Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi
Journal of Literature Pharmacy Sciences
J Lit Pharm Sci. 2023;12(2):143-56

DERLEME REVIEW

DOI:10.5336/pharmsci.2022-94919

Biyouyumlu ve Biyobozunur Doğal Bir Polimer Olan Kitosan ve Kitosanın Diş Hekimliğinde Remineralizasyon Ajanı Olarak Kullanıldığı İlaç Taşıyıcı Sistemler: Geleneksel Derleme

Chitosan, a Natural Biocompatible and Biodegradable Polymer, and Drug Delivery Systems Where Chitosan is Used As a Remineralization Agent in Dentistry: Traditional Review

A. Alper ÖZTÜRK[a], Sedef ARSLAN[b]

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

ÖZET Kitosan, farmasötik alanda üzerinde en çok çalışılan biyomateryallerden biridir. Biyobozunurluk, düşük toksisite, iyi biyouyumluluk, vücutta birikme riskinin bulunmaması, mukoadezivlik, antioksidan, antibakteriyel, antifungal, yara iyileştirici, hemostatik, antiinflamatuar ve antikanser gibi özellikler, kitosanı biyomedikal alanda ve farmasötik formülasyonlarda kullanıma uygun hâle getirmektedir. Kitosanın diş hekimliğinin farklı alanlarında etkinliği kanıtlanmış tedavi amaçlı kullanımı bulunmakla beraber, kitosan ve türevlerinin, koruyucu diş hekimliğinde ve doku mühendisliğinde remineralizasyon sürecini teşvik etmede yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu konu hakkında çalışmalar in vitro ve in vivo olarak devam etmektedir. Remineralizasyon, hidroksiapatit formundaki mineral kazancının diş yapısına kazandırılması işlemidir. Remineralizasyon ajanları, erken lezyon çevresinde aşırı doymuş bir ortam yaratır; böylece mineral kaybını önler ve boş alanlara kalsiyum ve fosfat iyonlarının geçmesini sağlar. Dünya genelinde optimum diş bakımı sağlamak, ağız ve diş hastalıklarını tedavi etmek ülke ekonomilerinde oldukça büyük bir paya sahiptir. Ağız/diş hastalıklarının tedavisi, hem ağız hem genel sağlık hem de ülke ekonomileri için faydalıdır. Literatür incelendiğinde, geleneksel tedavi yaklaşımlarından uzaklaşıp yeni nanofarmasötikler gibi yeni ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde yoğunlaşılmıştır. Bu derleme kapsamında, öncelikle demineralizasyon, remineralizasyon mekanizmaları hakkında bilgi verilmiş olup, ardından kitosanın remineralizasyon mekanizması açıklanmıştır. Derlemenin son bölümünde ise kitosanın diş hekimliğinde remineralizasyon ajanı olarak kullanıldığı geleneksel ve modern ilaç taşıyıcı sistemlerden bahsedilmiştir. Bu derlemenin ilaç taşıyıcı sistemler, kitosan ve remineralizasyon hakkında araştırma & geliştirme çalışmalarında bulunan diş hekimleri ve eczacılara, aynı zamanda klinisyenlere görüş sunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kitosan; ilaç taşıyıcı sistemler; demineralizasyon; remineralizasyon; nanopartikül

ABSTRACT Chitosan is one of the most studied biomaterials in the pharmaceutical field. Biodegradability, low toxicity, good biocompatibility, no risk of accumulation in the body, mucoadhesiveness, antioxidant, antibacterial, antifungal, wound healing, hemostatic, anti-inflammatory and anticancer properties make chitosan suitable for use in the biomedical field and pharmaceutical formulations. Although chitosan has proven therapeutic use in different fields of dentistry, chitosan and its derivatives are widely used to promote the remineralization process in preventive dentistry and tissue engineering, and studies on this subject continue in vitro and in vivo. Remineralization is the process of giving the mineral gain in the form of hydroxyapatite to the tooth structure. Remineralizing agents create a supersaturated environment around the early lesion; thus preventing mineral loss and allowing calcium and phosphate ions to pass into empty spaces. Providing optimum dental care and treating oral and dental diseases around the world has a large share in the national economy. The treatment of oral/dental diseases is beneficial for both oral and general health and national economies. When the literature is examined, it has moved away from traditional treatment approaches and focused on new drug delivery systems such as new nanopharmaceuticals. Within the scope of this review, firstly, information about demineralization and remineralization mechanisms is given, and then the remineralization mechanism of chitosan is explained. In the last part of the review, traditional and modern drug delivery systems in which chitosan is used as a remineralization agent in dentistry are mentioned. It is thought that this review will provide opinions to dentists and pharmacists who are involved in research & development studies on drug delivery systems, chitosan and remineralization, as well as clinicians.

Keywords: Chitosan; drug delivery systems; demineralization; remineralization; nanoparticle

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

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 15 Dec 2022 ***Received in revised form:*** 30 Jan 2023 ***Accepted:*** 20 Feb 2023 ***Available online:*** 23 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/).

Yaygın olarak diş çürüğü; endodontik hastalıklar, periodontal hastalık ve ağız kanseri gibi ağız hastalıkları, ağız ve çene bölgelerindeki sert ve yumuşak dokuların patolojik değişikliklerini ifade eder ve dünya çapında çok yüksek morbiditeye sahiptir. Dünya çapında 3,5 milyar insanın ağız hastalıklarından muzdarip olduğu tahmin edilmektedir.[1] Ağız hastalıkları genellikle ağrıya, rahatsızlığa, hareketin sınırlandırılmasına ve hastaların beslenmesini, konuşmasını, estetiğini ve sosyal aktivitelerini etkileyen ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olan diğer semptomlara neden olur.[2] Ayrıca çalışmalar, ağız hastalıklarının özellikle geriatrik popülasyon için diabetes mellitus, ateroskleroz ve Alzheimer hastalığı gibi sistemik hastalık riskini artırdığını göstermiştir.[3] Hemen hemen tüm ülkelerde iyi düzeyde diş bakımı sağlamak ve diş hastalıklarını tedavi etmek, sağlık sistemlerinin sınırlı kaynakları üzerinde yıllık 442 milyar dolar civarında nispeten önemli bir baskı oluşturmaktadır. Bu sebeple ağız/diş hastalıklarının tedavisi, hem ağız hem genel sağlık hem de ülke ekonomisi için faydalıdır.[4] Son yıllarda yapılan çalışmalara bakıldığında, geleneksel tedavi yaklaşımlarından uzaklaşıp yeni polimerik malzemeler ve nanofarmasötikler, nanokozmetikler gibi yeni ilaç taşıyıcı sistemler üzerinde yoğunlaşılmıştır.[5]

Biyobozunurluk ve biyouyumluluk gibi özellikleri sayesinde kitosan [chitosan (CS)] ve CS bazlı biyomalzemeler, medikal alanda ve diş hekimliğinde dikkatleri üzerine çekmiştir.[6] Kitinin deasetilasyonu ya da başka bir deyişle asetat kısmının uzaklaştırılmasıyla üretilen en önemli türevlerinden biri CS'dir. CS; güvenli, biyouyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, düşük toksisite, bakteriyostatik, fungistatik, hemostatik, antikolesterolemik ve antikanserojenik özellikler gibi olumlu biyolojik özelliklerinden dolayı farmasötik ve tıbbi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.[7] CS, $((C_6H_{11}NO_4)_n(C_8H_{13}NO_4)_m)$, ilk olarak 1811 yılında Bradconnot tarafından tanımlanan kitinin (β-1,4-poli-N-asetil-D-glukozamin) kısmi veya tam deasetilasyonu ile elde edilen bir heteropolisakkarittir. CS, '2-amino-2-deoksi-β-d-glukopiranoz' ve '2-asetamido-2-deoksi-β-d-glukopiranoz'un farklı oran ve sayıda β-(1,4) bağı ile bağlanmasıyla oluşan düz zincirli bir kopolimerdir. Bu 2 molekülün sayısı ve zincirdeki dizilişi, CS'nin fizikokimyasal ve biyolojik özelliklerini belirlemektedir.[8] CS, polimer zincirinde bulunan birincil amino gruplarının yüzdesine bağlı olarak farklı moleküler ağırlık [molecular weight (M_w)] ve deasetilasyon derecesi ile elde edilir. CS'nin M_w değeri, ilaç salım özellikleri, parçacık boyutu ve şekli beklenen biyolojik aktivite gibi özellikleri etkilemektedir.[9] CS'nin polimer zincirindeki birincil amino grupları, yüzeyde pozitif bir yük sağlar. CS, benzersiz yapısı ve katyonik yüzeyi ile yeni farmasötik ürünlerin geliştirilmesinde iyi bir aday olarak kabul edilmektedir.[10] CS aynı zamanda, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanmış bir biyopolimerdir.[11]

CS'nin diş hekimliğinin farklı alanlarında etkinliği kanıtlanmış tedavi amaçlı kullanımı bulunmakla beraber; CS, geçmişten günümüze popüler olan ve diş hekimliğinde kullanımı umut vadeden bir biyopolimerdir. Bu paragrafta, diş hekimliğinde CS'nin kullanımına güncel literatürden bazı örnekler verilmiştir. CS kullanımı, kanal tedavisinde yaygın olarak incelenmektedir. CS içeren kök kanal irigasyonu, in vitro kök kanal adezivi olan MTA'nın yapışma ve kopma direncini artırabilmektedir.[12] Gözenekli stereoyapı gibi üstün özelliklere dayalı olarak, CS genellikle doku rejenerasyonu için bir doku mühendisliği iskelesi olarak kullanılır ve kök hücrelerin çoğalmasını, yapışmasını ve farklılaşmasını ve ayrıca onarımı teşvik etmede iyi aktivite göstermektedir.[13] CS yapı iskeleleri ile diş hekimliğinde başarılı sonuçlar alınmıştır.[14] Metronidazol, minosiklin ve doksisiklin gibi periodontal tedavide yaygın olarak kullanılan ilaçlar, CS bazlı ilaç salım sistemleri ile başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.[15] Kemoterapötik ajan yüklü CS nanopartiküllerinin (NP) ağız kanseri için etkinliği yüksek kemoterapötik ajanların verilmesinde alternatif bir yol olduğu bilinmektedir.[16] Diş hekimliğinde yara veya cerrahi insizyon iyileşmesi için uygun CS ve türevlerine dayalı pansumanlar veya jeller, son yıllarda üzerinde araştırma yapılan oldukça önemli bir alandır.[17] Antiinflamatuar ilaçlar veya hormonal ilaçlar gibi ilaçların yüklü olduğu CS bazlı sistemlerin oral mukozit tedavisinde etkinliklerinin geleneksel sistemlere göre daha iyi olduğu literatürde vurgulanmıştır.[18] CS'nin günümüzde diş

macunları ve ağız suları gibi ağız bakım ürünlerinin içeriğine girdiği bilinmektedir.[19] Sonuç olarak, CS'nin diş hekimliğinde kullanımı çok yaygındır ve CS'nin diş hekimliğinde kullanımına dair literatürde makaleler bulunmaktadır.[1,20,21] Literatürde, CS'nin diş hekimliğinde kullanımına yönelik oldukça fazla çalışma olmasına rağmen remineralizasyon ajanı olarak piyasada ürün bulunmamaktadır. Farklı diş hekimliği uygulamaları için kullanılan CS içerikli ürünlere Tablo 1'de yer verilmiştir.

CS ve türevleri, koruyucu diş hekimliğinde ve doku mühendisliğinde kemik remineralizasyon sürecini teşvik etmede yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu konu hakkında çalışmalar in vitro ve in vivo olarak devam etmektedir.[1,22] Bu derleme kapsamında, öncelikle demineralizasyon, remineralizasyon hakkında bilgi verilmiş olup, ardından CS'nin remineralizasyon mekanizması açığa çıkarılmıştır. Derlemenin son bölümünde ise CS'nin diş hekimliğinde remineralizasyon ajanı olarak kullanıldığı ilaç taşıyıcı sistemlerden (İTS'ler) bahsedilmiştir. Bu derlemenin İTS'ler hakkında akademik araştırmalarda bulunan diş hekimleri ve eczacılara, aynı zamanda klinisyenlere görüş sunacağı düşünülmektedir.

DEMİNERALİZASYON VE REMİNERALİZASYON

Diş minesi insan vücudundaki en sert dokudur. Olgun mine, ağırlıkça %96'ya kadar hidroksiapatit (HAP, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) içeren kristal bir yapıdır. Minenin geri kalanı ise yaklaşık %3 su ve protein ve lipidlerin oluşturduğu %1 organik maddeden meydana gelir. Mine kristallerinin ortalama boyutu yaklaşık 50 nm genişliğinde, 25 nm kalınlığında ve derinliğine göre değişebilmekle birlikte birkaç mikron uzunluğundadır. Dişlerin dış tabakasını oluşturan mine, yaklaşık 700 N'ye kadar ulaşabilen sıkıştırma kuvvetleri, aşınma, yıpranma ve en önemlisi plak ve diyetten kaynaklanan asidik ortama, fiziksel ve kimyasal dayanım göstermelidir.[23]

Diş oluşumu tamamlandıktan sonra minenin büyüme veya onarım yeteneği yoktur, yalnızca yüzey etkileşimi yoluyla mineral kazancı ve kaybı meydana gelebilir. Bununla birlikte, mine yaşam boyunca sayısız demineralizasyon-remineralizasyon döngüsüne maruz kalır. Diş çürüğünün, remineralizasyon-demineralizasyon dengesinin demineralizasyon yönüne kaymasıyla başladığı kabul edilmektedir.[24]

Demineralizasyon, mine yüzeyinde oluşan dental plak biyofilmlerinin ürettiği organik asitlerin

TABLO 1: Diş hekimliğinde kullanılan CS içerikli ürünler.

Ürün ismi	Firma	Açıklama
AXIOSTAT	Axioblo-Amerika	Kitosan içerikli kanama durdurucu
Bexident	ISDIN-Fransa	Kitosan ve klorheksidin içerikli gargara
CELOX	SAM Medical-Amerika	Kitosan içerikli kanama durdurucu
Chitodent	Helmuth Focken Biotechnik-Almanya	Kitosan içerikli diş macunu
ChitoDot	HemCon Medical Technologies-Amerika	Kitosan içerikli yara örtüsü
ChitoFlex	HemCon Medical Technologies	Kitosan içerikli kanama durdurucu
Chitosan Wound Dressing	Almedico-Hindistan	Kitosan içerikli yara örtüsü
Conybio Plus Chitosan Toothpaste	Conybio-Hindistan	Kitosan içerikli diş macunu
GoBeDo Immune Boosting	GoBeDo-Almanya	Kitosan ve çinko içerikli sakız
HemCon	HemCon Medical Technologies	Kitosan içerikli kanama durdurucu
KITO activator	Endovision-Kore	Kitosan içerikli hidrojel yara örtüsü
KITO activator pro	Endovision	Kitosan içerikli hidrojel yara örtüsü
New Chito Plus One Toothpaste	Sungwon Pharmaceutical-Kore	Kitosan içerikli diş macunu
Mouth Ulcer Gel	BgFresh-Bangladeş	Kitosan içerikli ağız yara iyileştirici
Mouth Spray Dressing	BgFresh	

CS: Kitosan.

neden olduğu patolojik bir süreçtir. Biyofilm tabakası içindeki karyojenik bakteriler, asit üretimi yaparak lokal pH'yi düşürür ve minenin HAP yapısından kalsiyum (Ca^{+2}) ve fosfat (PO_4^{-3}) iyonlarının kaybına neden olur.[25]

Remineralizasyon ise HAP formundaki mineral kazancının diş yapısına kazandırılması işlemidir. Remineralizasyon ajanları, erken lezyon çevresinde aşırı doymuş bir ortam yaratır; böylece mineral kaybını önler ve boş alanlara Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarının geçmesini sağlar.[26]

Remineralizasyon süreci, beyaz nokta lezyonlarının doğal tamir mekanizmasıdır ve bu süreç yeni kristal oluşumunu değil, mevcut kristal kalıntıları üstüne yeni bir yüzey oluşturmayı kapsar. Minenin iç katmanlarında ve dentin dokusunda remineralizasyon daha yavaş olmasına karşın remineralizasyon en çok minenin dış katmanında olur.[27]

Mineral kaybı gösteren dişlerde remineralizasyon sürecini teşvik edecek yeni malzemeler geliştirmek modern diş hekimliğinde çürükle mücadelede önemli bir gereklilik hâline gelmiştir. Remineralizasyon, mine yüzey tabakasının nanoporoziteleri yoluyla dışarıdan temin edilen çözünür, biyoyararlanabilen Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarının yüzey altı lezyonuna difüzyonu ve bu iyonların lezyon içindeki apatit kristal boşluklarına birikmesiyle oluşur.[28] Tükürük, remineralizasyon için önemli bir iyon kaynağı olmasına rağmen tek başına çürük diş yapısını remineralize etme potansiyeli nispeten düşüktür. Antikariyojenik florürler, piyasaya sürüldüklerinden bu yana XX. yüzyılda çürük prevalansında dünya çapında azalmaya katkıda bulunan güçlü remineralizasyon faktörleridir. Bununla birlikte, florür destekli remineralizasyon, esas olarak çürük lezyonların yüzeysel bölgesinde meydana gelir ve tükürük ve plakta bulunan Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarının biyoyararlanımı ile sınırlıdır.[29]

Bu nedenle son yıllarda kazein fosfopeptid-stabilize amorf kalsiyum fosfat [casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP)], nano-HAP, kalsiyum fosfosilikatlar ve fonksiyonel trikalsiyum fosfat [tricalcium phosphate (TCP)] gibi Ca^{+2} ve PO_4^{-3} içeren remineralizasyon teknolojilerinin geliştirilmesine yönelik çabalar olmuştur.[30,31]

CS'NİN REMİNERALİZASYON MEKANİZMASI

CS'nin remineralizasyon mekanizması hakkında bazı incelemeler yapılmıştır. Derlemenin bu başlığı altında bu mekanizmalardan bahsedilmiştir. CS'nin en önemli özelliklerinden biri, pozitif yüke sahip olmasıdır.[32,33] Asit ortamda, CS'nin amino grupları hidrojen iyonlarını yakalayarak pozitif bir yük oluşturur ve diş minesi, yumuşak doku, hücre zarı, kanser hücresi gibi negatif yüklü yüzeylere yüksek biyoadezyon sağlar.[32] CS ve türevleri, kemik dokusu mühendisliğinde remineralizasyon sürecini teşvik etmede yaygın olarak kullanılmaktadır.[34] CS, amorf kalsiyum fosfat oluşturmak için Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarını stabilize etme fonksiyonuna sahiptir ve Ca^{+2} bileşikleri, nükleasyon ve büyüme yoluyla CS'nin yüzeyinde birikebilmektedir.[35] CS'nin diş minesi ve dentinin remineralizasyonunda uygulanabilir olması diş hekimliği açısından oldukça önemlidir. CS'nin katyonik özelliğinden dolayı ortamdaki PO_4^{-3} iyonlarını çekebilmesi ve nükleasyonu indükleyerek ACP oluşumuna yol açabilmesi diş minesi için oldukça önemlidir.[36] Ağız içine uygulanan CS'nin bir diğer önemli özelliği ise Ca^{+2}'nin negatif yüklü demineralize lezyon yüzeyine daha iyi yapışmasına ve dokudaki demineralize gözenekleri doldurmasına yardımcı olmasıdır.[37] CS'nin kimyasal bir türevi olan karboksimetil-CS'nin [carboxymethyl-CS (CMC)] remineralizasyonda etkili olduğu bilinmektedir.[38] Dentin için remineralizasyon, ekstra fibröz remineralizasyon ve yönlendirilmiş doku remineralizasyonu olarak 2'ye ayrılabilmektedir. CMC, dentin matriks proteini 1'in yerini alarak ve Ca^{+2} ile HAP kristalleri arasında bir bağlayıcı görevi görerek yönlendirilmiş doku remineralizasyonuna katkı sağlayabilir. Ayrıca fosforile-CS [phosphorylated-CS (PCS)], kristal nükleasyonunu teşvik ederek, kısmen demineralize dentinin yüzeyinde Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarının birikmesini önemli ölçüde indükleyebilir.[39,40] PCS'nin remineralizasyonda etkili olduğu bilinmektedir. PCS'nin PO_4^{-3} gruplarının Ca^{+2} iyonları için şelatlama kabiliyeti nedeniyle immobilize PCS molekülleri Ca^{+2} iyonlarını bağlayarak nükleasyon bölgeleri oluşturabilmektedir.[39]

CS'NİN DİŞ HEKİMLİĞİNDE REMİNERALİZASYON AJANI OLARAK KULLANILDIĞI İTS'LER

GELENEKSEL İTS'LER

Oral, nazal, oftalmik, parenteral, dermal, transdermal, pulmoner ve diğer yollarla vücuda uygulanan krem, losyon, merhem, şampuan, çözelti, süspansiyon, jel, tablet, kapsül gibi modern sistemlere göre daha kolay yol ile hazırlanan İTS'ler geleneksel İTS'lerdir.[41] Derlemenin bu bölümünde, remineralizasyon amacıyla CS içeren jel, çözelti, diş macunu gibi geleneksel İTS'ler ile ilgili kullanıma sunulan çalışmalar sunulmuştur.

0,25 g CS'nin 25 mL asetik asit çözeltisi içinde çözüldüğü ve oluşan CS jelin pH değerinin 6,5'a NaOH ile ayarlandığı bir CS jel çalışmasında, hazırlanan jeller asitlenmiş diş kesitlerine bir şırınga yardımı ile uygulanmış ve 2 saat oda ısısında kurumaya bırakılmıştır. Çalışma sonucunda, diş üzerinde fark edilen olumlu ultrayapısal ve elemental değişiklikler, mine erozyonu durumunda CS kullanımını doğrulamıştır. Çalışmada tasarlanan jellerin basit bir şekilde klinik kullanıma aktarılabileceği, ancak mekanizmanın daha fazla çalışılması gerektiği belirtilmiştir.[42]

Yapılan bir çalışmada, florür jeli (2% NaF gel, Master Dent, ABD), Chitodent diş macunu (Chitodent toothpaste, Emsland-Almanya, florid ve CS içerikli) ve Remin-Pro diş macununun (Remin-Pro toothpaste, VOCO GmbH, Cuxhaven-Almanya, florid, HAP ve ksilitol içerikli) süt dişlerindeki başlangıç çürük lezyonlarının remineralizasyonu üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında, Remin-Pro diğer ajanlara göre mikrosertlikte en yüksek artışı göstermiş ve bu nedenle bu diş macununun primer çürük lezyonlarının remineralizasyonunda başarıyla kullanılabileceği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada, tek başına CS'nin in vitro mine remineralizasyonunun artırılmasını doğrudan etkilemediği, ancak CS'nin kendine has etki mekanizmaları (bakterilerin inhibisyonu ve asit üretiminin azaltılması) nedeniyle kitodent diş macununun klinik ortamda başlangıç çürük lezyonlarını iyileştirebileceği ve bunun doğrulanması için daha fazla klinik çalışma gerektiği vurgulanmıştır.[43]

CS hidrojel ve kalsiyum-florür-CPP-ACP içerikli Recaldent (Recaldent, Belçika) (GC MI paste plus calcium and fluoride) isimli bir diş macunun demineralize minenin remineralizasyonundaki etkilerinin araştırılıdığı bir çalışmada, CS hidrojelin demineralize minenin remineralizasyonunda Recaldent'e göre daha büyük bir yeteneğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır.[44]

CS jelin %2 a/h konsantrasyonda 80 mL 0,15 M asetik asit çözeltisinde hazırlandığı bir çalışmada, hazırlanan jelin içeriğine gliserol fosfat (GF) eklenerek pH değeri 7,2'ye yükseltilmiştir. Tüm bu karışıma hidroksi etil selülozdan (HES) oluşan solüsyon eklenmiştir. Hazırlanan jele florür ve kalsiyum/fosfat iyon kaynağı olarak CS/-GF/HES kombinasyonuna NaF (%2) ve nano-NACP (%20) eklenmiştir. Hazırlanan jele son olarak %10 oranında CPP eklenmiştir. İn vitro olarak yapılan bu çalışmada, hazırlanan jelin remineralizasyon ajanı olarak kullanılabileceği yorumuna varılmıştır.[45]

Bir başka çalışmada, statherinden türetilen sentetik bir peptid (Stn15pSpS) içeren CS bazlı ve karboksi metil selüloz bazlı 2 jel formülasyonu değerlendirilmiştir. İki farklı formülasyonun değerlendirilmesinin nedeni, CS'nin kendisinin HAP üzerine adsorbe olabilmesi ve albümin gibi proteinlerle etkileşime girerek dental erozyonu azaltabilmesidir. Bu nedenle karşılaştırma grubu olarak inert karboksimetil selüloz seçilmiştir. Sonuçlara göre CS jeller konsantrasyondan bağımsız olarak mine ve dentin eroziv aşınmasına karşı koruyucu etki göstermiştir, fakat karboksimetil selüloz jeller için sonuç sadece dentin için gözlenmiştir.[46]

CS-biyocam kompleksinin yapay beyaz nokta lezyonları üzerindeki yüzey altı remineralizasyon etkinliğinin değerlendirdiği in vitro bir çalışmada, CS-biyocam kompleksinin, "standart" remineralizasyon çözeltisi ve kontrol gruplarına kıyasla yüzey ve yüzey altı mikro sertliğinde daha fazla mineral geri kazanımı sağladığı bulunmuştur.[37]

CS mikrojellerinin iyonotropik jelleşme ile sentezlendiği bir çalışmada, CS (%0,175 a/h), %1 asetik asit içinde çözülmüş ve pH, 10 N KOH ile 4,76'ya ayarlanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre ilk kez hibrid CS/kalsiyum fosfat mikrojelleri geliştirilmiş ve bunların demineralize mine yüzeyinde kalsiyum fos-

fat çekirdeklenmesini ve büyümesini artırmada etkili ajanlar oldukları gösterilmiştir.[47]

CMC (2,5 g)'ın, çözünür bir CMC jeli oluşturmak üzere 40 mL suyla hazırlandığı çalışmada, meydana gelen jele K_2HPO_4 ve $CaCl_2$ eklenerek oluşturulan CMC/ACP jelinin dentin remineralizasyonunu indükleyebildiği sonucuna varılmıştır.[48]

CMC/ACP solüsyonunun dentin kollajeni üzerindeki remineralizasyon etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, remineralizasyon süreçleri energy-dispersive X-ray ile Ca^{+2} ve PO_4^{-3}seviyeleri ölçülerek incelenmiş ve remineralizasyonun CMC/ACP grubunda kontrol grubuna göre daha iyi olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre CMC/ACP'nin ekstrafibriler ve intrafibriler remineralizasyonu artırdığı sonucuna varılmıştır.[49]

Amelogenin türevli peptid içeren CS hidrojelin biyofilm ve başlangıç çürük lezyonlarına remineralizasyon etkisinin incelendiği bir çalışmada, amelogenin türevli peptid (CS-QP5 hidrojel) içeren CS hidrojelin *Streptococcus mutans* tarafından oluşturulan biyofilmi inhibe edebildiği ve başlangıç mine çürüklerinin remineralizasyonunu teşvik ettiği sonucuna varılmıştır.[50]

Ortodontik braket kullanan hastalar üzerine yapılan bir araştırmada, flor içermeyen ve CS içeren 2 farklı diş macununun mine demineralizasyonunu inhibe edici etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre 60 gün boyunca CS içeren diş macununu kullanan hastaların dişlerinde mine demineralizasyonunun, diğer diş macununu kullananlardan daha az olduğu bulunmuştur.[51]

Demineralize edici solüsyon yardımıyla sağlam süt dişlerinde yapay olarak başlangıç mine çürükleri oluşturulan bir çalışmada, NaF, CS ve CPP-ACP+sodyum monoflorofosfat içeren diş macunlarının remineralizasyon etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan tüm diş macunları süt dişinin minesini reminarelize edici etki göstermiş olup, NaF içeren diş macunu ile en yüksek değerler elde edilmiştir. CS, CPP-ACP+sodyum monoflorofosfat içeren diş macunları ise NaF içeren diş macunlarına yakın sonuçlar göstermiştir.[52]

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan CS solüsyonlarının (1,25 mg/mL, 2,50 mg/mL ve 5 mg/mL) insan dişlerine farklı sürelerde (30 sn, 60 sn, 90 sn) uygulandığı bir çalışmada, CS solüsyonlarının pH döngü testine tabi tutulan diş minesindeki mineral kaybı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Diş minesindeki demineralizasyon miktarları biyopolimerin konsantrasyonundan ve mineye uygulanma süresinden etkilenmiş olup, dişten en az mineral kaybı 2,5 mg/mL ile 5,0 mg/mL arasındaki konsantrasyonlarda ve 60 sn ile 90 sn arasındaki uygulama sürelerinde, aralarında istatistiksel bir fark olmaksızın elde edilmiştir.[32]

CS-amelogenin hidrojelinin viskozite ve aşırı doyma derecesinin sentetik kristallerin boyutu ve oryantasyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, uygun konsantrasyonlar optimal koşullar altında %2 (a/h) CS ve 200 µg/mL amelogenin olarak elde edilmiştir. CS-amelogenin hidrojeline optimum stabilite sağlayarak, mine benzeri organize apatit kristallerinin oluşumuna yardımcı olduğu gösterilmiştir.[53]

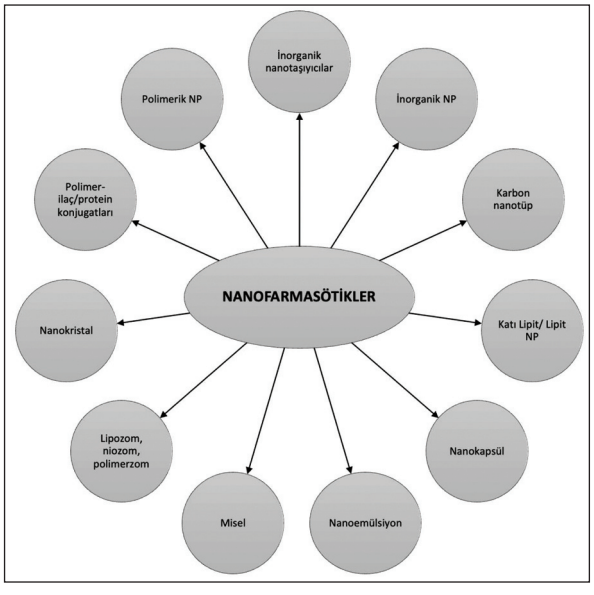
Metansülfonik asit (20 mL) içindeki CS (2,0 g) karışımına fosfor pentoksit ilave edilerek hazırlanan PCS'nin, kısmen demineralize dentin bölümleri üzerindeki remineralizasyon etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, PCS'nin dentin kollajenine kovalent bağlanmasıyla negatif yüklü bir yüzey oluşturduğu, böylelikle demineralize dentin yüzeyinde Ca-P minerallerinin birikmesine yol açarak yüzey remineralizasyonunu kolaylaştırdığı sonucuna varılmıştır.[54]

MODERN İTS'LER/NANOFARMASÖTİKLER

Tedavi, tanı ve proflakside kullanılacak bir ilaç molekülünün geliştirilmesi uzun süren, oldukça pahalı ve çoğu zaman başarısız olan bir prosestir. Klinikte kullanılan ilaçların biyoyararlanımının, hedeflenmesinin, etkinliğinin veya güvenliğinin çeşitli yöntemlerle artırılması, bu ilaçların klinikte kullanılmasının daha etkili bir yoludur. Kişiselleştirilmiş ilaç tedavisi, NP bazlı ilaç dağıtım sistemleri, ilaç konjugatları, terapötik ilaç izleme, uyarıcıya duyarlı hedefe yönelik terapi gibi birçok strateji araştırmacılar tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve incelenmeye devam etmektedir. İlaç yüklü NP yaklaşımları ile antioksidan, antiinflamatuar, analjezi, kanser, antimikrobiyal tedavilerde, radyofarmasi ve kozmetik/

dermakozmetik uygulamalarda başarılar ve tedavide yüksek etkinlik elde edilmiştir.[5,55-57] Nanofarmasötik terimi modern/gelişmiş İTS'lerin yaratılmasıyla özel bir terim olarak literatüre girmiştir ve nanoteknolojinin özel uygulamalarından biridir.[58] Nanofarmasötik İTS'lere örnekler Şekil 1'de sunulmuştur. Nanofarmasötiklerin en önemli avantajları ve sağladığı yararlar özet olarak aşağıda sırlanmıştır.[59,60]

- Artan yüzey alanı,
- Artan çözünürlük,
- Artan çözünme hızı,
- Artan oral biyoyararlanım ve terapötik etki,
- Kan dolaşımındaki kalış süresi değiştirilerek kontrollü, uzatılmış ve modifiye salıma izin vermesi,
- Daha hızlı terapötik etki başlangıcı ve biyodağılım profillerini değiştirebilmesi,
- Daha az uygulanan doz ve daha az yan/toksik etki,
- Azalan tokluk/açlık değişkenliği,
- Hastadan hastaya azalan değişkenlik ve hasta uyuncunun artması,
- İstenilen hastalık alanına ya da hücre, doku ve organa hedeflendirme potansiyeli,
- Birden fazla ilaç aktif maddesi ya da ajan yüklenebilmesi,
- İlaç etkin maddesinin pH, sıcaklık gibi uyaranlara karşı stabilitesini koruması,
- İlaç etkin maddesinin kan dolaşımındaki stabilitesini artırması.



ŞEKİL 1: Nanofarmasötik ilaç taşıyıcı sistem örnekleri.
NP: Nanopartikül.

Nanofarmasötikler ile ilgili araştırma geliştirme çalışmaları devam ederken, şu anda piyasada birçok nanofarmasötik form onaylı hâlde bulunmaktadır. FDA tarafından onaylanmış bazı nanofarmasötiklere örnekler Tablo 2'de verilmiştir.

DİŞ HEKİMLİĞİNDE NANOTEKNOLOJİ VE NANOFARMASÖTİKLER

Ağız sağlığının bakımı ve sürdürülmesi diş hekimliğinde büyük bir zorluktur. Çeşitli diş hastalıklarını tedavi etmek için farklı malzemeler kullanılmıştır, ancak tedavi başarısı kullanılan biyomalzemelerin

TABLO 2: FDA tarafından onaylı nanofarmasötik örnekleri.

Abraxane (Celgene-Amerika)	Feridex/Endorem (AMAG pharmaceuticals-Amerika)	Onivyde (Ipsen Biopharmaceuticals-İngiltere)
Adagen (Leadiant Biosciences-Amerika)	Ferinject (Vifor Pharma-İsviçre)/Injectafer (Daiichi-Sankyo)	Onpattro/Patisiran (Alnylam Pharmaceuticals-Amerika)
AmBisome (Gilead Sciences-Amerika)	Genexol PM/Cynvilo (Samyang Biopharm-Amerika)	Rapamune (Pfizer)
Apealea/Paclical (Oasmia Pharmaceuticals-İsviçre)	INFeD (Allergan Pharma-Amerika)	Tricor (AbbVie-Amerika)
Cesamet (Bausch Health-Kanada)	Macugen (Pfizer-Amerika)	Venofer (Vifor Pharma)
Cimzia (UCB-Belçika)	Marqibo (Acrotech Biopharma-Amerika)	Visudyne (Bausch and Lomb-Kanada)
Cinvanti (Heron therapeutics-Amerika)	Movantik/Moventig (Astrazeneca)	VivaGel BV (Starpharma-Polonya)
Cleviprex (Chiesi Farmaceutici-İtalya)	NanoTherm (MagForce-Almanya)	Vyxeos (Jazz Pharmaceutics-İrlanda)
Diprivan (Astrazeneca-İngiltere)	Neulasta (Amgen-Amerika)	
Doxil/Caely (Janssen-Belçika)	Oncaspar (Servier Pharmaceuticals-Fransa)	

FDA: Gıda ve İlaç Dairesi.

özellikleri ile sınırlıdır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için ilaç yüklü ya da ilaç yüklü olmayan NP'ler endodonti, periodontoloji, doku mühendisliği, ağız cerrahisi ve görüntüleme gibi diş uygulamalarında kullanılabilmektedir. NP'lerin yüzeyleri de dâhil olmak üzere benzersiz özellikleri; hacim oranı, antibakteriyel etki, fiziksel, mekanik ve biyolojik özellikler ve benzersiz parçacık boyutu, onları diş uygulamaları için etkili araçlar hâline getirmiştir.[61]

Nanoteknolojideki ilerlemeler, diş hekimliği alanında dikkate değer değişiklikler getirmiştir. Ek olarak bu ilerlemelere biyoteknoloji ve diş nanorobotiği eklendiğinde çağdaş diş hekimliği uygulamalarına ivme katmıştır. Estetik yaklaşımlarıyla nanoteknoloji araçları son zamanlarda hem uygulayıcılar hem de hastalar için tercih edilen bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Nanofarmasötik ve nanoaletlerin diş hastalıklarının teşhisi, tedavisi ve önlenmesinde yeni gelişmelere yol açtığı bilinmektedir. Nanofarmasötik ve nanoaletlerin geliştirilmesi; nanomalzemelerin, doku mühendisliğinin, nanokompozitlerin ve nanorobotların kullanımı nedeniyle neredeyse kesintisiz ağız sağlığına yol açan mükemmel terapötik yaklaşıma izin vermektedir.[62] Diş hekimliğinde, nanomalzemelere dayalı ilaç yüklü nanofarmasötikler, diş problemlerini iyileştirmek ve mükemmele yakın bir ağız hijyeninin elde edilmesini kolaylaştırmak için son birkaç yılda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın gelecekte, farmasötik teknoloji ve diş hekimliğindeki gelişmeler ile nano-diş hekimliği (nanodentistry) terimi ile karşılaşacağımız oldukça açıktır.[63] Diş hekimliğinde kullanılan nanofarmasötik ve nanoteknoloji yaklaşım örnekleri Şekil 2'de sunulmuştur.[64]



ŞEKİL 2: Diş hekimliğinde kullanılan nanofarmasötikler ve nanoteknoloji yaklaşımları.
NP: Nanopartikül.

CS İÇEREN NANOFARMASÖTİK YAKLAŞIMLARI İLE REMİNERALİZASYONDA GELİŞMLER

Diş hekimliğinde CS'nin ve nanoteknolojinin kullanımı gün geçtikçe artmakta ve yapılan çalışmalar literatüre girmektedir. CS ve CS içeren NP yaklaşımları ile remineralizasyonun sağlanması bilinmekle beraber, nanofarmasötik yaklaşımlar geleneksel İTS'lere göre literatürde daha az yer almakta olup, literatür sayısı oldukça sınırlıdır. Derlemenin bu bölümünde, CS içeren modern İTS'ler ve NP'ler ile ilgili remineralizasyon amacı için kullanıma sunulan çalışmalar sunulmuştur.

CMC/ACP nanokomplekslerinin hazırlandığı bir çalışmada, diş minesi yüzeyinde karyojenik bakteri kolonizasyonunu, yapışmasını ve biyofilm oluşumunu engellediği belirlenmiştir. Remineralizasyonu teşvik etme ve biyofilm oluşumunu engelleme özelliği göz önüne alındığında, CMC/ACP nanokomplekslerinin klinik diş hekimliğinde başlangıç diş çürüklerinin ve beyaz nokta lezyonlarının önlenmesi ve tedavisi için potansiyel uygulamalara sahip olabileceği sonucuna varılmıştır.[25]

Gümüş (Ag) katkılı biyoaktif cam mikro boyutlu parçacıkların hazırlandığı bir çalışmada, üretilen parçacıklar 1:1 oranından olacak şekilde CS jele eklenmiştir. Hazırlanan ilaç formülasyonun antiinflamatuar, bakterisidal ve remineralize edici özellikleri doğrultusunda, inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu baskılayabildiği, proliferasyonu ve farklılaşmayı teşvik ettiği kanıtlanmıştır. Gelecekteki klinik uygulamalarına rehberlik etmek için enjekte edilebilir Ag-biyoaktif cam/CS formülasyonun in vivo biyolojik özelliklerinin ayrıntılı araştırmalarına ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlanmıştır.[65]

Bir çalışmada, CS-NP'ler iyonik jelasyon yöntemiyle başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve çürük önleme için oral bir formülasyon olarak kullanıma sunulmuştur. CS-NP süspansiyonu, in vitro karyojenik bir mücadeleden sonra mine yapısını güçlendirerek ve demineralizasyonunu en aza indirerek diş yüzeyi üzerinde koruyucu bir etki göstermiştir.[66]

Biyoadezivlik, biyouyumluluk, biyobozunurluk, düşük toksisiteleri nedeniyle CS, pektin ve aljinatın polimer olarak seçildiği bir çalışmada, NaF yüklü polimerik NP'ler iyonik jelasyon yöntemi ile hazırlanmış ve ilaç taşıtıcı/salım sistemi olarak değerlendirilmiştir. İn vitro salım sonucunda CS-NP'lerden florürün düşük konsantrasyonlu, ancak sürekli olarak salınımı gözlenmiştir. Bu özelliklerin, çürük geliştirme riski yüksek olan hastaları hedefleyen diş formülasyonları için oldukça avantajlı olduğu vurgulanmıştır. Umut verici sonuçlara rağmen diş çürüğünün önlenmesindeki olasılıklarını incelemek için mine adezyonu ve ağız içi etkiler hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu şeklinde yorumlanmıştır.[67]

Yapılan başka bir çalışmada, CS-NP ve misvak (*Salvadora persica* ekstresi) içeren verniklerin, yalnızca F^- salan NaF verniğe kıyasla F^-, Ca^{+2}, PO_4^{-3} iyonlarının salınmasını artırdığı ve mine lezyonlarını remineralize etmede en etkili vernik olduğu bildirilmiştir.[68]

Remineralizasyon ajanı olarak CMC-ACP nanokompleksinin hazırlandığı bir çalışmada, nanokompleks dişler üzerine uygulanmadan önce 1:10 oranında %1 (a/a) NaClO ile karıştırılmıştır. Uygulama sonrası NaClO'nun bozunmasından ve kimerik peptidlerin yönlendirilmesinden sonra ACP nanoparçacıkların kristallere dönüşmeden önce yönlendirilmiş diziler hâlinde düzenlendiği ve mine benzeri kristaller demineralize yüzeye sıkıca bağlandığı bildirilmiş ve oluşan mine benzeri kristallerin iyi organize olmuş ve güçlü mekanik özelliklere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.[69]

Gelecekte remineralize edici solüsyon, koruyucu ve restoratif diş malzemesi, rejeneratif endodontik kapatıcı ve kemik yapı iskelelerinde kullanılmak üzere antibakteriyel, mineralleştirici ve osteojenik Zn ve Nb işaretli Na_2O-CaO-P_2O_5-SiO_2 CS- hibridize biyocam-seramik NP'ler sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Hazırlanan NP, CS'nin amin hidrokarbon zincirleri ile silikanın negatif yüklü silanol grupları arasındaki etkili elektrostatik çekim sağlayarak, dekalsifiye olmuş dentin kollajen fibrilleri arasında bağlantı oluşturmuştur. Bu sebeple hazırlanan NP sistemin minimal invaziv onarıcı diş hekimliği uygulamaları için potansiyeli olabileceği vurgulanmıştır.[70]

Hem CS-NP'lerin hem de $CaCO_3$'ün, mine remineralizasyonu ve kanser terapileri dâhil olmak

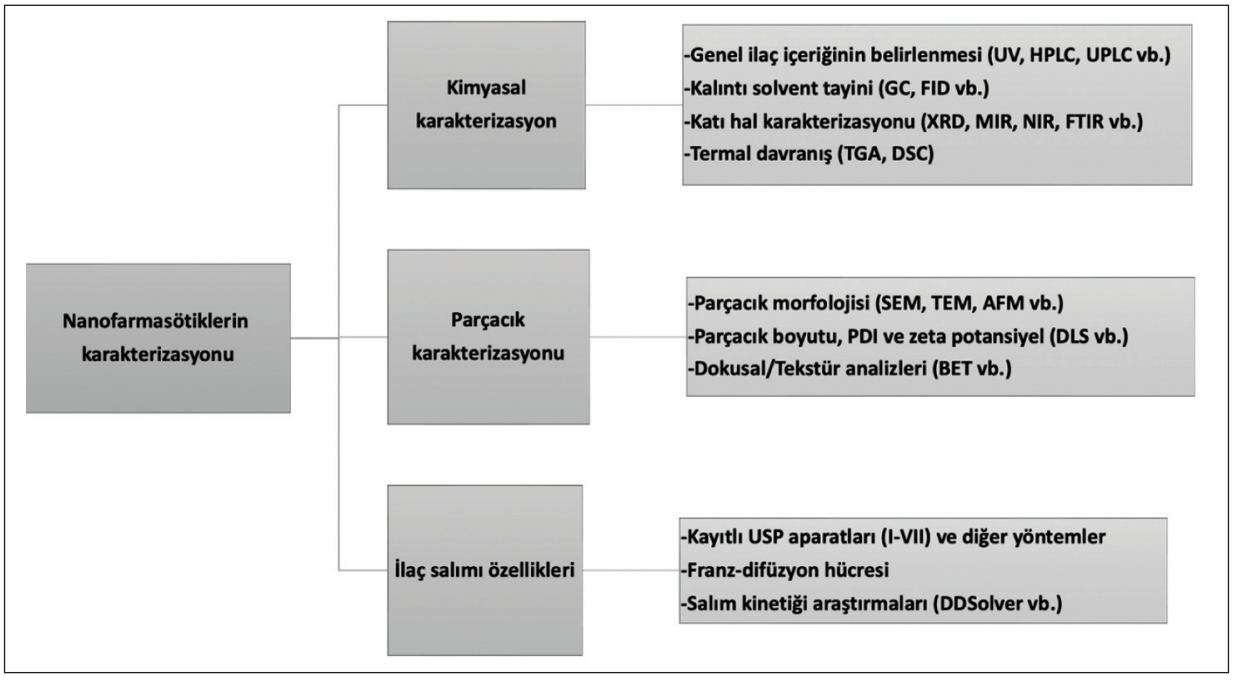
üzere biyomedikal uygulamalarda önemli potansiyelleri kurgusu üzerine kurulan bir çalışmada, CS-NP'ler ters miniemülsiyon yöntemiyle üretilmiştir. Ardından $CaCO_3$, CS-NP içerisinde kristallendirilmiştir. Hazırlanan bu malzemenin farklı biyomedikal uygulamalarda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.[71]

NANOFARMASÖTİKLERİN KARAKTERİZASYONU

Sürekli veya kontrollü ilaç salımı için nanoyapılı matrislere dayalı nanofarmasötikler, tasarım, hazırlama, bileşim ve performans açısından gelişmiş ve karmaşık ürünlerden oluşur. Nanofarmasötiklerden beklenen üstün özellikler, onların ileri seviyede karakterizasyonu ile belirlenebilmektedir. Nanofarmasötiklerin özelliklerinin genel olarak incelenmesinin zor olduğu bilinmektedir. Bu farmasötiklerin karmaşıklığı, karakterizasyonların basit analizlerle ele alınamayacağı, ancak çoklu tamamlayıcı testlere ihtiyaç duyulabileceği gerçeğinden dolayı yeni analitik zorluklar getirmektedir. Spektroskopik ve kromatografik yöntemlerle çözeltideki analit özelliklerinin daha geleneksel ölçümlerinin yanı sıra nanotaşıyıcı yapılar içindeki bileşiklerin davranışını araştırmak için tipik olarak katı numuneler üzerinde analizler gerekir. İlaç-matriks etkileşimleri ve bileşenlerin uzamsal dağılımının haritaları, katı numuneler üzerinde çalışan X-ışını spektroskopisi ve termal tekniklerle belirlenebilir. Ayrıca mikroskobik analizler ile parçacıkların morfolojisi ve boyutu hakkında bilgi ve elementlerin veya bileşiklerin 2 boyutlu ve 3 boyutlu resimleri hakkında bilgi sağlayabilir. Bu tip İTS'lerin karakterizasyonundaki bir başka aşama ise farklı fizyolojik koşullar altında çözünme testleridir. Bu durumda salım kinetik eğrileri oluşturmak için konsantrasyon profilleri spektroskopi ve sıvı kromatografisi ile elde edilmektedir.[72] Nanofarmasötiklerin karakterizasyonunda kullanılan yöntem ve parametreler Şekil 3'te sunulmuştur.

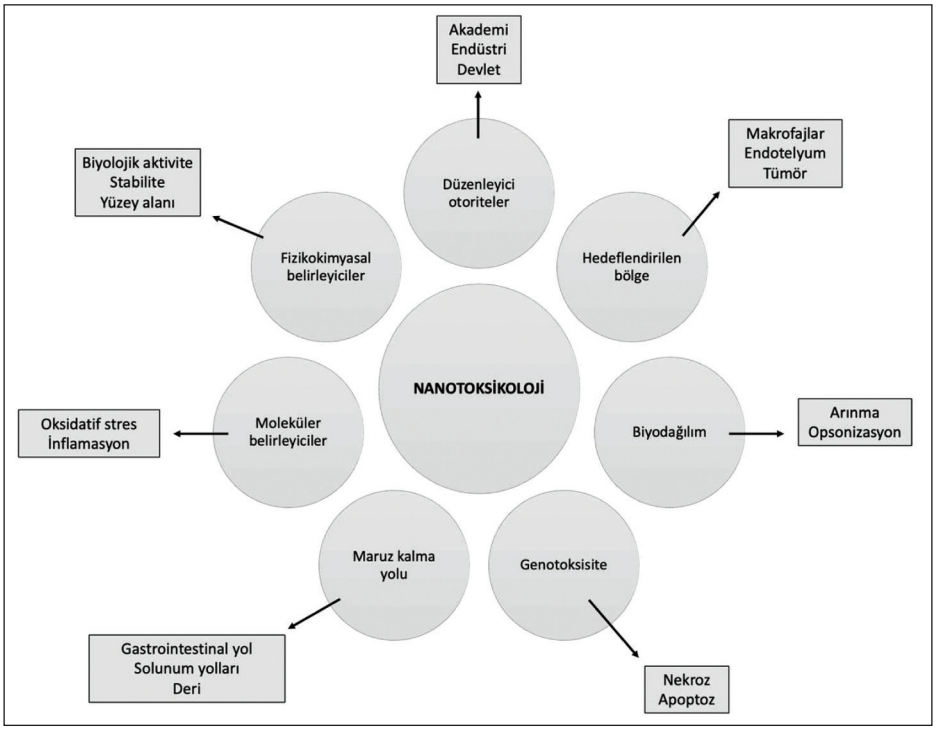
NANOFARMASÖTİKLERİN TOKSİK ETKİLERİ

Bu derleme kapsamında değerlendirilen ve son yıllarda üzerinde çok çalışılan nanofarmasötiklerin bir-



ŞEKİL 3: Nanofarmasötiklerin karakterizasyonunda kullanılan yöntemler.

UV: Ultraviyole görünür ışık spektrofotometresi; HPLC: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi; UPLC: Ultra performans sıvı kromatografisi; GC: Gaz kromatografisi; FID: Alev iyonlaşma dedektörü; XRD: X-ışını difraksiyon; MIR: Orta kızılötesi spektroskopisi; NIR: Yakın kızılötesi spektroskopisi; FTIR: Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi; TGA: Termogravimetrik analiz; DSC: Diferansiyel taramalı kalorimetri; SEM: Taramalı elektron mikroskopu; TEM: Transmisyon elektron mikroskobu; AFM: Atomik güç mikroskopisi; PDI: Polidispersite indeksi; DLS: Dinamik ışık saçılımı; BET: Brunauer, Emmett ve Teller metodu.



ŞEKİL 4: Nanotoksikoloji bilimi.

çok avantajı olduğu bilinmektedir. Bunun yanında, birçok avantaja sahip olmasına rağmen nano-ilaç komplekslerinin boyutları ve bileşenlerinin çok küçük olması nedeniyle insan ve hayvanlarda bu yapıların toksik etkilerinin olup olmadığı oldukça tartışmalı bir konu hâline gelmiştir. Bu sebeple nanofarmasötiklerin güvenliklerinin tespitine yönelik toksikolojik çalışmalar önem arz edip olup, bu çalışmalar hız kazanmıştır. Yapılan araştırmalarda, nanofarmasötiklerin hücreler üzerinde nekroz, apoptoz, mitotik yıkım, otofaji gibi istenmeyen etkilere yol açtıkları bildirilmiştir. Bu tür sonuçların elde edildiği toksikolojik araştırmalar daha çok in vitro aşamadadır ve in vivo araştırmaların yetersizliğinden dolayı nanofarmasötiklerin canlı vücudu üzerindeki toksik etkilerinin incelendiği çalışmalar hızla devam etmektedir.[73]

Nanofarmasötikler üzerinde yapılan toksisite testlerine örnek olarak, genel toksisite testleri, hematolojik toksisite testleri, immünojenisite testleri, hepatotoksisite testleri, nefrotoksisite testleri, farmakokinetik ve dağılım analizleri ve doku inflamasyon testleri verilebilir.[74] Nanofarmasötiklerin, nano görüntüleme ajanlarının ve nanomalzemelerin toksikolojisinin, tüm yaşam döngüsü boyunca dikkate alınması gerektiği bildirilmiştir. Bu yaşam döngüsü; üretim/imalat aşamaları, preklinik ve klinik geliştirme, tüketici-personel güvenliği ve atık yönetimi proseslerini içermelidir.[75] Başlıca in vitro ve in vivo nanofarmasötik toksisitesi ve nanotoksikolojinin bir özeti Şekil 4'te sunulmuştur. Şekil 4'ten anlaşılacağı üzere, nanofarmasötiklerin toksisitesi vücutta çeşitli mekanizmalar yoluyla ortaya çıkabilir ve nanofarmasötiklerde olduğu gibi nanotoksikolojide de birçok bilim dalı ve olay iç içedir. Yapılan araştırmaların göstergesi olarak, gelecekte nanofarmasötiklerin toksikolojik profillerinin aydınlanacağı ve yeni regülasyonların ortaya çıkacağı oldukça açıktır.

SONUÇ

Koruyucu diş hekimliği önemli olup, kişileri bir ağız ve çene hastalıklarına yakalanmadan önce ya da yakalandı ise erken zamanda teşhisinin yapılıp tedavi altına almayı öngören bir diş hekimliği dalıdır. Modern diş hekimliği uygulamalarında, çürüklerin oluşmasını bekleyerek tedavi etmek son derece başarısız

bir uygulama olarak kabul görmektedir. Sağlam bir dişi herhangi bir zarar görmeden koruma altına almak koruyucu diş hekimliğinin ana görevidir. Mineral kaybı gösteren dişlerde remineralizasyon sürecini teşvik edecek yeni malzemeler geliştirmek, modern diş hekimliğinde çürükle mücadelede önemli bir gereklilik hâline gelmiştir. Birçok remineralizasyon ajanı piyasaya çıkmasına rağmen bu konuda çalışmalar devam etmekte olup, dikkatleri üzerine çeken bir biyopolimer olan CS ise remineralizasyonu teşvik için kullanılmaktadır. CS'nin remineralizasyon mekanizması hakkında bazı incelemeler yapılmış ve etkili olduğu bulunmuştur. Literatür incelendiğinde, remineralizasyon ajanı olarak CS'nin kullanıldığı İTS'ler geleneksel ve modern sistemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Remineralizasyon amacıyla CS içeren jel, çözelti, diş macunu gibi geleneksel İTS'ler ile ilgili çalışmalar oldukça fazladır. Bunula bilirlikte, ilerleyen bilim ve teknoloji altında remineralizasyon ajanı olarak CS'nin kullanıldığı nanofarmasötik sistemler hakkında çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İyi tasarlanmış nano boyutlu nanofarmasötik sistemlerin hastalara çeşitli endikasyonlarda önemli terapötik faydalar sağlayabileceğine dair yeterli klinik kanıt vardır. Son yıllardaki nanofarmasötik araştırma ve geliştirmedeki önemli adımlara rağmen pazarlanan nanotaşıyıcılar, piyasada bulunan farmasötik ürünlerin çok sınırlı bir kısmını temsil etmektedir. Sonuç olarak bu derleme kapsamında sunulan demineralizasyon-remineralizasyon mekanizmaları, CS'nin remineralizasyon mekanizması, CS'nin diş hekimliğinde remineralizasyon ajanı olarak kullanıldığı geleneksel ve modern İTS'ler, bu alanda CS'nin oldukça popüler olduğunu, aynı zamanda ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Bu derlemenin eczacılık ve diş hekimliği öğrencilerine bir kaynak; İTS'ler, CS ve remineralizasyon hakkında araştırma & geliştirme çalışmalarında bulunan eczacı/farmasötik teknolog ve diş hekimlerine, aynı zamanda klinisyenlere görüş sunacağı düşünülmektedir.

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. Gao H, Wu N, Wang N, Li J, Sun J, Peng Q. Chitosan-based therapeutic systems and their potentials in treatment of oral diseases. Int J Biol Macromol. 2022;222(Pt B):3178-94. [Crossref] [PubMed]
2. Spanemberg JC, Cardoso JA, Slob EMGB, López-López J. Quality of life related to oral health and its impact in adults. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2019;120(3):234-9. [Crossref] [PubMed]
3. Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. Periodontol 2000. 2016;72(1):153-75. [Crossref] [PubMed]
4. Kazemi-Karyani A, Yahyavi Dizaj J, Khoramrooz M, Soltani S, Soofi M, Irandoust K, et al. Socio-economic inequality in reported dental self-care behaviour among Iranian households: a national pooled study. Int J Dent Hyg. 2022;20(4):689-99. [Crossref] [PubMed]
5. Koşar Ş, Ekinci M, Öztürk AA. Cilt tipleri ve ihtiyaçlara göre dermakozmetik ürün önerilmesinde eczacının rolü ve nanokozmetikler: geleneksel derleme [The role of pharmacist in consulting dermacosmetic products according to skin types and needs and nanocosmetics: traditional review]. J Lit Pharm Sci. 2022;11(2):119-35. [Crossref]
6. Sharifianjazi F, Khaksar S, Esmaeilkhanian A, Bazli L, Eskandarinezhad S, Salahshour P, et al. Advancements in fabrication and application of chitosan composites in implants and dentistry: a review. Biomolecules. 2022;12(2):155. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Öztürk AA, Kıyan HT. Treatment of oxidative stress-induced pain and inflammation with dexketoprofen trometamol loaded different molecular weight chitosan nanoparticles: Formulation, characterization and anti-inflammatory activity by using in vivo HET-CAM assay. Microvasc Res. 2020;128:103961. [Crossref] [PubMed]
8. Prashanth KH, Tharanathan R. Chitin/chitosan: modifications and their unlimited application potential-an overview. Trends Food Sci Technol. 2007;18(3):117-31. [Crossref]
9. Yang HC, Hon MH. The effect of the molecular weight of chitosan nanoparticles and its application on drug delivery. Microchem J. 2009;92(1):87-91. [Crossref]
10. Saikia C, Gogoi P, Maji T. Chitosan: a promising biopolymer in drug delivery applications. J Mol Genet Med S. 2015;4(006):899-910. [Crossref]

11. Fakhri E, Eslami H, Maroufi P, Pakdel F, Taghizadeh S, Ganbarov K, et al. Chitosan biomaterials application in dentistry. Int J Biol Macromol. 2020;162:956-74. [Crossref] [PubMed]
12. Ozlek E, Rath PP, Kishen A, Neelakantan P. A chitosan-based irrigant improves the dislocation resistance of a mineral trioxide aggregate-resin hybrid root canal sealer. Clin Oral Investig. 2020;24(1):151-6. [Crossref] [PubMed]
13. Islam MM, Shahruzzaman M, Biswas S, Sakib MN, Rashid TU. Chitosan based bioactive materials in tissue engineering applications-a review. Bioact Mater. 2020;5(1):164-83. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. de Melo CCDSB, Cassiano FB, Bronze-Uhle ÉS, Stuani VT, Bordini EAF, Gallinari MO, et al. Mineral-induced bubbling effect and biomineralization as strategies to create highly porous and bioactive scaffolds for dentin tissue engineering. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2022;110(8):1757-70. [Crossref] [PubMed]
15. Ngwabebhoh FA, Zandraa O, Patwa R, Saha N, Capáková Z, Saha P. Self-crosslinked chitosan/dialdehyde xanthan gum blended hypromellose hydrogel for the controlled delivery of ampicillin, minocycline and rifampicin. Int J Biol Macromol. 2021;167:1468-78. [Crossref] [PubMed]
16. Goldberg M, Manzi A, Birdi A, Laporte B, Conway P, Cantin S, et al. A nano-engineered topical transmucosal cisplatin delivery system induces anti-tumor response in animal models and patients with oral cancer. Nat Commun. 2022;13(1):4829. Erratum in: Nat Commun. 2022;13(1):7865. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Moeini A, Pedram P, Makvandi P, Malinconico M, Gomez d'Ayala G. Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: a review. Carbohydr Polym. 2020;233:115839. [Crossref] [PubMed]
18. Campos JC, Ferreira DC, Lima S, Reis S, Costa PJ. Swellable polymeric particles for the local delivery of budesonide in oral mucositis. Int J Pharm. 2019;566:126-40. [Crossref] [PubMed]
19. Erpaçal B, Adıgüzel Ö, Cangül S, Acartürk M. A general overview of chitosan and its use in dentistry. International Biological and Biomedical Journal. 2019;5(1):1-11. [Link]
20. Hallmann L, Gerngroß MD. Chitosan and its application in dental implantology. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022;123(6):e701-7. [Crossref] [PubMed]
21. Sreenivasalu PKP, Dora CP, Swami R, Jasthi VC, Shiroorkar PN, Nagaraja S, et al. Nanomaterials in dentistry: current applications and future scope. Nanomaterials (Basel). 2022;12(10):1676. [Crossref] [PubMed] [PMC]
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. Li X, Wang J, Joiner A, Chang J. The remineralisation of enamel: a review of the literature. J Dent. 2014;42 Suppl 1:S12-20. [Crossref] [PubMed]
24. Öztürk AA, Arslan S. Dental Tedaviler ve Koruyucu Diş Hekimliğinde Önemli Bir Yere Sahip Remineralizasyon Ajanları ve Nanofarmasötik Yaklaşımlar: Geleneksel Derleme. J lit Pharm Sci. 2023;12(1):92-100. [Crossref]
25. He J, Bao Y, Li J, Qiu Z, Liu Y, Zhang X. Nanocomplexes of carboxymethyl chitosan/amorphous calcium phosphate reduce oral bacteria adherence and biofilm formation on human enamel surface. J Dent. 2019;80:15-22. [Crossref] [PubMed]
26. Balakrishnan A, Jonathan R, Benin P, Kuumar A. Evaluation to determine the caries remineralization potential of three dentifrices: an in vitro study. J Conserv Dent. 2013;16(4):375-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Featherstone JD. The continuum of dental caries--evidence for a dynamic disease process. J Dent Res. 2004;83 Spec No C:C39-42. [Crossref] [PubMed]
28. Fernando JR, Walker GD, Park TK, Shen P, Yuan Y, Reynolds C, et al. Comparison of calcium-based technologies to remineralise enamel subsurface lesions using microradiography and microhardness. Sci Rep. 2022;12(1):9888. [Crossref] [PubMed] [PMC]
29. Featherstone JD. Remineralization, the natural caries repair process--the need for new approaches. Adv Dent Res. 2009;21(1):4-7. [Crossref] [PubMed]
30. Philip N. State of the art enamel remineralization systems: the next frontier in caries management. Caries Res. 2019;53(3):284-95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. J Dent Res. 2010;89(11):1187-97. [Crossref] [PubMed]
32. Arnaud TM, de Barros Neto B, Diniz FB. Chitosan effect on dental enamel demineralization: an in vitro evaluation. J Dent. 2010;38(11):848-52. [Crossref] [PubMed]
33. Ekinci M, Öztürk AA, İlem-Özdemir D. Preparation, radiolabeling and cell culture studies of chitosan coated PLGA nanoparticles as a potential cancer diagnostic agent. J Res Pharm. 2022;26(6):1636-45. [Link]
34. Chen P, Liu L, Pan J, Mei J, Li C, Zheng Y. Biomimetic composite scaffold of hydroxyapatite/gelatin-chitosan core-shell nanofibers for bone tissue engineering. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2019;97:325-35. [Crossref] [PubMed]
35. Aimoli CG, Torres MA, Beppu MM. Investigations into the early stages of "in vitro" calcification on chitosan films. Mater Sci Eng C. 2006;26(1):78-86. [Crossref]
36. Baskar D, Balu R, Kumar TS. Mineralization of pristine chitosan film through biomimetic process. Int J Biol Macromol. 2011;49(3):385-9. [Crossref] [PubMed]
37. Zhang J, Lynch RJM, Watson TF, Banerjee A. Chitosan-bioglass complexes promote subsurface remineralisation of incipient human carious enamel lesions. J Dent. 2019;84:67-75. [Crossref] [PubMed]
38. Ibrahim HM, Reda MM, Klingner A. Preparation and characterization of green carboxymethylchitosan (CMCS) - Polyvinyl alcohol (PVA) electrospun nanofibers containing gold nanoparticles (AuNPs) and its potential use as biomaterials. Int J Biol Macromol. 2020;151:821-9. [Crossref] [PubMed]
39. Zhang X, Li Y, Sun X, Kishen A, Deng X, Yang X, et al. Biomimetic remineralization of demineralized enamel with nano-complexes of phosphorylated chitosan and amorphous calcium phosphate. J Mater Sci Mater Med. 2014;25(12):2619-28. [Crossref] [PubMed]
40. 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]
41. Öztürk AA, Yenilmez E. Pharmacological and pharmaceutical technological overview for seborrheic dermatitis: A review about topical application and new approaches. ACTA Pharm Sci. 2018;56(4):57-80. [Crossref]
42. Ibrahim IE, Karam SS, Aly HM. Biomimetic enamel remineralization using chitosan hydrogel (an in vitro study). Alex Dent J. 2018;43(3):116-21. [Crossref]
43. Meshki R, Basir L, Rahbar N, Kazempour M. Comparison of the effect of fluoride gel and two toothpastes with different materials on remineralization of initial carious lesions in primary teeth. J Family Med Prim Care. 2021;10(9):3309-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Desouky NR, El-Gany A, Mostafa M, Adawy HA, Ahmed NA. Comparison between chitosan hydrogel and recaldent paste in enamel re-mineralization of induced enamel demineralized lesions. ADJG. 2022;9(2):311-20. [Crossref]
45. Sadik MH, Jamil WE, Mosleh AA. Comparative study on the remineralizing and antimicrobial effect of naturally and synthetically based agents. ADJG. 2022;9(3):451-9. [Crossref]
46. Reis FN, Francese MM, Silva NDGD, Pelá VT, Câmara JVF, Trevizol JS, et al. Gels containing statherin-derived peptide protect against enamel and dentin erosive tooth wear in vitro. J Mech Behav Biomed Mater. 2023;137:105549. [Crossref] [PubMed]

47. Simeonov M, Gussiyska A, Mironova J, Nikolova D, Apostolov A, Sezanova K, et al. Novel hybrid chitosan/calcium phosphates microgels for remineralization of demineralized enamel-a model study. Eur Polym J. 2019;119:14-21. [Crossref]
48. Santoso T, Djauharie NK, Ahdi W, Latief FDE, Suprastiwi E. Carboxymethyl chitosan/amorphous calcium phosphate and dentin remineralization. J Int Dent Med Res. 2019;12(1):84-7. [Link]
49. Annisa RN, Djauharie N, Suprastiwi E, Avanti N. The effect of carboxymethyl chitosan/amorphous calcium phosphate to guide tissue remineralization of dentin collagen. Int J App Pharma. 2019;11:181-3. [Crossref]
50. Ren Q, Li Z, Ding L, Wang X, Niu Y, Qin X, et al. Anti-biofilm and remineralization effects of chitosan hydrogel containing amelogenin-derived peptide on initial caries lesions. Regen Biomater. 2018;5(2):69-76. [Crossref] [PubMed] [PMC]
51. Uysal T, Akkurt MD, Amasyali M, Ozcan S, Yagci A, Basak F, et al. Does a chitosan-containing dentifrice prevent demineralization around orthodontic brackets? Angle Orthod. 2011;81(2):319-25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Basir L, Meshki R, Aghababa H, Rakhshan V. Effects of three commercial toothpastes incorporating "chitosan, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, sodium monofluorophosphate, and sodium fluoride" on remineralization of incipient enamel caries in the primary dentition: a preliminary in vitro study. Dent Res J (Isfahan). 2020;17(6):433-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. Ruan Q, Siddiqah N, Li X, Nutt S, Moradian-Oldak J. Amelogenin-chitosan matrix for human enamel regrowth: effects of viscosity and supersaturation degree. Connect Tissue Res. 2014;55 Suppl 1(0 1):150-4. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Xu Z, Neoh KG, Lin CC, Kishen A. Biomimetic deposition of calcium phosphate minerals on the surface of partially demineralized dentine modified with phosphorylated chitosan. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011;98(1):150-9. [Crossref] [PubMed]
55. Ekinci M, Öztürk AA, Santos-Oliveira R, İlem-Özdemir D. The use of Lamivudine-loaded PLGA nanoparticles in the diagnosis of lung cancer: preparation, characterization, radiolabeling with 99mTc and cell binding. J Drug Deliv Sci Tech. 2022;69:103139. [Crossref]
56. Öztürk AA, Yenilmez E, Arslan R, Şenel B, Yazan Y. Dexketoprofen trometamol loaded solid lipid nanoparticles (SLNs): formulation, in vitro and in vivo evaluation. J Res Pharm. 2020;24(1):82-99. [Crossref]
57. Öztürk AA, Namlı İ, Güleç K, Görgülü Ş. Design of lamivudine loaded nanoparticles for oral application by nano spray drying method: a new approach to use an antiretroviral drug for lung cancer treatment. Comb Chem High Throughput Screen. 2020;23(10):1064-79. [Crossref] [PubMed]
58. Quintanar-Guerrero D, Leyva-Gómez G, Vergara NEM, Mu-oz NM. Nanopharmaceuticals. Nanomaterials and Nanotechnology in Medicine. 2022:87-114. [Crossref]
59. Gangapure SP, Bhusnure OG. Nanopharmaceuticals. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2019:9(4):676-87. [Link]
60. Sayıner Ö, Çomoğlu T. Nanotaşıyıcı sistemlerde hedeflendirme [Targeting with nanocarrier systems]. J Fac Pharm Ankara. 2016;40(3):62-79. [Crossref]
61. Bapat RA, Joshi CP, Bapat P, Chaubal TV, Pandurangappa R, Jnanendrappa N, et al. The use of nanoparticles as biomaterials in dentistry. Drug Discov Today. 2019;24(1):85-98. [Crossref] [PubMed]
62. Jain P, Dilnawaz F, Iqbal Z. Insights into nanotools for dental interventions. In: Yata VK, Ranjan S, Dasgupta N, Lichtfouse E, eds. Nanopharmaceuticals: Principles and Applications. Vol 3. 1st ed. Cham: Springer, Natura; 2020. p.53-79. [Crossref]
63. Narang RS, Narang JK. Nanomedicines for dental applications-scope and future perspective. Int J Pharm Investig. 2015;5(3):121-3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
64. 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]
65. Zhu N, Chatzistavrou X, Ge L, Qin M, Papagerakis P, Wang Y. Biological properties of modified bioactive glass on dental pulp cells. J Dent. 2019;83:18-26. [Crossref] [PubMed]
66. Magalhães TC, Teixeira NM, França RS, Denadai ÂML, Santos RLD, Carlo HL, et al. Synthesis of a chitosan nanoparticle suspension and its protective effects against enamel demineralization after an in vitro cariogenic challenge. J Appl Oral Sci. 2021;29:e20210120. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Nguyen S, Escudero C, Sediqi N, Smistad G, Hiorth M. Fluoride loaded polymeric nanoparticles for dental delivery. Eur J Pharm Sci. 2017;104:326-34. [Crossref] [PubMed]
68. Wassel MO, Sherief DI. Ion release and enamel remineralizing potential of miswak, propolis and chitosan nano-particles based dental varnishes. Pediatr Dent J. 2019;29(1):1-10. [Crossref]
69. Xiao Z, Que K, Wang H, An R, Chen Z, Qiu Z, et al. Rapid biomimetic remineralization of the demineralized enamel surface using nano-particles of amorphous calcium phosphate guided by chimaeric peptides. Dent Mater. 2017;33(11):1217-28. [Crossref] [PubMed]
70. Uskoković V, Abuna G, Ferreira P, Wu VM, Gower L, Pires-de-Souza FCP, et al. Synthesis and characterization of nanoparticulate niobium-and zinc-doped bioglass-ceramic/chitosan hybrids for dental applications. J Sol-Gel Sci Technol. 2021;97:245-58. [Crossref]
71. Hood MA, Landfester K, Munoz-Espi R. Chitosan nanoparticles affect polymorph selection in crystallization of calcium carbonate. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp. 2018;540:48-52. [Crossref]
72. Domingo C, Saurina J. An overview of the analytical characterization of nanostructured drug delivery systems: towards green and sustainable pharmaceuticals: a review. Anal Chim Acta. 2012;744:8-22. [Crossref] [PubMed]
73. Marangoz Ö, Yavuz O. Nano-ilaç taşıma sistemleri ve toksikolojik değerlendirmeleri [Nano-drug delivery systems and their toxicological assessment]. Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology. 2020;77(4):509-26. [Crossref]
74. Saiyed MA, Patel RC, Patel SC. Toxicology perspective of nanopharmaceuticals: a critical review. Int J Pharm Sci Nanotechnol. 2011;4(1):1287-95. [Crossref]
75. Pasumarthi S, Nagabhushanam MV, Reddy DN, Brahmaiah B. Nanomedicine clinical use, regulatory and toxicology issues in Europe. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2019;9(4-s):846-8. [Crossref]

(/)

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) TÜBİTAK/ULAKBİM-TR Dizin Türkiye Atıf Dizini Türkiye Klinikleri Tıp Veri Tabanı 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