlangıç (T0), işlem ve radyoterapi sonrası (T1) ve pH siklusu sonrası (T2) fosfor içeriğine ait ağırlık (W) yüzdelerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri Tablo 4.4 ve Şekil 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Fosfat mineralinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

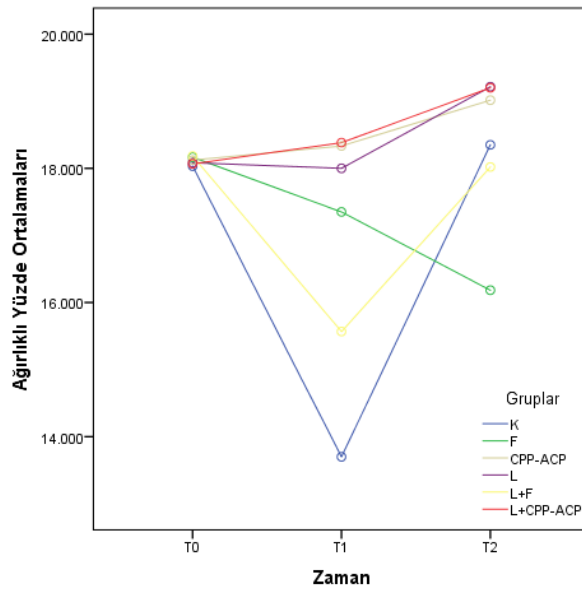
%	Gruplar	T0	T1	T2	p^+
		Ort \pm SS	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
Ağırlık	K	18,033 \pm 0,103 ^{aA}	13,700 \pm 0,110 ^{bA}	18,350 \pm 0,138 ^{aA}	<0,00*
	F	18,167 \pm 0,082 ^{aA}	17,350 \pm 0,138 ^{aB}	16,183 \pm 0,098 ^{bB}	<0,00*
	CPP-CACP	18,123 \pm 0,163 ^{aA}	18,333 \pm 0,103 ^{aC}	19,017 \pm 0,147 ^{bA}	<0,00*
	L	18,083 \pm 0,098 ^{aA}	18,000 \pm 0,001 ^{aBC}	19,217 \pm 0,117 ^{bA}	<0,00*
	L+F	18,183 \pm 0,075 ^{aA}	15,567 \pm 0,103 ^{bD}	18,020 \pm 0,098 ^{aA}	<0,00*
	L+CPP-ACP	18,067 \pm 0,103 ^{aA}	18,383 \pm 0,075 ^{aC}	19,200 \pm 0,126 ^{bA}	<0,00*
	p^{++}	0,149	<0,001*	<0,001*	

İki yönlü karma ANOVA +: zamanların karşılaştırılması, ++: grupların karşılaştırılması.

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütundaki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir.

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark.

Ağırlık yüzde bakımından; iki yönlü karma ANOVA sonucunda ölçüm zamanları (T0, T1 ve T2) arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($F=2832,151$; $p<0,001$). Gruplar arasındaki fark ($F=536,102$; $p<0,001$) ve zaman ve grup etkileşimi de istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=1142,007$; $p<0,001$).



Şekil 4.3. Tüm grupların başlangıç(T0), radyoterapi sonrası(T) ve pH siklusu sonrasındaki (T3) fosfor değerleri.

Zamanların Karşılaştırması

Tüm gruplarda, zamanlar (T0, T1, T2) arasında fosfor bakımından anlamlı bir farklılık bulundu (tüm $p<0,001$; Tablo 4.2.2.1.).

Kontrol (K) ve L+F gruplarında, radyoterapi sonrası (T1) fosfor ağırlık yüzdesi başlangıç değerinden (T0) daha düşük bulundu ($p<0,001$). Ancak pH siklusu (T2) sonrasındaki değer ile başlangıç(T0) ölçüm değeri arasında anlamlı farka rastlanılmadı($p>0,001$). T1 ve T2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

F grubunda T0 ve T1 değerleri arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,001$), bu ölçüm zamanlarındaki değerler pH siklusu sonrası (T2) değerlerinden istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

CPP-ACP grubunda T0 ve T1 ölçüm zamanlarındaki fosfor ağırlık yüzdesi değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,001$). pH siklusu sonrasında elde edilen değer T0 ve T1 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerler gösterdi ($p < 0,001$).

L grubunda T0 ve T1 değerleri arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p > 0,001$), pH siklusu sonrası (T2) değerleri bu ölçüm zamanlarındaki değerlerden istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,001$).

L+CPP-ACP grubunda T0 ile T1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,001$), pH siklusu sonrası fosfor ağırlık yüzde değeri T0 ve T1 değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Grupların Karşılaştırması

T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarında gruplar fosfor ağırlık yüzdesi bakımından karşılaştırıldı.

T1 ve T2 gruplar arasında ağırlık yüzdeleri bakımından anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,001$; $p < 0,001$; Tablo 4.4.). T0'da ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,149$; Tablo 4.4.).

T1 ölçüm zamanında en düşük fosfor ağırlık yüzdesi kontrol (K) grubunda bulunmuş olup diğer gruplarla aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). T1 ölçüm zamanında CPP-ACP, L ve L+CPP-ACP grupları arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,001$). F ve L+F grupları ile diğer tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Bu iki grup arasındaki fark da anlamlıdır ($p < 0,001$).

T2 ölçüm zamanında, F grubu dışındaki tüm gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0,001$). En düşük fosfor ağırlık yüzdesi F grubunda gözlemlendi ($p < 0,001$).

4.2.3. Ca/P

Çalışmadaki grupların başlangıç (T0), işlem ve radyoterapi sonrası (T1) ve pH siklusu sonrası (T2) Ca/P oranına ait veriler ağırlık (W) ortalama ve standart sapma ($\pm SS$) değerleri Tablo 4.5' de verilmiştir.

Tablo 4.5. Ca/P değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

%	Gruplar	T0	T1	T2	p ⁺
Ağırlık	K	1,888 \pm 0,012 ^{aA}	1,858 \pm 0,015 ^{aA}	1,780 \pm 0,010 ^{bA}	<0,001*
	F	1,878 \pm 0,010 ^{aA}	1,942 \pm 0,009 ^{bB}	1,795 \pm 0,010 ^{cA}	<0,001*
	CPP-ACP	1,892 \pm 0,016 ^{aA}	1,815 \pm 0,019 ^{aA}	1,823 \pm 0,016 ^{aB}	>0,001
	L	1,894 \pm 0,012 ^{aA}	1,841 \pm 0,010 ^{aA}	1,757 \pm 0,010 ^{bA}	<0,001*
	L+F	1,883 \pm 0,015 ^{aA}	2,141 \pm 0,012 ^{bC}	1,851 \pm 0,012 ^{aB}	<0,001*
	L+CPP-ACP	1,890 \pm 0,010 ^{aA}	1,807 \pm 0,014 ^{aA}	1,812 \pm 0,012 ^{aB}	>0,001
	p ⁺⁺	0,290	<0,001*	<0,001*	

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütundaki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir.

*: p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark.

Ağırlık yüzdeleri bakımından; iki yönlü karma ANOVA sonucunda zamanlar (T0, T1 ve T2) arasında anlamlı bir farklılık bulundu (F=1924,002; p<0,001). Gruplar arasındaki farklılık (F=586,131; p<0,001) ve zaman ve grup etkileşimi anlamlı bulundu (F=120,189; p<0,001).

Zamanların Karşılaştırılması

Tüm gruplarda, ölçüm zamanları arasında Ca/P bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p<0,001; Tablo 4.5.).

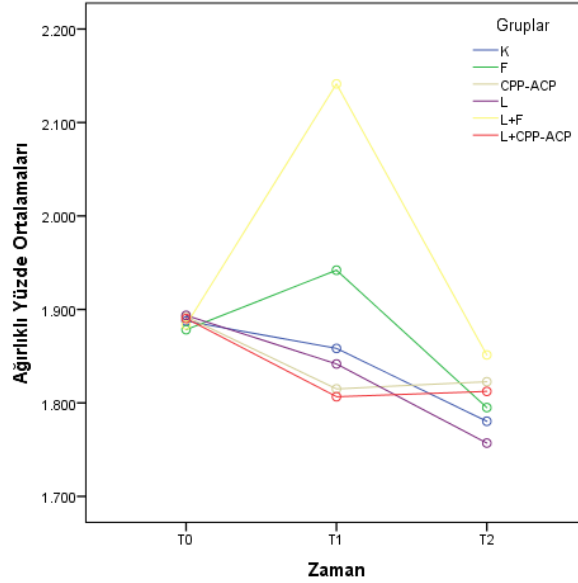
Kontrol (K) grubunun başlangıç (T0) Ca/P ağırlık yüzdesi radyoterapi sonrası (T1) değişmedi (p>0,001). pH siklusu sonrasında (T2) elde edilen değer ise, T1 ve T2 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma gösterdi (p<0,001).

F grubunda T1 ölçüm zamanındaki Ca/P değeri T0 değerinden istatistiksel olarak daha yüksek, T2 değerinden ise anlamlı derecede daha düşük saptandı (p<0,001).

L grubunun T0 ve T1 ölçüm zamanlarındaki Ca/P ağırlık yüzdeleri arasında istatistiksel olarak bir fark yok iken (p>0,001), pH siklusu sonrasında elde edilen değer, T0 ve T1 den istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p<0,001).

L+F grubunun T1 ölçüm zamanlarındaki Ca/P ağırlık yüzdeleri T0 ve T2 deki değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p<0,001). pH siklusu sonrası (T2) elde edilen değer başlangıç (T0) değeri arasındaki fark ise anlamlı bulunmadı (p>0,001).

CPP-ACP ve L+CPP-ACP gruplarının T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarındaki Ca/P ağırlık yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,001$).



Şekil 4.4. Tüm grupların T0, T1 ve T2 zamanlarında Ca/P değerleri.

Grupların Karşılaştırması

T1 ve T2 gruplar arasında Ca/P ağırlık yüzdeleri bakımından anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,001$; $p=0,001$; Tablo 4.2.3.1.). T0 ölçüm zamanında gruplar arasında anlamlı farka rastlanılmadı ($p=0,290$; Tablo 4.5.).

T1 ölçüm zamanında en yüksek Ca/P ağırlık yüzdesi L+F grubunda, daha sonra F grubunda gözlemlendi. Bu grupların birbirleriyle ve diğer gruplarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). K, L, CPP-ACP ve L+CPP-ACP gruplarının Ca/P ağırlık yüzdeleri arasındaki fark ise anlamsızdır ($p>0,001$).

T2 ölçüm zamanında K, F ve L grupları arasında Ca/P ağırlık yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,001$). Bu grupların Ca/P ağırlık yüzdeleri CPP-ACP, L+F ve L+CPP-ACP grupları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bu grupların diğer gruplar arasında ise anlamlı farka rastlandı ($p<0,001$).

4.2.4. Florür

Çalışmada Florür sadece F ve L+F gruplarında tespit edilmiştir. CPP-ACP ve L+CPP-ACP gruplarında eser miktarda bulunduğundan istatistiksel analiz yapılamamıştır. F ve L+F gruplarının başlangıç (T0), işlem ve radyoterapi sonrası (T1) ve pH siklusu sonrası (T2) florür içeriğine ait ağırlık (W) ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri Tablo 4.6. ve Şekil 4.5.' de verilmiştir. Diğer gruplarda Florür tespit edilmedi.

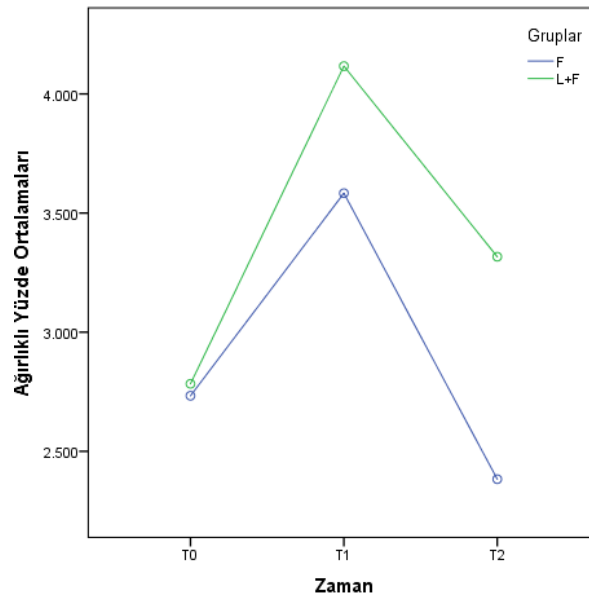
Tablo 4.6. Florür değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

%	Gruplar	T0	T1	T2	p ⁺
Ağırlık	F	2,733 \pm 0,137 ^{aA}	3,583 \pm 0,117 ^{bA}	2,383 \pm 0,117 ^{cA}	<0,001*
	L + F	2,783 \pm 0,147 ^{aA}	4,117 \pm 0,117 ^{bB}	3,317 \pm 0,117 ^{cB}	<0,001*
	p ⁺⁺	0,556	<0,001*	<0,001*	

İki yönlü karma ANOVA +: zamanların karşılaştırılması, ++: grupların karşılaştırılması.

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütundaki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir: p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı fark.

Ağırlık yüzdeler bakımından; iki yönlü karma ANOVA sonucunda zamanlar T0, T1 ve T2 arasında anlamlı bir farklılık bulundu (F=213,491; p<0,001). Gruplar arasında (F=366,416; p<0,001) ve zaman ve grup etkileşimi de anlamlıdır (F=28,477; p<0,001).



Şekil 4.5. Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Florür değerleri.

Zamanların Karşılaştırması

Tüm grupların tüm ölçüm zamanlarında Florür değerleri bakımından anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,001$). Her iki grupta da en yüksek florür ağırlık yüzdesi T1’de saptandı.

F grubunda T0 ölçüm zamanı Florür ağırlık ortalaması pH siklus sonrası (T2)’den daha yüksek radyoterapi sonrası (T1) zaman ölçümünden daha düşük ve her ikisinde de istatistiksel olarak anlamlı farka rastlandı ($p<0,001$),

L+F grubunda en yüksek Florür ağırlık yüzdesi radyoterapi sonrası(T1) gözlenirken, en düşük başlangıçta (T0) gözlemlendi ($p<0,001$).

Grupların Karşılaştırması

T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarında gruplar Florür ağırlık yüzde bakımından karşılaştırıldı. T1 ve T2 gruplar arasında ağırlık yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p<0,001$; $p<0,001$; Tablo 4.2.4.1.). T0 ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,556$; Tablo 4.6.).

T1 ve T2 ölçüm zamanından gruplardan L+F’de Florür ağırlık yüzdesi değeri daha yüksek bulundu.

4.2.5. Oksijen

Grupların başlangıç (T0), işlem ve radyoterapi sonrası (T1) ve pH siklusu sonrası (T2) oksijen içeriğine ait ağırlık (W) ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri Tablo 4.7.’ de verilmiştir.

Tablo 4.7. Oksijen değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

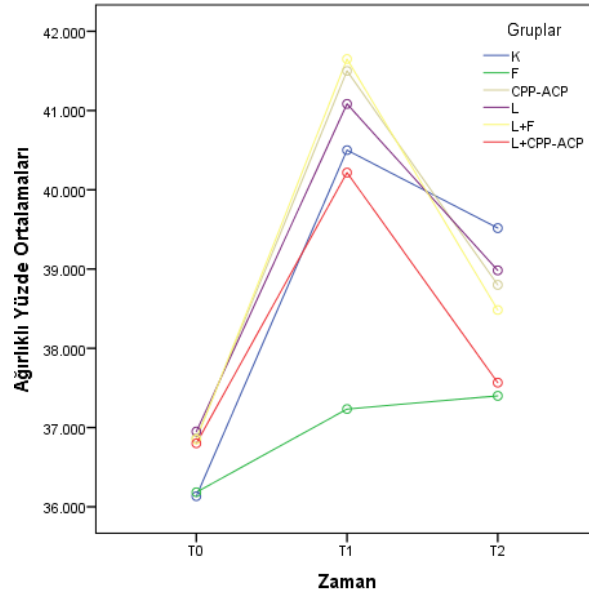
%	Gruplar	T0	T1	T2	p ⁺
		Ort \pm SS	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
Ağırlık	K	36,133 \pm 0,314 ^{aA}	40,500 \pm 0,219 ^{bA}	39,517 \pm 0,194 ^{cA}	<0,001*
	F	36,183 \pm 0,407 ^{aA}	37,233 \pm 0,965 ^{bB}	37,400 \pm 0,253 ^{bB}	<0,001*
	CPP-ACP	36,867 \pm 1,240 ^{aA}	41,500 \pm 1,208 ^{bA}	38,800 \pm 0,400 ^{cA}	<0,001*
	L	36,950 \pm 0,414 ^{aA}	41,083 \pm 0,462 ^{bA}	38,983 \pm 0,479 ^{cA}	<0,001*
	L+F	36,850 \pm 0,647 ^{aA}	41,650 \pm 1,174 ^{bA}	38,483 \pm 0,995 ^{cAB}	<0,001*
	L+CPP-ACP	36,800 \pm 0,352 ^{aA}	40,217 \pm 1,042 ^{bA}	37,567 \pm 0,841 ^{cB}	<0,001*
	p ⁺⁺	0,115	<0,001*	<0,001*	

İki yönlü karma ANOVA +: zamanların karşılaştırılması, ++: grupların karşılaştırılması.

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütundaki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir.

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark.

Ağırlık yüzdesi bakımından; iki yönlü karma ANOVA sonucunda zamanlar (T0, T1 ve T2) arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($F=457,104$; $p<0,001$). Gruplar arasındaki fark da ($F=11,199$; $p<0,001$), zaman ve grup etkileşimi de istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=15,870$; $p<0,001$).



Şekil 4.6. Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Oksijen değerleri.

Zamanların Karşılaştırması

Tüm gruplarda, Oksijen değerleri açısından ölçüm zamanları (T0, T1 ve T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$; Tablo 4.7.).

Tüm grupların T1 ölçüm zamanındaki oksijen ağırlık yüzdeleri başlangıç değerlerinden(T0) istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). pH siklusu sonrası (T2) oksijen ağırlık yüzdeleri T0 ölçüm zamanındaki değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

F grubu hariç diğer tüm grupların T1 ve T2 ölçüm zamanlarındaki oksijen ağırlık yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Grupların Karşılaştırması

T1 ve T2 gruplar arasında ağırlık yüzdeleri bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$; $p<0,001$). T0 ölçüm zamanında ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,115$).

T1 ölçüm zamanında en düşük Oksijen ağırlık yüzdesi F grubunda gözlenmiş olup, diğer gruplarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Diğer grupların Oksijen ağırlık yüzdeleri arasında herhangi bir farka rastlanılmadı ($p > 0,001$).

T2 ölçüm zamanında en yüksek Oksijen ağırlık yüzdesi K grubunda görülmekle beraber bu grup ile CPP-ACP, L ve L+F grupları arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p > 0,001$). F, L+F ve L+CPP-ACP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,001$).

4.2.6. Karbon

Grupların başlangıç (T0), işlem ve radyoterapi sonrası (T1) ve pH siklusu sonrası (T2) karbon içeriğine ait ağırlık (W) ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri Tablo 4.8.' de verilmiştir.

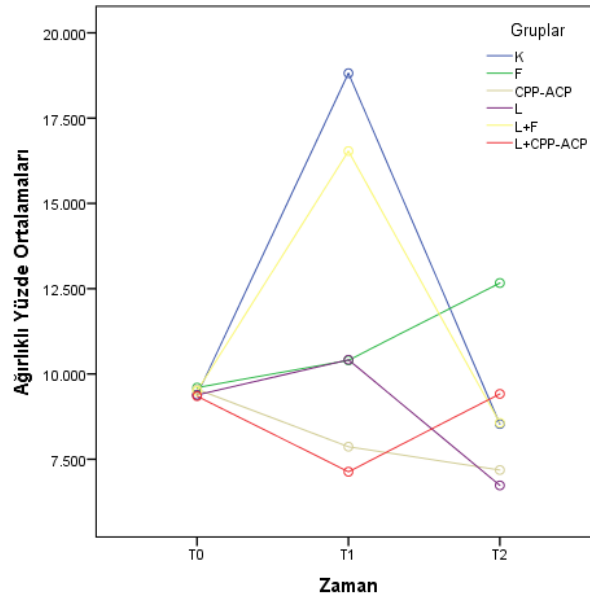
Tablo 4.8. Karbon değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

%	Gruplar	T0	T1	T2	p ⁺
Ağırlık	K	9,383 \pm 0,194 ^{aA}	18,817 \pm 0,248 ^{bA}	8,533 \pm 0,250 ^{cA}	<0,001*
	F	9,600 \pm 0,141 ^{aA}	10,400 \pm 0,141 ^{bB}	12,667 \pm 0,175 ^{cB}	<0,001*
	CPP-ACP	9,550 \pm 0,339 ^{aA}	7,867 \pm 0,137 ^{bC}	7,183 \pm 0,075 ^{cC}	<0,001*
	L	9,383 \pm 0,194 ^{aA}	10,417 \pm 0,160 ^{bB}	6,733 \pm 0,258 ^{cD}	<0,001*
	L+F	9,500 \pm 0,341 ^{aA}	16,533 \pm 0,151 ^{bD}	8,567 \pm 0,273 ^{cA}	<0,001*
	L+ CPP-ACP	9,350 \pm 0,105 ^{aA}	7,133 \pm 0,121 ^{bC}	9,417 \pm 0,117 ^{aE}	<0,001*
	p ⁺⁺	0,364	<0,001*	<0,001*	

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütündeki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir.

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark.

Ağırlık yüzdeleri bakımından; iki yönlü karma ANOVA sonucunda zamanlar (T0, T1 ve T2) arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($F=2115,498$; $p < 0,001$). Gruplar arasındaki fark ($F=1328,953$; $p < 0,001$) ve zaman ve grup etkileşimi de anlamlıdır ($F=1270,833$; $p < 0,001$).



Şekil 4.7. Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Karbon değerleri.

Zamanların Karşılaştırması

Tüm gruplarda, zamanlar (T0, T1 ve T2) arasında Karbon değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,001$; Tablo 4.8.).

Tüm grupların T1-T0 ve T2-T1 ölçüm zamanındaki Karbon ağırlık yüzde değerleri istatistiksel olarak farklıdır ($p < 0,001$). L+CPP-ACP grubu hariç T2 değerleri ile T0 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

pH siklusu sonrası L+CPP-ACP grubunun karbon değeri başlangıç değerine benzer iken, F grubu haricindeki tüm gruplarda Karbon ağırlık yüzde değerleri başlangıç değerlerinden daha düşük bulundu. pH siklusu sonrası sadece F grubunda başlangıç değerlerine göre daha yüksek oranda ($12,667 \pm 0,175$) karbon görüldü.

Grupların Karşılaştırması

T0 ölçüm zamanında gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p = 0,364$), T1 ve T2 gruplar arasında karbon ağırlık yüzdesi bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$; $p = 0,001$; Tablo 4.8.).

T1 ölçüm zamanında en yüksek Karbon ağırlık yüzdesi kontrol grubunda (K) tespit edilmiş olup, diğer gruplardan istatistiksel olarak farklılık gösterdi ($p < 0,001$). F ve L grupları arasındaki fark anlamsız iken bu iki grubun CPP-ACP ve L+CPP-ACP

grupları arasındaki fark anlamlıdır ($p<0,001$). T1 ölçüm zamanında en düşük değerler CPP-ACP ve L+CPP-ACP gruplarında görülmüş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,001$). L+F grubu diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$).

T2 ölçüm zamanında Kontrol grubuyla L grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,001$). Diğer tüm grupların birbirleriyle aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Karbon ağırlık yüzdesi en yüksek F grubunda en düşük ise L grubunda gözlemlendi.

4.2.7.Sodyum

Grupların T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarında Sodyum ölçümleri Tablo 4.9. ve Şekil 4.8’de özetlenmiştir.

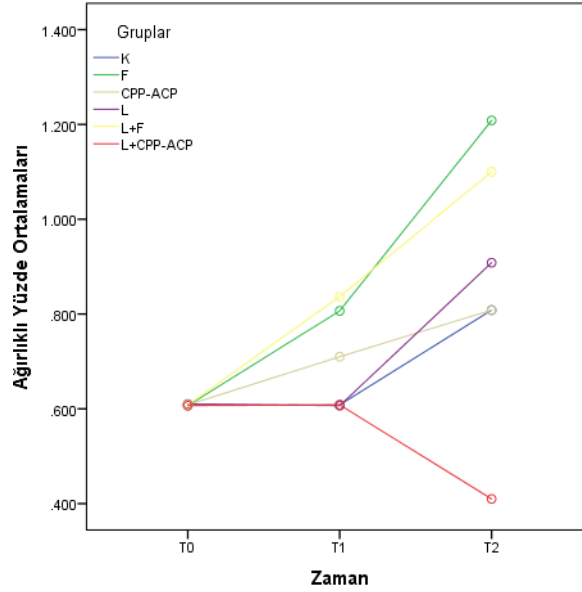
Tablo 4.9. Sodyum değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

%	Gruplar	T0	T1	T2	p ⁺
		Ort \pm SS	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
Ağırlık	K	0,606 \pm 0,008 ^{aA}	0,606 \pm 0,008 ^{aA}	0,808 \pm 0,008 ^{bA}	<0,001*
	F	0,607 \pm 0,008 ^{aA}	0,807 \pm 0,008 ^{bB}	1,208 \pm 0,010 ^{cB}	<0,001*
	CPP-ACP	0,608 \pm 0,008 ^{aA}	0,710 \pm 0,009 ^{bC}	0,808 \pm 0,008 ^{cA}	<0,001*
	L	0,610 \pm 0,009 ^{aA}	0,607 \pm 0,008 ^{aA}	0,908 \pm 0,008 ^{bC}	<0,001*
	L+F	0,608 \pm 0,012 ^{aA}	0,837 \pm 0,010 ^{bD}	1,100 \pm 0,063 ^{cD}	<0,001*
	L+CPP-ACP	0,609 \pm 0,008 ^{aA}	0,609 \pm 0,008 ^{aA}	0,410 \pm 0,009 ^{bE}	<0,001*
	p ⁺⁺	0,986	<0,001*	<0,001*	

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütundaki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir.

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark.

Ağırlık yüzdesi bakımından; iki yönlü karma ANOVA sonucunda hem zamanlar (T0, T1 ve T2) ($F=2674,302$; $p<0,001$) hem de gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($F=700,912$; $p<0,001$). Zaman ve grup etkileşimi de istatistiksel olarak anlamlıdır ($F=538,329$; $p<0,001$).



Şekil 4.8. Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Sodyum değerleri.

Zamanların Karşılaştırması

Tüm gruplarda, zamanlar (T0, T1 ve T2) arasında Sodyum değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptandı ($p < 0,001$; Tablo 4.9.).

Tüm grupların T1-T0 ve T2-T1 ölçüm zamanındaki Sodyum ağırlık yüzde değerleri istatistiksel olarak farklıdır ($p < 0,001$).

K ve L gruplarında T0 ile T1 ölçüm zamanındaki değerler benzerdir, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,001$), fakat T3 değerinden daha düşük bulundu ($p < 0,001$).

F, CPP-ACP ve L+F de Sodyum ağırlık yüzde değerleri T1 ölçüm zamanında T2'den daha düşük ($p < 0,001$), T0'dan ise daha yüksek bulundu ($p < 0,001$).

L+CPP-ACP grubunda T0 ile T1 ölçüm zamanındaki Sodyum ağırlık yüzde değerleri benzer iken ($p > 0,001$), pH siklus sonrası (T3) ölçüm zamanından daha yüksektir.

Grupların Karşılaştırması

T0 ölçüm zamanında gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p = 0,364$), T1 ve T2 gruplar arasında Sodyum ağırlık yüzdesi bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$; $p = 0,001$; Tablo 4.9.).

T1 ölçüm zamanında en yüksek Sodyum ağırlık yüzdesi L+F grubunda tespit edilmiş olup, bu değer de diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0,001$).

K, L ve L+CPP-ACP grupları arasındaki fark anlamsız iken ($p>0,001$), diğer tüm gruplardan daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

T1 ölçüm zamanında Sodyum ağırlık yüzdesi F ve CPP-ACP grupları birbirinden ve diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0,001$).

T2 ölçüm zamanında en yüksek Sodyum ağırlık yüzdesi F grubunda ($p<0,001$), en düşük ise L+CPP-ACP grubunda tespit edildi ve bu değerler diğer gruplardan istatistiksel olarak farklılık gösterdi ($p<0,001$).

T2 ölçüm zamanında Kontrol (K) grubuyla CPP-ACP grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,001$). Bu değer L+CPP-ACP grubundan daha yüksek, diğer tüm gruplardan ise daha düşük saptandı ($p<0,001$).

Diğer tüm grupların birbirleriyle aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,001$).

4.2.8.Magnezyum

Altı grubun T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarında Magnezyum ölçümleri Tablo 4.10. ve Şekil 4.9.'de özetlenmiştir.

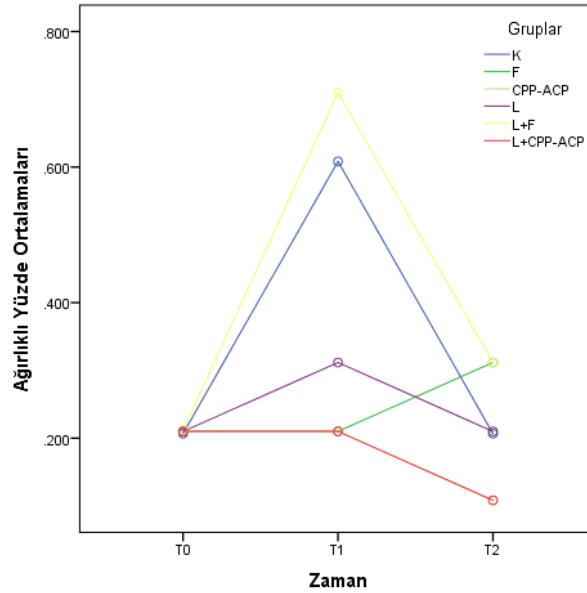
Tablo 4.10. Magnezyum değerlerinin ortalama ve standart sapma (\pm SS) değerleri

%	Gruplar	T0	T1	T2	p ⁺
		Ort \pm SS	Ort \pm SS	Ort \pm SS	
Ağırlık	K	0,207 \pm 0,008 ^{aA}	0,608 \pm 0,008 ^{bA}	0,207 \pm 0,008 ^{aA}	<0,001*
	F	0,210 \pm 0,009 ^{aA}	0,210 \pm 0,009 ^{aB}	0,312 \pm 0,012 ^{bB}	<0,001*
	CPP-ACP	0,210 \pm 0,009 ^{aA}	0,210 \pm 0,009 ^{aB}	0,108 \pm 0,008 ^{bC}	<0,001*
	L	0,210 \pm 0,009 ^{aA}	0,312 \pm 0,012 ^{bC}	0,210 \pm 0,009 ^{aA}	<0,001*
	L+F	0,212 \pm 0,012 ^{aA}	0,710 \pm 0,009 ^{bD}	0,312 \pm 0,012 ^{cB}	<0,001*
	L+CPP-ACP	0,210 \pm 0,009 ^{aA}	0,210 \pm 0,009 ^{aB}	0,108 \pm 0,008 ^{bC}	<0,001*
p ⁺⁺		0,966	<0,001*	<0,001*	

Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı sütundaki farklı büyük harfler istatistiksel farkı temsil etmektedir.

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark.

Ağırlık yüzdesi bakımından; iki yönlü karma ANOVA sonucunda zamanlar (T0, T1 ve T2) arasındaki fark anlamlıdır ($F=7353,720$; $p<0,001$). Gruplar arasındaki fark ($F=923,463$; $p<0,001$) ve zaman ve grup etkileşimi de anlamlı bulundu ($F=2139,646$; $p<0,001$).



Şekil 4.9. Tüm grupların başlangıç, radyoterapi sonrası ve pH siklusu sonrasındaki Magnezyum değerleri.

Zamanların Karşılaştırması

Tüm gruplarda, Magnezyum değerleri açısından ölçüm zamanları (T0, T1 ve T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$; Tablo 4.2.8.1.).

Kontrol (K) ve L gruplarında, radyoterapi sonrası (T1) Magnezyum ağırlık yüzdesi başlangıç değerinden (T0) daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Ancak pH siklusu (T2) sonrasındaki değer ile başlangıç (T0) ölçüm değeri arasında anlamlı farka rastlanılmadı ($p>0,001$). T1 ve T2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

F grubunda T0 ve T1 değerleri arasında anlamlı bir fark görülmezken ($p>0,001$), bu ölçüm zamanlarındaki değerler pH siklusu sonrası (T2) değerlerinden istatistiksel olarak düşük bulundu ($p<0,001$).

CPP-ACP ile L+CPP-ACP grubunda T0 ve T1 ölçüm zamanlarındaki Magnezyum ağırlık yüzdesi değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı ($p>0,001$). pH siklusu sonrasında (T2) elde edilen değer T0 ve T1 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük değerler gösterdi ($p<0,001$).

L+F grubunda T1 ölçüm zamanlarındaki magnezyum ağırlık yüzdesi değerleri başlangıç (T0) ve pH siklus sonrası (T2) değerinden daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). T2 ölçüm zamanlarındaki magnezyum ağırlık yüzdesi değerleri başlangıç (T0) zamanındaki değerinden daha yüksektir ($p<0,001$).

Grupların Karşılaştırması

T1 ve T2 gruplar arasında ağırlık yüzdeleri bakımından fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$; $p<0,001$). T0 ölçüm zamanında ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,966$).

T1 ölçüm zamanında kontrol grubu tespit edildi ve diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı farka rastlandı ($p<0,001$).

F, CPP-ACP ve L+CPP-ACP gruplar arası Magnezyum ağırlık yüzdesi T1 ölçüm zamanında en düşük ve birbiri ile benzer bulundu ($p<0,001$).

T1 ölçüm zamanında en yüksek değer L+F grubunda tespit edildi ve diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı farka rastlandı ($p<0,001$).

Kontrol grubu ile L grubu T2 ölçüm zamanında birbiri ile benzer ve diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı saptandı ($p<0,001$).

T2 ölçüm zamanında en yüksek Magnezyum ağırlık yüzdesi F ve L+F gruplarında görülmekle ve gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0,001$).

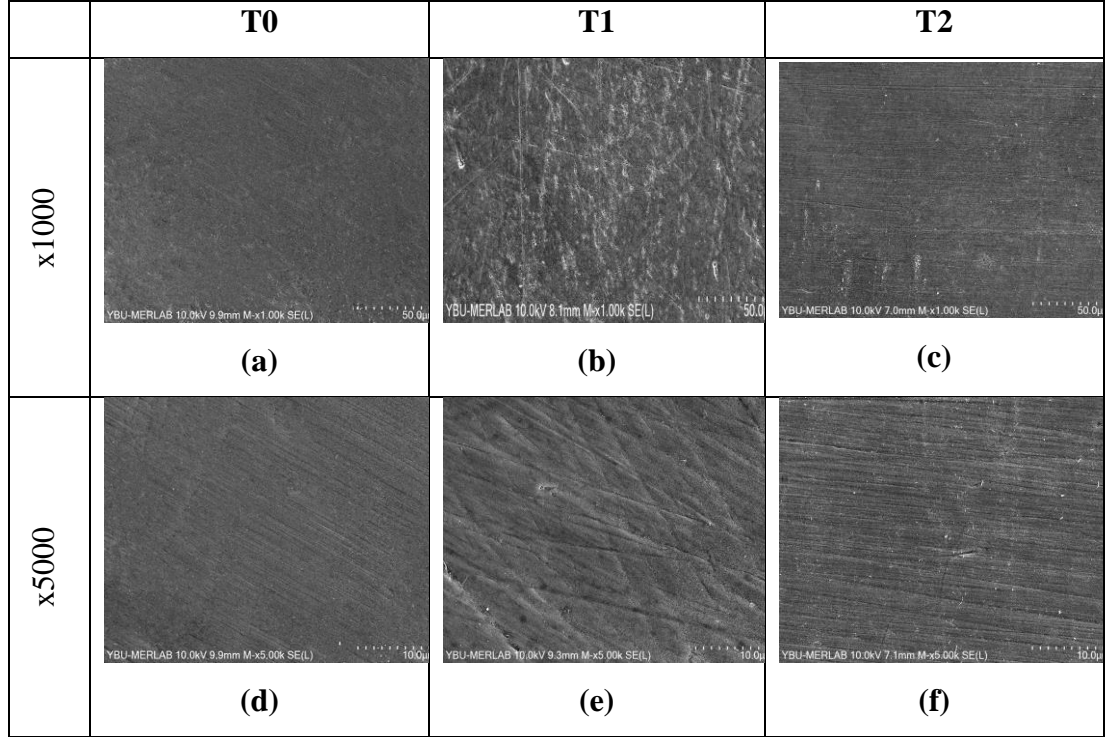
T2 ölçüm zamanında en düşük Magnezyum ağırlık yüzdesi CPP-ACP ve L+CPP-ACP gruplarında bulundu ($p<0,001$), ve grupların birbiri arasında istatistiksel farka rastlanmadı ($p>0,001$).

4.2.9. Klorür

Klorür sadece kontrol grubun başlangıç (T0) ve pH siklus sonrası (T1) ölçüm zamanlarında, L grubunda başlangıç (T0), F ve L+F gruplarında ise pH siklusu sonrası (T2) ölçüm zamanlarında eser miktarda tespit edildiğinden istatistiksel analiz yapılamadı.

4.3. SEM Bulguları

Tüm grupların T0, T1 ve T2 ölçüm zamanlarında mine yüzeylerinin SEM görüntüleri x1000 ve x5000 büyütmede incelendi (Şekil 4.10.-4.15.)

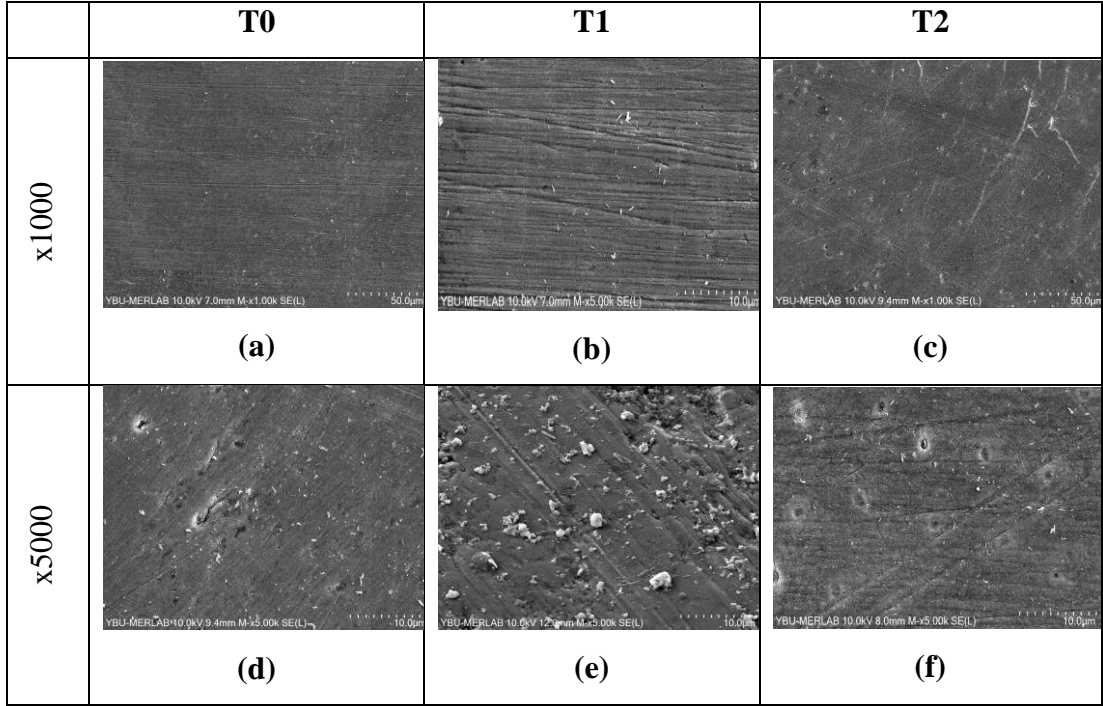


Şekil 4.10. Kontrol grubuna (K) ait mine örneğinin SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2.

Kontrol grubu başlangıç zamanında (T0) düz sağlam yapısı gözlemlendi (Şekil 4.10.a-x1000, d-x5000).

(T1) radyoterapi sonrasında mine yüzeyinde bozulmalar ve mikroçatlaklar saptandı (Şekil 4.10.b-x1000, f-x5000).

T2 ölçüm zamanında (pH siklus) sonrası minede bozulmaların daha belirgin olduğu görüldü (Şekil 4.10.c-x1000, f-x5000).

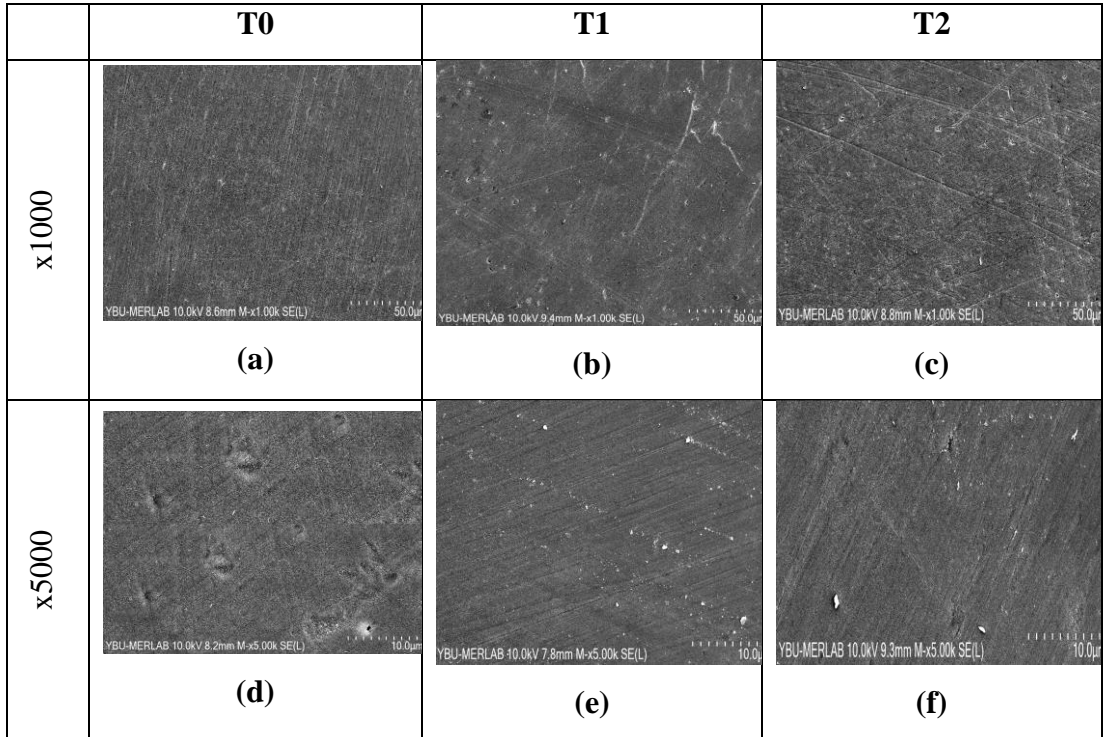


Şekil 4.11. Radyoterapi sonrası florürlü vernik (F) uygulanan gruba ait SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2.

Florür grubu başlangıç zamanda (T0) düz sağlam yapısı gözlemlendi (Şekil 4.11.a-x1000, d-x5000).

Remineralizan ajan ve radyoterapi uygulanmış (T1) mine yüzeyinde bozulmalar ve mikroçatlaklar, pörozite ve aynı zamanda florür moleküllerinin globüler yapıları izlendi (Şekil 4.11.b-x1000, f-x5000).

pH siklus sonrası minedeki bozulmaların daha belirginleştiği, pörozitenin arttığı ve florür globüllerinin azaldığı saptandı (Şekil 4.11.c-x1000, f-x5000).

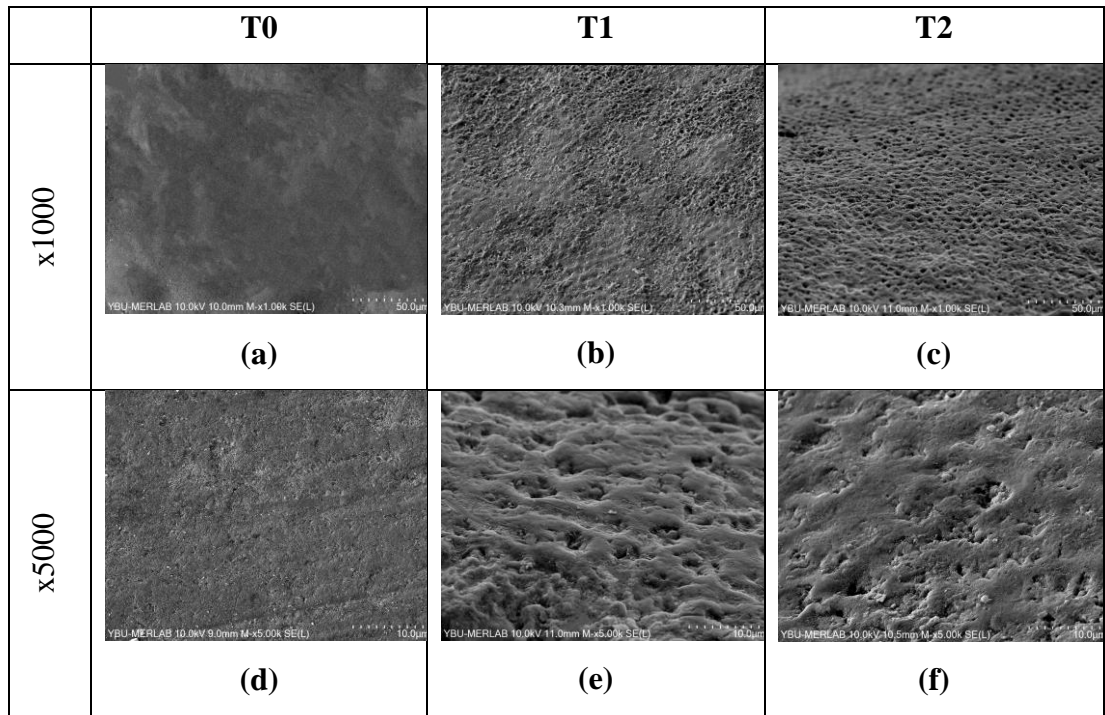


Şekil 4.12. Kazein fosfopeptit amorf kalsiyum fosfat içerikli remineralizasyon ajanı (Tooth Mousse) uygulanan gruba ait SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2

CPP-ACP grubu başlangıç zamanda (T0) düz sağlam yapısı gözlemlendi (Şekil 4.12.a-x1000, d-x5000).

(T1) ölçüm zamanında mine yüzeyinde bozulmalar ve mikroçatlaklar, pörozite ve aynı zamanda grabüler ve amorf kristal yapılar görüldü (Şekil 4.12.b-x1000, f-x5000).

pH siklus sonrası (T2) minede bozulmaların daha belirgin olduğunu, pörozitenin arttığı ve CaF_2 amorf kristal yapıların azaldığını, fakat hala oldukları saptandı. (Şekil 4.12.c-x1000, f-x5000).

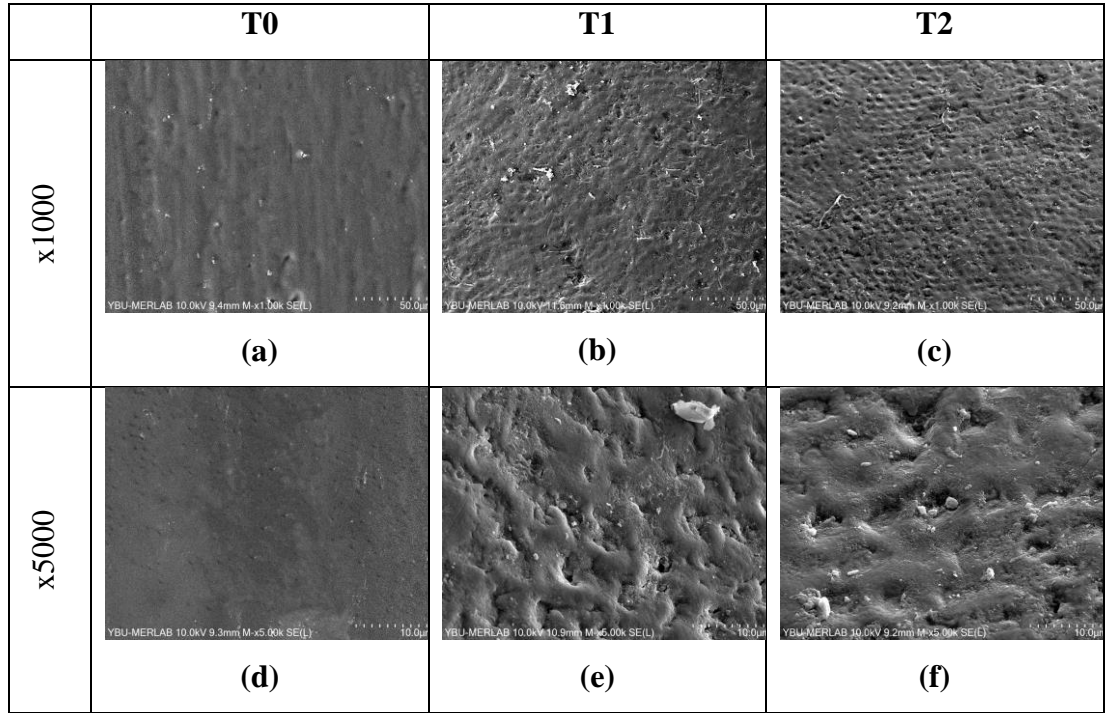


Şekil 4.13. Radyoterapi Er, Cr: YSGG (Waterlase MD) lazer uygulanan gruba ait SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2.

Lazer grubu başlangıç zamanda (T0) mine yüzeyinde lazer uygulamasıyla karakterize erimeler (melting), bal peteği görünümü izlendi (Şekil 4.13.a-x1000, d-x5000).

Lazer ve radyoterapi uygulanmış (T1) mine yüzeyinde erimeler, bal peteği görünümü, radyoterapi sonrası minede oluşan bozulmalar izlendi. (Şekil 4.13.b-x1000, f-x5000).

pH siklusu sonrası (T3) minede bozulmaların daha belirgin olduğu yüzeyin adeta mine kristallerinin erimesiyle kaplandığı saptandı (Şekil 4.13.c-x1000, f-x5000).

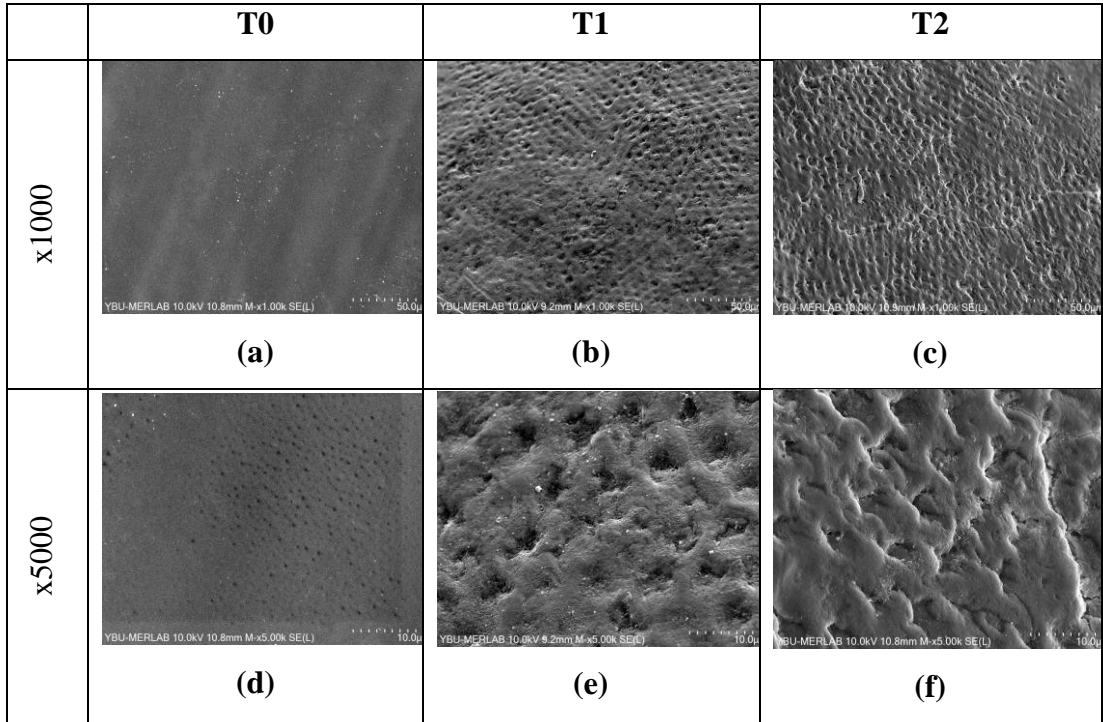


Şekil 4.14. Radyoterapi öncesinde florürlü verniğin Er, Cr: YSGG lazer (L+F) ile kullanılması sonrasında elde edilen SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2.

Lazer grubu başlangıç zamanda (T0) mine yüzeyinde lazer uygulamasına karakterize erimeler (melting), bal peteği görünümü izlendi (Şekil 4.14.a-x1000, d-x5000).

Lazeri takiben florür ve radyoterapi uygulanmış (T1) mine yüzeyinde lazer uygulamasıyla karakterize erimeler, bal peteği görünümü, globüler yapıların arttığı, radyasyon uygulaması sonrası miktoçatlaklar saptandı (Şekil 4.14.b-x1000, f-x5000).

pH siklusu sonrası (T2) minede yüzeyinin daha düzgün olduğu globüler yapıların azaldığı görüldü (Şekil 4.14.c-x1000, f-x5000).



Şekil 4.15. Radyoterapi sonrasında Er, Cr: YSGG lazer sonrasında CPP-ACP içerikli remineralizasyon ajan uygulanan gruba ait SEM görüntüleri, x1000 büyütmede; (a) T0, (b) T1, (c) T2, x5000 büyütmede; (d) T0, (e) T1, (f) T2.

Lazer grubu başlangıç zamanda (T0) mine yüzeyinde lazer uygulamasıyla karakterize erimeler (melting), bal peteği görünümü saptandı (Şekil 4.15.a-x1000, d-x5000).

Lazer ve radyoterapi uygulanmış (T1) mine yüzeyinde erimeler (melting), bal peteği görünümü, granüler ve amorf kristal yapılar görüldü (Şekil 4.15.b-x1000, f-x5000).

pH siklusu sonrası (T2) minede bozulmaların daha belirgin olduğunu, pörozitenin arttığını, granüler ve amorf kristal yapıların azaldığı izlendi (Şekil 4.15.c-x1000, f-x5000).

5. TARTIŞMA

Baş-boyun bölgesine radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda görülen en önemli diş sert doku komplikasyonları, diş minesinde oluşan kırıklar ve radyasyona bağlı gelişen çürüklerdir (217, 231-235). Bu nedenlerden dolayı baş-boyun kanser tedavisi gören hastaların ağız bakımlarına çok dikkat etmeleri, radyasyon tedavisi öncesinde oral hijyen motivasyonu/plak kontrollerinin yapılması, diş dokularının güçlendirilmesi ve olası diş çürük oluşumlarının önüne geçilmesi çok büyük önem arz eder. Bu *in vitro* çalışmada da baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon tedavisinin diş minesinin sertliği ve mineral yapısına ne şekilde etki ettiği ve radyoterapi öncesi veya sırasında uygulanan farklı remineralizasyon ajanlarının ve lazerin çürük önlemedeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Radyoterapinin ve kullanılan remineralizasyon ajanlarının etkinliğini tespit etmenin en güvenli yolu çalışmanın *in vivo* koşullar altında gerçekleştirilmesi olsa da *in vitro* çalışmalarda kontrolün daha rahat sağlanması, grup ve örnek sayısının kolaylıkla oluşturulması, birtakım değişkenlerin etkisini ve varyasyonları minimumda tutabilmesi, farklı parametrelerin aynı anda incelenebilmesi gibi avantajları bulunmaktadır. Ayrıca bu hasta grubunun psikolojik durumları da göz önüne alındığında çalışmanın *in vitro* koşullar altında yapılmasına karar verilir (2, 3).

Literatürde de remineralizasyon ve demineralizasyon çalışmalarının çoğunun *in vitro* şartlarda yapıldığı izlendi (242-245). *İn vitro* çalışmaların çoğunda çürük önlemede kullanılan remineralize edici ajanların etkinliğini test ederek değerlendirmek için ya sığır dişi minesini ya da insan dişi minesini kullanılmaktadır. Sığır dişi minesini insan dişinin minesinden daha yumuşak ve pörözdür, daha az florür, daha çok karbonat içerir (246). Klinik olarak *in vivo* şartlara daha yakın koşulları sağlamak amacıyla çalışmamızda insan dişi mine örneklerinin kullanılması tercih edildi. Radyoterapinin diş sert dokuları üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların çoğunda molar dişler kullanılmıştı (241, 247-249). Bu nedenle de çalışmamızda daimi insan molar dişleri kullanıldı. Radyoterapinin etkisini doğru değerlendirebilmek için dikkate alınması gereken deneysel parametrelerden biri de örneklerin saklandığı solüsyondur. Ağız ortamının taklit edildiği çalışmalarda genellikle yapay tükürük, deiyonize su, distile su ve tamponlanmış fosfat solüsyonları kullanılmıştır (250-253).

Yüksek dozda radyasyon tedavisi tükürük bezlerinde kalıcı harabiyete neden olabilir. Bu hastalarda uyarılan tükürük önemli ölçüde azalmakta, yaklaşık 2 hafta sonra uyarılmış ve uyarılmamış parotis tükürüğünde %20, diğer tükürük bezlerinde ise salgının %50 oranında düştüğü rapor edilmiştir (254). Radyoterapiyi takiben tükürük miktarı ve akış hızında görülen azalmanın yanı sıra içeriğinde de birtakım değişimler oluşmaktadır (232). Dolayısıyla yapay tükürükle bu farklılıkların sağlanması pek olası değildir. Bu nedenle, distile suyun, tükürük remineralizasyon etkisi olmadan, ışınlanmış hastadaki en kötü senaryoyu simüle edeceği düşünülerek, Deniz ve ark.'nın çalışmalarında da (255) olduğu gibi bizim çalışmamızda da örnekler deney süresince distile suda saklanılmıştır. Radyoterapi suyla etkileşime girerek su moleküllerinin oksidasyonuna ve serbest oksijen radikallerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum diş dokularının degradasyonuna, element içeriklerinde farklılaşmaya, mekanik ve mikroyapısal özelliklerinde değişimlere yol açabilir. Bu nedenle çalışmamızda radyoterapi esnasında dişlerin bekletildiği su her tedavinin sonunda yenilendi.

Çalışmamızda, radyoterapiden sonra olası çürük oluşumunu taklit etmek amacı ile ağızdaki demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsünü sağlayan pH siklus modeli uygulandı.

Yapılan çalışmaların çoğunda genel olarak 3 saat demineralizasyon/21 saat remineralizasyon, ya da 6 saat demineralizasyon ile 18 saat remineralizasyon döngüsü yapılmıştır (256-261). İlk kez Featherstone ve ark. (262) tarafından tanımlanan pH siklus modeli, Ten Cate ve Duijsters tarafından modifiye edilmiş ve protokolda her iki döngü zamanı da yer almıştır. Bu nedenle biz de çalışmamızda 6 saat demineralizasyon, 18 saat remineralizasyon protokol süresini uyguladık (34). Yapılan çalışmaların bir kısmında döngü süresi 7 gün iken, bazı araştırmalarda bu süre 14 gün olarak belirlenmiştir. 7 günlük döngüde örnekler ilk 5 gün pH siklusa tabi tutulduktan sonra, 2 gün sadece remineralizasyon solüsyonunda bekletilmiştir. Diğer çalışmalarda da 14 günlük yapılan deneylerde aynı işlem iki kere tekrarlanmıştır (256, 257, 259-261). İki döngü süresinin kıyaslandığı bir çalışmada hem 7 günlük hem de 14 günlük süre sonunda %60 oranında mineral kaybı olduğu ve bu nedenle de yedi günlük döngü süresinin yeterli olacağı rapor edilmiştir (263). Biz de çalışmamızda pH döngü süresini 7 gün olarak belirledik.

Baş-boyun kanserlerinin tedavilerinde standart radyoterapi dozu genellikle günde 2 Gray (Gy) fraksiyonda, haftada 5 gün, toplam 60 ila 70 Gy olarak verilir (264).Yapılan bir çok *in vitro* çalışmada da gerçek tedavileri taklit etmek amacıyla günde 2 Gy'lik radyasyon dozları haftanın 5 günü boyunca 6-7 hafta boyunca uygulanmıştır (21, 265, 266). Bu nedenle bizim çalışmamızda da, örneklere günlük 2 Gy'lik fraksiyone dozlar haftada beş gün, yedi hafta boyunca uygulandı.

Diş minesinin mikrosertliğini araştıran çalışmaların çoğunda 5-30 sn 10-300 gf arasında değişen farklı değerler kullanılır. Yapılan çalışmalarda iki tip ağırlık gücünün ucu ya Knoop ya Vicker's uçları kullanılmıştı. Aralarındaki farka bakılırsa knoop'dan oluşan çentik ucunun kare şeklinde, daha belirgindir, bu sebeple de knoop ucu ile çalışırken 50 gf gibi daha küçük değerler kullanılırken, vickers ucu kullanıldığında oluşan çentiğin daha belirgin ve ölçülebilir olması için 200 gf gibi daha büyük bir değer kullanılması gerekmektedir. Vickers veya Knoop mikrosertlik test cihazları ile ölçülen mine mikrosertlik değerlerinin aynı aralıkta olduğu bildirilmektedir (267). Bununla birlikte, minenin Vickers sertlik (VHN) değerleri girinti yüklerinin değişiminden etkilenmezken, minenin Knoop sertliği yük değerine bağlıdır (267). Bizim çalışmamızda, mine mikrosertliği farklı girinti yüklerinden etkilenmediği için Vickers mikrosertlik test cihazı kullanıldı.

Literatürde mikrosertlik cihazının vickers ucunu kullanan yayınlarda da uygulanan kuvvet 200 gf'tir (268, 269). Munoz ve ark. (266) radyoterapi uygulanmış ve uygulanmamış insan diş minenin mikrosertliğininin Vickers ucunu kullanarak sertlik cihazı ile 30 sn boyunca 100 kgf yük uygulamışlardır. Bir diğer çalışmada (270) radyoterapi uygulanmış minede Vickers ucu ile sertlik testini yapmışlar ve 20 sn 200 gr'lık bir yük uygulamışlardır. Bu sebeple bizimde çalışmamızda da test yükü 200 gf olarak belirlendi. Standardizasyonu sağlamak amacıyla her örnek yüzeyinin üç farklı noktadan tek bir araştırmacı tarafından ölçümler yapıldı.

Literatürde radyoterapinin diş sert dokuları üzerindeki etkisi ile ilgili net bir görüş birliğine varılamamıştır (21, 240, 251, 270-272). Bu sonuçlara uygulanan metodolojideki farklılıklar, dişlerin ne şeklide ne kadar süre ile hangi dozlarda iradiye edildiği (270, 273, 274), kullanılan örneklerin sığır veya insan dişi olması (240, 274,

275), radyoterapi esnasında örneklerin içinde bulunduğu solüsyon (10, 240, 241, 273, 275, 276) gibi pek çok değişken yol açmış olabilir.

Radyoterapinin önemli bir yan etkisi, radyasyonun su ile etkileşime girmesiyle oluşan radyolizdir. Su moleküllerinin oksidasyonu ile açığa çıkan hidrojen ve hidrojen peroksit serbest radikalleri dokunun organik komponentini denaturasyona yol açar (277). Bizim çalışmamızda mineye verilen kümülatif doz 70 Gy'dir ve radyoterapi uygulaması sonrasında mine sertlik değerleri artmıştır. Bunun nedeni radyasyonun dokuların su içeriğini azaltmasıyla dehidratasyon meydana getirmesi ve organik matriksin katılaşmasına dolayısıyla mikrosertlikde bir artışa sebebiyet vermiş olabilir (278). Mine çoğunlukla mineral fazdan oluşmakla birlikte %4-6 oranında protein, peptidler ve su gibi organik bileşenlere de sahiptir (279).

Ayrıca, suyun bozulması mine dokusunun dehidrate olmasına ve daha hipermineralize olmasına yol açarak onu çatlak oluşumuna karşı duyarlı hale getirmiş olabilir (280). Çalışmamızın sonucunda, daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi, radyasyonun dokularda su içeriğinin azalması ve doku dehidrasyonunun organik matriksin bozulmasına yol açması gibi olası nedenlerle mikrosertlik değerlerinde artış kaydedilmiş olabilir (9, 281).

Çalışmamızın bulgularına benzer şekilde radyoterapinin farklı dozlarda uygulanmasının diş mine sertliği ve yapısına olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 30 Gy'ye kadar olan dozlarda verilen RT'nin mine mikrosertliğini düşürdüğü, 30 Gy ile 60 Gy arası mine mikrosertliğinde herhangi bir değişim yaratmadığı, fakat 60 Gy ve üzeri kümülatif radyasyon dozundan sonra minenin daha yüksek mikrosertlik değerleri gösterdiği rapor edilmiştir (8).

Mellara ve ark. (282) 10 & 60 Gy'dek farklı dozlarda uygulanan radyoterapinin mine ve dentin mikrosertliğine etkilerini inceledikleri çalışmalarında 60 Gy dozlardan sonra mine sertliğinde bir artma olduğunu bildirmişlerdir.

Buna karşın çalışmamıza benzer çalışmaların çoğunda ise remineralizasyon yöntemi uygulamasının ardından radyoterapiyi takiben mikrosertlik değerlerinin azaldığı görülmüştür (271). Literatürde radyasyonun farklı bölgelerde mine mikrosertliğini azalttığına dair çalışmalar da yer almakta ve bunun nedeninin dokunun dekarboksilasyonuna bağlı olduğunu belirtilmektedir. Radyasyonun, organik

matriksin apatit kristalleri ile etkileşime girdiği, hidroksiapatit minerallerinde mikro çatlaklar yaratarak daha küçük kristalitler oluşturduğu ve bu şekilde mine yüzeyini daha pürüzlü hale getirdiğini bildirmişlerdir (275, 283). Nitekim Lieshout ve Bots'un (10) sistematik bir değerlendirmede, radyasyonun mine ve dentin dokularına olan etkilerine ilişkin çelişkili sonuçlar olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda mine sertlik ölçümleri minenin en dış yüzeyinden gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalarda radyoterapi uygulamasıyla mine-dentin sınırına yakın minenin iç bölgelerinde mineral ve protein içeriğinde daha fazla azalma tespit edilmiştir (284). Bu nedenle minenin iç ve orta bölgeleri radyoterapiden daha fazla etkilenmiş olabilir (285). Bizim çalışmamızda ise mine sertlik ölçümleri minenin en dış yüzeyinden gerçekleştirildi. Literatürde yer alan çalışmalardan farklı olarak elde ettiğimiz mine sertliğindeki artış bu sebepten kaynaklanmış olabilir.

Nitekim Barros da Cunha ve ark. (286) daimi molar dişlerde üç farklı radyoterapi dozunun minenin servikal, orta ve okluzal alanlarına etkisini araştırmışlardır. Kullanılan tüm dozlarda radyasyondan sonra sadece servikal minede mikrosertlik değerlerinin azaldığı saptamıştır. Literatürde de radyasyona bağlı çürüklerin minenin servikal bölgesini daha sık etkilediğine dair görüş birliği vardır (238, 287).

Bu çalışmaya benzer şekilde, bir başka araştırmada da mine-dentin sınırına komşu bölgenin radyoterapi sonrası dejenerasyona daha fazla eğilimli olduğu rapor edilmiştir. (288). Lu ve ark. (289) mine ve dentinin farklı bölgelerine uygulanan farklı radyasyon dozlarının mikrosertlik ve elastik modül değerleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 30 Gy'lık radyasyon dozunun mine-dentin sınırına komşu minenin sertliğinde ve elastik modülünde azalmalara neden olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı çalışmalarda ise radyoterapinin mine doku sertliğinde herhangi bir değişime neden olmadığı rapor edilmiştir (3, 283).

Bununla birlikte elde ettiğimiz bulgunun tam aksine radyoterapiyi takiben mine mikrosertlik değerlerinde azalma meydana geldiğini rapor eden çalışmalar da mevcuttur (266, 271, 289-294).

Siripamitdul ve ark. (295) radyoterapinin mine ve dentin yüzey sertliklerine ve dokuların mineral kompozisyonlarına olan etkilerinin araştırdıkları çalışmalarında

irradiye edilmiş her iki dokunun da sertliklerinde azalma meydana geldiğini raporlamışlardır. Sertlikteki bu azalmanın nedenin radyasyonun etkisiyle karboksil gruplarının eliminasyonu ile oluşan dekarboksilasyondan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Buna benzer başka çalışmalarda da mine ve dentin yüzeylerinin sertlik değerleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma olduğunu gözlemlenmiştir (266).

Paredes ve Alves de Andrade (291) günlük 2 Gy'lik dozu 8 saat arayla 2 kez hafta 5 gün süreyle uygulamışlar. Totalde 20 Gy verdikleri mine ve kök dentininin sertliklerini ve yapısal inceledikleri çalışmalarında mine sertlik değerlerinde azalma tespit etmişlerdir. Ancak bu sonuç çalışmada uygulanan dozdan kaynaklanmış olabilir.

Elde ettiğimiz bulgulara dayanarak birinci hipotez reddedildi.

Florür çürüklerin önlenmesinde önemli bir role sahiptir. Florürün bu etkileri; diş mineralizasyonunu ve kemik yoğunluğunu arttırması, karyojenik bakteriler üzerinde bakterisidal etki göstermesi, demineralizasyonu engellemesi ve mine remineralizasyonunu destekleyerek çürük oluşumun önüne geçmesi olarak sayılabilir (296). Florür uygulamalarının etki mekanizmalarından biri de asit atakları karşısında çabuk çözünen hidroksil iyonunun flor iyonu ile yer değiştirerek florapatit oluşumunu sağlaması ve asit ataklara karşı daha dirençli bir yapının elde edilmesidir (297). Diş hekimliğinde kullanılan topikal florür ajanları kimyasal içeriklerine ve fiziksel formlarına göre farklılık göstermektedir. Farklı içerik ve formdaki florür ajanları ile yapılan *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmalarda florürlerin koruyucu diş hekimliğinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (77, 123, 298).

Florür verniği ilk olarak 1970'lerde florür ve mine arasındaki temas süresini uzatmak için geliştirilmiştir. Florürün yanısıra klorheksidin de çürük önlemede kullanılan etkili bir ajandır. Klorheksidin S. mutans'a karşı daha iyi antimikrobiyal ajan olduğu kanıtlanmıştır (299). Klorheksidin antimikrobiyal etkisi, ters elektrostatik bağlanma ile glikoproteinlere bağlanarak, diş yüzeyine bakterilerin bağlanmasına engel olmasındır.

Çalışmamızda hem florürün olumlu etkileri hem de klorheksidin antimikrobiyal özelliklerini bir arada sunması sebebiyle florürlü vernik olan Cervitec (Ivoclar Vivadent, Liechtenştayn) kullanımını tercih edildi (297).

Dhillon ve ark. (300) rezin infiltrant, florür vernik ve kazein fosfopeptit-amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP) uygulanmış minenin mikrosertliğin ve başlangıç çürük lezyonuna etkilerini araştırmışlar ve tüm ajanlarının başlangıç mine çürüğünü remineralize ettiğini, ayrıca en yüksek mikrosertlik değerini Florür vernik uygulanan grupta olduğunu saptamışlar.

Bir diğer remineralizan ajan olan CPP-ACP de çürük önleme açısından koruyucu ajanlar arasında yer almaktadır. Florürlere benzer şekilde CPP-ACP ajanlarının çürük önlemede kalsiyum ve fosfatı diş yüzeyine stabilize ederek etki gösterdiği bildirilmiştir. CPP-ACP diş yüzeyi ve diş plağı arasında kalsiyum ve fosfat için bir rezervuar görevi görerek demineralizasyonu engeller (16, 116, 117, 301)

Yapılan bir *in-vitro* çalışmada CPP-ACP'nin yapay tükürük ile remineralizasyon etkisi incelenmiştir. Çalışmada çekilmiş sağlam daimi keser dişler dört gün boyunca demineralizasyon solüsyonunda bekletildikten sonra kontrol grubu yapay tükürüğe, deney grubu ise CPP-ACP solüsyonuna konulmuştur. Çalışmada CPP-ACP solüsyonu grubunun mine mikrosertliğinin, yapay tükürük grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (16).

Oliveira ve ark.'nın (18) yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, CPP-ACP içerikli ürünlerin tükürükte yüksek konsantrasyonlarda stabilize ve biyolojik olarak kullanılabilir kalsiyum, fosfat ve florür iyonları sağlayarak lezyon gövdesinde remineralizasyonunu arttırmıştır. Yapılan araştırmanın sonucunda yüksek karyojenik ortamda CPP-ACP demineralizasyonu baskılayabildiği tespit edilmiştir.

Minimal invaziv yöntemler (MİY) çürük önleme yöntemleri arasında lazerler önemli bir yer teşkil etmektedir. Stern ve Sognaes (302) tarafından yapılan çalışmalardan bu yana lazerlerin çürük önlemede potansiyel bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Literatürde lazerin diş minesinin asit ataklarına karşı çözünürlüğünde azalma oluşturduğu bilinmektedir (303-312). Lazerlenmiş minenin çözünürlüğünün azalmasının nedeni diş dokusunun su ve karbonat içeriğinin azalması, hidroksil iyonlarının artması pirofosfatın oluşması ve protein dekompozisyonundan kaynaklanmaktadır (304, 305, 313, 314). Diğer bir nedeni ise interprizmatik alanda bulunan organik kısmın harabiyete uğramasıdır. Lazerle iradiye edilmiş alanlarda mineral depozisyonları için mikroboşluklar oluşmaktadır (314). Lazer diş minesini

üzerinde kısmi bir denatürasyon meydana getirerek mine geçirgenliğini azaltır. Bu konuda yapılan çalışmalarda sıklıkla CO₂, Nd:YAG, Er:YAG, Er,Cr:YSGG lazerler kullanılmaktadır (12, 13, 258, 259, 303, 312, 315-328).Yapılan bir çalışmada farklı lazerlerin pit ve fissür de oluşan çürüğü durdurmada, CO₂ daha iyi sonuç göstererek, etkili olduklarını, minenin mikrosertlik değerini artırdığını saptamışlar (329). Farklı lazerlerin çürük önleme yöntemlerini araştıran çalışmalar mevcuttur (330-333) . Lazerlerin etkinliklerini belirlemede lazerin türü kadar kullanılan güç değerleri de etkilidir (144, 257, 324). Literatürde Er,Cr:YSGG lazerler 0.25, 0.50 ve 0.75 W değerlerinde kullanılmıştır ve bizim tez çalışmamızda da çalışmaların büyük kısmında tercih edilen 0.25 W güç değeri uygulandı (257, 261, 334).

Lazer ve remineralizan ajanların beraber kullanıldığı çalışmaların çoğunda lazerler; florür veya diğer remineralizan ajandan önce uygulanmıştır. Bunun sebebi Tagamori ve Morioka (308) tarafından yapılan çalışmada da gösterildiği gibi mine yüzeyinin lazerle modifiye edildiği zaman florür alımının artması olarak bildirilmiştir. Hossain ve ark. (335) bu hipotezi destekleyerek önce lazer uygulamasının florürün mine ve dentin dokusunda retansiyonunu arttırdığını rapor etmişlerdir. Moslemi ve ark. (328) yaptıkları çalışmada Er,Cr:YSGG lazeri florürlerden önce ve sonra uygulamışlar her iki uygulamanın da çürükten korunmada başarılı olduğunu bildirmişleridir. Bir başka çalışmada da lazerin florür uygulamasının önce kullanılmasının diş minesinin demineralizasyona karşı direncini artıran ve mine yüzeyinin mikrosertliğini iyileştiren en etkili yöntem sonucunu elde edilmiştir (336). Bu yüzden çalışmamızda lazer, remineralizan ajan olarak kullanılan florür vernik ve CPP-ACP içeren ajanlardan önce uygulandı (6,10,11,154,162).

Literatürde florürlü ajanlar ve CPP-ACP'nin lazerle beraber kullanıldığında, tek kullanımlarına göre daha başarılı sonuçların saptandığı çalışmalar yer almaktadır. (259, 328, 334). Ancak günümüzde florür ve CPP-ACP'nin lazerle beraber kullanımlarıyla sinerjistik etki oluşup oluşmadığı konusunda bir görüş birliğine varılamamıştır.

Dias-Moraes ve ark. (14) Optik koherens tomografi ve FTIR spektroskopisi kullanılarak florür ile ilişkili Nd:YAG lazerin mine çürüklerini önleyici etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarında APF jel uygulamasından önce veya sonra yapılan

Nd:YAG lazer, yeni başlayan çürük lezyonlarının görünümünü etkilememiştir ve sinerjistik bir etki göstermemiştir. Öte yandan CO₂ lazer ile Er,Cr:YSGG lazerin tek başına ve florürle kombine kullanımının araştırıldığı başka bir araştırmada CO₂ lazer ile APF'nin kombine kullanıldığı grubun koruyucu uygulamalarda en etkili olduğu bildirilmiştir (13, 337). Valizadeh ve ark. (338) yaptıkları çalışmada CO₂ ve Er:YAG lazerlerin tek başına diş yapısının asit ataklarına karşı önemli bir etkisi olmadığını, ancak NaF verniği ile birlikte kullanıldıklarında sinerjistik bir etki gösterebildiğini bildirmişlerdir. Lazerden önce uygulanan florürlü vernik, diş yapısına daha fazla direnç kazandırmış ve sertliği olumlu yönde etkilemiştir.

Er,Cr:YSGG lazer ve APF jelinin kombine kullanımının araştırıldığı bir çalışmada, mine yüzeyinin asitlere karşı direncini arttırmada ikisinin birlikte kullanımının tek başına lazer veya florür kullanımından daha başarılı olduğu bildirilmiştir (266).

Eymirli ve ark. (339) Er:YAG lazer ile farklı remineralizasyon ajanlarının çürük önleyici etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında kontrol grubuna hiç bir işlem uygulanmamış, deney gruplarına ise remineralizan ajan olarak florürlü vernik, CPP-ACP ve lazerin tek başına ve lazerle kombine olarak uygulanmıştır. pH siklusu sonrasında mikrosertlik değerleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda lazerin, test edilen remineralizasyon ajanları kadar etkili olduğu bulunmuştur. Lazerin Florürlü vernikle kullanımı dışında diğer remineralizan ajanlar kombine uygulanmasının sertlik açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı sonucuna varmışlardır.

Biz ise çalışmamızda remineralizan ajanları hem tek başına hem de lazerle kombine olarak kullanarak örneklerimizi radyasyon tedavisine maruz bıraktık. Literatürde zaten lazer ve remineralizan ajanların çürük önlemedeki rolleri bilinmektedir (141, 302, 321, 327, 339, 340). Bu çalışmamızdaki asıl amacımız radyoterapi öncesi uygulanan bu ajanların etkinliğini değerlendirmek ve olası çürük oluşumuna karşı hangi koruyucu uygulamanın daha etkili olacağını saptamaktır. Literatürde bu konu ile ilgili az sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

Sim ve ark.'nın (341) radyoterapi uygulanmış nazofaringeal karsinom hastalarında CPP-ACP'nin çürük önleyici etkisini araştırdıkları çalışmalarında CPP-

ACP'nin uygulanması kontrol grubuna kıyasla radyoterapiden sonraki ilk 3 ayda nazofaringeal karsinom hastalarında çürük ilerlemesini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ancak radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda tükürük akış hızlarında, pH ve tamponlama kapasitesinde ve plak pH'ında azalma gördüğünden radyoterapi bitiminden 3 ay sonra yeni çürük lezyonları tespit edilmiştir. Mevcut çalışmanın sınırlamaları dahilinde, CPP-ACP'nin çürük lezyonlarının ilerleme hızını anlamlı bir şekilde azaltmadığı rapor edilmiştir. Nitekim bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da pH siklusu sonrasında en düşük sertlik değerleri CPP-ACP grubunda görülmüştür.

Wu ve ark. (292) radyasyon tedavisi esnasında uygulanan florür vernik, CPP-ACP ve rezin infiltrantın sert dokularını ne şekilde etkilediğini araştırdıkları çalışmalarında remineralizan ajanların radyoterapinin olumsuz etkisini azalttığını bu etkinin rezin infiltrantla kullanıldığında daha da arttığını belirtmişlerdir. Ancak yine de elde edilen sertlik değerleri radyoterapi görmemiş dişlerden daha düşük bulunmuştur.

Radyoterapi öncesi florür kullanımının, minenin mineral kaybının azalttığını ve minenin dış morfolojisini koruduğunu belirten bir araştırmada mineral kaybının önlemesine rağmen minenin mikrosertlik değerini etkilemediği sonucuna varmışlar (342).

Çalışmamızda radyoterapi öncesi/sırasında uyguladığımız remineralizasyon ajanlarının T1 zamanında yani radyoterapi sonrasında mine sertliğini arttırdığı bulgusunu elde ettik. Dolayısıyla başlangıç değerlerine göre uyguladığımız bu ajanların mine sertliğini arttırmada etkili olduğu söylenebilir. Bu ölçüm zamanında en yüksek değerler F, CPP-ACP ve L+F grubunda elde edilmiştir. Bunun nedeni florür iyonlarının hidroksiapatitle yer değiştirip flor apatiti oluşturmasından kaynaklanmış olabilir. Flor apatitin kristal yapısının hidroksiapatitten daha stabil olduğu bilinmektedir ki bu da florürün çürüklere karşı diş dokusunu daha güçlü hale getirdiğinin bir göstergesidir (343).

pH siklus sonrasında sadece remineralizan ajanların lazerle kombine kullanıldığı gruplarda (L+F ve L+ CPP-ACP) başlangıç sertlik değerine dönüldü.

Diğer gruplarda ise başlangıç değerlerinden daha düşük değer elde edildi. L+F grubu ise pH siklusu sonrasında diğer gruplardan daha yüksek sertlik değerleri gösterdi. Elde ettiğimiz bulgular ışığında florür vernikle lazerin sinerjik bir etki yarattığı söylenebilir. Bu verimiz Eymirli ve ark. (339) da lazerin florür vernikle kombine kullanımının çürük önlemede daha etkili olduğu sonucu destekler niteliktedir.

Dur ve ark. (344) farklı remineralizan ajanlarının radyoterapi uygulanan minede çürüğe karşı direnci artırmadaki etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında bizim bulgularımızın aksine tüm gruplarda radyoterapi sonrasında sertlik değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir.

Tüm bu veriler ışığında ikinci ve üçüncü hipotez de reddedildi.

Diş sert dokularının element analizi genelde Enerji Dağılımsal X-Işını Spektroskopi Analizi (ED, EDS veya EDX) ve Fourier Transform Raman Spektroskopisi (FT-Raman Spektroskopisi) cihazları ile yapılmaktadır. Bu çalışmada da radyoterapi ve işlem öncesinde uygulanan remineralizan ajanların ve lazerin mine dokusunun elementlerine olan etkileri Enerji Dağılımsal X-Işını Spektroskopi ile gerçekleştirilmiştir.

Diş minesinin doğal hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ yapısı bazı inorganik elementlerin minenin kafes yapısına entegre olmasına izin vermektedir. Buna karşın organik yapı kollajen, laminin, matriks metalloproteinaz gibi protein yapıdan oluşmaktadır. Ca/P oranı hidroksiapatitin mineralizasyonunun göstergesidir. Bu oranın yüksek olması diş dokusunun Ca ile daha fazla mineralize olduğunu ifade eder. Diş yapısındaki hidroksiapatitin Ca/P oranı dentin için 1,3 mine için ise 2,3 dur (345).

de Sá Ferreira ve ark. (346) çalışmalarında radyoterapinin ve pH siklusunun Ca/P oranını arttırdığını bulmuşlardır. Bu artışı da Ca miktarındaki artışın daha az, fosfor oranında ise daha fazla kayıp oluşmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Uygulanan pH siklusu inorganik komponent olan fosforun miktarında artışa sebep olmamıştır. Başka çalışmalarda radyoterapinin mine çözünürlüğünü ve çürük lezyon derinliğini etkilemediği belirtilmiştir (248, 347).

Mineyi oluşturan ana elementlere ek olarak, mikro elementler ve ikincil iyonlar, apatitin stabilitesini, kalsifikasyonu teşvik etme ve mineralin asit çözünürlüğün azalmasına destek sağlamaktadır (348). Minede saptanan mikro elementler arasında Na, F, Mg, Zn, Al, Sr, Si ve S vardır (349). Bizim çalışmamızda da Mg ve Na iyonları saptanmıştır. Ayrıca, Mg verileri kontrol grubunda radyasyon sonrası (T1) artış pH siklus sonrası (T2) ise azalma izlendi, fakat Na grubunda istatistiksel anlamlı bir değişim saptanmadı. Bununla ilgili olarak demineralizasyon sürecinde dış yüzeyinden ilk çözünen elementlerden birinin Mg olduğu belirtilmiştir (350). Dolayısıyla Mg kaybı demineralizasyonun ilk göstergesi olabilir.

Kudkuli ve ark. (351) 20Gy'den 80Gy'e artan dozlarda verilen radyoterapinin minenin kristal yapısına ve element içeriğine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında radyasyonun dozu arttıkça Ca/P oranında azalma meydana geldiği rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise radyoterapi almış mine örneklerimizin Ca/P oranı, radyoterapi görmemiş mineninkinden farklı bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bu bulgu radyoterapinin Ca/P oranını etkilemediğini rapor eden çalışmalarla paralellik göstermektedir (294, 347, 351, 352).

Bizim çalışmamızda ise L+F ve F grupları dışında tüm gruplarda mine örneklerinin radyoterapi sonrası (T1) Ca/P ağırlık yüzdesinde azalma görülmekle beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. pH siklus sonrası (T2) değerlerine baktığımızda ise en yüksek Ca/P oranları yine CPP-ACP, L+F ve L+CPP-ACP grubunda görüldü. Diğer tüm grupların Ca/P oranında radyasyon tedavisinden sonra istatistiksel anlamlı değişikliğe rastlanmadı.

Bir hidroksiapatit molekülde 10 Ca iyonu varlığı, kalsiyum aktivitesi çözünürlük denklemini onuncu güce yükseltir (353) ve çözünürlüğü, pH döngüsü sırasında mine kuvveti ile doğrudan ilişkilidir. Ca konsantrasyondaki değişimler, mine dayanıklılığına ve mekanik özelliklerine, ağız ortamında ve minede oluşan diğer yapısal değişikliklerden daha etkilidir (346, 353).

Ca iyonunun EDS sonuçlarına baktığımızda radyoterapiden sonra (T1) sadece kontrol grubunda, remineralizan ajan uygulanmayan ve radyasyon tedavisine tabi tutulan grupta anlamlı derecede düşüş saptanmıştır. Bu sonuç da Miranda ve ark. (283) yaptığı çalışmaya benzerdir. Gruplar arası değerlendirme yapıldığı zaman en yüksek

Ca konsantrasyonunun CPP-ACP grubunda görmekteyiz hem radyoterapi (T1) hem de pH siklus (T2) sonrası. L ve L+CPP-ACP grupları da benzer sonuç göstermektedir. CPP-ACP patının etki mekanizması mine yüzeyindeki plağa Ca ve PO₄ iyonlarının penetrasyonu ve bununla da demineralizasyonun önüne geçerek çürük oluşumunu inhibe etmektedir (340, 354-356).

EDS analizlerinde T1 ölçüm zamanında sadece F ve L+F grubunda Ca/P oranında bir artma meydana gelmiştir. Bu da sadece Florürün apatit kristallerinde yapısal bir değişiklik meydana getirdiğinin bir göstergesi olabilir.

pH sonrası T2 ölçüm zamanı değerlerdirildiğinde eski Ca/P oranına dönen gruplar CPP-ACP, L+F ve L+CPP-ACP gruplarıdır.

F iyonu sadece F ve L+F grubunda yükselmiştir. Bunun da nedeni gruplarda florürlü vernik kullanmamızdır (46, 357, 358).

O iyonu değerlendirildiğinde radyasyon tedavisinde sonra (T1) ve pH siklus sonrası (T2) tüm gruplarda artışı izlenmektedir. Bunun olası nedeni serbest radikallerin oluşumudur. Elementer içerikteki değişimde radyasyon sonrası oluşan serbest radikaller dışında diğer bir olasılık, diş yapısında bulunan kalsiyum fosfatın radyasyon sırasında olağanüstü bir su molekülü kaybına neden olmasıdır. Bu durumun diş yapısında geri dönüşü olmayan değişikliklere ve minede önemli mikromorfometrik farklılıklara neden olduğu bildirilmiştir (359-362).

Featherstone ve ark. (263) yaptıkları çalışmada , mikrosertlik ile mine mineral içeriği arasında doğrusal bir bağlantı olduğunu bulmuşlar. Bu nedenle diş çürüğü araştırmalarında diş sert dokularının demineralizasyonunu ve remineralizasyonunu tahmin etmek için mine mikrosertliğinin ve SEM-EDS analizlerinin birlikte yapılmasını önermişler.

Yapılan SEM analizinde radyoterapi yüzeylerde düzensiz, pörözlü yer yer çatlakların yer aldığı bir yapı izlendi. Elde edilen bu sonuç Mendes ve ark. nın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Mendes ve ark. (363) bu yüzey morfolojisinin minenin interprizmatik boşluğunun artması ve mineral içeriğinin azalmasından kaynaklanabileceği yorumunu yapmışlardır. Florürlü ve CPP-ACP ajanlarının uygulandığı yüzeylerde izlenen CaF₂ benzeri yapılar, florür depozitleri gözlemlendi.

Lazer uygulanmış mine yüzeyinde ise yer yer erimeler saptandı ki, bu görüntüler literatürle uyumludur (364).

Bu çalışmadaki mevcut kısıtlamalar;

Çalışma *in vitro* şartlar altında gerçekleştirildiğinden hastanın ağız ortamının birebir taklit edilmesi mümkün olmamış örneğin radyoterapi gören bir hastanın tükürük akışı, kompozisyonu ve miktarındaki değişimler deney protokolüne yansıtılamamıştır.

Çalışmada remineralizan ajan olarak sadece iki ürünün uygulanmış olması elde edilen sonucun genelleştirilebilesinin önüne geçmektedir.

Çalışmada sert doku lazerlerinden sadece birinin test edilmiş olması ve bu lazerin tek bir parametrede kullanılması ayrıca lazerin remineralizan ajan öncesi/sonrası uygulamalarının karşılaştırılmamış olması lazerin radyoterapi öncesi çürük oluşumunun önlemedeki etkinliği hakkında kesin yargıya varılmasını engellemektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Radyoterapi sonrasında mine mikrosertlik değerleri hem kontrol hem de deney gruplarında arttı. pH siklus sonrasında ise sadece remineralizan ajanların lazerle kombine kullanıldığı gruplarda (L+F ve L+CPP-ACP) başlangıç sertlik değerlerine dönüldü. Diğer gruplarda ise başlangıç değerlerinden daha düşük değerler elde edildi.
- 2) pH siklusu sonrası en yüksek sertlik değerleri Lazer artı Florürlü vernik grubunda izlendi (L+F).
- 3) Remineralizan ajanlar lazerle birlikte kullanıldıklarında (L + F ve L+CPP-ACP) yalnız kullanımlarına göre daha iyi bulgular gösterdi.
- 4) Lazer + Florürlü vernik grubu (L+F) dışında radyoterapi sonrası Ca/P oranında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. pH siklusu sonrasında ise F ve L grupları dışındaki tüm grupların Ca/P oranları başlangıç değerlerine benzer bulundu.
- 5) Radyasyon tedavisi sonrası tüm gruplarda O₂ oranında artış saptandı.
- 6) Radyasyon tedavisi ve öncesinde uygulanan lazer ve remineralize edici ajanlar minenin mineral içeriğinde farklılaşmaya neden oldu.
- 7) SEM görüntülerinde radyoterapinin ve lazer/remineralize edici ajan uygulamalarının mine yüzey morfolojisinde değişiklikler yarattığı izlendi.

Çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak baş-boyun bölgesi kanseri olan hastaların radyasyon tedavisine başlamadan önce diş hekimi kontrolüne gitmeleri, radyoterapinin diş dokuları üzerindeki etkilerinin anlatılıp, ağız hijyeni konusunda gerekli bilgilendirmelerin yapılması ve tedavi öncesinde çeşitli koruyucu terapilerinin uygulanmasının olası çürük oluşumuna karşın diş dokularını az da olsa koruyabileceği kanaatine varılmıştır.

Bu çalışmanın sınırlamaları ve elde edilen bulgular ışığında radyasyon tedavisi öncesinde lazerle kombine kullanılan remineralizan ajanlarının diş minesinin çürüğe karşı direncini arttırmada diğer test edilen yöntemlerden daha etkili olduğu söylenebilir. Ancak elde edilen verilerin güvenilirliğini saptamanın en doğru yolu çalışmanın klinik şartlar altında gerçekleştirilmesi olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Schutte HW, Heutink F, Wellenstein DJ, van den Broek GB, van den Hoogen FJ, Marres HA, et al. Impact of time to diagnosis and treatment in head and neck cancer: a systematic review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020;162(4):446-57.
3. Lopes CdCA, Soares CJ, Lara VC, Arana-Chavez VE, Soares PB, Novais VR. Effect of fluoride application during radiotherapy on enamel demineralization. *Journal of Applied Oral Science*. 2018;27.
4. Bhandari S, Soni BW, Bahl A, Ghoshal S. Radiotherapy-induced oral morbidities in head and neck cancer patients. *Special Care in Dentistry*. 2020;40(3):238-50.
5. Villa A, Akintoye SO. Dental management of patients who have undergone oral cancer therapy. *Dental Clinics*. 2018;62(1):131-42.
6. Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*. 2010;18(8):1007-21.
7. Lieshout HF, Bots CP. The effect of radiotherapy on dental hard tissue--a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2014;18(1):17-24.
8. Gonçalves LM, Palma-Dibb RG, Paula-Silva FW, Oliveira HF, Nelson-Filho P, Silva LA, et al. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *J Dent*. 2014;42(8):986-92.
9. de Siqueira Mellara T, Palma-Dibb RG, de Oliveira HF, Garcia Paula-Silva FW, Nelson-Filho P, da Silva RA, et al. The effect of radiation therapy on the mechanical and morphological properties of the enamel and dentin of deciduous teeth--an in vitro study. *Radiat Oncol*. 2014;9:30.
10. Lieshout H, Bots C. The effect of radiotherapy on dental hard tissue—a systematic review. *Clinical oral investigations*. 2014;18(1):17-24.
11. Douchy L, Gauthier R, Abouelleil-Sayed H, Colon P, Grosogoeat B, Bosco J. The effect of therapeutic radiation on dental enamel and dentin: A systematic review. *Dental Materials*. 2022.
12. Alqahtani MA, Andreana S, Rumfola JL, Davis E. Effect of diode laser and topical fluoride applications on white-spot lesions in bovine enamel. *Gen Dent*. 2019;67(6):45-51.
13. Anaraki SN, Serajzadeh M, Fekrazad R. Effects of laser-assisted fluoride therapy with a CO2 laser and Er, Cr: YSGG laser on enamel demineralization. *Pediatric dentistry*. 2012;34(4):92E-6E.
14. Dias-Moraes MC, Castro PAA, Pereira DL, Ana PA, Freitas AZ, Zezell DM. Assessment of the preventive effects of Nd:YAG laser associated with fluoride on enamel caries using optical coherence tomography and FTIR spectroscopy. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254217.

15. Llena C, Leyda A, Forner L. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. *Eur J Paediatr Dent.* 2015;16(3):181-6.
16. Mettu S, Srinivas N, Sampath CR, Srinivas N. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (cpp-acp) on caries-like lesions in terms of time and nano-hardness: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry.* 2015;33(4):269.
17. Moura SK, Arana-Chavez VE, Brugnera Junior A, Zanin FAA, Morais A, Kobayashi FY, et al. Effect of Er:YAG Laser and Association of Protocols on the Demineralized Enamel Microhardness. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2021;39(6):381-5.
18. Oliveira PRAd, Barboza CM, Barreto LSdC, Tostes MA. Effect of CPP-ACP on remineralization of artificial caries-like lesion: an in situ study. *Brazilian Oral Research.* 2020;34.
19. Reynolds E, Cai F, Cochrane N, Shen P, Walker G, Morgan M, et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research.* 2008;87(4):344-8.
20. Soares CJ, Neiva NA, Soares PB, Dechichi P, Novais VR, Naves LZ, et al. Effects of chlorhexidine and fluoride on irradiated enamel and dentin. *J Dent Res.* 2011;90(5):659-64.
21. Wu L, Geng K, Gao Q. Effects of different anti-caries agents on microhardness and superficial microstructure of irradiated permanent dentin: an in vitro study. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):113.
22. Wu L, Geng K, Gao Q. Effects of different anti-caries procedures on microhardness and micromorphology of irradiated permanent enamel. *Dent Mater J.* 2020;39(1):118-25.
23. Dur MP, Celik N, Seven N. Evaluation of the changes in physical properties and mineral content of enamel exposed to radiation after treating with remineralization agent. *Clin Oral Investig.* 2022;26(9):5673-85.
24. Slavkin HC. Molecular determinants of tooth development: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1990;1(1):1-16.
25. Baldassarri M, Margolis HC, Beniash E. Compositional determinants of mechanical properties of enamel. *J Dent Res.* 2008;87(7):645-9.
26. Piesco N, Simmelink J. Histology of enamel. *Oral Development and Histology*; Avery, JK, Ed; Georg Thieme Verlag: New York, NY, USA. 2002:153-71.
27. Boushell LW, Sturdevant JR. Clinical significance of dental anatomy, histology, physiology, and occlusion. *Sturdevant's Art & Science of Operative Dentistry.* 2014:1-40.
28. Ten Cate A. *Oral Histology Development, Structure, and Function*, The CV Mosby Company St. Louis, MO. 1989.
29. Ten Cate J. Chemical interactions between the tooth and oral fluids. *Dental caries: the disease and its clinical management.* 2003.
30. Ten Cate J. Physicochemical aspects of fluoride-enamel interactions. *Fluoride in dentistry.* 1996.

31. Silverstone L. Dynamic factors affecting lesion initiation and progression in human dental enamel. Part 1. The dynamic nature of enamel caries. *Quintessence Int.* 1988;19(10):683-711.
32. Bjørndal L, Thylstrup A. A structural analysis of approximal enamel caries lesions and subjacent dentin reactions. *European journal of oral sciences.* 1995;103(1):25-31.
33. Fejerskov O, Thylstrup A. Clinical and pathological features of dental caries. *Textbook Of Clinical Cariology (2 bs, s 111-157)* Copenhagen: Munksgaard. 1994.
34. Ten Cate J, Duijsters P. Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries research.* 1982;16(3):201-10.
35. Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E. *Dental caries: the disease and its clinical management: John Wiley & Sons; 2015.*
36. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2). *Journal of clinical pediatric dentistry.* 2005;28(2):119-24.
37. Cury JA, Tenuta LMA. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Brazilian oral research.* 2009;23:23-30.
38. Pinkham JR, Casamassimo PS, McTigue D, Fields H, Nowak A. *Pediatric Dentistry, Infancy through Adolescence.* China. Elsevier; 2005.
39. Aoba T. Solubility properties of human tooth mineral and pathogenesis of dental caries. *Oral diseases.* 2004;10(5):249-57.
40. Axelsson P. *Diagnosis and Risk Prediction of Dental Caries; Quintessence Pub. Co: Chicago, IL, USA. 2000.*
41. Axelsson P. *Development of Carious Lesions In: Diagnosis and risk Prediction of Dental caries, Vol 2, Karlstad, Sweeden. Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, Berlin, London, Tokyo, Paris ...; 2001.*
42. Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries research.* 1999;33(4):252-60.
43. Thylstrup A, Fejerskov O. *Textbook of clinical cariology: Munksgaard; 1996.*
44. Kaya T. Posterior arayıllere, restorasyon sonrası uygulanan değişik vernik preparatlarının, plak s. mutans ve laktobasil düzeyleri ve yan diş çürük lezyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi. 2016.
45. Edwardsson S, Thylstrup A, Fejerskov O. *Textbook of cariology. Munksgaard, Copenhagen. 1986.*
46. Jima Y, Koulourides T. Mineral density and fluoride content of in vitro remineralized lesions. *Journal of dental research.* 1988;67(3):577-81.
47. Ritter AV. *Sturdevant's art & science of operative dentistry-e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.*
48. Harris NO, Garcia-Godoy F. *Primary preventive dentistry: Upper Saddle River, NJ: Pearson Education; 2004.*
49. Buzalaf MAR, Hannas AR, Magalhães AC, Rios D, Honório HM, Delbem ACB. pH-cycling models for in vitro evaluation of the efficacy of fluoridated dentifrices for caries control: strengths and limitations. *Journal of Applied Oral Science.* 2010;18:316-34.

50. Ten Cate J, Mundorff-Shrestha S. Working Group Report 1: Laboratory models for caries (in vitro and animal models). *Advances in dental research*. 1995;9(3):332-4.
51. Erickson R, Glasspoole E. Model investigations of caries inhibition by fluoride-releasing dental materials. *Advances in dental research*. 1995;9(3):315-23.
52. Schemehorn B, Orban J, Wood G, Fischer G, Winston A. Remineralization by fluoride enhanced with calcium and phosphate ingredients. *Journal of Clinical Dentistry*. 1999;10:13-6.
53. Kotsanos N, Darling A, Levers B, Tyler J. Simulation of natural enamel caries in vitro with methylcellulose acid gels: effect of addition of calcium and phosphate ions. *Journal de Biologie Buccale*. 1989;17(3):159-65.
54. Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. *International journal of nanomedicine*. 2016;11:4743.
55. Zero DT. Dental caries process. *Dental Clinics of North America*. 1999;43(4):635-64.
56. Chow L, Vogel G. Enhancing remineralization. *Operative Dentistry*. 2001:27-38.
57. García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139:25S-34S.
58. Michael D, Eliopoulos C, Manolis S. Exploring sex differences in diets and activity patterns through dental and skeletal studies in populations from ancient Corinth, Greece. *Homo*. 2017;68(5):378-92.
59. Margolis H, Zhang Y, Lee C, Kent Jr R, Moreno E. Kinetics of enamel demineralization in vitro. *Journal of dental research*. 1999;78(7):1326-35.
60. Higham S. Caries process and prevention strategies: Demineralization/Remineralization. *Diakses tanggal*. 2017;21.
61. Hara AT, Carvalho JC, Zero DT. Causes of dental erosion: extrinsic factors. *Dental Erosion and Its Clinical Management: Springer*; 2015. p. 69-96.
62. Roberson T, Heymann HO, Swift Jr EJ. *Sturdevant's art and science of operative dentistry: Elsevier Health Sciences*; 2006.
63. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1999;27(1):31-40.
64. Kolmakow S, Honkala E, Borovsky E, Kuzmina E, Vasina S. Effect of the mineralizing agent on the permanent teeth. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 1991;15(3):179-87.
65. González-Cabezas C. The chemistry of caries: remineralization and demineralization events with direct clinical relevance. *Dental Clinics*. 2010;54(3):469-78.
66. Mellberg JR, Ripa LW. *Fluoride in preventive dentistry: theory and clinical applications: Quintessence Publishing (IL)*; 1983.
67. Schroeder H, Luder H, Bosshardt D. Morphological and labeling evidence supporting and extending a modern theory of tooth eruption. *Schweizer*

- Monatsschrift fur Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie=
Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia. 1992;102(1):20-31.
68. Savaş S, KÜÇÜKYILMAZ E. DIŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANILAN
REMİNERALİZASYON AJANLARI VE ÇÜRÜK ÖNLEYİCİ AJANLAR. Atatürk Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2014;24(3):113-25.
69. Philip N. State of the art enamel remineralization systems: the next frontier
in caries management. Caries research. 2019;53(3):284-95.
70. Kaste LM, Selwitz RH, Oldakowski RJ, Brunelle J, Winn DM, Brown LJ. Coronal
caries in the primary and permanent dentition of children and adolescents 1–17
years of age: United States, 1988–1991. Journal of dental research.
1996;75(2_suppl):631-41.
71. Winn DM, Brunelle JA, Selwitz RH, Kaste LM, Oldakowski RJ, Kingman A, et
al. Coronal and root caries in the dentition of adults in the United States, 1988–
1991. Journal of dental research. 1996;75(2_suppl):642-51.
72. ULUSOY AT. PEDODONTİDE GÜNCEL KORUYUCU YAKLAŞIMLAR. Atatürk
Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2010;2010(3):28-37.
73. Berkovitz BKB, Holland GR, Moxham BJ. Oral anatomy, embryology and
histology: Mosby Incorporated; 2002.
74. Murray J. Efficacy of preventive agents for dental caries. Caries research.
1993;27(Suppl. 1):2-8.
75. Reynolds E, Black C. Cariogenicity of a confection supplemented with sodium
caseinate at a palatable level. Caries research. 1989;23(5):368-70.
76. Ten Cate J. Review on fluoride, with special emphasis on calcium fluoride
mechanisms in caries prevention. European journal of oral sciences.
1997;105(5):461-5.
77. Christoffersen J, Christoffersen M, Arends J, Leonardsen E. Formation of
phosphate-containing calcium fluoride at the expense of enamel, hydroxyapatite
and fluorapatite. Caries research. 1995;29(3):223-30.
78. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. The Journal
of the American dental association. 2000;131(7):887-99.
79. Koo H. Strategies to enhance the biological effects of fluoride on dental
biofilms. Advances in dental research. 2008;20(1):17-21.
80. Margolis H, Moreno E, Murphy B. Effect of low levels of fluoride in solution
on enamel demineralization in vitro. Journal of Dental Research. 1986;65(1):23-9.
81. Cochrane N, Cai F, Huq N, Burrow M, Reynolds E. New approaches to
enhanced remineralization of tooth enamel. Journal of dental research.
2010;89(11):1187-97.
82. Lewis CW, Milgrom P. Fluoride. Pediatrics in review. 2003;24(10):327-36.
83. Clarkson JJ, McLoughlin J. Role of fluoride in oral health promotion.
International dental journal. 2000;50(3):119-28.
84. Tatevossian A. Fluoride in dental plaque and its effects. Journal of dental
research. 1990;69(2_suppl):645-52.
85. Li J, Nakagaki H, Tsuboi S, Kato S, Huang S, Mukai M, et al. Fluoride profiles
in different surfaces of human permanent molar enamels from a naturally
fluoridated and a non-fluoridated area. Archives of oral biology. 1994;39(8):727-31.

86. Ishikawa K, Eanes E. The hydrolysis of anhydrous dicalcium phosphate into hydroxyapatite. *Journal of dental research*. 1993;72(2):474-80.
87. Barbour M, Finke M, Parker D, Hughes J, Allen G, Addy M. The relationship between enamel softening and erosion caused by soft drinks at a range of temperatures. *Journal of dentistry*. 2006;34(3):207-13.
88. Axelsson P. Other caries-preventive factors. Axelsson P An introduction to risk prediction and preventive dentistry Germany-Quintessence books. 1999:77-103.
89. Koch G, Fejerskov O, Thylstrup A. Fluoride in caries treatment-clinical implications. Thylstrup A Fejerskov O. 1994:259-81.
90. Lecompte EJ. Clinical application of topical fluoride products--risks, benefits, and recommendations. *J Dent Res*. 1987;66(5):1066-71.
91. Cate JMt. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1999;57(6):325-9.
92. Ten Cate J. Remineralization of caries lesions extending into dentin. *Journal of dental research*. 2001;80(5):1407-11.
93. Stralfors A. Inhibition of dental caries in hamsters. V. The effect of dibasic and monobasic calcium phosphate. *Odontol Revy*. 1961;12:236-56.
94. McClure F. The cariostatic effect in white rats of phosphorus and calcium supplements added to the flour of bread formulas and to bread diets. *The Journal of nutrition*. 1960;72(2):131-6.
95. Brambilla E. Fluoride—Is It Capable of Fighting Old and New Dental Diseases? *Caries research*. 2001;35(Suppl. 1):6-9.
96. Petersson L. Fluoride mouthrinses and fluoride varnishes. *Caries research*. 1993;27(Suppl. 1):35-42.
97. Beltrán-Aguilar ED, Goldstein JW, Lockwood SA. Fluoride varnishes: a review of their clinical use, cariostatic mechanism, efficacy and safety. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(5):589-96.
98. Affairs ADACoS. Professionally Applied Topical Fluoride: Evidence-Based Clinical Recommendations. *Journal of dental education*. 2007;71(3):393-402.
99. Corpron R, More F, Clark J, Korytnicki D, Kowalski C. In vivo remineralization of artificial enamel lesions by a fluoride dentifrice or mouthrinse. *Caries research*. 1986;20(1):48-55.
100. Tavss EA, Mellberg JR, Joziak M, Gambogi RJ, Fisher SW. Relationship between dentifrice fluoride concentration and clinical caries reduction. *American journal of dentistry*. 2003;16(6):369-74.
101. Zimmer S. Caries-preventive effects of fluoride products when used in conjunction with fluoride dentifrice. *Caries Research*. 2001;35(Suppl. 1):18-21.
102. Faller RV, Eversole SL, Yan J. Anticaries potential of a stabilized stannous-containing sodium fluoride dentifrice. *American journal of dentistry*. 2010;23:32B-8B.
103. Jabbarifar SE, Salavati S, Akhavan A, Khosravi K, Tavakoli N, Nilchian F. Effect of fluoridated dentifrices on surface microhardness of the enamel of deciduous teeth. *Dental research journal*. 2011;8(3):113.

104. Creeth J, Kelly SA, González-Cabezas C, Karwal R, Martínez-Mier EA, Lynch R, et al. Effect of toothbrushing duration and dentifrice quantity on enamel remineralisation: An in situ randomized clinical trial. *Journal of dentistry*. 2016;55:61-7.
105. Stephen K. Fluoride toothpastes, rinses, and tablets. *Advances in Dental Research*. 1994;8(2):185-9.
106. Molina M, Rodríguez F, Urbina T, Vargas S. Effect of weekly mouthrinses with 0.2% neutral NaF solution on caries incidence in first permanent molars. *Odontología chilena*. 1989;37(1):176-82.
107. Newbrun E. Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements, and topical fluoride agents. *Journal of dental research*. 1992;71(5):1255-65.
108. Featherstone JD, editor *Delivery challenges for fluoride, chlorhexidine and xylitol*. BMC Oral Health; 2006: Springer.
109. Bowen W, Pearson S. The effects of sucralose, xylitol, and sorbitol on remineralization of caries lesions in rats. *Journal of Dental Research*. 1992;71(5):1166-8.
110. Takagi S, Liao H, Chow LC. Effect of a Low-Fluoride-Content, Two-Component Rinse on Fluoride Uptake and on De- and Remineralization of Enamel Lesions: An in vitro Study. *Caries research*. 2001;35(3):223-8.
111. Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel lesion in vitro. *Journal of dentistry*. 2010;38(10):811-9.
112. Kamath U, Sheth H, Mullur D, Soubhagya M. The effect of Remin Pro® on bleached enamel hardness: An in-vitro study. *Indian journal of dental research*. 2013;24(6):690.
113. Harper D, Osborn J, Clayton R, Hefferren J. Modification of food cariogenicity in rats by mineral-rich concentrates from milk. *Journal of Dental Research*. 1987;66(1):42-5.
114. Shaw L, Murray J, Burchell C, Best J. Calcium and phosphorus content of plaque and saliva in relation to dental caries. *Caries research*. 1983;17(6):543-8.
115. Margolis H, Moreno E. Composition of pooled plaque fluid from caries-free and caries-positive individuals following sucrose exposure. *Journal of dental research*. 1992;71(11):1776-84.
116. Rose R. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. *Archives of oral biology*. 2000;45(7):569-75.
117. Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *Journal of dental research*. 1997;76(9):1587-95.
118. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139(7):915-24.

119. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds E. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Dental Research*. 2001;80(12):2066-70.
120. Reynolds E, Cai F, Shen P, Walker G. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of dental research*. 2003;82(3):206-11.
121. ÇETİN B, AVŞAR A, ULUSOY AT. Kazein içerikli besinler ve dental ürünler. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011;2011(4):24-31.
122. Reynolds EC, Riley PF, Adamson NJ. A selective precipitation purification procedure for multiple phosphoserine-containing peptides and methods for their identification. *Analytical biochemistry*. 1994;217(2):277-84.
123. Jiang H, Bian Z, Tai B, Du M, Peng B. The effect of a bi-annual professional application of APF foam on dental caries increment in primary teeth: 24-month clinical trial. *Journal of dental research*. 2005;84(3):265-8.
124. Pulido MT, Wefel JS, Hernandez MM, Denehy GE, Guzman-Armstrong S, Chalmers JM, et al. The inhibitory effect of MI paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. *Operative dentistry*. 2008;33(5):550-5.
125. Ardu S, Castioni NV, Benbachir-Hassani N, Krejci I. Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions. *Quintessence international*. 2007;38(8):633-6.
126. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Special Care in Dentistry*. 1998;18(1):8-16.
127. Ekambaram M, Mohd Said S, Yiu CK. A review of enamel remineralisation potential of calcium-and phosphate-based remineralisation systems. *Oral Health Prev Dent*. 2017;15(5):415-20.
128. Coluzzi DJ. Fundamentals of dental lasers: science and instruments. *Dental Clinics*. 2004;48(4):751-70.
129. Winter RB. Practical Laser Applications in General Practice. *Dentistry today*. 2017;36(6):78-83.
130. Tuner J, Hode L. Some basic laser physics. *The Laser Therapy Handbook* Grangesberg, Sweden: Prima Books. 2007:317-38.
131. Fisher JC. Basic laser physics and interaction of laser light with soft tissue. *Endoscopic laser surgery handbook: CRC Press*; 2020. p. 1-130.
132. Einstein A. Zur quantentheorie der strahlung. First published in. 1916:121-8.
133. Schawlow AL, Townes CH. Infrared and optical masers. *Physical Review*. 1958;112(6):1940.
134. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. Principles of instrumental analysis: Cengage learning; 2017.
135. Sırav B. Lazer Nedir? Fiziği ve Doku ile Etkileşimi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci-Special Topics*. 2012;3(2):1-6.
136. Convisser Robert A. Principles and Practice of Laser Dentistry. China: Mosby Elsevier. 2011:139-41.

137. Dederich DN. Laser/tissue interaction: what happens to laser light when it strikes tissue? *Journal of the American Dental Association* (1939). 1993;124(2):57-61.
138. Vogel A, Venugopalan V. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. *Chemical reviews*. 2003;103(2):577-644.
139. Welch A, Torres JH, Cheong W-F. Laser physics and laser-tissue interaction. *Texas heart institute journal*. 1989;16(3):141.
140. Parker S. Laser-tissue interaction. *British dental journal*. 2007;202(2):73-81.
141. Serdar Eymirli P. ER; CR: YSGG Lazer ve Farklı Remineralizasyon Ajanlarının Süt Dişi Minesinin Çürüğe Karşı Direncini Artırmadaki Etkilerinin İncelenmesi. 2017.
142. Wigdor H, Abt E, Ashrafi S, Walsh Jr JT. The effect of lasers on dental hard tissues. *Journal of the American Dental Association* (1939). 1993;124(2):65-70.
143. Hadley J, Young DA, Eversole LR, Gornbein JA. A laser-powered hydrokinetic system: for caries removal and cavity preparation. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(6):777-85.
144. Freitas PMd, Soares-Geraldo D, Biella-Silva AC, Silva AV, Silveira Bld, Eduardo CdP. Intrapupal temperature variation during Er, Cr: YSGG enamel irradiation on carries prevention. *Journal of Applied Oral Science*. 2008;16:95-9.
145. Martines-Insua A. Difference in bonding to acid-etched or Er: YAG-laser-treated enamel and dentin surface. *J Prosthet Dent*. 2000;84:280-8.
146. van As G. Erbium lasers in dentistry. *Dental Clinics*. 2004;48(4):1017-59.
147. Mehl A, Folwaczny M, Haffner C, Hickel R. Bactericidal effects of 2.94 μm Er: YAG-laser radiation in dental root canals. *Journal of endodontics*. 1999;25(7):490-3.
148. Kotlow LA. Lasers in pediatric dentistry. *Dental Clinics*. 2004;48(4):889-922.
149. Singh S, Gambhir RS, Kaur A, Singh G, Sharma S, Kakar H. Dental lasers: A review of safety essentials. 2012.
150. Bhat AM. Lasers in prosthodontics—An overview part 1: Fundamentals of dental lasers. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*. 2010;10(1):13-26.
151. Miserendino L, Pick RM. *Lasers in dentistry*: Quintessence Publishing (IL); 1995.
152. Myers TD. Lasers in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 1991;122(1):46-50.
153. Kotlow LA. Lasers in pediatric dentistry. *Dent Clin North Am*. 2004;48(4):889-922, vii.
154. Strauss RA, Fallon SD. Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. *Dent Clin North Am*. 2004;48(4):861-88, vi.
155. Adams TC, Pang PK. Lasers in aesthetic dentistry. *Dent Clin North Am*. 2004;48(4):833-60, vi.
156. Schwarz F, Aoki A, Sculean A, Georg T, Scherbaum W, Becker J. In vivo effects of an Er: YAG laser, an ultrasonic system and scaling and root planing on the biocompatibility of periodontally diseased root surfaces in cultures of human PDL fibroblasts. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2003;33(2):140-7.
157. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *European Journal of Oral Sciences*. 2000;108(1):29-34.

158. Sezgin B, Tarim B. Dentin hypersensitivity and treatment of dentin hypersensitivity. *European Oral Research*. 2012;46(2):88.
159. Brenneise CV, Blankenau RJ. Response of associated oral soft tissues when exposed to Argon laser during polymerization of dental resins. *Lasers Surg Med*. 1997;20(4):467-72.
160. Kimura Y, Wilder-Smith P, Matsumoto K. Lasers in endodontics: a review. *Int Endod J*. 2000;33(3):173-85.
161. Cobb CM. Lasers in periodontics: a review of the literature. *J Periodontol*. 2006;77(4):545-64.
162. Phillips RW, Anusavice KJ, Shen C, Rawls H. *Phillips' science of dental materials*: Elsevier/Saunders; 2013.
163. Attar N. The effect of finishing and polishing procedures on the surface roughness of composite resin materials. *J Contemp Dent Pract*. 2007;8(1):27-35.
164. Onaran K, Bilimi M, Basım Y. *Bilim teknik yayınevi*. İstanbul; 1997.
165. Caughman WF, Rueggeberg F. Shedding new light on composite polymerization. *Operative dentistry*. 2002;27(6):636-8.
166. Hanke LD. *Handbook of analytical methods for materials*. Materials Evaluation and Engineering Inc, Plymouth. 2001:35-8.
167. Anusavice KJ, Shen C, Rawls HR. *Phillips' science of dental materials*: Elsevier Health Sciences; 2012.
168. Callister WD, Rethwisch DG. *Fundamentals of materials science and engineering*: Wiley London; 2000.
169. Poskus LT, Placido E, Cardoso PEC. Influence of placement techniques on Vickers and Knoop hardness of class II composite resin restorations. *Dental Materials*. 2004;20(8):726-32.
170. Attin T, Kocabiyik M, Buchalla W, Hannig C, Becker K. Susceptibility of enamel surfaces to demineralization after application of fluoridated carbamide peroxide gels. *Caries Research*. 2003;37(2):93-9.
171. Gutiérrez-Salazar MdP, Reyes-Gasga J. Microhardness and chemical composition of human tooth. *Materials Research*. 2003;6:367-73.
172. Craig RG, Peyton FA. Elastic and mechanical properties of human dentin. *Journal of dental research*. 1958;37(4):710-8.
173. Collys K, Slop D, Cleymaet R, Coomans D, Michotte Y. Load dependency and reliability of microhardness measurements on acid-etched enamel surfaces. *Dental Materials*. 1992;8(5):332-5.
174. Kellner R, Mermet J-M, Otto M, Valcarcel M, Widmer HM. *Analytical chemistry: a modern approach to analytical science*: Germany: Wiley-VCH; ISBN 3-527-30590-4; 2004.
175. Arvidsson A, Liedberg B, Möller K, Lyvén B, Sellén A, Wennerberg A. Chemical and topographical analyses of dentine surfaces after Carisolv™ treatment. *Journal of dentistry*. 2002;30(2-3):67-75.
176. Arends J, Ten Bosch J. Demineralization and remineralization evaluation techniques. *Journal of dental research*. 1992;71(3_suppl):924-8.

177. Goldstein JI, Newbury DE, Echlin P, Joy DC, Lyman CE, Lifshin E, et al. Special topics in scanning electron microscopy. Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis: Springer; 2003. p. 195-270.
178. Hegde MN, Moany A. Remineralization of enamel subsurface lesions with casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: A quantitative energy dispersive X-ray analysis using scanning electron microscopy: An in vitro study. Journal of conservative dentistry: JCD. 2012;15(1):61.
179. Arnold W, Gaengler P. Quantitative analysis of the calcium and phosphorus content of developing and permanent human teeth. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. 2007;189(2):183-90.
180. Talari ACS, Martinez MAG, Movasaghi Z, Rehman S, Rehman IU. Advances in Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. Applied Spectroscopy Reviews. 2017;52(5):456-506.
181. Curk M, Peledan F, Hubert J. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy for identifying Lactobacillus species. FEMS microbiology letters. 1994;123(3):241-8.
182. Griffiths PR. Fourier transform infrared spectrometry. Science. 1983;222(4621):297-302.
183. Parikh SJ, Chorover J. FTIR spectroscopic study of biogenic Mn-oxide formation by Pseudomonas putida GB-1. Geomicrobiology Journal. 2005;22(5):207-18.
184. Chen Y, Zou C, Mastalerz M, Hu S, Gasaway C, Tao X. Applications of micro-fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) in the geological sciences—a review. International journal of molecular sciences. 2015;16(12):30223-50.
185. Chow LQM. Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2020;382(1):60-72.
186. ÇELEN YY, Zeybek O, OKUMUŞ A, KIZILKAYA HO, GÜR SOY TO. Investigation of Change in Tumor Volume in Head and Neck Cancers. Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi. 2021(25):822-8.
187. MacComb WS, Fletcher GH. Cancer of the Head and Neck: Williams & Wilkins; 1967.
188. Ahadian H, Yassaei S, Bouzarjomehri F, Ghaffari Targhi M, Kheirollahi K. Oral Complications of The Oromaxillofacial Area Radiotherapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(3):721-5.
189. Türkkän G. Radyoterapi uygulanan baş boyun kanserli hastalarda yutma fonksiyonunun klinik ve dozimetrik parametrelerle değerlendirilmesi. 2016.
190. Imanimoghaddam M, Rahrooh M, Tafakhori Z, Zahedanaraki S, Homaeieshandiz F. Changes of parotid and submandibular glands caused by radiotherapy—an ultrasound evaluation. Dentomaxillofacial Radiology. 2012;41(5):379-84.
191. Aktan M. Radyasyona Bağlı Tükürük Bezi Hasarının Önlenmesinde Çinko Sülfat Ve Amifostin Etkisi. Selçuk Tıp Dergisi. 2018;34(3):94-9.
192. Demir ŞG. Baş boyun kanserlerinde kilo kaybına bağlı tümör hacminin ve riskli organların doz dağılımlarının adaptif radyoterapi tekniği ile incelenmesi. 2015.
193. ÖZYAR E. Tükürük Bezi Tümörlerinin Tedavisinde Radyoterapinin Rolü.

194. Doyuran M. Baş boyun radyoterapisinde yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve yoğunluk ayarlı ark terapi (IMAT) tekniklerinin karşılaştırılması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012.
195. El-Mofty SK, Zhang MQ, Davila RM. Histologic identification of human papillomavirus (HPV)-related squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes: a reliable predictor of the site of an occult head and neck primary carcinoma. *Head and neck pathology*. 2008;2(3):163-8.
196. Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, Khalkhali, Maublant, Goldsmith. *Nuclear Oncology: diagnosis and therapy*: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA; 2001.
197. Eskander A, Irish J, Groome PA, Freeman J, Gullane P, Gilbert R, et al. Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system. *The Laryngoscope*. 2014;124(9):2081-8.
198. Arjmandi MK, Moslemi D, Zarrini AS, Gorji ME, Mosapour A, Haghghighi A, et al. Pre and post radiotherapy serum oxidant/antioxidant status in breast cancer patients: impact of age, BMI and clinical stage of the disease. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2016;21(3):141-8.
199. Deboni ALdS, Giordani AJ, Lopes NNF, Dias RS, Segreto RA, Jensen SB, et al. Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(11):2903-11.
200. Chu E, Sartorelli AC. *Kanser Kemoterapisi*.
201. Çelik Dursun P. Radyoterapinin farklı dozlarının keser dişlerin kuronal kırık ve restorasyon direnci üzerine etkisi.
202. Ö. Y. Radyoterapi yapılan larenks kanserli hastalarda prognostik faktörlerin retrospektif değerlendirilmesi.: Dicle Üniversitesi; 2015.
203. Sevim M. Nörojenik Disfajili Hastalarda Baş ve Boyun Propriyosepsiyonu ile Disfaji Şiddeti Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. 2021.
204. Sarı S. Kliniğimize getirilen kedi ve köpeklerde karşılaşılan tümör olguları ve sağaltım olanakları 2017.
205. Levent A. Yoğunluk ayarlı radyoterapi planlarının portal dozimetri ile kalite kontrolünde kullanılan PDIP ve GLAaS algoritmalarının karşılaştırılması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2012.
206. BENGİSU S, GERÇEK E. Türkiye’de yutma bozuklukları ile ilgili yapılmış lisansüstü tez çalışmalarının incelenmesi. *Dil Konuşma ve Yutma Araştırmaları Dergisi*. 2019;2(1):77-103.
207. S. Ö. Baş ve boyun bölgesine radyoterapi alan hastaların çekim yapılan dişlerinden almış olduğu radyasyon dozunun değerlendirilmesi: Ankara Üniversitesi; 2011.
208. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *Journal of neurosurgery*. 1999;91(2):251-60.
209. Keleş S. Radyoterapinin farklı dozlarının süt dişlerinin mineral içeriğine ve poliasit modifiye rezin kompozitin bağlanma gücü üzerine etkisi.

210. Juan C-J, Cheng C-C, Chiu S-C, Jen Y-M, Liu Y-J, Chiu H-C, et al. Temporal evolution of parotid volume and parotid apparent diffusion coefficient in nasopharyngeal carcinoma patients treated by intensity-modulated radiotherapy investigated by magnetic resonance imaging: a pilot study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0137073.
211. Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, David SY, Yoshida EJ, Curran WJ, et al. Ultrasound histogram assessment of parotid gland injury following head-and-neck radiotherapy: a feasibility study. *Ultrasound in medicine & biology*. 2012;38(9):1514-21.
212. Evlioglu G, Azak A. ORAL CARE AND RADIOTHERAPY. *JOURNAL OF ISTANBUL UNIVERSITY FACULTY OF DENTISTRY*. 2005;39(3-4):1-8.
213. KIRZIOĞLU Z, TASA T. Oral health maintenance of children that diagnosed with cancer. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2015;18(3):300-10.
214. Pattanayak L, Panda N, Dash MK, Mohanty S, Samantaray S. Management of chemoradiation-induced mucositis in head and neck cancers with oral glutamine. *Journal of Global Oncology*. 2016;2(4):200-6.
215. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;64(1):9-29.
216. Jawad H, Hodson NA, Nixon P. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1. *British dental journal*. 2015;218(2):65-8.
217. Brown LR, Dreizen S, Rider LJ, Johnston DA. The effect of radiation-induced xerostomia on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1976;41(1):83-92.
218. Mun M, Yap T, Alnuaimi A, Adams G, McCullough M. Oral candidal carriage in asymptomatic patients. *Australian Dental Journal*. 2016;61(2):190-5.
219. Ichimura K, Tanaka T. Trismus in patients with malignant tumours in the head and neck. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1993;107(11):1017-20.
220. Wang CJ, Huang EY, Hsu HC, Chen HC, Fang FM, Hsiung CY. The degree and time-course assessment of radiation-induced trismus occurring after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. *The Laryngoscope*. 2005;115(8):1458-60.
221. Vaughan ED. An analysis of morbidity following major head and neck surgery with particular reference to mouth function. *Journal of maxillofacial surgery*. 1982;10:129-34.
222. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, Reyland ME. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53).
223. Jensen S, Pedersen A, Vissink A, Andersen E, Brown C, Davies A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive care in cancer*. 2010;18(8):1039-60.
224. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. *Head & neck surgery*. 1984;6(4):819-27.

225. Støre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2000;25(5):378-84.
226. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011;40(3):229-43.
227. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2000;58(10):1088-93.
228. Curi MM, Lauria L. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1997;55(6):540-4.
229. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;32(3):289-95.
230. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *Journal of dental research*. 1975;54(4):740-50.
231. Dreizen S, Brown LR, Daly TE, Drane JB. Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *Journal of dental research*. 1977;56(2):99-104.
232. Vissink A, Jansma J, Spijkervet F, Burlage F, Coppes R. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2003;14(3):199-212.
233. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2006;72(5):704-8.
234. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *The lancet oncology*. 2006;7(4):326-35.
235. Aguiar GP, Jham BC, Magalhães CS, Sensi LG, Freire AR. A review of the biological and clinical aspects of radiation caries. *J Contemp Dent Pract*. 2009;10(4):83-9.
236. Springer IN, Niehoff P, Warnke PH, Böcek G, Kovács G, Suhr M, et al. Radiation caries—radiogenic destruction of dental collagen. *Oral oncology*. 2005;41(7):723-8.
237. Fränzel W, Gerlach R, Hein H-J, Schaller H-G. Effect of tumor therapeutic irradiation on the mechanical properties of teeth tissue. *Zeitschrift für Medizinische Physik*. 2006;16(2):148-54.
238. Kielbassa AM, Hellwig E, Meyer-Lueckel H. Effects of irradiation on in situ remineralization of human and bovine enamel demineralized in vitro. *Caries Res*. 2006;40(2):130-5.
239. Vuotila T, Ylikontiola L, Sorsa T, Luoto H, Hanemaaijer R, Salo T, et al. The relationship between MMPs and pH in whole saliva of radiated head and neck cancer patients. *Journal of oral pathology & medicine*. 2002;31(6):329-38.

240. Kielbassa AM, Beetz I, Schendera A, Hellwig E. Irradiation effects on microhardness of fluoridated and non-fluoridated bovine dentin. *European journal of oral sciences*. 1997;105(5P1):444-7.
241. Al-Nawas B, Grötz K, Rose E, Duschner H, Kann P, Wagner W. Using ultrasound transmission velocity to analyse the mechanical properties of teeth after in vitro, in situ, and in vivo irradiation. *Clinical oral investigations*. 2000;4(3):168-72.
242. Iijima Y, Takagi O, Ruben J, Arends J. In vitro remineralization of in vivo and in vitro formed enamel lesions. *Caries research*. 1999;33(3):206-13.
243. Puig i Silla M, Almerich Silla JM. Comparison of the remineralizing effect of a sodium fluoride mouthrinse versus a sodium monofluorophosphate and calcium mouthrinse: an in vitro study. 2009.
244. Uysal T, Amasyali M, Koyuturk AE, Sagdic D. Efficiency of amorphous calcium phosphate-containing orthodontic composite and resin modified glass ionomer on demineralization evaluated by a new laser fluorescence device. *European journal of dentistry*. 2009;3(02):127-34.
245. Ten Cate J, Exterkate R, Buijs M. The relative efficacy of fluoride toothpastes assessed with pH cycling. *Caries research*. 2006;40(2):136-41.
246. Lippert F, Juthani K. Fluoride dose-response of human and bovine enamel artificial caries lesions under pH-cycling conditions. *Clinical oral investigations*. 2015;19(8):1947-54.
247. Soares C, Moura C, Soares P, Naves L. Scanning electric microscopy used to analyze the effect of gamma irradiation on enamel and dentin. *Microscopy: science, technology, application and education A Mendez-Vilas and J Diaz*. 2010:372-8.
248. Kielbassa A. In situ induced demineralization in irradiated and non-irradiated human dentin. *European Journal of Oral Sciences*. 2000;108(3):214-21.
249. Rodrigues LKA, Cury JA, dos Santos MN. The effect of gamma radiation on enamel hardness and its resistance to demineralization in vitro. *Journal of oral science*. 2004;46(4):215-20.
250. Soares C, Neiva N, Soares P, Dechichi P, Novais V, Naves L, et al. Effects of chlorhexidine and fluoride on irradiated enamel and dentin. *Journal of dental research*. 2011;90(5):659-64.
251. Marangoni-Lopes L, Rovai-Pavan G, Steiner-Oliveira C, Nobre-dos-Santos M. Radiotherapy reduces microhardness and mineral and organic composition, and changes the morphology of primary teeth: An in vitro study. *Caries Research*. 2019;53(3):296-304.
252. Madrid CC, de Pauli Paglioni M, Line SR, Vasconcelos KG, Brandão TB, Lopes MA, et al. Structural Analysis of Enamel in Teeth from Head-and-Neck Cancer Patients Who Underwent Radiotherapy. *Caries Res*. 2017;51(2):119-28.
253. Velo MMdAC, Farha ALH, da Silva Santos PS, Shiota A, Sansavino SZ, Souza AT, et al. Radiotherapy alters the composition, structural and mechanical properties of root dentin in vitro. *Clinical Oral Investigations*. 2018;22(8):2871-8.
254. Jensen S, Pedersen A, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Supportive care in cancer*. 2003;11(4):207-25.

255. Deniz Y, Aktaş Ç, Misilli T, Çarıkçioğlu B. Effects of radiotherapeutic X-ray irradiation on cervical enamel. *International Journal of Radiation Biology*. 2021;97(12):1667-74.
256. Argenta RMO, Tabchoury CPM, Cury JA. A modified pH-cycling model to evaluate fluoride effect on enamel demineralization. *Pesquisa Odontológica Brasileira*. 2003;17:241-6.
257. de Freitas PM, Rapozo-Hilo M, Eduardo CdP, Featherstone JD. In vitro evaluation of erbium, chromium: yttrium–scandium–gallium–garnet laser-treated enamel demineralization. *Lasers in medical science*. 2010;25(2):165-70.
258. Souza-Gabriel A, Colucci V, Turssi C, Serra MC, Corona SAM. Microhardness and SEM after CO₂ laser irradiation or fluoride treatment in human and bovine enamel. *Microsc Res Tech*. 2010;73(11):1030-5.
259. Westerman GH, Hicks MJ, Flaitz CM, Powell GL. In vitro caries formation in primary tooth enamel: role of argon laser irradiation and remineralizing solution treatment. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137(5):638-44.
260. Azevedo DT, Faraoni-Romano JJ, Derceli JdR, Palma-Dibb RG. Effect of Nd:YAG laser combined with fluoride on the prevention of primary tooth enamel demineralization. *Brazilian dental journal*. 2012;23:104-9.
261. Ana P, Tabchoury C, Cury J, Zzell D. Effect of Er, Cr: YSGG laser and professional fluoride application on enamel demineralization and on fluoride retention. *Caries research*. 2012;46(5):441-51.
262. Costa C, Almeida I, Costa Filho L. Erosive effect of an antihistamine-containing syrup on primary enamel and its reduction by fluoride dentifrice. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2006;16(3):174-80.
263. Featherstone J, Ten Cate J, Shariati M, Arends J. Comparison of artificial caries-like lesions by quantitative microradiography and microhardness profiles. *Caries research*. 1983;17(5):385-91.
264. Alfouzan AF. Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi Med J*. 2021;42(3):247-54.
265. Bodrumlu EH, Bodrumlu E. Effect of radiotherapy on the coronal-sealing ability of two different root canal sealing materials. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(8):1008-11.
266. Muñoz MA, Garín-Correa C, González-Arriagada W, Quintela Davila X, Häberle P, Bedran-Russo A, et al. The adverse effects of radiotherapy on the structure of dental hard tissues and longevity of dental restoration. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(7):910-8.
267. Chuenarrom C, Benjakul P, Daosodsai P. Effect of indentation load and time on knoop and vickers microhardness tests for enamel and dentin. *Materials Research*. 2009;12:473-6.
268. Karlinsey RL, Mackey AC, Blanken DD, Schwandt CS. Remineralization of eroded enamel lesions by simulated saliva in vitro. *The Open Dentistry Journal*. 2012;6:170.
269. Karlinsey R, Mackey A, Walker T, Frederick K, Blanken D, Flaig S, et al. In vitro remineralization of human and bovine white-spot enamel lesions by NaF dentifrices: a pilot study. *Journal of dentistry and oral hygiene*. 2011;3(2):22.

270. Abdalla R, Niazy MA, Jamil WE, Hazzaa HA, Elbatouti AA. The role of fluoride and chlorhexidine in preserving hardness and mineralization of enamel and cementum after gamma irradiation. *Radiation and environmental biophysics*. 2017;56(2):187-92.
271. Siripamitdul P, Sivavong P, Osathanon T, Pianmee C, Sangsawatpong W, Bunsong C, et al. The Effects of Radiotherapy on Microhardness and Mineral Composition of Tooth Structures. *Eur J Dent*. 2022.
272. Gonçalves LMN, Palma-Dibb RG, Paula-Silva FWG, de Oliveira HF, Nelson-Filho P, da Silva LAB, et al. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *Journal of dentistry*. 2014;42(8):986-92.
273. Kielbassa A, Wrbas K-T, Schulte-Mönting J, Hellwig E. Correlation of transversal microradiography and microhardness on in situ-induced demineralization in irradiated and nonirradiated human dental enamel. *Archives of oral biology*. 1999;44(3):243-51.
274. Joyston-Bechal S. The effect of X-radiation on the susceptibility of enamel to an artificial caries-like attack in vitro. *Journal of Dentistry*. 1985;13(1):41-4.
275. Kielbassa A, Hellwig E, Meyer-Lueckel H. Effects of irradiation on in situ remineralization of human and bovine enamel demineralized in vitro. *Caries research*. 2006;40(2):130-5.
276. Kielbassa AM, Munz I, Bruggmoser G, Schulte-Mönting J. Effect of demineralization and remineralization on microhardness of irradiated dentin. *The Journal of clinical dentistry*. 2002;13(3):104-10.
277. Joyston-Bechal S. The effect of X-radiation on the susceptibility of enamel to an artificial caries-like attack in vitro. *J Dent*. 1985;13(1):41-4.
278. Guy Punto H PM. Toronro, Philadelphia. *Oral radiology*. 1989.
279. Gwinnett A. Structure and composition of enamel. *Operative dentistry*. 1992:10-7.
280. Santin GC, Palma-Dibb RG, Romano FL, de Oliveira HF, Nelson Filho P, de Queiroz AM. Physical and adhesive properties of dental enamel after radiotherapy and bonding of metal and ceramic brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2015;148(2):283-92.
281. Pioch T, Golfels D, Staehle HJ. An experimental study of the stability of irradiated teeth in the region of the dentinoenamel junction. *Dental Traumatology*. 1992;8(6):241-4.
282. de Siqueira Mellara T, Palma-Dibb RG, de Oliveira HF, Garcia Paula-Silva FW, Nelson-Filho P, da Silva RAB, et al. The effect of radiation therapy on the mechanical and morphological properties of the enamel and dentin of deciduous teeth—an in vitro study. *Radiation Oncology*. 2014;9(1):1-7.
283. de Miranda RR, Ribeiro TE, da Silva ELC, Júnior PCS, Soares CJ, Novais VR. Effects of fractionation and ionizing radiation dose on the chemical composition and microhardness of enamel. *Archives of Oral Biology*. 2021;121:104959.
284. Reed R, Xu C, Liu Y, Gorski J, Wang Y, Walker M. Radiotherapy effect on nano-mechanical properties and chemical composition of enamel and dentine. *Archives of oral biology*. 2015;60(5):690-7.

285. Macena MSA, e Silva MLdA, de Lima Gouveia C, de Lima TAS, Athayde PAA, de Sousa FB. A comparative study on component volumes from outer to inner dental enamel in relation to enamel tufts. *Archives of oral biology*. 2014;59(6):568-77.
286. de Barros da Cunha SR, Fonseca FP, Ramos P, Haddad CMK, Fregnani ER, Aranha ACC. Effects of different radiation doses on the microhardness, superficial morphology, and mineral components of human enamel. *Arch Oral Biol*. 2017;80:130-5.
287. Soares CJ, Castro CG, Neiva NA, Soares PV, Santos-Filho PC, Naves LZ, et al. Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. *J Dent Res*. 2010;89(2):159-64.
288. al-Nawas B, Grötz KA, Rose E, Duschner H, Kann P, Wagner W. Using ultrasound transmission velocity to analyse the mechanical properties of teeth after in vitro, in situ, and in vivo irradiation. *Clin Oral Investig*. 2000;4(3):168-72.
289. Lu H, Zhao Q, Guo J, Zeng B, Yu X, Yu D, et al. Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):5.
290. Seyedmahmoud R, Wang Y, Thiagarajan G, Gorski J, Reed Edwards R, McGuire J, et al. Oral cancer radiotherapy affects enamel microhardness and associated indentation pattern morphology. *Clinical oral investigations*. 2018;22(4):1795-803.
291. Paredes WE, Geraldo Á, de Andrade D. ATR-FTIR assessment of the biochemical composition and micro hardness of the hard tissues of oral cavity submitted to gamma irradiation. *J Cancer Sci Ther*. 2017;9(4):379-88.
292. Wu L, Geng K, Gao Q. Effects of different anti-caries procedures on microhardness and micromorphology of irradiated permanent enamel. *Dental Materials Journal*. 2020;39(1):118-25.
293. Qing P, Huang S, Gao S, Qian L, Yu H. Effect of gamma irradiation on the wear behaviour of human tooth enamel. *Sci Rep*. 2015;5(1):1-9.
294. da Cunha SRdB, Fonseca FP, Ramos PAMM, Haddad CMK, Fregnani ER, Aranha ACC. Effects of different radiation doses on the microhardness, superficial morphology, and mineral components of human enamel. *Archives of Oral Biology*. 2017;80:130-5.
295. Siripamitdul P, Sivavong P, Osathanon T, Pianmee C, Sangsawatpong W, Bunsong C, et al. The Effects of Radiotherapy on Microhardness and Mineral Composition of Tooth Structures. *European Journal of Dentistry*. 2022.
296. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Fluoride and the oral environment*. 2011;22:97-114.
297. Rai B, Jain R, Anand S. Evaluation of antimicrobial and demineralization inhibitory effects of fluoritop-SR® and bifluorid-12®-An invitro study. *Journal of Conservative Dentistry*. 2006;9(4):131.
298. Dean HT. Endemic fluorosis and its relation to dental caries. 1938.
299. Matthijs S, Adriaens P. Chlorhexidine varnishes: a review. *Journal of Clinical Periodontology*. 2002;29(1):1-8.
300. Dhillon SN, Deshpande AN, Macwan C, Patel KS, Shah YS, Jain AA. Comparative Evaluation of Microhardness and Enamel Solubility of Treated Surface

- Enamel with Resin Infiltrant, Fluoride Varnish, and Casein Phosphopeptide-amorphous Calcium Phosphate: An In Vitro Study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2020;13(Suppl 1):S14.
301. Rahiotis C, Vougiouklakis G. Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. *Journal of dentistry*. 2007;35(8):695-8.
302. Sognnaes R. Laser effect on resistance of human dental enamel to demineralization in vitro. *J South Calif Dent Assoc*. 1965;33:328-9.
303. Rodrigues LKA, Dos Santos MN, Pereira D, Assaf AV, Pardi V. Carbon dioxide laser in dental caries prevention. *Journal of dentistry*. 2004;32(7):531-40.
304. Hicks J, Flaitz C, Ellis R, Westerman G, Powell L. Primary tooth enamel surface topography with in vitro argon laser irradiation alone and combined fluoride and argon laser treatment: scanning electron microscopic study. *Pediatr Dent*. 2003;25(5):491-6.
305. Westerman GH, Hicks MJ, Flaitz C, Powell GL. In vitro enamel caries formation: argon laser, light-emitting diode and APF treatment effect. *American Journal of Dentistry*. 2004;17(6):383-7.
306. Anderson JR, Ellis RW, Blankenau RJ, Beiraghi SM, Westerman GH. Caries resistance in enamel by laser irradiation and topical fluoride treatment. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*. 2000;18(1):33-6.
307. Stern RH, Sogninaes RF, Goodman F. Laser effect on in vitro enamel permeability and solubility. *The Journal of the American Dental Association*. 1966;73(4):838-43.
308. Tagomori S, Morioka T. Combined effects of laser and fluoride on acid resistance of human dental enamel (with 1 color plate). *Caries research*. 1989;23(4):225-31.
309. De Andrade L, Pelino JEP, Lizarelli RdFZ, Bagnato VS, de Oliveira Jr O. Caries resistance of lased human enamel with Er: YAG laser—morphological and ratio Ca/P analysis. *Laser Physics Letters*. 2006;4(2):157.
310. Antunes A, Vianna S, Gomes A, De Rossi W, Zezell D. Surface morphology, elemental distribution, and spectroscopic changes subsequent the application of nanosecond pulsed Nd: YAG laser on dental enamel surface. *Laser Physics Letters*. 2004;2(3):141.
311. Kato IT, Kohara EK, Sarkis JE, Wetter NU. Effects of 960-nm diode laser irradiation on calcium solubility of dental enamel: an in vitro study. *Photomedicine and Laser Therapy*. 2006;24(6):689-93.
312. Nammour S, Rocca JP, Pireaux JJ, Powell G, Morciaux Y, Demortier G. Increase of enamel fluoride retention by low fluence argon laser beam: A 6-month follow-up study in vivo. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*. 2005;36(3):220-4.
313. Featherstone JD, Fried D, Bitten ER, editors. Mechanism of laser-induced solubility reduction of dental enamel. *Lasers in Dentistry III*; 1997: SPIE.
314. Oho T, Morioka T. A possible mechanism of acquired acid resistance of human dental enamel by laser irradiation. *Caries research*. 1990;24(2):86-92.

315. Ulusoy NB, Akbay Oba A, Cehreli ZC. Effect of Er,Cr:YSGG Laser on the Prevention of Primary and Permanent Teeth Enamel Demineralization: SEM and EDS Evaluation. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2020;38(5):308-15.
316. Rafiei E, Fadaei Tehrani P, Yassaei S, Haerian A. Effect of CO₂ laser (10.6 μm) and Remin Pro on microhardness of enamel white spot lesions. *Lasers Med Sci.* 2020;35(5):1193-203.
317. Yilmaz N, Baltaci E, Baygin O, Tüzüner T, Ozkaya S, Canakci A. Effect of the usage of Er,Cr:YSGG laser with and without different remineralization agents on the enamel erosion of primary teeth. *Lasers Med Sci.* 2020;35(7):1607-20.
318. da Silva VRM, Viana Í EL, Lopes RM, Zezell DM, Scaramucci T, Aranha ACC. Effect of Er,Cr:YSGG laser associated with fluoride on the control of enamel erosion progression. *Arch Oral Biol.* 2019;99:156-60.
319. Braga SR, de Oliveira E, Sobral MA. Effect of neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser and fluoride on the acid demineralization of enamel. *J Investig Clin Dent.* 2017;8(1).
320. Colucci V, de Souza Gabriel AE, Scatolin RS, Serra MC, Corona SA. Effect of Er:YAG laser on enamel demineralization around restorations. *Lasers Med Sci.* 2015;30(4):1175-81.
321. Paulos RS, Seino PY, Fukushima KA, Marques MM, de Almeida FCS, Ramalho KM, et al. Effect of Nd:YAG and CO₂ Laser Irradiation on Prevention of Enamel Demineralization in Orthodontics: In Vitro Study. *Photomed Laser Surg.* 2017;35(5):282-6.
322. Mathew A, Reddy NV, Sugumaran D, Peter J, Shameer M, Dauravu LM. Acquired acid resistance of human enamel treated with laser (Er: YAG laser and Co₂ laser) and acidulated phosphate fluoride treatment: An in vitro atomic emission spectrometry analysis. *Contemporary clinical dentistry.* 2013;4(2):170.
323. Esteves-Oliveira M, Pasaporti C, Heussen N, Eduardo CdP, Lampert F, Apel C. Rehardening of acid-softened enamel and prevention of enamel softening through CO₂ laser irradiation. *Journal of dentistry.* 2011;39(6):414-21.
324. Esteves-Oliveira M, Zezell D, Meister J, Franzen R, Stanzel S, Lampert F, et al. CO₂ laser (10.6 μm) parameters for caries prevention in dental enamel. *Caries research.* 2009;43(4):261-8.
325. Stangler LP, Romano FL, Shirozaki MU, Galo R, Afonso AMC, Borsatto MC, et al. Microhardness of enamel adjacent to orthodontic brackets after CO₂ Laser irradiation and fluoride application. *Brazilian dental journal.* 2013;24:508-12.
326. Mohan AG, Ebenezar AR, Ghani MF, Martina L, Narayanan A, Mony B. Surface and mineral changes of enamel with different remineralizing agents in conjunction with carbon-dioxide laser. *European journal of dentistry.* 2014;8(01):118-23.
327. Steiner-Oliveira C, Nobre-dos-Santos M, Zero DT, Eckert G, Hara AT. Effect of a pulsed CO₂ laser and fluoride on the prevention of enamel and dentine erosion. *Archives of oral biology.* 2010;55(2):127-33.
328. Moslemi M, Fekrazad R, Tadayon N, Ghorbani M, Torabzadeh H, Shadkar M. Effects of ER, Cr: YSGG laser irradiation and fluoride treatment on acid resistance of the enamel. *Pediatric dentistry.* 2009;31(5):409-13.

329. Correa-Afonso AM, Ciconne-Nogueira JC, Pécora JD, Palma-Dibb RG. In vitro assessment of laser efficiency for caries prevention in pits and fissures. *Microsc Res Tech.* 2012;75(2):245-52.
330. Rechmann P, Fried D, Le CQ, Rapozo-Hilo ML, Rechmann BM, Featherstone JD, et al. Caries inhibition in vital teeth using 9.6- μ m CO₂-laser irradiation. *Journal of biomedical optics.* 2011;16(7):071405.
331. Miresmaeili A, Farhadian N, Rezaei-soufi L, Saharkhizan M, Veisi M. Effect of carbon dioxide laser irradiation on enamel surface microhardness around orthodontic brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2014;146(2):161-5.
332. Kaur T, Tripathi T, Rai P, Kanase A. SEM evaluation of enamel surface changes and enamel microhardness around orthodontic brackets after application of CO₂ laser, Er, Cr: YSGG laser and fluoride varnish: an in vivo study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR.* 2017;11(9):ZC59.
333. Ko C-Y, Kang H, Ryu Y, Jung B, Kim H, Jeong D, et al. The effects of minimally invasive laser needle system on suppression of trabecular bone loss induced by skeletal unloading. *Lasers in medical science.* 2013;28(6):1495-502.
334. Subramaniam P, Pandey A. Effect of erbium, chromium: yttrium, scandium, gallium, garnet laser and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on surface micro-hardness of primary tooth enamel. *European journal of dentistry.* 2014;8(03):402-6.
335. Hossain MI, Hossain M, Kimura Y, Kinoshita J-I, Yamada Y, Matsumoto K. Acquired acid resistance of enamel and dentin by CO₂ laser irradiation with sodium fluoride solution. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery.* 2002;20(2):77-82.
336. AlShamrani A, AlHabdan A, AlDaweesh M, Bin Hamdan R, AlRajhi R. The effects of combining erbium, chromium: Yttrium-scandium-gallium-garnet laser irradiation with fluoride application in controlling the progression of enamel erosion. *Saudi Dent J.* 2021;33(8):1126-32.
337. Anaraki SN, Serajzadeh M, Fekrazad R. Effects of laser-assisted fluoride therapy with a CO₂ laser and Er, Cr:YSGG laser on enamel demineralization. *Pediatr Dent.* 2012;34(4):e92-6.
338. Valizadeh S, Rahimi Khub M, Chiniforush N, Kharazifard MJ, Hashemikamangar SS. Effect of Laser Irradiance and Fluoride Varnish on Demineralization Around Dental Composite Restorations. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(4):450-5.
339. Serdar-Eymirli P, Turgut MD, Dolgun A, Yazici AR. The effect of Er,Cr:YSGG laser, fluoride, and CPP-ACP on caries resistance of primary enamel. *Lasers Med Sci.* 2019;34(5):881-91.
340. Poggio C, Lombardini M, Dagna A, Chiesa M, Bianchi S. Protective effect on enamel demineralization of a CPP-ACP paste: an AFM in vitro study. *Journal of dentistry.* 2009;37(12):949-54.
341. Sim CP, Wee J, Xu Y, Cheung Y-B, Soong Y-L, Manton DJ. Anti-caries effect of CPP-ACP in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Clinical Oral Investigations.* 2015;19(5):1005-11.

342. Lopes CCA, Soares CJ, Lara VC, Arana-Chavez VE, Soares PB, Novais VR. Effect of fluoride application during radiotherapy on enamel demineralization. *J Appl Oral Sci.* 2018;27:e20180044.
343. Peroš K, Šutej I. The cariostatic mechanisms of fluoride. *Acta medica academica.* 2013;42(2):179.
344. Dur MP, Celik N, Seven N. Evaluation of the changes in physical properties and mineral content of enamel exposed to radiation after treating with remineralization agent. *Clinical Oral Investigations.* 2022:1-13.
345. Arnold W, Konopka S, Gaengler P. Qualitative and quantitative assessment of intratubular dentin formation in human natural carious lesions. *Calcified tissue international.* 2001;69(5).
346. de Sá Ferreira EM, Soares LES, Antunes HS, Uemura ST, da Silva Barbosa P, Salmon HA, et al. Effect of therapeutic doses of radiotherapy on the organic and inorganic contents of the deciduous enamel: an in vitro study. *Clinical oral investigations.* 2016;20(8):1953-61.
347. Jansma J, Buskes J, Vissink A, Mehta D. The effect of X-ray irradiation on the demineralization of bovine dental enamel. *Caries research.* 1988;22(4):199-203.
348. Myers HM. Calcium phosphates in oral biology and medicine. *Calcium Phosphate Biomaterials in Preventive and Restorative Dentistry* Farmington, CT: Karger. 1991:154-71.
349. Kumagai A, Fujita Y, Endo S, Itai K. Concentrations of trace element in human dentin by sex and age. *Forensic science international.* 2012;219(1-3):29-32.
350. Cakir F, Korkmaz Y, Firat E, Oztas S, Gurgan S. Chemical analysis of enamel and dentin following the application of three different at-home bleaching systems. *Operative dentistry.* 2011;36(5):529-36.
351. Kudkuli J, Abdulla R, Rekha PD, Sharma SD, Gurjar O. Spectroscopic analyses reveal radiotherapy-induced variations in elemental composition and crystallite properties of human permanent teeth enamel. *J Oral Biosci.* 2019;61(4):207-14.
352. Walker R. Direct effect of radiation on the solubility of human teeth in vitro. *J Dent Res;(United States).* 1975;54(4).
353. Simmer J, Fincham A. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* 1995;6(2):84-108.
354. Uysal T, Amasyali M, Ozcan S, Koyuturk A, Akyol M, Sagdic D. In vivo effects of amorphous calcium phosphate-containing orthodontic composite on enamel demineralization around orthodontic brackets. *Australian dental journal.* 2010;55(3):285-91.
355. Sudjalim T, Woods M, Manton D. Prevention of white spot lesions in orthodontic practice: a contemporary review. *Australian dental journal.* 2006;51(4):284-9.
356. Manton D, Bhide R, Hopcraft M, Reynolds E. Effect of ozone and Tooth Mousse™ on the efficacy of peroxide bleaching. *Australian dental journal.* 2008;53(2):128-32.
357. Pajor K, Pajchel L, Kolmas J. Hydroxyapatite and fluorapatite in conservative dentistry and oral implantology—A review. *Materials.* 2019;12(17):2683.

358. Leroy N, Bres E, Jones D, Downes S. Structure and substitutions in fluorapatite. *European Cells and Materials*. 2001;2(33):36-48.
359. Shulin W. Human enamel structure studied by high resolution electron microscopy. *Electron microscopy reviews*. 1989;2(1):1-16.
360. Grötz K, Duschner H, Kutzner J, Thelen M, Wagner W. Histotomographic study of the direct effects of radiation on dental enamel. *MUND KIEFER UND GESICHTSCHIRURGIE*. 1998;2:85-90.
361. De Carvalho Filho ACB, Sanches RP, Martin AA, do Espirito Santo AM, Soares LES. Energy dispersive X-ray spectrometry study of the protective effects of fluoride varnish and gel on enamel erosion. *Microsc Res Tech*. 2011;74(9):839-44.
362. Oliveira M, Mansur HS. Synthetic tooth enamel: SEM characterization of a fluoride hydroxyapatite coating for dentistry applications. *Materials Research*. 2007;10:115-8.
363. Mendes FM, Nicolau J, Duarte DA. Evaluation of the effectiveness of laser fluorescence in monitoring in vitro remineralization of incipient caries lesions in primary teeth. *Caries Research*. 2003;37(6):442-4.
364. Santos DM, Jr., Nogueira RD, Lepri CP, Gonçalves LS, Palma-Dibb RG, Geraldo-Martins VR. In vitro assessment of the acid resistance of demineralized enamel irradiated with Er, Cr:YSGG and Nd:YAG lasers. *Pediatr Dent*. 2014;36(7):137-42.

8. EKLER

Sabina JALİLLİ TEZ

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 6	% 0	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
6	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1

9. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI:	SABİNA JALİLLİ
DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	01/03/1992
YAZIŞMA ADRESİ:	
TELEFON:	
E-MAIL:	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2009- 2014	Lisans	Azerbaycan Tıbb Üniversitesi	Diş Hekimliği
2018- 2022	Uzmanlık	Hacettepe Üniversitesi	Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi A.D.

3. KİTAP BÖLÜMÜ