



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**FLUORİD YÜKLÜ KARBON NANOTÜPLERİN
POLİMETİLMETAKRİLAT İLE KAPLANMASI
SONRASINDA KONTROLLÜ FLUORİD
SALIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

SELEN ESİN YOLDAŞ

PEDODONTİ ANABİLİM DALI

ARALIK 2016



**FLUORİD YÜKLÜ KARBON NANOTÜPLERİN
POLİMETİLMETAKRİLAT İLE KAPLANMASI SONRASINDA
KONTROLLÜ FLUORİD SALIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Selen Esin YOLDAŞ

**DOKTORA TEZİ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2016

Selen Esin Yoldaş tarafından hazırlanan FLUORİD YÜKLÜ KARBON NANOTÜPLERİN POLİMETİLMETAKRİLAT İLE KAPLANMASI SONRASINDA KONTROLLÜ FLUORİD SALIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Haluk BODUR

Pedodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

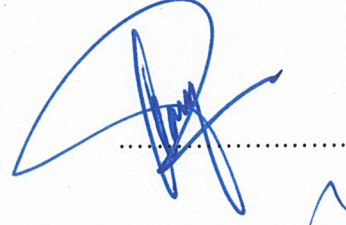
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan : Prof. Dr. Hayriye SÖNMEZ

Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

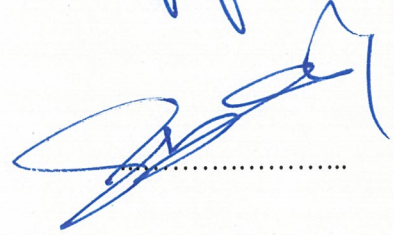
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Tezer ULUSU

Pedodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Neşe AKAL

Pedodonti Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

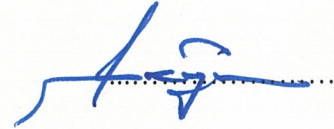
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Tuncer DEĞİM

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Biruni Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 02 /12/2016

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

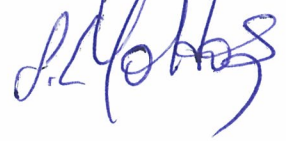
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarımı kabullendiğimi beyan ederim.

Selen Esin YOLDAŞ

02/12/2016



FLUORİD YÜKLÜ KARBON NANOTÜPLERİN POLİMETİLMETAKRİLAT İLE
KAPLANMASI SONRASINDA KONTROLLÜ FLUORİD SALIMININ
DEĞERLENDİRİLMESİ
(Doktora Tezi)

Selen Esin YOLDAŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Aralık 2016

ÖZET

Koruyucu diş hekimliği uygulamaları, günümüzde toplumsal ağız ve diş sağlığının sağlanması ve idamesi için büyük önem taşımaktadır. Koruyucu diş hekimliği uygulamalarının en etkili yöntemlerinden biri olan florid uygulamaları, gelişen ve değişen teknolojik gelişmelerle beraber daha da etkili hale gelmektedir. Nanoteknolojinin gelişimi teknoloji ve bilimin her alanında olduğu gibi, sağlık alanında da önemli gelişmeler kaydedilmesine olanak sağlamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı, nanoteknolojiden faydalanılarak daha etkili bir florid uygulama yönteminin geliştirilmesinin sağlanmasıdır. Bu amaçla florid yüklemesi yapılan karbon nanotüplerin yapay tükürük ortamında yavaş florid salım potansiyeli ile, karbon nanotüplerin polimetilmetakrilat ile kaplandıktan sonraki yavaş florid salım potansiyeli değerlendirilmiştir. Buna göre polimetilmetakrilat ile kaplanmış olmayan karbon nanotüplerden, hızlı florid salımı olduğu; kaplanmış örneklerden ise florid salımı gerçekleşmediği tespit edilmiştir. Konu ile ilgili yapılacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bilim Kodu : 1047

Anahtar Kelimeler : Nanoteknoloji, karbon nanotüp, florid,

Sayfa Adedi : 82

Danışman : Prof. Dr. Haluk BODUR

EVALUATION OF SLOW FLUORIDE RELEASE FROM FLUORIDE LOADED
CARBON NANOTUBES THAT ARE COATED WITH
POLYMETHYLMETACRILATE

(Ph. D. Thesis)

Selen Esin YOLDAŞ

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

December 2016

ABSTRACT

Preventive dentistry applications have a great importance today for providing and maintaining oral and dental health. Fluoride applications that are one of the most efficient methods of preventive dentistry applications; are becoming more effective with the changes and improvements in technological fields. The developments in nanotechnology, as for every field of science and technology, also provides great improvements in medical sciences. The aim of this research was to evaluate the slow fluoride release potential of both fluoride loaded carbon nanotubes and fluoride loaded carbon nanotubes that are coated with polymethylmetacrilate. According to our results, only a fast release from the uncoated fluoride loaded carbon nanotubes could be achieved. There were no release from the coated samples. It could be concluded that, further research should be performed about this subject.

Science Code : 1047

Key Words : Nanotechnology, carbon nanotubes, fluoride

Page Number : 82

Advisor : Prof. Dr. Haluk BODUR

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım ilk günden itibaren üzerimden emeğini esirgemeyen, bilgi ve birikimiyle, tecrübesiyle yolumu aydınlatan ve birlikte çalışabildiğim için kendimi şanslı saydığım çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Haluk Bodur'a, başta mesleki bilgisi ve yüksek insani değerleriyle her zaman örnek alacağım Prof. Dr. Tezer Ulusu olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Alev Alaçam ile Prof. Dr. Neşe Akal, Prof. Dr. Nurhan Öztaş, Prof. Dr. Ayşegül Ölmez, Doç. Dr. Mesut Odabaş ve Doç. Dr. Çağdaş Çınar'a, mesleki ve sosyal anlamda birer abla ve ağabey gibi gördüğüm Doç. Dr. Didem Atabek ve Dr. Mehmet Bani'ye, mesleki bilgisi kadar güler yüzü ve sıcaklığıyla her zaman yanımda hissettiğim Yrd. Doç. Dr. Gülay Kip'e, tezimin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Tuncer Değim'e, emekleri sayesinde hayatımın en önemli ve en zor aşamasını mümkün olabilecek en kolay seviyeye getiren çok değerli Gülen Melike Demir'e hemen hemen tüm eğitim hayatımı olduğu gibi doktora eğitimimi de yanyana geçirdiğim, çok kıymetli dostum Pınar Kınay Taran'a, hayatıma girdiği andan itibaren fark yaratan, iyi ve kötü günlerimde her zaman yanımda olan Nesli Güngördü'ye, başta desteklerini her zaman hissettiğim çok değerli minnoşlarım; Pınar Önal, kardeşim Gözde Pektaş, Hilal Merve Görcek, Şeyma Edikli, değerli Yasemin Akın ve Arzu Şükran İncioğlu olmak üzere bu yolu beraber yürüdüğüm çok kıymetli tüm asistan arkadaşlarıma, iyi ve kötü zamanlarımda hep yanımda olan, yalnız olmadığımı hep hissettiren çok sevgili dostlarım Dr. Ayşe Seda Ataol, Dr. İrem Türkcan ve Mert Ataol'a, sevgi ve bilgisini benimle her zaman paylaşan, doğduğum andan itibaren hep yanımda olan sevgili kuzenim Güneş Uyanıker'e, hayatıma girdiği andan itibaren yalnızca varlığıyla dahi bana güç veren Serhat Varol'a, hayatım boyunca yanımda olan, emeklerini hiç esirgemeyen, sonsuz sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, hayatımdaki en değerli insanlar olan annem Arzu Demir, babam Cevat Tekin Yoldaş ve kardeşim Sezen Cansu Yoldaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| TEŞEKKÜR..... | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| ÇİZELGELERİN LİSTESİ..... | ix |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ..... | x |
| RESİMLERİN LİSTESİ | xi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | xii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Diş Çürüğü | 3 |
| 2.2. Koruyucu Diş Hekimliği | 4 |
| 2.2.1. Diet modifikasyonu..... | 5 |
| 2.2.2. Kalsiyum ve fosfat | 6 |
| 2.2.3. Fissür örtücüler | 7 |
| 2.2.4. Plak kaldırılması | 8 |
| 2.2.5. Fluorid..... | 11 |
| 2.3. Nanoteknoloji | 21 |
| 2.3.1. Nanoteknolojinin sağlık alanında kullanımı | 22 |
| 2.3.2. Nanoteknolojinin potansiyel zararları..... | 24 |
| 2.3.3. Nanoteknolojinin diş hekimliği alanında kullanımı..... | 25 |
| 2.3.4. Karbon nanotüpler | 27 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 35 |
| 3.1. MWCNT'lerin Hazırlanması | 35 |

| | Sayfa |
|---|--------------|
| 3.2. Yapay Tükürüğün Hazırlanması | 40 |
| 3.3. Salım Deneyleri..... | 40 |
| 3.4. Fluorür Elektrodu Ölçümleri..... | 41 |
| 3.5. Örneklerde Ölçülen Fluorür Miktarları Hesaplamaları..... | 42 |
| 3.6. İstatistiksel Analiz..... | 43 |
| 4. BULGULAR | 45 |
| 5. TARTIŞMA | 55 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 71 |
| KAYNAKLAR | 73 |
| ÖZGEÇMİŞ | 83 |

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

| Çizelge | Sayfa |
|--|--------------|
| Çizelge 2.1. Günlük florid alım dozuna göre kullanılması gereken ek florid miktarları | 16 |
| Çizelge 2.2. Yaş gruplarına göre gerekli florid alım miktarı | 16 |
| Çizelge 2.3. Yaşa göre diş macunlarında bulunması gereken florid miktarı | 18 |
| Çizelge 3.1. MWCNT, Triton X ve distile su ile hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki formülasyonlar | 35 |
| Çizelge 3.2. Örneklerin gruplandırılması..... | 39 |
| Çizelge 4.1. Grup 1 için ölçülen fluorür elektrodu değerleri | 45 |
| Çizelge 4.2. Grup 1 için ortamda zamana göre hesaplanan fluorür miktarları | 45 |
| Çizelge 4.3. Grup 1’de paraleller için zamana göre ortalama ve standart sapma değerleri..... | 46 |
| Çizelge 4.4. Grup 2 için ölçülen fluorür elektrodu değerleri..... | 47 |
| Çizelge 4.5. Grup 2 için ortamda zamana göre hesaplanan fluorür iyonu miktarları | 47 |
| Çizelge 4.6. Grup 2’de paraleller için zamana göre ortalama ve standart sapma değerleri..... | 48 |
| Çizelge 4.7. Grup 3 için fluorür elektrodu değerleri..... | 49 |
| Çizelge 4.8. Grup 3 için ortamda zamana göre hesaplanan fluorür iyonu miktarları | 49 |
| Çizelge 4.9. Grup 3’te paraleller için zamana göre ortalama ve standart sapma değerleri..... | 50 |
| Çizelge 4.10. Grup 4 için ölçülen fluorür elektrodu değerleri..... | 51 |
| Çizelge 4.11. Grup 4 için ortamda zamana göre hesaplanan fluorür miktarları | 51 |
| Çizelge 4.12. Grup 4’te paraleller için zamana göre ortalama ve standart sapma değerleri..... | 52 |
| Çizelge 4.13. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma..... | 53 |

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 3.1. Fluorür konsantrasyon grafiği..... | 42 |
| Şekil 4.1. Grup 1 için fluorür salım grafiği..... | 46 |
| Şekil 4.2. Grup 2 için fluorür salım grafiği..... | 48 |
| Şekil 4.3. Grup 3 için fluorür salım grafiği..... | 50 |
| Şekil 4.4. Grup 4 için fluorür salımı grafiği..... | 52 |

RESİMLERİN LİSTESİ

| Resim | Sayfa |
|---|--------------|
| Resim 3.1. Ultrasonikasyon işlemi öncesi süspansiyonlar | 35 |
| Resim 3.2. Ultrasonik karıştırma cihazı VCX 130 | 36 |
| Resim 3.3. Ultrasonikasyon sonrası oluşturulan çözeltiler | 36 |
| Resim 3.4. Membran filtreden soyulmuş buckypaper tabakası | 37 |
| Resim 3.5. Üzerinde beyazlama gözlenen buckypaper tabakası | 38 |
| Resim 3.6. Polimetilmetakrilat kaplama için kullanılan özel kalıp | 39 |
| Resim 3.7. Polimetilmetakrilat ile kaplanan örnekler..... | 39 |
| Resim 3.8. Salım deney cihazı | 41 |
| Resim 3.9. İyon seçici elektrot..... | 42 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

| Simgeler | Açıklamalar |
|------------------------|--|
| F⁻ | Fluorür iyonu |
| NaF | Sodyum florid |
| SiO₂ | Silisyum dioksit |
| Kısaltmalar | Açıklamalar |
| AAPD | Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi |
| ACP | Amorf kalsiyum fosfat |
| APF | Asidülofosfat florid |
| CHX | Klorheksidin glukonat |
| CNT | Karbon nanotüp |
| CPP | Kazein fosfopeptid |
| dk | Dakika |
| DWCNT | Double-walled karbon nanotüp |
| EAPD | Avrupa Çocuk Diş Hekimliği Akademisi |
| FDA | Amerika Gıda ve İlaç Örgütü |
| g | Gram |
| mL | Mililitre |
| mm | Milimetre |
| mV | Milivolt |
| MWCNT | Multi-walled karbon nanotüp |
| NHI | Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü |
| NHS | Amerikan Ulusal Sağlık Servisi |
| nm | Nanometre |
| PCR | Polimeraz zincir reaksiyonu |
| PMMA | Polimetilmetakrilat |
| SWCNT | Single-walled karbon nanotüp |

Kısaltmalar**Açıklamalar****TISAB**

Total iyonik gerilim ayarlayıcı

W

Watt

WHO

Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Diş çürüğü, dental plaktaki mikroorganizmaların aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan asitlerin diş sert dokularında oluşturduğu yıkım sonucu oluşan, enfeksiyöz ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Diş çürükleri geleneksel olarak restoratif yöntemlerle tedavi edilmekte, ancak diş çürüğüyle etkin mücadele için koruyucu diş hekimliğinin büyük önem taşıdığı belirtilmektedir (Hurlbutt ve Young, 2014; Ten-Cate, 2012).

Fluoridin koruyucu diş hekimliğindeki rolü ve çürük azaltıcı etkisi, 1940'lı yıllardan beri bilinmektedir. Fluorid kullanımının diş çürüğünden korunmada birincil düzeyde etkili olduğuna dair orta ve yüksek düzeyde kanıtlar bulunmaktadır (Carey, 2014).

Son yıllarda diş çürüğü ile mücadele etkinliğinin artması, yaşam stilindeki değişikliklerle olduğu kadar, floridlerin etkili kullanımı ile de açıklanabilir (Sharma, Puranik ve Sowmya, 2015).

Günümüzde farklı florid bileşiklerinin kullanımı ve floridin farklı uygulama yöntemleriyle ilgili pek çok araştırma yürütülmektedir. Bu sayede floridin daha yararlı, daha etkin ve daha çok seçenekli hale geleceği belirtilmektedir (Yoldaş ve Bodur, 2015).

Nanoteknoloji konsepti 1959'da ortaya çıktığı andan itibaren bilimin pek çok alanında olduğu gibi, diş hekimliğinde de heyecan yaratmıştır. Nanoteknoloji moleküler seviyedeki sistem ve aygıtların kullanımı olarak özetlenebilir. Bu kapsamda nano boyutlu materyallerden faydalanılabilmektedir. Karbon nanotüpler de diagnostik, ilaç taşınması, gen transferi ve doku mühendisliğindeki kullanım potansiyelleri sebebiyle dikkat çekmektedir (Akasaka ve diğerleri, 2009; Chandki ve diğerleri, 2012).

Bu tez çalışması karbon nanotüpler kullanılarak ilaç transferinin mümkün olduğu bilgisinden hareketle, florid yüklemesi yapılan karbon nanotüplerden kontrollü florid salımının gerçekleştirilebileceği hipotezi üzerine kurgulanmış; yapay tükürük ortamında florid yüklemesi yapılmış karbon nanotüplerden ve polimetilmetakrilat ile kaplanan florid yüklü karbon nanotüplerden zamana bağlı olarak florid salımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diş Çürüğü

Diş çürüğü dental plaktaki mikroorganizmaların aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan asitlerin diş minesinde oluşturduğu demineralizasyon ve remineralizasyon aşamalarını içeren komplike bir süreçtir. Diş çürüğü çevresel, davranışsal ve genetik etmenlerin rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır (Cameron ve Widmer, 2013: 47, 62).

Dental plak asidojenik ve asidürik mikroorganizmalar içermektedir. Diş çürüğüyle ilgili pek çok farklı mikroorganizma türü olduğu bilinmekle beraber mutans streptokokları ve laktobasiller hala diş çürüğünün başlangıcı ve ilerleyişinde en önemli mikroorganizmalar olarak kabul edilmektedir. Bu mikroorganizmaların oluşturduğu asitlerin mine demineralizasyonuna yol açması ile diş çürüğünün oluşum süreci başlamış olur. Diş minesini demineralizasyonu; ise minedeki hidroksiapatitin kimyasal olarak çözünmesinden ibarettir. Diş çürüğü ile ilgili bilgilerimizde son yıllarda yapılan araştırmalarla birlikte önemli yol katedilmiştir. Buna rağmen diş çürüğünün halen tüm dünyada en sık görülen enfeksiyöz hastalıklardan biri olduğu belirtilmektedir (Cameron ve Widmer, 2013: 47, 62).

Bir yüzyıl öncesinde olduğu gibi halen diş çürükleri tipik olarak restoratif yöntemlerle tedavi edilmektedir. Diş hekimleri diş çürüğünün mekanik olarak uzaklaştırılması ve restore edilmesi aşamalarını içeren tedavileri uygulamaya devam etmektedirler. Bu yaklaşım her restorasyonun klinik ömrünün sınırlı olması açısından restore edilen diş yüzeyi sayısının giderek artmasına yol açmaktadır. Yapılan her üç restorasyondan ikisinin önceden restore edilmiş dişlere yapıldığı tahmin edilmektedir (Hurlbutt ve Young, 2014).

Geçmişte diş çürüğü araştırmaları yalnızca “sert doku” ve “mikrobiyoloji” başlıkları altında incelenmekteydi. Ancak antimikrobiyel stratejilere ek olarak kapsamlı çürük önleme protokollerinin demineralizasyon-remineralizasyon dengesinin etkileyebilecek florid ve diğer ajanları da içermesi gerekmektedir (Ten-Cate, 2012).

Diş çürüğü çocuklarda erken evrede görülebilir hale gelebilen aktif bir süreçtir. Günümüzde diş çürüğü erken evrede “kavitasyon oluşmamış çürük lezyonu” olarak isimlendirilmektedir. Bu terim genellikle kullanılan diagnostik yöntemlerle değerlendirilen erken çürük

lezyonlarının farklı klinik görünümlere sahip olduğunu özetler niteliktedir. Çürüğün kavite seviyesine ulaşması dental fonksiyon kaybına ve hayat kalitesinde düşüşe yol açabilmektedir. Daha ileri durumlarda klinik olarak ağrı, kronik veya akut pulpitis, apse, kalmış kökler ve molar bölgede yer kaybı gibi sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu sebeple yeni çürük oluşumunun erken evrede önlenmesi büyük önem kazanmaktadır (Kuhnisch ve diğerleri, 2016).

2.2. Koruyucu Diş Hekimliği

Bir disiplin olarak diş hekimliği ağız ve diş sağlığının idame ettirilmesinden ziyade hastalığın ilerleyişine, semptomlara ya da hastalığın tarihçesine odaklanmaktadır. Diş çürüğü ve periodontal hastalıklar aynı zamanda insanoğlunu en çok etkileyen hastalıklardandır. Bu hastalıkların yaratmakta olduğu etki bu hastalıklarla ilgili ulusal ve global koruyucu önlemler alınması gerektiğini göstermektedir (Sharma ve diğerleri 2015; Hiremath, 2011: 317, 320).

Gelişmiş ülkelerde son 20 yılda gerçekleşen diş çürüğü insidansındaki düşüş floridlerin efektif kullanımı ve yaşam stilineki değişiklik ile açıklanabilir. Gelişmekte olan ülkelerde ise koruyucu diş hekimliği uygulamaları daha zayıftır; çürük dişler tedavisiz bırakılmakta ya da oluşmuş ağrı ve diğer klinik rahatsızlıkların giderilmesi amacıyla çekilmektedir (Sharma, ve diğerleri, 2015).

Acil tedavi gerektiren durumlarda ağrının giderilmesi, plak ve diştaşı eliminasyonunun sağlanması, aktif çürüklerin kontrolü ve enfekte dişlerin enfeksiyonlarının giderilmesi, gerekli durumlarda dişin çekilmesi ile enfeksiyon kontrolünün sağlanması, hasta eğitimi ve motivasyonunun sağlanması, hasta direncinin diet modifikasyonu ve florid kullanımı ile geliştirilmesi, kalıcı restorasyonlar, protetik ve ortodontik tedaviler ile fonksiyonunun restorasyonunun sağlanması ve periyodik kontrollerin sağlanması koruyucu diş hekimliğinin prensipleri olarak özetlenebilir (Hiremath, 2011: 317, 320).

Popülasyonun eğitim ve motivasyonunun yanı sıra diş hekimlerinin de koruyucu diş hekimliği felsefesini benimsemeleri ile oldukça kolay ve etkili biçimde ağız ve diş sağlığı idamesi gerçekleştirilebilecektir (Hiremath, 2011: 317, 320).

2.2.1. Diet modifikasyonu

Süt dişlenme ortalama olarak postnatal 6. ayda başlamakta ve erken ergenlik dönemine kadar sürmektedir. Daimi dişlenme ise ortalama 6 yaş civarında başlamakta ve 21 yaşına kadar sürebilmektedir. Sürme sürecinin başlangıcı dişlerin diş çürüğüne en yatkın oldukları dönemdir. Bu da süt dişlenme için 2-5 yaşlar; daimi dişlenme için ise erken ergenlik dönemi olarak belirtilmektedir. Beslenmenin dişler üzerinde sürme öncesi dönemdeki olumlu etkisi, sürme sonrası dönemdeki lokal çürük oluşturuvcu etkisinden çok daha azdır (Moynihan ve Peterson, 2004).

Diş çürüğü, diet ile alınan şekerlerin plakta bulunan bakterilerce metabolize edilmesiyle ortaya çıkan organik asitlerin diş sert dokularını harap etmesi sonucu oluşmaktadır. Şekerler ve fermente edilebilen karbonhidratlar ağız ortamına girdiğinde, ortam pH'sında keskin bir düşüş meydana gelmekte, bu düşüş diş sert dokularından kalsiyumun (Ca) uzaklaşmasını kolaylaştırmaktadır. Mine demineralizasyonu için kritik pH değeri 5,5 olarak belirtilmektedir. Ağız ortamının ne kadar süre hangi pH'da kaldığı çürük oluşumu açısından önemlidir (Moynihan ve Peterson, 2004; Turgut ve diğerleri, 2004).

Diş çürüğü prevelansını ve ilerlemesini etkileyen besinsel birincil faktör ise sükrözür. Ancak mikroorganizmalar olmadan fermente edilebilen karbonhidratların tek başına çürük oluşturma etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, şekerden yüksek dietle beslenen ratlarda mutans streptokokları ile enfekte olmadıkları sürece çürük gelişmediği gözlenmiştir. Buna karşın düşük şeker ağırlıklı beslenme düzenine sahip popülasyonlarda diş çürüğü prevelansı oldukça düşüktür (Tinanoﬀ ve Palmer, 2000).

Öğünler arası şeker tüketimi çürük oluşturuvcu etki açısından öğünlerle birlikte şeker tüketimi ile kıyaslandığında çok daha etkilidir. Şeker tüketiminin çürük oluşturuvcu etkisini artıran bir başka faktör de besinin yapışkanlık düzeyidir. Diş yüzeyinde daha uzun süre kalan şekerlerin diş çürüğü oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (Tinanoﬀ ve Palmer, 2000).

Gelişmiş ülkelerde işlenmiş yiyecek tüketimi yıllar içinde artmakta; buna karşın diş çürüğü prevelansında düşüş meydana gelmektedir. Bu durumun floridli ürünlerin tüketiminin artışıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir (Llena ve Forner, 2008).

American Academy of Pediatrics (2012) tarafından yayınlanan ve beslenme önerilerini içeren rehberde koruyucu diş hekimliği kapsamında;

- Halkın sık karbonhidrat tüketiminin diş çürüğü insidansını artıracığı konusunda bilgilendirilmesi,
- Ağız ve diş sağlığı birimlerinin hastalar için uygun diet programları hazırlamaları,
- Yiyecek ve içecek üreticilerinin besin değeri daha yüksek ve tüketici dostu üretime yöneltilmeleri,
- Doğru beslenmeyle ilgili okul eğitim programları oluşturulması,
- Sağlık birimlerinin olabildiğince şeker içermeyen ilaçlar reçete etmeleri

önerilmektedir.

2.2.2. Kalsiyum ve fosfat

Önceki dönemlerde remineralizasyonun elde edilebilmesi amacıyla kalsiyum ve fosfatın ortamda florid bulunsa bile düşük çözünürlük göstermesi sebebiyle klinik olarak kullanımı tercih edilmemiştir. Kalsiyum ve fosfatın çözünürlük göstermeyişinin yanı sıra, uygulamalarının zor olması ve diş yüzeyinde lokalize olma problemleri olduğu için iyonların çözünüp mine yüzey altı lezyonlarına diffüze olabilmesi için ortamda asit ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında içsel çözünmezlik özelliğinden dolayı, özellikle de kalsiyum florid fosfatın çözünebilir kalsiyum ve fosfat iyonları sadece düşük konsantrasyonlarda kullanılabilir. Çözünmüş kalsiyum ve fosfat iyonları ise diş yüzeyine yeterli miktarda ulaşmamaktadır. Bu nedenle kalsiyum ve fosfat iyonlarının biyoyararlanımını artırarak remineralizasyona katkı sağlayabilmek amacıyla üçlü kalsiyum fosfat sistemleri piyasaya sürülmüştür (Reynolds, 2008; Peters, 2010).

Kalsiyum fosfat remineralizasyon sistemleri piyasada farklı ürün şekillerinde bulunmaktadır. bunlardan biri kazein fosfopeptidin stabilize ettiği amorf kalsiyum fosfat (CPP-ACP; Recaldent™), diğeri stabilize olmayan amorf kalsiyum fosfat (ACP, Enamelon™), son olarak da fosfosilikat kalsiyum sodyumdur. (Novamin™). Bu ürünler, kalsiyum ve fosfat içeriği sayesinde tükürüğün remineralizasyon potansiyelini artırarak etki göstermektedirler (Cury ve Tenuta, 2009).

Kazein fosfopeptid amorf kalsiyum fosfat, yüksek konsantrasyonda bulunması halinde florür iyonu ile birlikte kalsiyum ve fosfat iyonlarını pelikül ve plağa bağlayarak diş yüzeyinde stabilize edebilmektedir. CPP stabil olmayan çözeltide ACP (amorf kalsiyum fosfat)'nin nanokümesini stabilize eden fosfoasil kalıntısı içermektedir. CPP spontan olarak ACP nanokümesini bağlamakta ve nükleasyon ve çökeltme oluşturacak kritik boyuta gelmesine karşı koymaktadır. Ancak CPP asit varlığında yıkılarak ACP'yi ortaya çıkarmaktadır. Asit plaktaki bakterilerce üretilebilir. Bu koşullar altında ACP bağlı CPP kalsiyum ve fosfat iyonlarına ayrılarak plak pH'ını tamponlamaktadır. Böylece pH düşüşü engellenerek demineralizasyonun önüne geçilmiş olur (Reynolds, 2008).

ACP Enamelon™ sistemi ise kalsiyum ve fosfat iyonları ile ağız ortamında stabilize olmayan amorf kalsiyum fosfatın oluşmasını sağlamaktadır. Son zamanlarda bu sistem beyazlatma sistemlerinin içerisinde de kullanılmaktadır. Intraoral olarak stabilize olmayan kalsiyum fosfatın tedarik edilmesi ile diş yapısında remineralizasyon gerçekleşeceği ileri sürülmektedir (Reynolds, 2008).

Kalsiyum sodyum fosfosilikat içeren biyoaktif cam teknolojisinde (NovaMin™) ise üreticiler tarafından, cam paritküllerinin kalsiyum ve fosfatı açığa çıkararak ağız içinde remineralizasyonu desteklediği ileri sürülmektedir. Bu sistem dentin hassasiyetinde de hassasiyet giderici ajan olarak kullanılmıştır. Remineralizasyonda da alternatif olarak kullanımı önerilmiştir, ancak kalsiyum, fosfat ve flüoridin doğru miktarlarda ve eş zamanlı diş dokusuna geçişi ve lokalize olmasında başarısızlık saptanmış ve hızlı bir çökeltmenin görülmesi gibi istenmeyen yan etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle sistemin, çürük önlemede ve remineralizasyonda alternatif kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Reynolds, 2008).

2.2.3. Fissür örtücüler

Karmaşık morfolojilerine bağlı olarak oklüzal pit ve fissürler, çürük gelişimine en fazla eğilim gösteren alanlar olup çürükten etkilenen diş yüzeylerinin % 85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Oklüzal yüzeylerdeki yüksek çürük eğilimi, bakteri ve gıda artıklarının retansiyonu için ideal olduğu düşünülen ve mekanik temizliği güçleştiren pit ve fissürlerin karmaşık morfolojisine bağlanmaktadır. Fissür tabanının mine-dentin birleşimine yakınlığı da çürüğün dentini hızla içine alabilmesine neden olmaktadır. Sond ile temizledikten ve

uygun bir asitle pürüzlendirdikten sonra bile fissürlerde debris ve pelikül kalabildiği bildirilmektedir (Sungurtekin, Öznurhan ve Öztaş, 2010).

Pit ve fissürlerin oluşturduğu retantif bölgeler, çürük başlaması için elverişli alanlar olup florid uygulamaları bu tür çürüklerle mücadelede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle koruyucu diş hekimliğinde çürüğe eğilimli bu bölgelerde çürük oluşumunu önlemek amacıyla fissür sealant uygulamalarından yararlanılmaktadır (Sungurtekin ve diğerleri, 2010).

Pit ve fissür örtücülerin kullanımının çürük önlemedeki etkinliği sistematik derlemelerle de ortaya konulmuştur. Pit ve fissür örtücü uygulanan çocuk ve adölesanlarda, uygulanmayanlara göre çürük oluşumunun en az 48 aya kadar azaldığı belirtilmiştir. Bilhassa yüksek çürük risk grubuna ait hastalarda pit ve fissür örtücülerin oldukça etkili olduğu, ancak diğer hasta gruplarındaki etkinliğin kanıtlarının zayıf olduğu bildirilmiştir (Ahovuo-Saloranta ve diğerleri, 2013).

Florid vernik uygulamaları ile pit ve fissür örtücülerin kullanımını çürük önleyici etkileri açısından kıyaslandığında, florid vernikler ile pit ve fissür örtücülerin birlikte kullanımının en yüksek etkiyi oluşturduğu; çok belirgin olmamakla birlikte yalnız ve pit fissür örtücülerin kullanımının yalnız florid vernik kullanımından daha etkili olduğu bildirilmiştir (Ahovuo-Saloranta ve diğerleri, 2016).

Fissür sealantların pit ve fissürlerdeki çürük lezyonlarının ilerlemesini dentine uzansa dahi engellediği öne sürülmüştür. Bu yaklaşımın mantığı yerleştirilen fissür sealantın çürük lezyonunu yüzey biyofilm tabakasından izole etmesine dayanmaktadır. Bu uygulama fissür sealant yöntemine koruyucu olma özelliği yanında terapötik bir fayda da kazandırmaktadır. Bununla beraber, genel yaklaşım fissür sealantların çürük lezyonlarının mine ile sınırlı olduğu fissürlere uygulanması ve dentin lezyonlarının tercihen minimal invaziv tekniklerle tedavi edilmesi yönündedir (Sungurtekin ve diğerleri, 2010).

2.2.4. Plak kaldırılması

Oral hijyen eğitimi diş çürüğü ve diş eti hastalıklarının nedenlerini kontrol ederek başlangıç döneminde önlemeyi ve kontrolünü amaçlayan öncelikli koruma yöntemlerindedir. Kişisel

oral hijyen alışkanlığının en önemli amacı plak birikiminin durdurulması ile periodontal hastalıklara ve diş çürüklerine karşı koruma oluşturabilmek, varsa hastalığın ilerlemesini durdurmaktır. Günlük yapılan plak uzaklaştırma işlemleri ile mine yüzeyiyle temasta olan plak miktarını azaltmak ya da kontrol altında tutmak mümkün olacaktır. Etkili plak kontrolü gingival enflamasyonun çözünmesini ve mine yüzeyinde remineralizasyon oluşmasını sağlayacaktır (Sturdevant, Barton, Sockwelt ve Strickland, 2000: 85, 266).

Plak kontrolü mekanik ve kimyasal olarak yapılabilir. Mekanik plak temizliği olarak diş fırçalama veya diş ipi kullanımı, diş hekimi tarafından yapılacak küretaj işlemleri sayılabilir. Kimyasal ajanlar olarak geniş spektrumlu antibakteriyel antiseptikler, plak matriksini bozan enzimler, antibiyotikler sayılabilir. Beslenmenin düzenlenmesi, bireysel hijyeni sağlamada kullanılacak diğer bir yöntemdir (Loe, 2000).

Diş fırçalama

Diş fırçalamanın azalmış çürük riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Günde iki kez diş fırçalayanların, daha az fırçalayanlara göre ayrıca bu alışkanlığı erken edinmiş olanların daha sonradan kazananlara göre daha az çürüğe sahip olduğu bildirilmiştir (Dummer ve diğerleri, 1990).

Horizontal, dairesel veya vertikal şekilde yapılan diş fırçalama yöntemleri arasında herhangi bir tekniğin açıkça diğerine üstün olamayacağı ve özellikle tüm diş yüzeylerine yeterli zaman ve fırça darbesi uygulandığında makul bir temizlik derecesi elde edilebileceği söylenmektedir. Modifiye Bass Tekniği dişin apikal yönünde 45 derecelik açı ile yerleştirilen fırça kıllarının gingival sulkusu içine alacak şekilde vertikal yöndeki fırçalama tekniğidir (Poyato-Ferrera, Segura-Egea ve Bullón-Fernández, 2003).

Diş macununun plak uzaklaştırılmasına ek bir katkı sağlamadığı, kilit rolü fırçanın oynadığı; ancak macunun verdiği ferahlık hissiyle hastaları motive etmesi, diş hassasiyetini gidermesi, anti-çürük etkisinin olması ve ağız kokusunu azaltması açısından önem taşıdığı vurgulanmıştır. Pek çok klinik çalışmada florid içeren diş macunlarının çürük insidansını azalttığı gösterilmiştir. Günlük diş fırçalama periyodunda florid dişe nüfuz etmekte böylece çürük önleyici etkisini göstermektedir (Jayakumar, Padmini, Haritha ve Reddy, 2010; Tenuta ve Cury, 2010).

Fırçalama sıklığı ve diş çürüğü insidansı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Günlük diş fırçalama sıklığı en az 2 kere olmalıdır. 3 yıllık klinik takipli çalışmalarda günde iki kere diş fırçalamanın, bir kere fırçalamaya göre %20-30 oranında çürük riskini azalttığı gösterilmiş, fırçalama sıklığının 2 kere olması gerektiği belirtilmiştir. Özellikle geceleri diş fırçalamanın sabahları fırçalamaya göre daha iyi remineralizasyon sağlamaktadır (Davies R. M., Ellwood ve Davies G. M., 2003; O'Mullane ve diğerleri, 1997; Chestnutt, Schafer, Jacobson ve Stephen, 1998; Kusano, Tenuta, Cury A. A. ve Cury J. A, 2011).

Diş ipi

19. yüzyılda, dişler arasında irritasyon yapan yabancı maddelerin diş hastalığına yol açabileceğine inanılmaktaydı. Dişlerin ara yüzlerinin temizliğinin gerekliliği o yıllardan beri konuşulmaktadır. 19 ve 20. yüzyılda yapılan mikrobiyolojik çalışmalarla diş hastalıklarına dental plağın neden olduğu ve interproksimal alanda bulunan dental plağın daha asidojenik olduğu anlaşılmıştır. Diş ipi kullanımının da interproksimal alanlarda plak eliminasyonu sağlayarak özellikle interproksimal çürük oluşumunu azalttığı bilinmektedir (Hujoel, Cunha-Cruz, Banting ve Loesche, 2006).

Ağız ve diş sağlığının sağlanabilmesi için alınabilecek temel önlem etkili bir plak kontrolünün sağlanmasıdır. Rutin olarak diş fırçalama supragingival plağı uzaklaştırmakta, ancak interdental alanların temizliği için yeterli olmamaktadır. Dolayısıyla interdental alanların temizliği rutin diş fırçalamaya ek olarak önerilmektedir. Ancak diş ipi uygulamalarına hasta uyumu, uygulamanın zorluğu sebebiyle oldukça zayıftır (Poklepovic ve diğerleri, 2013).

Yapılan sistematik derlemeye göre diş ipi kullanımının dental plağı azaltmadaki etkinliğine ilişkin etkin bir kanıt bulunamamıştır. Yine de diş ipi kullanımının gingivitisini azaltmada etkili olabileceği, bu sebeple rutin uygulamada diş fırçalamaya ek olarak kullanımının önerilmesi gerektiği belirtilmiştir (Sambunjak ve diğerleri, 2012).

Antimikrobiyal ajanlar

Mekanik yöntemlerle birlikte antimikrobiyal solüsyonların biofilmin elimine edilmesinde kullanımı da son dönemlerde artmıştır. Bu ürünler koruyucu olarak aerosol floranın

eliminasyonu, tedavi sırasında bakteriyel kontaminasyonun önlenmesi, kanal dezenfeksiyonu, bakteriyemi riskinin azaltılması ve tedavi sonrasında oluşabilecek komplikasyonların azaltılması için kullanılabilir. Antimikrobiyal ağız gargaraları plak, diştaşı ve çürük önleyici etkilerinin anlaşılmasından sonra oral hijyen için önemli uygulamalar haline gelmiştir. Özellikle diş fırçalamaya yardımcı bir ek uygulama olarak önerilmektedir (O'Mullane ve diğerleri, 1997, Ciancio, 1994, Adams ve Addy, 1994).

Antimikrobiyal bir gargara bakteri adezyonunu ve kolonizasyonunu inhibe edebilmeli ancak biyoyumlu olmalı ve toksik özellik göstermemelidir. Bu amaçla klorheksidin glukonat (CHX), sanguinarin, dört değerli amonyum bileşikler, florid, listerin gibi fenol benzeri maddeler kullanıma sunulmuştur. Klorheksidin glukonat geniş spektrumlu, katyonik bir antimikrobiyal ajandır. Oral yüzeylerde glikoproteinlere geri dönüşümlü elektrostatik kuvvetlerle bağlanmaktadır. Gargara, diş macunu veya vernik şekillerinde uygulanmaktadır. Ağız gargaraları içinde CHX'in üstünlüğü dayanıklılığıdır. Ağızdaki yüzeylere kuvvetlice bağlanmakta ve yavaş salınımı ile etkisini sürdürmektedir (Matthijs ve Adreaens, 2002, Marsh, 1992).

2.2.5. Fluorid

Fluorür iyonu ve doğada bulunuşu

1800'şü yılların sonunda Fransa'da keşfedilen fluorür elementi, ismini Türkçe'de "akmak" (*to flow*) demek olan, Latince "*fluere*" kelimesinden almıştır. Ana element fluor iyonu (F⁻) koroziv, mat, yeşilimsi-sarı renkte bir gazdır. Bilinen en reaktif ve en elektronegatif elementtir. Serbest elementin karakteristik keskin bir kokusu vardır. Bilinen tüm elementlerle florid bileşiklerini oluşturur, tüm organik ve inorganik maddelerle de reaksiyona girer. İkinci dünya savaşına kadar ticari olarak bulunmayan fluorür iyonu, atom bombası projesi ve nükleer enerji programları nedeniyle yüksek miktarlarda üretilmeye başlanmıştır. Fluorür iyonu ve bileşikler, uranyum üretimi ve 100'ün üzerindeki kimyasalın üretiminde kullanılır (Beyhan, 2003).

Fluoridin dişler üzerindeki etkisi

Fluoridin diş çürüklerinin yüzdesini azaltıcı etkisi 1940'lı yıllarda çürük oranının düşük olduğu bölgede kullanılan içme suyunun florid konsantrasyonunun yüksek; çürük oranının yüksek olduğu bölgede kullanılan içme suyunun florid oranının düşük bulunmasıyla anlaşılmıştır. Özellikle son 40 yılda florür iyonu çürük oluşumunun azaltılmasında çok önemli rol oynamıştır (Robinson ve diğerleri, 2004).

Fluoridin dişler üzerindeki temel etkisi florür iyonunun tükürükte uygun konsantrasyonda bulunması ile topikal olarak gerçekleşir. Gelişimini tamamlamış diş minesinde bulunan temel mineral hidroksiapatittir. Dişler ağız ortamında pek çok demineralizasyon sürecinden geçtikleri gibi, uygun iyonların uygun konsantrasyonlarda tükürükte bulunması halinde önemli remineralizasyon süreçlerinden de geçerler (Kanduti, Sterbenk ve Artnik, 2016).

Karyojenik bakterilerin aktiviteleri sırasında ortaya çıkan asit, ağız pH'sını kritik seviye olan 5,5'in altına düşürür ve demineralizasyon süreci çürük oluşumunu başlatmış olur. Başlangıçta bu süreç geri dönüşümlüdür. Eğer plak sıvısında florür iyonu varsa, florür minenin kristal yapısına katılır ve diş minesinden kalsiyum ve fosfatın çözünmesini önler. pH kritik seviyenin üzerine çıktığında ise florür iyonları hidroksiapatitin yapısına katılarak daha dayanıklı bir kristal olan fluoroapatiti oluştururlar. Bu sayede remineralizasyon gerçekleşmiş olur. Aynı zamanda florür iyonlarının mikrobiyal hücre fizyolojisinin bozarak indirekt olarak da demineralizasyonun önlenmesine katkı sağladığı belirtilmektedir (Kanduti ve diğerleri, 2016).

Fluorid teknolojileri ve fissür sealantların diş çürüğünün korunmasında birincil düzeyde etkili olduğuna dair yüksek ve orta düzeyde kanıt olduğunu belirtilmiştir. Sekonder çürük oluşumu açısından ise kanıtların daha zayıf olduğu gösterilmiştir. Daha kaliteli kanıtlar için ise klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Carey, 2014).

Fluoridin çürük önlemedeki rolü günümüzde tartışmasız kabul görmektedir. Fluorid US Food and Drug Administration (FDA) tarafından çürük önleyici olarak kabul gören tek bileşiktir (Carey, 2014).

Fluorid uygulama yöntemleri

Sistemik fluorid destekleri

Sistemik fluorid destekleri dünya çapında uzun yıllardır kullanılmaktadır. Son yıllarda floridli diş macunlarının kullanımının yaygınlaşmasıyla sistemik florid uygulamalarının yeri azalsa da Avrupa Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (EAPD) (2009) tarafından sistemik florid desteklerinin kullanımı hala önerilmektedir. Buna göre içme suyuyla florid alımı günlük 0,6 ppm'den az ise sistemik florid desteklerini kullanımı düşünülmelidir.

Jeannin ve diğerlerinin (2011) yılında yayınlanan kanıta dayalı sistematik derlemelerinde, 6 yaşından küçük çocuklar için sistemik florid desteğinin derlemede yer alan pek çok çalışmaya göre belirgin faydalı etkisinin olmadığını; günümüzde floridli diş macunlara erişimin özellikle gelişmiş ülkelerde fazla olması nedeniyle ek olarak sistemik florid desteklerinin kullanımının fluorozisle sonuçlanabileceği; dolayısıyla sistemik florid desteklerinin kullanımına karar vermeden önce kar zarar hesabının doğru şekilde yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Gelişmekte olan ülkeler için ise bu durumun farklılık arz edebileceği belirtilmiştir.

5 yaşından büyük çocuklarda sistemik florid desteklerinin kullanımıyla DMFS değerlerinde %24 azalma belirlenmiştir. Florid desteklerinin topikal etkileri ile sistemik etkileri kıyaslandığında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (Jeannin ve diğerleri, 2011).

İçme suyunun floridlenmesi

İçme sularının floridlenmesi; sularda doğal olarak bulunmakta olan floridin diş sağlığı için optimal düzeye getirilmesidir. Suların floridlenmesi çürük önlemede etkili bir yöntemdir ve 20. yüzyılda halk sağlığında elde edilen en iyi on kazanımdan biri olarak değerlendirilmektedir (European Academy of Pediatric Dentistry, 2009).

Parnell, Whelton ve O'Mullane, (2009) yayınlanan derlemelerinde, suların floridlenmesinin çürük oluşumunu azalttığını, suların floridlenmesinin tüm sosyal sınıfların erişebileceği bir ağız sağlığı koruma yöntemi olduğunu, sosyal sınıflar arasındaki ağız sağlığı farklılıklarını da ortadan kaldırabileceğini belirtmişlerdir.

Spencer, Armfield ve Slade (2008) yaptıkları çalışmada içme suyuyla florid alımının, farklı florid kaynaklarından florid alımı söz konusu olsa dahi, DMFT'yi, azaltmada etkin olduğunu bulmuşlardır.

Hawkins (2009) yılında yayınlanan raporunda suların floridlenmesinin çürük azaltmadaki bilimsel olarak kanıtlanmış etkisine rağmen; toplumun bir kısmının suların floridlenmesinin bir takım sağlık riskleri yaratacağı gibi bilimsel temelleri olmayan iddialara inandıklarını; bunun da yerel yönetimlerin suların floridlenmesinden kaçınmalarına neden olduklarını bildirmiştir.

Amerikan Ulusal Sağlık Servisi (NHS) (2000) tarafından yayınlanan kapsamlı derlemeye göre ise suların floridlenmesinin çürük oluşumunu azaltıcı etkisiyle beraber fluorozisi artırıcı etkisinin yaratacağı etik, çevresel, maddi ve yasal durumlar da göz önüne alınmalıdır. Suların floridlenmesinin kemik kırığı, bilhassa kalça kırığına olan etkisi de incelenmiş; hemen hemen hiç zararlı etkiye rastlanmamıştır. Suların floridlenmesi ile kemik kanseri, tiroit kanseri, eklem kanseri ve ölüm insidansı arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak hiç bağlantı bulunamamıştır.

2012 Kasım ayı itibariyle, dünyada 378 milyon insanın floridlenmiş içme suyu kullandığı belirtilmiştir. 40 milyon insan ise doğal olarak önerilen seviyelerde floridli içme suyu kullandığı bildirilmiştir (Hawkins, 2009).

Sütün floridlenmesi

EAPD (2009), sütün floridlenmesi ile ilgili yapılmış kanıta dayalı sistematik derlemelere göre floridlenmiş sütün çürük azaltıcı etkinliğinin bulunduğunu vurgulamıştır. Sütteki optimal florid konsantrasyonunun 2,5-5,0 ppm olması gerektiği belirtilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2009), sütün floridlenmesi ile ilgili geniş bir rapor yayınlamıştır. Sütün florid eklenmeden önceki halinin de genel sağlık ve diş sağlığı üzerindeki olumlu etkilerine vurgu yapılmıştır. İnek sütünün karyojenik olmadığı; %4 şeker içermesine rağmen sütü oluşturan diğer bileşenlerin ağız sağlığı için bir tehdit oluşturmaktan çok koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir. Bulgaristan, Şili, Peru, Rusya ve İngiltere sütlerini floridleyen ülkelerdir.

Fluoridlenmiş sütün farklı konsantrasyonlarının mine remineralizasyonuna olan etkinliğini araştırıldığında 1,0 ppm florid içeren sütün açıkça remineralizasyona etkin olduğu bulunmuştur. 5,0 ppm'e kadar remineralizasyon etkinliğinin arttığı bildirilmiştir (Malinowski, Duggal, Strafford ve Toumba, 2012).

Tuzun floridlenmesi

Dünyada 30'dan fazla ülkede floridlenmiş tuz kullanılmaktadır ve sistemik floridin bu kullanımı da WHO tarafından önerilmektedir. Tuz sıklıkla kilogram başına 250 mg florid içerecek şekilde floridlenmektedir. Tuzun floridlenmesinin çürük önleyici etkisi bulunmasına rağmen küçük yaş grubundaki çocukların az tuz tüketmeleri sebebiyle bu etkiden yeterince yararlanamayabileceği belirtilmiştir (EAPD, 2009; 129-135)

Yeung (2011), yılında yayınlanan kanıta dayalı çalışmasında floridlenmiş tuz kullanımının hiç florid uygulanmamasına göre daha etkin olduğu gözlenmişse de daha ileri meta-analiz çalışmalarına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

İsviçre, Almanya ve Fransa'da, içme sularının floridlenmesinin kesilmesinin ardından floridlenmiş tuz kullanımı başlamış; floridlenmiş tuzlar piyasada % 60-70 oranlarında yer bulmuştur. Daha sonra İspanya, Yunanistan, Avusturya, Hollanda, Çek Cumhuriyeti, Slovakya, Hırvatistan, Slovenya ve Romanya'da da floridlenmiş tuz kullanılmış; ancak bu tuzlar piyasada yüksek pay elde edememiştir (Marthaler, Gillespie ve Goetzfried, 2011).

Florid tablet ve damlalar

Amerika Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (AAPD) (2012), florid tabletlerin kullanımı günlük florid alım dozu 0,6 ppm'in altında olan 6 aydan büyük çocuklar için düşünülmesi gerektiğini belirtmiştir. Çocuğun günlük florid alım dozu içme suyu ve diyeti de hesaba katılarak belirlenmeli; buna göre gerekli florid tablet dozu hesaplanmalıdır (Çizelge 2.1.). Sistemik etkinin yanında topikal etki de elde edebilmek için çocuğun tabletleri çiğnemesi ya da emmesi önerilmelidir.

Çizelge 2.1. Günlük florid alım dozuna göre kullanılması gereken ek florid miktarları

| YAŞ | <0.3 ppm F | 0.3-0.6ppm F | >0.6 ppm F |
|------------|------------|--------------|------------|
| Doğum-6 ay | 0 | 0 | 0 |
| 6 ay-3 yaş | 0.25 mg | 0 | 0 |
| 3-6 yaş | 0.50 mg | 0.25 mg | 0 |
| 6-16 yaş | 1.00 mg | 0.50 mg | 0 |

(American Academy of Pediatric Dentistry, 2012)

EAPD'ye göre ise (2009), alınan günlük florid miktarının 0,3 ile 0,6 mg arasında olması halinde 2-3 yaş grubunda floridli diş macunu kullanımına ek florid tablet/damla desteğine ihtiyaç duyulmayacağı belirtilmiştir. Daha yüksek yaş gruplarında ise 0.25 mg F desteği kullanılabilir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Yaş gruplarına göre gerekli florid alım miktarı

| YAŞ | ÖNERİLER |
|----------|----------|
| 0-24 ay | 0 |
| 2-6 yaş | 0.25 mg |
| 7-18 yaş | 0.50 mg |
| | |

(European Academy of Pediatric Dentistry, 2009)

Florid damlaların vitaminlerle beraber uygulanabileceği bildirilmiştir. Florid tabletler ile florid damlalar kıyaslandığında; florid damlaların günde iki kez kullanılmasının günlük 0.25 mg florid tablet kullanımından daha etkin olduğu bulunmuştur (EAPD, 2009; 129-135).

Topikal florid uygulamaları

AAPD'ye göre (2012) profesyonel olarak topikal florid uygulama sıklığına karar verilmeden önce hastanın hangi risk grubunda olduğu belirlenmelidir. Orta risk grubundaki hastalar için 6 ayda bir; yüksek risk grubundaki hastalar için ise 3-6 ayda bir topikal florid uygulaması gerekmektedir.

Florid vernikler, jeller ve gargaralar

Florid jellerin ve ağız gargaralarının süt dişlerinde etkinliğinin kesin olmadığı, ancak daimi dişlerde çürük önleyici etkisi bulunduğu; 6 yaşından küçük çocuklarda yutma riski nedeniyle jel ve ağız gargaralarının kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir. Florid verniklerin ise süt

ve daimi dentisyonda çürük önleyici etkisinin bulunduğu; 6 yaşından küçük çocuklarda da kullanılabileceği bildirilmiştir (EAPD, 2009; 129-135).

Azarpazhooh ve Main (2008) yayınlanan kanıta dayalı metotla hazırlanmış derlemelerinde; florid verniklerin kullanımı ile ilgili;

- Florid verniklerin kullanım sıklığına karar verilmeden önce çürük risk tayininin yapılması gerektiğini,
- Florid verniklerin kullanılmasının çürük riskini azalttığına dair kesin olarak kanıt bulunduğunu,
- Okluzal çürüklerin önlenmesinde pit ve fissür sealant'ların florid verniklerden daha etkin olduğunu bildirmişlerdir.

Marinho, Higgins, Sheiham ve Logan (2009), yayınlanan kanıta dayalı sistematik derlemelerinde florid verniklerin çocuk ve adölesanlardaki çürük önleyici etkisini araştırmışlardır. Derlemeye dâhil edilen 9 çalışmanın 8'inde sodyum florid (NaF) içerikli vernik (Duraphat, Lawefluor veya Bifluoride 12); bir tanesinde ise Difluorosilane içerikli vernik (Fluor Protector) kullanılmıştır. Verniklerdeki florid oranının 7.000 ppm ile 56.300 ppm arasında olduğu belirtilmiştir. Uygulama süresi ise 1 ila 4 dakika arasındadır.

Florid verniklerin yılda iki ila dört kez uygulanmasının süt ve daimi dentisyonda çürük oluşumunu belirgin ölçüde azalttığı bulgulanmıştır. Bu azalmanın içme sularından ya da diğer kaynaklardan alınan floridden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Yan etkilerle ilgili herhangi bir sonuca ulaşılmamıştır (Azarpazhooh ve Main, 2008, Marinho ve diğerleri, 2009)

Marinho (2009), Cochrane derlemeleri ile randomize çalışmaları dahil ettiği kapsamlı derlemesinde 11 çalışmaya yer vermiştir. Bunlardan 7 tanesinde topikal floridlerin (floridli diş macunları, gargaralar, jeller ve vernikler) diş çürüğünü önlemede belirgin ölçüde etkili olduğu, bu topikal florid tiplerinden herhangi birinin floridli diş macununa ek olarak kullanılmasının da fazladan çürük azaltıcı etki oluşturacağı belirtilmiştir.

Poulsen (2009), yayınlanan derlemesinde jellerin, gargaraların ve verniklerin etkinlikleri üzerine kaleme aldığı derlemesinde bu üç metodun daimi dentisyon üzerindeki etkisinin

kesin olduğu; ancak süt dişlenme ile ilgili şüphenin devam ettiği belirtmiştir. Hangi florid bileşiğinin kullanılması gerektiği konusunun ise belirsizliğini koruduğunu bildirmiştir.

Lee ve diğerleri (2010), yayınlanan çalışmalarında tedavi edilmeyen kontrol gurubu, % 2'lik sodyum florid çözeltisi ile iyontoforez, % 5'lik sodyum florid vernik ve APF jeli; minenin mikrosertliğini ve florid alımını değerlendirerek karşılaştırmışlardır. Buna göre mikrosertlik açısından florid bileşikleri uygulanan örneklerde farklılık bulunmamıştır. Florid alımı açısından APF jel üstün bulursa da florid vernik ile arasındaki farkın çok belirgin olmadığı belirtilmiştir.

Floridli diş macunları

EAPD'ye (2009) göre diş çürüğü oranlarında son 30 yılda gerçekleşen belirgin düşüşün temel sebeplerinden biri floridli diş macunlarının kullanımındır. Floridli diş macunu kullanımı; kullanım kolaylığı, ucuzluğu, yaygınlığı ve gelenekselliği açısından ideal bir halk sağlığı metodudur. Floridli diş macunu kullanımının verebileceği potansiyel zararlardan biri küçük çocukların macunu yutma riskidir. 3 yaşından küçük çocuklarda bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Veliler yalnızca bezelye büyüklüğünde macun kullanılması gerektiği konusunda bilgilendirilmeli ve en az yedi yaşa kadar çocuğa diş fırçalama sırasında eşlik edilmelidir. Olası bir riskin önüne geçmek için çocuklarda daha az florid içeren macun kullanımı düşünülebilir ancak macunun çürük önleyici etkinlik gösterebilmesi için en az 500 ppm florid içermelidir.

Yaşlara göre önerilen floridli macunların florid konsantrasyonları izelge 2.3.'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Yaşa göre diş macunlarında bulunması gereken florid miktarı

| Yaş grubu | Florid konsantrasyonu | Günlük kullanım sıklığı | Günlük kullanım miktarı |
|--------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 6ay-2yaş | 500 ppm | İki kez | Bezelye büyüklüğü |
| 2-6 yaş | 1000 ppm | İki kez | Bezelye büyüklüğü |
| 6yaş ve üstü | 1450 ppm | İki kez | 1-2 cm |

AAPD'ye (2012) göre ise çocukların düşük konsantrasyonlara daha sık maruz bırakılması özellikle topikal etkiden maksimum düzeyde yararlanılması önerilmektedir. Primer önleyici olarak 1000 ppm florid içeren macunun günde iki kez kullanılması gerektiği belirtilmiştir.

Fluoridli macunun etkisinden maksimum düzeyde yararlanabilmesi için fırçalama sonrası çalkalamanın minimum düzeye indirilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Walsh ve diğerleri (2010) yayınlanan kanıta dayalı çalışmalarında fluoridli diş macunlarının çürük önleyici etkisinin ancak 1000 ppm'lik konsantrasyon ve daha yüksek konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, daha düşük konsantrasyonların plasebo gruplarla kıyaslandığında belirgin etkinliğinin bulunmadığını belirtmişlerdir. Bu nedenle küçük çocuklar için 1000 ppm, daha büyük çocuklar için ise 1500 ppm'lik konsantrasyonların önerilmesi tavsiye edilmiştir.

Santamaria, Basner, Schiler ve Splint (2015) yayınlanan çalışmalarında, Griefswald Almanya'da 10 yıldır uygulanan profilaksi programının etkinliğini araştırmışlardır. Profilaksi programı kapsamında okul çocuklarına dmft skorları yüksek olarak belirlenmiş bu bölgede fluoridli diş macunlarının kullanımı ve düzenli diş fırçalama alışkanlığı kazandırılması hedeflenmiştir. Buna göre programın başlangıcından 10 sene sonra dmft skorlarında % 38 oranında azalma bulgulanmış olup, bu oran tüm Almanya için % 13 olarak belirtilmiştir.

Yavaş florid salım cihazları

Diş çürüğü doğru oral hijyen uygulamaları ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Ancak özel ihtiyaçları bulunan insanlar için, insan becerisine dayanmayan çürük önleme yöntemleri bu açıdan önem kazanmaktadır.

Pek çok çalışma ağız içinde tükürük ve biyofilmde uzun süreli düşük seviyeli florid bulunmasını sağlayan yavaş florid salım cihazlarının; diş çürüğünün önlenmesi için bir bariyer oluşturduğunu göstermektedir. Bu cihazların kullanımı aynı zamanda diğer yöntemler ile maksimum koruyuculuğun sağlanamadığı okluzal yüzeylerde de koruyuculuk sağlanabilmektedir. Yavaş florid salım cihazlarının en büyük dezavantajı retansiyon problemidir. Yavaş florid salım cihazlarının kazara yutulması halinde meydana gelebilecek olası hasarlar araştırıldığında, herhangi bir sağlık probleminin oluşmadığı bildirilmiştir. Yine de yavaş florid salım cihazlarının fayda sağlaması ile ilgili yapılan çalışmalar umut vericidir. Dolayısıyla klinik kullanım açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Alaçam,

Ulus, Bodur, Öztaş ve Ören, 1996; Toumba, Al-İbrahim ve Courzon, 2009; Abudiak, Robinson, Duggal, Strafford ve Toumba, 2012).

Literatürde temel olarak iki tip yavaş florid salım cihazından bahsedilmektedir. Bunlardan biri Birleşik Krallık'ta geliştirilen glass bead, diğeri ise Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilen kopolimer membran tipidir. Son dönemlerde sodyum florid ve hidroksiapatit içerikli üçüncü bir sistem gündeme gelmiştir (Toumba ve diğeri, 2009).

Glass bead

Glass bead tipi tarihte ilk olarak hayvancılıkta, beslenme bozuklukları ile mücadelede kullanılmıştır. Daha sonra Birleşik Krallık'ın Leeds kentinde diş hekimliğine uyarlanmıştır. Cihaz birinci daimi molar dişe rezin sistemlerle yapıştırılmaktadır. İlk olarak kubbe şeklinde 4 mm çapında ve 2 mm kalınlığında olacak şekilde tasarlanmıştır. Ancak daha sonra retansiyonu artırmak için böbrek şekilli 6,5 mm uzunluğunda, 2,3 mm eninde ve 2,5 mm kalınlığında olan formu geliştirilmiştir. Cihazın son modifikasyonu ise bir braketin içine yerleştirilen disk şeklinde olan formudur. Bu formun florid salımı ve retansiyon açısından en başarılı form olduğu belirlenmiştir. Glass bead tipi florid salım cihazlarının 2 yıla kadar salım yapabildiği gösterilmiştir. % 13,3'ten % 21,9' a kadar değişik konsantrasyonlarda florid salımı mümkün olmakla birlikte en etkili konsantrasyonun % 13,3'lük konsantrasyon olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebinin florid salım cihazlarında florid ile birlikte alüminyumun da salınması, bu alüminyumunda salınan floridi bağlaması olduğu düşünülmektedir (Pessan, Al-İbrahim ve Buazalaf, 2008).

Kopolimer membran cihazı

Bu cihaz temel olarak florid içerikli kopolimer matriks ve salınan florid miktarını kontrol eden kopolimer bir membrandan oluşmaktadır. 8 mm uzunluğunda, 3 mm eninde ve 2 mm kalınlığındadır. Genellikle birinci daimi molar dişe yapıştırılmaktadır. 180 güne kadar florid salımı yapabilmektedir. Günlük salınan florid miktarı 0.02 mg ile 1 mg arasında değişmektedir (Pessan ve diğeri, 2008).

Hidroksiapatit-Eudragit RS100 difüzyon kontrollü florid sistemi

Bu sistem yavaş florid salım cihazlarının en yenisidir. Hidroksiapatit, sodyum florid ve Eudragit RS100'den oluşmaktadır. İçerisinde 18 mg sodyum florid bulunur. Her gün 0.15 mg florid salım yapmaktadır. 1 aya kadar salım yapabilmektedir (Pessan ve diğerleri, 2008).

Toumba ve diğerleri (2009) yayınladıkları derlemelerinde yavaş florid salım cihazlarının insan ve hayvan çalışmalarında minenin remineralizasyonu için gerekli tükürük florid düzeylerini sağladıklarını belirtmişlerdir. Bu cihazların florid toksisitesine yol açmadıkları ve güvenli oldukları bildirilmiştir.

Bonner, Clarkson, Dobin ve Khannah (2006), kanıta dayalı sistematik derlemelerinde yavaş florid salım yapan cihazların çürük riskini azalttığına dair kanıt bulunduğunu ancak bu kanıtın zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Daha iyi bir kanıt elde edilmesi için daha kapsamlı randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Chong, Clarkson, Dobbyn-Ross ve Bhakta (2014) yayınlanan kanıta dayalı derlemelerinde yavaş florid salım yapan cihazların etkinliğine dair kanıtların zayıf olduğunu, özellikle cihazların ağız içinde kalma süresinin yeterli olmamasının, hastaların cihazdan faydalanımını azalttığını belirtmişlerdir.

2.3. Nanoteknoloji

1959 yılında gerçekleştirilen Amerika Fizik Birliği kongresindeki konuşmasında Nobel ödüllü fizikçi Richard Feynman "Dipte pek çok oda var" başlıklı bir konuşma yapmıştır. Feynman konuşmasında her bir atomun büyük makinelerle işlenerek çok daha küçük makineler elde edilmesi prensibini anlatmıştır. 1996 yılında gerçekleştirilen başka bir kongrede, Nobel ödülü sahibi kimyacı Richard E. Smalley konuşmasında, mümkün olan en küçük ölçülerde maddelerle çalışılabilecek hale gelinmek üzere olduğunu, bunun da bilim adına yeni bir çağın başlaması anlamına geleceğini belirtmiştir. Bilim anlamında bu yeni çağa girilmesini sağlayacak teknolojiye ise nanoteknoloji adı verilmektedir. Nanoteknoloji kelimesi Yunancada "cüce" anlamına gelen nano kelimesinden köken almıştır (Singh S. ve Singh A., 2013).

Nanoteknoloji bilimi göz önünde canlandırılmayacak kadar küçük boyutlu partiküllerin kontrol ve manipülasyonunu içermektedir. Bu partiküllerin boyutları 100 nanometreden daha küçüktür. Bu aynı zamanda 6 adet karbon atomunun ya da 10 adet su molekülünün boyutuna eşittir. İnsan saçı 80000 nanometre; bir kırmızı kan hücresi 7000 nanometre büyüklüğündedir. Yani, nano boyutlu partiküllerin mühendisliği bilim insanlarına çok küçük alanlarda çalışma imkanı tanımıştır (Singh S. ve Singh A., 2013).

Nanoteknolojide meydana gelen gelişmelerin aynı zamanda robotik, tıp ve iletişim alanında devrim niteliğinde gelişmelere yol açacağı düşünülmektedir.

Nanoteknolojinin diş hekimliğinde kullanımı ise 1990'lı yılların başında nanopartiküllerin kullanımı ile başlamıştır. Nanoteknoloji diş hekimliğinde dental restoratif materyallerde, kemik defekt replasman tedavilerinde protein, gen ve ilaç taşınmasında ve kanser tedavilerinde kullanılmaktadır (Dwayne ve Christopher, 2003).

2.3.1. Nanoteknolojinin sağlık alanında kullanımı

Nanoteknoloji ile tıp alanının birlikte incelendiği bilim dalına ise Amerikan Sağlık Enstitüsü (NHI) tarafından nanotıp adı verilmiştir. Nanotıp alanı: biyosensörlerde, ilaç taşınmasında ve teşhiste kullanılacak nano boyutlu yapıların oluşturulması, genomik ve proteomik alanlarında nanomühendisliğin kullanılması ve konak patojenlerini elimine edecek, hücre tamiri yapabilecek ve in vivo olarak çalışabilecek moleküler makinelerin ya da medikal robotların oluşturulması maddelerini içermektedir (Dwayne ve Christopher 2003; Singh A. ve Singh S., 2013).

Nanoteknolojinin sağlık ve fizyoloji alanlarında kullanılması bahsi geçen oldukça küçük boyutlu partiküllerin hücre ve moleküllerle ilişkiye girecek şekilde yüksek spesivite ve fonksiyonda kullanılması sayesinde mümkün olabilmektedir (Silva, 2004.)

Tıp alanında çağlardan beri çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Antibiyotiklerin geliştirilmesi ile bakterilerden kaynaklanan pek çok hastalığın mortalite oranları kayda değer ölçüde düşürülmüştür. Günümüzde vitamin ve mineral eksikliğine bağlı hastalıkların görülme sıklığı oldukça azalmıştır. Ancak hala hayat sürelerini kısaltan pek çok hastalık

mevcuttur. Bunlarda pek çoğunda mevcut ilaçların kullanımı ile hayat kalitesi artırılabilmekte, ancak kesin bir tedaviden bahsedilememektedir (Saha, 2009).

Nanoteknoloji ilaç ve gen transferinde kullanılabilir hale gelmesiyle bahsedilen sorunların üstesinden gelinebileceği düşünülmektedir. İnflame ve hastalıktan etkilenmiş dokuların kendilerine özgü patofizyolojisi uygun ilacın alana transferi açısından pek çok avantajı da beraberinde getirmektedir. Nanoteknolojik ilaçların normal ilaçlara göre avantajı, nanoteknolojik ilaçların etkilenmiş dokuya hedefli olarak kullanılabilmesidir. İdeal bir ilaç sistemi, hedeflenen dokuda yeterli konsantrasyon ve süre boyunca etki göstermeli, etki süresi uzun olmalı ve sirkülasyon boyunca etkisini kaybetmemelidir. Nanosistemlerde, bahsedilen patofizyolojik avantajlar dolayısıyla hedeflenen ideal ilaç sistemi özellikleri sağlanabilmektedir (Sahoo, Parveen ve Panda, 2007).

Eğer bir ilaç bir nanopartiküle bağlanabilirse, nanopartiküllerin standart ilaçların ulaşamadığı noktalara dahi ulaşabilme potansiyeli olması dolayısıyla; söz konusu ilacın hedeflenen bölgeye taşınması mümkün olabilmektedir. Buna ek olarak ilacın belli zamanlarda salımının sağlanması da söz konusu olabilmektedir. İlacın sadece etkilenmiş bölgeye ulaştırılması mümkün olduğundan; hastaya verilen ilaç dozu azaltılmakta; böylelikle ilacın yaratabileceği zararlı etkilerin de önüne geçilebilmektedir. Nano-formülasyonlar aşırı pH değişimleri ya da denatürasyon gibi bozulmaya sebep olabilecek faktörlere karşı da direnç göstermektedirler (Fakruddin, Hossain ve Afroz, 2012).

Nanopartiküller ile gen transferi de araştırılan nanotıp konuları arasındadır. Gen terapisi ile genetik bozuklukların tedavisi ya da önlenmesi amaçlanmaktadır. Genlerin nanopartiküllere bağlanması ile oluşan nanosistemlerin hücre sitoplazmasından girebildiği gösterilmiştir. Bu sayede, hasarlı genler hasarlı olmayan genlerle değiştirilebilmekte veya doğru gen spesifik olmayan bölgeye transfer edilebilmektedir (Dwayne ve Christopher, 2003; Sahoo ve diğerleri, 2007).

Bunların yanı sıra nanoteknolojinin diagnostik amaçla kullanılmasıyla halihazırda kullanılmakta olan diagnostik sistemlerin sorunlarının üstesinden gelinmesi de söz konusu olabilecektir. Mevcut diagnostik yöntemler ancak gözle görünebilir semptomların ortaya çıkmasıyla birlikte mümkün olabilmektedir. Bu aşamadan sonra ise etkin tedavilerin uygulanabilirliği oldukça güçleşmektedir. Hastalık ne kadar erken teşhis edilirse, tedavisi o

kadar kolay olmaktadır. Hastalıkların henüz semptom göstermeden önce teşhis edilmesi idealdir. Mevcut polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknolojisi ile erken teşhiste bir miktar yol katedilmiştir, ancak nanoteknoloji ile daha etkili erken teşhis yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olabilecektir (Fakruddin ve diğerleri, 2012).

Nanoteknoloji ile quantum dotların ya da yapay kromoforların seçilmiş moleküllere bağlanmasının sağlanmasına imkân yaratılarak hücre içi görüntüleme gerçekleştirilebilmektedir. Quantum dotlar özel optik ve elektriksel özellikleri sayesinde konfokal görüntülemeler kullanılarak hücre içi biyokimyasal süreçlerin izlenmesine olanak sağlamaktadır. Çalışmalarda hayvan modellerinde nanopartiküllerin kullanımı ile tümör hücrelerinin görüntülenmesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Nanoteknolojinin diagnostik alanda kullanımı ile pek çok hastalığın erken teşhisinin ve dolayısıyla etkin tedavisinin mümkün olabileceği belirtilmektedir (Sahoo ve diğerleri, 2007).

2.3.2. Nanoteknolojinin potansiyel zararları

Nanopartiküllerin, pek çok avantajı beraberinde getiren oldukça küçük boyutları aynı zamanda potansiyel zararlara da yol açabileceği düşünülmektedir. Partiküllerin respiratuvar, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemde çeşitli patolojilere yol açabileceği belirtilmektedir. Yine de nanopartiküllerin toksikolojik etkileri tam olarak kanıtlanmış değildir (Lam, James, McCluskey ve Hunter, 2004; Sahoo ve diğerleri, 2007).

Farelerde karbon nanotüplerin intratrakeal yerleştirilmesinin epitelooid granüloma, interstisyel ve peribronkial inflamasyona yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca karbon nanotüplerin oluşturduğu zararın siyah karbon ve quartzdan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Lam ve diğerleri, 2004).

Nanomateriyallerin insan vücuduna girişi birkaç yolla olabilmektedir. Özellikle materyallerin çalışılması sırasında akciğerlerden vücuda girerek kan dolaşımı ile diğer organlara taşınması söz konusu olabilmektedir. Nanopartiküller santral sinir sistemine olfaktör sistem yoluyla taşınarak girebilmektedirler. Maymun ve ratlarda yapılan çalışmalarda olfaktör merkezde karbon nanotüp akümüasyonu gösterilmiştir. Bu nanopartiküllerin kan beyin bariyerini geçmesi sağlanacak pek çok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği anlamına geldiği gibi, nanopartiküllerin beyinde inflamatuvar cevap ve

reaksiyonlara yol açabileceği anlamına da gelmektedir. Bu etkilerin değerlendirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır (Fakruddin ve diğerleri, 2012; Elder ve diğerleri, 2006).

Nanopartiküller gastrointestinal sistem aracılığıyla da vücuda girerek, kan dolaşımı ile başka doku ve organlara taşınabilir ve toksisite oluşturabilir. Konuyla ilgili in-vitro ve hayvan çalışmaları yapılmıştır. İnsan vücudu sistemi bu tip çalışmalar için oldukça karmaşıktır. İnsan vücudu üzerindeki gerçek etkilerin anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (Fakruddin ve diğerleri, 2012; Chen ve diğerleri, 2006).

2.3.3. Nanoteknolojinin diş hekimliği alanında kullanımı

2000 yılında nanodişhekimliği alanı doğmuştur ve nanodişhekimliği terim olarak kullanılmaya başlanmıştır. Nanotıp alanı ilerledikçe diş hekimliği de nanoteknoloji alanında ilerlemeye başlamıştır. Nanoteknolojinin diş hekimliğinde teşhis, materyal, restoratif diş hekimliği ve cerrahi alanlarında kullanılabileceği öngörülmektedir (Aeran, Kumar, Uniyal ve Tamwer, 2015; Gupta, 2011).

Nanodişhekimliği başlığı altındaki olası yeni tedavi bakış açıları; lokal anestezi, dentisyon düzeltimi, kalıcı hassasiyet tedavisi, tek seansta ortodontik düzenleme sağlanması, dental yapıların güçlendirilmesi, dental materyal güçlendirmeleri ve nanorobotik diş macunları kullanılarak kalıcı ağız sağlığının elde edilmesi alanlarında gelişmektedir (Jain, S., Jain, A. P., Jain, S., Gupta ve Vaidya, 2013).

Bunların yanı sıra nanoboyutlu yapıların hedef doku ya da cihazlara taşınabilmesi için nanoboyutta taşıyıcılara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu taşıyıcılar nanotüpler, nanofiberler, dentimerler, quantum dotlar, nanoporlar, nanokabuklar ve lipozomlar olarak sıralanabilir. Bu nanotaşıyıcılardan dental hastalığın teşhis ve tedavisinde yararlanılabileceği gibi antikanser ajanlar olarak da kullanılabilirler (Jain ve diğerleri, 2013).

Nanodişhekimliğinde karşılaşılmakta olan sorunlar;

- Ekonomik dezavantajlar,
- Biyouyumluluk,

- Çok sayıda ve birbirinden bağımsız mikro boyutlu robotların simultane ve koordineli çalışmasındaki zorluk,
- Kamuoyunun kabulündeki zorluk,
- Etik kısıtlamalar,
- İnsan güvenliği

olarak sıralanabilir (Jain ve diğerleri, 2013).

Nanoteknolojinin şu anda diş hekimliği alanında kullanımını sınırlı olsa da hızla gelişim göstermektedir. Nanodişhekimliğinde gelecekteki potansiyel uygulamalar şu şekilde sıralanabilir:

- Nanopartiküllere analjezikler yüklenerek hastaya uygulanıp, ağrısız ve komplikasyonsuz anestezi sağlanması,
- Doku mühendisliği ile dental yapıların tamiri, in-vitro ortamda diş üretilmesi,
- Estetik diş hekimliği açısından, dolgu ve kronlar yerine doğal diş yapıları kullanılması,
- Dental nanorobotlarla dentin tübüllerinin örtülmesinin sağlanarak kalıcı dentin hipersensitivite tedavisinin sağlanması,
- Ortodontik nanorobotların kullanılmasıyla periodontal dokuların manipüle edilerek birkaç saat içinde ağrısız diş hareketinin sağlanması,
- Dental dokuların güçlendirilmesinin sağlanması,
- Günlük kullanılacak ağız gargara ve diş macunları ile hedef dokulara nanorobotların taşınması, nanorobotların kalıcı diştaşı temizliği sağlanması ve antibakteriyel özellikleri sayesinde halitozis ve dişeti hastalıklarının önlenmesinin sağlanması (Özak ve Özkan, 2013).

Gelecekte nanoteknolojinin dental rutinde daha da çok yer alacağı öngörülmektedir. Özellikle doku mühendisliği alanında önemli gelişmeler elde edilebilecektir. Doku mühendisliği ve kök hücre araştırmalarının diş hekimliğindeki potansiyel uygulamaları orofasiyal kırık tedavileri, kemik augmentasyonu, temporomandibuler eklem kıkırdaklarının rejenerasyonu, pulpa tamirleri, periodontal ligament rejenerasyonu ve implant osteointegrasyonudur. İlaç iletimi ve gen tedavileriyle de dental hastalıkların teşhis, tedavi ve önlenmesi yoluyla tamamen üstesinden gelinmesi mümkün olabilecektir (Jain ve diğerleri, 2013; Özak ve Özkan, 2013).

2.3.4. Karbon nanotüpler

Karbon pek çok farklı yapı ve forma bürünme yeteneğine sahip bir elementtir. Atomik skalada karbon nanotüpler bir ya da daha çok yaprağa sarılmış hegzagonal grafit yapraklarından oluşmaktadır. Silindirik simetrisi, karbon bağları ve tek boyutlu yapıları dolayısıyla özel termal, mekanik ve elektrik özelliklere sahiptirler. Elektrik yük kapasiteleri bakırdan 1000 kat daha fazladır. Vakum altında 2800 C'ye kadar stabil kalabilmektedir. Gerilme modülleri 1 TPa'ya kadar çıkabilmekte, gerilme dirençleri 50-150 GPa arasında değişebilmektedir. Elastisite modülü ve direnci ise bilinen en kuvvetli çeliğin üzerindedir. Bu özellikler karbon nanotüp eklenen biyomateryallerin kullanımına olan ilgiyi artırmıştır (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58).

Karbon nanotüpler kullanılarak polimerlerin oluşturulabilmesi için karbon nanotüpler çeşitli yöntemlerle hazırlanabilmektedir. Bu yöntemler; melt blending, solution blending, in-situ polimerizasyon, elektrospinning ve layer by layer assembly'dir (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58).

Melt blending

Bu yöntemde makaslama kuvveti yüksek bir ortamda erimiş haldeki polimer ve nanotüpler özel bir karıştırıcı vasıtasıyla karıştırılır. Bu yöntemde amaç polimerin güçlendirilmesi için nanotüplerin uniform olarak polimer içinde çözdürülmesidir. Ancak bu yöntemde nanotüplerin yüksek makaslama kuvveti ve ısı sebebiyle zarar görebileceği belirtilmektedir (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58; Placido, 2010).

Solution blending

Bu yöntemde polimer çözelti haline getirilmekte, nanotüpler bu çözelteye eklenmektedir. Ultrasonik karıştırıcılar kullanılarak çözelti karıştırılmaktadır. Nanotüpler van der Waals kuvvetleriyle birbirlerine bağlı olduklarından sonikasyon kullanıldığında birbirlerinden ayrılarak solüsyon içinde çözünebilmektedirler. Gerekli homojenite elde edildiğinde çözücü buharlaştırılarak uzaklaştırılır ve nanotüp içeren polimerin elde edilmesi sağlanır. Bu yöntem polimerin organik bir çözücü içerisinde çözünebildiği durumda kullanılmaktadır (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58; Placido, 2010).

In-situ polimerizasyon

Bu yöntemde nanotüpler monomer içinde çözdürüldükten sonra polimerizasyon sağlanmaktadır. Bu yöntemde solution-blending işleminin avantajlarından yararlanılabilmekte, ancak polimerin çözdürülmesine gerek kalmamaktadır. Ancak monomerin viskozitesinin çok yüksek olduğu durumlarda yine bir çözücüye ihtiyaç duyulabilmektedir (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58; Placido, 2010).

Elektrospinning

Elektro lif çekimi (elektrospinning); mikrondan küçük çaplara sahip kesiksiz polimer elyafları, dış elektrik sahasını polimer bir çözelti veya eriyiğe karşı yükleyerek üretmektir (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58; Placido, 2010).

Layer by layer assembly

Bu teknikte farklı elektrik yükleriyle yüklenmiş türlerin elektrostatik olarak birbirlerini çekmesinden yararlanılarak tek boyutlu yapının büyümesinin uyarılması prensibine dayanmaktadır. Bu yöntem ucuz ve uygulaması kolaydır. Fonksiyonel karbon nanotüpler kullanılarak oluşturulan tabakaların kalınlıkları kontrol edilebilmektedir (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58; Placido, 2010).

Karbon nanotüplerin diş hekimliği alanında kullanımı 1990'ların başında başlamıştır. Bu alanda karbon nanotüplerin kullanımı 3 başlıkta incelenebilir.

Dental restoratif materyallerin uygulanmasında kullanımı

Kompozit rezinler 1970'lerin başında piyasaya sürülmüş ve hızla hekimlerce özellikle anterio restorasyonlarda kullanılır hale gelmiştir. Kompozitlerin fiziksel ve mekanik özellikleri daha sonra mikrodoldurucular kullanılarak geliştirilmeye başlanmıştır. Zamanla kompozit rezinler hızla amalgamın yerini almaya başlamışlardır. Mikrodolduruculardan sonra kompozitlerin güçlendirilmesi için titanyum dioksit, alüminyum oksit ve silika oksit gibi nanomateryaller kompozit rezinler içerisinde küçük miktarlarda kullanılmaya başlanmıştır. Ancak nanomateryallerin kompozit rezinlerde yarattığı önemli farklılık

dolayısıyla rezinlerin nanodoldurucu içeriği artırılarak günümüzde en çok tercih edilen kompozit rezinlerin üretimi böylece başlamıştır (Saunders, 2009).

Dental kompozit rezinler çürük diş yapısı yerine yerleştirilen diş rengindeki materyallerdir. Estetik görünümleri konvansiyonel amalgamlara göre temel avantajlarıdır. Tipik kompozit rezinler rezin bazlı bir matriks (bisfenol A glisidil metakrilat) ve silika gibi inorganik dolduruculardan oluşmaktadır. Doldurucular kompozitin mekanik özelliklerinde gelişmeye yol açmaktadır. Karbon nanotüplerin gerilme direnci ve young modülünün geliştirilmesi amacıyla kompozit rezinlere eklenebileceği düşünülmektedir. Ancak karbon nanotüplerin kompozit rezinlerin rengini bozması dolayısıyla konuyla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58).

Moszner ve Klapdohr (2004) yayınlanan çalışmalarında kompozit rezinlerin polimerizasyon büzülmesinin ortadan kaldırılması, biyouyumluluğunun ve mekanik özelliklerinin artırılması için nanoteknolojinin kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Domingo ve diğerleri (2001) yaptıkları çalışmalarında nanohidroksiapatit eklenen kompozit rezinlerin mekanik özelliklerinde gelişme meydana geldiğini belirtmişler, ancak nanodoldurucu eklenmesi sonrası homojen bir rezin elde etmenin güçlüğüne dikkat çekmişlerdir.

Zhang ve diğerleri (2008) yapılan çalışmalarında nanotüp ilavesi sonrası rezinin homojenitesinin sağlanması amacıyla karbon nanotüpler rezine eklenmeden önce nano SiO₂ ve alltrietoksilan isimli bir başka organosilan ile kaplanmıştır. Buna göre kaplı nanotüplerin kaplı olmayanlara kıyasla çok daha az birikim gösterdikleri, daha homojen olarak dağıldıkları ve kaplı nanotüplerle oluşturulan kompozit rezinlerin elastisite modülünde artış meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Karbon nanotüpler üzerinde ayrıca dentin-kompozit bağlantısının güçlendirilerek temel restorasyon başarısızlık sebeplerinden mikrosızıntı oluşumunun engellenmesi amacıyla çalışılmıştır. Diş dokuları ile kompozit rezin arasında mikrosızıntı oluştuğunda, mikrosızıntı alanında mikroorganizma birikimi olabilmekte, buna bağlı olarak da sekonder çürük oluşabilmektedir. Karbon nanotüplerin bakterilere karşı koruma sağladığı ve bulunduğu yüzeylerde hidroksiapatit nükleasyonu başlattığı gösterilmiştir. Ayrıca karbon nanotüpler ile dentin dokusunda ekspoz olan kolajen fibriller arasında karbon nanotüplerin dentin yüzeyine bağlanabileceğini gösteren hidrofobik bağlantılar oluşabildiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra

karbon nanotüpler ile kaplanmış dentin yüzeyi ile kompozit rezin restorasyonun bağlanma direncinin karbon nanotüplerden etkilenmediği belirtilmiştir. Ancak karbon nanotüplerin rengine bağlı olarak nanotüplerin uygulandığı dentin yüzeyinde gri renk oluşumu meydana geldiği görülmüştür (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58; Akasaka, Natara, Uo ve Watari, 2009).

Diş hekimliğinde kullanılan hareketli protezlerin en önemli problemlerinden biri, protez bazının uzun dönem kullanımı ya da kazara düşmesine bağlı olarak kırılmasıdır. Hareketli protezlerin bazıları genellikle düşük maliyet, mükemmel estetik, düşük yoğunluk ve tamir edilebilirlik gibi özelliklerinden dolayı polimetilmetakrilat (PMMA) kullanılarak yapılmaktadır. Ancak bu materyalin kırılma direncinin zayıf olması hastanın kullanımı sırasında protezin kırılmasına sebep olabilmektedir (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58).

Wang, Tao, Yu ve Dai (2014), karbon nanotüpler ile modifiye edilen polimetilmetakrilat protez bazlarının fatik direnç, esneme dayanımı ve reziliensini değerlendirdikleri çalışmalarında ağırlıkça sırasıyla % 0, % 0,5, %1 ve % 2'si karbon nanotüplerden oluşacak şekilde polimetilmetakrilat tozlarını likit ile karıştırarak örnekler elde etmişlerdir. Buna göre % 0,5 ve % 1 nanotüp içeren gruplarda tüm parametrelerin diğer gruplardan daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Daha fazla karbon nanotüp içeren gruplarda, karbon nanotüplerin birikim göstererek homojen karışımlar elde edilmesini engellediği, başarısızlığın da buna bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Turagam ve Mudrakola (2013), yaptıkları çalışmada PMMA rezine multi-walled karbon nanotüp (MWCNT) ilave ederek, materyallerin polimerizasyon büzülmesinde oluşan değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Buna göre araştırmacılar, karbon nanotüp eklenen rezinde polimerizasyon büzülmesinde belirgin şekilde azalma meydana geldiğini, ancak rezinde oluşan gri renk değişikliğinin önemli bir dezavantaj oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Cam iyonmer simanlar flüorür iyonu salım özellikleri ve diş dokularına adezyon kapasiteleri ile diş hekimliğinde en çok tercih edilen dental simanlardır. Cam iyonmer simanlar üzerinde piyasaya sürüldükten sonra pek çok modifikasyon yapılmıştır. Cam iyonmer simanların en önemli dezavantajlarından biri düşük mekanik özellikleri; bilhassa posterior restorasyon olarak kullanılmalarına imkan vermeyen düşük aşınma dirençleridir (Bhat, Raghavan, Narasimha ve Ramesh, 2013).

Bhat ve diğeri (2013), yaptıkları çalışmalarında cam iyonomer siman tozuna farklı miktarlarda karbon nanotüp ilave ederek simanın mekanik özelliklerini değerlendirmişlerdir. Buna göre karbon nanotüp ilavesinin simanın tozunun likidi içindeki çözünürlüğünü ve simanın florür iyonu salım kapasitesini etkilemediğini belirtmişlerdir. Farklı miktarlarda karbon nanotüp eklenen gruplarda, karbon nanotüplerin birikme göstermemesi halinde mekanik özellikleri önemli derecede artırdığını bildirmişlerdir.

Kemik defekt replasman tedavilerinde kullanımı

Eksik diş boşluklarının dental implantlar ile tedavisi rutin hale geldikçe, sentetik veya kadavradan elde edilen kemik biyomateryaller kullanılarak yapılan destekleyici kemik augmentasyon tedavileri de popülerite kazanmıştır. Periodontal hastalık, travma ya da uzun süren dişsizlik, yetersiz kemik hacmine sebebiyet verebilmektedir. Kalsiyum sülfat, kalsiyum fosfat, hidroksiapatit, polimer materyaller gibi biyomateryallerin yanı sıra karbon nanotüplerin de kemik defekt replasmanında kullanılabileceği bildirilmektedir. Karbon nanotüpler 37 C’de kalsiyum fosfat solüsyonunda iki hafta bekletildiğinde nanotüplerin yüzeyinde hidroksiapatit formasyonu olduğu belirtilmiştir (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58).

Dental implantların başarısı için anahtar faktöre implant ile doku arasındaki arayüzün başarısıdır. Bunun için ise osteointegrasyonun sağlanması şarttır. İmplantın yerleştirilmesinden sonra implant çevresinde oluşan kan pıhtısından implant yüzeyine hücre göçü ile başlayan süreç yeni kemik oluşumunun başlaması ve son olarak kemiğin yeniden şekillenmesi ile devam eder. Nanomateryallerin kemik formasyonunun ve osteointegrasyonun sağlanmasına katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Özak ve Özkan, 2013).

Titanyum kemik yüzeyine başarılı bir fiziksel bağlanma gösterebilen biyouyumlu bir ortopedik materyaldir. Titanyum, dental implant olarak da sıklıkla kullanılmaktadır. Çalışmalarda titanyum implant yüzeylerini, karbon nanotüplerin kollajene başarıyla bağlandığı bilgisinden hareketle, öncelikle kollajen ile ve daha sonra da homojen olarak karbon nanotüplerle kaplanmış, sonuç olarak kaplı örneklerin yüzey sertliğinde artış meydana geldiğini belirtilmiştir. Ayrıca karbon nanotüpler ile kaplanan titanyum implantların,

implant yüzeyine hücre adezyonunu artırmak amacıyla da kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Michiko ve diğerleri, 2009).

Sivrisoot ve Webster (2008), yaptıkları çalışmada titanyum implant yüzeyinin karbon nanotüpler ile kaplanmasıyla implantın elektrokimyasal özelliklerinin artırılabilirliğini, bu sayede bu implantların in situ sensörler olarak kullanılabileceğini, böylelikle osteointegrasyonun maksimize edilebileceğini belirtmişlerdir.

Son yıllarda zirkonyum implantların diş renginde olmaları ve titanyum implantlar kadar osteointegrasyon kapasitesine sahip olmaları dolayısıyla popüleritelerinde artış meydana gelmiştir. Ancak zirkon implantların kuvvet dayanımları ile ilgili tereddütler bulunmaktadır. Zirkonyum implantların mekanik özelliklerinin artırılması amacıyla karbon nanotüpler ile kaplanmaları gündeme gelmiştir. Kou ve diğerleri (2013) yapılan çalışmalarında karbon nanotüpler ile kaplanan ve kaplı olmayan zirkon diskler osteoblast hücre kültürüne ekilmiş; kaplı olan ve olmayan diskler arasında hücre proliferasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Buna ek olarak kaplanmış zirkonyum disklerin mekanik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış meydana gelmiştir (Kou, Akasaka, Watari ve Sjögren, 2013).

Polimetilmetakrilat dental protezlerin ana maddesi olmasının yanı sıra metal eklem protezleri ile kemik arasında kemik simanı olarak ve vertabraların çökmesinin önlenmesi için destekleyici materyal olarak da kullanılmaktadır. Ancak polimetilmetakrilatın fiziksel özelliklerinin zayıf olması, özellikle fiziksel aktivitesi yüksek veya aşırı kilolu hastalarda eklem protezi ameliyatlarının uzun dönemde başarısızlıkla sonuçlanmasına sebep olmaktadır. Kemik simanların güçlendirilmesi için paslanmaz çelik fiber, cam fiber, karbon fiber, polietilen fiber ve titanyum fiber gibi materyaller kullanılmış, ancak ideal sonuçlara ulaşamamıştır. Marrs ve diğerleri (2006) yapılan çalışmalarında polimetilmetakrilat yapıdaki kemik simanına karbon nanotüp ekleyerek fatik direnç ve esneme dayanımı açısından nanotüp eklenmeyen örneklerle kıyaslamış, buna göre karbon nanotüplerin mekanik özelliklerde önemli oranda artış sağladığını belirtmişlerdir (Marrs, Anrews, Rantell ve Pienkowski, 2006).

Hidroksiapatit kemik defektlerinin tamirinde sıklıkla kullanılmakta olan bir materyaldir. Sentetik hidroksiapatit doğal kemik ile benzer mineral içeriğe sahip olmasının yanında

oldukça da biyouyumludur. Ancak hidroksiapatitin mekanik özelliklerinin zayıf olması; bazı bölgelerde ve büyük kemik defektlerinde kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Hidroksiapatitin zayıf mekanik özelliklerinin güçlendirilmesi için biyoseramikler, sert metaller ve polietilen kullanılmaktadır. Bu güçlendiricilere ek olarak karbon nanotüplerin de kullanılabilceği hipotezi son yıllarda ilgi çekmektedir. Balani ve diğçerleri (2007) çalışmalarında karbon nanotüplerin hidroksiapatitin mekanik özelliklerini iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Xu ve diğçerleri karbon nanotüplerle güçlendirilen hidroksiapatitin gelişen mekanik özelliklerinin yanında osteoblast benzeri hücrelerin proliferasyonunda da artış meydana getirdiğini belirtmişlerdir (Balani ve diğçerleri, 2007; Silva ve diğçerleri, 2011).

Hidroksiapatit biyouyumluluğu dolayısıyla titanyum implantların kaplanmasında da kullanılmaktadır. Dong-Hahn ve diğçerleri (2009) çalışmalarında karbon nanotüpler ile güçlendirilen hidroksiapatit ile kaplanan titanyum implantların hem biyolojik hem de mekanik özelliklerinde gelişme görüldüğünü bildirmişlerdir. Buna göre bu implantların insan vücudunda, bilhassa fazla yüke maruz kalan diz, kalça, çene gibi bölgelerde kullanılabilir hale gelebileceğini belirtmişlerdir.

Başarılı bir kemik replasman tedavisi için anahtar faktörler greftlenen alanda yeterli kan akışının sağlanması ve greft materyalinin immobilizasyonunun sağlanmasıdır. Küçük kemik defektleri otolog greftler, kadavradan alınan greftler ya da hayvansal greftler kullanılarak tedavi edilebilir, ancak daha büyük boyutlu defektlerin tedavisi, çevreleyen kemik dokunun yetersizliği dolayısıyla greftin immobilizasyonunun sağlanmasının güç olması bakımından oldukça zorlayıcı olabilmektedir. Bu sebeple, büyük kemik defektlerinin tedavisinde kullanılabilcek ve yeni kemik doku formasyonunu indükleyecek hücre iskelesi çalışmaları da hız kazanmıştır (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58).

Yüksek pöröz yapıdaki hücre iskelelerinde porlar arası bağlantılar daha güçlü olacağı için bu tip hücre iskelelerinin daha etkili olacağı belirtilmektedir. Ancak pöröz yapıda artış meydana geldikçe hücre iskelesinin mekanik özelliklerinde de kayıp meydana gelmektedir. Karbon nanotüplerle güçlendirilen nanokompozitlerin, pörözite ve mekanik özellikleri değerlendirildiğinde hücre iskelesi olarak da kullanılabilceği belirtilmektedir (Bhattacharya ve Seong, 2012, 37, 58).

Karbon nanotüplerin sitotoksitesisi ile ilgili endişeler olsa da mükemmel fiziksel özellikleri sayesinde kemik defekt tedavilerinde kullanılma potansiyelleri heyecan yaratmaktadır. Karbon nanotüplerin osteoblast büyümesi ve kemik formasyonunu stimüle ettiğini ve gelecekte yeni kemik greft materyalleri ve teknikleri geliştirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (Zanello, Zhao, Hu ve Haddon, 2006).

Bu tez çalışmasının amacı karbon nanotüplere florid yüklenerek yavaş florid salımının elde edilip edilemeyeceğinin ve florid yüklenmiş nanotüplerin akrilik bloklar içerisinde de salıma devam edip etmeyeceğinin değerlendirilmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışmanın deney aşamaları ise Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmösötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

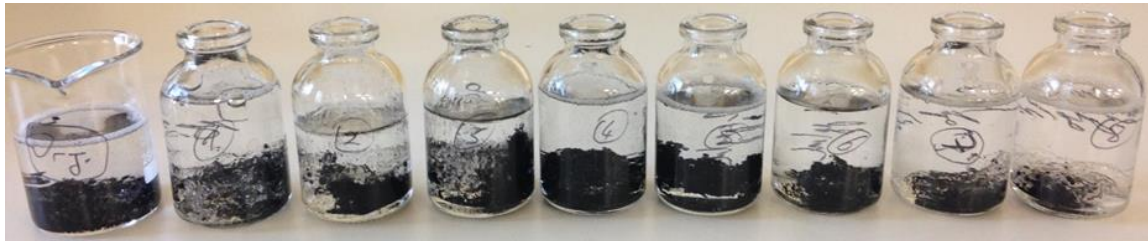
Bu tez çalışmasında karbon nanotüplere NaF yüklemesi yapılarak, nanotüplerden kontrollü florid salımının ne düzeyde gerçekleştiği ve florid yüklenen nanotüpler polimetilmetakrilat ile kaplandıktan sonra kontrollü salım gerçekleşip gerçekleşmediği araştırılmıştır.

3.1. MWCNT'lerin Hazırlanması

MWCNT'lere (Nanocyl S. A., Belçika) NaF yüklemesi yapılabilmesi için hidrofobik yapıdaki MWCNT'lerin hidrofilik yapıdaki NaF'i silindirik yapının içerisine almasının sağlanması gerekmektedir. Bu amaçla Randhawa ve diğerlerinin (2011) çalışmalarıyla uyumlu olarak, MWCNT'ler Triton X-100 (Sigma-Aldrich, Almanya) ve distile su ile çizelge 3.1.'de belirtilen farklı formülasyonlarda süspansiyonlar hazırlanmıştır (çizelge 3.1.) (resim 3.1.).

Çizelge 3.1. MWCNT, Triton X ve distile su ile hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki formülasyonlar

| | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| TritonX | 2ml | 4ml | 6ml | 8ml | 2ml | 2ml | 2ml | 2ml | 2ml |
| CNT | 40mg | 20mg | 40mg | 40mg | 50mg | 60mg | 30mg | 20mg | 10mg |
| D. Su | 20ml | 20ml | 10ml | 10ml | 20ml | 20ml | 20ml | 20ml | 20ml |
| CNT % | 200 | 200 | 200 | 200 | 250 | 300 | 150 | 100 | 50 |



Resim 3.1. Ultrasonikasyon işlemi öncesi süspansiyonlar

Tüm formülasyonlar 10 dakika ultrasonik karıştırma cihazı VCX 130 (Sonics®, Switzerland) ile 10x5 pulse ve 40 amplitude değerlerinde sonike edilerek çözeltiler elde

edilmiştir (Resim 3.2, 3.3). Buna göre Randhawa ve diğeri (2012)'nin çalışması ile uyumlu olarak en homojen ve standart çözeltinin 2 mL Triton X, 40 mg MWCNT ve 20 mL distile su'dan oluşan F0 formülasyonu olduğu görülmüştür. Çalışmanın standardizasyonu açısından tüm deneyler için bu formülasyon esas alınmıştır.



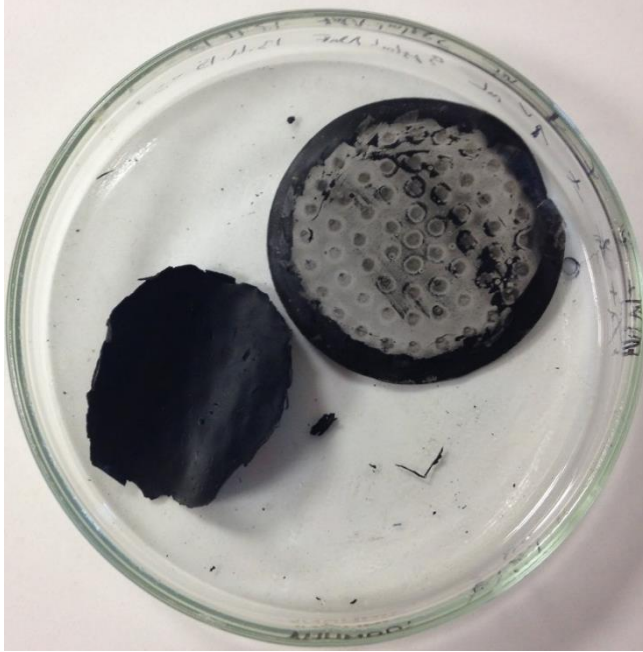
Resim 3.2. Ultrasonik karıştırma cihazı VCX 130 (Sonics®, Switzerland)



Resim 3.3. Ultrasonikasyon sonrası oluşturulan çözeltiler

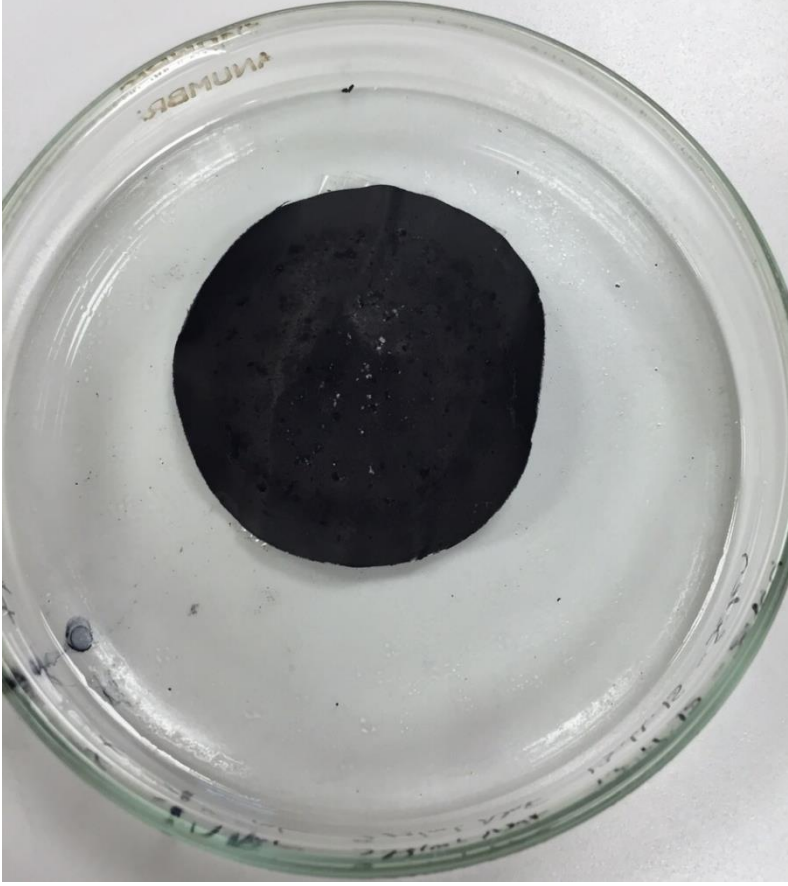
Oluşturulan çözeltiler 0,22 μm ve 0,45 μm 'lik membran filtrelerden süzme kiti yardımıyla (Merck Millipore, Almanya) süzülmüştür. Etüve konularak kurumalarının sağlanmasının ardından membran filtrelerden MWCNT'lerin ayrılmasının sağlanması amacıyla Gou (2006) tarafından yapılan çalışmaya benzer olarak petri kaplarındaki membran filtreler üzerine aseton eklenmiştir. Asetona konulmuş membran filtreler yeniden etüve alınarak asetonun buharlaşması sağlanmıştır.

Aseton muamelesinin ardından her iki boyuttaki membran filtrelerden MWCNT tabakasının soyularak buckypaper tabakası elde edilmesi beklenmiştir. 0,45 μ m'lik membran filtreden tabaka kolaylıkla soyulurken 0,22 μ m'lik membran filtreden aynı sonuç elde edilememiştir. Bu sebeple çalışmanın devamında membran filtre olarak 0,45 μ m'lik membran filtreler kullanılarak standardizasyon sağlanmıştır (Resim 3.4).



Resim 3.4. Membran filtreden soyulmuş buckypaper tabakası

Etil alkol kullanılarak oluşturulan 4 mg/mL konsantrasyonlu NaF çözeltisi enjektör yardımıyla membran filtre üzerine aşamalı olacak şekilde damlatılmış, daha sonra membran filtre etüve alınmış ve etil alkolün buharlaşması sağlanmıştır. Membran filtre üzerinde NaF'in oluşturduğu beyazlaşma makro düzeyde görünür oluncaya kadar işlem tekrarlanmıştır. Beyazlaşmanın NaF çözeltisi damlatılır damlatılmaz değil ancak bir miktar birikim sonrası oluşuyor olması MWCNT'lerin NaF'i içlerine aldığı, doygun hale geldikten sonra ortaya çıkan fazla NaF'in yüzeyde kalarak beyaz renk oluşturduğu şeklinde yorumlanmıştır (resim 3.5). Yapılan ön deneylerde 4,0 mL NaF çözeltisi damlatılmasının belirtilen beyazlatmayı oluşturduğu bulgulanmıştır. Bu sebeple ve standardizasyonun sağlanması amacıyla membran filtrelere 4,0 mg/mL konsantrasyonlu 4,0 mL'lik NaF çözeltisi damlatılmıştır.



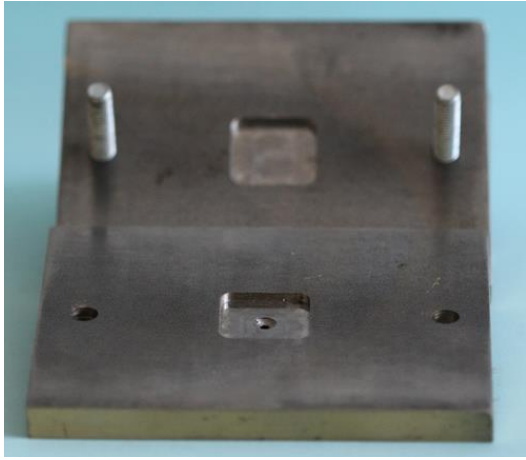
Resim 3.5. Üzerinde beyazlama gözlenen buckypaper tabakası

Fluorid yüklemesinin tamamlanmasının ardından membran filtrelerden 1x1 cm boyutlarında olacak şekilde tabakalar kesilmiştir. Kesilen tabakalar üzerinden florid yüklenen nanotüpler soyularak asıl örnekler elde edilmiştir. İki farklı pH'daki yapay tükürük ortamında 4'er paralelde gerçekleştirilecek salım deneyleri için 16 adet örnek elde edilmiştir.

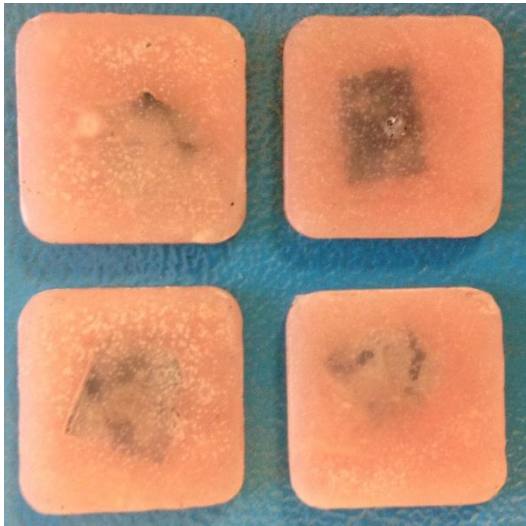
Standardizasyon açısından polimetilmetakrilat kaplama işlemi hazırlanan özel kalıp vasıtasıyla (resim 3.6), elde edilen 16 örnekten 8 tanesi üstten ve alttan 1 mm kalınlığında olacak şekilde polimetilmetakrilat ile kaplanmıştır (resim 3.7). Örnekler çizelge 3.2'de gösterilen şekilde gruplandırılmıştır.

Çizelge 3.2. Örneklerin gruplandırılması

| | |
|----------------|--|
| Gruplar | |
| Grup 1 | 5,5 pH'lı yapay tükürükte florid yüklemesi yapılan karbon nanotüp örnekleri |
| Grup 1 Kontrol | Grup 1'e ait florid yüklenmeyen kontrol örneği |
| Grup 2 | 7,4 pH'lı yapay tükürükte florid yüklemesi yapılan karbon nanotüp örnekleri |
| Grup 2 Kontrol | Grup 2'ye ait florid yüklenmeyen kontrol örneği |
| Grup 3 | 5,5 pH'lı yapay tükürükte polimetilmetakrilat ile kaplanmasının ardından florid yüklemesi yapılan karbon nanotüp örnekleri |
| Grup 3 Kontrol | Grup 3'e ait florid yüklenmeyen kontrol örneği |
| Grup 4 | 7,4 pH'lı yapay tükürükte polimetilmetakrilat ile kaplanmasının ardından florid yüklemesi yapılan karbon nanotüp örnekleri |
| Grup 4 Kontrol | Grup 4'e ait florid yüklenmeyen kontrol örneği |



Resim 3.6. Polimetilmetakrilat kaplama için kullanılan özel kalıp



Resim 3.7. Polimetilmetakrilat ile kaplanan örnekler

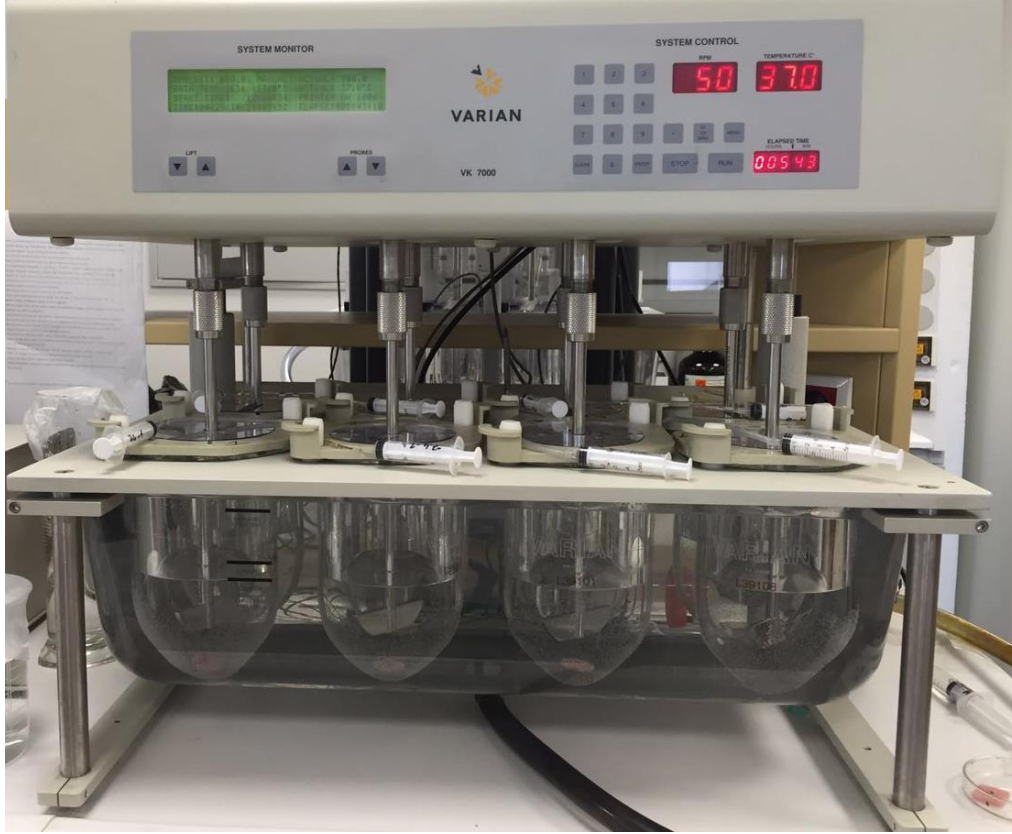
3.2. Yapay Tükürüğün Hazırlanması

MWCNT'lerin florid salım potansiyelleri yapay tükürük içerisinde değerlendirilmiştir. Marques ve diğerlerinin (2011) gerçekleştirdiği çalışmaya uygun olarak 40 g sodyum klorid, 0,95 gr potasyum fosfat monobazik, 11,9 g sodyum fosfat dibazik ve 5 L distile su ile yapay tükürük çözeltisi hazırlanmıştır.

Tükürüğün pH'sının MWCNT'lerin florid salım potansiyelini etkileyip etkilemediğinin belirlenmesi amacıyla ölçümler mine için kritik pH olan 5,5 ve ağız için nötr pH olarak kabul edilen 7,4 pH'da gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla yapay tükürük çözeltisi hazırlandıktan sonra pHmetre (Isolab Labergerate GmbH, Almanya) ile pH ölçümü gerçekleştirilmiş ve pH'nın ayarlanması amacıyla gerektiğinde hidroklorik asit aşamalı olarak yapay tükürük çözeltisine eklenmiştir. Her bir aşamada pH kontrol edilmiş ve istenen pH elde edilene kadar işleme devam edilmiştir.

3.3. Salım Deneyleri

Salım deneyleri 5,5 ve 7,4 pH'daki iki farklı yapay tükürük çözeltisi kullanılarak dört farklı grupta gerçekleştirilmiştir. Her bir grup bir tanesi kontrol paraleli olmak üzere 4'er paralelden oluşturulmuştur. Hazırlanan örnekler 500 mL yapay tükürük içerisine konularak salım deney cihazına bağlanmıştır (resim 3.8.) (Varian VK 7000, Agilent®, USA). Cihaz ağız ortamıyla uyumlu şekilde 37°C'de çalıştırılmıştır. Grup 1 ve grup 2 için: 1., 3., 5., 10., 15., 30., 45., 60., 90., 120., 150., 180., 240., 360.; grup 3 ve grup 4 için ise 1., 5., 10., 15., 30., 45., 60., 90., 120., 180., 360. dakikalar, 1., 2. 4. ve 10. günlerde her bir paralelden 2 mL örnek alınmıştır. Polimetilmetakrilat kaplı örneklerden salımın daha güç olabileceği öngörülerek salım deneyleri için daha uzun zaman belirlenmiştir. Her örneğin alınmasından sonra salımın gerçekleştiği solüsyona yapay tükürük solüsyonundan 2 mL eklenerek, toplam yapay tükürük miktarı sabit tutulmuştur.



Resim 3.8. Salım deney cihazı

3.4. Fluorür Elektrodu Ölçümleri

Fluorür ölçümleri iyon seçici elektrot vasıtasıyla gerçekleştirilmiştir (resim 3.9.) (Consort C863®, Belgium). Fluorür elektrodu ölçümleri için, elektrot her deney gününde ayrıca kalibre edilmiştir. Fluorür ölçmede gerekli mV'un sağlanabilmesi amacıyla suya toplam iyonik gerilim ayarlayıcı (TISAB) çözeltisi ilave edilmiştir. 100 mg/L, 10 mg/L, 1 mg/L, 0,1 Mg/L ve 0, 05 mg/L konsantrasyonlu TISAB çözeltilerinden ölçülen elektrot değerleri kaydedilerek elde edilen fluorür elektrot grafiği vasıtasıyla, örneklerden ölçülen değerler grafiklendirilmiştir. Elektrot çözeltide 3 dakika tutulduktan sonra mV değerleri okunmuştur. Her ölçüm sonrası elektrot distile su ile yıkanmış ve kurulanmıştır.

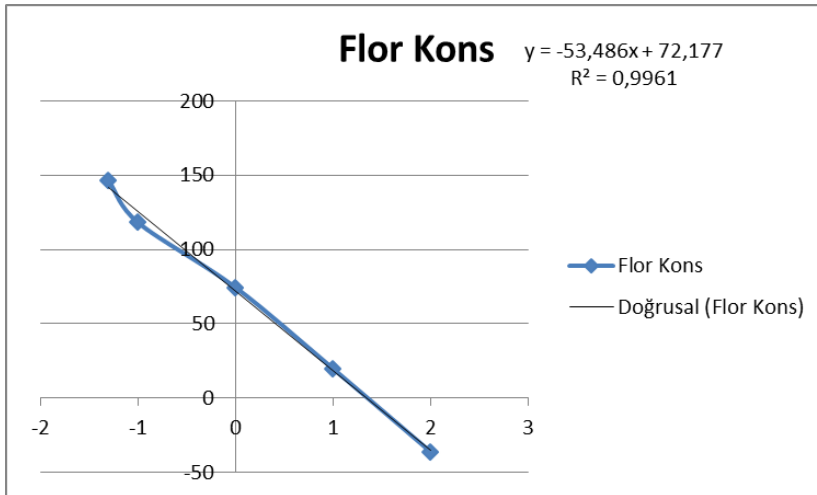


Resim 3.9. İyon seçici elektrot

3.5. Örneklerde Ölçülen Fluorür Miktarları Hesaplamaları

Fluorür elektrodunun her kalibrasyonu sırasında her seferinde ölçülen değerlerden logaritmik eksen vasıtasıyla hesaplanan değerlerden fluorür konsantrasyon grafiği elde edilmiştir (şekil 3.1.). Fluorür konsantrasyon grafiğinden elde edilen doğrunun denklemi:

$y=mx+n$ şeklinde ortaya çıkmıştır.



Şekil 3.1. Fluorür konsantrasyon grafiği

Bu denkleme göre y değeri fluorür elektrodunda ölçülen değer, x değeri ortamdaki fluorür miktarı, m değeri eğim, n değeri ise kesişim değerini ifade etmektedir. Grafikte değerler yerlerine konularak ortamdaki fluorür konsantrasyonları belirlenmiş, kontrol grubu kıyaslamaları için paralellerin ortalamaları alınmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Bu tez çalışmasında elde edilen verilere ait istatistiksel değerlendirme INSTAT istatistiksel analiz programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tüm veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar (post-hoc) ve farkların belirlenmesinde ise Tukey Kramer Testi kullanılmıştır.

Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 belirlenmiş olup, p değeri 0.05'den küçük olduğunda istatistiksel açıdan gruplar arasında bir fark olduğu dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1’de, 5,5 pH’lı yapay tükürük içerisinde salım yapılan nanotüp örneklerinden oluşan grup 1 ile grup 1’in kontrol örneği için ölçülen fluorür miktarları ölçüm yapılan dakikalarda mV cinsinden gösterilmiştir. Grup 1 için 3 paralelde ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.1. Grup 1 için ölçülen fluorür elektrodu değerleri (mV)

| Zaman (dk) | Fluorür Elektrodu Değeri (mV) | | | |
|------------|-------------------------------|------------|------------|------------|
| | Kontrol | 1. paralel | 2. paralel | 3. paralel |
| 0 | 143,3 | 153,7 | 131,5 | 134,1 |
| 1 | 145,7 | 135,8 | 131,0 | 144,7 |
| 3 | 145,6 | 131,2 | 130,9 | 146,5 |
| 5 | 146,4 | 129,8 | 131,3 | 147,7 |
| 10 | 147,6 | 120,9 | 132,4 | 147,9 |
| 15 | 146,5 | 124,8 | 132,5 | 149,1 |
| 20 | 143,4 | 124,3 | 131,7 | 149,2 |
| 25 | 143,0 | 123,8 | 132,1 | 149,8 |
| 30 | 144,8 | 123,6 | 132,3 | 150,2 |
| 45 | 146,3 | 124,8 | 132,1 | 150,9 |
| 60 | 142,7 | 124,7 | 131,8 | 151,3 |
| 75 | 142,2 | 124,5 | 131,7 | 152,4 |
| 90 | 145,8 | 123,9 | 133,6 | 152,2 |
| 120 | 148,5 | 124,5 | 132,3 | 152,1 |
| 150 | 151,0 | 125,6 | 132,4 | 152,1 |
| 180 | 154,6 | 125,0 | 132,5 | 152,0 |
| 240 | 153,0 | 125,5 | 132,2 | 151,9 |
| 300 | 153,7 | 124,9 | 132,5 | 152,2 |
| 360 | 154,6 | 125,8 | 131,8 | 152,4 |

Fluorür elektrodundan okunan değerler logaritmik eksen vasıtasıyla mg/ml cinsinden hesaplanmıştır. Buna göre ortamdaki fluorür miktarı çizelge 4.2.’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Grup 1 için ortamda zamana göre hesaplanan fluorür miktarları (mg)

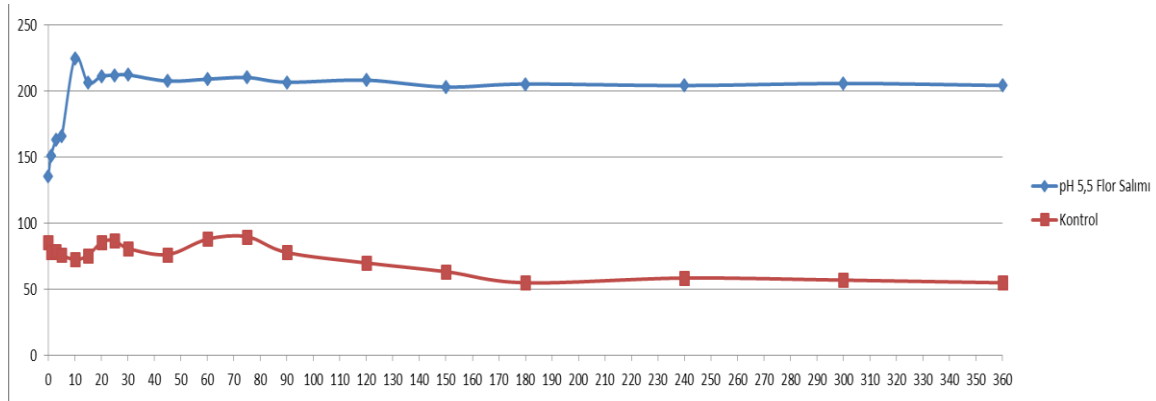
| Zaman (dk) | Ortamdaki Miktar (mg) | | | |
|------------|-----------------------|------------|------------|------------|
| | Kontrol | 1. paralel | 2. paralel | 3. paralel |
| 0 | 85,75006 | 56,74923 | 183,1589 | 166,1572 |
| 1 | 77,95849 | 115,4832 | 186,6227 | 111,6937 |
| 3 | 78,26853 | 138,616 | 187,3232 | 104,409 |
| 5 | 75,82228 | 146,5367 | 184,5366 | 99,81841 |
| 10 | 72,29551 | 272,4699 | 177,0854 | 99,07318 |
| 15 | 75,52193 | 235,4263 | 176,4231 | 94,71721 |
| 20 | 85,41038 | 239,8785 | 181,7915 | 94,36298 |
| 25 | 86,77724 | 244,4149 | 179,0872 | 92,26522 |
| 30 | 80,79371 | 246,2534 | 177,7501 | 90,89269 |
| 45 | 76,12383 | 235,4263 | 179,0872 | 88,53971 |
| 60 | 87,81672 | 236,3101 | 181,1116 | 87,2226 |
| 75 | 89,57693 | 238,0876 | 181,7915 | 83,7007 |
| 90 | 77,64967 | 243,5008 | 169,2994 | 84,33029 |
| 120 | 69,75851 | 238,0876 | 177,7501 | 84,64686 |
| 150 | 63,16877 | 228,474 | 177,0854 | 84,64686 |
| 180 | 54,75778 | 233,6687 | 176,4231 | 84,96462 |
| 240 | 58,34807 | 229,3317 | 178,4174 | 85,28358 |
| 300 | 56,74923 | 234,5458 | 176,4231 | 84,33029 |
| 360 | 54,75778 | 226,7683 | 181,1116 | 83,7007 |

Grup 1’de zamana göre her bir paralelede hesaplanan ortalama florür miktarları çizelge 4.3.’te gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Grup 1’de paraleller için zamana göre ortalama miktar (mg) ve standart sapma değerleri

| Zaman (dk) | Kontrol | Ortalama | Standart Sapma |
|------------|----------|----------|----------------|
| 0 | 85,75006 | 135,3551 | 68,60340723 |
| 1 | 77,95849 | 151,3195 | 42,2955035 |
| 3 | 78,26853 | 163,3053 | 41,75510036 |
| 5 | 75,82228 | 165,8988 | 42,52522864 |
| 10 | 72,29551 | 225,1455 | 86,89057056 |
| 15 | 75,52193 | 206,4242 | 70,8499431 |
| 20 | 85,41038 | 211,2926 | 73,40611716 |
| 25 | 86,77724 | 212,2196 | 76,4901424 |
| 30 | 80,79371 | 212,4723 | 78,03043907 |
| 45 | 76,12383 | 207,7279 | 74,27687958 |
| 60 | 87,81672 | 209,1714 | 75,54049487 |
| 75 | 89,57693 | 210,4034 | 78,29813695 |
| 90 | 77,64967 | 206,8666 | 79,81840041 |
| 120 | 69,75851 | 208,3775 | 77,47762063 |
| 150 | 63,16877 | 203,2417 | 73,05502726 |
| 180 | 54,75778 | 205,4965 | 75,1669918 |
| 240 | 58,34807 | 204,3302 | 73,21455394 |
| 300 | 56,74923 | 205,9375 | 75,90745409 |
| 360 | 54,75778 | 204,3966 | 73,24514215 |

Kontrol grubu ile paralellerin ortalaması arasında ortamdaki florür miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (şekil 4.1).



Şekil 4.1. Grup 1 için florür salım grafiği

7,4 pH değerli yapay tükürük ortamında florid yüklenen nanotüp örneklerinden oluşan grup 2 ve grup 2'nin kontrol örneği için gerçekleştirilen salım deneyleri sonucu ölçülen florür iyonu miktarları mV cinsinden çizelge 4.4'de gösterilmiştir. Grup 2 için 3 paralelede ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.4. Grup 2 için ölçülen fluorür elektrodu değerleri (mV)

| Zaman (dk) | Fluorür Elektrodu Değeri (mV) | | | |
|------------|-------------------------------|------------|------------|------------|
| | Kontrol | 1. paralel | 2. paralel | 3. paralel |
| 0 | 132,2 | 125,5 | 116,1 | 126,3 |
| 1 | 132,7 | 125,2 | 117,1 | 127,2 |
| 3 | 132,1 | 124,0 | 116,7 | 124,6 |
| 5 | 131,7 | 124,9 | 116,1 | 139,1 |
| 10 | 132,2 | 124,9 | 115,6 | 130,6 |
| 15 | 131,4 | 124,5 | 115,8 | 129,1 |
| 30 | 132,0 | 124,6 | 116 | 127,8 |
| 45 | 132,2 | 124,2 | 116,4 | 126,3 |
| 60 | 131,9 | 125,1 | 116,3 | 128,0 |
| 90 | 132,0 | 124,4 | 116,8 | 128,3 |
| 120 | 132,3 | 114,2 | 116,9 | 127,2 |
| 180 | 132,6 | 114,2 | 117,6 | 127,3 |
| 240 | 133,3 | 115,3 | 117,5 | 127,2 |
| 300 | 132,9 | 115,4 | 117,5 | 127,1 |
| 360 | 132,5 | 116,8 | 117,6 | 127,2 |

Fluorür elektrodundan okunan değerler logaritmik eksen vasıtasıyla mg/ml cinsinden hesaplanmıştır. Buna göre ortamdaki flüorür miktarı çizelge 4.5.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Grup 2 için ortamda zamana göre hesaplanan fluorür iyonu miktarları (mg)

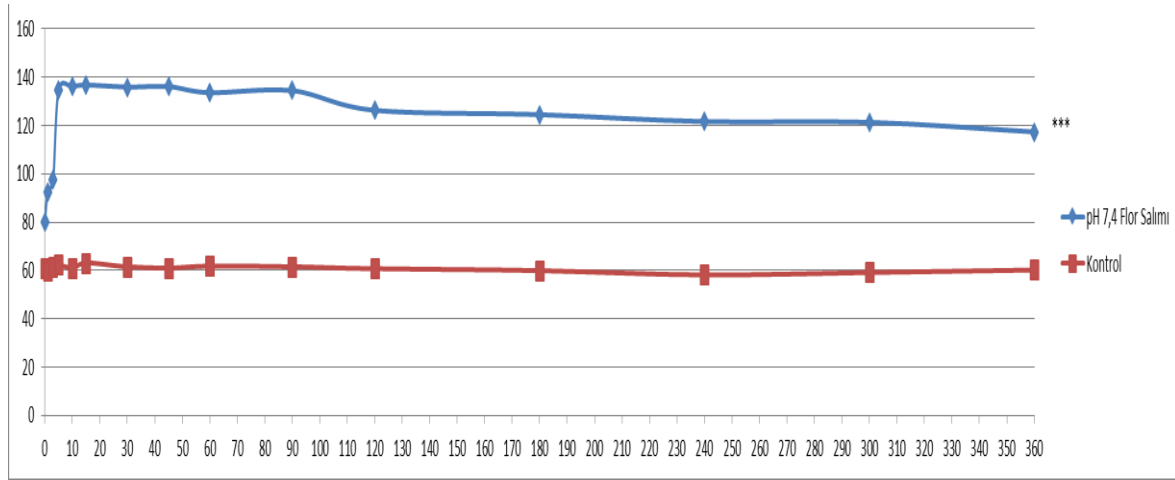
| Zaman (dk) | Ortamdaki Miktar (mg) | | | |
|------------|-----------------------|------------|------------|------------|
| | Kontrol | 1. paralel | 2. paralel | 3. paralel |
| 0 | 60,85188 | 81,51415 | 122,8442 | 78,71794 |
| 1 | 59,53871 | 82,58815 | 117,5995 | 75,68669 |
| 3 | 61,11796 | 87,02753 | 119,67 | 84,77879 |
| 5 | 62,19401 | 146,1538 | 122,8442 | 45,0324 |
| 10 | 60,85188 | 146,1538 | 125,5536 | 65,25181 |
| 15 | 63,01345 | 148,5953 | 124,4627 | 69,66525 |
| 30 | 61,38522 | 147,9811 | 123,3814 | 73,73099 |
| 45 | 60,85188 | 150,4532 | 121,2467 | 78,71794 |
| 60 | 61,65364 | 144,9482 | 121,7769 | 73,09038 |
| 90 | 61,38522 | 149,212 | 119,149 | 72,13989 |
| 120 | 60,58695 | 133,4621 | 118,6302 | 75,68669 |
| 180 | 59,79906 | 133,4621 | 115,0618 | 75,35718 |
| 240 | 58,00026 | 127,2079 | 115,5649 | 75,68669 |
| 300 | 59,02141 | 126,654 | 115,5649 | 76,01765 |
| 360 | 60,06054 | 119,149 | 115,0618 | 75,68669 |

Grup 2 için zamana göre her bir paralelde hesaplanan ortalama fluorür miktarları çizelge 4.6.'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Grup 2’de paraleller için zamana göre ortalama miktar (mg) ve standart sapma değerleri

| Zaman (dk) | Kontrol | Ortalama | Standart Sapma |
|------------|----------|----------|----------------|
| 0 | 60,85188 | 80,11605 | 24,7087 |
| 1 | 59,53871 | 92,16781 | 22,52726 |
| 3 | 61,11796 | 97,36312 | 19,57738 |
| 5 | 62,19401 | 134,7287 | 52,96738 |
| 10 | 60,85188 | 136,1526 | 42,16089 |
| 15 | 63,01345 | 136,8309 | 40,53893 |
| 30 | 61,38522 | 135,9846 | 37,91266 |
| 45 | 60,85188 | 136,1514 | 36,15694 |
| 60 | 61,65364 | 133,6644 | 36,75591 |
| 90 | 61,38522 | 134,4769 | 38,92659 |
| 120 | 60,58695 | 126,3443 | 30,0913 |
| 180 | 59,79906 | 124,542 | 29,7628 |
| 240 | 58,00026 | 121,6625 | 27,08499 |
| 300 | 59,02141 | 121,3792 | 26,67769 |
| 360 | 60,06054 | 117,3745 | 24,05894 |

Kontrol örneği ile paralellerin ortalaması arasında ortamdaki florür miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (şekil 4.2).



Şekil 4.2. Grup 2 için florür salım grafiği

pH 5,5 değerine sahip yapay tükürük ortamında florid yüklemesinin ardından polimetilmetakrilat ile kaplanan nanotüp örnekleri ve kontrol örneğini içeren grup 3’te gerçekleştirilen salım deneyleri sonrası ölçülen florür elektrodu değerleri mV cinsinden çizelge 4.7’de gösterilmiştir. Grup 3 için 3 paralelde ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.7. Grup 3 için fluorür elektrodu değerleri (mV)

| Zaman (dk) | Fluorür Elektrodu Değeri (mV) | | | |
|------------|-------------------------------|------------|------------|------------|
| | Kontrol | 1. paralel | 2. paralel | 3. paralel |
| 1 | 119,8 | 121,7 | 119,6 | 118,5 |
| 5 | 119,8 | 121,6 | 119,7 | 118,0 |
| 10 | 118,9 | 121,8 | 118,9 | 118,3 |
| 15 | 119,2 | 122,6 | 118,2 | 118,8 |
| 30 | 119,7 | 122,7 | 118,5 | 118,7 |
| 45 | 118,7 | 122,6 | 118,5 | 119,2 |
| 60 | 118,9 | 122,1 | 117,8 | 119,2 |
| 90 | 118,6 | 121,2 | 118,0 | 118,9 |
| 120 | 119,1 | 119,7 | 118,5 | 119,0 |
| 180 | 120,0 | 119,7 | 118,8 | 119,0 |
| 360 | 120,3 | 119,6 | 118,4 | 119,8 |
| 1.gün | 120,7 | 119,7 | 119,3 | 120,3 |
| 2.gün | 121,3 | 119,5 | 119,5 | 120,4 |
| 4.gün | 121,4 | 120 | 119,4 | 120,6 |
| 10.gün | 123,6 | 121,8 | 120,2 | 121,8 |

Fluorür elektrodundan okunan değerler logaritmik eksen vasıtasıyla mg/ml cinsinden hesaplanmıştır. Buna göre ortamdaki fluorür miktarı çizelge 4.8.'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Grup 3 için zamana göre ortamda hesaplanan fluorür iyonu miktarları (mg)

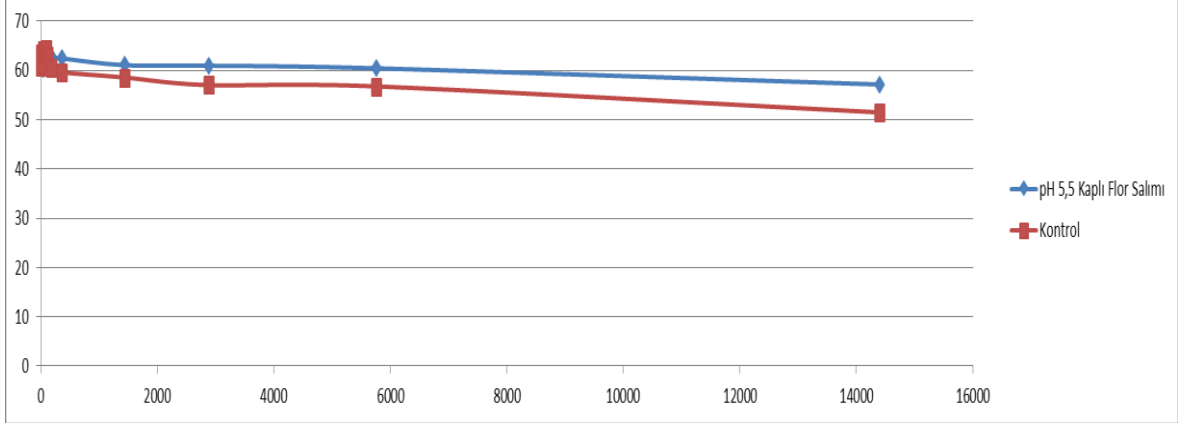
| Zaman (dk) | Ortamdaki Miktar (mg) | | | |
|------------|-----------------------|------------|------------|------------|
| | Kontrol | 1. paralel | 2. paralel | 3. paralel |
| 1 | 60,70962 | 55,78109 | 61,2531 | 64,3304 |
| 5 | 60,70962 | 56,03022 | 60,98076 | 65,77982 |
| 10 | 63,19389 | 55,53308 | 63,19389 | 64,9063 |
| 15 | 62,35471 | 53,58823 | 65,19618 | 63,47612 |
| 30 | 60,98076 | 53,34996 | 64,3304 | 63,75962 |
| 45 | 63,75962 | 53,58823 | 64,3304 | 62,35471 |
| 60 | 63,19389 | 54,79562 | 66,3687 | 62,35471 |
| 90 | 64,04437 | 57,03789 | 65,77982 | 63,19389 |
| 120 | 62,63319 | 60,98076 | 64,3304 | 62,91292 |
| 180 | 60,17096 | 60,98076 | 63,47612 | 62,91292 |
| 360 | 59,37192 | 61,2531 | 64,61771 | 60,70962 |
| 1.gün | 58,32301 | 60,98076 | 62,07746 | 59,37192 |
| 2.gün | 56,78429 | 61,52667 | 61,52667 | 59,10793 |
| 4.gün | 56,53181 | 60,17096 | 61,80145 | 58,58348 |
| 10.gün | 51,25268 | 55,53308 | 59,63708 | 55,53308 |

Grup 3 için zamana göre her bir paralelde hesaplanan ortalama fluorür miktarları çizelge 4.9'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Grup 3’te paraleller için zamana göre ortalama miktar (mg) ve standart sapma değerleri

| Zaman (dk) | Kontrol | Ortalama | Standart Sapma |
|------------|----------|----------|----------------|
| 1 | 60,70962 | 60,45487 | 4,330191 |
| 5 | 60,70962 | 61,17209 | 4,892123 |
| 10 | 63,19389 | 61,45481 | 5,009661 |
| 15 | 62,35471 | 60,99836 | 6,283644 |
| 30 | 60,98076 | 60,72301 | 6,206332 |
| 45 | 63,75962 | 60,33303 | 5,742169 |
| 60 | 63,19389 | 61,41337 | 5,898858 |
| 90 | 64,04437 | 62,24856 | 4,514288 |
| 120 | 62,63319 | 62,98937 | 1,699182 |
| 180 | 60,17096 | 62,70756 | 1,315339 |
| 360 | 59,37192 | 62,4433 | 2,119971 |
| 1.gün | 58,32301 | 61,05882 | 1,36825 |
| 2.gün | 56,78429 | 60,96366 | 1,401439 |
| 4.gün | 56,53181 | 60,42818 | 1,613849 |
| 10.gün | 51,25268 | 57,14182 | 2,375047 |

Buna göre kontrol grubu ile akril kaplı örneklerin ortalamaları arasında florür salımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$) (şekil 4.3).



Şekil 4.3. Grup 3 için florür salım grafiği

pH 7,4 değerine sahip yapay tükürük ortamında florid yüklenmesinin ardından polimetilmetakrilat iel kaplanan nanotüp örnekleri ve kontrol örneğinde gerçekleştirilen salım deneyleri sonrası ölçülen florür elektrodu değerleri mV cinsinden çizelge 4.10’da gösterilmiştir. Grup 4 için 3 paralelde ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.10. Grup 4 için ölçülen fluorür elektrodu değerleri (mV)

| Zaman (dk) | Fluorür Elektrodu Değeri (mV) | | | |
|------------|-------------------------------|------------|------------|------------|
| | Kontrol | 1. paralel | 2. paralel | 3. paralel |
| 1 | 119,6 | 120,9 | 126,7 | 132,2 |
| 5 | 118,5 | 122,8 | 125,9 | 132,7 |
| 10 | 118,2 | 122,1 | 128,0 | 132,1 |
| 15 | 118,0 | 122,0 | 128,6 | 131,7 |
| 30 | 118,0 | 121,7 | 128,7 | 132,2 |
| 45 | 117,8 | 122,5 | 126,6 | 131,4 |
| 60 | 118,9 | 122,7 | 127,6 | 132,0 |
| 90 | 120,3 | 123,2 | 127,8 | 132,2 |
| 120 | 120,5 | 123,3 | 126,0 | 131,9 |
| 180 | 120,2 | 124,1 | 127,7 | 132,0 |
| 360 | 120,5 | 124,8 | 128,6 | 132,3 |
| 1.gün | 120,1 | 125,2 | 128,6 | 132,6 |
| 2.gün | 120,9 | 126,4 | 129,6 | 133,3 |
| 4.gün | 120,5 | 125,5 | 128,0 | 132,9 |
| 10.gün | 121,0 | 124,7 | 129,3 | 132,5 |

Fluorür elektrodundan okunan değerler logaritmik eksen vasıtasıyla mg cinsinden hesaplanmıştır. Buna göre ortamdaki fluorür miktarı çizelge 4.11’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.11. Grup 4 için zamana göre ortamda hesaplanan fluorür miktarları (mg)

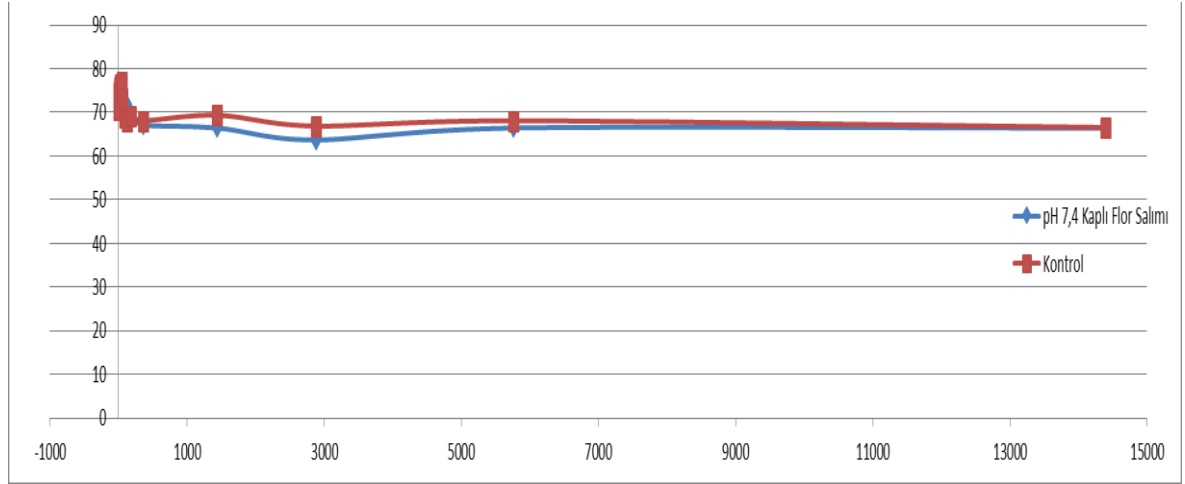
| Zaman (dk) | Ortamdaki Miktar (mg) | | | |
|------------|-----------------------|------------|------------|------------|
| | Kontrol | 1. paralel | 2. paralel | 3. paralel |
| 1 | 70,6826 | 92,01103 | 71,78492 | 56,72869 |
| 5 | 74,34421 | 84,82501 | 74,28534 | 55,52762 |
| 10 | 75,37534 | 87,40476 | 67,89998 | 56,972 |
| 15 | 76,0707 | 87,77964 | 66,17855 | 57,95573 |
| 30 | 76,0707 | 88,91397 | 65,89591 | 56,72869 |
| 45 | 76,77247 | 85,92116 | 72,09281 | 58,70466 |
| 60 | 72,99127 | 85,18883 | 69,0724 | 57,21636 |
| 90 | 68,44695 | 83,3852 | 68,48368 | 56,72869 |
| 120 | 67,82128 | 83,02908 | 73,96808 | 57,46176 |
| 180 | 68,76194 | 80,23435 | 68,77741 | 57,21636 |
| 360 | 67,82128 | 77,86624 | 66,17855 | 56,48641 |
| 1.gün | 69,07839 | 76,54454 | 66,17855 | 55,76578 |
| 2.gün | 66,58705 | 72,71256 | 63,40593 | 54,11985 |
| 4.gün | 67,82128 | 75,56802 | 67,89998 | 55,05434 |
| 10.gün | 66,28201 | 78,20021 | 64,22529 | 56,00496 |

Grup 4 için zamana göre her bir paralelde hesaplanan ortalama fluorür miktarları çizelge 4.12’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.12. Grup 4’te paraleller için zamana göre ortalama miktar (mg) ve standart sapma değerleri

| Zaman (dk) | Kontrol | Ortalama | Standart Sapma |
|------------|----------|----------|----------------|
| 1 | 70,6826 | 73,50821 | 17,70419 |
| 5 | 74,34421 | 71,84002 | 14,90826 |
| 10 | 75,37534 | 71,04509 | 15,47282 |
| 15 | 76,0707 | 70,92101 | 15,46534 |
| 30 | 76,0707 | 70,79541 | 16,64354 |
| 45 | 76,77247 | 72,52159 | 13,67337 |
| 60 | 72,99127 | 70,78149 | 14,09447 |
| 90 | 68,44695 | 69,81449 | 13,41532 |
| 120 | 67,82128 | 71,76444 | 13,01506 |
| 180 | 68,76194 | 69,02865 | 11,5602 |
| 360 | 67,82128 | 67,1187 | 10,75139 |
| 1.gün | 69,07839 | 66,43033 | 10,43215 |
| 2.gün | 66,58705 | 63,67743 | 9,33791 |
| 4.gün | 67,82128 | 66,42776 | 10,40196 |
| 10.gün | 66,28201 | 66,40818 | 11,26097 |

Buna göre kontrol grubu ile akril kaplı örneklerin ortalamaları arasında fluorür salımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($p>0,05$) (şekil 4.4).



Şekil 4.4. Grup 4 için fluorür salımı grafiği

Tüm gruplar birbiri arasında da Tukey-Kramer multiple comparison test kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırma (istatistiksel olarak anlamlı farklılık var:*)

| Karşılaştırılan gruplar | Ortalama fark | q değeri | p değeri |
|-------------------------|---------------|----------|----------|
| Grup 1-Grup 1 Kontrol | 149, 51 | 9, 372 | P<0,001* |
| Grup 1-Grup 2 | 87, 022 | 5, 455 | p<0,05* |
| Grup 1-Grup 3 | 147, 26 | 9, 231 | p<0,001* |
| Grup 1-Grup 4 | 137, 99 | 8, 650 | p<0,001* |
| Grup 3-Grup 3 Kontrol | 5, 663 | 1, 269 | p>0, 05 |
| Grup 3-Grup 2 | 60, 233 | 13, 499 | p<0,001* |
| Grup 3-Grup 4 | -9, 266 | 2, 077 | p>0, 05 |
| Grup 2-Grup 2 Kontrol | 57, 183 | 12, 816 | p<0,001* |
| Grup 2-Grup 4 | 50, 967 | 11, 422 | p<0,001* |
| Grup 4-Grup 4 Kontrol | -0, 1450 | 0, 0350 | p>0, 05 |

Grup 1 ve grup 2, kendi kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Grup 3 ve grup 4 ise kendi kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır ($p>0,05$). Bunun yanı sıra grup 1 ile grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu belirtilmiştir ($p<0, 001$). Grup 1 ile grup 2 arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber farklılığın diğerleri kadar belirgin olmadığı gözlenmiştir ($p<0, 05$). Grup 3 ile grup 3 kontrol ve grup 4 arasındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0, 05$) (çizelge 4.13). Grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu belirlenmiştir ($p<0, 001$) (çizelge 4.13).

5. TARTIŞMA

Dental biyofilm içerisinde pek çok bakteriyi de barındıran ve çok çeşitli fizyolojik karakteristiği bulunan bir mikro-ekosistemdir. Bu bakterilerin şeker metabolizmaları sonucu ortaya çıkan asidin, oral kavitedeki pH seviyesini, demineralizasyonu başlatacak pH seviyesine düşürmesi neticesinde, diş çürüğü oluşum süreci başlamış olur (Takahashi ve Niyyad, 2008).

Diş çürüğü dünya çapında insanları en sık etkileyen kronik hastalıklardan biridir. Her birey doğduğu andan itibaren hayatı boyunca diş çürüğü açısından risk altındadır. Oral kavitede meydana gelen ağrıların ve diş kayıplarının birincil sebebi diş çürüğüdür (Selwitz, Ismail ve Pitts, 2007).

Günümüzde sağlık alanında hem tıp hem de diş hekimliğinde tedavi yöntemleri konusunda büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemeler genellikle hastalıkların tedavisine yöneliktir. Ancak hastalıklarla savaşırken en etkili araç; teknikler ne kadar gelişmiş olsa da hastalıklardan korunmadır. Ülkemizde 2004 yılı verilerine göre 5 yaş çocuklarında çürük prevalansı %69,8 iken 12 yaş grubunda %61,1'dir. Bu rakamlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2000 yılı hedefi olan %50 çürüksüzlük prevalansının çok uzağındadır (Özdaş, 2014).

Çocuk hastaların çürüksüz dişlere sahip olmaları, genel sağlığı da pozitif yönde etkileyen bir kazanımdır. Çürükten koruyucu uygulamalar ve tedavi süreçleri, diş çürüğüne karşı yürütülen savaşın olmazsa olmazlarıdır. Diş sağlığı uygulamalarının daha etkili olabilmesi için ağız hastalıklarının önlenmesi ve toplumda ağız sağlığını koruyucu uygulamaların geliştirilmesi gerekmektedir (Özdaş, 2014).

Diş çürüğünün toplumların, ağız ve diş sağlığı profesyonellerinin ve bireylerin, şeker tüketiminin azaltılması ve florid kullanımının artırılması konularında topyekün çabalarıyla kontrol altına alınabileceği belirtilmektedir (Petersen ve Lennon, 2004).

Fluoridin ağız sağlığına etkileri yaklaşık 100 yıldır araştırılmaktadır. İlk 50 yılda çalışmalar doğal su kaynaklarında bulunmakta olan florid ve fluorozis riski üzerine iken, 20. yy'ın ikinci yarısından itibaren çalışmalar floridli diş macunları ve gargaralar ve suların

fluoridlenmesine alternatif olarak süt ve tuzun fluoridlenmesine odaklanmıştır (Petersen ve Lennon, 2004).

Fluorid uygulamalarının çürük önlemede etkin olduğu tarihsel bir gerçektir. Günümüzde farklı uygulama yöntemlerinin ve bileşiklerin araştırılıyor olması ve bu araştırmaların sonuçları dünyanın en yaygın hastalığı olan diş rkleriyle savaşta çok önemlidir. Kolay ve zararsız yöntemlerin, bileşiklerin geliştirilmesiyle gelecekte fluoridin daha da etkin, yararlı ve çok seçenekli hale geleceği belirtilmektedir.

1959'da nanoteknoloji konseptinin ortaya çıkışıyla birlikte, nanoteknolojinin tıp ve diş hekimliği alanlarındaki kullanım potansiyeli heyecan yaratmıştır. Nanoteknolojinin tıp ve diş hekimliğinde ne şekilde kullanılabileceğine ilişkin pek çok bilimsel teori araştırılmaya başlanmıştır. Nanoteknolojinin diş hekimliğinde etkili kullanılmasının, ağız ve diş sağlığının geliştirilmesine ek olarak doğal kaynakların daha etkili kullanılması ve evre kirliliğinin azaltılması gibi pek çok uzun vadeli faydayı da beraberinde getirebileceği öngörülmektedir (Chandki ve diğerleri, 2012).

Nanoteknoloji moleküler seviyedeki sistem ve aygıtların kullanımı olarak özetlenebilir. Bu amaçla nanoboyutlu partiküllerin diagnostik amaçla, ilaç taşınmasında, gen tedavilerinde ve doku mühendisliğinde kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaktadır. Karbon nanotüpler de pek çok farklı kullanım alanı ve özel karakteristikleri sebebiyle dikkat çekmektedir (Dwayne ve Christopher, 2003; Akasaka, Nakata, Uo ve Watari, 2009).

Karbon nanotüplerin ilaç taşınmasında kullanılma potansiyelinin, bu amaçla çalışılan diğer tüm nanomateryallerden daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Karbon nanotüplerin kanser tedavileri, antifungal tedaviler, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavileri, genetik bozuklukların tedavileri ve doku mühendisliğinde kullanım potansiyeli araştırılmaktadır (Sajid ve diğerleri, 2016).

Karbon nanotüplerin özellikle antikanser ilaçların taşınması ile kanser tedavilerinde kullanılabilecek olması heyecan yaratmaktadır. Ayrıca karbon nanotüplerin hedef dokuya ilacın taşınmasının ardından, nanotüp içerisinden kontrollü salım yapabildikleri belirtilmiştir. Ji ve diğerleri (2010) yaptıkları çalışmalarında karbon nanotüplere yerleştirilen antikanser ajanın abdominal ya da subkütan olarak farelere uygulanmasından sonra karbon

nanotüplerin lenf sistemine girdiklerini belirtmişlerdir. Metastatik kanser hücrelerinin ilk görüldüğü sistemlerden biri de lenf sistemidir. Karbon nanotüplerin manyetik yönlendirme ile hedeflenen lenf noduna gönderildiğini, nanotüplerden antikanser ajanın kontrollü salımının da gerçekleştiğini belirtmişlerdir (Ji ve diğerleri, 2010).

Liu, Sun, Nakayama-Ratchford ve Dai (2007) çalışmalarında bir çözücü ya da asit-oksidadasyon metoduyla fonksiyonelizasyonu sağlanan karbon nanotüplere antikanser bir ajan olan doxorubicinin ve floresans bir ajan olan fluoresceinin bağlanmasının ve salımının, ortamın pH'sının değişimiyle sağlanabileceğini belirtmişlerdir. Buna göre tümörlü dokularla uyumlu şekilde asidik pH'ya sahip ortamlarda arzu edilen ilaç salımının gerçekleştiği bildirilmiştir.

Chen ve diğerleri (2008) çalışmalarında antikanser ajan yüklenen SWNT'lerin lösemi hücrelerinden oluşan tümör hedeflenerek gönderildiğinde karbon nanotüplerin bölgeye ulaşabildiğini ve bölgede antikanser ajanın salımının gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

Bhirde ve diğerleri (2010) çalışmalarında farelerde cisplatin isimli antikanser ajan ile birlikte epidermal büyüme faktörünü SWNT'lere bağlayarak doku hedefli olarak ve epidermal büyüme faktörü içermeyen kontrol grubunu da doku hedefli olmadan uygulayarak skuamöz kanser hücreleri üzerine etkilerini kıyaslamışlardır. Buna göre cisplatin ile birlikte epidermal büyüme faktörü kullanılan durumda tümörün gerileyişinin en yüksek oranda meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Heister ve diğerleri (2012) yaptıkları çalışmada kolon kanserli dokuya antikanser bir ajan olan doksorubisin yüklenmiş karbon nanotüplerin gönderilmesinin sağlandığını, daha sonra ajanın kontrollü salımıyla antikanser etkinliğin elde edilebildiğini belirtmişlerdir.

Bu tez çalışması karbon nanotüplere yüklenen ilaçların kontrollü salımının mümkün olduğu bilgisinden hareketle, florid yüklemesi yapılan karbon nanotüplerden de kontrollü florid salımının elde edilmesinin mümkün olabileceği hipotezi üzerine kurgulanmıştır.

Karbon nanotüplerin suda çözünürlüğü, yeterli absorpsiyonun sağlanması, biyouyumluluğunun sağlanması ve toksisitesinin azaltılması açısından biyomedikal kullanımda önem taşımaktadır. Dolayısıyla karbon nanotüplerin suda çözünebilir hale

gelmesi, başarılı bir ilaç taşıyıcı oluşturulması açısından da önemlidir. Karbon nanotüpler ile homojen bir çözelti oluşturulması için sodyum dodesil sülfat, dodesiltrimetilamonyumbromit, oktilfenoletoksilat (triton-X), tween 20 ve tween 80 gibi bazı yüzey aktif maddeler kullanılmaktadır. Çözücü olarak kullanılan triton X, sodyum dodesil sülfat, tween 20 ve tween 80 çözücü güçleri açısından kıyaslandığında triton X'in çözücü gücünün en yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu tez çalışmasında da karbon nanotüplerden homojen bir çözelti elde edilmesi amacıyla triton X çözeltisi kullanılmıştır (Rastogi ve diğerleri, 2008; Randhawa ve diğerleri, 2012; Sajid ve diğerleri, 2016).

Triron X'in çözücü gücünün yüksek olmasına rağmen, sitotoksitesi ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Kim ve diğerleri (2011) çalışmalarında karbon nanotüpler ile homojen çözeltiler oluşturmak için kullanılan çözücülerin biyouyumluluklarını değerlendirdikleri çalışmalarında; triton X ile hazırlanan çözeltinin, distile su, dimetilsülfoksit, serum albümini, tween 80 ve karboksimetilselüloz ile hazırlanan diğer çözeltilere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha sitotoksik olduğu belirtilmiştir.

Randhawa ve diğerleri (2012) yaptıkları çalışmada farklı konsantrasyonlarda triton X, karbon nanotüp ve distile su ile hazırlanan çözeltileri fonksiyonel kapasiteleri açısından kıyaslamışlardır. Araştırmacılar, karbon nanotüplerin fonksiyonel hale gelmesini sağlamak için mekanik ya da kimyasal metotlar kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Mekanik metotlar ultrasonikasyon ve santrifüj olarak belirtilmiştir. Araştırmacılar deneylerinde mekanik metotlara ek olarak nitrik asit ve sülfirik asit ilavesiyle farklı triton X konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlamışlardır. Ağırlıkça % 1,3 triton X, 50 mg karbon nanotüp ve 200 ml distile su içeren çözeltinin fonksiyonelliği en yüksek olarak bildirilmiştir. Çözeltinin makro görüntü itibariyle de en homojen çözelti olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca triton X kullanılan tüm çözeltiler, kullanılmayan kontrol grubuna göre daha başarılı bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında da Randhawa ve diğerlerinin (2012) çalışmasına benzer olarak triton X, karbon nanotüp ve distile su içeren farklı formülasyonlu çözeltiler hazırlanmış, çözeltiler bahsedilen mekanik metotlardan ultrasonikasyon metodu kullanılarak homojenize edilmiştir. Hazırlanan formülasyonlardan makro düzeyde en homojen olarak izlenen çözeltinin formülasyonu esas alınarak deneyin devamı kurgulanmıştır.

Karbon nanotüpler güçlü van der waals kuvvetleri ile birbirlerine bağlanarak demetler oluştururlar. Dolayısıyla belirtildiği gibi karbon nanotüplerden homojen bir çözelti oluşturmak ancak özel çözücülerin kullanılmasıyla mümkün olabilmektedir. Kullanılan çözücülerin çeşitliliğine karşın literatürde pek çok çalışmada ortak olarak çözeltilerin ultrasonikasyon ile hazırlandığı görülmektedir. (Landi, Ruf, Worman ve Raffaele, 2004; Furtado ve diğerleri, 2004; Giordani, ve diğerleri, 2006)

Ultrasonikasyon temel olarak mekanik enerji ya da elektrik enerjisinin ultrasonik bir cihaz tarafından ses enerjisine dönüştürülmesi prensibine dayanmaktadır. Günümüzde laboratuvarlarda en sık olarak ultrasonik banyolar ve ultrasonik problar olarak iki tip ultrasonikasyon cihazı kullanılmaktadır. Ultrasonik banyo bu iki cihazdan en ucuz, kolay ulaşılabilir ve en sık kullanılanıdır. Sistemin çalışması paslanmaz çelik küvet içindeki su vasıtasıyla enerjinin çözelti oluşturulması hedeflenen karışıma iletilmesi esasına dayanmaktadır. Karışıma ulaştırılabilen enerji $1-5 \text{ W cm}^{-2}$ arasındadır ve bu sistemde ısı kontrolü oldukça zayıftır (Mason, 2000).

Ultrasonik prob sisteminde ise üretilen akustik enerji bir tank ya da su gereksinimi olmadan direkt olarak karışıma iletilir. Bu sistemde karışıma ulaştırılan enerji birkaç yüz W'a kadar çıkabilmekte ve iletilen enerji miktarı kontrol edilebilmektedir. Bu tez çalışmasında karbon nanotüp, triton X ve distile su karışımından homojen bir çözelti etmek amacıyla ultrasonik karıştırıcı prob VCX 130 (Sonics®, Switzerland) kullanılmıştır (Mason, 2000).

Literatürde karbon nanotüplerden çözelti oluşturulmasında kullanılan ultrasonikasyon koşulları ise çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir. Karbon nanotüp demetlerini birbirinden ayıracak olan makaslama kuvveti, sonikasyon işlemindeki kavitasyon sürecinden ileri gelmektedir. Kavitasyon süreci ise çözücünün viskozitesi, yüzey gerilimi, buhar basıncı, aktif radikallerin tipi, sonikasyon sırasında açığa çıkan ısı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Fazla sonikasyonun nanotüp demetlerini ayırmanın ötesinde nanotüplerin yapılarında bozunmaya yol açabileceği belirtilmektedir. Literatürde karbon nanotüpler için kullanılmış ultrasonikasyon zamanının 2 dakika ile 30 dakika arasında değişiklik gösterdiği belirtilmektedir. Ayrıca araştırmacılar, ancak ultrasonikasyon ihtiyacının minimize edilmesi halinde nanotüp yapısının tamamen korunduğu çözeltilerin oluşturulmasının mümkün olduğunu, buna karşın ultrasonikasyon süresi uzadıkça, daha homojen çözeltiler elde edilebildiğini belirtmişlerdir (Cheng, Debnath, Gregan ve Byrne, 2010).

Karbon nanotüplerden homojen çözeltiler oluşturulması sonrası, nanotüplerin kontrol edilebilirliğini artırılarak fonksiyonellik seviyelerinin yükseltilmesi önem kazanmaktadır. Karbon nanotüplerin filtrasyonu ile “buckypaper” adı verilen oldukça ince karbon nanotüp film tabakaları elde edilebilmektedir. Karbon nanotüpler buckypaper formunda yangın korunmasında, lityum-iyon batarya elektrotlarında, yakıt hücrelerinde kullanılabildiği gibi nanokompozit üretiminde de kullanılmaktadır (Vohrer, Kolaric, Haque, Roth ve Detlaff-Weglikowska, 2004).

Buckypaper’ların mekanik stabilite, esneklik, termal ve elektriksel iletkenlik ve kimyasal stabilite gibi pek çok önemli özellikleri bulunmaktadır. Buckypaper’ların üretilmesinde de spin coating, Lagmuir-Bludget depoziyonu ve air brushing gibi teknikler kullanılmaktadır. Vakumlu filtrasyon ile Buckypaper üretimi ilk olarak Liu (1998) tarafından bildirilmiştir. Araştırmacılar bir çözücü ve sonikasyon yardımıyla oluşturulan karbon nanotüp çözeltisinden vakum altında filtrasyonla buckypaper üretmişlerdir (Liu, Ma ve Zhang, 2011; Liu 1998).

Kastanis ve diğerleri (2007) çalışmalarında karbon nanotüplerden oluşturulan buckypaperların mekanik ve topolojik özelliklerini araştırmışlardır. Bunun için hidroklorik asit ile saflaştırılan karbon nanotüpler oksidize edilmiş, daha sonra oluşan % 0,125 mg/ml konsantrasyonlu süspansiyonlar 30 dakika boyunca sonike edilmiştir. Çözeltiler 450 nm por boyutuna sahip polikarbonat filtrelerden süzölmüş; filtreler vakumlu fırınlarda kurutulduktan sonra da oluşan karbon nanotüp film tabakasının filtre üzerinden soyularak buckypaper elde edilmiştir.

Geleneksel olarak araştırmacılar nanokompozitlerin üretimi nanotüplerin direkt olarak polimerlere karıştırılması ile elde edilmektedir. Ancak bu durumda nanotüpler yüksek van der waals kuvvetleri sebebiyle demetler halinde kalmakta ve potansiyellerinin altında fonksiyon göstermektedirler. Karbon nanotüplerin polimer içinde daha etkin dağılımlarının sağlanması amacıyla kimyasal olarak modifiye edilmeleri düşünülmüş, ancak bunun karbon nanotüplerin yapısında istenmeyen değişikliklere yol açtığı belirtilmiştir (Chen ve diğerleri, 1998; Mickelson ve diğerleri, 1998).

Wang, Liang, Wang, Zhang ve Kramer (2004), yapılan çalışmalarında karbon nanotüplerle güçlendirilmiş kompozitlerin elde edilmesi amacıyla; triton X ve sonikasyon ile single-walled karbon nanotüplerden (SWNCT) oluşturulan 10-200 mg SWCNT/L konsantrasyonlu

çözeltiden vakum altında filtrasyon ile buckypaper oluşumu sağlanmıştır. Bu sayede karbon nanotüpler makro boyutta kontrol edilebilir hale geldiği için hem etkili hem de yüksek miktarda karbon nanotüp eklenmiş nanokompozitler elde edilebilmiştir.

Gou (2006), çalışmasında yüksek oranda karbon nanotüp içeren ve uniform yapıda bir nanokompozit elde etmek amacıyla buckypaper'lardan faydalanmıştır. Bunun için 100 mg nanotüp 2-3 mL metil etil keton içerisinde öğütüldükten sonra 30 g çözücü içerisine eklenmiş; oluşan süspansiyon 15'er dakika olmak üzere iki defa sonike edilmiştir. Daha sonra oluşturulan çözelti 0,45 µm'lik teflon filtrelerden süzülüş, filtreler vakumlu fırında kurutulduktan sonra filtre üzerindeki karbon nanotüp film tabakasının soyulmasıyla buckypaper elde edilmiştir.

Bu tez çalışmasında da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde karbon nanotüplerden bir çözücü ve sonikasyon yardımıyla oluşturulan çözeltinin filtrasyonu sonucu elde edilen buckypaper'lar kullanılmıştır. Bu çalışmada çözücü olarak triton X kullanılmıştır. Hangi konsantrasyonda oluşturulan çözeltiden elde edilecek buckypaper'ların kullanılacağına örnek formülasyonlar hazırlanarak karar verilmiştir. Literatürdeki çalışmalara kıyasla, bu çalışmada esas alından formülasyondaki karbon nanotüp konsantrasyonunun daha yüksek olduğu görülmektedir. Yine de bu çalışmada esas alınan çözeltinin yapısı yukarıda bahsedilen çalışmalarda belirtilmiş çözeltilerin özellikleri ile uyum göstermektedir (Randhawa ve diğerleri, 2012).

Filtrasyon işlemi belirtilen çalışmalarda tarif edildiği gibi gerçekleştirilmiş, başlangıçta 0,22 µm ve 0,45 µm por boyutlu membran filtrelerle ön deneyler gerçekleştirilmiştir. Ancak 0,22 µm por boyutlu membran filtrelerden buckypaper üretimi gerçekleştirilememesiyle literatürdeki çalışmalara uyumlu şekilde 0,45 µm por boyutuna sahip membran filtreler kullanılmıştır.

Liu, Ma ve Zhang (2011), çalışmalarında filtrasyon işlemi sonrası buckypaper tabakasının membran filtre üzerinden ayrılmasını kolaylaştırmak ve karbon nanotüpleri triton X ve distile sudan tamamen arındırmak amacıyla metanolden faydalandığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde bu tez çalışmasında da yine bir alkol bileşiği olan asetondan faydalanılmıştır. Aseton uyguanan filtreler daha sonra etüve konularak asetunun tamamen uzaklaştırılması sağlanmıştır.

Karbon nanotüplerin keşfedildikleri andan itibaren fiziksel özelliklerinin anlaşılması ve sonrasında da geliştirilmesi için çalışmalar yürütülmüştür. Özellikle karbon nanotüplerin kimyasal ve elektronik özelliklerinin modifiye edilerek fonksiyonelize edilebildiği belirtilmektedir. Yüksek reaktivite özelliği sebebiyle flüorür iyonları karbon nanotüpleri fonksiyonelize edebilmektedir. Fluorür iyonları karbon nanotüplerin tüp benzeri yapısını bozmadan karbon atomlarıyla kovalent bağlar oluşturabilmektedir. Böylelikle karbon nanotüplerin dayanıklılığının arttığı bildirilmiştir. Fluorürleme işlemi sonucu oluşan F-SWCNT'lerin kimyanın pek çok alanında kullanılabileceği belirtilmektedir (Mickelson ve diğerleri, 1998).

Ultrasonik sistemlerdeki gelişmeler neticesinde uzun ve birbirlerine karışmış karbon nanotüp demetlerinin, uçları açık tüp benzeri yapılar oluşturacak şekilde bağımsızlaştırılması mümkün olmuştur. Tüplerin açık uçları yüksek reaktivite göstermektedir. Karbon nanotüplerin yan duvarları ise tam aksine kimyasal olarak oldukça stabildir. Dolayısıyla karbon nanotüplerin yan duvarlarında yapılabilecek kimyasal modifikasyonlar da oldukça sınırlıdır (Mickelson ve diğerleri, 1998).

Hamwi ve diğerleri (1997), MWCNT'lerin fluorür iyonu ile olan reaktivitesini araştırdıkları çalışmalarında ayrıca bir başka karbon grafiği olan grafit ile karbon nanotüpleri fluorür reaktivitesi açısından da kıyaslamışlardır. Bunun için nikel bir tank içerisine yerleştirilen nanotüpler oda sıcaklığında gaz halindeki flüorür iyonuna tabi tutulmuştur. Buna göre grafitin fluorür iyonu ile olan reaktivitesinin karbon nanotüplerden yüksek olduğu, oda sıcaklığında yalnızca sınırlı miktarda fluorür karbon nanotüp bağlantısının gerçekleşebildiği, ancak yüksek ısılar kullanıldığında da karbon nanotüp yapısında bozulmalar meydana geldiği belirtilmiştir. Araştırmacılar konuyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Mickelson ve diğerleri (1998) yaptıkları çalışmalarında SWCNT'ler ile oluşturulan % 0,2 triton X-100 konsantrasyonlu çözeltinin membran filtrelerde filtrasyonunun ardından metanol kullanılarak arındırılan filtrelerden buckypaper elde etmişlerdir. Buckypaper'lar saf flüorür iyonu ile ısı kontrollü akış reaktörleri vasıtasıyla 250, 325, 400 ve 500 °C 'lerde fluorürlenmiştir. Buna göre karbon nanotüplerin 250 °C'de flüorür iyonu ile kovalent bağlar oluşturmaya başladığı; 500 °C'den itibaren ise yapısal değişiklikler oluşturmaya başladığı belirtilmiştir. Fluorürleme işlemi sonrası, normal koşullarda güçlü iletken özellik gösteren

nanotüplerin yalıtkan hale geldiği bildirilmiştir. Araştırmacılar fluorürlenmiş karbon nanotüplerin anhidroz hidrazin kullanılarak defluorülenmesinin sağlanabileceğini belirtmişlerdir.

Chamseddine ve diğerleri (2011), SWCNT'lerin düşük ısıda fluorülenmesini sağlamaya çalışmışlardır. Bunun için saflaştırılan karbon nanotüplere akış reaktörü yardımıyla gaz haldeki flüorür iyonu oda sıcaklığında (25 °C), reaktörün nitrojen gazı vasıtasıyla soğutulması sağlanarak -191 °C ve son olarak 280 °C'de uygulanmıştır. Buna göre 280 °C'de fluorülenmiş örneklerle kıyasla oda sıcaklığında ve -191 °C'de fluorülenmiş örneklerin çok daha zayıf karbon-flüorür bağlarına sahip olduğu belirtilmiştir. Düşük ısıda fluorüleme gerçekleştirildiğinde fluorülenmiş karbon nanotüplerin yeniden ısıtılmasıyla defluorüleme sağlanabileceği; ancak bu durumda da karbon nanotüplerin yapısında bozulma meydana gelebileceği bildirilmiştir.

Kang, Takhar, Kuznetsov, Khabashesku ve Kelly (2012), yaptıkları çalışmalarında fluorülenmiş SWCNT ve double-walled karbon nanotüplerin (DWCNT) scanning tunneling microscopy ile analizini gerçekleştirmişlerdir. Bunun için nikel tank içerisine yerleştirilen karbon nanotüpler akış reaktörü kullanılarak SWCNT'ler için 150 °C ve DWCNT'ler için 200 °C'de olmak üzere gaz halinde flüorür iyonuna tabi tutulmuşlardır. Buna göre SWCNT'lerin fluorülenme ve defluorülenme sırasında yapısal bozunmaya uğrayabildiği; ancak DWCNT'lerin dış yaprağında bozulma gözlemlenebilecek şekilde içteki ikinci yaprağın sağlam kalabildiği belirtilmiştir. Araştırmacılar konu ile ilgili daha çok çalışma yapılması gerektiğine dikkat çekmişlerdir.

Karbon nanotüplerin fluorülenmesi için yapılan çalışmalarda yüksek ısı, düşük ısı ve basınç gibi pek çok dış faktörden faydalanılmıştır. Ancak çalışmalar karbon nanotüplerin yapısının korunarak yalnızca sınırlı miktarda karbon-flüorür bağlantısının elde edilebildiği belirtmişlerdir. Flüorür iyonlarının karbon nanotüp yan duvarlarının iç ya da dışına bağlanabildiği; ancak arzu edilen tüp benzeri yapı içerisindeki boşluğun merkezine yerleşmiş fluorürlü karbon nanotüp yapısının elde edilemediği belirtilmiştir. Kurvatürlü yapıları dolayısıyla flüorür iyonunun nanotüplere bağlanması oldukça zordur. Flüorür iyonu ile karbon nanotüpler arasındaki bağlantının; belirtilen kurvatürlü yapı dolayısıyla karbon nanotüplere flüorürün tutunmasına yetmediğinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Chamseddine ve diğerleri, 2011).

Literatürde kontrollü florid salımı amaçlanarak karbon nanotüplere florid yüklemesi yapılan herhangi başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çocuk diş hekimliğinde polimetilmetakrilat özellikle hareketli yer tutucu uygulamalarında kullanılmaktadır. Hareketli yer tutucular özellikle çoklu diş eksikliklerinde tercih edilmektedirler. Yapımları son derece kolaydır ve maliyeti oldukça ucuzdur. Hastadan alınan ölçüden hazırlanan alçı model üzerinde polimetilmetakrilat rezin 1,5-2 mm kalınlığında olacak şekilde hazırlanır (Arıkan, Eronat, Candan ve Boyacıoğlu, 2007).

Bu tez çalışmasında karbon nanotüplere fluorür yüklenerek hareketli yer tutucu prensibinden hareketle nanotüplerin alt ve üst yüzeylerinde 1'er mm kalınlık olacak şekilde toplam 2mm yüksekliğindeki polimetilmetakrilat bloklar içerisine yerleştirilmiş; böylelikle kontrollü fluorür salımı yapabilecek bir yavaş florid salım cihazı oluşturulup oluşturulamayacağı araştırılmıştır.

Karbon nanotüplerin tüp benzeri fiziksel yapısının getireceği düşünülen avantajından da faydalanılarak, buckypaper haline getirilmiş karbon nanotüplere oda sıcaklığında NaF çözeltisi eklenmiştir. Çözelti eklenmesi buckypaper yüzeyinde gözle görülebilecek beyazlaşma oluşana kadar tekrarlanmıştır. Buckypaper üzerinde oluşan beyaz görüntü oluşana kadar tatbik edilen çözeltinin nanotüplerin içerisine doğru yerleştiği, nanotüplerin tüp benzeri yapısı içerisindeki boşluklarda yer kalmadığında ise fluorürün nanotüplerin yüzeyinde kalarak NaF'in kendi rengi olan beyaz rengi almaya başlayacağı düşünülmüştür.

Fluorür yüklendikten sonra nanotüplerin ağız ortamına benzer bir ortamda kontrollü fluorür salımı yapabilmesi gerekmektedir. Bu sebeple fluorür yüklenen örnekler polimetilmetakrilat ile kaplandıktan sonra yapay tükürük çözeltisi içine yerleştirilerek fluorür salım deneyleri gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasındaki yapay tükürük ortamı Marques ve diğerlerinin (2011) çalışmasıyla uyumlu olarak hazırlanmıştır. Tükürük, tükürük bezlerinden salınan sıvıların karışmasıyla oluşmakta ve içeriği diyetle, günün saatlerine bağlı olarak, stresle ve sistemik bazı hastalıklarla değişiklik göstermektedir. Sağlıklı tükürük ağız içinde 6,7 ile 7,4 pH arasında seyretmekte; ancak şekerler, karbonatlı gıda ve içecekler ya da diğer diyet asitlerinin tüketilmesiyle geçici olarak 5'in altına düşebilmektedir. Beta blokörleri, nitratlar ve

diüretikler gibi ilaçların yanı sıra tütün kullanımı gibi bazı zararlı alışkanlıklar da tükürük pH ve akışımı azaltabilmektedir. Tükürüğün birebir taklit edilebilmesinin imkânsıza yakın olduğu belirtilmektedir.

Marques ve diğerlerinin (2011), çalışmalarında belirttiği salbütamol sülfatın çözünmesinin görüntülenmesi için esas alınan yapay tükürük formülasyonu bu çalışmada kullanılmıştır. Buna göre yapay tükürük örneği 40 g sodyum klorid, 0,95 g potasyum fosfat monobazik, 11,9 g sodyum fosfat dibazik 5 L distile su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır.

Ağız içi tükürük pH'sının flüorür salım özelliği bilinen cam iyonmer simanlardan flüorür salımının etkilenip etkilenmediğini değerlendiren çalışmalarda, pH'da düşüş meydana geldikçe fluorür salımının anlamlı derecede yükseldiği belirtilmiştir. Bu durumun asidik ortamın materyalin yüzeyinde çözünme oluşturması dolayısıyla meydana gelebileceği belirtilmiştir. Bu tez çalışmasında da flüorür salımına pH'nın etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla mine için kritik pH olan 5,5 ve ağız içi nötral pH olan 7,4 olmak üzere iki farklı yapay tükürük örneğinde değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. Buna göre literatürle uyumlu olarak bu tez çalışmasında da 5,5 pH'ya sahip yapay tükürük ortamında 7,4 pH'ya sahip yapay tükürük ortamına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla fluorid salımının meydana geldiği tespit edilmiştir (Gandolfi ve diğerleri, 2006; Taqa, Abdal ve Dawood, 2016).

Çalışmamızda her bir örneğe 4mg/ml konsantrasyonlu NaF çözeltisi eklenmiştir. Literatürde benzeri bir çalışmaya rastlanmadığından, çalışma öncesi gerçekleştirilen ön deneylerde 8mg/ml, 4mg/ml, 2mg/ml ve 1mg/ml konsantrasyonlu çözeltiler ile denemeler yapılmıştır. Karbon nanotüplerin fonksiyonelizasyonu triton X ile muamelesi vasıtasıyla sağlandıktan sonra, karbon nanotüplerin iç duvarları ile eklenen florid arasında zayıf kovalent bağlar oluşacağı, nanotüplerin iç duvarları fluoride doyduktan sonra floridin yüzeyde birikmeye başlayacağı, bunun da son derece koyu renkli olan karbon nanotüp yüzeyinde beyaz renkteki florid görüntüsünün gözlenmesiyle anlaşılacağı varsayılmıştır. Buna göre en iyi sonuçların 4mg/ml konsantrasyonlu florid çözeltisinde 1'er ml olacak şekilde 4 seferde 4 ml florid çözeltisi eklenmiştir. Her seferinde 4. seferden hemen sonra arzu edilen beyazlaşma görüntüsünün elde edilebildiği belirlenmiştir. Çalışmanın devamı bu bulgular üzerine kurgulanmıştır.

Literatürde yapılmış florid salım değerlendirmeleri çalışmalarına benzer şekilde salım deneyleri gerçekleştirilerek fluorür elektrodu vasıtasıyla salınan florid miktarı belirlenmiştir. Fluorür elektrodu (Consort C863®, Belgium) kullanım kılavuzunda yazdığı şekilde kullanılmıştır (Posada, Emilson ve Birkhed, 2000; Olsson, Emilson ve Birkhed, 2000; Cıldır ve Sandallı, 2005).

Bu tez çalışmasından elde edilen bulgulara göre fluorür içermeyen örneklerden oluşan kontrol gruplarıyla (Grup 1 kontrol ve Grup 2 kontrol), fluorrlenen ve akrille kaplı olmayan örneklerden oluşan gruplar arasında (Grup 1 ve Grup 2) fluorür salım açısından beklenen şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu bulgu, fluorür yüklenen buckypaper’lardan fluorür salımın gerçekleştiği şeklinde yorumlanmıştır.

Zamana göre fluorür salım grafikleri incelendiğinde grup 1 ve grup 2 gruplarında fluorür salımının ilk 10 dakikada devam ettiği ve sonra durduğu; yani kontrolsüz ve hızlı olarak gerçekleştiği gözlenmektedir. Bu bulgu, karbon nanotüpler ile fluorür iyonu arasında kontrollü salıma izin verecek zayıf bağ oluşumunun gerçekleşmediği şeklinde yorumlanmıştır. Buckypaper zerine eklenen floridin arzu edilen şekilde nanotüplerin fiziksel yapısından faydalanarak tp içerisine girmediği, nanotüplerin yüzeyinde kaldığı tahmin edilmektedir. Literatürde belirtilen şekilde ortam sıcaklığı ve basıncı gibi parametrelerde değişiklik yapılarak daha kuvvetli bağlar oluşturulması mümkün olmakla beraber, bu yöntemle elde edilen floridlenmiş nanotüplerden floridin ayrılması da yine benzer şekilde ağız içinde gerçekleştirilemeyecek parametre değişiklikleri ile mümkün olabilmektedir. Bu sorunun üstesinden gelinmesi için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Grupların alt paralellerine ait gruplar arasında sayısal farklılıklar gözlenmektedir. Bu sayısal farklılıklar her kalibrasyon sonrası oluşan yeni denklemin eğim ve kesişim değerlerindeki farklılıktan kaynaklanmakta olup sonuçlar açısından herhangi bir değişiklik yaratmamaktadır.

Gruplara ait istatistikler her grupta paralellerin ortalaması alınarak gerçekleştirilmiştir. Grup 1 ve grup 2’ye ait paralellerin ortalamaları alınırken standart sapmalarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Yani her bir paralelde aynı ölçekte florid yüklenmiş karbon nanotüp örnekleri arasında salım değerlerinde önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu durum karbon

nanotüpler ile fluorür iyonları arasındaki bağlantının yer yer ve atipik şekilde gerçekleştiği şeklinde yorumlanabilir.

Nanopartiküllerin oldukça küçük boyutları dolayısıyla gastrointestinal ve respiratuvar sistem aracılığıyla vücuda girerek, doku ve organlarda yerleşim gösterebileceği ve istenmeyen sitotoksik etkiler oluşturabileceği belirtilmektedir (Fakruddin, Hossein ve Afroz, 2012; Chen ve diğerleri, 2006). Karbon nanotüplerle ilgili sitotoksikite endişeleri göz önünde bulundurularak her grupta istatistiksel değerlendirme yapılabilecek minimum sayı olan 3'er paralelde ölçüm gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen bulgulara göre farklı pH'larda ölçüm yapılan grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğu gözlenmiştir. Bu durum literatürdeki çalışmalarda da görülen düşük pH'da floridin daha fazla salındığı bulgusuyla da paralellik göstermektedir (Gandolfi ve diğerleri, 2006; Taqa ve diğerleri, 2016).

Fluorürlenmelerinin ardından polimetilmetakrilat ile kaplanmış örneklerden oluşan grup 3 ve grup 4 ile kontrol grupları arasında fluorür salım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Fluorür salımının gerçekleştiği belirlenen gruplar olan grup 1 ve grup 2 ile salım gerçekleşmediği tespit edilen grup 3 ve grup 4 arasındaki farklılığın ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Böylelikle polimetilmetakrilat ile kaplı örneklerden salım gerçekleşmediği bulgusu elde edilmiştir.

Polimetilmetakrilatın absorpsiyon özelliği olduğu bilinmektedir. Materyalin zaman içerisinde su absorbe etmesinin materyalin fiziksel özelliklerinde olumsuz anlamda değişikliğe sebep olduğu belirtilmektedir (Miettinen ve Valittu, 1997).

Gujjari, Bhatnagar ve Basavaraju (2013), çalışmalarında polimetilmetakrilat ile bis-akrilik kompozit rezini çay, kahve, kola ve gıda boyasına maruz bırakarak, rezinlerin renk stabilitesi ve esneme dayanımını kıyaslamışlardır. Buna göre polimetilmetakrilat rezin renk stabilitesi açısından bis-akrilik kompozit rezinden daha dayanıklı olsa da polimetilmetakrilatta da renkli madde absorpsiyonu meydana geldiği belirtilmektedir. Bahsedilen şekilde polimetilmetakrilatın madde absorpsiyon özelliğinin bulunması, maddelerin salımına da izin verebileceği şeklinde yorumlanarak bu tez çalışması kurgulanmıştır.

Polimetilmetakrilat rezinler aynı zamanda total eklem replasmanı tedavilerinde de kullanılmaktadırlar. 1970'lerden itibaren gentamisin yüklenmiş polimetilmetakrilat rezinler ameliyatlarda kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre uygun konsantrasyonlarda kemik simanının yapısı bozulmadan gentamisin salımı elde edilebildiği belirtilmektedir (Neut, Kluin, Thompson, van der Mei ve Busscher, 2010).

Al-Bakri ve diğerleri (2014), çalışmalarında fluoridlenmiş cam doldurucularla güçlendirilen polimetilmetakrilat rezini fluorid salımı, reşarjı ve fiziksel özellikleri açısından değerlendirmişlerdir. Buna göre fluoridlenen örneklerden fluorid salımı ve reşarjının gerçekleştiği; ancak materyalin fiziksel özelliklerinde kayıp meydana geldiği belirtilmiştir.

Monteiro ve diğerleri (2012), çalışmalarında koloidal gümüş nanopartiküllerle güçlendirilmiş polimetilmetakrilat rezinden gümüş salımıyla antimikrobiyal özellik elde etmeyi amaçlamışlardır. Ancak deiyonize su içerisinde 120 gün bekletilen örneklerden gümüş salımı gerçekleşmediği belirtilmiştir.

Bahsedilen çalışmaların ışığında, bu tez çalışmasında da polimetilmetakrilat rezine yüklenen fluorürülenmiş karbon nanotüpler vasıtasıyla fluorid salımı elde edilmesi amaçlanmıştır. Ancak çalışmamızda da Monteiro ve diğerlerinin çalışmasına benzer olarak salım elde edilememiştir. Monteiro ve diğerleri (2012) ve Al-Bakri ve diğerlerinin (2014) yapmış oldukları çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak salımı istenen materyalin polimetilmetakrilat rezinin monomerine eklendiği görülmektedir. Çalışmamızda fluorid yüklenen nanotüplerin tamamen polimetilmetakrilat kaplanmış olmasının fluorid salımını güçleştirmiş olabileceği düşünülmektedir.

Salım deneylerinin süresinin kısalığı, çalışmamızın sınırlılıklarından biri olarak yorumlanabilir. Ancak polimetilmetakrilat ile kaplı olmayan örneklerde 10. dakikadan sonra salım gerçekleşmemiştir. Polimetilmetakrilat kaplı örneklerden ise salımın daha zor olacağı öngörülerek daha uzun aralıklarla ve 10. güne kadar deneyler sürdürülmesine karşın salım gerçekleşmemiştir. Yine de bundan sonra yapılacak çalışmalar açısından daha uzun süreli salım deneylerinin kurgulanması önerilmektedir.

Nanoteknolojinin, bilimin pek çok alanında olduğu gibi diş hekimliği alanında da değişikliklere yol açabilecek potansiyelde olması dolayısıyla, koruyucu diş hekimliği

uygulamalarında nanoteknolojinin ne şekilde kullanılabileceğine ilişkin daha fazla sayıda çalışma yürütülmesi, daha etkin koruma stratejilerinin geliştirilebilmesi açısından önem kazanmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında koruyucu diş hekimliğinde nanomateryallerin kullanılmasıyla daha etkin koruyucu stratejiler geliştirilebilmesi amacıyla, karbon nanotüplere florid yüklemesi yapılarak, kontrollü florid salımının gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir.

Florid yüklü karbon nanotüplerden oluşan grup 1 ve grup 2 için; kontrol örneklerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık belirlenmiştir ($p < 0,05$). Buna göre elde edilen florid salımının kontrollü olmadığı ve hızlı şekilde gerçekleştiği belirlenmiştir.

Florid yüklenen karbon nanotüpler polimetilmetakrilat ile kaplanarak, yapay tükürük ortamında salım deneyleri tekrarlanmıştır. Buna göre grup 3 ve grup 4 için; kontrol örnekleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$). Bu sonuçlara göre polimetilmetakrilat ile kaplı örneklerden florid salımının gerçekleşmediği tespit edilmiştir.

Literatürde bu çalışmaya benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak polimetilmetakrilat içerisinde florid salımının mümkün olduğunu tespit eden çalışmalar bulunmasına rağmen, çalışmamızda polimetilmetakrilat ile kaplanmış örneklerden florid salımı gerçekleşmemiştir.

Diş çürüğünü önlemedeki etkinliği on yıllar önce tespit edilmiş olan floridin daha etkin ve yararlı biçimde kullanılması amacıyla, bilimin diğer alanlarında gerçekleşmekte olan teknolojik gelişmelerle florid uygulama yöntemlerinin harmanlanması faydalı olacaktır. Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar daha sonra kurgulanacak olan çalışmalar açısından yol gösterici bilgilere sahip olup yeni çalışmalarda kullanılabilir sonuçlar içermektedir.

KAYNAKLAR

- Abudiak, H., Robinson, C., Duggal, M. S., Strafford, S. and Toumba, K. J. (2012). Effect of fluoride sustained slow-releasing device on fluoride, phosphate and calcium levels in plaque biofilms over time measured using ion chromatography. *Journal of Dentistry*, 40, 632-638.
- Adams, D. and Addy, M. (1994). Mouthrinses. *Advances in Dental Research*, 8, 291-301.
- Aeran, H., Kumar, V., Uniyal, S. and Tanwer, P. (2015). Nanodentistry: Is just a fiction or future. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 5, 207-11.
- Ahovuo-Saloranta, A., Forss, H., Hiiri, A., Nordblad, A. and Mäkelä, M. (2016). Pit and fissure sealants versus fluoride varnishes for preventing dental decay in the permanent teeth of children and adolescents (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, 1-4.
- Ahovuo-Saloranta, A., Forss, H., Walsh, T., Hiiri, A., Nordblad, A. and Mäkelä, M. (2013). Sealants for preventing dental decay in the permanent teeth (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 1-4.
- Akasaka, T., Nakata, K., Uo, M. and Watari, F. (2009). Modification of the dentin surface by using carbon nanotubes. *Biomedical Materials and Engineering*, 19, 179-185.
- Alaçam, A., Ulusu, T., Bodur, H., Oztaş, N. and Oren, M. C. (1996). Salivary and urinary fluoride levels after 1-month use of fluoride-releasing removable appliances. *Caries Research*, 30, 200–203.
- Al-Bakri, I. A., Swain, M. V., Naoum, S. J., Al-Omari, W. M., Martin, E. and Ellakwa, A. (2014). Fluoride release, recharge and flexural properties of polymethylmethacrylate containing fluoridated glass fillers. *Australian Dental Journal*, 59, 208-214.
- American Academy of Pediatric Dentistry, (2012). *Guideline on fluoride therapy*, 34, 162-165.
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, (2003). Policy statement on prevention of pediatric obesity and overweight. *Journal of Pediatrics*, 112, 424-30
- Arikan, F., Eronat, N., Candan, U. and Boyacıoğlu, H. (2007). Periodontal conditions associated with space maintainers following two different dental health education techniques. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 31, 229–234.
- Azarpozhooh, A. and Main, P. A. (2008). Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a sytematic review. *Journal of Canadian Dental Association*, 74, 3-9.
- Balani, K., Anderson, R., Laha, T. Andara, M., Tercero, J., Crumpler, E. and Agarwal, A. (2007). Plasma-sprayed carbon nanotube reinforced hydroxyapatite coatings and their interaction with human osteoblasts in vitro. *Biomaterials*. 28, 618-624.

- Beyhan, M. (2003) *Atık çamurlar ve doğal malzemeler ile sulardan florür iyonu gideriminin araştırılması*. Doktora Tezi. Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, 24-36.
- Bhat, A., Raghavan, R., Narasimha, S. and Ramesh, S. (2013). Multi-walled carbon nanotube reinforced glass ionomer cements for dental restorations. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*, 27, 168-176.
- Bhattacharya, M. and Seong, W. J. (2012). *Carbon Nanotube-Based Materials-Preparation, Biocompatibility, and Applications in Dentistry*. *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry*. Elsevier Inc, 37-58.
- Bhirde, A., Patel, S., Sousa, A., Patel, V., Molinolo, A., Ji, Y., Leapman, R. D., Gutkind, J. D. and Rusling, J. F. (2010). Distribution and clearance of PEG-single-walled carbon nanotube cancer drug delivery vehicles in mice. *Nanomedicine (London, England)*, 5, 1535–1546.
- Bonner, B. C., Clarkson, J. E., Dobbin, L. and Khanna, S. (2006). Slow-release fluoride devices for the control of dental decay. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 18, 1-14.
- Cameron, A. C. and Widmer, R. P. (Editors). (2013). *Handbook of pediatric dentistry*, Missouri: Mosby Elsevier Publishing, 47-62.
- Carey, C. M. (2014). Focus on fluorides: update on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *Journal of Evidence Based Dentistry*, 145, 95-102.
- Chamssedine, F., Guérin, K., Dubois, M., Disa, E., Petit, E., Fawal, Z. E. and Hamwi, A. (2011). Fluorination of single walled carbon nanotubes at low temperature: Towards the reversible fluorine storage into carbon nanotubes. *Journal of Fluorine Chemistry*, 132, 1072-1078.
- Chandki, R., Kala, M., Kiran Kumar, N., Brigit, B., Banthia, P. and Banthia, R. (2012). “NANODENTISTRY”: Exploring the beauty of miniature. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 4, 119-124.
- Chen, J., Chen, S., Zhao, X., Kuznetsova, L. V., Wong, S. S. and Ojima, I. (2008). Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery. *Journal of the American Chemical Society*, 130, 16778-16785.
- Chen, J., Hamon, M., Hu, H., Chen, Y., Rao, A., Eklund, P. and Haddon, R. (1998). Solution properties of single-walled carbon nanotubes. *Science (New York, N.Y.)*, 282, 95-98.
- Chen, Z., Meng, H., Xing, G., Chen, C., Zhao, Y. and Jia, G. (2006). Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. *Toxicology Letters*, 163, 109-120.
- Cheng, Q., Debnath, S., Gregan, E. and Byrne, H. J. (2010). Ultrasound-Assisted swnts dispersion: Effects of sonication parameters and solvent properties. *Journal of Physical Chemistry C*, 114, 8821-8827.

- Chestnutt, I.G., Schafer, F., Jacobson, A. P. M. and Stephen, K. W. (1998). The influence of toothbrushing frequency and postbrushing rinsing on caries experience in a caries clinical trial. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 26, 406-411.
- Chong, L.Y., Clarkson, J. E., Dobbyn-Ross, L. and Bhakta, S. (2014). Slow-release fluoride devices for the control of dental decay (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews*, 11, 1-25.
- Ciancio, S. J. (1994) Expanded and future uses of mouthrinses. *Journal of American Dental Association*, 125, 29-32.
- Cildir, S. K. and Sandalli, N. (2005). Fluoride release/uptake of glass-ionomer cements and polyacid-modified composite resins. *Dental Materials Journal*, 24, 92-97.
- Cury, J. A. and Tenuta L. M. (2009). Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions. *Brazilian Oral Research*, 23, 23-30.
- Davies, R. M., Ellwood, R. P. and Davies G. M. (2003). The rational use of fluoride toothpaste. Review. *International Journal of Dental Hygiene*, 1, 3-8.
- Domingo, C., Arcis, R. W., Lopez-Macipe, A., Osorio, R., Rodriguez-Clemente, R., Murtra, J., Fanovich, M.A. and Toledano, M. (2001). Dental composites reinforced with hydroxyapatite: Mechanical behavior and absorption/elution characteristics. *Journal of Biomedical Materials Research-Part B*, 56, 297-305.
- Dummer, P. M. H., Oliver, S. J., Hicks, R., Kingdon, R., Addy, M. and Shaw, W.C. (1990). Factors affecting the caries experience of a group of children at the ages of 11–12 and 15–16 years: Results of an ongoing epidemiological survey. *Journal of Dentistry*, 18, 37-48.
- Dwaine, F. E. and Christopher, G. T. (2003). Nanotechnology and medicine. *Expert Opinion and Biological Thrapy*, 3, 655-663.
- Elder, A., Gelein, R., Silva, V., Feikert, T., Opanashuk, L. and Carter, J. (2006) Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1172–1178.
- European Academy of Pediatric Dentistry, (2009). Guidelines on the use of fluoride in children: an EAPD policy document. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 10, 129-135.
- Fakruddin, M., Hossain, Z. and Afroz, H. (2012). Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective. *Journal of Nanobiotechnology*, 10, 1-8.
- Furtado, C. A., Kim, U. J., Gutierrez, H. R., Pan, L., Dickey, E. C. and Eklund, P. C. (2004). Debundling and Dissolution of Single-Walled Carbon Nanotubes in Amide Solvents. *Journal of the American Chemical Society*, 126, 6095-6105.
- Gandolfi, M. G., Chersoni, S., Acquaviva, G. L., Piana, G., Prati, C. and Mongiorgi, R. (2006). Fluoride release and absorption at different pH from glass-ionomer cements. *Dental Materials*, 22, 441-449.

- Giordani, S., Bergin, S. D., Nicolosi, V., Lebedkin, S., Kappes, M. M., Blau, W. J. and Coleman, J. N. (2006). Debundling of single-walled nanotubes by dilution: Observation of large populations of individual nanotubes in amide solvent dispersions. *Journal of Physical Chemistry B*, 110, 15708-15718.
- Gou, J. (2006). Single-walled nanotube bucky paper and nanocomposite. *Polymer International*, 55, 1283-1288.
- Gujjari, A. K., Bhatnagar, V. M. and Basavaraju, R.M. (2013). Color stability and flexural strength of poly (methyl methacrylate) and bis-acrylic composite based provisional crown and bridge auto-polymerizing resins exposed to beverages and food dye: an in vitro study. *Indian Journal of Dental Research*, 24, 172-122.
- Gupta, J. (2011). Nanotechnology applications in medicine and dentistry. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 2, 81-88.
- Hahn, B. D., Lee, J. M., Park, D. S., Choi, J. J., Ryu, J., Yoon, W. H. and Kim, H. E. (2009). Mechanical and in vitro biological performances of hydroxyapatite-carbon nanotube composite coatings deposited on Ti by aerosol deposition. *Acta Biomaterialia*, 5, 3205-3214.
- Hamwi, A., Alvergnat, H., Bonnamy, S. and Béguin, F. (1997). Fluorination of carbon nanotubes. *Carbon*, 35, 723-728.
- Hawkins, R. J. (2009). Fluoridation works, let your voice be heard. *Journal of Canadian Dental Association*, 75, 413-414.
- Heister, E., Neves, V., Lamprecht, C., Silva, S. R. P., Coley, H. M. and McFadden, J. (2012). Drug loading, dispersion stability, and therapeutic efficacy in targeted drug delivery with carbon nanotubes. *Carbon*, 50, 622-632.
- Hiremath, S. S. (2011). *Textbook of preventive and community dentistry* (Second edition). India: Elsevier Publishing, 317-320.
- Hujoel, P. P., Cunha-Cruz J., Banting, D. W. and Loesche, W. J. (2006). Dental flossing and interproximal caries: a Systematic Review. *Journal of Dental Research*, 85, 298-305.
- Hurlbutt, M. and Young, D. A. (2014). A best practices approach to caries management. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 14S, 77-86.
- Jain, S., Jain, A. P., Jain, S., Gupta, O. N., and Vaidya, A. (2013). Nanotechnology: An emerging area in the field of dentistry. *Journal of Dental Sciences*, 1-9.
- Jayakumar, A., Padmini, H., Haritha, A. and Reddy, K. P. (2010). Role of dentifrice in plaque removal: A clinical trial. *Journal of Dental Research*, 21, 213-217.
- Ji, S., Liu, C., Zhang, B., Yang, F., Xu, J., Long, J., Jin, C., Fu, D., Ni, Q. and Yu, X. (2010). Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1806, 29-35.
- Kanduti, D., Sterbenk, P. and Artnik, B. (2016). Fluoride: a review of use and effects on health *Materia Socio Medica*, 28, 133-137.

- Kang, J., Takhar, D., Kuznetsov, O. V., Khabashesku, V. N. and Kelly, K. F. (2012). Fluorination and defluorination of carbon nanotubes: A nanoscale perspective. *Chemical Physics Letters*, 534, 43-47.
- Kastanis, D., Tasis, D., Papagelis, K., Parthenios, J., Tsakiroglou, C. and Galiotis, C. (2007). Oxidized Multi-Walled Carbon Nanotube Film Fabrication and Characterization. *Advanced Composite Letters*, 16, 243-249.
- Kim, J. S., Song, K. S., Lee, J. H. and Yu, I. J. (2011). Evaluation of biocompatible dispersants for carbon nanotube toxicity tests. *Archives of Toxicology*, 85, 1499-1508.
- Kou, W., Akasaka, T., Watari, F. and Sjögren, G. (2013). An in vitro evaluation of the biological effects of carbon nanotube-coated dental zirconia. *ISRN Dentistry*, 17, 1-7.
- Kuhnisch, J., Ekstrand, K. R., Pretty, I., Twetman, S., van Loveren, C., Gizani, S. and Spyridonos, L.M. (2016). Best clinical practice guidance for management of early caries lesions in children and young adults: an EAPD policy document. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 17, 3-12.
- Kusano, S. C., Tenuta, L. M., Cury, A. A. and Cury, J. A. (2011). Timing of fluoride toothpaste use and enamel-dentin demineralization. *Brazilian Oral Research*, 25, 383-387.
- Lam, C. W., James, J. T., McCluskey, R. and Hunter, R. L. (2004) Pulmonary toxicity of singlewall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicological Sciences*, 77, 126-134.
- Landi, B. J., Ruf, H. J., Worman, J. J. and Raffaele, R. P. (2004). Effects of alkyl amide solvents on the dispersion of single-wall carbon nanotubes. *Journal of Physical Chemistry B*, 108, 17089-17095.
- Lee, Y. E., Baek, H. J., Choi, Y. H., Jeong, S. H., Park, Y. D. and Song, K. B. (2010). Comparison of remineralization effect of three topical fluoride regimens on enamel initial carious lesions. *Journal of Dentistry*, 38, 166-171.
- Liu, J. (1998). Fullerene Pipes. *Science*, 280, 1253-1256.
- Liu, L., Ma, W. and Zhang, Z. (2011). Macroscopic carbon nanotube assemblies: Preparation, properties, and potential applications. *Small*, 7, 1504-1520.
- Liu, Z., Sun, X., Nakayama-Ratchford, N. and Dai, H. (2007). Supramolecular chemistry on water-soluble carbon nanotubes for drug loading and delivery. *ACS Nano*, 1, 50-56.
- Llena, C. and Forner, L. (2008). Dietary habits in a child population in relation to caries experience. *Caries Research*, 42, 387-393.
- Loe, H. (2000). Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. *International Dental Journal*, 50, 129-139.
- Malinowski, M., Duggal, M. S., Strafford, S. M. and Toumba, K. J. (2012). The effect of varying concentrations of fluoridated milk on enamel remineralisation in vitro. *Caries Research*, 46, 555-560.

- Marinho, V. C. (2009). Cochrane reviews of randomized trials of fluoride therapies for preventing dental caries. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 10, 183-191.
- Marinho, V. C., Higgins, J. P. T., Sheiham, A. and Logan, S. (2009). Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews*, 1, 1-40.
- Marques, M. R. C., Loebenberg, R. and Almukainzi, M. (2011). Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing. *Dissolution Technologies*, 18, 15-28.
- Marrs, B., Andrews, R., Rantell, T. and Pienkowski, D. (2006). Augmentation of acrylic bone cement with multiwall carbon nanotubes. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 77, 269-276.
- Marsh P. D. (1992). Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. *Journal of Dental Research*, 71, 1431-1438.
- Marthaler, T. M., Gillespie, G. M. and Goetzfried, F. (2011). Salt fluoridation in Europe and in Latin America-with potential worldwide. *Kali und Steinsalz Heft*, 3, 12-25.
- Mason, T. J. (2000). Ultrasound in synthetic organic chemistry. *Chemical Society Chemistry*, 26, 443-451.
- Matthijs, S. and Adriaens, P. A. (2002). Chlorhexidine varnishes: a review. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 1-8.
- Michiko, T., Shigeaki, A., Tsukasa, A., Uo, M., Kitagawa, Y. and Watari, F. (2009). Multiwalled carbon nanotube coating on titanium. *BioMedical Materials and Engineering*, 19, 45-52.
- Mickelson, E. T., Huffman, C. B., Rinzler, A. G., Smalley, R. E., Hauge, R. H. and Margrave, J. L. (1998). Fluorination of single-wall carbon nanotubes. *Chemical Physics Letters*, 296, 188-194.
- Miettinen, V. M. and Vallittu, P. K. (1997). Water sorption and solubility of glass fiber-reinforced denture polymethyl methacrylate resin. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 77, 531-534.
- Monteiro, D. R., Gorup, L. F., Takamiya, A. S., de Camargo, E. R., Filho, A. C. R. and Barbosa, D. B. (2012). Silver Distribution and Release from an Antimicrobial Denture Base Resin Containing Silver Colloidal Nanoparticles. *Journal of Prosthodontics*, 21, 7-15.
- Moszner, N. and Klapdohr, S. (2004). Nanotechnology for dental composites. *International Journal of Nanotechnology*, 1, 130-156.
- Moynihan, P. and Peterson, P. E. (2004). Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. *Public Health Nutrition*, 7, 201-226.
- Neut, D., Kluin, O. S., Thompson, J., van der Mei, H. C. and Busscher, H. J. (2010). Gentamicin release from commercially-available gentamicin-loaded PMMA bone

- cements in a prosthesis-related interfacial gap model and their antibacterial efficacy. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 11, 258.
- NHS Center for Reviews and Dissemination, (2000). *A systematic review of public water fluoridation*. York, York Publishing Services, 1-125.
- Olsson, C., Emilson, C. G. and Birkhed, D. (2000). An in vitro study of fluoride release from a resin-modified glass ionomer cement after exposure to toothpaste slurries of different pH. *Clinical Oral Investigations*, 4, 233-237.
- O'Mullane, D.M., Kavanagh, D., Ellwood, R.P., Chesters, R.K., Schafer, F. and Huntington, E. (1997). A 3-year clinical trial of a combination of trimetaphosphate and sodium fluoride in silica toothpastes. *Journal of Dental Research*, 76, 1776-1781.
- Ozak, S. T. and Ozkan, P. (2013). Nanotechnology and dentistry. *European Journal of Dentistry*, 7, 145-151.
- Özdaş, D. Ö. (2014). Güncelleme; Çocuk diş hekimliğinde koruyucu uygulamalar. *Selçuk Dental Journal*, 2, 84-91.
- Parnell, C., Whelton, H. and O'Mullane, D. (2009). Water Fluoridation. *European Archives of Pediatric Dentistry*, 10, 141-148.
- Pessan, J. P., Al-İbrahim, N. S., Buazalaf, M. A. R. and Toumba, K. J. (2008). Slow-release fluoride devices-a literature review. *Journal of Applied Oral Sciences*, 16, 238-244.
- Peters, M. C. (2010). Strategies for non invasive demineralized tissue repair. *Dental Clinics of North America*. 54, 507-525.
- Petersen, P. E. and Lennon, M. A. (2004). Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: The WHO approach. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 32, 319-321.
- Placido, A. J. (2010). *Characterization of PolyMethyl Methacrylate Based Nanocomposites Enhanced With Carbon Nanotubes*. Master's Thesis, University of Kentucky, Kentucky.
- Poklepovic, T., Worthington, H. V., Johnson, T. M., Sambunjak, D., Imai, P. and Clarkson, J. E. (2013). Interdental brushing for the prevention and control of periodontal diseases and dental caries in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, 1-62.
- Posada, A., Emilson, C. G. and Birkhed, D. (2000). Fluoride release in vitro from a resin-modified glass ionomer after exposure to NaF solutions and toothpastes. *Swedish Dental Journal*, 24, 117-125.
- Poulsen, S. (2009). Fluoride-containing gels, mouthrinses and varnishes: an update of evidence of efficacy. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 10, 157-161.
- Poyato-Ferrera, M., Segura-Egea, J. J. and Bullón-Fernández, P. (2003). Comparison of modified Bass technique with normal toothbrushing practices for efficacy in supragingival plaque removal. *International Journal of Dental Hygiene*, 1, 110-114.

- Randhawa, P., Park, J.S., Sharma, S., Kumar, P., Shin, M.S. and Sekhon, S. S. (2012). Effect of Surfactant (Triton X-100) Concentration on Dispersion and Functionalization of Multiwall Carbon Nanotubes. *Journal of Nanoelectronics and Optoelectronics*, 7, 279-286.
- Rastogi, R., Kaushal, R., Tripathi, S. K., Sharma, A. L., Kaur, I. and Bharadwaj, L. M. (2008). Comparative study of carbon nanotube dispersion using surfactants. *Journal of Colloid and Interface Science*, 328, 421-428.
- Reynolds, E.C. (2008). Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? *Australian Dental Journal*, 53, 268-273.
- Robinson, C., Connel, S., Kirkham, J., Brookes, S. J., Shore, R. C. and Smith, A. M. (2004). The effect of fluoride on devoleoping tooth. *Caries Research*, 38, 268-276.
- Saha, M. (2009). Nanomedicine: promising tiny machine for the healthcare in future-a Review. *Oman Medical Journal*, 24, 242-247.
- Sahoo, S. K., Parveen, S. and Panda, J. J. (2007) The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 3, 20–31.
- Sajid, M. I., Jamshaid, U., Jamshaid, T., Zafar, N., Fessi, H. and Elaissari, A. (2016). Carbon nanotubes from synthesis to in vivo biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 501, 278-299.
- Sambunjak, D., Nickerson, J. W., Poklepovic, T., Johnson, T. M., Imai, P. and Tugwell, P. (2012). Flossing for themanagement of periodontal diseases and dental caries in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, 1-64.
- Santamaria, R. M, Basner, R., Schüler, E. and Splieth, C. H. (2015). Inequalities in dental caries experience among 6 year old german children after the caries decline. *Acta Odontologica Scandinavica*, 73, 285-291.
- Saunders, S. A. (2009). Current practicality of nanotechnology in dentistry. Part 1: Focus on nanocomposite restoratives and biomimetics. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 1, 47-61.
- Selwitz, R. H., Ismail, A. I. and Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *The Lancet*, 369, 51-59.
- Sharma, G., Puranik, P. M. and Sowmya, K. R. (2015). Approaches to arresting dental caries: an update. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9, 8-11.
- Silva, A. C., González-Mira, E., García, M. L., Egea, M. A., Fonseca, J., Silva, R. and Ferreira, D. (2011). Preparation, characterization and biocompatibility studies on risperidone-loaded solid lipid nanoparticles (SLN): High pressure homogenization versus ultrasound. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86, 158-165.
- Silva, G. A. (2004). .Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. *Surgical Neurology*, 61, 216-220.

- Singh, S. and Singh, A. (2013). Current status of nanomedicine and nanosurgery. *Anesthesia Essays and Researches*, 72, 237-242.
- Sirivisoot, S. and Webster, T. J. (2008). Multiwalled carbon nanotubes enhance electrochemical properties of titanium to determine in situ bone formation. *Nanotechnology*, 19, 1-13.
- Spencer, A. J., Armfield, J. M. and Slade, G. D. (2008). Exposure to water fluoridation and caries increment. *Community Dental Health*, 25, 12-22.
- Sturdevant, C. M., Barton, R. E., Sockwell, C. L. and Strickland, W. D. (2000) *The Art and Science of Operative Dentistry* (Second Edition). USA, Mosby Company, 85-266.
- Sungurtekin, E., Öznurhan, F. ve Öztaş, N. (2010). Pit ve fissür sealant uygulamaları: sistematik bir derleme. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 27, 145-149.
- Takahashi, N. and Nyvad, B. (2008). Caries ecology revisited: Microbial dynamics and the caries process. *Caries Research*, 42, 409-418.
- Taqa, A. A., Abdal, A. and Dawood, A. I. (2016). The Effect of pH on Fluoride Release of Glass Ionomer Based Restorative Materials, 4, 52-57.
- Ten-Cate, J. M. (2012). Novel anticaries and remineralizing agents: prospects for the future. *Journal of Dental Research*, 91, 813-815.
- Tenuta, L. M. and Cury, J. A. (2010). Fluoride: its role in dentistry. *Brazilian Oral Research*, 24, 9-17.
- Tinanoff, N. and Palmer, C. A. (2000). Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. *Journal of Public Health Dentistry*, 60, 197-206.
- Toumba, K. J., Al-Ibrahim, N. S. and Curzon, M. E. (2009) A review of slow-release fluoride devices. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 10, 175-182.
- Tubert-Jeannin, S., Auclair C., Amsallem E., Tramini P., Gerbaud L., Ruffieux C., Schulte A. G., Koch M. J., Rège-Walther, M. and Ismail, A. (2011) Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, 1-80.
- Turagam, N. and Prasad-Mudrakola, D. (2013). Effect of Micro-Additions of Carbon Nanotubes to Polymethylmethacrylate on Reduction in Polymerization Shrinkage. *Journal of Prosthodontics*, 22, 105-111.
- Turgut, M. D., Tekçiçek, M., Çetin, N., Pınar, A., Ölmez, S. ve Alpar, R. (2004). Türkiye’de tüketilen bazı kolalı içeceklerin eroziv etkileri. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, 28, 8-14.
- Vohrer, U., Kolaric, I., Haque, M. H., Roth, S. and Detlaff-Weglikowska, U. (2004). Carbon nanotube sheets for the use as artificial muscles. *Carbon*, 42, 1159–1164.

- Walsh, T., Worthington, H. V., Glenny, A. M., Applebe, P., Marinho, V. C. C. and Shi, X. (2010). Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews*, 20, 1-221.
- Wang, R., Tao, J., Yu, B. and Dai, L. (2014). Characterization of multiwalled carbon nanotube-polymethyl methacrylate composite resins as denture base materials. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 111, 318-326.
- Wang, Z., Liang, Z., Wang, B., Zhang, C. and Kramer, L. (2004). Processing and property investigation of single-walled carbon nanotube (SWNT) buckypaper/epoxy resin matrix nanocomposites. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 35, 1225-1232.
- World Health Organization, (2009). *Milk fluoridation for the prevention of dental caries*. Geneva, WHO press, 1-198.
- Yeung, C. A. (2011). Efficacy of salt fluoridation. *Evidence Based Dentistry*, 12, 17-18.
- Yoldaş, S. E. ve Bodur H. (2015). Fluorid, Genel Bakış ve Yeni Gelişmeler, *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Dentistry-Special Topics*, 1, 29-36.
- Zanello, L. P., Zhao, B., Hu, H. and Haddon, R. C. (2006). Bone cell proliferation on carbon nanotubes. *Nano Letters*, 6, 562-567.
- Zhang, F., Xia, Y., Xu, L. and Gu, N. (2008). Surface modification and microstructure of single-walled carbon nanotubes for dental resin-based composites. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 86, 90-97.

ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Yoldaş, Selen Esin
 Uyuğu : T. C.
 Doğum tarihi ve yeri : 1990, Keçiören
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0505 647 63 24
 e-mail : selenesinyoldas@gmail.com

Eğitim

| Derece | Eğitim Birimi | Mezuniyet tarihi |
|---------|---|------------------|
| Doktora | Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | Devam ediyor |
| Lisans | Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakülte | 2011 |
| Lise | Ankara Atatürk Lisesi | 2006 |

İş Deneyimi

| Yıl | Yer | Görev |
|-----------|--|------------|
| 2011-2012 | Özel Dentalite Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği | Diş Hekimi |

Yabancı Dil

İngilizce, Almanca, İspanyolca

Yayımlar

- Yoldaş, S. E., Bodur H. Ve Küçükkurt S. (2016). Horizontal kök kırıklı bir dişin dekorasyon ile tedavisi, *Acta Odontologica Turcica*, 33, 91-94.
- Yoldaş S. E., Bani M., Atabek D. Ve Bodur H. (2016). Comparison of the potential discoloration effect of bioaggregate, biodentine and White mineral trioxide aggregate on bovine teeth: in vitro research. *Journal of Endodontics*, doi: 10.1016/j.joen.2016.08.020. (Epub ahead of Print).
- Yoldaş, S. E. ve Bodur H. (2015). Fluorid, Genel Bakış ve Yeni Gelişmeler, *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Dentistry-Special Topics*, 1, 29-36.

Bildiriler

Yoldaş S. E., Görcek H. M., Kınacı H., Kip G. ve Bodur H. (2015-1-4 Temmuz). *Evaluation Of Pediatric Patients' Sedation Needs Who Treated With Sedation In The First Place: A Retrospective Research*. 25th IAPD Congress, Glasgow, İskoçya.

Yoldaş S. E., Görcek H. M. Ve Bodur H. (2014-5-8 Haziran). *Regenerative endodontic therapy of a devital immature permanent tooth: a case report*. 12nd EAPD Congress, Sopot, Polonya.

Hobiler

Tiyatro, Keman Çalmak



GAZİ GELECEKTİR..

