



TÜRK DİŞHEKİMLERİ BİRLİĞİ
İZMİR
DİŞHEKİMLERİ ODASI

İZMİR DİŞHEKİMLERİ ODASI BİLİMSEL DERĐİSİ

YIL(Year):2022 CİLT(Volume):2 SAYI (Number):1



İZMİR DİŞHEKİMLERİ ODASI BİLİMSEL DERGİSİ

Yayın Kurulu

SAHİBİ

Deniz ÇAĞINDA
İzmir Dişhekimleri Odası Başkanı

EDİTÖR

Prof.Dr.Mehmet Emin KAVAL

GRAFİK TASARIM

Sevilen ACAR
Meliha UNUTMAZ

YAZIŞMA ADRESİ

İZMİR DİŞHEKİMLERİ ODASI
Anadolu Caddesi No:40 Tepekule
İş Merkezi D:209/ Bayraklı/İzmir

İzmir Dişhekimleri Odası Bilimsel
Dergisinde yayımlanan tüm yayın-
ların yayım hakkı İzmir Dişhekim-
leri Odası Yayın Kuruluna aittir.

ISSN: 2791-6642

Dört ayda bir yayımlanır.

İzmir Dişhekimleri Odası Bilimsel Dergisi Bilimsel Danışma Kurulu

Prof. Dr. Bora Bağış, İzmir Demokrasi Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Candan Efeoğlu, Dokuz Eylül Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi

Doç. Dr. Ender Akan, İzmir Katip Çelebi
Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Dr. Mehmet İrfan Karadede, İzmir Katip Çelebi
Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Mehmet Kemal Çalışkan, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi

Prof. Dr. Mine Dünder Çömlekoğlu, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi

Prof. Dr. Murat Türkün, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Nazan Ersin, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr.Nurcan Buduneli, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Pelin Güneri, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Prof. Dr. Servet Doğan, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

İzmir Diş Hekimleri Odası Bilimsel Dergisi 2022;2(1)

İÇİNDEKİLER (CONTENTS)

YIL (Year): 2022

CİLT (Volum): 2

SAYI (Number): 1

Biyouyumluluk Kavramına Restoratif Diş Tedavisi Özelinde Genel Bir Bakış

An Overview of the Biocompatibility Specific to Restorative Dentistry

Beliz ERTAN, Çiğdem ATALAYIN ÖZKAYA1

Hidroksiapatitin Güncel Dişhekimliğinde Yeri

Hydroxyapatite in Advanced Dentistry

Eylül ÖZGEL, Çiğdem ATALAYIN ÖZKAYA13

Arayüz Plak Temizliğinde Silikon Kürdanların Rolü

Role of Silicon Toothpicks in Plaque Control of Interdental Surfaces

Mert YILMAZ, Nurcan BUDUNELİ21

Periapikal Lezyonlu Üst Çene Kesici Dişe Mineral Trioksit Agregat ile Apeksifikasyon Tedavisi

Apexification Treatment with Mineral Trioxide Aggregate of Maxillary Incisor Tooth with Periapical Lesion


Gözde KANDEMİR DEMİRCİ25


Biyouyumluluk Kavramına Restoratif Diş Tedavisi Özelinde Genel Bir Bakış

An Overview of the Biocompatibility Specific to Restorative Dentistry

Beliz ERTAN

Çiğdem ATALAYIN ÖZKAYA

 <https://orcid.org/0000-0002-0210-8328>

 <https://orcid.org/0000-0003-4144-4233>

Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Bir malzemenin canlı bir doku ile uyumlu olması, toksik ve zararlı etki göstermemesi ve immünolojik olarak reddedilmemesi biyouyumluluk olarak tanımlanmaktadır. Dental materyaller oral kaviteyle direkt olarak temas halinde olduğu için, dişhekimliğinde kullanılan materyallerin biyouyumluluğu hakkında bilgi sahibi olmak çok önemlidir. Bu derlemenin amacı; hücre kültürü, sitotoksosite ve biyouyumluluk kavramları, biyouyumluluk test yöntemleri hakkında genel bilgileri sunmak ve restoratif diş tedavisi alanında günümüzde kullandığımız ve gelecekte kullanacağımız materyallerin biyouyumluluk potansiyellerini mevcut literatür bilgisi doğrultusunda aktarmaktır.

Anahtar sözcükler: Biyouyumluluk, Sitotoksosite, Hücre Kültürü, Restoratif Materyaller

ABSTRACT

The compatibility of a material with tissue and the properties such as non-toxic, non-harmful, and immunologically non-rejectable are defined as biocompatibility. Dental materials are in direct contact with the oral cavity; therefore, it is important to know the biocompatibility of materials used in dentistry. The aim of this review is to present general information about cell culture, cytotoxicity, biocompatibility concepts, test methods and to convey the biocompatibility potentials of the current and future materials used in the field of restorative dentistry based on existing literature knowledge.

Keywords: Biocompatibility, Cytotoxicity, Cell Culture, Restorative Materials

Hücre Kültürü

Hücre kültürü, spesifik doku veya organlardan *in vivo* olarak izole edilen hücrelerin *in vitro* olarak çoğaltılması ve yetiştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (Hudu ve ark. 2016). Hücre kültüründe izole edilen hücrelerin dokulara ve organlara nasıl dönüştüğü, bu dokuların ve organların nasıl fonksiyon gösterdikleri yapay bir ortamda gözlenebilmektedir. Bu modellerin *in vivo* dokuları temsil etmesi, araştırmalarda doğru sonuçların elde edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Koçancı ve ark. 2019).

Hücre kültürü çalışmaları, iki boyutlu ve üç boyutlu olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilmektedir. İki boyutlu çalışmalar, geleneksel hücre kültürü çalışmalarıdır. İzole edilen hücrenin ince bir sıvı ortam tabakası içinde süspansiyon haline getirilmesi ile gerçekleştirilir. Besi yerinde bulunan büyüme faktörlerinin ve besinin benzer miktarda olması sebebiyle homojen bir büyüme gözlenir (Polat 2020). İki boyutlu hücre kültürü modeli homojen ve pratik olmasının yanı sıra, *in vivo* hücre özelliklerini tamamen yansıtmakta yetersiz kalabilmektedir. Bu yetersizlik sebebiyle son derece umut vaat edici olduğu gözlenen üç boyutlu hücre kültürü çalışmaları gündeme gelmiştir. Mini-doku yapıtaşları ve bir doku veya organın kopyalanmasını içeren biyomimikri üzerine kurulu olan üç boyutlu hücre kültürlerinin, deneysel ve etik sorunlar içeren hayvan deneylerinin yerini alması beklenmektedir (Ingber ve ark. 2006). Biyomimikri; üç-boyutlu biyoyazıcı teknolojisi ile bir doku veya organın hücre ve hücre dışı bileşenlerinin özdeş kopyalarının imal edilmesini içermektedir. Üç boyutlu hücre kültürü modelleri; hücre çoğaltılması, farklılaşma, apoptoz ve hücre hareketi gibi *in vivo* benzeri hücre gelişim davranışları üzerinde iki boyutlu hücre kültürlerine göre daha farklı etkilere sahiptir (Polat 2020).

Üç boyutlu hücre kültürü sistemleri; kök hücre çalışmaları, ilaç keşifleri, kanser araştırmaları, gen ve protein ekspresyon çalışmaları gibi birçok alanda tercih edilmektedir. Üç boyutlu hücre kültürünün sferoidler, hidrojeller, sıvı tabanlı yöntemler, biyoreaktörler, üç boyutlu biyobaskı tekniği gibi birçok farklı tekniği vardır. Bu farklı alanlar ve teknikler içerisinden ihtiyaca en uygun model seçilmelidir. Örneğin, biyoreaktörler mikro doku veya organların yapımında hücre davranışlarını anlamak ve klinik uygulama veya laboratuvar araştırmalarında daha fazla hücre üretmek için kullanılmaktadır. Üç boyutlu biyobaskı tekniği ise biyolojik yapıların değişen boyutta üretimini sağlamaktadır (Polat 2020).

Biyouyumluluk

Vücudun herhangi bir biyomateryali kabul edebilirliğine biyouyumluluk adı verilmektedir. Biyouyumluluk kavramı için bazı farklı açıklamalar vardır. Biyouyumluluk, bir malzemenin canlı bir doku ile uyumluluğu, toksik ve zararlı olmaması ve immünolojik olarak reddedilme-yişi olarak açıklanabilir (Kirkpatrick ve ark. 1998). Biyouyumluluk terimi haricinde, dişhekimliğinde kullanılan biyomateryaller biyotolerant, biyo inert ve biyoaktif olarak da sınıflandırılmaktadır. Bir fibröz doku tabakası ile kemik dokusundan ayrılan malzemeler biyotolerant olarak adlandırılmaktadır. Bunlara örnek olarak polimetil metakrilat, paslanmaz çelik ve kobalt alaşımları verilebilir. Kemik dokusu ile kimyasal bağ kurma özelliğine sahip malzemelere biyo inert adı verilir. Titanyum, zirkonyum, alüminyum oksit (alumina) ve karbon bu materyallere örnektir. Kemik ve doku ile kimyasal reaksiyonlar olmaksızın direkt temas halinde olan malzemeler ise biyoaktif olarak adlandırılır. Hidroksiapatit, kalsiyum karbonat, kalsiyum fosfat ve cam seramikler bu gruba örnek olarak gösterilebilir (Shahi S ve ark. 2019).

Biyouyumluluğun belirlenmesinde hem materyal hem de biyomateryalin yerleştirildiği vücut ortamı incelenmelidir. Biyomateryal çevresinden alınan doku örneklerinin morfolojik olarak incelenmesi sonucunda biyouyumluluk hakkında fikir sahibi olmak mümkündür (Güven 2014). Dental materyaller çeşitli dokularla (mine, dentin, pulpa ve periodonsiyumun yanı sıra diş eti, dil, dudak ve yanak gibi) direkt temas halindedir. Bu temas alerjik, toksik, mutajenik, karsinojenik veya iltihabi reaksiyonlara neden olabilmektedir. Toksikite akut, subakut ya da kronik olarak da meydana gelebilmektedir (Yıldırım ve ark. 2017). Biyouyumluluk; materyalin güvenilirliği, toksisite ise materyalin kimyasal yollarla biyolojik sistemlerde hasar oluşturabilme özelliğini ifade etmektedir. Sitotoksikite hücre hasarı, apoptoz ise programlı hücre ölümünü tanımlayan kavramlardır. Materyal DNA yapısında değişiklik oluşturuyorsa genotoksik, bu değişikliği bir sonraki jenerasyonlara aktarıyorsa mutajen olarak tanımlanmaktadır (Atalayın ve ark. 2016).

Başlangıçta biyouyumlu olan bir materyal, zamanla biyouyumluluğunu kaybedebilmektedir. Materyal ve biyolojik dokularda meydana gelen değişimler aynı zamanda diğer değişiklikleri uyurabilmektedir. Bu nedenle tamamen inert bir materyalin varlığından söz edilemez (Yıldırım ve ark. 2017). Dişhekimliğinde kullanılan materyallerde yan etkilerden çok alerjik bulgular değerlendirilmelidir. En alerjen materyaller, nikel ve

metakrilatlar olarak tespit edilmiş ve alerjik reaksiyonlara kadınlarda daha sık rastlanmıştır (Yıldırım ve ark. 2017).

Piyasaya sürülecek dental materyallerin biyouyumluluğu, klinikte kullanılmaya başlanmadan önce mutlaka değerlendirilmelidir (Yıldırım ve ark. 2017). Değerlendirmede temel prensip olarak materyal ile biyolojik sistem arasındaki etkileşim incelenmektedir. Biyouyumluluk için *in vitro* (birincil) testler, hayvan deneyleri (ikincil testler) ve insanlarda yapılan klinik çalışmaları (kullanım testleri) içeren üç aşamalı bir prosedür farklı standardizasyon kuruluşları tarafından onaylanmıştır (Yıldırım ve ark. 2017).

In vitro testlerde organizma dışında hücre veya doku üzerine yerleştirilen materyalin oluşturduğu biyolojik reaksiyonlar incelenmekte ve *in vivo* durumları taklit etmek için özel kültür ortamları kullanılmaktadır. *In vitro* testler, düşük maliyetli, basit ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalara başlamadan önce temel basamak olarak kullanılırlar. Ancak *in vivo* koşulları tamamen yansıtamaması gerekçesiyle, *in vitro* koşullarda çıkan sonucun *in vivo* koşullardaki sonuçla örtüşeceği kesin olarak söylenemez. Bu durum *in vitro* testlerin en büyük dezavantajıdır (Cao ve ark. 2005, Şengün ve ark. 2006). Temel *in vitro* testler; sitotoksosite, sistemik toksisite, inhalasyon toksisitesi, hemolizis, teratojenite, karsinojenite, Ames mutajenite, Styles hücre transformasyon testleri olarak özetlenebilir. Bu testler sayesinde gen ekspresyonu, sinyal aktivasyonu, hücre döngüsü ve büyümesi, enflamasyon aktivasyonu, protein ekspresyonu ve oksidatif stres hakkında fikir sahibi olmak mümkündür (Yıldırım ve ark. 2017).

Hayvan deneyleri insanlarda oluşabilecek toksik reaksiyonları azaltmak adına klinik kullanımdan önce uygulanmaktadır. Embriyonel ve çocukluk döneminde insanlarda yapılması mümkün olmayan araştırmalar ve etik olmayan dozların incelenmeleri için hayvan deneyleri kullanılmaktadır. Deneylerde fare, rat, maymun, kedi, köpek, tavşan kullanılmaktadır. Hayvan deneylerinin süreleri çok uzundur, maliyetleri çok yüksektir. Ayrıca hayvan deneyi uygulamaları için hayvan deneyi sertifikası ve etik kurul onayı gereklidir. Ağız içi ve karın içi testi, solunum testi, dominant letal test, irritasyon ve sensitizasyon testi, kas, kemik içi ve deri altı implantasyon testleri en çok kullanılan yöntemlerdir (Tuncer ve ark. 2011, Zorba ve ark. 2007, Frankild ve ark. 2000). Dişhekimiği alanındaki çalışmalarda genellikle deri altı implantasyon testleri kullanılmaktadır (Yıldırım ve ark. 2017).

Klinik kullanım çalışmalarında; birincil ve ikincil testler sonucunda güvenilir kabul edilen materyaller, gönüllü insanlar veya primatlar üzerine uygulanır ve yanıt gözlemlenir. Dişhekimiği alanında bu çalışmalarda pulpal ve periodontal reaksiyonlar, diş eti ve oral mukoza irritasyonu gibi çeşitli biyolojik parametreler belirli kriterlere göre değerlendirilmektedir. Kontrolü zor, oldukça maliyetli, zaman alıcı, komplikasyonlara açık ve etik olarak sorun oluşturabilme gibi dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle klinik kullanım testleri son aşama olarak uygulanmaktadır (Murray ve ark 2007, Geurtsen 2000, Costa ve ark 2006, Bayne 2007).

Sitotoksosite Testleri

Hücre ölümüne neden olan materyallere sitotoksik denir. Sitotoksik madde, dozuna ve maruziyet süresine bağlı olarak hücrelere değişik derecelerde zarar verebilir. Maruz kalan hücreler, otofaji ve nekroz gibi olaylar sonucu ölebilir ya da proliferasyon özelliklerini kaybedebilir (Tokur ve ark. 2017).

Sitotoksosite testleri, direkt veya indirekt olarak uygulanabilir. Direkt temas olarak kullanılan sitotoksosite testinde hücreler materyalin yanında veya üzerinde büyümektedir. Suda çözünen materyallerin incelenmesi daha kolayken, suda çözünmeyen materyaller hücrelerle ekstrakt yoluyla temas ettirilerek incelenir. İndirekt temas yönteminde ise filtre gibi bariyerler (agar, agaroz, dentin, selüloz asetat vb) kullanılır. Bunlar dentin dokusunu taklit eden ve selektif difüzyon sağlayan sistemlerdir (Cao ve ark. 2005, Murray ve ark. 2007, Annunziata ve ark. 2006, Moharamzadeh ve ark. 2009). Hücre kültür testleri, agar difüzyon testi, filtre difüzyon testi, dentin bariyer testi, hemoliz testi ve Ames mutajenite testi sıklıkla kullanılan *in vitro* sitotoksosite test yöntemleridir (Yıldırım ve ark. 2017).

Hücre kültür testleri

In vivo olarak kısa sürede incelenemeyen materyalin, fiziksel ve kimyasal etkilerinin, mutajen faktörlerin ve neden olduğu bozuklukların incelendiği test yöntemidir. Materyalin hücrelere yerleştirilmesi sonrası doz-yanıt eğrisiyle sitotoksitenin belirlenmesi esasına dayanır. L-929 fare fibroblast hücresi, BalB/3T fare embriyo fibroblastları, MDPC-23 fare odontoblast hücresi, WI-38 insan embriyonik akciğer hücreleri, HeLA insan epitelyal hücresi, ECV-304 insan endotelial hücreleri sıklıkla

kullanılan hücre tipleridir. Hücre kültürü 37°C sıcaklık, %5 CO₂ ve % 95'lik nemli ortamda gerçekleştirilir. Işık veya elektron mikroskopunda hücrelerdeki değişimler incelenir (Murray ve ark. 2007, Saw ve ark. 2005, Freshney, 2005).

Agar Difüzyon Testi

Kolay ve ucuz bir yöntemdir. Hücrelerin sitotoksitesini % 1.5'lik agar besiyerinde 24 saat sürede incelenir. Ölü hücreler tripan mavisi veya canlı hücreler nötral kırmızı boyalar sayesinde değerlendirilir. Agarda çözünemeyen veya difüze olamayan materyallerin sitotoksitesini belirlemek için geçersiz bir testtir. Bu yöntemde hücrelerde meydana gelen dekolorizasyon ve lizis değerlendirilir (Murray ve ark. 2000, Ergün ve ark. 2006).

Filtre Difüzyon Test Yöntemi

Restoratif diş tedavisi alanındaki materyaller için sık kullanılan bir test yöntemidir. Direkt temasta olmayan materyallerin sitotoksitesini testlerinin bir filtre yardımıyla (selüloz asetat) yapılmasının daha doğru sonuç sağlayacağı prensibine dayanmaktadır. Değerlendirmenin yapılabilmesi için materyalin 0.45 µm'lik selüloz asetat filtresi boyunca difüze olması gerekir (Powers ve ark. 2006, Murray ve ark. 2007, Ergün ve ark. 2006).

Difüzyona dayalı test yöntemlerinde, materyal difüzyonunun testin geçerliliği için önemli bir parametre olması, bu tür testlerin sıvı formdaki materyaller (örneğin dentin bağlayıcı ajanlar) için uygun olabileceğini, ancak visköz ve katı kaldeki materyallerin (örneğin: kompozit rezinler) incelenmesi için yetersiz kalacağını düşündürmektedir.

Dentin Bariyer Testi

Test edilecek materyalin bariyerler üzerine yerleştirilerek uygulandığı ve belirlenen süre sonunda hücre aktivitelerinin değerlendirildiği bir test yöntemidir. Diğer testlerden farklı olarak in vivo koşullar ve oral çevreyi daha iyi taklit eder. Dental materyallere ilişkin incelemelerde bariyer olarak insan dentin dokusu veya siğir dentin diskleri kullanılmaktadır (Annunziata ve ark. 2006, Schmalz ve ark. 2001). Restoratif diş tedavisi alanında dentin bağlayıcı ajanlar, rezin kompozitler, simanlar gibi pek çok dental materyalin sitotoksitesini değerlendirmesinde sıklıkla tercih edilen bir test yöntemidir.

Hemoliz Testi

Materyalin akut hemolitik aktivitesinin ölçüldüğü bir test yöntemidir. Hatalı sonuç verme potansiyeli yüksektir (Thom ve ark. 2003, Pişkin ve ark. 2009).

Ames Mutajenite Testi

Genotoksitesini ve karsinojenitenin değerlendirildiği test yöntemidir. Genotoksik hasar belirlenir, materyale yüksek dozda maruziyet söz konusu ise olası mutajenite değerlendirilir (Freshney 2005, Keiser ve ark. 2000, Dufrane ve ark. 2001).

Materyalin neden olduğu sitotoksik etkinin değerlendirilmesinde başlıca dört farklı test kullanılır. Bunlar; canlılık testleri, yaşam testleri, proliferasyon testleri ve metabolizma testleridir.

Canlılık Testleri

Bu testlerde uygulama sonrası canlı kalan hücre oranı değerlendirilir. Hücrenin sublethal değişiklikleri ise ölçülemez. Kolorimetrik ve floresans ölçüm teknikleri uygulanır (Freshney 2005).

Yaşam Testleri

Ölü hücrelerin değerlendirildiği test yöntemidir. Hücre yoğunluğunun düşük olduğu durumdaki koloni oluşturma kabiliyeti incelenir (Freshney 2005).

Proliferasyon testleri

Örnek sayısının az olduğu durumlarda tercih edilen test yöntemidir. Söz konusu yöntemde kültürdeki hücrelerin birkaç gün sonraki sayımından elde edilen veriler kullanılarak bir büyüme eğrisi elde edilmektedir. İmmüno kimyasal teknikler kullanılmaktadır (Freshney 2005).

Metabolizma testleri

Uzun dönemde oluşacak olan toksisiteyi değerlendirmede kullanılan test yöntemidir. Hassas bir çalışma gerektirir (Freshney 2005).

Dental Materyallerde Biyouyumluluğun Önemi

Biyouyumluluk bir materyal ile canlı bir doku arasında toksik, zararlı bir reaksiyon veya immünolojik red

gerçekleşmemesi olarak özetlenebilir (Kirkpatrick ve ark. 1998). Dental materyaller oral kaviteyle direkt olarak temas halinde olduğu için, dişhekimliğinde kullanılan materyallerin biyouyumluluğu bilinmelidir (Kallus ve Mjör 1991). Dental materyallerin başarılı klinik kullanımı; biyolojik ve toksikolojik güvenilirliği ve fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Dental materyallerin farklı lokal ve sistemik toksisiteleri bildirilmiştir. Bu materyallerin uzun süre ağızda tutulması, istenmeyen reaksiyonlara neden olabilir. Dişhekimliğinde dolgu malzemeleri, restoratif malzemeler, kanal içi ilaçlar, protez malzemeleri, farklı tipte implantlar, astar malzemeleri ve irrigasyon solüsyonları gibi çok çeşitli malzemeler kullanılmaktadır. Bu biyomateryallerin biyouyumluluğu, hastaların tedavi prosedürlerinde yüksek bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Öte yandan, dişhekimliği personelinin de bazı biyomateryallerin olumsuz etkisi nedeniyle risk altında olması söz konusudur (Shahi ve ark. 2019).

Dental materyallerde immünolojik reaksiyonlar nadirdir ve bildirilen yan etkiler şiddetli değildir. Ancak bu tamamen kullanılan malzemelerin türüne ve personelin kullandığı tekniğe bağlıdır. Bazı nadir durumlarda, ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir. Dental restoratif materyallerin avantaj, dezavantaj ve yan etkileri gözden geçirildiğinde; alerjik reaksiyonların geçiş metalleri olarak bilinen alerjen bileşenler ve formaldehit gibi çözeltiler nedeniyle dental materyallerde en çok gözlemlenen yan etkiler olduğu vurgulanmaktadır (Mjör 1992). Formaldehit, rezin içerikli dental materyallerde reaksiyona girmemiş monomerlerin yan ürünü olarak oluşmakta ve doku reaksiyonlarının artmasına neden olabilmektedir (Shahi ve ark. 2019).

Dental malzemelerin dokulara yerleştirildikten sonra yıllarca orada kaldığı ve materyallerde zaman içinde meydana gelen değişiklikler (korozyon, yaşlanma vs.) sebebiyle uyumluluğun ortadan kalkabileceği göz önünde bulundurulduğunda, dental materyallerdeki biyouyumluluğun önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır (Shahi ve ark. 2019).

Restoratif Diş Tedavisi Alanındaki Materyallerin Biyouyumlulukları

Çinko Oksit Öjenol Siman

Çinko oksit öjenol simanın örtüleme kapasitesi ve antibakteriyel etkisinin pulpal iyileşmeyi kolaylaştırdığı bilinmektedir. Öjenolün dentine difüzyonu sonucunda seyrelmesi söz konusudur. Bununla birlikte, bağ dokuları ile doğrudan temas halinde öjenol tahriş edicidir. Çinko oksit öjenol simanın primat dişlerinde ilk hafta içerisinde

hafif ile orta dereceli bir enflamasyona neden olduğu, bu reaksiyonun derin kavitelere hafif kronik bir reaksiyona dönüşerek 5-8 hafta içerisinde reperatif dentin oluşumu ile sonuçlandığı bildirilmektedir (Mallineni ve ark. 2013). Süt molarlarda gerçekleştirilen pulpotomi tedavisinde kaide olarak çinko oksit öjenol kullanılan, 24 aylık klinik ve radyografik takibin gerçekleştirildiği bir çalışmada; uygulanan tedavinin başarı oranı % 84.5 olarak tespit edilmiştir. Teşhis ve tedavi protokolleri doğru şekilde uygulandığında, söz konusu uygulamanın basit ve ekonomik bir yöntem olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (Gonzalez-Lara ve ark. 2016).

Amalgam

Dental amalgam; civa ve metal alaşımları içeren, dişhekimliğinde uzun yıllardan beri kullanılan bir materyaldir. Amalgam; manipülasyon ve yerleştirmedeki kolaylığı, dayanıklılığı, düşük maliyeti gibi avantajları sebebiyle bir asırdan fazla süredir dişleri restore etmek için kullanılmaktadır (Dunne ve ark. 1997). Ancak hastalar ve dişhekimliği personeli için amalgamın risk oluşturabileceği bildirilmektedir (Mutter et al. 2005). Yüksek miktarda civa buharına maruz kalındığında santral sinir sisteminin etkilenmesi, nörotoksite reaksiyonları, tremor, böbrek fonksiyon bozuklukları ve konjenital malformasyon gibi risklerin söz konusu olabileceği ileri sürülmüştür (Clarkson 2002). Yerleştirme ve sökülmesi sırasında salınan civanın toksik riski sebebiyle, amalgam tercihi giderek azalmaktadır. Amalgam restorasyonlardan salınan civanın genel sağlığı olumsuz etkileyecek derecenin çok altında olduğu bildirilmiştir, ancak gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilmesi söz konusudur (Brownawell ve ark. 2005). Civa ile sürekli temas, bireyleri likenoid reaksiyonlara açık hale getirebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün açıkladığı tolere edilebilen amalgam buharı dozu günlük 30 µg iken, çok sayıda amalgam restorasyonu olan hastaların oral kavitelilerindeki civa miktarı 1.7 µg olarak hesaplanmıştır (Rathore ve ark. 2012, Berglund ve ark. 1990). Ancak amalgamdan salınan civa; amalgamın tipine, çiğneme alışkanlıklarına, amalgam restorasyon sayısına, tüketilen gıdanın dokusuna, brüksizme ve fırçalama alışkanlıklarına bağlı olarak değişebilmektedir (Rathore ve ark. 2012). Civa buharı esas olarak akciğer, daha az oranda da deri, mide ve bağırsak yoluyla emilmektedir. Bu nedenle civa buharı maruziyetini engellemek için civa hijyenine dikkat edilmelidir. Dental materyallerden salınan civanın pulpaya ve gingivaya difuze olabileceği

düşünülmektedir. Civanın insan gingival fibroblastlarında toksik etki oluşturduğu rapor edilmiştir (Reichl ve ark. 2006). Ayrıca civanın nörotoksik ve nefrotoksik etkilerine ilişkin araştırmalar mevcuttur (Lobner ve ark 2003). Klinik çalışmalarda ise amalgam restorasyonların nöro-psikoloji ve böbrek fonksiyonları etkilemediği gözlenmiştir (Bellinger ve ark. 2006 ve 2007). Amalgamdaki civanın sistemik hastalığa katkı sağlamadığı ve immün sistem üzerine herhangi bir toksik etkisinin olmadığı belirlenmiş ve amalgam kullanımının azaltılmasını gerektiren herhangi bir veri bulunmamıştır (Bates ve ark. 2004, Halbach ve ark. 2008, Uçar ve ark 2011).

Derin (pulpa üzerinde 0.5 mm'den az dentin dokusunun kaldığı) ve pulpal örtüleme yapılmayan kaviteelerde amalgam restorasyonu takiben üç gün sonra enflamasyon başladığı bildirilmektedir. Amalgam restorasyonlarda oluşan pulpal cevabın amalgamın fiziksel olarak yerleştirilmesi yani kondansasyonu ile ilgili ve genellikle kısa süreli olduğu belirtilmektedir (Mallineni ve ark. 2013). Öte yandan amalgamın mukozada amalgam dövmesi olarak pigmentasyon oluşturması da söz konusudur (Stanley ve ark. 1992).

Amalgam restorasyona ilişkin özellikle civa hijyeni yönünden dikkat edilmesi gereken önemli noktalar vardır. Tek kullanımlık kapsüllü amalgam kullanılmalı, kullanımdan sonra kapalı bir kaptaki depolanmalı, yeni karıştırılmış amalgamla direkt temastan kaçınılmalı, yüksek volümlü bir emici ve lastik örtü kullanılmalıdır. Ayrıca amalgam sökümü esnasında amalgam büyük parçalar halinde sökülmesi, klinik zemininin temizlenebilir düz bir yüzey olmasına özen gösterilmelidir (Bapat ve ark 2021).

Cam İyonomer Siman

Cam iyonomer simanların restoratif materyal olarak kullanıldığında pulpaya uyum sağladığı, ancak yapıştırma ajanı olarak kullanıldıklarında artan pulpa yanıtını indükleyebildikleri bildirilmektedir (Stanley 1992). Tarama testleri, yeni hazırlanan cam iyonomerin hafif sitotoksik etki gösterdiğini, ancak bu etkinin zamanla azaldığını göstermektedir. Kullanım testlerinde cam iyonomer simanlara verilen pulpa reaksiyonlarının genellikle hafif olduğu, enflamatuvar infiltratların minimal olduğu ya dört hafta sonra yok olduğu gözlenmiştir ve bu etkinin asitleme işlemi sonucunda meydana gelebileceği bildirilmiştir (Mallineni ve ark. 2013).

Geleneksel cam iyonomer simanların, rezin modifiye cam iyonomer simanlardan ve seramik modifiye edilmiş

cam iyonomer simanlardan daha az toksik olduğu bildirilmiştir (Selimovic Dragas M. ve ark. 2012, Tamilselvam ve ark. 2013, Siqueira ve ark. 2015). Geleneksel, rezin modifiye ve seramik modifiye cam iyonomer simanların osteoblast hücre kültürü ve fare fibroblastları üzerinde sitotoksik etki karşılaştırıldığında geleneksel cam iyonomer simanın daha az sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır (Bapat ve ark. 2021).

Rezin Esaslı Materyaller

Dişhekimliğinde rezin esaslı materyaller restoratif materyal ve yapıştırıcı siman olarak yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Kimyasal ve ışıkla sertleşen rezinlerin 24-72 saat temasta *in vitro* olarak genellikle orta derecede sitotoksik reaksiyonlara neden olduğu, 24-48 saatten sonra özellikle dentin bariyerinin varlığında sitotoksik etkinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Goldberg ve ark. 2008). Işıklı sertleşen rezinlerin, kimyasal olarak sertleşen rezinlerden daha az sitotoksik olduğu, ancak bu etkinin büyük ölçüde kullanılan ışık kaynağına ve rezin sistemin çeşidine bağlı olduğu bildirilmektedir (Goldberg ve ark. 2008). Kullanım testleri 0.5 mm dentin içeren kaviteelerde kimyasal veya ışıkla sertleşen rezinin yerleştirilmesinden üç gün sonra düşük-orta seviyeli pulpa enflamasyonu gözlendiğini, örtüleyici veya bağlayıcı ajan kullanımı ile pulpal reaksiyonunun minimal olduğunu göstermektedir (Goldberg ve ark. 2008). Bis-GMA içermeyen kompozitlerin önemli ölçüde daha düşük sitotoksikite sahip olduğu bildirilmektedir (Lenie ve ark. 2008). Polisaj uygulanan kompozitlerin *in vitro* olarak daha az sitotoksik olduğu bildirilmiştir (Lenie ve ark. 2008). Ayrıca uzatılmış polimerizasyon süresinin artık monomer salımını azaltarak, rezin kompozitlerin biyolojik toksik etkilerini azaltabileceği bildirilmektedir (Atalayın Özkaya ve ark. 2021). Reaksiyona girmemiş bis-fenol A ve bis-fenol A dimetakrilatın *in vitro* östrojenik etki oluşturması tartışma doğurmuştur. Bu bileşikler birçok ticari bileşiğin içeriğinde mevcuttur ancak söz konusu etkiye ilişkin *in vivo* olarak henüz bir kanıt yoktur (Furuya ve ark. 2003). Kompozitlerden salınan komponentlerin yumuşak doku-lardaki *in vivo* etkisi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Metakrilat bazlı kompozit bileşenlerinin aşırı hassasiyet yapabileceğine dair kanıtlar olsa da, yeterince klinik çalışma yapılmamıştır. Kontakt dermatitin akrilik rezin-lerin neden olduğu alerjik reaksiyona bağlı olarak olduğu düşünülmektedir (Mallineni ve ark. 2013).

Asitleme Ajanları

Fosforik asit, orta güçlü ancak güçlü aşındırıcılığı bir asittir. Fosforik asit jelinin yıkanma sonrasında bile diş yüzeyinde kalabileceği saptanmıştır. Gingiva veya dudakla teması durumunda mukozanın şiddetli yanığına sebep olması mümkündür. Bu nedenle fosforik asit dikkatli kullanılmalı ve diş yüzeyinden yumuşak dokulara sıçrayan asit bol su ile yıkanmalıdır (Ho ve ark. 2011). Hidroflorik asitin ise toksisitesi ve güçlü koroziv etkisi nedeniyle sadece ekstraoral olarak kullanılması önerilmektedir (Mallileni ve ark. 2013).

Bağlayıcı Ajanlar/Adezivler

Kavite preparasyonu sonrasında dentin dokusu ve dentin tübülleri organik ve inorganik kalıntılardan oluşan smear tabakası adı verilen bir tabakayla kaplanmaktadır. Smear tabakasının varlığı, bağlanma ve biyoyumluluk açısından önemlidir. Smear tabakasının kaldırılması sürecinde; kullanılan asit pulpada irritasyona sebep olabilir, rezin ve dentin arasındaki bariyer kalkacağı için difüze olan materyal pulpal enflamasyon oluşturabilir. Çalışmalar 0.5 mm kalınlıktaki bir dentinin pulpanın enflamasyonunu engellemede yeterli olduğunu göstermektedir (Reichl ve ark. 2006).

HEMA çeşitli bağlayıcı sistemlerde kullanılan BIS-GMA'dan daha az sitotoksik hidrofilik bir rezindir (Reichl ve ark. 2006). Bağlayıcı ajanlarda bulunan HEMA ve diğer rezinlerin kombinasyonlarının *in vitro* olarak sitotoksik etkilere sebep olabileceği bildirilmiştir (Çetingüç ve ark. 2007, Atalayın ve ark. 2015).

Polimerizasyonu tamamlanmayan adeziv sistemlerin rezinden ayrılması ve serbest radikal oluşturarak toksisiteyi arttırması mümkündür. Metakriloiksidodesil-piridin-yum bromür'ün adeziv rezinlerde düşük konsantrasyonda kullanıldığında antibakteriyel etkisi olmasının yanında, yüksek konsantrasyonda kullanıldığında toksisite üzerinde yüksek bir etkisi vardır (Van Landuyt ve ark. 2007). Hatalı polimerizasyon sonucunda ortaya çıkan serbest rezin monomerlerinin ilk 24 saat içerisinde yiyecek ve tükürükle çözünmesi pulpa dokusundaki sitotoksik etkiyi arttırmaktadır (Moharamzadeh ve ark. 2007, Ahrari ve ark. 2010). Artık monomerlerin salımına ek olarak, dental kompozitlerdeki doldurucular ve katkı bileşenleri endişe uyandırmıştır. Özellikle Bisfenol A (BPA) toksiteyi arttırıcı katkı maddesi olarak değerlendirilmektedir (Fleisch ve ark. 2010). BPA gıda ürünlerinde de bulunması nedeniyle ağız içinde sıklıkla

saptanmaktadır (Downs ve ark. 2010). Artık monomerler hücre çoğalmasını ve total polar lipid sentezini baskılar (Goldberg 2008). TEGDMA ve HEMA insan monositlerindeki hücre büyümesi ve canlılığının devamı için kritik öneme sahip ısı şoku proteinlerini baskılayabilir (Noda ve ark. 2002). Ayrıca TEGDMA mitokondriyal hasarı artırabilir (Lefeuvre ve ark. 2005).

Örtüleyiciler ve Vernikler

Kalsiyum hidroksit içerikli materyaller kavitede örtüleyici olarak da kullanılmaktadır (Mallineni ve ark. 2013). Kalsiyum hidroksit, yüksek pH'ı nedeniyle sitotoksiteye neden olabilir. Pulpa ekspozundan sonra, pulpadaki yüksek alkali uygulamaya ilk tepki 1 mm'lik nekroz tabakası oluşumudur. Nekroz sonrası subnekrotik dokuya nötrofiller infiltre olur ve 5-8 hafta sonra ise sadece az bir enflamatuvar yanıt kalır. Daha sonra nekrotik bölge distrofik kalsifikasyona uğrar ve iyileşme periyodunun ikinci haftasında başlayıp en geç otuzuncu gününde sert doku oluşumu gerçekleşir (Felton ve ark. 1991).

Fissür Örtücüler

Rezin içerikli fissür örtücülerin polimerizasyon sürecinde artık kalan Bis-DMA ve Bis-GMA gibi monomerler tükürüğe salınabilir (Ferracane 1994). Fissür örtücülerdeki BPA ve DMA'nın östrojenitesinden kaynaklanan bir dezavantajdan söz edilmiş olmasına rağmen, bu etkinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu da bildirilmiştir (Söderholm ve ark. 1999).

Flor Ajanları

Florun toksik etkisi, sistemik olarak aşırı florür maruziyetinden kaynaklanmaktadır. (Benton ve ark. 1993). Akut etkiler ise tek seferde 5mg/kg miktarında flor bazı ürünlerin yutulması nedeniyle meydana gelmektedir (Benton ve ark. 1993). Akut etki; gastrointestinal semptomlar, karın ağrısı, kusma, diyare, hipersalivasyon, hipokalsemi, kas spazmları ve bayılmalarla karakterize nadir görülen bir tablodur (Whitford 1992). Optimal dozun üzerinde, uzun süreli flor maruziyeti sonucunda ise kronik flor toksisitesi izlenir. Bu durum gelişim çağında dental florozis ve ileri vakalarda iskeletsel florozise sebep olabilmektedir. Flor kemikte birikim gösterdiği için kalsiyum alımı azalabilmekte dolayısıyla osteosklerozis, iskeletsel deformasyon ve büyüme geriliği meydana

gelebilmektedir (Whitford 1992, Shulman ve ark. 1997). Dental materyaller özelinde incelendiğinde; flor salan rezinlerin hafif derecede subkutanöz doku cevabı oluşturduğu, bununla birlikte biyouyumluluk düzeyinin flor içermeyen rezinlere benzer olduğu bildirilmiştir (Benton ve ark 1993). Kalay florürün, pelikül tabakasındaki proteinlerin denatürasyonuna sebep olduğu bildirilmektedir (Söderholm ve ark. 1999).

Beyazlatma Ajanları

Beyazlatma ajanı olarak kullanılan karbamiit peroksit ve hidrojen peroksitin dentin dokusuna difüzyon sonucu sitotoksik etkisi söz konusu olabilir (Asfora ve ark. 2005). Bu ajanların kullanımı sonrası hassasiyet çok yaygındır ve ajanlar gingival ve diğer yumuşak dokularla temas ettiğinde irritasyon meydana gelebilir. Karbamiit peroksit ve hidrojen peroksitin fibroblastlara karşı sitotoksik etki gösterdiği, ancak yeni beyazlatma ajanlarının hidrojen peroksitten daha az sitotoksik olduğu bildirilmiştir (Koulaouzidou ve ark. 1998). Bu konuya ilişkin uzun dönemli çalışmalara gereksinim mevcuttur (Mallineni ve ark. 2013). Ayrıca materyallerin *in vitro* sitotoksik potansiyellerine karşın, oral koşullardaki mevcut savunma ve onarım mekanizmaları da bu konuya ilişkin göz önünde bulundurulması ve incelenmesi gereken konulardır.

Klorheksidin

Klorheksidin, optimal antimikrobiyal etkili ve 5.5-7.0 pH değerine sahip katyonik bir ajandır. Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler, bakteri sporları, lipofilik virüsler, mantar ve dermatofites gibi geniş yelpazede mikroorganizmalara etkilidir. Düşük konsantrasyonda bakteriostatik, yüksek konsantrasyonda bakteriyosidal etkilidir. Uzun süreli salımı sonucunda diş dokusu ve muköz membranlarda terapötik etki göstermektedir (White ve ark. 1997). Klorheksidin fibroblastlar üzerinde sitotoksitesi gösterilmiştir (Boyce ve ark. 1993).

Biyouyumluluğu Arttırmaya Yönelik Yaklaşımlar ve İnovatif Materyaller

Biyomateryaller üzerine milattan önceki yıllardan beri çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Tunç ve bakır Çinliler, Aztekler ve Romalılar tarafından, tunç ve bakır iki bin yıldan uzun bir süre boyunca kullanılmıştır. Demir, altın, gümüş ve platin gibi çeşitli metaller 18. ve 19. yüzyılda

kemik kırıklarının fiksasyonunda kullanılmıştır (Kümbüloğlu ve ark. 2013). 1860'larda aseptik cerrahinin geliştirilmesiyle biyomateryal kullanılması sonrası enfeksiyonun önüne geçilmiş, böylece biyomateryaller üzerine yapılan çalışmalar hız kazanmıştır (Kümbüloğlu ve ark. 2013). Savaş uçağı pilotlarının ikinci Dünya savaşında polimetil metakrilat ile yaralanmaları sonrası vücutta herhangi bir yan etki veya kronik enfeksiyon oluşmadığı saptanınca, polimetil metakrilat doku içinde kullanılmaya başlanmıştır (Kümbüloğlu ve ark. 2013). 1947 yılında J. Cotton tarafından titanyum ve alaşımları tanıtılmış ve titanyum ilk kez implant olarak 1969 yılında Branemark tarafından kullanılmıştır (Kümbüloğlu ve ark. 2013). Materyal ve organizma arasındaki etkileşimin zararlı olabileceği düşünüldüğü için geçmiş yıllarda inert materyaller (metal, polimer, seramik, kompozit) daha çok tercih edilmiştir. En çok alümina ve titanyum tercih edilmiş, ancak inert olmaları beraberinde fiziksel olarak zayıf tutunmayı getirmiştir. Çözüm olarak materyallerin pürüzlendirilmesi ve pürüzlendirilen alanlara kemik büyümesinin yönlendirilmesi gündeme gelmiştir (Kümbüloğlu ve ark. 2013).

Dişhekimliğinde kompozit restorasyonların kullanımı, gerek estetik sebeplerle gerekse minimal invaziv konseptte uyum gösteren diş yapısına adezyon özelliğiyle son zamanlarda artmıştır. Ancak polimerleşme sırasında ortaya çıkan artık monomerin pulpaya toksik etkisi ve polimerin zaman içinde bozunması endişe oluşturmaktadır (Bapat ve ark. 2018). Monomer hücre metabolizmasını lethal olmayacak şekilde etkileyebilir. Hücre içindeki redoks dengesini koruyan tripeptit glutatyon seviyesini azaltır. Reaktif oksijen türlerinin artması sonucu DNA hasarı ve hücre ölümü gerçekleşir. Toksisitenin birçok nedeni olmakla birlikte genel olarak monomerler ilk 24 saatte daha sitotoksiktir ve daha sonra bu sitotoksite azalır (Bouillaguet ve ark. 2002). Polimerizasyon sonrası en çok sitotoksitenin en derinde meydana geldiği bildirilmiştir (Lee ve ark. 2019, Şişman ve ark. 2016). Süt dişlerinde bulk-fill material-lerin sitotoksiteleri incelendiğinde; 21 gün kadar sito-toksik etki izlendiği ve TEGDMA ve UDMA içerikli materyallerin daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir (Şişman ve ark. 2016). Bir başka çalışmada gelişmiş polimerizasyon teknolojilerine bağlı olarak nanokompozit rezinlerin daha az monomer salımına bağlı olarak daha az sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır (Bapat ve ark. 2021). Son yıllarda monomer matris formülasyonlarında doldurucuların şeklinin, boyutunun, tipinin ve miktarının değiştirilmesi ve yeni monomerlerin kullanılmasıyla sürekli bir ilerleme

kaydedilmiştir. Bis-GMA, Bis-EMA, UDMA ve TEGDMA yerine, organik modifiye seramik (Ormocer) ve bis (akriloksümetil) triklodekan kullanılmaya başlanmıştır (Illie ve ark. 2013, Al-Ahdal ve ark. 2015). Araştırmacılar Bis-GMA'sı azaltılmış kompozitlerde viskozitenin ve polimerizasyon büzülmesinin azaldığını, modifiye edilmiş Bis-GMA'nın gelişmiş mekanik özellikler sergilediğini göstermiştir (Bapat ve ark. 2021). Adezivlerin potansiyel sitotoksitesini alveolar makrofajlar, odontoblastlar ve fibroblastlar üzerinde değerlendirmiş ve sitotoksik etki gözlemlenmiştir (Porto ve ark. 2011, D'Alpino ve ark. 2017, Pagano ve ark. 2019, Fröb ve ark. 2020). Bununla birlikte sitotoksik adezivlerin dozuna, konsantrasyonuna, aktivasyon tipine, asit içeriğine ve asitleme prosedürüne bağlı olarak değişebilmektedir. Sitotoksikiteyi değerlendirmek için çeşitli kompozit ve rezinlerle insan pulpa fibroblastları, gingival fibroblastlar ve osteoblastlar üzerinde sarı tetrazolium boya (MTT) testleri, laktat dehidrogenaz aktivite testi (LDH aktivite testi) ve alkalın fosfataz ve süksinik dehidrogenaz tep-kileri gibi incelemeler yapılmaktadır. Metodolojik farklılıkların ötesinde, kompozit ve adezivlerin sitotoksik etkileri salınan artık monomerlerden kaynaklanmaktadır. Düşük yoğunlukta ışık kullanmak, yeterli olmayan ışık-lama süresi, nem kontaminasyonu, malzemenin yanlış taşınması, ışık malzeme arası mesafenin fazla olması, üretici talimatlarının ihmal edilmesi sitotoksik etkileri arttırabilir. Bu nedenle artık monomerin salınmasını ve bozunmasını önlemek için klinik uygulamalarda gerekli tüm önlemler alınmalıdır (Bapat ve ark. 2021).

Piyasadaki mevcut kompozitlerin çoğu içeriğindeki inert inorganik doldurucular ve organik monomerler sebebiyle antibakteriyel değildir. Kompozitlerden salınan bazı monomerlerin bakteri üremesini teşvik edebileceği bildirilmektedir (Chatzistavrou ve ark. 2018). Artık monomerlerin ise mikroorganizmalar için substrat işlevi görebileceği bilinmektedir. EGDMA ve TEGDMA'nın *Lactobacillus acidophilus* ve *Streptococcus sobrinus* gibi çürük oluşumu ile ilişkili mikroorganizmaların üremesini artırıcı etki gösterdiği, Bis-GMA ve UDMA'nın ise *Lactobacillus acidophilus*'un üremesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Hansel ve ark. 1998). Sayıları sınırlı olsa da piyasada antibakteriyel etkinlik gösteren bakterisidal etkili

12-metakriloksidodesilpridinum bromür (MDPB) ve % 5'lik glutraldehit içeren adeziv sistemler mevcuttur. Bu adezivler karyojenik ve periodontolojik patojenlere karşı etkilidir (Andre ve ark. 2018, Andre ve ark. 2015). MDPB içerikli adeziv, dentine bağlanma gücünü azaltmadan, çürük ilerlemesini kontrol edip çeşitli fakültatif ve zorunlu anaerobik mikroorganizmalara karşı iyi bir bakterisidal etkinlik göstermiştir. (Pinto ve ark. 2015, Andre ve ark. 2015) MDPB'nin fare fibroblastlarında, odontoblast tipi hücrelerde ve insan pulpa hücrelerinde orta derece sitotoksikite gösterdiği, ancak dental uygu-lamalarda kabul edilebilir olduğu bildirmektedir. (Imazato ve ark. 1999, Imazato ve ark. 2012). Glutraldehit içerikli adezivlerin biyoyumluluğu ise aldehit molekülünün sitotoksikite sebebiyle endişe uyandırmıştır (Andre ve ark. 2018). Öte yandan gümüş, çinko oksit, bakır iyodür, biyoaktif camın yanı sıra, kitosan polimeri gibi deneysel doldurucuların eklenmesiyle de dental adezivlerin antibakteriyel etkinlik kazandığı rapor edilmiştir (Chen ve ark. 2018). Bununla birlikte metal iyonlarının kullanımı-mındaki dezavantaj olarak doğal diş rengiyle uyumsuzluk ve estetiğin olumsuz etkilenmesi belirtilmiştir (Chen ve ark. 2018, Fugolin ve ark. 2017).

Monomerlerin sızıntısını önlemek üzere rezine olan kovalent bağların güçlendirilmesiyle sitotoksikiteyi önlemek mümkündür. Zwitterionik polimer, katyonik ve anyonik fonksiyonel grupları birlikte içerir ve nötral bir yapıdadır (Zhang ve ark. 2015). Yeni jenerasyon bir materyal olan Zwitterionik polimerde, biyositlerin mükemmel biyoyumluluğu ve katyonik kuaterner amonyum bileşiklerinin antimikrobiyal, bakterisidal ve anti-karyojenik etkisi kombine kullanımda umut vadecici görünmektedir.

Öte yandan, antimikrobiyal bileşiklerin yeni jenerasyonu olan antimikrobiyal peptidlerin klorheksidin gibi konvansiyonel antibiyotik ve antiseptiklerin yerini alacağı ön görülmektedir. (Wang ve ark. 2018, Xie ve ark. 2019, Cieplik ve ark. 2019). Antimikrobiyal peptidlerin oral kavitedeki fiziksel ve kimyasal stabilitesiyle ilgili olan sorun çözüldükten sonra, bu bileşikler profesyonel olarak uygulanan tedavilere dahil edilebilir (Ramburrun ve ark. 2021).

KAYNAKLAR

- Ahrari F, Tavakkol Afshari J, Poosti M, Brook A. Cytotoxicity of orthodontic bonding adhesive resins on human oral fibroblasts. Eur J Orthod 2010; 32: 688-692.
- Al-Ahdal K, Silikas, Watts D. Development of viscoelastic stability of resin composites incorporating novel matrices. Dent Mater 2015; 31(12): 1561-1566.
- André C, Chan D, Giannini M. Antibacterial-Containing Dental Adhesives' Effects on Oral Pathogens and on Streptococcus Mutans Biofilm: Current Perspectives. Am J Dent 2018; 31: 37-41.

- André C, Gomes B, Duque T, Stipp R, Chan D, Ambrosano G et al. Dentine Bond Strength and Antimicrobial Activity Evaluation of Adhesive Systems. *J Dent* 2015; 43: 466-475.
- Anunziata M, Aversa R, Apicella A, Annunziata A, Apicella D, Buonaiuto C, et al. *In vitro* biological response to a light-cured composite when used for cementation of composite inlays. *Dent Mater* 2006; 22: 1081-1085.
- Asfora K, Santos M, Montes M, de Castro C. Evaluation of biocompatibility of sodium perborate and 30% hydrogen peroxide using the analysis of the adherence capacity and morphology of macrophages. *J Dent* 2005; 33: 155-162.
- Atalayın Ç, Tezel H, Ergücü Z. Rezin Esaslı Dental Materyallerin Sitotoksitesine Genel Bir Bakış. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2016; 37(2): 47-53.
- Atalayın C, Armagan G, Konyalioğlu S, Kemaloglu H, Tezel H, Ergucu Z et al. The protective effect of resveratrol against dentin bonding agents induced cytotoxicity. *Dental Mater J* 2015; 34(6): 766-773.
- Atalayın Ozkaya C, Tezel H, Armagan G, Tuzcu Gurkan F, Sahbaz U, Dagci T. The Effects of Extended Polymerization Time for Different Resin Composites on the Reactive Oxygen Species Production and Cell Viability. *J Oral Sci* 2021; 63(1): 46-49.
- Bapat R, Chaubal T, Joshi C, Bapat P, Choudhury H, Pandey M et al. An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry. *Mater Sci Eng C* 2018; 91: 881-898.
- Bapat R, Parolia A, Chaubal T, Dharamadhikari S, Abdulla A, Sakir N et al. Recent update on potential cytotoxicity, biocompatibility and preventive measures of biomaterials used in dentistry. *Biomater Sci* 2021; 9: 3244.
- Bates M, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: A retrospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2004; 33(4): 894-902.
- Bayne S. Dental restoration for oral rehabilitation-testing of laboratory properties versus clinical performance for clinical decision making. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 921-932.
- Bellinger D, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: A randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc* 2006; 295(15): 1775-1783.
- Bellinger D, Daniel D, Trachtenberg F, Tavares M, McKinlay S. Dental amalgam restorations and children's neuropsychological function: The New England Children's Amalgam Trial. *Environ. Health Perspect* 2007; 115(3): 440-446.
- Benton J, Zimmerman B, Zimmerman K, Rawls H. In vivo biocompatibility of an acrylic, fluoridereleasing, anion-exchange resin. *J Appl Biomater* 1993; 4: 97-101.
- Berglund A. Estimation by a 24-hour Study of the Daily Dose of Intra-oral Mercury Vapor Inhaled after Release from Dental Amalgam. *J Dent Res* 1990; 69(10): 1646-1651.
- Bouillaguet S, Shaw L, Gonzalez L, Wataha J, Krejci I. Long-term cytotoxicity of resin-based dental restorative materials, *J Oral Rehabil* 2002; 29(1): 7-13.
- Boyce S, Holder I. Selection of topical antimicrobial agents for cultured skin for burns by combined assessment of cellular cytotoxicity and antimicrobial activity. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 493-500.
- Brownawell A, Berent S, Brent R, Bruckner J, Doull J, Gershwin E et al. The potential adverse health effects of dental amalgam, *Toxicol Rev* 2005; 24:1-10.
- Cao T, Saw T, Heng B, Liu H, Yap A, Ng M. Comparison of different test models for the assesment of cytotoxicity of composite resins. *J Appl Toxicol* 2005; 25: 101-108.
- Chatzistavrou X, Lefkelidou A, Papadopoulou L, Pavlidou E, Paraskevopoulos K, Christopher Fenno J, et al. Bactericidal and Bioactive Dental Composites. *Front Physiol* 2018; 9: 1-11.
- Chen S, Yang J, Jia Y, Lu B, Ren L. A Study of 3D-Printable Reinforced Composite Resin: PMMA Modified with Silver Nanoparticles Loaded Cellulose Nanocrystal. *Materials* 2018; 11: 2444.
- Cieplik F, Jakubovics N, Buchalla W, Maisch T, Hellwig E, Al-Ahmad A. Resistance toward chlorhexidine in oral bacteria—is there cause for concern? *Front. Microbiol* 2019; 10: 587.
- Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110:11-23.
- Costa C, Hebling J, Randall RC. Human pulp response to resin cements used to bond inlay restorations. *Dent Mat* 2006; 22: 954-962.
- Çetingüç A, Olmez S, Vural N. HEMA diffusion from dentin bonding agents in young and old primary molars in vitro. *Dent Mater* 2007; 23: 302-307.
- D'Alpino P, Moura G, Barbosa S, Marques L, Eberlin M, Nascimento F et al. Differential cytotoxic effects on odontoblastic cells induced by self-adhesive resin cements as a function of the activation protocol. *Dent Mater* 2017; 33(12): 1402-1415.
- Downs J, Shuman D, Stull S, Ratzlaff R. Bisphenol A blood and saliva levels prior to and after dental sealant placement in adults. *Am Dent Hygienists' Assoc* 2010; 84:145-150.
- Dufrane D, Cornu O, Verreaes T, Schecroun N, Banse X, Schneider YJ et al. *In vitro* evaluation of acute cytotoxicity of human chemically treated allografts. *European Cells and Materials* 2001; 1: 52-58.
- Dunne S, Gainsford I, Wilson N. Current materials and techniques for direct restorations in posterior teeth Part 1: Silver amalgam. *Int Dent J* 1997; 47(3): 123-136.
- Ergün G, Sağsen LM, Doğan A, Özkul A, Demirel E. Examination of cytotoxicity of denture base resins, by agar diffusion and filter diffusion test methods. *GÜ Diş Hek Fak Derg* 2006; 23: 31-37.
- Felton D, Cox C, Odom M, Kanoy B. Pulpal response to chemically cured and experimental light-cured glass-ionomer cavity liners. *J Prosthet Dent* 1991; 65: 704-712.
- Ferracane J. Elution of leachable components from composites. *J Oral Rehabil* 1994; 21: 441-452.

- Fleisch A, Sheffield P, Chinn C, Edelstein B, Landrigan P. Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics* 2010; 126: 2009-2693.
- Frankild, S, Volund A, Wahlberg JE, Andersen KE. Comparison of the sensitivities of the Buehler test and the guinea pig maximization test for predictive testing of contact allergy. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 256-262.
- Freshney Ian R. *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*, Fifth Edition. Hoboken: John Wiley & Sons; 2005; 1-216.
- Fröb L, Rüttermann S, Romanos G, Herrmann E, Gerhardt-Szép S. Cytotoxicity of self-etch versus etch-and-rinse dentin adhesives: A screening study. *Materials* 2020; 13(2): 452.
- Fugolin A, Pfeifer C. New Resins for Dental Composites. *J Dent Res* 2017; 96: 1085-1091.
- Furuya M, Sasaki F, Hassanin A, Kuwahara S, Tsukamoto Y. Effects of bisphenol-A on the growth of comb and testes of male chicken. *Can J Vet Res* 2003; 67: 68-71.
- Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 333-355.
- Goldberg M. In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review. *Clin Oral Invest* 2008; 12: 1-8.
- Gonzalez-Lara A, Ruiz-Rodriguez MS, Pierdant-Perez M, Garrocho-Rangel JA, Pozos-Guillen AJ. Zinc Oxide-Eugenol Pulpotomy in Primary Teeth: A 24-Month Follow-up. *J Clin Pediatr Dent* 2016; 40: 107-12.
- Güven S. Biyouyumluluk ve Biyomalzemelerin Seçimi. *Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi ÖS: BiyoMekanik* 2014; 2(3): 303-311.
- Halbach S, Vogt S, Köhler W, Felgenhauer N, Welzl G, Kremers L et al. Blood and urine mercury levels in adult amalgam patients of a randomized controlled trial: Interaction of Hg species in erythrocytes. *Environ Res* 2008; 107(1): 69-78.
- Hansel C, Leyhausen G, Mai UE, Geurtsen W. Effects of various resin composite (co)monomers and extracts on two caries-associated micro-organisms in vitro. *J Dent Res* 1998; 77: 60-67.
- Ho G, Matinlinna J. Insights on Porcelain as a dental material. Part II: chemical surface treatments. *Silicon* 2011; 3: 117-123.
- Hudu S, Alsharri A, Syahida A, Sekawi Z. Cell Culture, Technology: Enhancing the Culture of Diagnosing Human Diseases. *J of Clin and Diag Res* 2016; 10(3): 1-5.
- Ilie N, Rencz A, Hickel R. Investigations towards nano-hybrid resin-based composites. *Clin. Oral Investig* 2013; 17(1): 185-193.
- Imazato S, Chen J, Ma S, Izutani N, Li F. Antibacterial Resin Monomers Based on Quaternary Ammonium and Their Benefits in Restorative Dentistry. *Japanese Dent Sci Rev* 2012; 48: 115-125.
- Imazato S, Ebi N, Tarumi H, Russell R, Kaneko T, Ebisu S. Bactericidal Activity and Cytotoxicity of Antibacterial Monomer MDPB. *Biomaterials* 1999; 20: 899-903.
- Ingber D, Mow V, Butler D, Niklason L, Huard J, Mao J et al. Tissue engineering and developmental biology: going biomimetic. *Tissue Eng* 2006; 12: 3265-3283.
- Kallus T, Mjör I. Incidence of adverse effects of dental materials. *Scand J Dent Res* 1991; 99: 236-240.
- Keiser K, Johnson C, Tipton D. Cytotoxicity of mineral trioxide aggregate using human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod* 2000; 26: 288-291.
- Kirkpatrick C, Bittinger F, Wagner M, Köhler H, Van Kooten T, Klein C et al. Current trends in biocompatibility testing. *Proc Inst Mech Eng H* 1998; 212: 75-84.
- Koçancı F, Aslım B. Üç Boyutlu Hücre Kültürü Modelleri ve Uygulamaları. Güvenç D, editor. *İlaç Araştırma, Geliştirme ve Toksikolojik Çalışmalarda Kullanılan Alternatif Yöntemler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019; 8-14.
- Koulaouzidou E, Lambrianidis T, Konstantinidis A, Kortsaris A. In-vitro evaluation of the cytotoxicity of a bleaching agent. *Endod Dent Traumatol* 1998; 14: 21-25.
- Kümbüoğlu Ö, Oral O. Biyomateryaller. *EÜ Dışhek Fak Derg* 2013; 34 (1): 27-33.
- Lee S, Kim S, Kim J, Jun S, Kim H, Lee J et al. Depth-Dependent Cellular Response from Dental Bulk-Fill Resins in Human Dental Pulp Stem Cells. *Stem Cells Int* 2019; 1251536.
- Lefevre M, Amjaad W, Goldberg M, Stanislawski L. TEGDMA induces mitochondrial damage and oxidative stress in human gingival fibroblasts. *Biomaterials* 2005; 26: 5130-5137.
- Lenie S, Cortvrindt R, Eichenlaub-Ritter U, Smits J. Continuous exposure to bisphenol A during in vitro follicular development induces meiotic abnormalities. *Mutat Res* 2008; 651: 71-81.
- Lobner D, Asrari M. Neurotoxicity of dental amalgam is mediated by zinc. *J Dent Res* 2003; 82: 243-246.
- Mallineni S, Nuvvula S, Matinlinna J, Yiu C, King N. Biocompatibility of various dental materials in contemporary dentistry: a narrative insight. *J Investig Clin Dent* 2013; 4: 9-19.
- Mjör I. Problems and benefits associated with restorative materials: side-effects and long-term cost. *Adv Dent Res* 1992; 6: 7-16.
- Moharamzadeh K, Brook I, Noort R. Biocompatibility of resin-based dental materials. *Materials* 2009; 2: 514-548.
- Moharamzadeh K, Van Noort R, Brook I, Scutt A. Cytotoxicity of resin monomers on human gingival fibroblasts and HaCaT keratinocytes. *Dent Mater* 2007; 23: 40-44.
- Murray P, García Godoy C, García Godoy F. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 258-266.
- Murray P, Lumley P, Ross H, Smith A. Tooth slice organ culture for cytotoxicity assesment of dental materials. *Biomaterials* 2000; 21: 1711-1721.
- Mutter J, Naumann J, Walach H, Daschner F. Amalgam risk assessment with coverage of references up to 2005. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 204-216.

- Noda M, Wataha J, Kaga M, Lockwood P, Volkmann K, Sano H. Components of dentinal adhesives modulate heat shock protein 72 expression in heat-stressed THP-1 human monocytes at sublethal concentrations. *J Dent Res* 2002; 81: 265-269.
- Pagano S, Lombardo G, Balloni S, Bodo M, Cianetti S, Barbatì A et al. Cytotoxicity of universal dental adhesive systems: Assessment in vitro assays on human gingival fibroblasts. *Toxicology in vitro* 2019; 60: 252-260.
- Pinto C, Berger S, Cavalli V, Da Cruz S, Goncalves R, Ambrosano G et al. In Situ Antimicrobial Activity and Inhibition of Secondary Caries of Self-Etching Adhesives Containing an Antibacterial Agent and/or Fluoride. *Am J Dent* 2015; 28: 167-173.
- Pişkin B, Avsever H, Gündüz K. Evaluation techniques of biocompatibility of materials in dentistry. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dişhek Fak Derg* 2009; 10(2): 41-49.
- Polat E. Üç Boyutlu hücre kültürü sistemlerine güncel yaklaşımlar. *Namik Kemal Med J* 2020; 8(1): 84-92.
- Porto I, Oliveira D, Raelle R, Ribas K, Montes M, de Castro C. Cytotoxicity of current adhesive systems: In vitro testing on cell cultures of primary murine macrophages. *Dent Mater* 2011; 27(3): 221-228.
- Powers J, Sakaguchi R. *Craig's restorative dental materials*. 12th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2006; 97-125.
- Ramburrin P, Pringle N, Dube A, Adam R, D'Souza S, Aucamp M. Recent Advances in the Development of Antimicrobial and Antifouling Biocompatible Materials for Dental Applications. *Materials* 2021; 14: 3167.
- Rathore M, Singh A, Pant V, The dental amalgam toxicity fear: A myth or actuality. *Toxicol Int* 2012; 19(2): 81-88.
- Reichl F, Simon S, Esters M, Seiss M, Kehe K, Kleinsasser N, Hickel R. Cytotoxicity of dental composite (co) monomers and the amalgam component Hg (2 +) in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol* 2006; 80: 465-472.
- Saw T, Cao T, Yap A, Ng M. Tooth slice organ culture and established cell line culture models for cytotoxicity assesment of dental materials. *Toxicol in vitro* 2005; 19: 145-154.
- Schmalz G, Hiller K, Nunez L, Stoll J, Weis K. Permeability characteristics of bovine and human dentin under different pretreatment conditions. *J Endod* 2001; 27: 23-30.
- Schmalz G, Schuster U, Thonemann B, Barth M, Esterbauer S. Dentin barrier test with transfected bovine pulp-derived cells. *J Endod* 2001; 27: 96-102.
- Selimović-Dragaš M, Huseinbegović A, Kobašlija S, Hatibović-Kofman Š. A comparison of the in vitro cytotoxicity of conventional and resin modified glass ionomer cements. *Bosnian J. Basic Med Sci* 2012; 12(4): 273-278.
- Sengün A, Büyükbas S, Hakki S. Cytotoxic effects of dental desensitizers on human gingival fibroblasts. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; 78: 131-137.
- Shahi S, Özcan M, Dizaj S, Sharifi S, Husain N, Eftekhari A et al. A review on potential toxicity of dental material and screening their biocompatibility. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2019; 29(5): 368-377.
- Shulman JD, Wells LM. Acute fluoride toxicity from ingesting home-use dental products in children, birth to 6 years of age. *J Public Health Dent* 1997; 57: 150-158.
- Siqueira P, Magalhães A, Pires W, Pereira F, Silveira-Lacerda E, Carrião M et al. Cytotoxicity of glass ionomer cements containing silver nanoparticles. *J Clin Exp Dent* 2015; 7(5): 622-627.
- Söderholm K, Mariotti A. BIS-GMA based resins in dentistry: are they safe? *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 201-209.
- Stanley H. Pulpal consideration of adhesive materials. *Oper Dent* 1992; 5: 151-164.
- Şişman R, Aksoy A, Yalçın M Karaöz E, Cytotoxic effects of bulk fill composite resins on human dental pulp stem cells. *J Oral Sci* 2016; 58(3): 299-305.
- Tamilselvam S, Divyanand M, Neelakantan P. Biocompatibility of conventional glass ionomer, ceramic reinforced glass ionomer, giomer and resin composite to fibroblasts: In vitro study. *J Clin Pediatr Dent* 2013; 37(4): 403-406.
- Thom D, Davies J, Santerre J, Friedman S. The hemolytic and cytotoxic properties of a zeolite-containing root filling material in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 101-108.
- Tokur O, Aksoy A. In Vitro Sitotoksitate Testleri. *Harran Üniv Vet Fak Derg* 2017; 6(1): 112-118.
- Tuncer S, Demirci M. The evaluation of dental materials biocompatibility. *Atatürk Üniversitesi Dişhek Fak Derg* 2011; 21(2): 141-149.
- Uçar Y, Brantley W. Biocompatibility of dental amalgams. *Int J Dent* 2011; 981595.
- Van Landuyt K, Snauwaert J, De Munck J, Peumans M, Yoshida Y, Poitevin A et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials* 2007; 28: 3757-3785.
- Wang H, Ai L, Zhang Y, Cheng J, Yu H, Li C et al. The Effects of Antimicrobial Peptide Nal-P-113 on Inhibiting Periodontal Pathogens and Improving Periodontal Status. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1805793.
- White R, Hays G, Janer L. Residual antimicrobial activity after canal irrigation with chlorhexidine. *J Endod* 1997; 23: 229-231.
- Whitford GM. Acute and chronic fluoride toxicity. *J Dent Res* 1992; 71: 1249-1254.
- Xie S, Boone K, VanOosten S, Yuca E, Song L, Ge X, Ye Q, Spencer P, Tamerler C. Peptide Mediated Antimicrobial Dental Adhesive System. *Appl Sci* 2019; 9: 557.
- Yıldırım Z, Bakır E, Bakır Ş, Aydın M. Diş Hekimliğinde Biyouyumluluk ve Değerlendirme Yöntemleri. *Selcuk Dent J* 2017; 4: 162-169.
- Zhang N, Chen C, Melo M, Bai Y, Cheng L, Xu H. A Novel Protein-Repellent Dental Composite Containing 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine. *Int J Oral Sci* 2015; 7: 103-109.
- Zorba Y, Yıldız M. The Biocompatibility Tests and Criteria for Adhesive Restorative Materials. *Cur Res Dent Sci* 2007; 2: 15-21.


Hidroksiapatitin Güncel Dişhekimliğinde Yeri

Hydroxyapatite in Advanced Dentistry

Eylül ÖZGEL

Çiğdem ATALAYIN ÖZKAYA

 <https://orcid.org/0000-0003-3990-3920>

 <https://orcid.org/0000-0003-4144-4233>

Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Hidroksiapatit; dişin doğal bileşenlerinden biri olması ve biyouyumluluk gibi avantajları sayesinde son dönemde dişhekimliği alanındaki uygulamalarda ve ağız-diş bakımı ürünlerinde ilgi çeken bir bileşen haline gelmiştir. Hidroksiapatitin dişhekimliğindeki başlıca kullanım alanları; çürük önleme ve remineralizasyon, periodontal sağlık, dentin hassasiyeti tedavisi ve beyazlatma olarak sıralanabilir. Bu derlemenin amacı; hidroksiapatitin genel özellikleri, etki mekanizması ve biyomimetik yaklaşım açısından kullanım potansiyeli konusundaki güncel literatür bilgisini aktarmaktır.

Anahtar sözcükler: Hidroksiapatit, biyomimetik, dişhekimliği

ABSTRACT

Hydroxyapatite has recently become an attractive component for dental applications and oral-dental care products due to its advantages such as being one of the natural components of the tooth and biocompatibility. The main application area of hydroxyapatite in dentistry can be listed as caries prevention and remineralization, periodontal health, treatment of dentin hypersensitivity and tooth bleaching. The aim of this review is to convey the current literature knowledge regarding the general properties of hydroxyapatite, its mechanism of action and its usage potential for biomimetic approach.

Keywords: Hydroxyapatite, biomimetic, dentistry

Genel Bilgi, Tanımlar

Hidroksiapatit; insan kemik, mine ve dentin dokularının mineral kısmının ana yapısını oluşturan kristal formunda bir bileşendir (Demir ve ark. 2019). Kimyasal formülasyonu $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olarak bilinmektedir. Sağlıklı mine dokusu içerdiği birçok mineralin yanında, primer olarak nano kristalin formunda, % 97 oranında hidroksiapatit içermektedir (Vilpoux ve ark. 2018). Bu kristaller oldukça organize bir şekilde sıkıca paketlenmiş demetler oluşturmaktadır. Doku bu yapı sayesinde çok sert ve aynı zamanda kırılmaya karşı dayanıklı bir form kazanmaktadır (Dorozhkin ve ark. 2002).

Son zamanlarda nanoteknolojiye olan ilginin artmasıyla birlikte, 50-1000 nm arasında değişen kristaller içeren sentetik nano-hidroksiapatit geliştirilmiştir (Niu L-N Zhang ve ark. 2014). Partikül hidroksiapatit, iyi biyouyumluluk göstermesi ve insan minesine olan benzerliği nedeniyle ağız ve diş bakım ürünü formülasyonlarında biyomimetik bir ajan olarak kullanılmaktadır. Hidroksi-

apatitin dentin hassasiyetini azalttığı, mine ve dentinde remineralizasyon sağladığı ve periodontal sağlığı geliştirdiği bildirilmektedir (Meyer ve ark. 2019). Hidroksiapatitin dişhekimliğindeki başlıca kullanım alanları Şekil 1'de gösterilmektedir.

Hidroksiapatit ve Biyomimetik Yaklaşım

Biyomimetik kavramı; doğayı taklit eden yeni biyo-lojik ürünlerin tasarımında multidisipliner mekanizma çalışmalarını tanımlamaktadır (Zafar ve ark. 2020). Dişhekimliğinde biyomimetik yaklaşımların amacı ise; diş dokularını oluşturmak, korumak ve fonksiyonlarını yeniden kazandırmaktır (Vincent ve ark. 2006). Biyomimetik ajanların kullanımı modern dişhekimliğinde gelişmekte olan bir alandır. Bu alan için umut verici biyomimetik ajanlardan biri de, kimyasal bileşenleri doğal mine dokusuna çok benzer olan kalsiyum fosfat bileşikleridir.



Şekil 1: Hidroksiapatitin dişhekimliğinde başlıca kullanım alanları

Kalsiyum fosfat bileşikler, dişlerin mineral fazıyla aynı temel bileşikten oluşmaları nedeniyle biyomimetik olarak kabul edilebilecek, ağız bakımında kullanılan bir grup ajanı temsil etmektedir (Meyer ve ark. 2018). Tüm kalsiyum fosfat fazları arasında hidroksiapatit doğal mine ile en yüksek benzerliğe sahiptir (Enax ve ark. 2018). Ayrıca mineye olan benzerliği yanında minenin bir yapıtaşı olması sebebiyle gösterdiği yüksek biyoyumluluk da onu tercih edilen bir biyomimetik ajan yapmaktadır. Ek olarak hidroksiapatit tüm kalsiyum fosfatlar arasında en düşük çözünürlüğe sahiptir (Enax ve ark. 2018). Hidroksiapatit farklı kristal morfolojilerinde ve partikül boyutlarında, yani nanometreden mikrometre boyutuna kadar sentezlenebilir (Enax ve ark. 2018). Ağız bakımı uygulamalarında yaygın olarak kullanılan hidroksiapatit parçacıkları mikro kümeler halinde düzenlenir (Kensche ve ark. 2018). Sentetik hidroksiapatit partiküllerinin hem mine hem de dentin yüzeyleri ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (Kensche ve ark. 2018, Lelli ve ark. 2014, Hannig ve ark. 2013). Biyomimetik yaklaşım açısından göz önünde bulundurulduğunda; hidroksiapatitin başlangıç çürüklerinin remineralizasyonu ve küçük mine defektlerinin onarılması gibi uygulama alanları mevcuttur. Dentin remineralizasyonu, biyofilm oluşumunun engellenmesi gibi çift yönlü avantajları söz konusudur (Meyer ve ark. 2018).

Hidroksiapatitli diş macunu kullanılarak plak oluşum hızının incelendiği bir çalışmada, hidroksiapatit içerikli diş macununun, amin ve kalay florürlü diş macunlarına göre daha başarılı sonuçlar sergilediği ve sondlamada kanama indeksinde azalma sağladığı görülmüştür (Harks ve ark. 2016). Çinko hidroksiapatitli bir ağız gargarası kullanılarak yapılan bir başka çalışmada, çocuklarda plak akümüasyonu ve gingivite azalma görüldüğü saptanmıştır (Hegazy ve ark. 2016). Bu bulgular doğrultusunda hidroksiapatitli ürünlerin periodontal sağlığa katkısından da söz etmek mümkündür.

Sentetik hidroksiapatitin hem mine hem dentin yüzeyleriyle etkileşime girerek bu yüzeylerde ilk bakteri kolonizasyonunu azalttığı görülmüştür (Kensche ve ark. 2018, Lelli ve ark. 2014, Hannig ve ark. 2013). Mikro-kristal yapıdaki çinko hidroksiapatit partiküllerinin fizikokimyasal özelliklerinden dolayı bakteri yüzeylerine yapıştığı ve bu sayede dental biyofilm oluşumunu inhibe etmede terapötik etki oluşturacağı düşünülmektedir. Diş macunlarındaki mikrokristal yapıdaki çinko hidroksiapatitin fırçalama sırasında oral bakterilerin yüzeyini kapladığı ve ağız içinde bakterilerin agregasyon ve ko-

agregasyon yeteneklerini azalttığı bildirilmektedir (Hannig ve ark. 2013). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, çinko hidroksiapatitin ağız bakım ürünlerine dahil edilmesinin mine yüzeyinde onu güçlendiren hidroksiapatitten zengin bir tabaka oluşumuna neden olduğu, etki mekanizmasının ise büyük ölçüde yüksek konsantrasyonlu biyomimetik hidroksiapatit uygulamasına dayandığı bildirilmiştir (Lelli ve ark. 2014). Şekil ve boyutundan bağımsız olarak hidroksiapatit içeren solüsyonların, oral koşullar altında mine, titanyum, seramik, polimetil metakrilat yüzeylerinde iyi, fakat heterojen bir kaplama ortaya çıkardığı gösterilmiştir (Nobre ve ark. 2020) Bu bulgular nano-hidroksiapatitin oral şartlar altında sadece mineye değil, yapay dental yüzeylere/materyallere de bağlandığının göstergesidir. Hidroksiapatit nanopartiküllerin dişhekimi alanındaki yükselen öneminden dolayı, bu partiküllerin oral ortam ile etkileşim mekanizmasını anlamak oldukça önemlidir.

Hidroksiapatitin Dişhekimi Alanındaki Kullanım Alanları

Hidroksiapatit İçerikli Ağız-Diş Bakım Ürünleri

Tıp ve dişhekimi alanında oldukça yaygın uygulama alanına sahip hidroksiapatit, günümüzde diş macunlarında ve ağız gargaralarında farklı formlarda bulunmakta, çürük önleme ve remineralizasyon için değişen konsantrasyonlarda kullanılmaktadır (Hanning ve ark. 2010, Tschoppe ve ark. 2011). Hidroksiapatit ağız sağlığı ürünlerinde hidroksiapatit ve çinko hidroksiapatit olmak üzere iki formda yer almaktadır (Fabritius-Vilpoux ve ark. 2018). Partikül hidroksiapatit; diş macunları, ağız bakım suları ve gargaralara eklenerek kullanılmaktadır. Hidroksiapatitin dentin aşırı duyarlılığını azaltmada ve mine ve dentinin remineralizasyonunda başarısına ek olarak, hidroksiapatitli ağız bakım ürünlerinin periodontal sağlığa katkı sağladığı da bilinmektedir. Sık kullanılan ağız bakım ajanlarının (klorheksidin, stannöz tuzlar, kuarterner amonyum bileşikler) aksine, hidroksiapatit belirgin bir antibakteriyel etki oluşturmadan ve renk değişikliği gibi istenmeyen yan etkilere neden olmadan bakterilerin mine yüzeyine tutunmasını azaltmaktadır (Meyer ve ark. 2019). Son zamanlarda antibakteriyel ajanlar oral ekolojii bozabildiği için tartışma konusu haline gelmiştir. Hidroksiapatit partiküllerinin anti-adherens özelliğinin, biyofilm açısından ağız bakımı yönetimi alanındaki altın standart olan klorheksidin ile karşılaştırılabilir derecede iyi olduğu bildirilmektedir

(Meyer ve ark. 2019). Hidroksiapatitin klorheksidin gibi bakteriyi öldürmeden antiadherens özellikle, klorheksidine benzer bir etkinlik sergileyebilmesi söz konusudur. Ayrıca hidroksiapatit, klorheksidine ek olarak mine yüzeyinde güçlenme ve dentin ve mine remineralizasyonu gibi olumlu etkileriyle oral sağlığa katkı sağlamaktadır. Biyomimetik stratejiler, oral biyofilm kontrolünde yaygın olarak kullanılan antibakteriyel ajanlarla karşılaştırıldığında daha az analiz edilmiş olsa da, hidroksiapatit partiküllerinin oral biyofilm yönetimi için umut verici bir biyomimetik alternatif veya tamamlayıcı bir ajan olduğu bildirilmektedir (Meyer ve ark. 2019). Hidroksiapatit kullanımının biyofilm kontrolündeki etkinliği *in situ* ve *in vivo* (Kensche ve ark. 2017, Freires ve ark. 2016, Cosola ve ark. 2017) çalışmalarda kapsamlı bir şekilde analiz edilmiştir. Bu çalışmalarda hidroksi-apatitli bir gargaranın yanı sıra hidroksiapatit parçacıklarının ve gargaranın sıvı fazının etkisi incelenmiştir. Antibakteriyel etki esas olarak sıvı faz ile ilişkilendirilirken, hidroksiapatit parçacıklarının antiadherens özellik, yani mine yüzeyine başlangıç bakteriyel koloni-zasyonunda azalma sağladığı bildirilmiştir (Hannig ve ark. 2013). Suda dağılmış saf hidroksiapatit partiküllerinin (ağız bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılan çinko veya diğer katkı maddeleri gibi bir apatit ikame edicisi olmadan), herhangi bir antibakteriyel etki olmadan, klorheksidinle yarışır şekilde mine yüzeylerine bakteriyel bağlanmayı azalttığı saptanmıştır (Kensche ve ark. 2017).

Remineralizasyon ve Çürük Önleme

Ağız içi normal koşullarda tükürük, kalsiyum ve fosfat içeriği sayesinde mineralizasyonun azaldığı durumlarda remineralizasyonu indükleyici etki göstermektedir (Amaechi ark. 2019). Ancak, tükürüğün fizyolojik remineralizasyon süreci yavaştır ve dişlerin hayat boyu maruz kaldığı dışsal etkenlerle mücadele etmekte yetersiz kalabilmektedir (Fabritius-Vilpoux ve ark. 2021). Bu nedenle remineralizasyonun sağlanması ve çürüğün durdurulması için ek ajanlara gereksinim söz konusudur (Amaechi ve ark. 2013, Fontana ve ark. 2016). Günümüzde çürüğü önlemede ve remineralizasyonu sağlamada en sık kullanılan ajan florürdür (Demir ve ark. 2019). Flor remineralizasyonda oldukça başarılı, hatta altın standart kabul edilmesine rağmen, olası yan etkileri sebebiyle doz artırımı kontrollü olmak zorundadır (Sharma ve ark. 2017, Grandjean ve ark. 2014). Öte yandan flor dozundan bağımsız olarak, her yaşta yüksek

riskli bireylerde çürük hala gelişmektedir ve önlenememektedir (Benson ve ark. 2013, Shahid ve ark. 2017). Olası yan etkiler ve çürüğün ilerlemesine kesin bir çözüm olamayışı ele alındığında, alternatif bir ürün arayışı doğmuştur. Sentetik hidroksiapatit, bu alanda umut vaat eden bir ajan olarak görülmektedir.

Hidroksiapatitin çürük önleme potansiyelinin birden fazla mekanizmaya dayandığı gösterilmiştir (Schlagenhauf ve ark. 2019). Diş macunundaki hidroksiapatitin tükürük, plak ve diş yüzeylerindeki kalsiyum ve fosfat iyon konsantrasyonlarını yükselttiği ve böylece bir kalsiyum ve fosfat deposu görevi görerek bu iyonların lokal saturasyonuna destek sağladığı bildirilmiştir (Schafer ve ark. 2009, Huang ve ark. 2011, Hannig ve ark. 2012). Hidroksiapatitin bakteri hücre duvarına adsorbe olma potansiyelinin yüksek olmasının, hidroksiapatit partikülleri içinde bakterilerin pıhtılaşmasını indükleyerek bir antibiyofilm etkisi oluşturduğu ve böylece oral biyofilm oluşumunu engellediği bildirilmektedir (Kensche ve ark. 2017, Swarup ve ark. 2012, Venegas ve ark. 2006, Palmieri ve ark. 2013, Riberio ve ark. 2007, Hannig ve ark. 2013). Ayrıca dışarıdan alınan hidroksiapatitin mine ve dentin yüzeyine sıkıca bağlanarak, diş yüzeyini erozyondan ve asit ataklarından koruyabilen tabakalar oluşturduğu ve ek olarak kalsiyum ve fosfat iyonlarının sürekli salınımı için bir rezervuar görevi yaptığı gösterilmiştir (Fabritius-Vilpoux ve ark. 2019).

Koruyucu ve tedavi edici ajanların artması, ağız hijyeninin önemi konusunda farkındalığın artması ve artan yaşam kalitesi beklentisi sebebiyle bireyler dişlerini daha uzun süre ağızda tutmak istemektedir. Bu durum dişhekimliği alanında yeni zorlukları ortaya çıkarmaktadır. Bu zorluklardan biri artan yaş ile birlikte diş eti çekilmesi ve periodontal hastalıklar nedeniyle kök yüzeylerinin ağız ortamına açık hale gelmesidir. Kök yüzeyi mineden çok daha az inorganik komponent içermesi ve inorganik yapılarının temel taşı olan hidroksiapatit boyutunun daha küçük olması nedeniyle, mineye göre asit ataklarına daha dayanıksız ve dolayısıyla çürük oluşumuna daha yatkındır (Bigozzi ve ark. 2014, Mate Sanchez de Val ve ark. 2016, Tan ve ark. 2017). Söz konusu nedenlerle kök çürükleri giderek artan bir klinik problemdir ve etkili bir çözüm gereksinimi söz konusudur. Flor iyonları remineralizasyon için genellikle ek kalsiyum ve fosfat iyonuna ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle kök çürüğünü önlemek için ek kalsiyum ve fosfat içeren ajanların faydalı olabileceği düşünülmektedir (Epple ve ark. 2018). Bu noktadan hareketle kök

çürüklerine ilişkin yapılan bir çalış-mada, %10 hidroksiapatit ve 1450 ppm sodyum florür içerikli diş macunları incelenmiş ve hidroksiapatitli içerikli diş macununun yüksek oranda demineralizasyon inhibis-yonu sağladığı belirlenmiştir. (Amechi ve ark. 2021) Bu bulgular doğrultusunda hidroksiapatitli diş macunlarının özellikle kök çürüklerinin tedavisinde etkili bir alternatif olarak hizmet edebileceği düşünülmektedir (Amaechi ve ark. 2021)

Hidroksiapatitin remineralizasyon açısından oldukça faydalı ve etkili sonuçlar sergilemesi, bu konuda yapılan çalışmaların her geçen gün artmasını sağlamaktadır. Hidroksiapatit ve amorf kalsiyum fosfat içerikli diş macunlarının uygulandığı örnekler incelendiğinde; hidroksiapatitin lezyon boyunca daha homojen bir remineralizasyon gerçekleştirdiği, amorf kalsiyum fosfatın ise mine mine yüzeyinde daha fazla, lezyon gövdesinde daha az olacak şekilde heterojen bir remineralizasyon modeli sergilediği gösterilmiştir (Amaechi ve ark. 2019).

Hidroksiapatitin plak organizasyonunu azaltmada klorheksidin kadar etkili olduğu ve başlangıç çürüklerinin remineralizasyonunda florür kadar etkili olduğunu belirlenmiştir (Hegazy ve ark. 2016). Okul çağındaki çocuklarda hidroksiapatitli ve hidroksiapatitsiz diş macunlarının çürük önleyici etkilerinin izlendiği çalışmada, üç yıllık gözlem sonucunda hidroksiapatit grubunda DMFT sonuçlarının, hidroksiapatitsiz diş macunu grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca çürük düzeyinde % 56 oranında bir azalma meydana geldiği saptanmıştır (Van Loveren ve ark. 2013).

Flor içerikli diş macunu ve hidroksiapatit içerikli diş macununun karşılaştırıldığı bir çalışmada, hidroksiapatitli diş macununun, 500 ppm flor içeren diş macununa kıyasla başlangıç çürüklerini ve mine demineralizasyonunu inhibe etmede eşit oranda etkili olduğu belirlenmiştir (Amaechi ve ark. 2020). Hatta mikroradyografik olarak hidroksiapatitli diş macunlarının derin mine lezyonlarının remineralizasyonunda, amin florürlü diş macunundan daha başarılı olduğu saptanmıştır (Amaechi ve ark. 2020). Bu alanda ileri araştırmalara gereksinim olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca flor ve hidroksiapatit kombinasyonunun potansiyel sinerjik etkisinin de kapsamlı çalışmalarla incelenmesi faydalı olacaktır.

Dentin Hassasiyeti

Dentin dokusu, dentin yüzeyinden diş pulpasına dik olarak uzanan, 1–2 µm çapında, mm²'de yaklaşık 30.000

tübül içermektedir. Dentin hassasiyeti, açığa çıkan dentin dokusunun maruz kaldığı termal, buharlaş-tırıcı, ozmotik, kimyasal ve elektriksel uyarılara karşı oluşan kısa süreli, ani, keskin ve herhangi bir başka dental probleme bağlanamayan ağrıyla karakterizedir (Can ve ark. 2003, Turp ve ark. 2013). Dentin hassasiyeti bağımsız bir hastalık olmayıp birçok dental patolojinin ortak bulgusu olabilir (Hu ve ark. 2018). Şu an piyasada dentin hassasiyetini gidermek için kullanılan birçok ajan bulunmaktadır. Bu ajanlar iki temel prensibe dayanarak dentin hassasiyetini gidermektedir. Bunlar; sinir iletimi üzerine depolarize edici etki sağlamak ve açığa çıkmış dentin tübüllerini tıkamaktır (Walters ve ark. 2005). Dentin hassasiyeti tedavisinde kullanılan yöntemler arasında hassasiyet giderici diş macunları en ulaşılabilir, ucuz ve en az invaziv araç olması sebebiyle klinisyenler tarafından ilk aşamada sıklıkla tercih edilmektedir (Low ve ark. 2015). Ancak tüm bunların yanında hala en iyi hassasiyet giderici etkiye sahip diş macunu konusunda kesin bir görüş yoktur (Hu ve ark. 2019). Bu nedenle farklı diş macunları üzerinde çalışmalar yapılması bu alanda literatüre katkı sağlamak açısından gereklidir (Hu ve ark. 2019).

Sentetik hidroksiapatit, dentin hassasiyeti azaltabilen ve potansiyel olarak remineralizasyonu artırabilen biyoyumlu ve biyomimetik bir bileşik olarak tanımlanmaktadır (Ekstrand ve ark.2013, Amaechi ve ark. 2020, Tschoppe ve ark. 2011). Hidroksiapatit içerikli diş macunlarının klinik olarak dentin hassasiyetini etkin bir şekilde azalttığı bildirilmektedir (Amaechi ve ark. 2019, Ritter ve ark. 2010). Kristalize çinko partikülleri içeren hidroksiapatitin, 200-400 nm'lik partikül boyutu nedeniyle açık dentin tübüllerini tıkamada etkili olduğu saptanmıştır (Amaechi ve ark. 2021). Yapılan bir araştırmada nano-hidroksiapatit içerikli diş macununun 2. ve 4. haftadaki hassasiyet giderici etkisinin, potasyum, flor, stronsiyum ve plasebo uygulama gruplarından anlamlı derecede daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Hu ve ark. 2019). Dentin hassasiyetini önlemede nano-hidroksiapatitin en başarılı içerik olduğu ve onu arjininin takip ettiği gösterilmiştir (Hu ve ark. 2019). Bu çalışmanın sonucu, daha önce yapılan bir sistematik araştırmadaki nano-hidroksiapatitli diş macunun diğer hassasiyet giderici ajanlar, plasebo ve negatif kontrol grubundan daha başarılı olduğu sonucunu destekler niteliktedir (Alencar ve ark. 2019). Yapılan bir anket çalışmasında hastalar tarafından hidroksiapatitli diş macunu kullanımının dentin hassasiyetini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir. Hidroksiapatitli diş macununun, dentin aşırı

duyarlılığı üzerindeki çeşitli subjektif parametreleri (örneğin soğuk uyarın) daha önce kullanılan diş macunlarına kıyasla önemli ölçüde daha iyi azalttığı bildirilmiştir. Hidroksiapatitli diş macunu kullanımının, dentin aşırı duyarlılığının azalttığı ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Steinert ve ark. 2020).

Dentin aşırı duyarlılığı alanında hidroksiapatitli diş macunları üzerinde mekanik çalışmalar yapılmıştır (Hiller ve ark. 2018, Amaechi ve ark. 2015). Hidroksiapatitin dentin aşırı duyarlılığının önlenmesindeki etkişekli, açık dentin tübüllerinin hidroksiapatit partikülleri tarafından tıkanmasına dayanmaktadır (Enax ve ark. 2019). Mikrokristal hidroksiapatit, yaklaşık $2.4 \pm 0.07 \mu\text{m}$ çapında ve yüzeysel olduğu bilinen dentin tübüllerini tıkayabilir (Lenzi ve ark. 2013). Dentin tübüllerinin tıkanması, diş uyarılardan pulpaya iletilen sinyalin inhibisyonuna yol açarak ağrı hissini azaltmaktadır (Gillam ve ark. 2015).

Beyazlatma

Beyazlatma etkili diş macunları estetik açıdan talep edilmesine rağmen, abrazyv/aşındırıcı özelliklerinin yüksek olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle bu macunların mine, dentin dokuları ve dişetine zarar verme potansiyeli söz konusudur. Ek olarak beyazlatma etkisi için kullanılan peroksidin dişlerde hassasiyete yol açması ve mine ve dentinin organik matrisinde istenmeyen etkilere neden olduğu bilinmektedir (Sarembe ve ark. 2020). Bu nedenle araştırmalar alternatif oksidatif olmayan ve daha az aşındırıcı ajanlara odaklanmıştır (Dabanoglu ve ark. 2009). Partikül hidroksiapatit, doğal mine yapısında yer alması ve anti-biyofilm özellikler taşıması açısından bu alanda değerlendirilebilecek iyi bir seçenek olarak görünmektedir (Fabritius-Vilpoux ve ark. 2019, Enax ve ark. 2019, Cieplik ve ark. 2020). Söz konusu bu özellikler

sayesinde nano-hidroksiapatit içerikli beyazlatma ajanlarına ve diş macunlarına olan ilgi her geçen gün artış göstermektedir. Yapılan bir anket çalışmasında hastalar dört hafta boyunca hidroksiapatit bazlı diş macunu kullanmış ve bu süre sonunda hissettikleri değişiklikler kaydedilmiştir. Hastalar diş yüzey dokusu, diş rengi ve tazelik hissinde olumlu değişiklikler bildir-mişlerdir (Steinert ve ark. 2020). Hidroksiapatitli diş macunu kullanımının uzun süreli pürüzsüz diş yüzeyi oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum hidroksiapatitin, bakterilerin diş yüzeyine tutunmasını ve lekelerin adezyonunu azaltması ile ilişkilendirilmiştir (Hannig ve ark. 2009, Kensche ve ark. 2017).

Mine yüzeyinde aşındırıcı yiyecekler, yüksek oranda aşındırıcı içeren diş macunları, brüksizm veya asidik ataklar nedeniyle mikro gözenekler oluşabilmektedir (Steinert ve ark. 2020). Hidroksiapatit oluşan bu mikrogözenekler için dolgu görevi görmekte (Loveren ve ark. 2013), biyometetik hidroksiapatit bu gözenekleri doldurarak diş yüzeyinin düzelmesine katkı sağlamaktadır (Steinert ve ark. 2020). Bu yüzey düzelmesi, renklenme ve lekelenmeye karşı koruyucu bir işlev üstlenebilmektedir. Hidroksiapatitin bu alanda kullanım potansiyelinin geliştirilmesi için ileri çalışmalara gereksinim söz konusudur.

Teşekkür/Acknowledge

Bu derlemenin hazırlanması sürecinde literatür desteği ile değerli katkılarından dolayı Dr. Frederic Meyer'e teşekkür ederiz.

We sincerely thank Dr. Frederic Meyer for his valuable contributions with literature support during the preparation of this review.

KAYNAKLAR

- Amaechi BT, Van Loveren C. Fluorides and non-fluoride remineralization systems. *Toothpastes* 2013;23:15-26.
- Amaechi BT, AbdulAzees PA, Alshareif DO, Shehata MA, Lima PPCS, Abdollahi A, Evans V. Comparative efficacy of a hydroxyapatite and a fluoride toothpaste for prevention and remineralization of dental caries in children. *BDJ* 2019;5:18.
- Amaechi BT, AbdulAzees PA, Okoye LO, Meyer F, Enax J. Comparison of hydroxyapatite and fluoride oral care gels for remineralization of initial caries: A pH-cycling study. *BDJ* 2020;6:1-7.
- Amaechi BT, Phillips TS, Evans V, Ugwokaegbe CP, Luong MN, Okoye LO, Enax J. The potential of hydroxyapatite toothpaste to prevent root caries: a pH-cycling study. *Clin Cosmet Invest Dent* 2021;13:315-24.
- Amaechi BT, Mathews SM, Ramalingam K, Mensinkai PK. Evaluation of nanohydroxyapatite-containing toothpaste for occluding dentin tubules. *Am J Dent* 2015;28:33-9.
- Benson PE, Parkin N, Dyer F, Millett DT, Furness S, Germain P. Fluorides for the prevention of early tooth decay (demineralised white lesions) during fixed brace treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD003809.

- Bignozzi I, Crea A, Capri D, Littarru C, Lajolo CARLO, Tatakis DN. Root caries: a periodontal perspective. *J Periodontal Res* 2014;49:143-63.
- Boztaş-Demir G. Remineralizasyon materyalleri ve teknolojilerine güncel bakış. *7tepe Klinik* 2020;16:81-94.
- Canadian Advisory Board on Dentin Hypersensitivity. Consensus-based recommendations for the diagnosis and management of dentin hypersensitivity. *J Can Dent Assoc* 2003;69:221-6.
- Cieplik F, Rupp CM, Hirsch S, Muehler D, Enax J, Meyer F, Hiller KA, Buchalla W. Ca²⁺ release and buffering effects of synthetic hydroxyapatite following bacterial acid challenge. *BMC Oral Health* 2020;20:85.
- Dabanoglu A, Wood C, Garcia-Godoy F, Kunzelmann KH. Whitening effect and morphological evaluation of hydroxyapatite materials. *Am J Dent* 2009;22:23-9.
- de Melo Alencar C, de Paula B L F, Ortiz M I G, Magno M B, Silva C M & Maia L C. Clinical efficacy of nano-hydroxyapatite in dentin hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2019;82:11-21.
- Dorozhkin SV, Epple M. Biological and medical significance of calcium phosphates. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41:3130-46.
- Ekstrand K R, Poulsen J E, Hede B, Twetman S, Qvist V, & Ellwood R P. A randomized clinical trial of the anti-caries efficacy of 5,000 compared to 1,450 ppm fluoridated toothpaste on root caries lesions in elderly disabled nursing home residents. *Caries Res* 2013;47:391-8.
- Enax J, Epple M. Synthetic hydroxyapatite as a biomimetic oral care agent. *Oral Health Prev Dent* 2018;16:7-19.
- Enax J, Fabritius HO, Fabritius-Vilpoux K, Amaechi BT, Meyer F. Modes of action and clinical efficacy of particulate hydroxyapatite in preventive oral health care--state of the art. *The Open Dent J* 2019;13:274-87.
- Epple M, Enax J. Fluoride Compounds in Dental Hygiene. *The Chemistry of Dental Care--Part 3* 2018;10.1002/chemv.201800080
- Fabritius-Vilpoux K, Enax J, Herbig M, Raabe D, Fabritius HO. Quantitative affinity parameters of synthetic hydroxyapatite and enamel surfaces in vitro. *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials* 2019;8:141-53.
- Fabritius-Vilpoux K, Enax J, Mayweg D, Meyer F, Herbig M, Raabe D, Fabritius HO. Ultrastructural changes of bovine tooth surfaces under erosion in presence of biomimetic hydroxyapatite. *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials* 2021;10:132-45.
- Fontana M. Enhancing fluoride: clinical human studies of alternatives or boosters for caries management. *Caries Res* 2016;50: 22-37.
- Gillam, DG. Management of dentin hypersensitivity. *Current Oral Health Reports* 2015;2: 87-94.
- Hannig C, Basche S, Burghardt T, Al-Ahmad A, Hannig M. Influence of a mouthwash containing hydroxyapatite microclusters on bacterial adherence in situ. *Clin Oral Investig* 2013; 17: 805-14.
- Hannig C, Hannig M. The oral cavity--a key system to understand substratum-dependent bioadhesion on solid surfaces in man. *Clin Oral Investig* 2009;13:123-39.
- Hannig M, Hannig C. Nanotechnology and its role in caries therapy. *Adv Dent Res* 2012;24:53-7.
- Hannig M, Hannig C. Nanomaterials in preventive dentistry. *Nat Nanotechnol* 2010;5:565-9.
- Harks I, Jockel-Schneider Y, Schlagenhaut U, May TW, Gravemeier M, Prior K, Ehmke B. Impact of the daily use of a microcrystal hydroxyapatite dentifrice on de novo plaque formation and clinical/microbiological parameters of periodontal health. A randomized trial. *PLoS One* 2016;11:e0160142.
- Hegazy SA, Salama IR. Antiplaque and remineralizing effects of Biorepair mouthwash: A comparative clinical trial. *Pediatr Dent J* 2016;26:89-94.
- Hiller KA, Buchalla W, Grillmeier I, Neubauer C, Schmalz G. In vitro effects of hydroxyapatite containing toothpastes on dentin permeability after multiple applications and ageing. *Sci Rep* 2018;8:4888.
- Hu ML, Zheng G, Lin H, Yang M, Zhang YD, Han JM. Network meta-analysis on the effect of desensitizing toothpastes on dentine hypersensitivity. *J Dent* 2019;88:103170.
- Hu ML, Zheng G, Zhang YD, Yan X, Li XC, Lin H. Effect of desensitizing toothpastes on dentine hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2018;75:12-21.
- Huang S, Gao S, Cheng L, Yu H. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: an in vitro study. *Caries Res* 2011;45:460-8.
- Kensche A, Holder C, Basche S, Tahan N, Hannig C, Hannig M. Efficacy of a mouthrinse based on hydroxyapatite to reduce initial bacterial colonisation in situ. *Arch Oral Biol* 2017;80:18-26.
- Lelli M, Putignano A, Marchetti M, Foltran I, Mangani F, Procaccini M, Orsini G. Remineralization and repair of enamel surface by biomimetic Zn-carbonate hydroxyapatite containing toothpaste: a comparative in vivo study. *Front Physiol* 2014;5:333.
- Lenzi TL, Camila de Almeida BG, Arana-Chavez VE, Raggio DP. Tubule density and diameter in coronal dentin from primary and permanent human teeth. *Microsc Microanal* 2013;19: 1445-9.
- Loveren CV. Toothpastes. In: Huymans MCDNJM, Lussi A, Weber HP, editors. *Monographs in Oral Science*. 1st ed. Basel, Switzerland: Karger, 2013;doi:10.1159/isbn.978-3-318-02207-0.
- Low SB, Allen EP, Kontogiorgos ED. Reduction in dental hypersensitivity with nano-hydroxyapatite, potassium nitrate, sodium monofluorophosphate and antioxidants. *Open Dent J* 2015;:92.
- Maté Sánchez de Val JE, Calvo-Guirado JL, Gómez-Moreno G, Pérez-Albacete Martínez C, Mazón P, De Aza PN. Influence of hydroxyapatite granule size, porosity, and crystallinity on tissue reaction in vivo. Part A: Synthesis, characterization of the materials, and SEM analysis. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1331-8.
- Meyer F, Enax J. Hydroxyapatite in oral biofilm management. *Eur J Dent* 2019; 13:287-90.
- Meyer F, Amaechi BT, Fabritius HO, Enax J. Overview of calcium phosphates used in biomimetic oral care. *Open Dent J* 2018;12:406.

- Niu LN, Zhang W, Pashley DH, Breschi L, Mao J, Chen JH, Tay FR. Biomimetic remineralization of dentin. *Dent Mater* 2014; 30:77-96.
- Palmieri C, Magi G, Orsini G, Putignano A, Facinelli B. Antibiofilm activity of zinc-carbonate hydroxyapatite nanocrystals against *Streptococcus mutans* and mitis group streptococci. *Curr Microbiol* 2013; 67: 679-81.
- Ribeiro LG, Hashizume LN, Maltz M. The effect of different formulations of chlorhexidine in reducing levels of mutans streptococci in the oral cavity: a systematic review of the literature. *J Dent* 2007;35: 359-70.
- Ritter AV, Shugars DA, Bader JD. Root caries risk indicators: a systematic review of risk models. *Community Dent Oral Epidemiol* 2010;38:383-97.
- Sarembe S, Enax J, Morawietz M, Kiesow A, Meyer F. In Vitro Whitening Effect of a Hydroxyapatite-Based Oral Care Gel. *Eur J Dent* 2020;14:335-41.
- Schäfer F, Beasley T, Abraham P. In vivo delivery of fluoride and calcium from toothpaste containing 2% hydroxyapatite. *Int Dent J* 2009;59:321-4.
- Schlagenhauf U, Kunzelmann K H, Hannig C, May T W, Hösl H, Gratz M, Vşergutz G, Nazet M, Schamberger S, Proff P. Impact of a non-fluoridated microcrystalline hydroxyapatite dentifrice on enamel caries progression in highly caries-susceptible orthodontic patients: A randomized, controlled 6-month trial. *J Investig Clin Trial* 2019;10:e12399.
- Shahid M. Regular supervised fluoride mouthrinse use by children and adolescents associated with caries reduction. *Evid Based Dent* 2017;18:11-12.
- Sharma D, Singh A, Verma K, Paliwal S, Sharma S, Dwivedi J. Fluoride: a review of pre-clinical and clinical studies. *Environ Toxicol Pharmacol* 2017;56:297-313.
- Steinert S, Zwanzig K, Doenges H, Kuchenbecker J, Meyer F, Enax J. Daily Application of a Toothpaste with Biomimetic Hydroxyapatite and Its Subjective Impact on Dentin Hypersensitivity, Tooth Smoothness, Tooth Whitening, Gum Bleeding, and Feeling of Freshness. *Biomimetics (Basel)*. 2020;5:17.
- Swarup JS, Rao A. Enamel surface remineralization: using synthetic nano-hydroxyapatite. *Contemp Clin Dent* 2012;3:433-6.
- Tan H, Richards L, Walsh T, Worthington HV, Clarkson JE, Wang L, Vello MMDAC Interventions for managing root caries. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:CD012750.
- Tschoppe P, Zandim D L, Martus P & Kielbassa A M. Enamel and dentine remineralization by nano-hydroxyapatite toothpastes. *J Dent* 2011;39:430-7.
- Türp JC. Discussion: how can we improve diagnosis of dentin hypersensitivity in the dental office?. *Clin Oral Investig* 2013;17:53-4.
- Venegas SC, Palacios JM, Apella MC, Morando PJ, Blesa MA. Calcium modulates interactions between bacteria and hydroxyapatite. *J Dent Res* 2006; 85: 1124-8.
- Vincent J, Bogatyreva O, Bogatyrev N, Bowyer A, Pahl A. Biomimetics: Its practice and theory, *J R Soc Interface* 2006;3:471-82.
- Walters PA. Dentine hypersensitivity: a review. *J Contemp Dent Pract*, 2005;6:107-17.
- Zafar MS, Amin F, Fareed MA, Ghabbani H, Riaz S, Khurshid Z, Kumar N. Biomimetic aspects of restorative dentistry biomaterials. *Biomimetics*, 2020;5:34.

Arayüz Plak Temizliğinde Silikon Kürdanların Rolü

Role of Silicon Toothpicks in Plaque Control of Interdental Surfaces

Mert YILMAZ
Nurcan BUDUNELİ

 <https://orcid.org/0000-0002-1590-5801>

Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Diş fırçaları ile genel plağın yalnızca %60'ı uzaklaştırılabilmektedir. Etkili ve düzenli sürdürülen bir arayüz temizliği gelecekte oluşabilecek arayüz çürükleri ve periodontal problemleri önlemek için son derece gereklidir. Son dönemde yapılan sistematik derlemelerde, kullanım zorluğu ve el becerisi gerektirmesi nedeniyle diş ipinin etkinliği arayüz fırçalarına göre düşük bulunmuştur. Komşu dişler arasında yeterli mesafenin bulunduğu durumlarda, öncelikle arayüz fırçası tercih edilmekte ancak bu fırçaların da teli diş hassasiyetine yol açabilmektedir. Tüm bu kısıtlılıkları gidermek amacıyla, kullanımı kolay olan ve hassasiyet gibi yakınmalara sebep olmayan yeni araçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Silikon kürdanlar bu gereksinimi karşılamak amacıyla tasarlanmıştır. Bu derlemede, çürük ve dişeti hastalıklarının önlenmesi amacıyla arayüz plak temizliğinde bir seçenek olarak sunulan silikon kürdanlar ile ilgili güncel bilgiler ortaya konmaktadır.

Anahtar sözcükler: Ağız bakımı, arayüz fırçası, dental plak, diş ipi, silikon kürdan

ABSTRACT

Toothbrushes can only remove 60% of dental plaque. An effective and regular interdental cleaning is of utmost importance to prevent interdental caries and possible periodontal problems. Recent systematic reviews about dental floss have shown that its effectiveness is lower than that of interdental brushes due to the difficulty of use and the need for manual dexterity. Interdental brush is regarded as the first choice when there is sufficient space between the adjacent teeth, but the wire of interdental brush can cause hypersensitivity. Novel devices are being developed to overcome this limitation. Silicon toothpicks have been designed for this purpose. This review provides current information on silicon toothpicks that are presented as alternative interdental cleaning devices to eliminate interdental plaque and thereby, prevent development of interdental carious lesions and inflammatory gingival diseases.

Keywords: Oral hygiene, dental floss, dental plaque, interdental brush, silicon toothpick

Giriş

Diş hekimliğinde arayüz temizliği araçları ve yöntemleri, yıllardan beri en çok araştırılan konulardan biri olmuştur. Arayüz temizliği yapılmazsa, sadece diş fırçalama ile ağız içindeki mikrobiyal dental plağın yalnızca %60'ı kaldırılabilir (De La Rosa ve ark. 1979). Arayüz bölgeleri hem ön hem de arka grup dişlerde plak birikimi açısından yüksek risk taşımaktadır (Lang ve ark. 1973). Doğru ve düzenli uygulanan arayüz temizliğinin interproksimal çürük oluşumunu azalttığı ve gingivitisini önlediği bilinmektedir (Worthington ve ark. 2019). Bu nedenle, günlük ağız bakımı işlemleri içerisinde arayüz temizliği çok önemli bir yer tutmaktadır.

2017 yılında Avrupa Periodontoloji Federasyonu ve Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından düzenlenen dünya çalıştayında yapılan Periodontal Hastalık Sınıflamasında periodontal sağlık kavramı, kapsamlı bir şekilde ilk kez tanımlanmıştır (Chapple ve ark. 2015). Düzenli diş hekimi kontrolleri, çevresel faktörlerin kontrol altında tutulması ve günlük ağız bakımının etkin bir şekilde uygulanması periodontal sağlığın sürdürülebilmesi için gerekli öğelerdir. Uygun tedaviler ile periodontal sağlığın yeniden kazandırılmasında olduğu kadar sürdürülmesinde de diş hekimlerinin rolü büyüktür. Ağız bakım programı hazırlanırken kişiye özel düşünülmeli ve önerilen ağız bakım araçları kişiye özel seçilmelidir. Arayüz temizlik araçları hastalara önerilirken, hastanın diş arası boşlukları, papil doluluğu, dişlerin çene arkı üzerindeki pozisyonu, periodontal ataşman kaybı olup olmaması, hastanın el becerisi ve benzeri durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (van der Weijden ve ark. 2011). Kişisel ağız bakımı kapsamında arayüz temizliği özellikle önemlidir. Yapılan bir çalışmada, düzenli uygulanan arayüz temizliğinin periodontal hastalığı, arayüz çürüklerini ve diş kayıplarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Marchesan ve ark. 2018). Marchesan ve ark. bu çalışmada, arayüz temizliğinin haftada en az dört kez uygulanmasının gerekli olduğunu bildirmiş, bir diğer çalışmada ise Capeda ve ark. (2017), haftada 2-4 kere arayüz temizliği yapılmasının yeterli olduğunu savunmuştur.

En çok tercih edilen arayüz temizliği araçları diş ipleri ve arayüz fırçalarıdır (Resim 1). Diş ipi yıllardan beri arayüzlerdeki plak temizliği için en çok önerilen araçlardan biri olmasına rağmen, son dönemde yapılan araştırmaların sonuçları diğer arayüz temizleme araç-

larını daha ön plana çıkarmaktadır (Ng ve ark. 2019). Bu durum, diş ipinin doğru ve etkin kullanılabilmesi için iyi düzeyde el becerisi gerektirmesi ile açıklanabilir. Periodontitis tanısı olan hastalarda, arayüz fırçası ve diş ipi plağı uzaklaştırma başarısı yönünden karşılaştırılmış, diş ipi arayüz fırçasına göre daha az etkin bulunduğu gibi, hastaların arayüz fırçası kullanmaya uyum sağlama-ması diş ipi kullanma uyumundan daha yüksek olarak saptanmıştır (Christou ve ark. 1998). Salzer ve ark. (2015) tarafından yapılan bir derlemede, çalışmaların büyük kısmında diş ipinin plağı kaldırmada yeterli derecede etkili olmadığı bulgusu öne çıkmış ve arayüz temizliği için en etkili araçların arayüz fırçaları olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç ile aynı doğrultuda, Avrupa Periodontoloji Federasyonu tarafından yayınlanan ortak karar raporunda, arayüz fırçasının travmaya sebep olmadan dişler arasından geçebildiği durumlarda plak kontrolü için tercih edilecek ilk araç olduğu, diş ipinin ise arayüz fırçasının kullanılmayacağı darlıktaki arayüzler için önerilmesi gerektiği belirtilmiştir (Chapple ve ark. 2015). Karşılaştırmalı araştırmalarda, diş ipinin plağı uzaklaştırma etkinliği arayüz fırçasından daha düşük bulunmuştur (Christou ve ark. 1998, Sälzer ve ark. 2015, Graziani ve ark. 2018, Rösing ve ark. 2006). Bu durum, doğru ve uygun boyutu seçildiğinde arayüz fırçasının diş aralarına daha iyi uyum sağlaması (Resim 2), diş ipi kullanımının arayüz fırçasına göre zor olması, iyi düzeyde el becerisi gerektirmesi ve hastaların bu nedenlerle etkin diş ipi kullanmayı uzun dönem sürdürememeleri ile açıklanabilir.



Resim 1: Farklı marka ve boyutlardaki arayüz fırçalarına örnekler



Resim 2: Arayüz fırçası, silikon kürdan ve diş ipinin interproksimal bölgeye uyumunun oklüzal açıdan görüntüsü

Diğer taraftan, kullanım ve uyum kolaylığı ile öne çıkan arayüz fırçalarının da bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Fırça üzerindeki tele bağlı yaşanan diş hassasiyeti, ideal fırça boyutunu seçmede zorlanma gibi sebepler, silikon kürdanların hastalar tarafından daha çok tercih edilme sebebi olabilir (Ustaoğlu ve ark. 2020). Silikon kürdanların (Resim 3), diş ipine göre belirgin bir kullanım kolaylığı sağlaması ve arayüz fırçalarına göre daha az hassasiyete sebep olması arayüzlerdeki plak kontrolü açısından uzun dönemli kullanım için umut verici görünmesine yol açmaktadır. Silikon kürdanlar üzerine son yıllarda çeşitli klinik araştırmalar yapılmış ve bu çalışmalar 2022 yılında sistematik bir derleme olarak da yayınlanmıştır (van der Weijden ve ark. 2022). Bu derlemeye dahil edilen çalışmalardan birinde; silikon kürdanlar ile arayüz fırçaları karşılaştırılmış olup, silikon kürdanların hem plağı uzaklaştırma konusunda arayüz fırçaları kadar başarılı olduğu, hem de kullanan kişiler tarafından daha kabul edilebilir bulunduğu bildirilmiştir (Hennequin-Hoenderdos ve ark. 2017).



Resim 3: Farklı marka ve boyuttaki silikon kürdanlara örnekler

Bir başka çalışmada, ataşman kaybı olmayan genç bireylerden oluşan katılımcılar dört gruba ayrılmış ve birinci gruba sadece diş fırçalama, ikinci gruba fırçalamaya ek olarak diş ipi kullanımı, üçüncü gruba fırçalamaya ek arayüz fırçası kullanımı ve dördüncü gruba fırçalamaya ek olarak silikon kürdan kullanımı talimatları verilmiştir. Bu çalışmada da silikon kürdanlar ve arayüz fırçaları plağı uzaklaştırma etkinliği yönünden daha başarılı bulunmuştur (Graziani ve ark. 2018). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise arayüz fırçaları ile silikon kürdanlar kıyaslanmış ve klinik veriler açısından iki ürün de benzer başarı oranları göstermiş, ancak silikon kürdanlar kullanım kolaylığı açısından hastalar tarafından daha fazla tercih edilmiştir (Ustaoğlu ve ark. 2020). Çok yakın zamanda van der Weijden ve ark. (2022) tarafından yapılan sistematik derleme ve meta analiz çalışmasına göre; silikon kürdanların kullanımı özellikle gingivitis olgularında plak kontrolü için önerilmiş, kanıt düzeyi zayıf-çok zayıf olarak belirtilmiş olmak-la birlikte silikon kürdanlar güvenli ve kabul edilebilir olarak tanımlanmıştır.

Bugüne kadar arayüz temizliği araçları üzerine yapılmış olan çalışmaların, kısa takip süresi ve yalnızca plağı uzaklaştırma yönünden etkinlik düzeylerinin incelenmiş olması gibi bazı kısıtlılıkları vardır. Bu çalışmalarda hastalar genellikle sadece 2-4 hafta arasında arayüz temizlik araçlarını kullanmış ve bilimsel bir araştırmaya dahil olduklarını bildiklerinden verilen araçları en iyi şekilde kullanmaya çaba göstermişlerdir (Hennequin-Hoenderdos ve ark. 2017, Graziani ve ark. 2018, Ustaoğlu ve ark. 2020). Ancak, hayatın gerçek akışında, plak kontrolünde uzun dönem etkinlik, bir başka deyişle devamlılık beklenmektedir. Dişeti kanaması ve diş hassasiyeti gibi klinik yakınmaların ortadan kalkması sonrasında zaman içinde hastaların özellikle arayüz temizlik araçlarını kullanma sıklığı ve kullanım kalitesi düşme eğilimindedir. Bu eğilim, bugüne kadar yapılmış araştırmalarda diş ipi başarı oranının arayüz fırçalarına göre daha düşük bulunma sebeplerinden birisi olabilir. Arayüz temizleme araçlarının uzun dönem kullanımının sürdürülebilmesi bu açıdan büyük önem taşımaktadır. Çeşitli arayüz temizleme araçlarının etkinliği araştırmalarda oldukça detaylı bir şekilde incelenmiş olmakla birlikte (Graziani ve ark. 2018, Ustaoğlu ve ark.2020, Christou ve ark. 1998), hastaların bu araçları kullanmaya ne kadar uzun süre devam ettiği konusunda henüz araştırma bulunmamaktadır.

Arayüz temizliği yapmak, bireylerin tıpkı diş fırçalamak gibi hayat boyu sürdürmeleri gereken bir işlemdir. Bu sürekliliği kazanabilmek için gerekli faktörlerinden biri,

arayüz temizleme aracının kullanım kolaylığı olarak düşünülebilir. İsviçre gibi ağız bakım alışkanlıklarının üst düzeyde olduğu toplumlarda bile, diş fırçalama oranı %100'e yakınken diş ipi ve kürdan kullanım oranı neredeyse %50 civarındadır (Schneider ve ark. 2019).

Sonuç olarak, günlük arayüz temizliğinde etkin araçların kullanılma oranını arttırmak için toplumdaki yetişkin bireylerin ve özellikle de çocukların rahatlıkla alışabileceği araçlara yönelmek gerekmektedir. Bireye özgü şekilde en uygun arayüz temizlik aracının seçilmesi ve kullanımının öğretilerek takip edilmesi açısından diş

hekimlerine büyük görev düşmektedir. Ancak, günümüzde halen arayüz temizleme aracının seçilmesinde kabul edilmiş bir standardizasyon yoktur. Bu durum zaten oldukça zor olan ağız bakımı eğitimi ve motivasyon sürecini daha da zorlaştırabilmektedir. Günlük ev bakımı ve plak temizliği konusunda daha çok birey tarafından uzun süreli başarı elde edebilmek için, uygun arayüz temizlik araçlarının seçiminde standart oluşturmak yararlı olacaktır. Bu amaca ulaşabilmek içinse, çok sayıda bireyin katıldığı ve arayüz temizlik araçlarının karşılaştırıldığı uzun dönem takip araştırmalarına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- De la Rosa M, Zacarias Guerra J, Johnston DA, Radike AW. Plaque growth and removal with daily toothbrushing. *J Periodontol* 1979;50(12):661-664.
- Lang NP, Cumming BR, Loe H. Toothbrushing frequency as it relates to plaque development and gingival health. *J Periodontol* 1973;44:396-405.
- Worthington HV, MacDonald L, Poklepovic Pericic T, Sambunjak D, Johnson TM, Imai P, Clarkson JE. Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 10;4(4):CD012018.
- Chapple IL, van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, Madianos P, Louropoulou A, Machtei E, Donos N, Greenwell H, Van Winkelhoff AJ, Eren Kuru B, Arweiler N, Teughels W, Aimetti M, Molina A, Montero E, Graziani F. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol* 2015;42(16):71-76.
- van der Weijden F, Slot DE. Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases: the evidence. *Periodontol* 2000. 2011;55(1):104-123.
- Marchesan JT, Morelli T, Moss K, Preisser JS, Zandona AF, Offenbacher S, Beck J. Interdental cleaning is associated with decreased oral disease prevalence. *J Dent Res* 2018;97(7):773-778.
- Cepeda MS, Weinstein R, Blacketer C, Lynch MC. Association of flossing/inter-dental cleaning and periodontitis in adults. *J Clin Periodontol* 2017;44(9):866-871.
- Ng E, Lim LP. An Overview of different interdental cleaning aids and their effectiveness. *Dent J (Basel)* 2019;7(2):56.
- Christou V, Timmerman MF, Van der Velden U, van der Weijden FA. Comparison of different approaches of interdental oral hygiene: interdental brushes versus dental floss. *J Periodontol* 1998;69(7):759-764.
- Sälzer S, Slot DE, van der Weijden FA, Dörfer CE. Efficacy of inter-dental mechanical plaque control in managing gingivitis-a meta-review. *J Clin Periodontol* 2015;42(16):92-105.
- Graziani F, Palazzolo A, Gennai S, Karapetsa D, Giuca MR, Cei S, Filice N, Petrini M, Nisi M. Interdental plaque reduction after use of different devices in young subjects with intact papilla: A randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg* 2018;16(3):389-396.
- Rösing CK, Daudt FA, Festugatto FE, Oppermann RV. Efficacy of interdental plaque control aids in periodontal maintenance patients: A comparative study. *Oral Health Prev Dent*. 2006;4(2):99-103.
- van der Weijden F, Slot DE, van der Sluijs E, Hennequin-Hoenderdos NL. The efficacy of a rubber bristles interdental cleaner on parameters of oral soft tissue health-a systematic review. *Int J Dent Hyg* 2022;20(1):26-39.
- Hennequin-Hoenderdos NL, van der Sluijs E, van der Weijden GA, Slot DE. Efficacy of a rubber bristles interdental cleaner compared to an interdental brush on dental plaque, gingival bleeding and gingival abrasion: A randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg* 2018;16(3):380-388
- Ustaoğlu G, Ercan E, Gümüş KÇ. Comparison of clinical efficacy and patient acceptance of interdental brush and silicone coated interdental pick: a randomized split-mouth, prospective clinical trial. *Clin Oral Investig* 2020;24(6):2121-2127.
- Schneider C, Zemp E, Zitzmann NU. Dental care behaviour in Switzerland. *Swiss Dent J* 2019;129(6):466-478.

Periapikal Lezyonlu Üst Çene Kesici Diş Mineral Trioksit Agregat ile Apeksifikasyon Tedavisi

Apexification Treatment with Mineral Trioxide Aggregate of Maxillary Incisor Tooth with Periapical Lesion

Gözde KANDEMİR DEMİRCİ

 <https://orcid.org/0000-0001-7327-1010>

Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Bu vaka raporunun amacı, açık apeksli ve büyük periapikal lezyona sahip devital üst çene santral kesici dişin Mineral trioksit agregası (MTA) ile apeksifikasyon tedavisinin sonucunun incelenmesidir. Büyük bir periapikal lezyona sahip, devital, kök gelişimi tamamlanmamış, kalıcı bir üst çene santral kesici diş standart bir tedavi protokolü ile MTA ile apeksifikasyon tedavisi yapıldı. Biyomekanik şekillendirmeden sonra kanal içi medikament olarak kalsiyum hidroksit kullanıldı ve üç seansta kanal tedavisi tamamlandı. İki yıllık takip süresince dişin asemptomatik durumda olduğu ve periapikal lezyonun iyileşmiş olduğu gözlemlendi. Periapikal lezyonu olan açık apeksli dişlerde MTA yardımıyla apikal bariyer oluşturulması kök kanal dolumunu kolaylaştırmakta ve tedavinin prognozunu olumlu yönde etkilemektedir.

Anahtar sözcükler: Açık apeks, apeksifikasyon, mineral trioksit agregası, periapikal lezyon

ABSTRACT

The aim of this case report was to investigate the outcome of apexification treatment with Mineral trioxide aggregate (MTA) of nonvital central incisor tooth with open apices and large periapical lesion. A nonvital immature permanent maxillary central incisor tooth with a large periapical lesion involved. In this case report, MTA apexification treatment was done with a standardized treatment protocol. After biomechanical preparation, calcium hydroxide was used as an intracanal medicament and root canal treatment was completed in three appointments. During two years follow-up period the tooth was asymptomatic and periapical lesion was healed. The creation of the apical barrier with the help of MTA in open apices teeth with periapical lesion facilitates the root canal obturation and positive effect on the prognosis of the treatment.

Keywords: Apexification, mineral trioxide aggregate, open apex, periapical lesion

Giriş

Endodontik tedavinin birincil amacı kök kanalının üç boyutlu olarak tamamen doldurulması ile re-enfeksiyona engel olmaktır. Travma, çürük ya da pulpal patolojiler nedeniyle pulpa nekrozu gelişerek kök gelişiminin durduğu dişlerde apikal konstrüksiyon olmadığı için kanal dolumu sırasında hermetik bir kök kanal dolgusu yapmak mümkün değildir (Alaçam 2000). Bu olgularda apeksifikasyon tedavisi ile apekte kalsifik bariyer oluşumu indüklenerek, periradüküler dokular ile kök kanal sistemi arasındaki bakteriyel sızıntıyı engelleyip kök kanal dolgusunu yapabilmek amaçlanmaktadır.

Apeksifikasyon 'kalsifik bariyer oluşumunu indükleyen bir yöntem olarak' ifade edilmiştir (Çalışkan ve Türkün 1997, Glossary of Endodontic Terms 2020) Apeksifikasyon tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan kalsiyum hidroksitin apikalde sert doku oluşumunu indükleyerek güta-perkanın apikalden taşmasını önlediği ve başarılı sonuçlar elde edilmesine olanak sağladığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (Rafter 2005, Felipe ve ark. 2006). Ancak kalsiyum hidroksit ile apikal lezyonlu bir dişin apeksifikasyon tedavisi 5 ile 20 ay gibi uzun bir süreç gerektirmektedir (Chosack ve ark. 1997, Felipe ve ark. 2006). Kalsiyum hidroksit ile apeksifikasyon tedavisinde öngörülemez ve uzun tedavi süreci, geçici restorasyonun kırılması sonucu tedavi süresince dişin tekrar enfekte olması (Magura ve ark. 1991), hastaların seanslara gelme zorluğu, uzun süreli kalsiyum hidroksit tedavisinin ardından dişin kırılabilirliğinin artması gibi güçlüklerle karşılaşılabilir (Andreasen ve ark. 2006).

MTA 1990 yılında Torabinejad ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Materyal trikalsiyum alüminat, tetrakalsiyum, alimünoferit, kalsiyum sülfat dihidrat ve silikat oksitten oluşmaktadır ve içeriğindeki bizmut oksit sayesinde radyopak görünmektedir (Torabinejad ve ark. 1995). MTA biyoyumlu olması (Koh ve ark. 1998, Holland ve ark. 2001), bakteriyostatik aktivitesi (Torabinejad ve ark. 1995) ve iyi örtüme özelliği ile (Arens ve Torabinejad 1996, Holland ve ark. 2001) kök ucu dolgu materyali olarak önerilmektedir (Torabinejad ve ark. 1995). Bu nedenlerle seans sayısını azaltan ve kısa sürede tamamlanan MTA ile apeksifikasyon tedavisi kalsiyum hidroksit ile yapılan apeksifikasyon tedavisine alternatif bir tedavi yöntemidir

(El Meligy ve Avery 2006, Kandemir Demirci ve ark. 2020). Bu olgu bildiriminde periapikal lezyonlu açık apeksli üst çene daimi sol santral kesici dişe uygulanan MTA ile apeksifikasyon tedavisinin uzun dönemli klinik ve radyografik takibinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'na kanal tedavisi yaptırmak amacıyla başvuran hastanın radyografik incelemesinde, üst çene sol santral kesici dişin distal aproksimal yüzünde radyolüsent bir kompozit varlığı ile açık apeks ile birlikte kök gelişiminin tamamlanmadığı ve geniş periapikal lezyona sahip olduğu tespit edildi (Resim 1). İlgili dişin klinik muayenesinde perküsyon ya da palpasyon hassasiyeti mevcut değildi. Hastaya tedavi prosedürü hakkında bilgi verildikten sonra MTA ile apikal bariyer uygulaması ile birlikte kök kanal tedavisi yapılması planlandı.



Resim 1. Başlangıç radyografisi

Başlangıç radyografisinin alınmasının ardından, giriş kavitesi açıldı ve rubber-dam ile izolasyon sağlandı. Çalışma boyu, radyografi ile kontrol edilerek tespit edildi. Hedström eğeleriyle kök kanalı hafifçe şekillendirildi ve % 1 sodyum hipoklorit ve distile su ile bol irigasyon yapıldı. Ara seans medikamenti olarak kalsiyum hidroksit kullanıldı. Bir hafta sonra ikinci seansta, mekanik genişletme ve irigasyonla birlikte kalsiyum hidroksit uzaklaştırıldı. Son irigasyon protokolünde 2,5 mL % 17 lik etilen diamin tetraasetik asit, 2,5 mL % 2,5 luk sodyum hipoklorit ve 2,5 mL % 2 lik klorheksidin (Klorhex,

Drogsan, Türkiye) solüsyonları kullanıldı ve ardından kök kanalları steril kağıt konularla kurulandı. Üretici firmanın talimatlarına uygun bir şekilde hazırlanan MTA (Pro-Root MTA; Dentsply Maillefer Ballagues, İsviçre) kanal çapına uygun bir plugger yardımı ile apekse doğru itilerek kök kanalının apikal 4 mm' lik kısmına yerleştirildi ve radyografi ile kontrol edildi (Resim 2).



Resim 2. MTA'nın kökün apikal 4 mm' lik bölümüne

MTA'nın donma reaksiyonunun gerçekleşmesi için steril nemli pamuk kanal içine yerleştirildi. Cam iyonomer siman (Ketac Molar, 3M ESPE, St. Paul, MN, ABD) ile geçici restorasyon yapıp hastaya ertesi gün için tekrar randevu verildi. Üçüncü seansta geçici dolgu kaldırıldı, MTA'nın üzerine gütaperka ve rezin siman ile kök kanal dolgusu uygulandı. Diş kompozit rezin (Filtek Z250, 3M ESPE, St. Paul, MN, ABD) ile restore edildi (Resim 3).



Resim 3. Bitiş radyografisi

İki yıl sonra gerçekleştirilen klinik ve radyografik kontrolde, periapikal lezyonun iyileşmiş olduğu, hastanın klinik bir şikayetinin bulunmadığı ve ilgili dişin fonksiyonda olduğu tespit edildi (Resim 4).



Resim 4. İki yıllık takip radyografisi

Tartışma

Kök gelişimi tamamlanmamış açık apeksli dişlerde apeksifikasyon tedavisi kök ucunda tıkaç oluşturmayı hedef alır ve açık apeksli kök gelişimi tamamlanmamış daimi dişlerde öncelikle uygulanması gereken tedavi şekli olması gerektiği bildirilmiştir (El Meligy ve Avery 2006, Pace 2007, Simon ve ark. 2007, Kandemir Demirci ve ark. 2020). Böylece apikal mikrosızıntı ve gütaperka ya da kanal patının apikal alana taşması önlenir (Çalışkan 1988). Bu nedenle kısa sürede tamamlanan ve klinik başarının öngörülebildiği MTA ile apeksifikasyon tedavisi önerilmektedir (Pace 2007, Simon ve ark. 2007). MTA ile apeksifikasyon tedavisinin yüksek başarı oranını iki nedene bağlıdır. Birincisi MTA'nın sahip olduğu mükemmel biyouyumluluk özelliği sayesinde periapikal dokular tarafından iyi tolere edilebilmesi ve iyileşme sürecine olumsuz bir etkisinin bulunmamasıdır (Camilleri ve Pitt Ford 2006). İkincisi ise MTA'nın dentin ile arasında mineral depozisyonunu stimüle ederek iyileşme sürecine pozitif etki sağlaması (Dreger ve ark. 2012) ve apikal dokularla direkt temasta yüzeyinde hidroksiapatit oluşmasını sağlayan biyoindüktif özelliğe sahip olmasıdır (Bozeman ve ark. 2006).

MTA da kalsiyum hidroksit gibi alkali pH' ına bağlı olarak antibakteriyel özelliğe sahiptir. Karıştırıldığında pH 10,2 dir ve üç saat sonra pH'ı 12,5' e ulaşır. MTA'nın pH'ının 78 gün boyunca 11 ve 12 arasında olduğu ve çözünmediği bildirilmiştir (Fridland ve Rosado 2006).

Apikal mikrosızıntıyı önlemek için MTA'nın apikal alandaki kalınlığı minimum 4 mm olmalıdır (Valois ve Costa 2004). MTA' nın üzerine nemli pamuk konmasının donma reaksiyonu için gerekli olduğu ve bu sürenin 165 ± 5 dakika olduğu bildirilmiştir (Torabinejad vera k. 1995). Bu nedenle bu olgu bildiriminde apikal bariyer 4 mm olacak şekilde uygulandı ve tam donmanın gerçekleşmesi için 24 saat sonra kanal dolumu gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Alaçam T. Kök ucu kapanmamış genç sürekli dişlerde kök gelişiminin teşvi ve tedavi yöntemleri. Endodonti. Ankara: Barış Yayınları 2000; 723- 731.
- Andreasen JO, Munksgaard EC, Bakland LK. Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after filling with calcium hydroxide or MTA. *Dent Traumatol* 2006; 22: 154-6.
- Arens DE, Torabinejad M. Repair of furcal perforations with mineral trioxide aggregate: two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endod* 1996; 84-8.
- Bozeman TB, Lemon RR, Eleazer PD. Elemental Analysis of Crystal Precipitate from Gray and White MTA. *J Endod* 2006; 32: 425-8.
- Camilleri J, Pitt Ford TR. Mineral trioxide aggregate: A review of the constituents and biological properties of the material. *Int Endod J* 2006; 39: 747-54.
- Chosack A, Sela J, Cleaton-Jones P. A histological and quantitative histomorphometric study of apexification of non vital permanent incisors of vervet monkeys after repeated root filling with a calcium hydroxide paste. *Endod Dent Traumatol* 1997;13:211-7.
- Çalışkan M. Kök gelişimini tamamlamamış vital veya devital daimi kesici dişlere uygulanan endodontik tedaviler. *E.Ü Diş Hek Fak Derg* 1988; 3:27-39.
- Çalışkan MK, Türkün M. Periapical repair and apical closure of a pulpless tooth using calcium hydroxide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endod* 1997; 683-7.
- Dreger LAS, Felipe WT, Reyes-Carmona JF, Felipe GS, Bortoluzzi EA, Felipe MCS. Mineral trioxide aggregate and Portland cement promote biomineralization in vivo. *J Endod* 2012; 38: 324-9.
- El Meligy O, Avery D. Comparison of apexification with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. *Pediatr Dent* 2006; 28: 248-53.
- Felipe WT, Felipe MCS, Rocha MJC. The effect of mineral trioxide aggregate on the apexification and periapical healing of teeth with incomplete root formation. *Int Endod J* 2006; 39: 2-9.
- Fridland M, Rosado R. MTA solubility: a long term study. *J Endod* 2005; 31: 376-9.
- Glossary of Endodontic Terms, 10th edn Chicago, *American Association of Endodontists* 2020.
- Holland R, de Souza V, Nery MJ, Faraco Júnior IM, Bernabé PF, Otoboni Filho JA, et al. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tube filled with mineral trioxide aggregate, Portland cement or calcium hydroxide. *Braz Dent J* 2001; 12: 3-8.
- Kandemir Demirci, G., Kaval, M. E., Güneri, P., & Çalışkan, M. K. Treatment of immature teeth with nonvital pulps in adults: a prospective comparative clinical study comparing MTA with Ca (OH)₂. *Int Endod J* 2020; 53: 5-18.
- Koh ET, McDonald F, Pitt Ford TR, Torabinejad M. Cellular response to Mineral Trioxide Aggregate. *J Endod* 1998; 24: 543-7.
- Magura ME, Kafrawy AH, Brown CE, Newton CW. Human saliva coronal microleakage in obturated root canals: An in vitro study. *J Endod* 1991;17: 324-31.
- Pace R, Giuliani V, Pini Prato L, Baccetti T, Pagavino G. Apical plug technique using mineral trioxide aggregate: Results from a case series. *Int Endod J* 2007; 40: 478-84.
- Rafter M. Apexification: a review. *Dent Traumatol* 2005; 21, 1-8.
- Simon S, Rilliard F, Berdal a., Machtou P. The use of mineral trioxide aggregate in one-visit apexification treatment: A prospective study. *Int Endod J* 2007; 40: 186-97.
- Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod* 1995; 21: 349-53.
- Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kettering JD. Antibacterial effects of some root end filling materials. *J Endod* 1995; 21: 403-6
- Valois CR, Costa ED. Influence of the thickness of mineral trioxide aggregate on sealing ability of root-end fillings in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 108-11.

İki yıllık klinik ve radyografik değerlendirme neticesinde tedavi edilen dişteki apikal lezyonun iyileştiği ve ilgili dişin fonksiyonda olduğu tespit edildi.

Sonuç

Bu olgu bildiriminde elde edilen bulgular neticesinde, MTA'nın kök gelişimi tamamlanmamış açık apeksli dişlerde apeksifikasyon tedavisinde kullanımı ile seans sayısının azaldığı, yeterli apikal örtülemenin sağlandığı ve materyalin biyouyumluluğu sayesinde klinik ve radyografik olarak başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir.

İzmir Dişhekimleri Odası Bilimsel Dergisi Yazım Kuralları

Makale içeriği kapak sayfası, özet ve anahtar sözcükler (Türkçe ve İngilizce), Ana Metin, Tablo, Şekil ve Şekil Altyazıları olarak hazırlanmalıdır.

Maksimum 300 kelime olacak şekilde İngilizce ve Türkçe özet hazırlanmalıdır.

Makaleler, “Times New Roman” yazı tipi ile 12 punto ve iki tarafa yaslı, çift aralıklı olarak yazılmalıdır.

Kaynak Yazımı

Sürelî yayınlar

Yazarların soyadı, adlarının ilk harfi, makalenin başlığı, derginin Index Medicus veya Science Citation Index’e uygun kısaltılmış ismi, yılı, cilt numarası, ilk ve son sayfa numarası yazılmalıdır.

Örnek: Kaval ME, Güneri P, Çalışkan MK. Regenerative endodontic treatment of perforated internal root resorption: a case report. Int Endod J 2018;51:128-137.

Kaynaklar metin içerisinde ilk yazarın ismi ve makalenin basım yılı şeklinde yazılmaktadır.

Örnek: “İnternal rezorbsiyon olgularında rejeneratif endodontik tedavi uygulamaları alternatif tedavi protokolü olarak uygulanabilir (Kaval ve ark. 2018).”

Kitaplar

Yazarların soyadı, adlarının ilk harfi, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, yayınevi, yayınlandığı yer, yılı, ilk ve son sayfa numarası yazılmalıdır.

Örnek: Rivera E, Walton R. Longitudinal tooth fractures. In: Torabinejad M, Walton R, Fouad A, editors. Endodontics: principles and practice. 5th ed. St Louis: Elsevier; 2015; 121–41

Etik

Sunulan çalışmalar uluslararası etik kurallara uygun olmalı ve ilgili üniversitenin veya kurumun etik kurulundan onay alınmalıdır. Onay belgesi makale içeriğinde yer almaktadır.

Yazışma Adresi: izdoeditorial@gmail.com