DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2022-94536

# Dental Tedaviler ve Koruyucu Diş Hekimliğinde Önemli Bir Yere Sahip Remineralizasyon Ajanları ve Nanofarmasötik Yaklaşımlar: Geleneksel Derleme

## Remineralization Agents and Nanopharmaceutical Approaches That Have an Important Place in Dental Therapies and Preventive Dentistry: Traditional Review

A. Alper ÖZTÜRK[a], Sedef ARSLAN[b]

[a]Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Eskişehir, Türkiye
[b]Serbest Diş Hekimi, Eskişehir, Türkiye

**ÖZET** Nanoteknoloji yaklaşımları ile farklı yapıların kendilerine özgü özelliklerinden yararlanmak üzere geliştirilen nanofarmasötikler teşhis, tedavi ve teranöstik uygulamalarda oldukça yararlı sonuçlar vermektedir. Literatür incelendiğinde, özellikle teşhis ve tedavi etkinliğinin artmasında, düşük doz etken madde kullanarak yan etkilerin azalmasında nanofarmasötiklerin yarınımız için umut verici olduğunu göstermektedir. Nanofarmasötik olarak kullanılan nanopartikül formülasyonlarının geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlere göre üstünlükleri klinik ve literatür açısından oldukça açıktır. Diş hekimliğinde kullanılan nanoteknolojik yaklaşımlar ve nanofarmasötiklere örnek olarak; nanokompozitler, nanocam iyonomerler, nanoseramikler, seramik nano hücreler, nanometaller, nanoteknolojik restoratif materyaller, nanoteknolojik protez malzemeleri ve diş implantları, nanoteknolojik ortodontik cihazlar, nanoteknolojik endodonti cihazları, nanorobotlar, nano lokal anestezikler, nano iğneler, ortodontide kullanılan nanorobotlar, teşhis aşamasında kullanılan nanorobotlar, görüntülemede nanopartiküller, kemik dokusu mühendisliğinde nanoteknoloji verilmektedir. Artan dünya nüfusu ile ağız diş sağlığı tedavi ihtiyacıyla koruyucu diş hekimliği uygulamaları da hızla gelişmektedir. Diş dokusunda oluşan demineralizasyon ve remineralizasyon, ağız içinde belirli bir denge içindedir ve bu dengenin demineralizasyon yönünde bozulması, çürük oluşumunu başlatmaktadır. Demineralizasyon ve remineralizasyon döngüsü, çürüğün prognozunu belirlemektedir. Demineralizasyon, minenin kristal yapıdaki yüzeyinden başlarken, remineralizasyon ise bu kavitasyon gözlenmeyen lezyonların doğal olarak onarılması olarak tanımlanabilir. Remineralizasyon ajanları koruyucu diş hekimliğinde diş çürüklerinin önlenmesi açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu derleme kapsamında, öncelikle literatürde sıklıkla geçen ve klinikte rutin kullanıma girmiş remineralizasyon ajanlarından bahsedilmiş olup, ardından literatürde yer alan remineralizasyon ajanları ile hazırlanmış nanofarmasötikler hakkında bilgi verilmiştir. Bu derlemenin, eczacılar ve diş hekimlerine bir öngörü sunacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Nanoteknoloji; nanofarmasötik; koruyucu diş hekimliği; remineralizayon ajanları

**ABSTRACT** Nanopharmaceuticals developed to take advantage of the unique properties of different structures with nanotechnology approaches give very useful results in diagnosis, treatment and therapeutic applications. A review of the literature shows that nanopharmaceuticals are promising for our future, especially in increasing the effectiveness of diagnosis and treatment, reducing side effects by using low-dose active substances. The advantages of nanoparticle formulations used as nanopharmaceuticals over conventional drug delivery systems are quite clear in terms of clinical and literature. Examples of nanotechnological approaches and nanopharmaceuticals used in dentistry are; nanocomposites, nanoglass ionomers, nanoceramics, ceramic nano cells, nanometals, nanotechnological restorative materials, nanotechnological prosthetic materials and dental implants, nanotechnological orthodontic devices, nanotechnological endodontic devices, nanorobots, nano local anesthetics, nano needles, nanorobots used in orthodontics , nanorobots used in diagnosis, nanoparticles in imaging, nanotechnology in bone tissue engineering are given. With the increasing world population and the need for oral and dental health treatment, preventive dentistry practices are also developing rapidly. Demineralization and remineralization in the dental tissue are in a certain balance in the mouth, and the deterioration of this balance in the direction of demineralization initiates the formation of caries. The demineralization and remineralization cycle determines the prognosis of caries. While demineralization starts from the crystalline surface of the enamel, remineralization can be defined as the natural repair of lesions in which this cavitation is not observed. Remineralization agents have a very important place in preventive dentistry in terms of preventing dental caries. Within the scope of this review, first of all, remineralization agents that are frequently used in the literature and routinely used in the clinic are mentioned, and then information about nanopharmaceuticals prepared with remineralization agents in the literature is given. It is thought that this review will provide a foresight to pharmacists and dentists.

**Keywords:** Nanotechnology; nanopharmaceutical; preventive dentistry; remineralizing agents

**Correspondence:** A. Alper ÖZTÜRK
Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Eskişehir, Türkiye
**E-mail:** aaozturk@anadolu.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

***Received:*** 25 Nov 2022 ***Received in revised form:*** 18 Jan 2023 ***Accepted:*** 02 Feb 2023 ***Available online:*** 15 Feb 2023

2630-5569 / Copyright © 2023 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Yeni bir ilaç molekülünün geliştirilmesi zaman alıcı ve pahalıdır. Klinikte hâlihazırda kullanılan ilaçların biyoyararlanımının, hedeflenmesinin, etkinliğinin veya güvenliğinin çeşitli yöntemlerle artırılması, bu ilaçların klinikte kullanılmasının daha etkili bir yolu olabilmektedir. Kişiselleştirilmiş ilaç tedavisi, nanopartikül (NP) bazlı ilaç taşıyıcı sistemleri, ilaç konjugatları, terapötik ilaç izleme, uyarıcıya duyarlı hedefe yönelik terapi gibi birçok strateji gibi yaklaşımlar, araştırmacılar tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve incelenmeye devam etmektedir.[1,2]

Çözelti, emülsiyon, süspansiyon, toz, tablet, kapsül, supozituvar gibi bilinen geleneksel/konvansiyonel ilaç taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında kullanılan yüksek doz ilaç etken maddesi ve buna bağlı olarak yüksek yan etki, düşük terapötik/farmakolojik etki, ilk geçiş etkisi gibi özellikleri geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlerin dezavantajları olarak karşımıza çıkmakta ve bunların kullanımlarını sınırlamaktadır. Kullanılan bu geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlerde emilen etkin maddenin plazma düzeyinde dalgalanma yapması ve plazmada bulunan ilaç konsantrasyonunda sürekli değişim gözlenip sabitlenememesinden dolayı farklı ve yeni ilaç taşıyıcı sistemlere ihtiyaç duyulmuştur. Teknolojinin gelişmesiyle bu gibi dezavantaj ve sorunların üstesinden gelebilmek için nanofarmasötikler üzerinde yoğunlaşılmıştır. NP ilaç taşıyıcı sistemler, nanofarmasötik olarak sıklıkla kullanılan bir gruptur. NP ilaç taşıyıcı sistemlerde daha düşük doz ve hedeflendirme ile yan etkiler azaltılabilir; biyoyararlanım artırılabilir. NP'ler küçük boyutlarda (10-1.000 nm), sentetik, yarı sentetik ve doğal polimer veya seramik veya inorganik element (altın, gümüş vb.) ile hazırlanan ve tasarlanan katı kolloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir. NP ilaç taşıyıcı sistemde, sisteme yüklenilmesi istenen etkin madde NP içinde çözünmüş veya dağılmış olabileceği gibi yüzeyine tutunmuş ya da kovalan olarak bağlanmış olabilir.[3-5]

Koruyucu diş bakımı, iyi ağız sağlığını korumak ve dişleri ömür boyu sağlıklı tutmak için esastır. Koruyucu diş hekimliği ise rutin oral muayeneler, diş temizliği, florür uygulamaları ve dolgu malzemeleri gibi önleyici prosedürler, eğitim ve ileriye dönük rehberlik ve teşhis prosedürlerinin bir kombinasyonudur.[6] Koruyucu diş hekimliğinin amacı, invaziv restoratif tedaviden ziyade diş çürümesinin erken önlenmesidir. Bununla birlikte, ağız hijyeni ve florlamayı teşvik etmedeki çabalara rağmen en yaygın ağız hastalığı olan diş çürükleri, halk sağlığı için hâlâ önemli problemlerden biridir.[7] Yapılan araştırmalar sonrası diş çürüğünün patogenezinin anlaşılması, remineralizasyon ve demineralizasyon süreçlerine etki eden faktörlerin belirlenmesi ile koruyucu diş hekimliği ve uygulamaları önem kazanmıştır. Demineralizasyon ve remineralizasyon olarak adlandırılan diş sert dokularında mineral dengesinin değişimini yansıtan 2 süreç arasındaki denge, oral çevreyi etkileyen birçok faktör nedeniyle bozulabilmektedir. Koruyucu uygulamaların amacı, demineralizasyonu oluşmadan engellemek veya demineralize olan alanları kavitasyon oluşmadan remineralize ederek diş sert dokularını eski sağlığına kavuşturmaktır.[8] Son çalışmalar, nanoteknolojinin ve nanofarmasötiklerin koruyucu diş hekimliğinde, özellikle bakteriyel biyofilmlerin kontrolü ve yönetiminde veya mikrometre altı boyutlu diş çürümesinin remineralizasyonunda yeni stratejiler sağlayabileceğini göstermektedir.[7] Diş hekimliğinde kullanılan nanoteknolojik yaklaşımlar ve nanofarmasötiklere örnekler aşağıda maddeler hâlinde verilmiştir.[9]

- Nanokompozitler
- Nanocam iyonomerler
- Nanoseramikler
- Seramik nano hücreler
- Nanometaller
- Nanoteknolojik restoratif materyaller
- Nanoteknolojik protez malzemeleri ve diş implantları
- Nanoteknolojik ortodontik cihazlar
- Nanoteknolojik endodonti cihazları
- Nanorobotlar
- Nano lokal anestezikler
- Nano iğneler
- Ortodontide kullanılan nanorobotlar
- Teşhis aşamasında kullanılan nanorobotlar
- Görüntülemede NP'ler
- Kemik dokusu mühendisliğinde nanoteknoloji

Bu derleme kapsamında, öncelikle literatürde sıklıkla geçen ve klinikte rutin kullanıma girmiş remineralizasyon ajanlarından bahsedilmiş olup, ardından literatürde yer alan remineralizasyon ajanları ile hazırlanmış nanofarmasötikler hakkında bilgi verilmiştir. Bu derlemenin, eczacılar ve diş hekimlerine bir öngörü sunacağı düşünülmektedir.

## REMİNERALİZASYON AJANLARI

Bu bölümde, klinikte ve uygulamalarda önemli bir yere sahip bazı remineralizasyon ajanlarından bahsedilmiştir.

### BİYOAKTİF CAM

Biyoaktif cam, insan vücudunda bulunan elementler olan silika, sodyum, fosfat ve kalsiyumdan meydana gelen çok elementli inorganik bir bileşendir. Biyoaktif cam biyouyumluluğunun yanı sıra dokulara kimyasal bağlanma eğilimindedir.[10] Tükürük ile temas eden biyoaktif camın ortama hızlı bir şekilde saldığı kalsiyum, fosfor ve sodyum iyonları ile hidroksikarbonat apatit meydana gelir ve remineralizasyon başlar.[11] Biyoaktif cam, diş sert dokularının remineralizasyonu, vital pulpa tedavileri, antibakteriyel tedaviler, dentin hassasiyetinin giderilmesi, kemik rejenerasyonu gibi diş hekimliğinin birçok alanında kullanılan bir materyaldir.[12]

### FLORÜR

Demineralizasyonu önleyici ve remineralizasyonu artırıcı etkisi ile koruyucu diş hekimliğinde çürüğün önlenmesi ve kontrol edilmesinde büyük önem taşıyan flor (F), uzun zamandır yaygın olarak kullanılan çürük önleyici bir ajandır.[13] Elektronegatifliği ve reaktivitesi en yüksek element olan fluorid atomu doğada daha çok iyonik formda bulunur.[14] Sodyum flor (NaF), kalay F ($SnF_2$) ve sodyum monoflorofosfat (NaMFP) diş hekimliğinde kullanılan en önemli F formları olup, bu F bileşikleri erken çürük lezyonlarının demineralizasyonun önlenmesi ve remineralizasyonunun sağlanması amacıyla uzun yıllardır diş macunlarının yapısına ilave edilmektedir.[15,16]

### HESPERİDİN

Hesperidin, antimikrobiyal ve remineralize edici özelliklere sahip narenciye özünden elde edilen bir flavonoid glikozittir.[17] Hesperidinin sığır dentini üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, dentindeki proteolitik aktiviteyi ve dentinin demineralizasyona olan hassasiyetini azalttığı, dentinin kollajen yapısını koruduğu ve remineralizasyon sürecine olumlu yönde katkı sağladığı belirtilmiştir.[18]

### HİDROKSİAPATİT

Kemik ve dişlerin inorganik yapısının ana kısmını meydana getiren hidroksiapatit (HA), gösterdiği biyolojik uyumluluğu ile tıp alanında en çok araştırılan biyomateryaller arasında bulunmaktadır. Son yıllarda nanoteknolojiye olan ilginin artmasıyla birlikte, kristal boyutları 50 ila 1.000 nm arasında değişen sentetik nanohidroksiapatitler oluşturulmuştur.[19] Nanohidroksiapatitin diş macunları, ağız gargaralarına ilave edildiği birçok çalışmada, yapay çürük lezyonlarında remineralizasyon potansiyeli olduğu gösterilmiştir.[20,21] Aminflorid ve nanohidroksiapatit ilave edilerek yapılan diş macunlarının remineralizasyon potansiyellerinin karşılaştırıldığı in vitro bir çalışmada, başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonunda nanohidroksiapatit içerikli diş macunlarının daha iyi potansiyel gösterdiği bulunmuştur.[22]

### İZOMALT

İzomalt, tatlandırıcı olarak yaygın şekilde kullanılan karyojenik olmayan bir şeker alkolüdür. Demineralize edici çözeltilere izomalt ilave edilmesinin dişteki mineral kaybını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.[23] İzomalt, kalsiyum iyonunu bağlama özelliği gösteren, hem non-karyojenik hem de non-asidojenik bir şeker alkolü olup florid ile sinerjik özellik gösterir. Bu özelliği nedeniyle remineralizasyon etkisinin artırılması için florid içeren ürünlere ilave edilerek kullanılmasının yararlı olabileceği belirtilmiştir.[24]

### KALSİYUM KARBONAT

Kalsiyum karbonat ($CaCO_3$), diş macunlarının içerisinde sodyum monoflorofosfat ile kullanılan alkali bir ajandır. Asidik bir ortam oluştuğunda, plak karyojenitesinin azaltılmasını, plakta depolanan partiküllerin çözünürlüğünün ve florürün etkisinin artırılmasını sağladığı bildirilmektedir.[25] Kalsiyum karbonatlı diş macununun çürük lezyonlu sığır mine dişlerinin yüzey sertliğine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, $CaCO_3$'ün diş macununda kalsiyum

kaynağı oluşturduğu, tükürükte kalsiyum oranını artırdığı ve mine remineralizasyona olumlu etki yaparak çürük oluşumunu önleyebildiği öne sürülmüştür.[26]

## KAZEİN FOSFOPEPTİD-AMORF KALSİYUM FOSFAT

Süt içerisinde yoğun olarak bulunan bir fosfoprotein olan kazein fosfopeptitleri [casein phosphopeptide (CPP)] ile amorf kalsiyum fosfatı [amorphous calcium phosphate (ACP)] stabilize eder ve CPP-ACP kompleksini oluşturur. CCP-ACP kompleksi ise minenin mineral yoğunluğunu devam ettirerek mine demineralizasyona engel olur, diş yüzeyindeki kalsiyum ve fosfat miktarlarının artışını sağlar.[27] Üç farklı mekanizmayla çürük önleyici etki gösteren CCP-ACP'nin ilk etkisi, diş plağının yapısındaki kalsiyum ve fosfat seviyesini büyük oranda artırmasıyla meydana gelir ve böylelikle demineralizasyonun önlenmesine katkıda bulunur. İkinci çürük önleyici mekanizması ise dental plakta serbest hâlde bulunan kalsiyum ve fosfatı diş yüzeyine bağlamasıdır. Bu yolla diş yüzeyi aşırı derecede doygun hâle gelerek demineralizasyon önlenmekte ve remineralizasyona katkı sağlanmaktadır. CPP-ACP kompleksinin 3. çürük önleyici etkisi ise *Streptococcus mutans*'ların hücre yüzeylerine bağlanarak bu bakterilerin diş üzerindeki kolonizasyonuna engel olmasıyla gerçekleşmektedir.[28]

## CPP-AMORF KALSİYUM FLORİD FOSFAT

CPP-ACP florür ile birleştirildiğinde remineralizasyon potansiyelinde artış olduğunu gösteren önemli sayıda çalışma bulunmaktadır.[29] CPP-ACP ve CPP-amorf kalsiyum florid fosfat [amorphous calcium fluoride phosphate (ACFP)] içeren solüsyonların başlangıç çürükleri üzerine remineralizasyon etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, CPP-ACFP içeren solüsyonların CPP-ACP içerikli solüsyonlardan daha fazla remineralizasyon potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir.[30]

## KİTOSAN

Kitosan; doğada bulunan kitinin deasetilasyonu ile elde edilen bir biyopolimer olup, bakteriostatik ve bakterisit özelliklere sahip olması nedeniyle diş çürüklerinin önlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Kitosan, ağız içerisinde meydana gelen organik asitleri tamponlayabilme kapasitesine sahip olan toksik olmayan ve biyouyumlu bir polimerdir.[31,32] Kitosan, kök kanallarının biyomekanik preparasyonu sırasında "smear" tabakasının uzaklaştırılması amacıyla kullanılmasının yanı sıra yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu ve periodontal ameliyatlardan sonra iyileşmeyi teşvik etmek amacıyla da kullanılmaktadır. Ağız cerrahisinde hemostaz, oral rekonstrüksiyon, kemik ikamesin ve temporomandibular eklem diskinin tamiri için kullanılmıştır. Kitosanın en çok çalışılan özelliği ise mine ve dentin rejenerasyonunda rol oynayan remineralizasyon özelliği olmuştur.[33] Kitosan solüsyonlarının farklı konsantrasyonlarda hazırlanarak bakteriyel büyüme üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bir araştırmada, kitosan solüsyonunun %2'lik konsantrasyonda optimal etki gösterdiği ve *S. mutans* bakterilerinin büyümesini neredeyse tam olarak inhibe ettiği belirtilmiştir.[34] İnsan dişleri üzerinde oluşturulan yapay çürük lezyonları üzerinde kitosanın remineralizasyon etkisinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, kitosanın diş minesinde meydana gelen demineralizasyonu önleyici etkisinin olduğu ve bu etkinin 2,5 mg/mL-5,0 mg/mL arası konsantrasyonlarda en iyi düzeyde olduğu gösterilmiştir.[35]

## KSİLİTOL

Ksilitol, tükürük üretimini artırıcı ve ağız içerisindeki asit üretimi ile ilişkili bakterilerin büyümesini azaltıcı etkileriyle diş çürümesini önlemeye yardımcı olarak kullanılan doğal bir tatlandırıcıdır. Ksilitolün diş çürüklerinin önlenmesindeki etkisi kabul görmüş olup; sakız, şurup, pastil, sprey, gargara, jel, diş macunu ve şekerlemelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.[36] Ksilitol, *S. mutans*'ın diş yüzeyine tutunabilme, sakkarozdan asit oluşturma ve üreme hızında azalmaya yol açmakta, bu şekilde antimikrobiyal etkinlik göstermektedir. Ayrıca ksilitol, tükürük akışı ve ağız içi pH'yi artırıcı etkisi ile diş çürüğü aktivitesinde ve gingival inflamasyonda azalmaya yol açmaktadır.[37]

## SORBİTOL

Sorbitol; ilaçlar, şekersiz sakızlar ve pastiller dâhil olmak üzere birçok şekersiz üründe yaygın olarak kullanılan bir şeker alkolü olarak bilinmektedir. Sorbitol, *S. mutans* tarafından fermente edilebilmesine rağmen sakaroz, glukoz ve fruktoz gibi diyet şeker-

lerine kıyasla üretilen asit miktarı daha azdır ve bu nedenle karyojenik olmayan şeker olarak da adlandırılır. Sorbitol ve ksilitolün başlangıç mine lezyonları üzerindeki remineralize edici etkileri benzer bulunmuştur.[8]

### TEOBROMİN

Kakao ve çikolata içerisinde kolayca bulunabilen Teobromin (3,7-dimethyl xanthine), beyaz kristal toz şeklinde alkaloid bir bileşiktir.[38] Teobrominin mineralizasyon üzerindeki olumlu etkileri kafeinin mineralizasyon üzerine etkisi araştırılırken tesadüfen keşfedilmiştir.[39] Toeobromin ve sodyum florürün reminalizasyon potansiyellerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, teobrominin sodyum florürden daha az remineralizasyon sağlamakla birlikte teobrominin umut verici bir ajan olduğunu belirtilmiştir.[38]

### TRİKALSİYUM FOSFAT

Kalsiyum fosfat, süt ve kanda bulunan kalsiyumun ana şeklidir. HA'nın kristallerinin ana bileşenleri olan kalsiyum ve fosfatın plak ve tükürükteki konsantrasyonları, diş demineralizasyonu ve remineralizasyon süreçlerinde önemli bir rol oynar. Çalışmalar, trikalsiyum fosfatın [tricalcium phosphate (TCP)] florür ile kombinasyonunun tek başına florüre göre daha fazla aside dirençli mineral yapısı meydana getirdiği ve daha iyi mine remineralizasyonu sağladığını göstermiştir.[40] TCP, diş macunu formülasyonlarında kullanıldığında, kalsiyumun etrafında florür iyonlarıyla bir arada bulunmasına izin veren koruyucu bir bariyer oluşturur. Diş fırçalama sırasında TCP tükürük ile temas ettiğinde kalsiyum, fosfat ve florürün salınımı yapan çözünmez için bariyer meydana getirmektedir.[41]

### TRİKALSİYUM SİLİKAT

Trikalsiyum silikatlar, uyarılmış vücut sıvılarıyla temas ettiğinde hızlı bir biçimde HA formuna dönüşür ve kalsifiye doku meydana getirebilirler.[42] Trikalsiyum silikat uygulanan mine örneklerinin 7 günlük inkübasyon periyodundan sonra yüzeylerinin incelendiği bir çalışmada, 7. günün sonunda trikalsiyum silikatın mine yüzeyinde 1,7-1,9 mikron kalınlığına ulaşan bir HA katmanı meydana getirdiği belirtilmiştir.[42,43]

### ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİ

Üzüm çekirdeği ekstresinden fazla miktarlarda elde edilebilen polifenollerden biri olan proantosiyanid, antiinflamatuar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Proantosiyanidler glikozil transferaz ve amilaz enzimlerini inhibe ederler. Bu enzimlerin inhibisyonu ile *S. mutans* bakterileri glukan sentezleyemez, diş yüzeyine tutunarak kolonize olamazlar. Böylelikle çürük önleyici etki meydana gelir.[43,44] Yapılan çeşitli çalışmalarda, üzüm çekirdeği ekstresinin, mineral birikimini sağlayarak remineralizasyonu desteklediği kanıtlanmıştır.[44,45]

## REMİNERALİZASYON AJANLARI İÇEREN NANOFARMASÖTİK SİSTEMLER

Nanoteknoloji, birçok hastalığın tedavisinde problem çözmede sıklıkla kullanılan bir yaklaşımdır. Farmasötik araştırma ve geliştirmede nanoteknolojinin kullanılması, "geleneksel" modelden "kişiselleştirilmiş tıbba" geçmeye olanak sağlamaktadır.[45,46] Nanoteknolojinin eczacılık, tıp ve diş hekimliğinde potansiyel uygulamaları çok geniştir. Bunlar arasında görüntüleme ve teşhis, kontrollü/hedefli ilaç salımı ve doku mühendisliği yer almaktadır. NP'ler, nanoçubuklar, nanotüpler, nanofiberler, denrimerler ve dendritik kopolimerler diş hekimliğinde kullanılan nanofarmasötiklere verilebilecek yaygın örneklerdir.[46,47] Nanofarmasötikler, farmasötik uygulamalar için dünya çapında ilaç taşıyıcı sistemler olarak araştırılmaktadır. Nanofarmasötikler, belirli bir süre boyunca değiştirilmiş ilaç salımı sağlar. Ayrıca aktif ilaç bileşenlerinin hem stabilitesini hem de biyolojik aktivitelerini artırabilir. Nanofarmasötik sistemde istenen karaktere ve kapsüllenmiş ilacın özelliklerine bağlı olarak kullanılan polimer ve üretim tekniği farklılık gösterebilir.[45,46] Bu derleme kapsamında, diş hekimliğinde önemli bir yere sahip remineralizasyon ajanları ile hazırlanan nanofarmasötikler hakkında bilgi verilecektir.

Poliakrilik asitten oluşan apatit/trikalsiyum fosfat kompozit siman (PAA-apatit/TCP) diş hekimliği uygulamaları için büyük bir umut vadetmektedir. Bununla birlikte, PAA'nın apatit faz dönüşümünü engelleyebileceği ve zayıf biyoaktivite gösterdiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada bu olumsuz

özellikleri iyileştirmek için biyoaktif cam (BG) NP ile modifiye edilmiş PAA-apatit/TCP siman hazırlanmış ve fiziksel özellikler, faz oluşumu ve biyoaktivite açısından incelenmiştir. Sonuç olarak hazırlanan Nano-BG modifiye PAA-apatit/β-TCP'nin, tıbbi uygulamalar ve ortopedi için umut verici bir biyomateryal olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.[47,48]

Sodyum diamin florür (SDF), anti-çürük özellik göstermekle birlikte diş üzerinde gümüş fosfat çökmesine bağlı olarak diş üzerinde lekelenmelere neden olmaktadır. Bu olumsuzluğu önlemek amacıyla nanogümüş florür [nano-silver fluoride (NSF)], diş çürüklerinde SDF'ye alternatif olarak geliştirilmiştir. NSF bir nanofarmasötik yaklaşımdır ve bileşimi SDF'ye benzer olup içeriğinde gümüş NP'leri bulundurmaktadır.[48,49] Başka bir çalışmada, tedavide NSF uygulamanın basit ve ekonomik olduğu bildirilmiştir.[49,50]

## HA İÇİN NANOFARMASÖTİK YAKLAŞIMLAR

Literatürde, HA NP'lerin dişlerin mineral yapısına benzerliği, yüksek biyoaktiviteye ve biyouyumlulukları en büyük avantajları olarak değerlendirilmektedir.[50,51] Diş minesinin doğal yapı taşlarının özelliklerine karşılık gelen 20 nm boyutundaki HA-NP'ler, demineralize yüzeylerle güçlü bir afiniteye sahiptir. Taramalı elektron mikroskobu analizleri ile HA-NP'lerin demineralizasyonla oluşturulan gözeneklere bağlanabildiği doğrulanmıştır.[51,52] HA-NP'ler, dentin yüzeyindeki ve pulpaya bağlı açık dentin tübüllerini tıkayarak veya minerallerin çözündüğü bölgelerde kalsiyum ve fosfat iyonlarını değiştirerek minenin remineralizasyonunu teşvik etmek amacıyla gargara gibi ağız bakımı ürünlerinin içeriğine eklenmiştir.[52,53] Bir çalışmada, %5 HA-NP içeren diş macunu kullanımı 3 yıl boyunca HA-NP içermeyen (kontrol grubu) aynı diş macunu kullanımıyla karşılaştırılmıştır. HA-NP içeren diş macunu ile dişlerini fırçalayan çocuklarda çürük insidansının, kontrol grubu diş macunu ile fırçalama grubuna kıyasla %56 azaldığı bildirilmiştir.[53,54] HA-NP içeren diş macunlarının önemli bir diğer özelliği ise diş beyazlatma ve parlaklık üzerindeki olumlu etkileridir.[54,55] Remineralizasyon etkisi ve hassasiyet oluşturmaması özellikleri nedeniyle HA-NP'lerin çürükleri önlemek için önerilen florürlü diş macunlarına alternatif olabileceği düşünülmektedir.[15] Ayrıca HA ve çinko-NP'leri içeren diş macununun, asidik ürünlerin neden olduğu minenin demineralizasyonunu önlemede florürlü diş macunundan daha fazla etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.[55,56] HA-NP'lerin iyi performansına rağmen tüketiciler için hazırlanan nanotaşıyıcıların toksik olma etkisi en büyük endişelerden biridir.[56,57] Bununla beraber, yapılan bir çalışmada, ağız bakım ürünleri için HA-NP'lerin güvenli olduğu doğrulanmıştır.[57,58]

## CPP-ACP İÇİN NANOFARMASÖTİK YAKLAŞIMLAR

CPP-ACP nanokompleksleri plak ve diş yüzeylerine bağlanabilen kalsiyum ve fosfat rezervuarı oluşturarak başarılı bir remineralizasyon ajanı olarak işlev görür.[58,59] CPP-ACP nanokompleksleri içeren diş macununun alkolsüz içeceklerin neden olduğu mine demineralizasyonunu önleyebileceği gösterilmiştir.[59,60] İn vitro bir çalışmada, *Lactobacillus rhamnosus* (probiyotik suş) ile CPP-ACP NP'lerini içeren diş macununun daha yüksek etkili antimikrobiyal özellikle beraber iyi bir remineralize edici özelliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır.[60,61] Yapılan bir çalışmada, püskürterek kurutma tekniği ile hazırlanan ACP NP'leri Scotchbond Multi-Purpose isimli adeziv materyal ile inkorpore edilerek nano-ACP adeziv materyali hazırlanmıştır. Hazırlanan bu nano sistem ticari florür salgılayan adezivlerden daha üstün bulunmuş ve bağ ara yüzünü koruyabilen, sekonder çürüklerle savaşabilen ve restorasyonun ömrünü uzatabilen yeni bir materyal olarak yorumlanmıştır.[61,62] ACP yüklü karboksi metil kitosan NP'lerinin hazırlandığı başka bir çalışmada, doğal makromoleküler polimerler tarafından biyomineralizasyona dâhil olan ve biyomineralizasyon sürecini taklit eden amelogenin gibi doğal proteinlerin analoglarının bulunmasının ve geliştirilmesinin mine remineralizasyonu için etkili bir strateji olacağı gösterilmiştir. Ayrıca minimal invaziv diş hekimliğinde erken çürüklerin yönetimi için umut verici bir yöntemi temsil ettiği şeklinde yorumlanmıştır.[62,63]

## BİYOAKTİF CAM İÇİN NANOFARMASÖTİK YAKLAŞIMLAR

İyi remineralizasyon özelliği nedeniyle biyoaktif cam NP'leri dentin aşırı duyarlılığı tedavi etmek için diş

macununa dâhil edilmektedir.[63,64] İn vitro çalışmalar, biyoaktif cam NP'lerin dentin yüzeylerinde mineral oluşumunu teşvik edebileceğini ve dentini aside daha dayanıklı hâle getirebileceğini göstermektedir.[64,65] Ayrıca biyoaktif cam NP'lerini içeren diş macununun iyi antibakteriyel özellikler gösterdiği bildirilmiştir.[65,66] Organik çözücü içermeyen bir strateji ile dendritik mezogözenekli biyoaktif cam NP'lerin hazırlandığı bir başka çalışmada, hazırlanan NP sisteminin biyomedikal uygulamalar için remineralizasyon ajanı olarak büyük potansiyel gösterdiği, ayrıca önerilen organik çözücü içermeyen, 2 aşamalı stratejinin, biyoaktif cam NP'lerin hazırlanması için çevre dostu ve çok yönlü bir yöntem olduğu ifade edilmiştir.[66,67]

## REMİNERALİZASYON AJANI OLARAK GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİ

İnorganik nanomalzemeler arasında gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), benzersiz fizikokimyasal özellikleri ve gelişmiş antibakteriyel aktiviteleri nedeniyle diş tedavilerinde umut verici sonuçlar göstermektedir.[67,68] AgNP'ler ile yapılan bir çalışmada, AgNP'nin diğer ajanlara göre süt diş minesini remineralize ettiği ve *S. mutans*, *Enterococcus faecalis* ve *Escherichia coli*'ye karşı bakterisidal aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.[68,69] Yapılan başka bir çalışmada, bitki sentezli AgNP'lerin, diş enfeksiyonlarının ve hastalıklarının yönetimi ve tedavisi için antimikrobiyal, çürüme önleyici ve remineralize edici ajanlar olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.[67,68] Yapılan başka bir çalışmada, çürük önleyici olarak hazırlanan nano-Ag-florür NP'lerinin, uzun süreli stabilite, antimikrobiyal potansiyel ve biyouyumluluk ile yüzeysel ve derinlemesine remineralizasyon kapasitesi gösterdiği ve minede lekelenmeye yol açmadığı bildirilmiştir.[69,70]

## SONUÇ

Nanoteknoloji bilimi ve uygulamaları, piyasaya yeni ürünlerin sunulduğuna tanık olduğumuz bugünlerde sürekli olarak gelişmektedir. Literatürde, nanofarmasötiklerin etkinlik seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmektedir. Nanoteknolojinin arkasındaki bilim ilgi çekici olsa da klinik performanslarını ele alan uzun vadeli klinik kanıtların olmaması, geniş klinik kullanımlarını kısıtlamaktadır. Nanoteknoloji ve nanofarmasötik yaklaşımların ve remineralizasyon ajanları ile hazırlanan nanofarmasötiklerin koruyucu diş hekimliği alanına sunduğu muazzam değişiklikler bulunmaktadır. Son gelişmeler doğrultusunda diş macunları ve gargara gibi ağız bakım ürünlerinin antimikrobiyal, antiinflamatuar ve remineralize edici özelliklere sahip NP'ler içerdiği bilinmektedir. Bununla birlikte, NP'lerin avantajları bulunduğu gibi onları tehlikeli kılan toksik özellikleri de bulunmaktadır ve bu sebeple ayrıntılı farmasötik AR-GE ve klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

***Finansal Kaynak***

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

***Çıkar Çatışması***

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

***Yazar Katkıları***

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR


1. Öztürk-Atar K, Eroğlu H, Çalış S. Novel advances in targeted drug delivery. J Drug Target. 2018;26(8):633-42. [Crossref] [PubMed]
2. Ozturk A, Aygül A. Design of cefaclor monohydrate containing nanoparticles with extended antibacterial effect by nano-spray dryer: a nanoenglobing study. J Res Pharm. 2020;24(1):100-11. [Crossref]
3. Nagarwal RC, Kant S, Singh PN, Maiti P, Pandit JK. Polymeric nanoparticulate system: a potential approach for ocular drug delivery. J Control Release. 2009;136(1):2-13. [Crossref] [PubMed]
4. Mudshinge SR, Deore AB, Patil S, Bhalgat CM. Nanoparticles: emerging carriers for drug delivery. Saudi Pharm J. 2011;19(3):129-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Bilensoy E. Nanopartiküller. Gürsoy A, editör. Nanofarmasötikler ve Uygulamaları. 1. Baskı. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayınları; 2014. p.23-9.
6. Okunev I, Tranby EP, Jacob M, Diep VK, Kelly A, Heaton LJ, et al. The impact of underutilization of preventive dental care by adult Medicaid participants. J Public Health Dent. 2022;82(1):88-98. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. Nat Nanotechnol. 2010;5(8):565-9. [Crossref] [PubMed]
8. Savaş S, Küçükyilmaz E. Diş hekimliğinde kullanılan remineralizasyon ajanları ve çürük önleyici ajanlar [Remineralization agents and caries preventive agents used in dentistry]. J Dent Fac Atatürk Uni. 2014;24(3):113-25. [Link]
9. Ghods K, Akbari P, Dehghani Ashkezari P, Ghayoomi S. Newest developments of nanotechnology in dentistry: a review of literature. Journal of Dental Materials and Techniques. 2022;11(1):1-10. [Crossref]
10. Hench LL, West JK. Biological Applications of Bioactive Glasses. Life Chemistry Reports. 1996;13:187-241.
11. Ergin E, Eden E. Mine lezyonlarının farklı ajanlarla remineralizasyonu [The remineralization of enamel lesions with different agents]. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatric Dentistry-Special Topics. 2015;1(3):57-64. [Link]
12. Ceyhan T, Günay V, Capoğlu A, Sayrak H, Karaca C. Bir cam-seramik biyomalzemenin üretimi, tanımlanması ve biyolojik etkilerinin canlı-dişi ve canlı-içi ortamda değerlendirilmesi [Production and characterization of a glass-ceramic biomaterial and in vitro and in vivo evaluation of its biological effects]. Acta Orthop Traumatol Turc. 2007;41(4):307-13. [PubMed]
13. Rodrigues E, Delbem AC, Pedrini D, Cavassan L. Enamel remineralization by fluoride-releasing materials: proposal of a pH-cycling model. Braz Dent J. 2010;21(5):446-51. [Crossref] [PubMed]
14. Buzalaf MAR, Levy SM. Fluoride Intake of Children: Considerations for Dental Caries and Dental Fluorosis. Buzalaf MAR, ed. Fluoride and the Oral Environment. Monogr Oral Sci. Basel, Karger, 2011. vol 22. p.1-19. [Crossref] [PubMed]
15. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2003(1):CD002278. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Wong MC, Glenny AM, Tsang BW, Lo EC, Worthington HV, Marinho VC. Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(1):CD007693. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Dionysopoulos D, Gerasimidou O, Papadopoulos C. Current modifications of dental adhesive systems for composite resin restorations: a review in literature. J Adhes Sci Technol. 2022;36(5):453-68. [Crossref]
18. Hiraishi N, Sono R, Islam MS, Otsuki M, Tagami J, Takatsuka T. Effect of hesperidin in vitro on root dentine collagen and demineralization. J Dent. 2011;39(5):391-6. [Crossref] [PubMed]
19. Niu LN, Zhang W, Pashley DH, Breschi L, Mao J, Chen JH, et al. Biomimetic remineralization of dentin. Dent Mater. 2014;30(1):77-96. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Lv KL, Zhang JX, Meng XC, Li XY. Remineralization effect of the nano-HA toothpaste on artificial caries. Key Engineering Materials. 2007;267-70. [Crossref]
21. Yamagishi K, Onuma K, Suzuki T, Okada F, Tagami J, Otsuki M, et al. Materials chemistry: a synthetic enamel for rapid tooth repair. Nature. 2005;433(7028):819. [Crossref] [PubMed]
22. Huang SB, Gao SS, Yu HY. Effect of nano-hydroxyapatite concentration on remineralization of initial enamel lesion in vitro. Biomed Mater. 2009;4(3):034104. [Crossref] [PubMed]
23. Rao A, Malhotra N. The role of remineralizing agents in dentistry: a review. Compend Contin Educ Dent. 2011;32(6):26-33; quiz 34, 36. [PubMed]
24. Takatsuka T, Exterkate RA, ten Cate JM. Effects of Isomalt on enamel de- and remineralization, a combined in vitro pH-cycling model and in situ study. Clin Oral Investig. 2008;12(2):173-7. [Crossref] [PubMed]
25. To-o K, Kamasaka H, Nishimura T, Kuriki T, Saeki S, Nakabou Y. Absorbability of calcium from calcium-bound phosphoryl oligosaccharides in comparison with that from various calcium compounds in the rat ligated jejunum loop. Biosci Biotechnol Biochem. 2003;67(8):1713-8. [Crossref] [PubMed]
26. Cury JA, Simões GS, Del Bel Cury AA, Gonçalves NC, Tabchoury CP. Effect of a calcium carbonate-based dentifrice on in situ enamel remineralization. Caries Res. 2005;39(3):255-7. [Crossref] [PubMed]
27. Walker GD, Cai F, Shen P, Bailey DL, Yuan Y, Cochrane NJ, et al. Consumption of milk with added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralizes enamel subsurface lesions in situ. Aust Dent J. 2009;54(3):245-9. [Crossref] [PubMed]
28. Ardu S, Castioni NV, Benbachir N, Krejci I. Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions. Quintessence Int. 2007;38(8):633-6. [PubMed]
29. Mm J, Nk B, A P. Minimal intervention dentistry - a new frontier in clinical dentistry. J Clin Diagn Res. 2014;8(7):ZE04-8. [PubMed] [PMC]
30. Cochrane NJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. Caries Res. 2008;42(2):88-97. [Crossref] [PubMed]
31. Shibasaki K, Sano H, Matsukubo T, Takaesu Y. Effects of low molecular chitosan on pH changes in human dental plaque. Bull Tokyo Dent Coll. 1994;35(1):33-9. [PubMed]
32. Petri DF, Donegá J, Benassi AM, Bocangel JA. Preliminary study on chitosan modified glass ionomer restoratives. Dent Mater. 2007;23(8):1004-10. [Crossref] [PubMed]
33. Nimbeni SB, Nimbeni BS, Divakar DD. Role of chitosan in remineralization of enamel and dentin: a systematic review. Int J Clin Pediatr Dent. 2021;14(4):562-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
34. Fujiwara M, Hayashi Y, Ohara N. Inhibitory effect of water-soluble chitosan on growth of Streptococcus mutans. New Microbiol. 2004;27(1):83-6. [PubMed]
35. Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: the scientific evidence. Adv Dent Res. 2009;21(1):25-9. [Crossref] [PubMed]
36. Hedberg M, Hasslöf P, Sjöström I, Twetman S, Stecksén-Blicks C. Sugar fermentation in probiotic bacteria--an in vitro study. Oral Microbiol Immunol. 2008;23(6):482-5. [Crossref] [PubMed]
37. Mäkinen KK. The rocky road of xylitol to its clinical application. J Dent Res. 2000;79(6):1352-5. [Crossref] [PubMed]
38. Amaechi BT, Porteous N, Ramalingam K, Mensinkai PK, Ccahuana Vasquez RA, Sadeghpour A, et al. Remineralization of artificial enamel lesions by theobromine. Caries Res. 2013;47(5):399-405. [Crossref] [PubMed]
39. Cova I, Leta V, Mariani C, Pantoni L, Pomati S. Exploring cocoa properties: is theobromine a cognitive modulator? Psychopharmacology (Berl). 2019;236(2):561-72. [Crossref] [PubMed]

40. Karlinsey RL, Mackey AC, Walker ER, Frederick KE. Surfactant-modified beta-TCP: structure, properties, and in vitro remineralization of subsurface enamel lesions. J Mater Sci Mater Med. 2010;21(7):2009-20. [Crossref] [PubMed]
41. Ekambaram M, Mohd Said SNB, Yiu CKY. A review of enamel remineralisation potential of calcium- and phosphate-based remineralisation systems. Oral Health Prev Dent. 2017;15(5):415-20. [PubMed]
42. Zhao W, Wang J, Zhai W, Wang Z, Chang J. The self-setting properties and in vitro bioactivity of tricalcium silicate. Biomaterials. 2005;26(31):6113-21. [Crossref] [PubMed]
43. Dong Z, Chang J, Deng Y, Joiner A. In vitro remineralization of acid-etched human enamel with Ca3SiO5. Applied Surface Science. 2010;256(8):2388-91. [Crossref]
44. Wu CD. Grape products and oral health. J Nutr. 2009;139(9):1818S-23S. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Benjamin S, Sharma R, Thomas SS, Nainan MT. Grape seed extract as a potential remineralizing agent: a comparative in vitro study. J Contemp Dent Pract. 2012;13(4):425-30. [Crossref] [PubMed]
46. Öztürk AA, Yenilmez E, Şenel B, Kıyan HT, Güven UM. Effect of different molecular weight PLGA on flurbiprofen nanoparticles: formulation, characterization, cytotoxicity, and in vivo anti-inflammatory effect by using HET-CAM assay. Drug Dev Ind Pharm. 2020;46(4):682-95. [Crossref] [PubMed]
47. Gupta J. Nanotechnology applications in medicine and dentistry. J Investig Clin Dent. 2011;2(2):81-8. [Crossref] [PubMed]
48. Thaitalay P, Giannasi C, Niada S, Thongsri O, Dangviriyakul R, Srisuwan S, et al. Nano-bioactive glass incorporated polymeric apatite/tricalcium phosphate cement composite supports proliferation and osteogenic differentiation of human adipose-derived stem/stromal cells. Materials Today Communications. 2022;31:103590. [Crossref]
49. Nguyen OOT, Tran KD, Ha NT, Doan SM, Dinh TTH, Tran TH. Oral cavity: an open horizon for nanopharmaceuticals. J Pharma Investig. 2021;51(4):413-24. [Crossref]
50. Nagireddy VR, Reddy D, Kondamadugu S, Puppala N, Mareddy A, Chris A. Nanosilver fluoride-A paradigm shift for arrest in dental caries in primary teeth of schoolchildren: a randomized controlled clinical trial. Int J Clin Pediatr Dent. 2019;12(6):484-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Pepla E, Besharat LK, Palaia G, Tenore G, Migliau G. Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. Ann Stomatol (Roma). 2014;5(3):108-14. [PubMed] [PMC]
52. Swarup JS, Rao A. Enamel surface remineralization: using synthetic nanohydroxyapatite. Contemp Clin Dent. 2012;3(4):433-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. Vano M, Derchi G, Barone A, Covani U. Effectiveness of nano-hydroxyapatite toothpaste in reducing dentin hypersensitivity: a double-blind randomized controlled trial. Quintessence Int. 2014;45(8):703-11. [PubMed]
54. Kani T, Kani M, Isozaki A, Shintani H, Ohashi T, Tokumoto T. Effect to apatite-containing dentifrices on dental caries in school children. Journal of Dental Health. 1989;39(1):104-9. [Crossref]
55. Niwa M, Sato T, Li W, Aoki H, Aoki H, Daisaku T. Polishing and whitening properties of toothpaste containing hydroxyapatite. J Mater Sci Mater Med. 2001;12(3):277-81. [Crossref] [PubMed]
56. Colombo M, Beltrami R, Rattalino D, Mirando M, Chiesa M, Poggio C. Protective effects of a zinc-hydroxyapatite toothpaste on enamel erosion: SEM study. Ann Stomatol (Roma). 2017;7(3):38-45. [PubMed] [PMC]
57. Carrouel F, Viennot S, Ottolenghi L, Gaillard C, Bourgeois D. Nanoparticles as anti-microbial, anti-inflammatory, and remineralizing agents in oral care cosmetics: a review of the current situation. Nanomaterials (Basel). 2020;10(1):140. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Ramis JM, Coelho CC, Córdoba A, Quadros PA, Monjo M. Safety assessment of nano-hydroxyapatite as an oral care ingredient according to the EU cosmetics regulation. Cosmetics. 2018;5(3):53. [Crossref]
59. Rao SK, Bhat GS, Aradhya S, Devi A, Bhat M. Study of the efficacy of toothpaste containing casein phosphopeptide in the prevention of dental caries: a randomized controlled trial in 12- to 15-year-old high caries risk children in Bangalore, India. Caries Res. 2009;43(6):430-5. [Crossref] [PubMed]
60. Poggio C, Lombardini M, Colombo M, Bianchi S. Impact of two toothpastes on repairing enamel erosion produced by a soft drink: an AFM in vitro study. J Dent. 2010;38(11):868-74. [Crossref] [PubMed]
61. Elgamily H, Safwat E, Soliman Z, Salama H, El-Sayed H, Anwar M. Antibacterial and remineralization efficacy of casein phosphopeptide, glycomacropeptide nanocomplex, and probiotics in experimental toothpastes: an in vitro comparative study. Eur J Dent. 2019;13(3):391-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
62. Tao S, He L, Xu HHK, Weir MD, Fan M, Yu Z, et al. Dentin remineralization via adhesive containing amorphous calcium phosphate nanoparticles in a biofilm-challenged environment. J Dent. 2019;89:103193. [Crossref] [PubMed]
63. Wang H, Xiao Z, Yang J, Lu D, Kishen A, Li Y, et al. Oriented and ordered biomimetic remineralization of the surface of demineralized dental enamel using HAP@ACP nanoparticles guided by glycine. Sci Rep. 2017;7:40701. [Crossref] [PubMed] [PMC]
64. Burwell A, Jennings D, Muscle D, Greenspan DC. NovaMin and dentin hypersensitivity--in vitro evidence of efficacy. J Clin Dent. 2010;21(3):66-71. [PubMed]
65. Sheng XY, Gong WY, Hu Q, Chen XF, Dong YM. Mineral formation on dentin induced by nano-bioactive glass. Chinese Chemical Letters. 2016;27(9):1509-14. [Crossref]
66. Dai LL, Mei ML, Chu CH, Lo ECM. Mechanisms of bioactive glass on caries management: a review. Materials (Basel). 2019;12(24):4183. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Han X, Erkan A, Xu Z, Chen Y, Boccaccini AR, Zheng K. Organic solvent-free synthesis of dendritic mesoporous bioactive glass nanoparticles with remineralization capability. Materials Letters. 2022;320:132366. [Crossref]
68. Ahmed O, Sibuyi NRS, Fadaka AO, Madiehe MA, Maboza E, Meyer M, et al. Plant extract-synthesized silver nanoparticles for application in dental therapy. Pharmaceutics. 2022;14(2):380. [Crossref] [PubMed] [PMC]
69. Scarpelli BB, Punhagui MF, Hoeppner MG, Almeida RSC, Juliani FA, Guiraldo RD, et al. In vitro evaluation of the remineralizing potential and antimicrobial activity of a cariostatic agent with silver nanoparticles. Braz Dent J. 2017;28(6):738-43. [Crossref] [PubMed]
70. Favaro JC, Detomini TR, Maia LP, Poli RC, Guiraldo RD, Lopes MB, et al. Anticaries agent based on silver nanoparticles and fluoride: characterization and biological and remineralizing effects-an in vitro study. Int J Dent. 2022;2022:9483589. [Crossref] [PubMed] [PMC]

(/)

Türkiye Klinikleri
Dergiler






## Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi Dergi Kimliği




| | |
|---|---|
| DERGİ ADI | Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi |
| KISALTILMIŞ ADI | J Lit Pharm Sci |
| ISSN | |
| ONLINE ISSN | 2630-5569 |
| YAYIN DİLİ | Türkçe, İngilizce |
| YAYIN PERİYODU | Yılda 3 sayı (Nisan,Ağustos,Aralık) |
| YAYIN TÜRÜ | Süreli elektronik yayın |
| YAYINA BAŞLAMA TARİHİ | 2012 |
| İNDEKSLENDİĞİ DİZİNLER | EBSCO-Central & Eastern European Academic Source (2021 itibariyle)<br>TÜBİTAK/ULAKBİM-TR Dizin<br>Türkiye Atıf Dizini<br>Türkiye Klinikleri Tıp Veri Tabanı<br>Index Copernicus (2018-2020) |

Dergi Kimliği (/journal/literatur-eczacilik-bilimleri-dergisi/2630-5569/identity/tr-index.html)
Dergi Hakkında (/journal/literatur-eczacilik-bilimleri-dergisi/2630-5569/about/tr-index.html)
Hakem İnceleme Süreci (/journal/literatur-eczacilik-bilimleri-dergisi/2630-5569/process/tr-index.html)
Son Sayı (/journal/literatur-eczacilik-bilimleri-dergisi/2630-5569/last-issue/tr-index.html)
Sayı Arşivi (/journal/literatur-eczacilik-bilimleri-dergisi/2630-5569/issue-list/tr-index.html)
Yayınlanacak

Makaleler (/journal/literatur-eczacilik-bilimleri-dergisi/2630-5569/inpress/tr-index.html)

Yayın Kurulu (/journal/literatur-eczacilik-bilimleri-dergisi/2630-5569/editorial-board/tr-index.html)

Yazım Kuralları (https://www.turkiyeklinikleri.com/upload/editorial_rules/tkliteratureczacilikbilimleri_information_for_authors_tr.pdf)

Yazar Formları (/upload/copyright_form/yazar_formlari.pdf)

Yayın Gönder (https://turkishclinics.com/Log/)

Abone Satış (http://www.abone.turkiyeklinikleri.com/)

(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)
Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ile lisanslanmıştır.

**.: Güncel**

**Doçentlik Başvuru Kriterlerine Göre Uluslararası Yayınevi Olduğumuza Dair Belge** (https://www.turkiyeklinikleri.com/akademik-belgeler/tr-index.html)

» Yenidoğan ve Süt Çocuğu Tiroid Bezi Hastalıkları 2023 - / çıktı (/journal/cocuk-endokrinolojisi-ozel-konular/970/issue/2023/4/2-0/tr-index.html)

» Çocukluk Çağı Atopik Dermatitlerinde Güncel Gelişmeler 2023 - / çıktı (/journal/cocuk-immunolojisi-ve-alerjik-hastaliklari-ozel-konular/976/issue/2023/4/2-0/tr-index.html)

» Saç Ekimi 2023 - / çıktı (/journal/kozmetik-dermatoloji-ozel-konular/97/issue/2023/16/3-0/tr-index.html)

**.: İşlem Listesi**



**Yasal uyarı:**Bu sitede yayınlanan resim, yazı ve diğer uygulamaların her hakkı Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. 'ye aittir. Kaynak gösterilmeden kullanılamaz. Bu site hekimleri sağlık alanında bilgilendirmeye yönelik hazırlanmıştır. Sitede yer alan bilgiler tanı ve tedavi amaçlı kullanıldığında sorumluluk tamamen kullanıcıya aittir. Siteye girmekle bu şartları okumuş, anlamış ve kabul etmiş sayılırsınız.

**ÜAK Doçentlik başvurularında yer alan "Ulusal Hakemli Dergi" tanımında yer alan ULAKBİM TR Dizin dergi listesidir.**

1. **Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi**

*ISSN / E-ISSN: 2146-944X / 2630-5569*

Editör: NURAY ARI Web Adresi: http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/literatur-eczacilik-bilimleri-dergisi/2630-5569/identity/tr-index.html

2023 2022 2021 2020

2 / 1