



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**



**BİTİRME VE PARLATMA İŞLEMLERİNİN
KOMPOMER VE BULK-FILL KOMPOZİT
MATERYALLERİNİN SİTOTOKSİSİTELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN XCELLIGENCE SİSTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ceren ÇİMEN

**ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurhan ÖZALP**

**ANKARA
2020**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**



**BİTİRME VE PARLATMA İŞLEMLERİNİN
KOMPOMER VE BULK-FILL KOMPOZİT
MATERYALLERİNİN SİTOTOKSİSİTELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN XCELLIGENCE SİSTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ceren ÇİMEN

**ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurhan ÖZALP**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
19L0234001 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA
2020**

Ankara Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na,

Uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Bitirme ve parlatma işlemlerinin kompomer ve bulk-fill kompozit materyallerinin sitotoksiteleri üzerine etkilerinin xCELLigence sistemi ile değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı
çerçevesinde yürütölmüş bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.
Tez Savunma Tarihi: 02/09/2020

Jüri başkanı

Ankara Üniversitesi
Tez danışmanı

Ankara Üniversitesi
Üye

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Çizelgeler	xii

1.GİRİŞ	1
1.1. Biyouyumluluk	1
1.1.1.Biyouyumluluk Test Yöntemleri	3
1.1.1.1. İn Vitro Testler	4
1.1.1.2. Hayvan Testleri	6
1.1.1.3. Kullanım Testleri	7
1.2. Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanılan Rezin İçerikli Restoratif Materyaller ve Biyouyumluluk Değerlendirmeleri	7
1.2.1. Kompomer	8
1.2.1.1. İçeriği ve Kimyasal Özellikleri	8
1.2.1.2. Kompomerlerin Polimerizasyon Mekanizması	8
1.2.2. Kompozit Resinler	9
1.2.2.1. Kompozit Resinlerde Polimerizasyon Reaksiyonu	11
1.2.2.2. Artık Monomer Oluşumu ve Dönüşüm Oranı	13
1.2.2.3. Polimerizasyon Derecesini Etkileyen Faktörler	14
1.2.3. Sistemik Toksisite	22
1.2.3.1. Preklinik Çalışmalar	22
1.2.3.2. Bisfenol-A Salımı	23
1.2.3.3. Östrojenite	25
1.2.4. Lokal Toksisite	26
1.2.4.1. Hücre Metabolizması Üzerine Etkileri	28
1.2.5. Artık Monomer Miktarının Belirlenmesinde Kullanılan Test Yöntemleri	30
1.2.5.1. Yüksek Basıncılı Likit Kromatografisi (HPLC)	31
1.2.5.2. Artık Monomer Salımını Etkileyen Faktörler	32
1.2.5.3. Monomerlerin Uzun Dönemde Ağız Ortamında Salımı	34

1.2.6. Sitotoksosite Değerlendirme Yöntemleri	35
1.2.6.1. Gerçek Zamanlı Hücre Analizi Yöntemi	38
1.3. Rezin İçerikli Restoratif Materyallerin Biyouyumluluğu ile İlgili Yapılmış Çalışmalar	39
1.4. Amaç	41
2.GEREÇ VE YÖNTEM	43
2.1. Örneklem Genişliği	43
2.2. Çalışmada Kullanılan Restoratif Materyaller	43
2.3. Çalışmaya Ait Test Örneklerinin Hazırlanması	44
2.4. Hücre Kültürü	47
2.4.1. Hücre Hatlarının Tripsinlenmesi	48
2.4.2. Hücrelerin Dondurulması	48
2.4.3. Donmuş Olan Hücrelerin Çözülmesi	49
2.5. xCELLigence Sisteminin Hazırlanması	49
2.5.1. Hücrelerin Hazırlanması ve Profilerasyon Profilinin Eldesi	50
2.5.2. Sitotoksosite Testi	51
2.6. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	53
3. BULGULAR	55
3.1. Sitotoksosite Testine Ait CI Değerleri Bulguları	55
3.2. Sitotoksosite Testine Ait Hücre Canlılığı Yüzdesi Bulguları	65
4.TARTIŞMA	66
5.SONUÇ VE ÖNERİLER	81
5.1. Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkıları	82
ÖZET	84
SUMMARY	86
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ	107

ÖNSÖZ

Rezin içerikli restoratif materyaller çocuk diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Söz konusu restorasyonların küçük yaşlardan itibaren ve uzun yıllar ağız içerisinde kaldığı düşünülecek olursa dental tedavilerde kullanılacak olan rezin içerikli restoratif materyallerin biyoyumumluluk değerlendirmeleri önem arz etmektedir. Çalışmamızda bitirme ve parlatma işlemlerinin kompomer ve bulk-fill kompozit materyallerinin sitotoksiteleri üzerine etkileri xCELLigence sistemi ile değerlendirilmiştir. Elde edilecek bulguların, dental pratikte uygulanan bitirme ve parlatma işlemlerinin artık monomerleri uzaklaştırmada ve rezin içerikli restoratif materyallerin olası sitotoksik etkilerini azaltmada rolünün olup olmadığını değerlendirmeye yardımcı, bunun yanı sıra klinisyenlere de bu prosedürün önemi hakkında yönlendirici olacağı düşünülmüştür.

Tez çalışmam sürecinde karşılaştığım her zorlukta bana büyük bir özveri, fedakarlık ve titizlikle yardımcı olan, gerek özel hayatımda gerek uzmanlık eğitimim sürecinde bana çok şey öğreten; sabrını, gülen yüzünü ve sevgisini ne olursa olsun benden esirgemeyen, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve çok şey borçlu olduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Nurhan ÖZALP'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bana verdikleri mesleki ve akademik eğitim ve destekleri için Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne,

İlk günden itibaren sorduğum bütün sorulara bıkmadan cevap veren, her zaman yardımına koşan, tecrübelerinden çok şey öğrendiğim ve hem insan hem akademisyen kimlikleriyle kendime örnek aldığım, haklarını ödeyemeyeceğim Doç. Dr. Tuğba BEZGİN, Dr. Dt. Burcu Nihan YÜKSEL ve Dr. Dt. Akif DEMİREL'e,

Çalışmamın deney düzeneğinin hazırlanmasında ve tez çalışmam süresince karşılaştığım sorunların çözümünde büyük yardımları olan ve titizlikle çalışan, bana yeni bakış açıları kazandıran, bütün sorularımı sabırla yanıtlayan Dr. Fatma Funda DEMİRİSOY'a,

Bana hücre kültürü laboratuvarında çalışma olanağını sağlayan ve xCELLigence cihazının kullanımında yardımcı olan Prof. Dr. Mustafa ARK ve Doç. Dr. Aysun ÖZDEMİR'e,

Tez çalışmam süresince her daim konu ile ilgili bilgi birikimini paylaşan ve sorunların giderilmesinde büyük katkıları olan Dr. Dt. Gülbike DEMİREL'e,

Eğitim sürecimi hem daha keyifli hem de destekleriyle daha kolay hale getiren, pek çok şeyi birlikte yaşadığım ve daha nicelerini yaşayacağım, tanışmış ve kıdemdaş olmakla kendimi şanslı hissettiğim dostlarım Dt. Ece GİRGİN, Dt. Selin ŞEN ve her zaman quadromuzun parçası olan Dt. Özgür KOCAALİ'ye,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, hepsi birbirinden kıymetli ve değerli asistan arkadaşlarım ve kürsü personeline,

Her anımda yanımda olan ve sevincimi de sorunumu da benim kadar sahiplenlen canım arkadaşım Sujan Sai GANNAMANENİ ve dostlarım Esra ÖZCAN, Hale ÖZDEMİR, Sait SOYALP'e,

Süreç boyunca tüm desteğini ve sevgisini hep üzerimde hissettiğim, bana yaşattığı bütün güzellikler için Abdulaziz ÜÇER'e,

Bugünlere gelmemde benden daha büyük payları olan, her adımında yanımda olan, ailem oldukları için şükrettiğim annem Feyman ÇİMEN, babam Mehmet Ali ÇİMEN, kardeşim Elif Ayça ÇİMEN'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



SİMGELER VE KISALTMALAR

<	Küçüktür
>	Büyüktür
≤	Küçük eşittir
≥	Büyük eşittir
±	Artı-eksi
%	Yüzdelik Değer
μm	Mikrometre
μmol	Mikromol
ADA	Amerika Dış Hekimleri Birliği
ANSI	Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü
ATCC	Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
BHT	2,6-di-tetra-butyl-p-krezol
Bis-DMA	Bisfenol A dimetakrilat
Bis-EMA	Bisfenol A etoksi dimetakrilat
Bis-GMA	Bisglisidil metakrilat
CI	Hücre İndeksi
cm	Santimetre
CO ₂	Karbondioksit
DMEM	Dolbecco's Modified Eagles's Medium
dmft	Çürük, kayıp, dolgulu dişler indeksi
DMPA	2,2-dimetoksi-2-fenilasetofenon
EDMA	Etilen glikol dimetakrilat
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu
FBS	Fetal Bovin Serum
FDA	Amerika Gıda ve İlaç Dairesi
GSSH	Glutatyon disülfid
H ₀	İstatistiksel anlamda sıfır hipotezi
HEMA	Hidroksimetil metakrilat

HMBP	Hidroksi-4-methoksi-benzofenon
HPLC	Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi
IC ₅₀	Inhibitor Concentration ₅₀
ISO	Uluslararası Standartlar Teşkilatı
J	Joule
kg	Kilogram
LD ₅₀	Letal Doz ₅₀
LDH	Laktat dehidrogenaz
LED	Light Emitting Diode
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MMA	Metil metakrilat
MTT	Metiltiazol difenil tetrazolyum
ng/ml	Nanogram/mililitre
nm	Nanometre
°C	Santigrat derece
PBS	Fosfat ile Tamponlanmış Salin
QTH	Kuartz Tungsten Halojen
Rpm	Revolutions per minute (dakikaki devir/dönüş sayısı)
S	Saniye
SDR	Stres Azaltıcı Resin
TC ₅₀	Toksik konsantrasyon ₅₀
TCB	Tetrakarboksilbütan
TEGDMA	Trietilen glikol dimetakrilat
UDMA	Üretan dimetakrilat
UTM	Üretan tetrametakrilat
UV	Ultraviyole
W	Watt
α	Alfa

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Rezin içerikli restoratif materyallerde uygulanan biyouyumluluk testleri	3
Şekil 1.2.	Materyallerin biyouyumluluğunun değerlendirilmesi prosedürü	4
Şekil 2.1.	Çalışmamızda kullanılan restoratif materyaller	44
Şekil 2.2.	Çalışmada kullanılan pleksiglas kalıp	44
Şekil 2.3.	Pleksiglas kalıbın içerisine restoratif materyalin yerleştirilmesi	45
Şekil 2.4.	a) Çalışmada kullanılan radyometre, b) Örnek disklerin polimerizasyonunda kullanılan ışık cihazı	46
Şekil 2.5.	Çalışmamızda kullanılan bitirme ve parlatma teknikleri. a) 12 bıçaklı tungsten karbid bitirme frezi	47
Şekil 2.6.	a) Çalışmada kullanılan insan gingival fibroblast hücrelerinin T75 flask içerisindeki görüntüsü, b) İnsan gingival fibroblast hücrelerinin ışık mikroskopunda görüntüsü	48
Şekil 2.7.	xCELLigence gerçek zamanlı hücre analizi sistemi	50
Şekil 2.8.	Petri kabı içerisindeki örneklerin UV ile sterilizasyonu	52
Şekil 2.9.	Hazırlanmış olan bulk-fill kompozit, kompomer ve altın örneklerin plakaya yerleştirilmesi	52
Şekil 2.10.	xCELLigence sistemine bağlı bilgisayardan 15 dakikada bir ölçülen CI değerlerine ait çizgi grafiği	53
Şekil 3.1.	Dyract XP- ve kontrol grubunun zamana bağlı grafiği.	56
Şekil 3.2.	Dyract XP+ ve kontrol grubunun zamana bağlı grafiği	57
Şekil 3.3.	Dyract XP- ve Dyract XP+ grubunun zamana bağlı grafiği.	58
Şekil 3.4.	Filtek™ Bulk Fill- ve kontrol grubunun zamana bağlı grafiği.	59
Şekil 3.5.	Filtek™ Bulk Fill + ve kontrol grubunun zamana bağlı grafiği.	60
Şekil 3.6.	Filtek™ Bulk Fill- ve Filtek™ Bulk Fill+ grubunun zamana bağlı grafiği.	61

- Şekil 3.7.** Dyract XP- ve Filtek™ Bulk Fill- grubunun zamana bağlı grafiği. 62
- Şekil 3.8.** Dyract XP+ ve Filtek™ Bulk Fill+ grubunun zamana bağlı grafiği. 63
- Şekil 3.9.** Bitirme ve parlatma işlemleri uygulanan ve uygulanmayan Dyract XP kompomer ve Filtek™ Bulk Fill kompozit gruplarının zamana bağlı grafiği. 64
- Şekil 3.10.** Kontrol grubu, Dyract XP-, Dyract XP+, Filtek Bulk Fill+ ve Filtek Bulk Fill- gruplarının zamana bağlı sütun grafiği. 65



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	LD ₅₀ değerlerine göre toksisite sınıflaması	22
Çizelge 1.2.	Monomerlerin LD ₅₀ değerleri	23
Çizelge 1.3.	Monomerlerin TC ₅₀ değerleri	27
Çizelge 1.4.	Ekstratların sitotoksisite testlerinin morfolojik görünümüne göre derecelendirilmesi	37
Çizelge 1.5.	Direkt kontakt testi, agar difüzyon testi ve filtre difüzyon testi için reaksiyon derecelendirmesi	37
Çizelge 2.1.	Çalışmada kullanılan rezin içerikli restoratif materyaller	43
Çizelge 3.1.	Dyract XP- ve kontrol grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).	55
Çizelge 3.2.	Dyract XP+ ve kontrol grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).	56
Çizelge 3.3.	Dyract XP- ve Dyract XP+ grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).	57
Çizelge 3.4.	Filtek™ Bulk Fill- ve kontrol grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).	58
Çizelge 3.5.	Filtek™ Bulk Fill + ve kontrol grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).	60
Çizelge 3.6.	Filtek™ Bulk Fill- ve Filtek™ Bulk Fill+ grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).	61
Çizelge 3.7.	Dyract XP- ve Filtek™ Bulk Fill- grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).	62
Çizelge 3.8.	Dyract XP+ ve Filtek™ Bulk Fill+ grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS)	63
Çizelge: 3.9.	Bitirme ve parlatma işlemleri uygulanan ve uygulanmayan Dyract XP kompozit ve Filtek™ Bulk Fill kompozit gruplarının zamana bağlı değişen CI değerleri.	64

Çizelge 3.10. Bitirme ve parlatma işlemleri uygulanan ve uygulanmayan Dyract XP kompomer ve Filtek™ Bulk Fill kompozit gruplarının zamana bağlı değişen % hücre canlılıkları. 65



1. GİRİŞ

1.1. Biyouyumluluk

Organizmanın kaybettiği fonksiyonların iadesi ve bu süreçte kullanılan materyallerin canlı üzerinde kullanımına uygunluğu, modern tıbbın önemli ve güncel konularından biridir. İnsan vücuduna; herhangi bir organ ya da dokunun tedavisi, tamiri ya da kaybedilen fonksiyonun iadesi amacıyla yerleştirilmiş ve biyolojik sistemler ile etkileşim halinde olan cansız materyaller biyomateryal olarak adlandırılır. Ağız içinde kullanılan dental materyaller de bu grup içerisinde yer alır. Canlı sistemlerin; biyomateryal varlığında vermiş olduğu reaksiyona; doku cevabı denilmektedir (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009).

Biyouyumluluk, materyalin canlı dokuya uygulanması sonrasında konakta uygun bir doku cevabı oluşturabilme yetisi olarak tanımlanmıştır (Donaruma, 1988). Daha sonra bu tanım, ” materyalin, konağa herhangi bir yan etkisi olmadan, tedavinin klinik performansını artırma ve en uygun hücre ya da doku cevabı ortaya çıkarma yeteneği “ olarak genişletilmiştir (Williams, 2008). Bu tanımlama ile birlikte reaksiyon vermeyen inert materyallerle beraber dentin köprüsü formasyonu gibi biyolojik etkileri stimüle eden biyoaktif materyaller de kapsama alınmıştır. Yerleştirilen materyalden, sistemik ve lokal toksik, alerjik, mutajenik ve karsinojenik etkiler oluşturmaması beklenir (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009). Diş hekimliğinde kullanılan biyomateryallerin tamamen inert (reaksiyon vermeyen) olmadığı bilinmelidir. Materyal dokuya yerleştirildiğinde, konaktaki kompleks biyolojik sistemle etkileşime girerek bir biyolojik cevap oluşturur. Bu cevabı etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir (Perrotti ve ark., 2017):

-Materyalin konakta yerleştirildiği yer: Materyal, sert ya da yumuşak dokularla temasta olabilir. Kan, doku sıvıları, tükürük ile direkt etkileşimde bulunabilir. Bütün bu faktörler konağın vereceği biyolojik cevabı etkiler.

-Materyalin vücutta kalma süresi: Materyalin vücutta kalış süresinin uzaması, materyal ile vücut arasında uzun vadede gerçekleşen reaksiyonlar için yeterli zaman geçmesini sağlamış olur ve bu durum kısa vadede görülmeyen farklı sonuçlar doğurabilir.

-Stres: Materyallerin biyolojik performansı değerlendirilirken, materyalin kısa ve uzun vadede maruz kaldığı fiziksel, kimyasal ve mekanik stresler göz önüne alınmalıdır.

Bir materyalin biyoyumluluğu, yapısından salınan komponentler ve bunların hücrese düzeyde oluşturduğu etkiler ile değerlendirilebilir. Konak, materyal ve materyalin fonksiyonu arasındaki etkileşimlere bağı olarak başlangıçta verilen biyolojik cevap zamanla değişebilir. Materyalin biyoyumlu olarak değerlendirilebilmesi için bu üç faktörün uyum içerisinde olması gerekmektedir. Bu yüzden biyoyumluluk, dinamik ve sürekli devam eden bir süreçtir (Lemons, 1990; Wataha, 2001).

Restorasyonlarda kullanılan materyallerin estetik, kullanımı kolay, klinik ömrü uzun, dayanıklı olmasının yanında biyoyumlu olması beklenmektedir. Materyalin cinsi, kullanım şekli ya da uygulandığı bölge biyoyumluluk açısından önemli etkiye sahiptir. Mine, dentin, pulpa, diş eti, dil, yanak, dudak gibi ağız içi dokularla temas sonucunda; alerjik, sitotoksik, genotoksik veya iltihabi reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Materyal-doku arasındaki etkileşim, farklı konaklar arasında farklı cevaplara sebep olabilmektedir. Materyalin tükürük, kan, diş eti oluğu sıvısı gibi doku sıvılarıyla direkt temasta olması ya da pulpa ile aralarında olan mine-dentin kalınlığı verilen biyolojik cevapta farklılıklara yol açmaktadır (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009; Wataha, 2001).

Materyaller piyasaya sürülmeden önce vücutta yaratabileceği alerjik, toksik, östrojenik, mutajenik reaksiyonlar açısından ve yerleştirildiği bölgeye komşu mukozada ve pulpada yaratabileceği muhtemel yan etkiler açısından değerlendirilir. Biyouyumlu olduğu kanıtlanan materyaller piyasaya sürüldükten sonra da uzun dönemde yaratabileceği olası yan etkiler açısından takip edilir (Şekil 1.1) (Moharamzadeh ve ark., 2009)



Şekil 1.1. Rezin içerikli restoratif materyallerde uygulanan biyouyumluluk testleri (Moharamzadeh ve ark., 2009)

1.1.1. Biyouyumluluk Test Yöntemleri

Diş hekimliğinde kullanılan malzemeler “tıbbi ürünler” sınıfına dâhil edilir ve kullanıma sunulmadan önce farklı kurumların katkıda bulunarak oluşturduğu uluslararası standartlarda düzenlenmiş testlere tabi tutulur. Bu kurumlardan en çok bilinenleri Uluslararası Standartlar Teşkilatı (ISO), Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü/Amerika Diş Hekimleri Birliği (ANSI/ADA)’dır (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009). Uygulanan test programları, hiyerarşik düzende ilerleyen farklı prosedürlerden oluşmaktadır. Son yıllarda, standardizasyon kuruluşları ve uluslararası organizasyonlar tarafından; in vitro

(birincil) testler, hayvan deneyleri (ikincil testler) ve insanlarda yapılan klinik çalışmalar (kullanım testleri) aşamalarını içeren bir prosedür onaylanmıştır (Şekil 1.2) (Yıldırım ve ark., 2017).



Şekil 1.2. Materyallerin biyoyumluluğunun değerlendirilmesi prosedürü (Yıldırım ve ark., 2017)

1.1.1.1. İn Vitro Testler

İn vitro testler; dental materyallere biyolojik yanıtların ölçülmesinde kullanılan en temel deney yöntemlerinden biridir. Bu testlerde canlı organizma dışında çeşitli hücre veya doku üzerine ya da içine yerleştirilen bir materyalin teması sonucunda ortaya çıkan biyolojik reaksiyonlar incelenmektedir. İn vitro testler, in vivo durumları taklit etmek üzere, özel kültür ortamı ve şartları kullanılarak laboratuvar ortamında gerçekleştirilmektedir. Diğer yöntemlere kıyasla daha ucuz, kolay uygulanabilir, deneysel olarak kontrol edilebilir ve tekrarlanabilirler. Bu testlerde başarılı olan materyallerin, hayvan deneyi ve klinik kullanım test yöntemleriyle değerlendirilmesi aşamasına geçilir (Cao ve ark., 2005).

İn vitro biyoyumluluk testlerinin uygulanmasında karşılaşılan temel problemler, in vitro testler ile araştırılacak biyolojik reaksiyonların in vivo sistem mekanizmasından bağımsız tek başına ayrıştırılması ve uygulanan test yöntemleri için her test sürecinde benzer sonuçlara ulaşılabilecek standartlar geliştirilmesi gerekliliğidir (Carl ve ark., 1996).

Dental materyallere uygulanan biyouyumluluk testlerinin değerlendirmeleri için uluslararası tanınmış bir kuruluş olan ISO'daki tıbbi ürünler için 10993 serisi ve ayrıca diş hekimliğinde kullanılan materyaller için özelleşmiş olan 7045 serisindeki test yöntemleri temel alınır. Bu seriler; materyallerin biyolojik değerlendirilmesinde ele alınan faktörleri, materyallerin doku ile temas eden yapısını ve temas etme süresini esas alan genel sınıflandırmayı, olası toksik etkilerin analizinde veri gruplarının tanımlanmasını ve deney yöntemlerini kapsamaktadır (ISO, 2007; ISO, 2013). ISO 10993 serisinde, tıbbi ürünlerin biyolojik değerlendirilmesi kapsamında 20 bölüm bulunmaktadır. Bu bölümlerden biri olan ISO 10993-5 standardında, tıbbi ürünlerin sitotoksik etkilerini belirlemede in vitro deney kriterlerine yer verilmektedir. Bu protokolde geçen in vitro test yöntemleri şu şekilde sıralanabilir (ISO, 2009):

- 1) Ekstrat testi
- 2) Direkt temas testi
- 3) İndirekt temas testi
 - a) Agar difüzyon testi
 - b) Filtre difüzyon testi

1)Ekstrat testi: Bu yöntemde, materyal sıvı bir çözücü içerisine yerleştirilir ve materyalden çözünen bileşenler hücre ile temas ettirilir. Bu yöntem ile dental restoratif materyaller üzerinde de çalışılabilmektedir. Ekstraksiyon sıvısı olarak kültür ortamı, distile su, tükürük gibi ortamlar kullanılmaktadır. Hanks ve ark. (1981), ekstraksiyon sıvısı olarak kültür ortamı ve tükürüğü karşılaştırmış, tükürükte yapılmış deneyin sonucunda materyal sitotoksik bulunmuş, kültür ortamında yapıldığında ise sitotoksik etkiler görülmemiştir. Farklı ekstraksiyon sıvılarında monomerlerin salımı farklılık gösterdiği için, sıvı çözücünün materyalin uygulanacağı klinik ortamı taklit etmesi önem taşımaktadır (Moharamzadeh ve ark., 2009).

2)Direkt temas testi: Dental materyal ya da bileşenleri, kültür ortamı içerisindeki hücreler ile fiziksel bir temas halindedir. Suda çözünebilen materyaller kültür ortamında direkt olarak çözündüğü için iyi bir hücre-madde kontağı vardır ve yüksek duyarlılıklı bir test ortamı sağlanmış olur. Ancak test edilen materyal kültür ortamı ile kaplıdır. Kültür ortamı, materyal bileşenlerini dilue edebilir ya da çözünmüş olan monomerler kültür ortamındaki proteinlere bağlanabilir. Bu da test sonuçlarında yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir (Moharamzadeh ve ark., 2007; Moharamzadeh ve ark, 2009; Yıldırım ve ark., 2017).

3)İndirekt temas testi: Dentin, pulpa ile ağız içi ortam arasında bir bariyer görevi görmekte ve olası toksik etkileri tamponlayabilmektedir. Dolayısıyla direkt temas testleri klinik ortamı yeterince taklit edememektedir. Bu nedenle, bariyer olarak dentini taklit eden çeşitli maddeler geliştirilmiştir. Bariyer membrandan difüze olan materyal bileşenleri hücrelerle temas ederken, difüze olamayan bileşenler hücreler üzerinde etkili olamazlar. Agar difüzyon testi, filtre difüzyon testi, dentin bariyer testi bu grup içerisinde sayılabilir (Moharamzadeh ve ark., 2009; Yıldırım ve ark., 2017).

Lim ve ark. (2017), bulk-fill kompozit rezinlerin biyouyumluğunu ekstrat testi, direk temas testi ve indirekt temas testi kullanarak değerlendirmiş ve elde edilen sonuçlarda yöntemler arasındaki farkın sonuçları anlamlı olarak değiştirmediğini bildirmiştir.

1.1.1.2. Hayvan Testleri

İn vitro testlerde alınan sonuçlar materyalin vaatlerini karşılıyorsa deney hayvanları üzerinde daha geniş kapsamlı araştırmalar gerçekleştirilir. Hayvan testleri ile insan üzerinde kullanılmadan önce materyallerin potansiyel toksik etkilerinin biyolojik sistemde analiz edilebilmesi sağlanmış olur (Hensten Pettersen, 1988; Schmalz ve ark., 1999). İmplantasyon testleri, oral mukoza membran testi, sensitizasyon testi bu grup içerisinde yer alır (Powers ve ark., 2012). Ancak, hayvan

testlerinde değişkenlerin kontrol edilmesi zordur, testler zaman alıcı ve pahalıdır. Ayrıca uygulama esnasındaki etik sorunlar ve alınması gereken özel deney hayvanları sertifikaları gibi nedenlerle daha az tercih edilirler (Balkan ve Balkan, 2013; Wataha, 2001).

1.1.1.3. Kullanım Testleri

Final aşamasında ise laboratuvar ve hayvan deneyleri sonucunda biyouyumlu olduğu belirlenen materyal, gönüllü insanlar üzerinde kullanılarak kullanım testlerine tabi tutulur. Bu işlemler genellikle zaman alıcı, maliyetli ve etik açıdan tartışmalıdır (Murray ve ark., 2007). Dental materyaller genellikle diş, yumuşak dokular, alveoler kemik veya tükürük gibi bazı sıvılarla temas halindedir. Bu nedenle dental materyallerle ilgili yapılacak klinik çalışmalarda; pulpal ve periodontal reaksiyonlar, diş eti ve oral mukoza irritasyonları gibi parametreler değerlendirilmektedir (Mjör, 2007; Powers ve ark., 2012).

1.2. Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanılan Rezin İçerikli Restoratif Materyaller ve Biyouyumluluk Değerlendirmeleri

Gelişmemiş ölkelerde, yetersiz ağız hijyen motivasyonu, bilinçsiz beslenme alışkanlıkları, koruyucu tedaviler için geç kalınması çürük insidansını arttırmaktadır. Bu sebeplerle restoratif diş tedavileri sıkça uygulanmaktadır (AAPD, 2016; Hickel ve ark., 2005; Kassebaum ve ark., 2015; Petersen ve ark., 2005; Tinanoff ve ark., 2019).

Yıllar içerisinde kaydedilen gelişmeler ile daha kolay kullanım ve geliştirilmiş fiziksel ve mekanik özelliklerine rağmen, biyouyumluluk açısından kayda değer bir gelişme elde edilememiştir. Yapılan dental restorasyonlar oral ve mukozal dokular ile uzun süre yakın ilişkide olacağı için yapılacak biyouyumluluk değerlendirmeleri önem arz etmektedir (Goldberg, 2008).

1.2.1. Kompomer

1990'ların başında kompozit rezinlerin estetik ve dayanıklılığı ile geleneksel cam iyonomer simanların florür salma özelliği tek materyalde birleştirilerek poliasit modifiye kompozit rezin adı verilen restoratif materyaller üretilmiştir (El-Kalla ve Garcia-Godoy 1999; Nicholson, 2007; Tyas, 1998).

1.2.1.1. İçeriği ve Kimyasal Özellikleri

Poliasit modifiye kompozit rezinler, temel olarak asit monomer ve rezin matriksten oluşur. Doldurucu olarak, baryum alüminyum fluorosilikat, stronsiyum fluorosilikat veya kalsiyum alüminyum çinko fluoro camı gibi florür salabilen cam iyonomer kökenli fluorosilikat camlar içerirler. Çoğu üründe bu maddeler, rezin matriks ile bağlantı kurabilmek için kısmen silanlanmış formdadır. Resin matriks, ürethan dimetakrilat (UDMA), bisglisidil metakrilat (Bis-GMA) gibi metakrilatlar ve bütan tetra karboksilik asidin hidroksimetil metakrilat (HEMA) ile tepkimesinin ürünü olan TCB (tetrakarboksilbütan) gibi ışığa duyarlı monomerlerden oluşur. TCB molekülleri, iki karboksilat ve iki metakrilat grubu içerir (Bala, 1998; Hickel ve ark.,1998).

1.2.1.2. Kompomerlerin Polimerizasyon Mekanizması

Kompomerlerde dual cure (iki yönlü) polimerizasyon görülmekle birlikte, dominant mekanizma rezinin fotopolimerizasyonudur. Işığın uygulanması ile, kompozitlerde olduğu gibi resin matriks içerisindeki monomerler arasında sıkı çapraz bağlantılar meydana gelir (Nicholson, 2007).

1.2.2. Kompozit Rezinler

Kompozit rezin, terminolojik olarak birbirlerinden farklı özellikte iki ya da daha fazla materyalin fiziksel karışımı anlamına gelir. Oluşan ürün, kendisini oluşturan bileşenlerden daha üstün yapı ve özelliklere sahip olabilir (Powers, ve ark., 2012; Summitt ve ark., 2006; O'brien, 2008).

Adeziv diş hekimliği ve dental kompozit materyallerin geliştirilmesi, Buonocore'un (1955), ortofosforik asit ile mine yüzeyini pürüzlendirme fikrini ortaya atması ile başlamıştır. Daha sonra akrilik rezinlerin fiziksel özelliklerini geliştirebilmek amacıyla Bis-GMA monomeri geliştirilmiş ve kompozit rezinler tanıtılmıştır (Bowen ve Marjenhoff, 1992). Kompozit teknolojisinde devam eden gelişmeler hem mükemmel dayanıklılık hem de estetik özellikler sunan modern materyallerle sonuçlanmıştır (Powers ve ark., 2012). Galvanik akımın elimine edilebilmesi, diş yapısının konservatif olarak korunması, dişe adezyon sağlanabilmesi gibi avantajları dolayısı ile kompozit rezinlerin kullanımı yaygınlaşmıştır (Summitt ve ark., 2006, s:236-280).

Günümüzde de klinik uygulamalarda verimlilik/maliyet oranını arttırmak ve klinik kullanım kolaylığı sunan restoratif materyallerin üretilmesi amaçlanmaktadır (Fugolin ve Preifer, 2017). Geçtiğimiz yıllarda tanıtılan bulk-fill kompozit rezinler ile 4 milimetreye kadar tek tabakada kaviteye uygulanabilme vaat edilmiştir. Bu şekilde, özellikle büyük kavitelerde tabakalar arasında hava boşluğu kalması ya da kontaminasyon riski minimuma indirilmekte ve işlem basamaklarının azalması ile restorasyonlar daha kısa sürede tamamlanabilmektedir. Materyalin akışkan yapısı, kavite duvarlarına daha iyi adaptasyon sağlamakta ve zor alanlara erişim kolaylığı vermekte olup çocuk diş hekimliğinde kullanılması uygun bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Bucher ve ark., 2014; Ilie ve ark., 2013; Jin ve ark., 2009; Lassila ve ark., 2012) .

Derin tabakalarda yeterli polimerizasyon, farklı başlatıcı sistemleri kullanılarak ya da dolgu materyalinin translüsensi artırılarak sağlanmıştır. Doldurucu miktarının azaltılması, materyalin translüsensini arttırmaktadır (Lassila ve ark., 2012). Ayrıca bulk-fill kompozit rezinlerde materyallerin doldurucu/ organik matriks oranı azaltılmış ve doldurucuların büyüklüğü (>20 mikrometre) arttırılmıştır. Doldurucu ve matriks arayüz alanının azalması ışığın daha az saçılmasını sağlar ve ışık kavitenin derinlerine penetre olabilir (Ilie ve ark., 2013; Lee, 2008).

Stres Azaltıcı Resin (SDR™) Posterior Bulk Fill akışkan kompozitinde, üretilenle modifiye edilmiş metakrilat resin iskeletin içerisine, fotoaktivatör ile birleştirilmiş yüksek molekül ağırlıklı monomerler ilave edilmiştir ve polimerizasyon büzülme stresinin, geleneksel metakrilat bazlı rezinlere göre %60-70 oranında azalması sağlanmıştır (Jin ve ark., 2009). SDR, proksimal alanlarda ya da dentini örtmek için üretilmiş ilk bulk-fill kompozit olup “Stres Azaltıcı Resin” olarak tanımlanarak patent alınmıştır (Ilie ve Hickel, 2011).

Tetric EvoCeram Bulk Fill, optimum marjinal adaptasyonu sağlayabilmek için polimerizasyon büzülme stresini inhibe eden inhibitör ve Ivocerin içerir. Ivocerin, germanyum kökenli bir fotobaşlatıcı sistemdir. Kompozit içerisinde kamforokinona ek olarak ilave edilir ve yüksek fotoaktivite göstererek ışığı daha iyi absorbe eder. Bu şekilde 4 mm tabakanın tek seferde polimerize olmasını sağlar (Lee, 2008).

Kompozit rezinin kavite duvarlarına adaptasyonunu arttırmak amacıyla sonik enerji ile çalışan bulk-fill kompozitler üretilmiştir. Anguldruvanın ucuna takılabilen uçların içerisinde kompozit materyali bulunmaktadır ve anguldruvanın çalıştırılması ile anguldruvadan kompozit rezine sonik enerji iletilir. Bu sayede başlangıçta akışkan olmayan kompozit resin akışkan hale gelir ve kaviteye kolayca adapte olacak şekilde yerleştirilir (Şişman, 2014).

Bulk-fill kompozitler 4 mm kalınlığında uygulanmaları nedeniyle kavitede oluşturdukları polimerizasyon büzölme stresi ve dönüşüm oranı konusunda endişe duyulmuş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda artan tabaka kalınlığına rağmen bulk-fill kompozit rezinlerin geleneksel kompozitler ile aynı ya da daha yüksek değerlerde dönüşüm oranı gösterdiği (Rodriguez ve ark., 2017); dolayısıyla sitotoksik etkilerinin gözlenmediği ya da hafif derece gözleendiği sonucuna varılmıştır (Karataş ve ark., 2015; Li ve ark., 2015; Marigo ve ark., 2015; Zorzin ve ark., 2015). Sınırlı sayıda çalışmada da, bazı markaların ürettiği bulk-fill kompozitlerde en alt tabakalarda dönüşüm oranının belirgin bir şekilde azaldığı ve dolayısıyla muhtemel sitotoksik etkilere karşı dikkatli olunması gerektiği savunulmaktadır (Benetti ve ark., 2015; Son ve ark., 2017; Toh ve ark., 2015) .

1.2.2.1. Kompozit Rezinlerde Polimerizasyon Reaksiyonu

Polimer, poli (birçok) ve mer (ünite) kelimelerinin birleşiminden oluşur. Reaksiyon aktivitesi olan aynı ya da farklı çok sayıda molekülün birbirlerine bağlanarak oluşturduğu yüksek molekül ağırlıklı ve uzun zincirli bileşiklerdir. Polimerler temel olarak çizgisel, dallanmış, çapraz bağlı olmak üzere üç farklı yapıda bulunurlar (Görge ve Güler 2015; Saçak, 2018). Çizgisel ve dallanmış formdaki yapılarda atomlar birbirine zayıf fiziksel bağlarla bağlanmıştır. Çapraz bağlantılı yapılar ise kovalent bağlarla bağlanmış atomların bir ağ yapısı oluşturması sonucu oluşur. Çapraz bağlantılı polimerler çizgisel formdaki polimerlerle karşılaştırıldığında daha iyi mekanik özelliklere sahiptir ve dolayısıyla rezin materyallerin dayanıklılığını arttırdığı için önemlidir (Altunsoy, 2012).

Monomerler ise polimeri oluşturan ünitelere verilen addır. Monomerlerden polimerlerin oluşması işlemine polimerizasyon denir. Polimerler farklı tip polimerizasyon yöntemleri ile sentezlenmektedir. Diş hekimliğinde kullanılan rezin içerikli restoratif materyallerin polimerizasyonu genellikle serbest radikal polimerizasyonu (katılma polimerizasyonu) ile gerçekleşir. Bu tür polimerizasyonda doymamış yapıda olan bir monomer, çeşitli başlatıcıların yardımıyla aktivite kazanır

ve başka bir monomer ile reaksiyona girerek yeni bir molekül oluşturur. Başlatıcı anyonik, katyonik ya da radikalik tipte olabilir. Katyonik ve anyonik başlatıcılar, insan vücudu için toksik olduğu için diş hekimliğinde radikalik tipte başlatıcılar kullanılır. Bu başlatıcılar, UV ya da görünür ışık kaynaklarına duyarlıdır. Polimerizasyon reaksiyonu ısı, peroksitler ya da diğer kimyasallar ile de hızlandırılabilir. Polimerlerin yapısal özellikleri kendisini oluşturan monomerlerden etkilenir. Dolayısıyla istenen tipte bir polimerin hazırlanması için birden çok sayıda monomer farklı konsantrasyonda eklenebilir (Powers ve ark., 2012; Saçak, 2018).

Rezin içerikli restoratif materyallerin polimerizasyon mekanizmaları 3 başlıkta incelenebilir (Altunsoy, 2012):

1. Işık ile polimerize olanlar
2. Kimyasal olarak polimerize olanlar
3. Hem kimyasal olarak hem de ışık ile polimerize olanlar.

Kimyasal olarak polimerize olan rezin materyaller çift pat şeklinde üretilmiş olup, polimerizasyon bu patların karıştırılması ile gerçekleşmektedir. Patların birinde polimerizasyonu başlatıcı benzoil peroksit, diğerinde hızlandırıcı tersiyer amin aktivatör bulunmaktadır. Bu tür rezinlerde karıştırma oranı rezinin polimerizasyonunu etkilediğinden; karıştırma oranı, ortam ısısı, hava kabarcıkları gibi faktörler porozite oluşmasına, karıştırma zamanının kontrol edilememesine, renklenme oluşmasına ve polimerizasyon büzülmesine yol açar (Dayangaç, 2011).

Işık ile polimerize olan rezinler tek pat şeklinde piyasaya sürülmüş ve başlatıcı olarak kamforokinon, hızlandırıcı olarak alifatik amin kullanılmıştır. Polimerizasyon için gereken enerji sağlandığında, fotonlar polimerizasyon başlatıcıları uyarır ve amin grupları ile reaksiyonu başlatarak polimerler oluşturulur. Bu rezinlerin, çalışma zamanının hekim tarafından kontrol edilmesi, karıştırma işlemi yapılmadığı için hava kabarcığına daha az rastlanması ve rengin daha stabil olması gibi avantajları vardır (Çekiç ve Ergün, 2007; Dayangaç, 2011).

Polimerizasyonun tamamen gerçekleştiğinden endişe edilen alanlarda kullanmak amacıyla da hem kimyasal olarak hem de ışık ile polimerize olan kompozit rezinler etirilmiştir. Derin kavitelerde, giriş ve uygulamanın zor olduğu interproksimal alanlarda yeterli polimerizasyonu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (Altun, 2005; Dayangaç, 2011).

1.2.2.2. Artık Monomer Oluşumu ve Dönüşüm Oranı

Polimerizasyon sırasında, monomerlerin karbon çift bağları reaksiyona girerek polimer zincirine katılırlar. Monomer molekülünün uzun zincirli oluşu rezini zayıflatmaktadır. Çapraz bağlı zincirler ise oluşacak olan polimerin direncini arttırır. Çapraz bağlı polimer ağı oluşumu sırasında monomerler polimer yapısına katıldıkça viskozite artar, oluşan jel yapı molekülün mobilitesini gittikçe azaltır ve monomerlerin polimerizasyon alanına difüzyonları yavaşlar. Bu durumun sonucunda monomerlerin reaksiyona katılım miktarı başlangıç anına göre azalır ve bütün çift bağlar reaksiyona girmeden polimerizasyon durur. Reaksiyona giremeyen bir miktar artık monomer kalır. Polimerizasyon esnasında açılıp polimer yapısına katılan karbon çift bağlarının miktarı dönüşüm oranı (polimerizasyon derecesi) olarak adlandırılır. Polimerler çözünürlükleri az ve mekanik olarak dayanıklı oldukları için toksik etkileri yoktur fakat monomerlerin kompozitlerde renklenme, pulpa üzerinde toksisite, mekanik baskılara karşı dirençsizlik gibi özellikleri mevcuttur. Dolayısıyla dönüşüm oranı, materyalin fiziko-mekanik özellikleri, renk stabilitesi ve biyoyumluluğunu belirler (Komurcuoğlu ve ark., 2005; Peutzfeldt, 1997). Kompozit rezinlerin dönüşüm oranı %43 ve %75 arasında değişmektedir. İndirekt kompozit restorasyonlarda daha etkili bir polimerizasyon sağlanabildiği için daha az artık monomer oluşumu görülür (Tokay ve ark., 2015).

1.2.2.3. Polimerizasyon Derecesini Etkileyen Faktörler

Restoratif materyalin rengi: Bazı üreticiler koyu renkteki restoratif materyallerin polimerizasyonu için daha uzun ışınlama süresi önermektedir. Öte yandan farklı marka ve renklerde kompozitler ile yapılmış çalışmalarda dönüşüm derecesinin restoratif materyalin ışığı geçirimi ile alakalı olduğu, bu durumun da materyalin rengi ile birlikte doldurucu içeriği ve translüsensi ile belirlendiği gösterilmiştir (Fanger ve ark., 2017; Ferracane ve ark., 1986; Shortall ve ark., 1995). Daha opak renkteki restoratif materyaller ışığı daha fazla soğuracağı için en derin tabakadaki kompozitin yeterli derecede polimerize olması zorlaşmaktadır. Bu durumu telafi etmek için daha uzun ışınlama süreleri gerekmektedir (AlShaafi, 2017).

Kavitenin büyüklüğü: Geniş ve derin kavitelerde uygulanan rezin materyalin hacminin artışı, polimerizasyon derinliğini olumsuz yönde etkiler. Kavite taban maddelerinin kullanımı ve tabakalama tekniği ile bu sorunun önüne geçilmeye çalışılmaktadır (Watts ve Marouf, 2000).

Doldurucu tipi ve büyüklüğü: Işık cihazından çıkan ışık, restoratif materyal içerisinde doldurucularının miktarı ve büyüklüğüne bağlı olarak saçılmaya uğrar ve yoğunluğu azalır. Küçük boyutlardaki doldurucular, başlatıcı dalga boyu aralığına karşılık geldiği için saçılmayı artırır. Partikül büyüklüğünün ışık dalga boyunun yarısına karşılık geldiği değerinde maksimum saçılma meydana gelir (Dayangaç, 2011).

Genel olarak, doldurucu/rezin matriks oranının azalması polimerizasyon derecesini artırır. Doldurucu hacminin artışı polimerizasyon derinliğini azaltarak ortamda polimerize olmamış monomerlerin kalmasına neden olur (Halvorson ve ark., 2003).

Restoratif materyalin doldurucu büyüklüğü ve yüzdesi ile birlikte doldurucu içeriği de biyouyumlulukta önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada doldurucu ve

monomer oranları aynı olan iki kompozit rezinin farklı miktarlarda hücre canlılığına sebep olması flor içerikli olan doldurucuların biyouyumlulukta olumsuz etkiye neden olabileceğini düşündürmüştür (Taghizadehghalehjoughi ve ark., 2019).

Polimerizasyon başlatıcıların tipi: Kompozit rezinlerin çoğunda başlatıcı olarak kamforokinon bulunur. Kamforokinon final restorasyonda sarı bir görüntüye neden olabileceği için daha beyaz ve transparant görüntü veren asilfosfin oksit ve α -diketon başlatıcılar eklenmeye başlanmıştır. Kamforokinon içeren restoratif materyallerin yaygın olarak kullanılan ışık cihazları ile polimerizasyonunda tatmin edici sonuçlar alınabilirken; asilfosfin oksit ve α -diketon içeren materyallerde ışık cihazları, başlatıcıların spektrumları ile kısmen etkileşime girer veya herhangi bir etkileşim olmaz. Özellikle LED ve plazma ark ışık cihazları ile polimerizasyonları zordur (Mahn, 2013). Yapılan bir in vitro çalışmada Bis-GMA ve TEGDMA monomerlerinin kamforokinon ve fenil propaneidon başlatıcılar ile karıştırılıp polimerize edilmesi sonucunda açığa çıkan artık monomer miktarları değerlendirilmiş ve fenil propaneidon kullanılan grupta LED cihaz ile polimerizasyon sonucunda daha fazla monomerin açığa çıktığı bildirilmiştir (Denis ve ark., 2015). Artık monomerlerin canlı üzerinde oluşturduğu olumsuz etkiler göz önünde bulundurulacak olunursa, etkili bir polimerizasyon için polimerizasyon başlatıcıların özellikleri dikkate alınmalıdır.

Işınlama şekli ve süresi: Resin materyallerin polimerizasyon derinliği temelde 3 faktöre bağlıdır (Bektaş ve ark., 2006):

1- Işık gücü: Işığın birim zamanda yaydığı toplam enerji miktarı olup mW ile ifade edilir.

2- Işık şiddeti: Birim alana düşen ışığın gücü olup mW/cm^2 olarak ifade edilir. Işık gücünün uygulama ucu alanına bölünmesi ile hesaplanır. Polimerizasyon süresince resin materyale uygulanan toplam enerji miktarı ise toplam enerji yoğunluğu olarak adlandırılır. Birimi J/cm^2 'dir.

3- Dalga boyu: Işığın, yaptığı bir salınımda aldığı yol dalga boyu olarak adlandırılır. Elektromanyetik spektrumda çeşitli enerji tipleri dalga boylarına göre sıralanmıştır. Diş hekimliğinde görünür ışık bandı kullanılmaktadır.

Piyasada farklı spektrumda ve yoğunlukta çeşitlilik gösteren ışık kaynakları kullanıma sunulmuştur. 2 mm kalınlığında bir materyal üzerinde yeterli polimerizasyon sağlayabilmek için gereken toplam enerji miktarı 16-24 J/cm² olarak önerilmektedir (Rueggeberg ve ark., 1994). Yüksek ışık şiddetinin kısa süre uygulanması ile düşük ışık şiddetinde uzun süre ışınlamanın eşit dönüşüm oranı oluşturduğu düşünülmektedir. Ancak, yüksek ışık şiddetinde kısa sürede polimerizasyon gerçekleştiğinde daha az çapraz bağ yapmış düşük molekül ağırlıklı kısa zincirler oluşur. Bu da polimerizasyon stresine neden olur. Plazma ark ışık kaynağı kullanılarak yapılan bir çalışmada, ışık şiddeti yükseltip polimerizasyon süresi düşürülerek kompozit rezin örneklerin polimerizasyon dereceleri ölçülmüştür. Kabul edilebilir polimerizasyon için örneklerin en az 12 saniye boyunca 1,5 W/cm² ışık şiddetinde polimerize edilmesi gerektiği bulunmuş, ışık şiddetinin artırılarak polimerizasyon sürelerinin kısaltıldığı örneklerde aynı polimerizasyon derecesine ulaşılamamıştır (Selig ve ark., 2015).

Polimerizasyon süresinin artışı ile daha yüksek bir enerji yoğunluğu oluşur ve bu enerji, yüksek molekül ağırlıklı ve daha dayanıklı olan çapraz bağlı polimer oluşumunu sağlayabilir. Işınlama süresi ışık kaynağının tipine göre 10-60 saniye arasında değişmekte ve bazı markalarda, üretici firmaların tavsiye ettiği ışınlama süresini arttırmanın artık monomer miktarı, su Emilimi ve polimerizasyon stresini azalttığı görülmektedir (Altunsoy ve ark., 2013; Moreira ve ark., 2010; Sideridou ve Achilias, 2005; Zorzin ve ark., 2015).

Yapılan bir çalışmada, ışınlama süresinin yetersiz olmasının materyalin toksisitesini arttırdığı ve indüklediği hücre ölümlerinin başlıca sebebinin nekroz olduğu sonucuna varılmıştır. Yeterli ışınlama süresi ile polimerize olmuş materyallerde ise apoptoz ile hücre ölümü daha baskındır. Apoptoziste hücre

membranında çeşitli değişiklikler olmakta fakat membran intakt kalmaktadır. Böylece apoptoza uğrayacak hücrenin fagostoz ile yok edilmesinin ardından dokuda toksik kalıntılar kalmamaktadır. Nekrozda ise hücre membranı bütünlüğünü kaybeder ve toksik içeriğini etrafındaki sağlıklı hücrelere de yayarak onların da nekroze olmasını tetiklemiş olur (Quinlan ve ark., 2002).

Tabaka kalınlığı: Yapılan çalışmalarda, yeterli polimerizasyon derecesi sağlayabilmek için ideal tabaka kalınlığının geleneksel kompozit rezinler ve kompomerler için 2 mm, bulk-fill kompozitler için 4 mm olduğu tespit edilmiştir. Önerilen tabaka kalınlığının aşılması durumunda oluşan yapı artık monomer açısından zengin ve fiziksel özellikleri zayıftır (El-Damanhoury ve ark., 2014; Garcia ve ark., 2014; Rueggeberg ve ark., 1994).

Harlow ve ark. (2016), kompozit tabaka kalınlığının 2 mm'den daha fazla olması durumunda ışığın geçiriminin anlamlı bir şekilde azaldığı, azalma oranının materyalin kompozisyonu ve ışığın spektrumuna bağlı olarak değiştiği, bulk-fill kompozitlerde ise yeterli polimerizasyonu sağlayabilmek için ışık gücünün en az 425 nm olması gerektiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca, görünür mavi ışıktaki görünür mor ışığa göre ışık gücünde daha az azalma gözlemlenmiştir.

Işık cihazının tipi: Her ışık cihazının, belli bir dalga boyu aralığı, polimerizasyon etkinliği, çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (Bektaş ve ark., 2006).

LED ışık kaynakları QTH ışık kaynaklarına göre daha dar bir spektruma sahiptir. Dolayısıyla kamforokinon dışında başlatıcıları etkili bir şekilde aktive edememektedir. Farklı markalarda kompomerlerin LED ve QTH ışık kaynakları ile polimerizasyonu sonrası sitotoksitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, LED ışık kaynağı ile polimerize edilmiş kompomerlerin daha fazla sitotoksik etki gösterdiği görülmüştür. Bu durum, kompomerlerin kamforokinona ek bazı başlatıcılar içermesine ve LED ışık kaynağının bu başlatıcıları aktive edememesine bağlanmıştır (Tunç ve ark., 2009).

Benzer şekilde Yap ve ark. (2004), LED ve geleneksel halojen ışık kaynağı ile polimerizasyonu kompozit rezinler üzerinde karşılaştırmış ve LED ışık kaynağının daha başarısız olduğunu bildirmişlerdir. Yine bir başka çalışmada, kompomerlerin geleneksel halojen ışık kaynağı; rezin modifiye cam iyonomer simanların ise ile LED ışık kaynağı ile daha başarılı bir polimerizasyon reaksiyonu gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (Botsalı ve ark., 2014).

Öte yandan, Bala ve ark. (2005), farklı tipte kompozit rezinleri LED ve halojen ışık kaynakları ile polimerize etmiş ve halojen ışık kaynağının ışık gücü daha fazla olmasına rağmen LED ışık cihazları ile daha yüksek dönüşüm oranları elde edilmiştir. Benzer bir şekilde bir başka çalışmada LED ve halojen ışık kaynakları kullanılarak polimerize edilen fissür örtücülerden salınan artık monomer miktarları benzerlik göstermiştir (Botsalı, 2008).

Rezin içerikli restoratif materyallerin polimerizasyon derecesini arttırabilmek adına, ışık kaynaklarının dalga boyu aralıklarının ve ışık güçlerinin bu materyaller için tavsiye edilen sınırlarda olması, çalışma boyunca cihazların performanslarının radyometrelerle düzenli olarak takip edilmesi ve fiber optik uçlarının temizliğine dikkat edilmesi önerilmektedir (Botsalı, 2008).

Işık cihazı ucunun büyüklüğü: Piyasada bulunan ışık cihazlarında 3, 8, 10, 11, 13, 14 mm çaplarında uçlar kullanılmaktadır. Cihazın ucunun çapı azaldıkça ışığın çıkış enerjisi artmakta; bu da polimerizasyon esnasında diş dokusu ve restorasyonda ısı artışına neden olmaktadır (Malhotra ve Kundabala, 2010).

Aynı zamanda, cihaz ucunun çapının azalması ile restorasyonun sadece bir bölümü yüksek enerjiye maruz kalır. Bu da, yüksek enerji ile polimerize olan kısımda polimerizasyon stresinin artışı ve restorasyonun geri kalan bölümünde yetersiz polimerizasyona neden olur. Bu nedenle homojen bir polimerizasyon sağlayabilmek

için restorasyon yüzeyinin tamamının ışınlanabileceği genişlikte cihaz ucu kullanımı önerilmektedir (Shimokawa ve ark., 2018) .

Işık ucunun açılanması: Işıkla polimerize olan rezin materyallerde polimerizasyon, rezin materyalin her bölgesinde aynı oranda meydana gelmemektedir. Buna polimerizasyonun ışık uygulanan yüzeyde başlamasının neden olduğu bildirilmiştir (Leloup ve ark., 2002).

Işık cihazının ucu restorasyona dik açıldırıldığında, ışık restorasyon yüzeyinde dairesel bir alan oluşturur. Restorasyon yüzeyinde maksimum ışık yoğunluğu oluşturmak için, ışık cihazının çubuk şeklindeki ucu restorasyon yüzeyine paralel tutulmalıdır. Cihazın ucu eğimlendirildiğinde, yüzeyde oluşan dairesel alan, eliptik bir hal alır ve ışık enerjisi daha büyük alana yayıldığı için ışık yoğunluğu azalır (Malhotra ve Kundabala, 2010).

Işık ucunun restorasyon yüzeyine mesafesi: Bütün tiplerde ışık cihazlarında, restorasyon ile ışık ucu arasındaki mesafe arttığında dönüşüm derecesi ve polimerizasyon derinliğinin azaldığı görülmüştür (Beolchi ve ark., 2015; Price ve ark., 2000; Thomé ve ark., 2007). İdeal olan ışık ucunun restorasyon yüzeyi ile direkt kontakta olmasıdır. Ancak, klinik koşullar düşünüldüğünde söz konusu mesafe, dişin tüberkül yüksekliği, kavite derinliği, ağız içerisindeki anatomik engellere bağlı olarak değişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda ışık cihazının konumlandırılabilceği en uzak mesafenin, kavite derinliği ve cihazın tipine göre değiştiği görülmüş, ortak bir değer elde edilememiştir (Aromaa ve ark., 2017; Catelan ve ark., 2014; Fanger ve ark., 2017). Işık cihazının ucu restorasyon yüzeyine mümkün olduğunca yakın konumlandırılmalı ve eğer mesafenin arttırılması kaçınılmazsa polimerizasyon süresini ya da ışık enerjisini arttırarak azalan ışık yoğunluğu telafi edilmelidir (AlShaafi, 2017).

Reaksiyona girmeyen monomerler polimer matriks içerisinde dağılmış halde bulunmaktadır. Zaman içerisinde materyalin yüzeyinde ve içyapısında oluşan deformasyonlar sonucu rezin materyallerden artık monomer salımı gerçekleşmektedir.

Polimerize olmamış artık monomerlerin salımı rezin materyalden dışarıya doğru olmaktadır (Tuna, 2006). Her bir rezin içerikli restoratif materyale, materyale verilmesi istenen özellik doğrultusunda değişen oranlarda Bis-GMA, UDMA, trietilenglikol dimetakrilat (TEGDMA), HEMA, Bisfenol-A etoksi dimetakrilat (Bis-EMA) gibi monomerler katılmaktadır (Görge, 2014; Moharamzadeh, 2007).

Bisfenol-A Glisidil Metakrilat (Bis-GMA)

Bis-GMA molekülü Bisfenol-A ve glisidil dimetakrilatın epoksi reçineye eklenmesiyle sentezlenmiştir. Yüksek molekül ağırlığına sahip olduğundan ötürü düşük seviyede polimerizasyon büzülmesi ve polimerizasyon sırasında meydana gelen çapraz bağlar sonucunda yüksek mekanik özellikte polimer oluşturabilmesi gibi avantajları bulunmaktadır. Bis-GMA yapısında epoksi yerine metakrilat grupları bulunmaktadır. Bu sayede ağız ortamında polimerizasyon daha hızlı meydana gelmektedir (Soderholm ve Mariotti, 1999). Bis-GMA molekülü oda sıcaklığında çok visközdür. Yüksek viskoziteye sahip olmasından dolayı monomere doldurucu eklenmesini güçleştirmesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bis-GMA'nın viskozitesini azaltmak amacıyla materyallere düşük molekül ağırlığına sahip olan monomerler eklenmektedir (Peutzfeldt, 1997; Van Landuyt ve ark., 2007).

Üretan dimetakrilat (UDMA)

UDMA, 2-hidroksil metakrilat ve 2,4,4-trimetilheksametilenediisosiyanatın reaksiyon ürünüdür (Van Landuyt ve ark., 2007). Resin materyallere UDMA monomerinin eklenmesi ile materyalin adezyon kapasitesinin arttığı, ağız ortamındaki renk değişikliklerinden daha az etkilendiği, aşınma dayanıklılığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (Tuna, 2006). Moleküler ağırlığı Bis-GMA'ya yakın olmasına rağmen Bis-GMA'dan daha düşük viskoziteye sahiptir. UDMA'nın yapısındaki eter bağı Bis-GMA'da bulunan iki büyük aromatik halkanın aksine rotasyona izin vermektedir. Bu

yapının vermiş olduğu esneklikten dolayı adeziv sistemlerde tercih edilmektedir (Peutzfeldt, 1997).

Hidroksietil Metakrilat (HEMA)

HEMA, medikal alanda sıklıkla kullanılan hem hidrofilik hem de hidrofobik karaktere sahip bir monomerdur. Rezin matriksin viskozitesini azaltmak ve resin materyalin nemli olan dokulara bağlantısını arttırmak amacıyla ilave edilmektedir (Schwengberg ve ark., 2005).

Tri Etilen Glikol Dimetakrilat (TEGDMA)

TEGDMA, Bis-GMA ve UDMA'nın kazandırmış olduğu viskozitenin azaltılması amacıyla resin matrikse eklenir (Lu ve ark., 2005). Ancak, moleküldeki TEGDMA miktarının artması polimerizasyon büzülmesini de arttırmaktadır (Aw ve Nicholls, 2001).

Yüksek doldurucu kullanabilmek ve klinik olarak kullanım kolaylığı sağlamak adına TEGDMA'nın yanısıra etilenglikol dimetakrilat (EDMA), MMA, üretan tetrametakrilat (UTM), Bis-EMA gibi bazı monomerler viskoziteyi azaltmak için matrikse eklenmiştir. Sağlanan bu diluasyonla, materyale eklenecek partikül miktarı artırılabilir ve bu da materyalin fiziksel ve mekanik özelliklerini güçlendirme imkanı verir. Ancak, düşük molekül ağırlıklı monomerlerin dental kompozit içerisinde kullanım miktarları sınırlıdır, çünkü viskozitenin azalması polimerizasyon büzülmesini arttırmaktadır (Ölmez ve Tuna, 2002; Power ve Wataha, 2008).

Dolgu materyali ve onu çevreleyen doku arasında dinamik bir ilişki vardır ve bu ilişki her zaman klinik bulgular vermeyebilir. Dental resinlerin östrojenik, teratojenik, karsinojenik, mutajenik, genotoksik ya da sitotoksik etkilerinin gösterildiği pek çok

çalışma yapılmıştır (Ahmed ve ark., 2010; Botsali ve ark., 2014; Brzović Rajić ve ark., 2018; Geurtsen ve ark., 1998; Gupta ve ark., 2012; Hashimoto ve Nakamura, 2000; Lewis ve ark., 1999; Moharamzadeh ve ark., 2009).

1.2.3. Sistemik Toksisite

Sistemik toksisite, toksik maddenin organizmaya giriş yollarındaki biyolojik membranları geçip, kan dolaşımına girmesini takiben oluşur. Bu etki için, belli bir dozda ve belli bir konsantrasyonda yeterli süre toksik maddeye maruz kalınması gereklidir (Vural, 1984).

1.2.3.1. Preklinik Çalışmalar

Akut sistemik toksisite, deney populasyonun %50'sini öldüren değer doz olan LD₅₀ değeri ile belirlenir. Eğer değerlendirmeye alınan madde miktarı, vücut ağırlığının her bir kilogramı başına 2000 mg'dan daha çok ise toksik olarak sınıflandırılmaz (Çizelge 1.1) (OECD, 1993). Polimerize olmuş materyallerden salınan monomer miktarlarının çok düşük olduğu göz önüne alınırsa, rezin içerikli restoratif materyallerin akut sistemik toksisiteye neden olması beklenmemektedir. Günümüze kadar yapılmış literatür taramasında, rezin içerikli kompozitler ya da rezin adezivlerin sistemik toksisitesinde dair bir veriye rastlanılamamıştır. Fareler üzerinde yapılmış çalışmalarda, toksisite sınıflaması ve monomerlerin LD₅₀ değerleri şu şekilde belirlenmiştir (Çizelge 1.2):

Çizelge 1.1. LD₅₀ değerlerine göre toksisite sınıflaması (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2008)

Kategori	Oral LD ₅₀ (mg/kg vücut ağırlığı)
Aşırı toksik	<25
Toksik	25-200
Az toksik	200-2000
Sınıflanmamış	>2000

Çizelge 1.2. Monomerlerin LD₅₀ değerleri (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2008)

Materyal	LD₅₀ (mg/kg)
Bis-GMA	>5.000
UDMA	>5.000
TEGDMA	10.837
Bisfenol-A	3.250
Glisidil metakrilat	597
Metilmetakrilat	8 000
HEMA	5.888
Maleik asit	708
Fosforik asit	1.530
Gluteraldehit	600

Monomerlerin vücuda sistemik olarak alım yolları, uçucu komponentlerin solunması, oral mukozadan absorpsiyon, dentin tübülleri aracılığıyla pulpaya difüzyon ve ağız içerisinde salınan komponentlerin gastrointestinal sistem aracılığı ile dolaşıma katılması olarak sıralanabilir (Gupta ve ark., 2012). Fakat monomerler vücutta sistemik toksisiteye neden olacak bir doza ulaşamamakta ve monomer tipine göre değişik yollarla ve büyük oranda vücuttan atılmaktadır (Gül ve Akgül, 2013).

1.2.3.2. Bisfenol-A Salımı

Bisfenol-A (2,2-bis(hidroksifenil)propan), polikarbonatlı plastiklerin ve epoksi reçinelerin üretiminde kullanılan başlıca monomerdir. Gastrointestinal sistem, deri emilimi, solunum yolları ile dolaşıma girebilmektedir. Monomerlerin dentin tübülleri aracılığı ile pulpaya ulaşması da olası bir toksik etki yaratabilir. (Van Landuyt, 2013). Bisfenol-A'nın kadınlık hormonuna benzeyen (ksenöstrojen) sentetik bir yapısı vardır (Shelby, 2008). Uzun dönemde ve belirli eşik seviyelerini aşan dozlarda Bisfenol-A

maruziyetinin çocuklar ve bebekler üzerinde nörolojik ve davranışsal bozukluklara neden olabileceği, endokrin sistem fonksiyonunu bozabileceği ve üreme sisteminin gelişmesini olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (Fleisch ve ark., 2010; Kim ve ark., 2001; Sugiura-Ogasawara ve ark., 2005; Wolstenholme ve ark., 2011).

Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu'nun (EFSA) yapmış olduğu çalışmalar sonucunda, insan vücudunun tolere edebileceği Bisfenol-A miktarı günlük 0.004 mg/kg olarak belirlenmiştir (EFSA, 2015).

Dental rezinler, saf olarak Bisfenol-A içermemekle birlikte yapılarına Bisfenol-A dimetakrilat (Bis-DMA), Bis-GMA, Bis-EMA gibi Bisfenol-A türevleri katılmaktadır. Tükürükte mevcut olan esterazlar ise Bis-DMA'yı hidrolize edip Bisfenol-A'ya parçalayabilmektedir (McKinney ve ark., 2014). Ester bağlarında hidrolizi engelleyebilen kimyasal yapısı sayesinde Bis-GMA bu tepkimeden etkilenmemektedir (Fleisch ve ark., 2010).

Dental tedavilerin ardından açığa çıkan Bisfenol-A miktarının değerlendirilmesi adına yapılan çalışmalarda kompozit rezin ya da fissür örtücü uygulanmasının ardından tükürükteki Bisfenol-A miktarının ilk 1 saat içerisinde 2-42ng/ml arasında değişen seviyelerde olmak üzere artış gösterdiği; fakat 24 saat içerisinde tekrar azalmaya başladığı ve 1 hafta içerisinde tedavi öncesindeki seviyelere geri döndüğü bildirilmiştir (Kang ve ark., 2011; Lee ve ark., 2017; Manoj ve ark., 2018; Moreira ve ark., 2017). Restorasyon uygulanmasının ardından alınan kar örneklerinde ise hiçbir zaman aralığında Bisfenol-A'ya rastlanmamıştır (Fung ve ark., 2000; Zimmerman-Downs ve ark., 2010).

Bisfenol-A'nın idrardan atımının değerlendirildiği bir deneyde, 172 bireye kompozit restorasyonlar uygulanmış ve tükürük ve idrar örnekleri analiz edilmiştir. Tükürük örneklerinde Bisfenol-A ve türevi monomerlerin 8 saat içerisinde, idrarda ise 30 saat içerisinde restorasyon uygulanmasından önceki seviyelerine döndüğü görülmüştür. Ayrıca rubber-dam uygulaması tükürüğe monomer geçişini anlamlı bir şekilde azaltmıştır (Kingman ve ark., 2012). 91 çocuk ve adolesan bireyde yapılan bir

başka çalışmada ise restorasyonlar yapıldıktan sonra 6 ay süre ile takip edilmiş ve 2. haftadan itibaren idrarlarında Bisfenol-A saptanmamıştır (Maserejian ve ark., 2016). Koruyucu rezin restorasyonların uygulandığı 534 çocuğun 5 yıl süresince takip edildiği bir başka çalışmada da çocuklar üzerinde nörofizyolojik ya da fiziksel herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (Maserejian ve ark., 2014).

Bisfenol-A'nın potansiyel yan etkilerinden korunabilmek için;

- * Restorasyonların rubber-dam izolasyonu altında yapılması,
- * Kimyasal olarak polimerize olan kompozit rezinler yerine fotopolimerize olanların tercih edilmesi,
- * Bir seansta 4 restorasyondan fazla yapılmaması,
- * Restorasyon uygulanmasının ardından hastanın tükürtülmesi ve ağzının çalkalatılması,
- * Ağzını çalkalayamayan çocuklarda 30 saniye süresince hava-su spreyi kullanılarak artık monomerlerin uzaklaştırılması,
- * Dolgu yüzeylerinin cilalanması önerilmektedir (Paula ve ark., 2019).

1.2.3.3. Östrojenite

Bazı kimyasal ürünler, subtoksik konsantrasyonlarda ilgili hücrelerin östrojen reseptörlerine bağlanarak vücutta östrojen benzeri etkiler oluşturur. Bisfenol-A bu kimyasallardan biridir. Östrojen benzeri etkiler, üreme hücrelerinde disfonksiyon, meme ve prostat kanseri gibi hastalıkları tetikleyebilmektedir (Myers, 2011; Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2008). Bu bulgular doğrultusunda, Bisfenol-A, Bis-GMA, Bis-DMA ve diğer ilişkili olabilecek moleküllerin östrojenik etki gösterme potansiyelleri hücre kültürleri üzerinde incelenmiştir (Becher ve ark., 2018; Hashimoto ve ark., 2001; Tarumil ve ark., 2000; Wada ve ark., 2004).

Bisfenol-A ve Bis-DMA'nın kontrol gruplarına göre anlamlı derecede östrojenik etkiyi uyardığı; Bis-GMA'nın ise böyle bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. (Hashimoto ve ark., 2000; Hashimoto ve ark., 2001; Tarumil ve ark.,

2000). Bir başka çalışmada Bisfenol-A'nın östrojenik aktivite gösterdiği minimum konsantrasyon 0.1µmol/L olarak hesaplanmıştır (Wada ve ark., 2004). Bisfenol-A, toksik etkiler gösterdiği dozun altında östrojenik etkiler gösterebilmektedir (Eramo ve ark., 2010).

Dental materyaller içerisinde, Bisfenol-A dışında bazı komponentler de östrojenik aktivite potansiyeline sahiptir. 24 farklı dental kompozit ve 18 kimyasal materyalin raportör gen analizi yöntemi ile incelendiği bir çalışmada; bir fotostabilizatör olan hidroksi-4-metoksi-benzofenon (HMBP), bir fotobaşlatıcı olan 2,2-dimetoksi-2-fenilasetofenon (DMPA) ve bir inhibitör olan 2,6-di-tetra-butyl-p-krezol (BHT)'ün 1 µmol/L üzerindeki konsantrasyonlarda östrojenik aktiviteyi uyardığı, fakat östrojenik etkilerinin Bisfenol-A'nın östrojenik etkisine göre 10 kat daha az olduğu tespit edilmiştir (Wada ve ark., 2004).

Dental materyaller içerisinde, daha az doldurucu ve daha çok organik matriks içerdiği için fissür örtücülerin östrojenik etki gösterme potansiyeli daha fazladır. Özellikle çocuk ve adölesan hastalar üzerinde sıklıkla kullanıldığı için fissür örtücülerde etkili bir polimerizasyon ve yapılan restorasyonun yükseklik oluşturma ihtimali olmasa bile polisaj daha da önem kazanmaktadır (Eramo ve ark., 2010).

1.2.4. Lokal Toksisite

Toksik maddenin, giriş bölgesinde oluşturduğu etkiye lokal toksisite adı verilir. Lokal olarak zararlı etki oluşturmak için gereken konsantrasyon, sistemik toksisite oluşturmak için gereken konsantrasyondan daha düşük olabilir (Wataha, 2000). Dental materyallerden kaynaklı lokal etkiler pulpada, periodonsiyumda, kök ucunda, bukkal mukoza ve dil benzeri oral dokularda meydana gelebilir (Anusavice ve Kenneth, 1996).

Lokal toksisite TC₅₀ (toksik konsantrasyon) değeri ile ölçülür. Bu değer, hücresel mitokondriyel aktiviteyi %50 oranında azaltan konsantrasyondur. Mitokondriyel

aktivitenin kullanılmasının nedeni, hücrenin diğer hücresel işlemler için enerji sağlamadaki yeteneğinin belirleyici olmasıdır (Wataha, 2000). Fare fibroblastları üzerinde yapılan çalışmalar doğrultusunda monomerlerin TC₅₀ değerleri şu şekilde bulunmuştur (Çizelge 1.3) (Hanks ve ark., 1991; Ratanasathien ve ark., 1995):

Çizelge 1.3. Monomerlerin TC₅₀ değerleri (Schmalz ve Arenholt-Bindslev,2008)

Monomer	TC₅₀ değeri
UDMA	17.4 µM
TEGDMA	124.5 µM
Kamforokinon	235 µM
HEMA	3600 µM
Bisfenol-A	28 µM
Glisidilmetakrilat (GMA)	48 µM
Bis-GMA	9.35 µM

Rezin içerikli restoratif materyallerin sitotoksitesini değerlendirmek amacıyla pek çok çalışma yapılmış ve değişken sonuçlar bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar, test edilen materyal ve testin uygulandığı hücre tipine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin; insan periodontal ligament ya da pulpa fibroblastları, 3T3 ve diş eti fibroblastlarına göre daha hassastır (Geurtsen ve ark., 1998). Yapılan bir diğer çalışmada insan hücrelerinin diğer memeli hücrelerine göre uzun dönemde rezin içerikli restoratif materyallerden salınan monomerlere daha hassas oldukları görülmüştür (Susila ve Balasubramanian, 2016). Üretici firmalar dolgu materyallerinin, ışık cihazının tipine göre 10-40 s arasında değişen polimerizasyon sonrasında biyoyumluluk testlerine tabi tutulmasını önermektedir. Fakat tükürük varlığı ve ağız içerisindeki anatomik engellere bağlı olarak tamamen polimerizasyon sağlanamamaktadır. Tamamlanmamış bir polimerizasyon da artık monomer salımına yol açmaktadır. Dental materyallerin asıl etkilerini test edebilmek için toksisite testleri hem in vivo hem in vitro olarak yapılmalıdır (Lee ve ark., 2017).

1.2.4.1. Hücre Metabolizması Üzerine Etkileri

Hücre ölümü, hücre içerisinde pek çok faktör tarafından kontrol edilmektedir. Antioksidan savunma sistemleri ve reaktif oksijen partikülleri arasındaki redoks dengesinin sağlanması da bu faktörlerden biridir. Reaktif oksijen partikülleri, mitokondri ve peroksizomda endojen yollarla ya da ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon gibi çevresel faktörler tarafından ekzojen yollarla üretilmektedir. Reaktif oksijen partiküllerinin pek çok hastalığın patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Memeli hücreleri, bu oksidatif hasardan korunmak için kompleks antioksidan savunma sistemleri geliştirmiştir. Glutasyon (γ -glutamilsisteinglisin) da bu antioksidanlardan biridir. Glutasyon, yapısında tiyol grubu bulunan bir tripeptittir. İndirgenmiş glutasyon, yapısındaki tiyol grubu aracılığı ile hücre içerisinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayarak oksidatif hasarlara karşı koruma sağlar. Metakrilat gibi ksenobiyotikleri Michael Addition reaksiyonu ile konjuge ederek detoksifikasyon sağlayabilmektedir. Bir diğer detoksifikasyon yolu da glutasyonun glutasyon disülfite (GSSH) yükseltgendiği bir reaksiyon ile oksidanların eliminasyonudur (Krifka ve ark., 2013).

HEMA, TEDGMA, Bis-GMA, UDMA gibi monomerler, hücre içi glutasyon miktarında ani bir azalma ve reaktif oksijen partiküllerinde artışa neden olmaktadır. Glutasyon miktarındaki azalmanın rezin monomerin tipine bağlı olduğu ve sıralamasının UDMA>TEGDMA>HEMA şeklinde olduğu gösterilmiştir (Schneider ve ark., 2019; Volk ve ark., 2006). İnsan gingival fibroblastları üzerinde Bis-GMA ve TEGDMA'nın glutasyon miktarında neden olduğu azalmanın karşılaştırıldığı bir başka çalışmada Bis-GMA'nın daha küçük konsantrasyonlarda çok daha hızlı ve etkin bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (Engelmann ve ark., 2004). N-asetilsistein yokluğunda monomerler toksik olmayan konsantrasyonlarında da hücrelerde oksijen tüketiminde artış ve hücresel farklılaşmayı indükleyici etkiler gösterebilmektedir. N-asetilsistein, askorbat, Trolox (suda çözünebilir E vitamini) gibi antioksidanlar, monomerlerin yaratmış olduğu yıkıcı etkileri inhibe etme potansiyeline sahiptir (Nocca, 2007).

HEMA ve TEGDMA'nın hücre döngüsünün G1, G2/M ve S fazlarında duraklama ve gecikmelere neden olduğu da gösterilmiştir (Huang ve ark., 2015; Paranjpe ve ark., 2005). Hücre bölünmesinin baskılanması; hücrenin büyüme ve farklılaşmasında duraklamaya, yara iyileşmesinde gecikmelere neden olabilmektedir. Pulpa hücreleri üzerinde yapılan bir diğer in vitro çalışmada HEMA'nın inflamasyonu tetikleyen sitokinleri aktive ettiği bildirilmiştir (Massaro ve ark., 2019).

Apoptozis, organizmanın bazı hücrelerinin planlı olarak ölümü için devreye soktuğu metabolik yollar olarak bilinir. Nekroz ise hücrenin patolojik bir uyarı sonucunda zarar görerek ölümüdür. Hücre döngüsünün bozulması, glutatyon seviyesinin azalması ve artan reaktif oksijen partikülleri apoptoza neden olan anahtar faktörlerdir (Chang ve ark., 2005; Di Nisio ve ark., 2013; Schweikl ve ark., 2006). Polimerize olmamış olan TEGDMA'nın proapoptotik proteinleri aktive ederek apoptozun ekstrinsik ve intrinsik yollarını aktive ettiği bilinmektedir (Batarseh ve ark., 2014). Reichl ve ark. (2016), TEGDMA'nın apoptoz; Bis-GMA, HEMA ve UDMA'nın ise daha çok nekrozu tetiklediğini öne sürmüşlerdir. Bir in vivo çalışmada, amalgam yerleştirildikten 15 dakika, 1 hafta ve 3 yıl sonra; kompozit yerleştirildikten 15 dakika ve 1 hafta sonra dudak ve yanak epitelyum hücrelerinde neden oldukları apoptoz yüzdesine bakılmış ve kompozitte sitotoksitenin giderek attığı, amalgamda ise giderek azaldığı görülmüştür. Çıkan sonuç doğrultusunda, posterior dişlerde yanak epiteli ile temas halinde olan bölgelerde amalgam, estetiğin ön planda olduğu bölgelerde kompozit materyalinin kullanımı önerilmiştir (Ahmed ve ark., 2010).

Hücre membranının önemli bir kısmını lipidler oluşturmaktadır. Hücre içi ve dışı arasında sinyal iletimi de lipid yapıda moleküller ile sağlanmaktadır. Bis-GMA'nın lipofilitesinin diğer monomerlere göre daha fazla oluşu daha az konsantrasyonlarda bile daha fazla sitotoksik etkilere neden olmasını sağlar. Monomerlerin toksisite sıralamaları Bis-GMA>UDMA>TEGDMA>HEMA olarak belirlenmiştir (Geurtsen ve ark., 1998; Issa ve ark., 2004) ve monomerlerin molekül ağırlıklarının artışı ile beraber toksisitelerinin de artacağı savunulmuştur (Geurtsen ve

ark., 1998). Bulk fill kompozitlerden salınan monomer miktarlarının değerlendirildiği bir çalışmada UDMA-Bis-EMA içerikli olan kompozitlerde Bis-GMA-Bis-EMA içerikli kompozitlere daha fazla monomer salımı olduğu görülmüş ve bu durum UDMA'nın düşük molekül ağırlığına bağlanmıştır (Alshali ve ark., 2015).

TEGDMA'nın artışına neden olduğu reaktif oksijen partikülleri, aynı zamanda mitokondri hücre membran potansiyelini bozarak mitokondriyel hasara neden olmaktadır (Lefeuvre ve ark., 2005).

Rezin materyallerden salınan monomerlerin tüm konsantrasyonları biyolojik olarak tehlike oluşturabilme potansiyeline sahiptir. Tamamen polimerize olmamış bir restoratif materyalde, kavite taban maddesi uygulanmaması durumunda artık monomerler dentin tübülleri vasıtasıyla pulpaya ulaşabilir. Dahası, bu materyaller vasküler sisteme ulaşarak yumuşak dokuda irritasyon ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir (Kwon ve ark., 2015). Dolayısıyla ağız ortamında uzun süre kalan restoratif materyallerin biyolojik dokulara olan zararlarını en aza indirmek için doğru yöntemlerle polimerize edilerek artık monomer salımını minimuma indirmek kritik önem taşır (Altunsoy ve ark., 2013).

1.2.5. Artık Monomer Miktarının Belirlenmesinde Kullanılan Test Yöntemleri

Polimerizasyon reaksiyonuna girmeyen kalan çift karbon bağlarını belirlemek için pek çok teknik kullanılmaktadır. Bu tekniklerin bazıları şu şekilde sıralanabilir (Ağaccioğlu ve Aytaç, 2019; Görgen ve Güler, 2015):

1. Ayırıcı Termal Analiz
2. Fourier Dönüşüm Spektroskopisi (FT- IR)
3. Katı Faz Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)
4. UV Spektrofotometre

5. Çoklu İnternal Refleksiyon Spektroskopisi (MIRS)

6. Çift Bağ Değişimi

7. Yüzey Sertliği Ölçümü

8. Kromatografiler

- Gaz Kromatografisi (GC)
- Likit Kromatograf/Kütle Spektrometri (LC-MS)
- Elektrospray İyonizasyon/Kütle Spektrometrisi
- Micellar Elektrokinetik Kromatografi
- Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC)

Rezin içerikli restoratif materyaller gibi yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin analizinde en sık kromatografik yöntemler kullanılmaktadır. Monomerler mobil faz içerisinde çözünmediği için ayrıştırma sürecinin daha kolay kontrol edilebilmesi, sonuçların tekrarlanabilmesi, düşük maliyetli ekipman gerektirmesi, uçucu olmayan materyallerde kullanılabilmesi, hızlı ve güvenilir olması sebebiyle HPLC en sık kullanılan analiz çeşididir (Moharamzadeh ve ark., 2007; Van Landuyt ve ark., 2011).

1.2.5.1. Yüksek Basıncılı Likit Kromatografisi (HPLC)

Kromatografi, kimyasal bir karışımı oluşturan farklı yapıdaki maddelerin birbiriyle ayrımını sağlayan, aynı zamanda bu maddelerin kalitatif ve kantitatif analizine olanak tanıyan ayırım yöntemidir (Gümüştas, 2016; Kupiec, 2004; Yıldız ve ark., 1997).

Kromatografik yöntemlerde çalışma düzeneği temel olarak iki bileşenden oluşur. Bu bileşenlere sabit faz (durgun faz) ve hareketli faz (mobil faz) adı verilir. Hareketli fazın içerisinde yer alan bileşenler, sabit faza ait dolgu maddesiyle

etkileşmeleri sebebiyle, bir miktar tutulurlar. Bu tutulma, örnekteki farklı bileşenler için farklı miktarlarda olur. Böylece bileşenler sabit fazın sonlarına doğru, farklı hızlarda ilerledikleri için, birbirinden ayrılmış vaziyette sabit fazı farklı zamanlarda terk ederler. Bu şekilde sabit fazdan çıkan bileşenlerin derişimleri uygun bir biçimde ölçülür ve zamana veya hareketli fazın kullanılan hacmine karşı y-ekseninde işaretlenerek kromatogram denilen grafikler elde edilir (İnal, 2011).

Yüksek performans, yüksek çözünürlüklü hızlı ayrılmayı ifade etmektedir. Küçük çaplı dolgu maddeleri kullanıldığında, kolon boyunca hareketli fazın ilerlemesini sağlamak için yüksek basınç gereklidir. Bu nedenle HPLC, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi olarak da adlandırılır (Huber ve Majors, 2007).

1.2.5.2. Artık Monomer Salımını Etkileyen Faktörler

Rezin materyallerde reaksiyona girmemiş monomerlerin salımını çeşitli faktörler etkilemektedir (Geurtsen, 1998; Munksgaard ve ark., 2000; Sideridou ve Achilias, 2005):

Çözücü maddenin yapısı: Artık monomer miktarı çözücünün monomerleri açığa çıkarabilme kapasitesine bağlıdır. Çözücü materyalin polimerler içerisindeki hidrofilik yapılara bağlanabilme yetisine bağlı olarak salınan monomer miktarı değişmektedir (Putzeys ve ark., 2019). Monomerlerin salım değerlerinin belirlenmesine yönelik in vitro araştırmalarda bu ortamı taklit etmesi amacıyla FDA tarafından %75 etanol-su karışımının kullanılması önerilmiştir (FDA, 1988). Ayrıca, in vitro deneylerde çözücü içerisine salımı gerçekleşen monomerlerin çözücü içerisinde doygunluğa ulaşmamaları için yeterli hacimde çözücü kullanılması ya da çözücünün belli aralıklarla değiştirilmesi önerilmektedir (Cokic ve ark., 2018). ISO 10993-13:2010 standartında çözelti ve materyal hacimleri oranlarının en az 1gr:10ml olması gerektiği belirtilmiştir (ISO, 2010).

Monomer tipi ve doldurucu tipi: Düşük molekül ağırlığına sahip monomerlerin mobilitesinin fazla olmasının sonucu olarak büyük moleküllere kıyasla daha fazla salımının gerçekleşeceği düşünülmektedir (Büyükozer, 2009; Van Landuyt ve ark., 2011). Materyal içeriğindeki doldurucuların büyüklüğünün ve miktarının artışı da açığa çıkan artık monomer miktarında azalmaya neden olmaktadır (Liu ve ark., 2019).

Polimerizasyon derecesi: Etkili bir polimerizasyon, monomerden polimere dönüşüm oranını arttırarak daha az artık monomer oluşumuna neden olmaktadır. Rezin materyallerde polimerizasyon çeşitli faktörler tarafından engellenebilmektedir. Polimerizasyonu başlatan radikaller, oksijene karşı yüksek afinite gösterirler. Dolayısıyla oksijenle temas eden yüzeylerde serbest radikal polimerizasyonu tamamen gerçekleşemez ve oksijen ile girilen reaksiyon sonucu reaktif olmayan peroksi radikalleri oluşur. Bu olay ‘polimerizasyonun oksijen tarafından inhibisyonu’, yüzeyde oluşan tabaka da ‘oksijen inhibisyon tabakası’ olarak adlandırılır (Altunsoy ve ark., 2013). Yüzeyde oluşan monomerden zengin bu tabaka restorasyon yüzeyinin dayanıklılığının azalması ve uzun dönemde renklenmesine de yol açmaktadır. Oksijen inhibisyon tabakasının oluşumunun önlenmesi adına, polimerizasyonun argondan zengin ortamda gerçekleştirilmesi (Rueggeberg ve Margeson, 1990), restorasyon yüzeyine gliserin uygulanarak izole edilmesi ya da şeffaf bant uygulaması ile oksijen ile temasının kesilmesi gibi yöntemler denenmiştir. Yapılan bir çalışmada, bu yöntemlerin hepsinin oksijen inhibisyon zonunu elimine etmede başarılı sonuçlar verdiği; fakat en başarılı sonuçların şeffaf bant uygulaması ile alındığı görülmüştür (Marigo ve ark., 2019).

Artık monomerlerin uzaklaştırılabilmesi, plak birikimini engelleyebilmek ve restorasyonun klinik ömrünü uzatabilmek için bitirme ve parlatma ajanlarının kullanımı kritik önem taşımaktadır. Bant kullanılarak oksijen polimerizasyon zonu inhibe edilebilir ve düzgün bir kompozit rezin yüzeyi elde edilebilir (Türkaskan, 2008); fakat bu yüzeyler rezin matriksten zengindir. Bu durum, restoratif materyali ağız sıvılarına karşı daha dayanıksız hale getirmekte ve monomerlerin ağız

ortamına salımı ile materyalin biyoyumluğu azalmaktadır. Dolayısıyla polimerizasyon sonrası pürüzsüz yüzeylerde bile bitirme ve parlatma ajanlarının kullanımı tavsiye edilmektedir (Krejci ve ark., 1999; Lee ve ark., 2017). Yüzeyde oluşan oksijen inhibisyon tabakasının polisaj işlemi ile kaldırılması sonucunda dönüşüm oranının %95'e kadar çıktığı tespit edilmiştir (Lee ve ark., 2017).

Bitirme ve polisaj işlemlerinde, karbid frezler (8, 12, 16, 30 bıçaklı), elmas frezler, lastikler, taşlar, diskler, ara yüz zımparaları ve polisaj patları kullanılır (Özgünaltay ve ark., 2003).

1.2.5.3. Monomerlerin Uzun Dönemde Ağız Ortamında Salımı

Monomerler, uzun dönemde ise materyalin degradasyonu sonucunda ağız ortamına salınmaktadır. Polimer yapının degradasyonuna neden olan faktörler şu şekilde sıralanabilir (Shelton, 2016):

Tükürük komponentleri: Tükürüğün ana maddesi sudur. Kompozit rezinler polar moleküller olduğu için, su molekülleri polimer ağa kolayca penetre olur ve bağlanmamış monomerlerin polimer yapıdan ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca tükürük yapısında bulunan bazı enzimler polimer yapı içerisindeki bazı gevşek bağlara nüfuz ederek parçalayabilir.

Çiğneme kuvvetleri: Restorasyonların devamlı olarak mekanik kuvvetlere maruziyeti, degradasyon ve çatlak ile sonuçlanır.

Isısal değişiklikler: Restoratif materyallerin termal ekspansiyonu, doğal diş dokusuna göre farklılık gösterir. Tüketilen gıdalarla birlikte diş üzerinde oluşan yüksek sıcaklık değişimleri restorasyon yüzeyinde stres oluşturur ve bu durum materyalin degradasyonu ile sonuçlanabilir.

Mikroorganizmalar: Yapılmış bir in vitro çalışmada, restorasyon yüzeyine kolonize olmuş bakterilerin ürettiği asidin, restorasyon yüzeyinde degradasyona neden olduğu savunulmuştur. Bununla birlikte, bu konuda yapılmış çalışmalar sınırlıdır.

Polimerizasyonu takiben ilk dakikalarda yüksek oranda artmış monomer salımı olduğu, bu miktarın ilerleyen zamanlarda giderek azaldığı öne sürülmüştür (Söderholm ve Mariott, 1999). Dentin kesitleri üzerine rezin adezivler uygulanarak yapılmış bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmış, polimerizasyon sonrasında ilk 10 dakikada yüksek bir salım olduğu ve giderek azaldığı görülmüştür (Altunsoy ve ark., 2013).

1.2.6. Sitotoksikite Değerlendirme Yöntemleri

Uygulanan materyalin hücrenin yaşamına olan etkisi biyoyumluluğu belirleyici etkindir. Sitotoksikite değerlendirme yöntemleri dört başlık altında incelenebilir (Freshney, 2005):

- Canlılığı değerlendiren testler
- Hayatta kalımı değerlendiren testler
- Hücre proliferasyonunu değerlendiren testler
- Metabolik sitotoksikiteyi değerlendiren testler

Canlılığı değerlendiren testler: Canlılığını kaybeden hücrenin membran bütünlüğünün bozulması bu testler için önemli bir belirteçtir. Materyalin uygulanması sonrasında kültürde canlı kalan hücre oranı belirlenir. Hücrelerin anlık durumu değerlendirilir, dolayısıyla uzun dönemdeki nihai sonuç için belirleyici olamayabilir.

Nötral kırmızı testi, tripan mavisi testi, floresan metodu bu grup içerisinde (Freshney, 2005; Goud, 2017).

Hayatta kalımı değerlendiren testler: Kısa dönemde ortaya çıkan bazı toksik etkiler geri dönüşümlüdür ve bazı toksik etkiler birkaç gün veya daha uzun sürede etki gösterebilmektedir. Bu nedenle uzun dönemde oluşan toksik etkiler hücrelerin hayatta kalım oranı ile incelenmektedir. Bu testlerde hücrelerin koloni oluşturabilme kabiliyetleri ölçülmektedir (Freshney, 2005; Goud, 2017).

Proliferasyon değerlendirme testleri: Test materyaline maruz bırakılan hücreler, bir müddet sonra tekrar sayılır ve materyalin hücre proliferasyonuna etkisi belirlenir. H-timidin testi, bromodeoksiüridin immunohistokimyasal teknik bu grup içerisinde (Freshney, 2005; Goud, 2017).

Metabolizma değerlendirme testleri: Bu testlerde hücrelerin uzun dönemde metabolik ya da proliferatif aktiviteleri belirlenmektedir. Hücre sayısındaki net artış, ortamdaki DNA ya da protein sentezi miktarı ile ölçülür. Metiltiazol difenil tetrazolyum (MTT) testi, Laktat dehidrogenaz (LDH) testi, alamar mavisi testi bu grup içerisinde (Freshney, 2005; Goud, 2017).

ISO 10993-5 standardında, test edilen materyalin sitotoksitesi çeşitli kriterlere göre değerlendirilmiştir (Çizelge 1.4,1.5) (ISO, 2009).

Çizelge 1.4. Ekstratların sitotoksitelerinin morfolojik görünümüne göre derecelendirilmesi (ISO, 2009)

Derece	Reaktivite	Hücre kültürlerinin görünümü
0	Yok	İntrasitoplazmik granüller ayrık, hücre lizisi yok, hücre büyümesinde azalma yok
1	Çok hafif	Hücrelerin en fazla %20'si yuvarlak, intrasitoplazmik granüller olmadan gevşekçe bağlanmış ya da morfolojik değişiklikler göstermiş; nadiren görülebilen hücre lizisi, hücre büyümesinde hafif derecede inhibisyon
2	Hafif	Hücrelerin en fazla %50'si yuvarlak, intrasitoplazmik granüllerden yoksun; geniş bir hücre lizisi yok, hücrelerin en fazla %50'sinde gözlenen hücre büyümesinde inhibisyon.
3	Orta	Hücrelerin en fazla %70'i yuvarlak ve lizise uğramış, fakat hücre tabakaları tamamen tahribata uğramamış, hücrelerin %50'sinden fazlasında gözlenen hücre büyümesinde inhibisyon.
4	Şiddetli	Hücre tabakalarının neredeyse ya da tamamen tahribatı

Çizelge 1.5. Direkt kontakt testi, agar difüzyon testi ve filtre difüzyon testi için reaksiyon derecelendirmesi (ISO, 2009)

Derece	Reaktivite	Reaksiyon zonunun tanımlanması
0	Yok	Örneğin altında ya da çevresinde tespit edilen zon yok
1	Çok hafif	Örneğin altında dejenere ya da malforme olmuş hücreler
2	Hafif	Örneğin altında kalan alanla sınırlı zon
3	Orta	Örneğin etrafında en fazla 1cm büyüklüğe ulaşmış zon
4	Şiddetli	Örnek etrafında 1cm'yi aşmış büyüklükte oluşan zon

Yukarıda verilmiş olan kriterlere göre reaksiyon derecesi orta ve şiddetli olan materyaller sitotoksik olarak değerlendirilmektedir. Bir diğer sitotoksite değerlendirme şekli olan sayısal değerlendirmede ise hücre ölümü, proliferasyonu ve

koloni formasyonu ölçülür. Söz konusu materyalin hücre canlılığını %30'dan fazla azaltması durumunda materyal sitotoksik olarak kabul edilir. Bu durumda, materyalin hücre canlılığını %50 oranında inhibe ettiği konsantrasyon anlamına gelen Inhibitor Concentration₅₀ (IC₅₀) değeri hesaplanır (ISO, 2009).

Hücrelerin sitotoksik etkilerinin analizi için tasarlanan tüm bu yöntemler, hücreleri yok eden veya daha ileri incelemelere izin vermeyen son test formatındadır ve bu da toksik maddenin kinetiğini ve gerçek zamanlı analizini imkânsız hale getirmektedir. Oysaki toksisite, zaman ve doza bağlı olduğu için, farklı doz aralıklarının etkileri ancak farklı zamanlarda incelenerek belirlenebilmektedir (Tokur ve Aksoy, 2017).

1.2.6.1. Gerçek Zamanlı Hücre Analizi Yöntemi

Gerçek zamanlı hücre analizi sistemleri, yaygın olarak kullanılan son test formatındaki yöntemlerin aksine non-invaziv bir şekilde ve işaretleme gerektirmeden hücre proliferasyonu, canlılığı ve hücrelerin morfolojik görünümünün değerlendirilmesinin hücre kültürü üzerinde gerçek zamanlı olarak gerçekleştirilmesi amacıyla kullanıma sunulmuştur. Sistem, gerçek zamanlı hücre amplifikasyon (RCTA) analizatörü, RTCA Single Plate istasyonu, hücrelerin durumunun eş zamanlı olarak gözlemlendiği sisteme entegre bir yazılım ve hücrelerin büyütüldüğü kuyucuklu e-plaka olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır (Ozturk ve ark., 2011).

Sistemin merkezi, özel olarak üretilen plakaların alt kısmına entegre edilmiş mikroelektronik hücre sensörü dizisidir. Bu sensör, elektrotların elektronik empedansının ölçülmesi, elektrotlar üzerindeki değişikliklerin saptanması ve izlenmesini sağlar. Elektrotlar arasında ölçülen empedans, elektrot geometrisine, kuyucuktaki iyon konsantrasyonuna ve hücrelerin elektrotlara bağlı olup olmamasına bağlıdır. Hücre canlılığı, hücre sayısı ve morfolojisi elektrot empedansında değişimlere yol açmaktadır. Hücrelerin varlığında, elektrot sensörü yüzeylerine

bağlanmış hücreler yalıtkan olarak işlev görür ve böylece elektrot-çözelti arasındaki iyon farkını değiştirerek empedansı artırır. Dolayısıyla elektrotlar üzerinde büyüyen hücrelerin sayısı arttıkça elektrot empedansının değeri de artar (Malkoc ve ark., 2012).

Empedansta görülen değişikliklerin ölçülmesinde hücre indeksi (cell index; CI) adı verilen bir parametre kullanılmaktadır. CI, $(R_n - R_b) / R_b$ değeri ile belirlenmektedir. R_n , plakaların içerisinde bulunan hücrelerin empedansının değerini ifade ederken, R_b plakaların içinde sadece kültür ortamı varken elde edilen empedansı ifade etmektedir (Şekil 1.2) (Martinez-Serra ve ark., 2014).

Hücreler üzerinde herhangi bir invaziv işlem uygulanmadığı için proliferasyon ya da sitotoksosite deneylerinde hücreler normal fizyolojik durumlarını koruyabilmektedir. Hücrenin test edilen materyale verdiği cevap eş zamanlı monitörize edilebilmekte ve test edilen materyalin zamana bağlı IC_{50} değerleri ölçülebilmektedir ki bu da son nokta testlerinde sadece belli bir anda elde edilebilen IC_{50} değerine göre çok daha bilgilendirici olmaktadır. Gerçek zamanlı olarak elde edilen veriler herhangi bir matematiksel analiz için Excel'e gönderilebilmektedir. Dolayısıyla geleneksel hücre tabanlı testlerin zaman ve iş gücü yoğunluğu ortadan kaldırılarak büyük ölçüde verimlilik sağlanmaktadır (Reichl ve ark., 2006; Acea Biosciences, 2013).

1.3. Rezin İçerikli Restoratif Materyallerin Biyouyumluluğu ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

Rezin içerikli restoratif materyaller üzerinde yapılan çalışmalarda farklı hücre tipleri, farklı test yöntemleri ve farklı materyaller kullanılmıştır.

Kamalak ve ark. (2018), fare kortikal nöron hücreleri kullanarak akışkan bulk-fill kompozitlerin biyouyumluluğunu 24. ve 72. saatte değerlendirmişlerdir. Hazırlanan kompozit disklerle, polimerizasyonun ardından Sof-Lex diskler

kullanılarak parlatma işlemleri uygulanmıştır. Yapılan MTT testinin sonucunda, hücre canlılık değerlerinin 72. saate 24. saate göre azalış gösterdiği ve 72. saate bütün grupların kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş gösterdiği rapor edilmiştir.

Toh ve ark. (2015), çeşitli geleneksel ve bulk-fill kompozit rezinlerin 24. saatte L929 fibroblastlarının canlılığı üzerindeki etkilerini MTT testi kullanarak değerlendirmişlerdir. Materyallerin kimyasal kompozisyonları ve ekstratların konsantrasyonlarına bağlı olarak değişen seviyelerde kontrol grubuna göre düşük seviyede canlılık gözlemlenmiştir.

Gonçalves ve ark. (2018), çeşitli markalardaki geleneksel ve bulk-fill kompozitler üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada 24. saatte insan diş eti fibroblastlarının canlılığını MTT testi kullanarak incelemiştir. Bütün materyallerin hücre canlılığı %70'in üzerinde bulunmuştur.

Kompozit rezinlerin olası toksik etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, test materyallerine 72. saatte gama-H2AX immunofloresans genotoksisite testi ve XTT sitotoksisite testi uygulanmıştır. Hiçbir grupta hücre canlılığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmamıştır; ancak bazı kompozit gruplarında DNA çift zincir kırıkları tespit edilmiştir (Yang ve ark., 2018).

Çelik ve ark. (2019), kompozit rezin, amalgam, kompomer ve cam iyonomer siman materyallerinin biyouyumluluğunu nötral red testi ile incelemiştir. Çalışmada, restoratif materyallerin hazırlanmasının hemen sonrası ile 7 gün ve 21 gün boyunca yapay tükürükte yaşlandırılan test örnekleri kullanılmış ve örneklerle bitirme ve parlatma işlemleri uygulanmıştır. Bütün gruplar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük hücre canlılığı sergilemişlerdir. Ancak 21 gün boyunca yaşlandırılan Dyraxt XP kompomer örneğin hücre canlılığının %70'in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca cam iyonomer siman ve kompozit rezinin kompomer ve amalgama göre hücre canlılığını daha fazla azalttığı bulgulanmıştır.

Görger ve ark. (2014), üç farklı renkteki kompomerin polimerizasyonu sonrası artık monomer salımını on bir farklı zaman periyodunda (10. dakika, 1. saat, 3. saat, 12. saat, 1. gün, 3. gün, 7. gün, 11. gün, 14. gün, 21. gün ve 30. gün) incelemiştir. Tüm gruplarda zaman periyodu arttıkça artık monomer salım miktarları da artmıştır. Ayrıca, renkli kompomerlerden artık monomer salımının daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Lee ve ark. (2017), kompozit ve adeziv rezinlerin oksijen inhibisyon tabakasını kaldırmanın dönüşüm oranları ve olası sitotoksik etkilerinde neden olacağı değişimi incelemiştir. Sitotoksiste testi olarak agar difüzyon testi, MTT testi ve konfokal mikroskop ile görüntüleme tekniği kullanılmıştır. Çalışma sonucunda oksijen inhibisyon tabakasının kaldırılmasının hücre canlılığını ve dönüşüm oranını arttırdığı rapor edilmiştir.

Taghizadehghalehjoughi ve ark. (2019), çeşitli kompozit rezinlerin, diş eti fibroblast kök hücrelerine olan etkilerini 72. saatin sonunda MTT analizi ile değerlendirilmeyi amaçlamışlardır. Kompozit örnekler polimerizasyonun ardından Sof-Lex diskler ile parlatılmıştır. 72 saatin sonunda, materyal kompozisyonlarına bağlı olarak gruplar arasında farklılıklar görülmekle birlikte bütün gruplar %70'in üzerinde hücre canlılığı sergilemiştir.

Çelik ve ark. (2017), bulk-fill kompozit rezinlerin çeşitli konsantrasyonlardaki ekstratlarının L929 fibroblast ve sığır pulpa hücrelerinin canlılıkları üzerine olan etkilerini değerlendirmiştir. 24 saatin sonunda MTT ve XTT testi yapılmış, çeşitli materyallerin farklı konsantrasyonda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede hücre canlılığını azalttığı görülmüştür. Ayrıca en kötü sonuçlar Filtek™ Bulk Fill kompozit rezin ile alınmıştır.

1.4. Amaç

Diş çürüğünü önlemek amacı ile uygulanan tüm koruyucu müdahalelere rağmen, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çürük insidansı gittikçe artmakta ve erken çocukluk çağı çürüklerine sıklıkla rastlanmaktadır. Bu çürüklerin restorasyonunda

kullanılan rezin içerikli restoratif materyallerin küçük yaşlardan itibaren ve uzun yıllar ağız içerisinde kaldığı düşünülecek olursa, özellikle bu yaş grubunda dental tedavilerde kullanılacak olan rezin içerikli restoratif materyallerin biyouyumluluk değerlendirmelerinin önemi de artmaktadır.

Piyasaya sürülen yeni nesil restoratif materyaller ile monomerden polimere dönüşüm yüzdesinin artması hedeflenmiş olsa da, polimerizasyon sonrası artık monomer oluşumunun önüne tamamen geçilememiştir. Polimerizasyon sonrası bağlanmamış serbest monomerleri elimine etmenin önemli yollarından biri restorasyon yüzeyine uygulanan bitirme ve parlatma işlemleridir. Bitirme ve parlatma işlemleri restorasyon yüzeyini pürüzsüzleştirip klinik ömrünü uzatmanın yanı sıra materyallerin biyouyumluluğunun arttırılmasında da önemli rol oynamaktadır. Bu sebeple, şeffaf bant altında polimerize edilen restorasyonlarda dahi pürüzsüz bir yüzey sağlanmış olmasına rağmen organik monomerlerden zengin tabakanın uzaklaştırılması için bitirme ve parlatma işlemleri önerilmektedir.

Yapılan literatür taramasında bulk-fill kompozit ve kompomerlere uygulanan bitirme ve parlatma işlemlerinin insan diş eti fibroblastlarının canlılıkları üzerinde neden olacağı değişimi gerçek zamanlı hücre analizi yöntemi ile inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bütün bu bilgiler ışığında bitirme ve parlatma işlemlerinin çocuk diş hekimliğinde kullanılan rezin içerikli restoratif materyallerden olan kompomer ve bulk-fill kompozitin insan diş eti fibroblastlarının canlılığı üzerinde bir değişime neden olmayacağı H_0 hipotezi ile planlanan bu çalışmada kompomer ve bulk-fill kompozit rezinlere uygulanan bitirme ve parlatma işlemlerinin insan diş eti fibroblastları üzerinde neden olacağı olası sitotoksik etki değişiminin in vitro koşullarda gerçek zamanlı hücre analizi yöntemi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Örneklem Genişliği

Örneklem hacminin belirlenmesi amacıyla çalışmaya başlamadan önce yapılan güç analizi sonucunda, en fazla %20 hata bulabilmek için, %5 tip 1 hata ve %95 güç düzeylerinde olacak şekilde her bir deney grubunda 12 adet olmak üzere toplamda en az 48 adet örneğin kullanılması gerekli görülmüştür.

2.2. Çalışmada Kullanılan Restoratif Materyaller

Çalışmada kullanılan rezin içerikli restoratif materyaller; Dyract XP kompomer ve Filtek™ Bulk Fill kompozittir (Çizelge 2.1, Şekil 2.1).

Çizelge 2.1. Çalışmada kullanılan rezin içerikli restoratif materyaller

Kullanılan materyal	Rengi	İçeriği	Piyasa ismi	Polimerizasyon süresi
Bulk-fill kompozit	A2	Non-agglomerated/non-aggregated 20 nm silika filler, non-agglomerated/non-aggregated 4 to 11 nm zirconia, aggregated zirconia/silica cluster filler comprised of 20 nm silica and 4 to 11 nm zirconia particles, ytterbium trifluorid, AUDMA, UDMA ve 1,12-dodecane DMA.	Filtek™ Bulk Fill	20 saniye
Kompomer	A2	UDMA, TCB resin, TEGDMA, Trimethacrylate resin (TMPTMA), Dimethacrylate resins, Camphorquinone,ethyl-4(dimethylamino) benzoate, butylated hydroxy toluene (BHT), UV stabilizer, strontium-alumino-sodium-fluoro-phosphor-silicate glass, highly dispersed silicon dioxide, strontium flüoride, iron oxide pigments, titanium oxide pigments.	Dyract XP kompomer	10 saniye



Şekil 2.1. Çalışmamızda kullanılan restoratif materyaller a) Dyract XP kompomer (Dentsply DeTrey, Konstanz, Almanya), b) Filtek™ Bulk Fill kompozit (3M ESPE GmbH, Seefeld, Almanya).

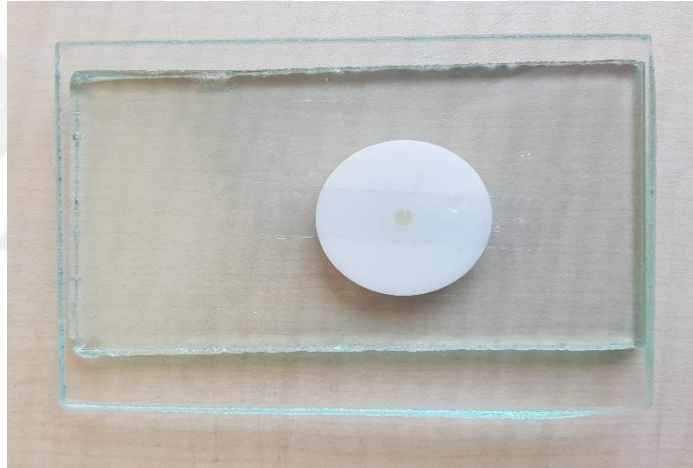
2.3. Çalışmaya Ait Test Örneklerinin Hazırlanması

Kullanılacak olan rezin içerikli restoratif materyallerin olası sitotoksik etkilerini değerlendirmek amacıyla 3 mm çapında, 4 mm yüksekliğinde pleksiglas kalıplar yardımıyla örnek olarak kullanılacak diskler hazırlanmıştır. Çalışmada kullanılacak olan örnek diskler A2 renk olarak belirlenmiştir (Şekil 2.2).



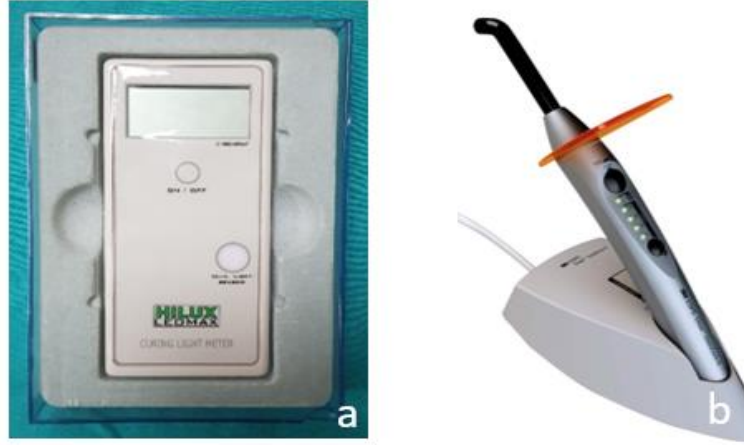
Şekil 2.2. Çalışmada kullanılan pleksiglas kalıp.

Rezin içerikli restoratif materyaller polimerizasyon öncesinde pleksiglas kalıpların içerisine bir miktar taşkın olacak şekilde uygulanmıştır. Ardından üzerlerine şeffaf bant (SNA, Universal Strips, Almanya) yerleştirilerek, içerisinde hava kabarcığı kalmasını engellemek ve daha düzgün bir yüzey oluşturmaları amacıyla her iki yüzeyden de 1 mm kalınlığında cam yardımı ile fazla materyallerin uzaklaştırılması amacıyla parmak basıncı uygulanmıştır (Şekil 2.3). Üretici talimatları doğrultusunda hareket ederek, bulk-fill kompozit rezinden hazırlanan örneklerde kompozit tek bir seferde kalıbın içine yerleştirilmiş, kompomerden hazırlanan örneklerde ise periyodontal sond yardımı ile kalıplar üzerinde 2 mm yüksekliğe denk gelen noktalar ölçülerek işaretlenmiş ve her bir 2 mm'lik tabaka ayrı ayrı polimerize edilerek 4 mm yükseklikte örnekler elde edilmiştir.



Şekil 2.3. Pleksiglas kalıbın içerisine restoratif materyalin yerleştirilmesi.

Örnekler, LED ışık cihazı kullanılarak her materyal için üretici firmanın talimatları doğrultusunda, ışık cihazının ucu restoratif materyallerin yüzeyine dik ve materyallere eşit uzaklıkta olmasını sağlamak amacıyla cam ile temas edecek şekilde polimerizasyon gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan LED ışık cihazının yoğunluğu bir radyometre (HILUX Curing Light Meter, Benlioğlu, Ankara, Türkiye) ile ölçülerek cihazın ışık gücünün yeterliliği kontrol edilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. a) Çalışmada kullanılan radyometre, b) Örnek disklerin polimerizasyonunda kullanılan ışık cihazı.

Ardından örnekler rastgele olarak iki gruba ayrılarak bir gruba bitirme ve parlatma işlemleri uygulanmış, diğer gruba ise polimerizasyonun ardından herhangi bir işlem uygulanmamıştır.

Bitirme ve parlatma tekniklerinin uygulanması aşamasında, ağız içi ortamı taklit edebilmek amacıyla su soğutmalı yüksek devirli döner alet ile 12 bıçaklı tungsten karbid frez kullanılarak bitirme işlemi uygulanmıştır. Tungsten karbid frezlerin her biri 4 örnekte bir değiştirilecek şekilde kullanılmıştır. Ardından yavaş dönen motorlu el aleti kullanılarak koyu grenden ince grene gidecek şekilde Sof-Lex diskler ile parlatma yapılmıştır (Şekil 2.5). Her bir disk örnek yüzeyine aynı basınç uygulanarak 15 saniye uygulandıktan sonra değiştirilmiş, sonrasında hava su spreyi kullanılarak 10 saniye yıkanmış ve 5 saniye kurutulmuştur. Her bir disk bir örnekte kullanıldıktan sonra değiştirilmiştir. Standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla örneklerin hazırlanması, bitirme ve parlatma işlemleri tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır. Sonuç olarak, 3 tekrarın yapılacağı sitotoksosite testi için her bir materyalin bitirme ve parlatma işlemleri uygulanan ve uygulanmayan gruplarının olduğu toplam 72 örnek elde edilmiştir.

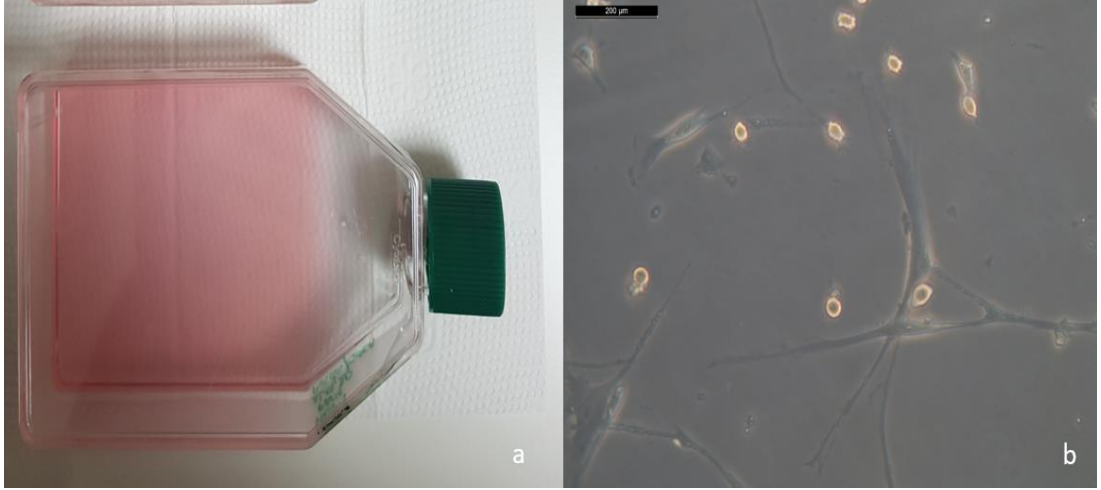
Örnekler hazırlandıktan sonra ağırlıkları hassas terazi yardımıyla ölçülmüş ve her bir örneğin ağırlığı 0,05 gram olarak belirlenmiştir. Örnekler plakaya yerleştirilirken ağırlıkları dolayısıyla besi yeri içerisinde yüzmeden kuyucukların dibine batma olasılığı, fiziksel baskı sonucunda hücre ölümüne neden olunabileceği ihtimalini doğurmuştur. Fiziksel baskının neden olacağı hücre ölümünün test sonuçlarını olumsuz yönde etkilememesi amacıyla, örnekler ile aynı ağırlıkta ve 3 mm çapında olacak şekilde saf altın örnekler hazırlanmış ve altının uygulandığı kuyucuklar kontrol grubu olarak kabul edilmiştir.



Şekil 2.5. Çalışmamızda kullanılan bitirme ve parlatma teknikleri. a) 12 bıçaklı tungsten karbid bitirme frezi (Meisinger, Düsseldorf, Almanya), b) Sof-Lex Disk (3M ESPE, St. Paul, MN, ABD).

2.4. Hücre Kültürü

Çalışmada Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu (ATCC)’ndan edinilen insan diş eti fibroblastı hücre hattı (ATCC® CRL-2014) kullanılmıştır (Şekil 2.6). Hücreler, %10 fetal bovin serum (FBS) (HyClone, Logan, UT, USA) ve 100 U/mL penisilin, 100 µg/mL streptomisin eklenmiş Dolbecco’s Modified Eagles’s Medium (DMEM, HyClone, Logan, UT, USA) besi yerinde, gaz yoğunluğu %5 CO₂, sıcaklığı 37 °C olan inkübatörde idame ettirilmiştir.



Şekil 2.6. a) Çalışmada kullanılan insan diş eti fibroblast hücrelerinin T75 flask içerisindeki görüntüsü, b) İnsan diş eti fibroblast hücrelerinin ışık mikroskopunda görüntüsü.

2.4.1. Hücre Hatlarının Tripsinlenmesi

T25 flask içerisinde büyütülen hücrelerin besi yerleri aspire edilmiş ve fosfat ile tamponlanmış salin (PBS) ile yıkanmıştır. Ardından flask içerisindeki PBS aspire edilerek ölü hücrelerin uzaklaşması sağlanmıştır. 1ml tripsin/EDTA solüsyonu (HyClone, Logan, UT, ABD), hücrelerin flaskın tabanından ayrılmasını sağlamak amacı ile flaskın her yerine gelecek şekilde ilave edilmiş ve inkübatöre kaldırılıp birkaç dakika beklenmiştir. Hücrelerin flask tabanından ayrıldığı mikroskopta teyit edildikten sonra besi yeri eklenerek birkaç defa pipetaj yapılmış ve tüm hücreler vida kapaklı tüplere toplanmıştır.

2.4.2. Hücrelerin Dondurulması

Flask içerisinde büyüyen hücreler inkübatörden çıkartılarak hücre hatlarının tripsinlenmesi protokolü uygulanmıştır. Ardından toplanan hücreler falcon tüpüne eklenmiş ve 1500 rpm’de 5 dakika süresinde santrifüj edilmiştir. Santrifüjün ardından tüpün dibinde çökmüş olarak görünen hücreler zarar görmeyecek şekilde tüp içerisindeki besi yeri aspire edilmiş ve %70 besi yeri, %20 FBS, %10 dimetilsülfoksit içeren freezing buffer vida kapaklı tüplerde dipte çökmüş olan hücrelerin üzerine

eklenmiştir. Birkaç defa pipetaj yapılarak hücrelerin besi yeri içerisinde dağılması sağlanmış ve ardından hücreler 1'er ml olacak şekilde -196°C ile +121°C arasındaki sıcaklıklarda kullanılabilen cryotüplere paylaştırılarak -80°C 'ye kaldırılmıştır. Ertesi gün hücreler -196°C'de azot tankına alınmıştır.

2.4.3. Donmuş Olan Hücrelerin Çözülmesi

Hücrelerin çözülmesi için, -196°C'de azot tankından çıkarılıp, +37°C' ye kadar yükselen su banyosunun içerisinde kademeli olarak çözülmüştür. Ayrıca her 50 ml besi yeri için 10ml fetal bovin serum ve 5 ml penisilin/streptomisin içerecek şekilde besi yeri kompleksi hazırlanmıştır. Çözülmüş olan hücreler 10 ml besi yeri kompleksi içerisinde her yere gelecek şekilde yayılmış ve flask inkübatöre kaldırılmıştır.

2.5. xCELLigence Sisteminin Hazırlanması

Sitotoksite testi, xCELLigence gerçek zamanlı hücre analizi sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.7). Çalışmanın bu aşamasında kullanılan cihaz Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda bulunmaktadır.

Çalışmaya başlamadan önce cihaz %70'lik alkolle silinerek 30 dakika UV lambası altında sterilize edilmiştir. Daha sonra cihaz sıcaklık uyumu için 3,5-4 saat süresince inkübatöre alınmıştır.



Şekil 2.7. xCELLigence gerçek zamanlı hücre analizi sistemi (ACEA Biosciences, Inc., San Diego, CA, ABD).

2.5.1. Hücrelerin Hazırlanması ve Profilerasyon Profilinin Eldesi

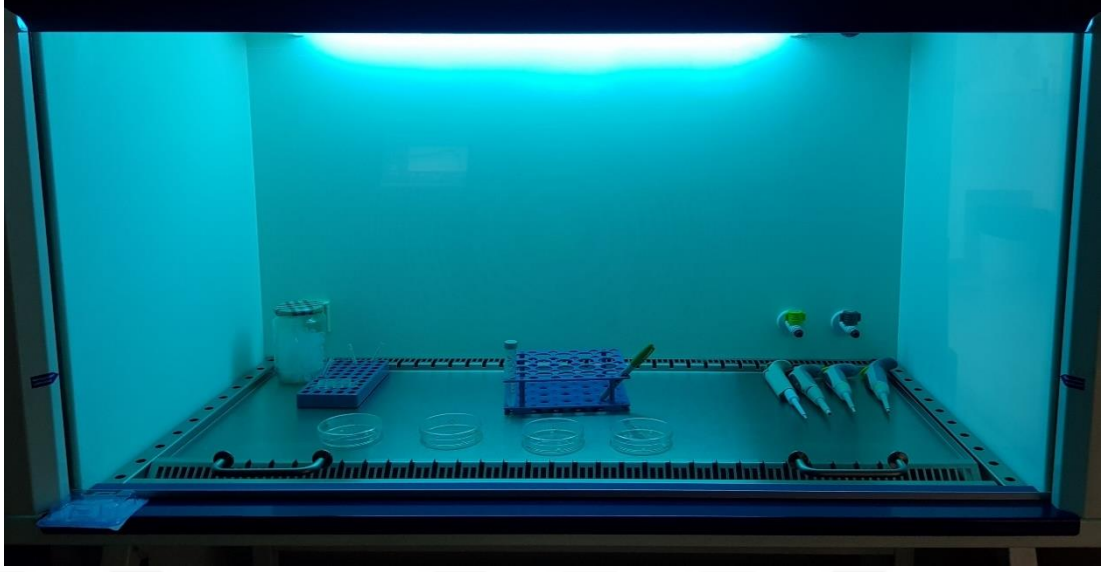
İnsan diş eti fibroblastı hücrelerinin, hücre kültür flasklarında büyütülüp %75-80'lik hücre yoğunluğuna ulaşılmasının ardından PBS ile yıkayıp tripsin/EDTA solüsyonu ile muamele edilerek hücreler sayılmak üzere toplanmıştır. Verifikasyon sonrası çalışılacak olan plakalara 150'şer μ l hücrelerin içinde büyütüldüğü besi yeri eklenerek arka plan empedans ölçümü gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, uygun hücre yoğunluğunu belirlemek amacıyla; flasklardan kaldırılan hücreler hücre kültür besi yerinde, 50 000, 25 000, 12 500 ve 8 000 hücre/mL olacak şekilde yeniden süspanse edilmiştir. Ardından plakalar hücre kültür inkübatörü içerisine yerleştirilmiştir. Hücrelerin adhezyonu, büyümesi ve proliferasyonu için yazılıma göre 24 saate kadar biyosensör elektrotlar aracılığı ile veri alımı gerçekleştirilmiştir. Elektrik empedansı; xCELLigence sisteminin RTCA'ya entegre yazılımı ile boyutsuz bir parametre olan CI cinsinden ölçülmektedir.

2.5.2. Sitotoksosite Testi

Proliferasyon deneyleri ile insan diş eti fibroblastı hücreleri için belirlenen uygun hücre yoğunluğu her bir kuyucuk için 8 000 hücre olarak belirlenmiştir. Her deneyde 16 kuyucuğu olan 2 adet plaka ile aynı anda çalışılmıştır. Deneye başlamadan önce bütün kuyucuklara 50 µl besi yeri eklenmiş ve referans değer elde edilmesi için cihazın background ölçümü yapılmıştır. Bu esnada flask içerisindeki hücrelerin tripsinlenmesi protokolü uygulanmış ve ardından 5 dakika 1500 rpm’ de santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemi sonrası süpernatant uzaklaştırılarak pellet 10 ml taze besi yeri ile resüspande edilmiş ve ardından hücre sayımı gerçekleştirilmiştir. Hücrelerin sayımı aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{Hücre/ml} = \frac{\text{Sayılan toplam canlı hücre sayısı} \times 2 \times 10000}{\text{Sayılan kare sayısı}}$$

Hücre sayımının tamamlanmasının ardından her bir kuyucukta 8 000 hücre olacak şekilde kuyucuklara 100 µl hücre süspansiyonu eklenmiştir. Hücre ekiminden 24 saat sonra, hücreler logaritmik büyüme fazında iken kuyucuklardaki besi yeri değiştirilerek 150 µl taze besi yeri konulmuş ve ardından yukarıda belirtildiği gibi hücrelerdeki büyümenin tespit edildiği anda eş zamanlı hazırlanan bulk-fill kompozit, kompomer ve altın örnekler kuyucukların içerisine eklenmiştir. Bulk-fill kompozit, kompomer ve altın örnekler kuyucuklara eklenmeden önce steril petri kapları (BMLabosis, Ankara, Türkiye) içerisinde UV ışık altında 30 dakika boyunca sterilize edilmiştir (Şekil 2.8).



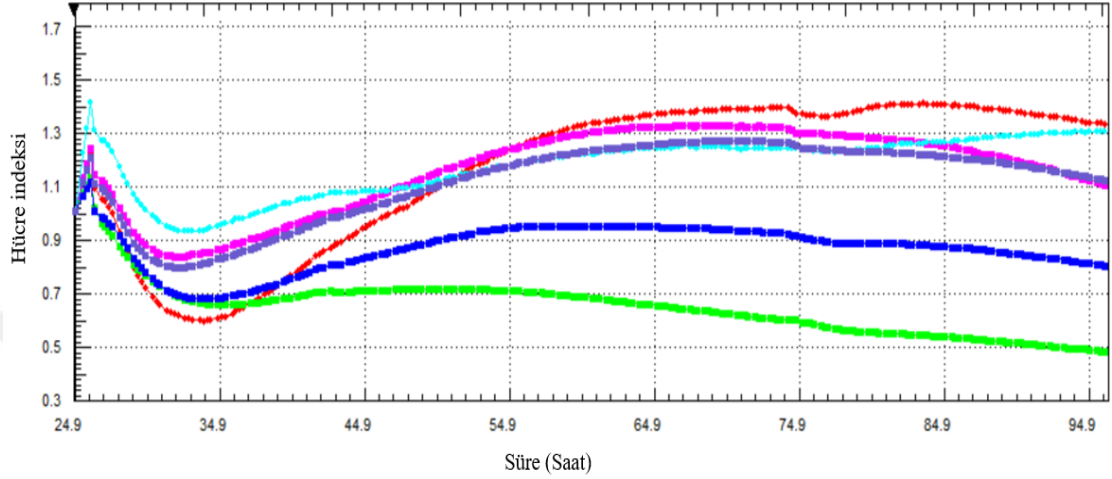
Şekil 2.8. Petri kabı içerisindeki örneklerin UV ile sterilizasyonu.

Her 16 kuyucuklu plakanın bir kuyucuğuna sadece besi yeri, iki kuyucuğuna sadece diş eti fibroblastı, bir kuyucuğuna altın ve kalan kuyucuklara da bulk-fill kompozit ve kompomer örnekler yerleştirilmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Hazırlanmış olan bulk-fill kompozit, kompomer ve altın örneklerin plakaya yerleştirilmesi.

Cihaz 15 dakikalık aralıklarla ölçüm yapacak şekilde ayarlanmış ve analiz 72 saat boyunca devam ettirilmiştir. Ölçüme ait grafik Şekil 2.10’ da verilmiştir. Yapılmış olan deney 3 kere tekrarlanmıştır.



Şekil 2.10. xCELLigence sistemine bağlı bilgisayardan 15 dakikada bir ölçülen CI değerlerine ait çizgi grafiği.

2.6. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

xCELLigence analizi ile elde edilen verilerde hücrelerin üzerine örneklerin ve altının yerleştirilmesinin hemen öncesi başlangıç noktası olarak kabul edilmiş ve CI değerleri bu noktaya göre normalize edilmiştir. Normalizasyon işlemi ile başlangıç anında her kuyucuk içerisindeki hücre sayısının eşitlenmesi amaçlanmıştır ve istatistiksel analiz yapılırken normalize edilmiş CI değerleri kullanılmıştır.

Hücre canlılığı yüzdesi hesaplanırken her bir zaman dilimindeki kontrol grubunun canlılığı 100 olarak kabul edilmiş ve aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\%Canlılık\ oranı = \frac{\text{Örnek CI değeri}}{\text{Kontrol grubu CI değeri}} \times 100$$

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Tekrarlı ölçümler için iki yönlü tekrarlı ölçümler ANOVA (Tek Faktör Tekrarlı) testi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanması R Studio (RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA.) paket programında gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p<0,05$ ve $p<0,001$ değerleri kriter kabul edilmiştir. Veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak verilmiştir.



3. BULGULAR

3.1. Sitotoksosite Testine Ait CI Değerleri Bulguları

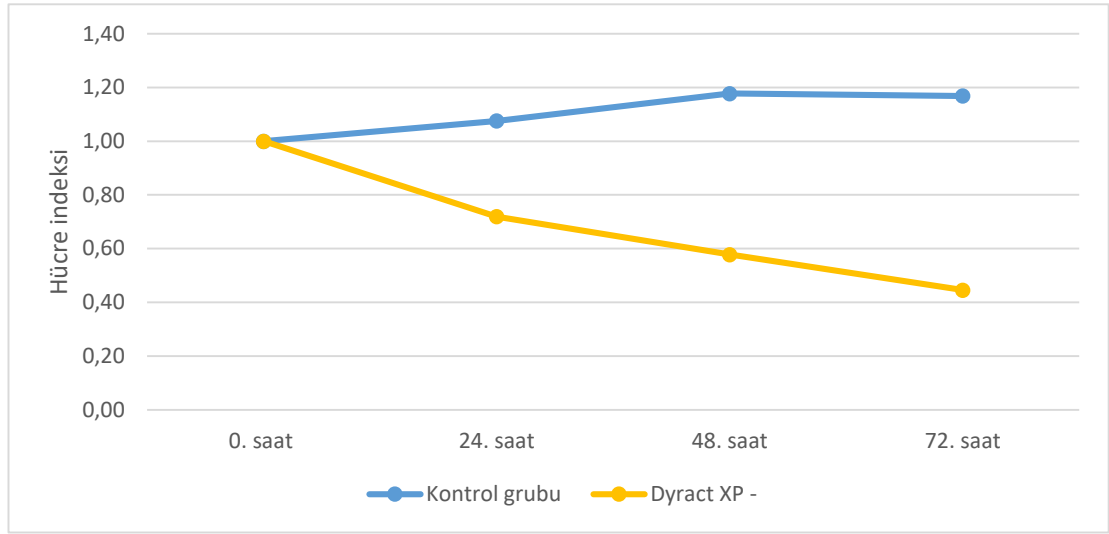
Bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmadığı Dyract XP kompomer grubunun (Dyract XP-) CI değerleri Şekil 3.1 ve Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Dyract XP- grubunun 24., 48. ve 72. saatlerdeki CI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulgulanmıştır ($p \leq 0,001$). Ayrıca sürenin artışı ile CI değerleri başlangıç anına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalış göstermiştir ($p < 0,001$). Söz konusu azalış 0-24. ve 48-72. saatler aralığında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,001$, $p < 0,05$), 24-48. saatler arasındaki düşüş anlamlı bulgulanmamıştır.

Çizelge 3.1. Dyract XP- ve kontrol grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).

	Kontrol Grubu	Dyract XP -
0. saat	1 ^{aA}	1 ^{aA}
24. saat	1.0756 $\pm$ 0.0141 ^{bcA}	0.7191 $\pm$ 0.0520 ^{bcB}
48. saat	1.1777 $\pm$ 0.0745 ^{bcA}	0.5782 $\pm$ 0.0399 ^{bcB}
72. saat	1.1685 $\pm$ 0.1346 ^{acA}	0.4453 $\pm$ 0.1149 ^{cbB}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. $p < 0,05$, $p < 0,001$.



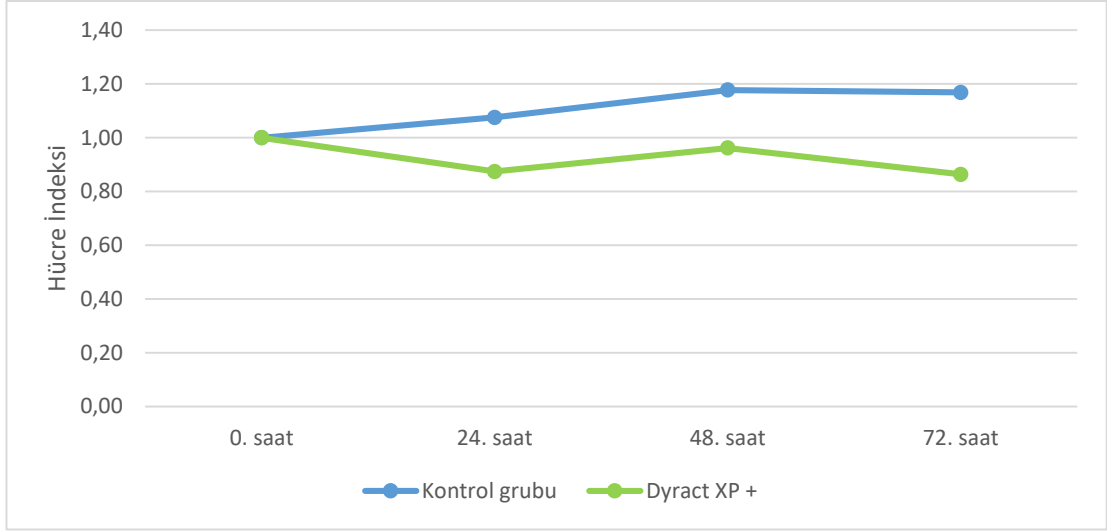
Şekil 3.1. Dyract XP- ve kontrol grubunun zamana bağlı grafiği.

Bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulandığı kompomer grubunun (Dyract XP+) CI değerleri Çizelge 3.2 ve Şekil 3.2’de gösterilmiştir. Dyract XP+ grubunun 24. saatteki CI değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p=0,001$); ancak 48. ve 72. saatlerde kontrol grubu ile aralarında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Benzer bir şekilde bu grubun CI değeri 0-24. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sergilemiştir ($p<0,05$); ancak diğer zaman aralıklarındaki değişim anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 3.2. Dyract XP+ ve kontrol grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).

	Kontrol Grubu	Dyract XP +
0. saat	1 ^{aA}	1 ^{aA}
24.saat	1.0756 $\pm$ 0.0141 ^{bcA}	0.8743 $\pm$ 0.0211 ^{bcB}
48.saat	1.1777 $\pm$ 0.0745 ^{bcA}	0.9620 $\pm$ 0.1331 ^{acA}
72.saat	1.1685 $\pm$ 0.1346 ^{acA}	0.8635 $\pm$ 0.1724 ^{acA}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. $p<0,05$, $p<0,001$.



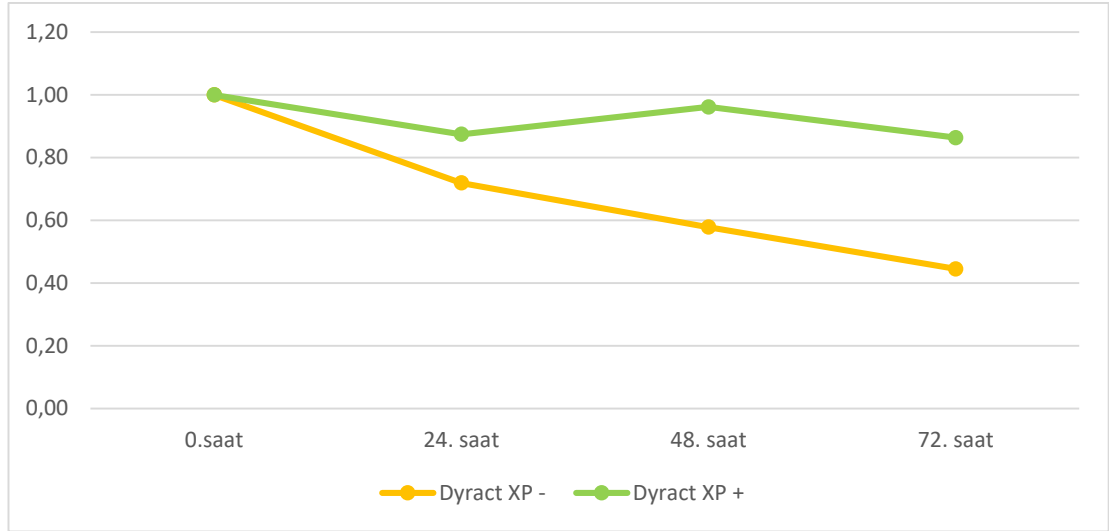
Şekil 3.2. Dyract XP+ ve kontrol grubunun zamana bağlı grafiği.

Dyract XP+ grubu, bütün zaman aralıklarında Dyract XP- grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek CI değerleri sergilemiştir (Çizelge 3.3, Şekil 3.3), ($p<0,05$).

Çizelge 3.3. Dyract XP - ve Dyract XP + grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).

	Dyract XP -	Dyract XP +
0.saatt	1 ^{aA}	1 ^{aA}
24. saat	0.7191 $\pm$ 0.0520 ^{bcA}	0.8743 $\pm$ 0.0211 ^{bcB}
48. saat	0.5782 $\pm$ 0.0399 ^{bA}	0.9620 $\pm$ 0.1331 ^{acB}
72. saat	0.4453 $\pm$ 0.1149 ^{cA}	0.8635 $\pm$ 0.1724 ^{acB}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. $p<0,05$, $p<0,001$.



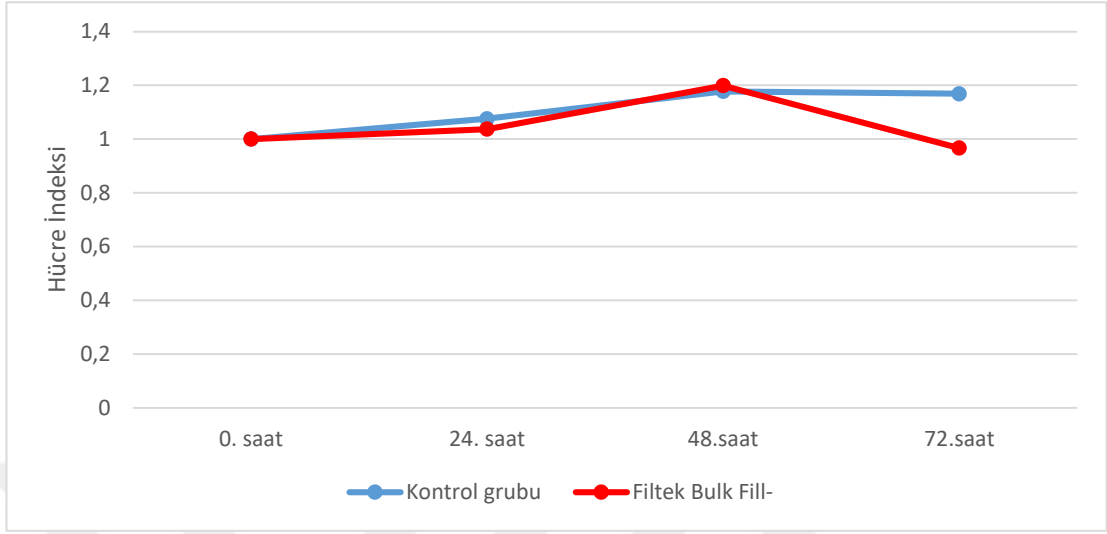
Şekil 3.3. Dyract XP- ve Dyract XP+ grubunun zamana bağlı grafiği.

Bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmadığı Filtek™ Bulk Fill kompozit grubunun (Filtek™ Bulk Fill-) CI değerleri Çizelge 3.4 ve Şekil 3.4'te verilmiştir. Filtek™ Bulk Fill- grubunun CI değerlerinde hiçbir zaman aralığında kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. 0-48. saatler arasında CI değeri istatistiksel olarak anlamlı bir artış sergilemiştir ($p<0,05$); ancak bu değer 48-72. saatler arasında anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p<0,001$).

Çizelge 3.4. Filtek™ Bulk Fill- ve kontrol grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).

	Kontrol Grubu	Filtek™ Bulk Fill-
0. saat	1 ^{aA}	1 ^{aA}
24. saat	1.0756 $\pm$ 0.0141 ^{bcA}	1.0368 $\pm$ 0.0744 ^{acA}
48. saat	1.1777 $\pm$ 0.0745 ^{bcA}	1.1992 $\pm$ 0.0809 ^{bcA}
72. saat	1.1685 $\pm$ 0.1346 ^{acA}	0.9667 $\pm$ 0.2061 ^{aA}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. $p<0,05$, $p<0,001$.



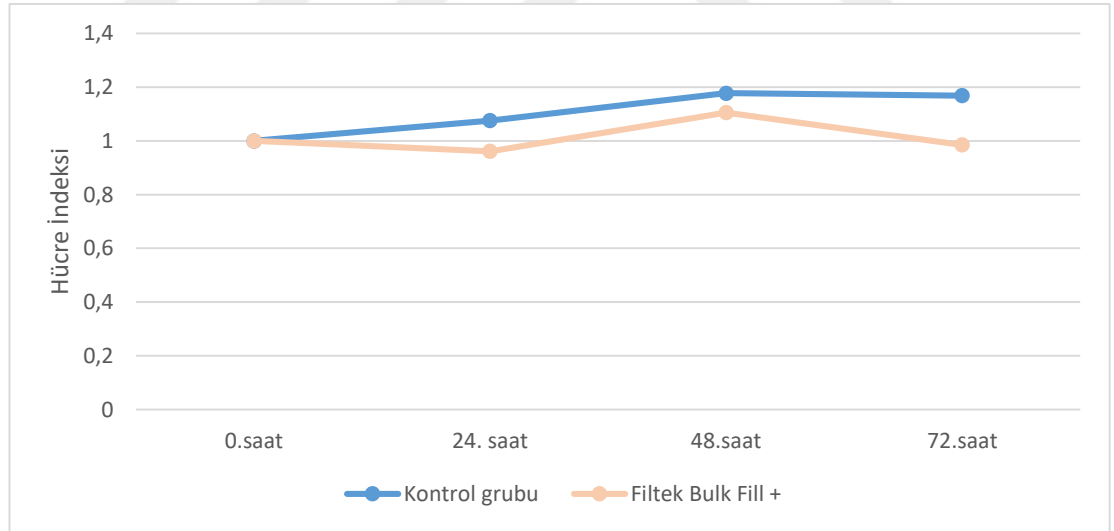
Şekil 3.4. Filtek™ Bulk Fill- ve kontrol grubunun zamana bağlı grafiği.

Bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulandığı Filtek™ Bulk Fill kompozit grubunun (Filtek™ Bulk Fill+) CI değerleri Çizelge 3.5 ve Şekil 3.5'te verilmiştir. Filtek™ Bulk Fill+ grubunun CI değerinin 24. saatte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıktığı bulgulanmıştır ($p<0,05$). Ancak 48. ve 72. saatlerde CI değerinin 24. Saate göre artış gösterdiği ve aynı zamanda kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlenmiştir. 48-72. saatler arasında CI değeri istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p<0,05$); diğer zaman aralıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Çizelge 3.5. Filtek™ Bulk Fill+ ve kontrol grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).

	Kontrol Grubu	Filtek™ Bulk Fill +
0. saat	1 ^{aA}	1 ^{acA}
24. saat	1.0756 $\pm$ 0.0141 ^{bcA}	0.9610 $\pm$ 0.0829 ^{acB}
48. saat	1.1777 $\pm$ 0.0745 ^{bcA}	1.1053 $\pm$ 0.2071 ^{aA}
72. saat	1.1685 $\pm$ 0.1346 ^{acA}	0.9853 $\pm$ 0.2726 ^{bcA}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. p<0,05, p<0,001.



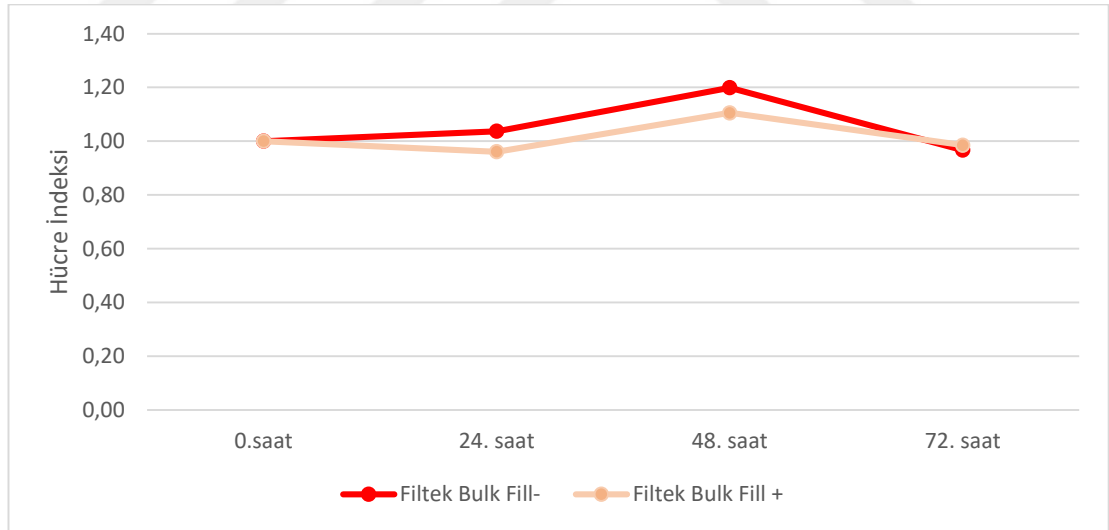
Şekil 3.5. Filtek™ Bulk Fill + ve kontrol grubunun zamana bağlı grafiği.

Bitirme ve parlatma işlemlerinin bulk-fill kompozit grubunda hiçbir zaman aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulgulanmıştır (Çizelge 3.6, Şekil 3.6).

Çizelge 3.6. Filtek™ Bulk Fill- ve Filtek™ Bulk Fill+ grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama ±SS).

	Filtek™ Bulk Fill-	Filtek™ Bulk Fill +
0.saat	1 ^{aA}	1 ^{acA}
24. saat	1.0368±0.0744 ^{acA}	0.9610±0.0829 ^{acA}
48. saat	1.1992±0.0809 ^{bcA}	1.1053±0.2071 ^{aA}
72. saat	0.9667±0.2061 ^{aA}	0.9853±0.2726 ^{bcA}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. p<0,05, p<0,001.



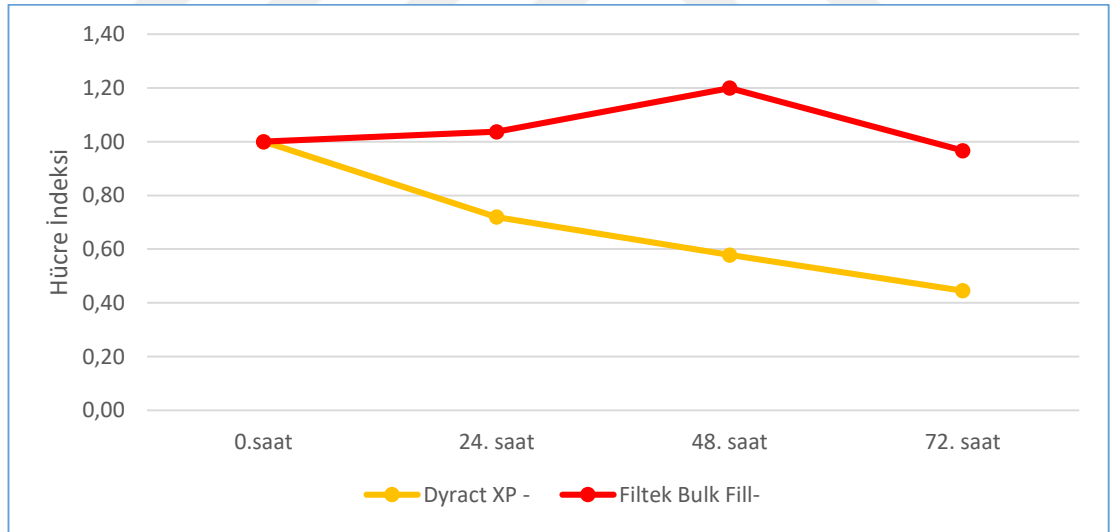
Şekil 3.6. Filtek™ Bulk Fill- ve Filtek™ Bulk Fill+ grubunun zamana bağlı grafiği.

Dyract XP- grubu Filtek™ Bulk Fill- grubuna göre bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük CI değerleri sergilemiştir (Çizelge 3.7, Şekil 3.7) (p<0,001, p<0,05).

Çizelge 3.7. Dyract XP- ve Filtek™ Bulk Fill- grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama ±SS).

	Dyract XP -	Filtek™ Bulk Fill-
0. saat	1 ^{aA}	1 ^{aA}
24. saat	0.7191±0.0520 ^{bcA}	1.0368±0.0744 ^{acB}
48. saat	0.5782±0.0399 ^{bA}	1.1992±0.0809 ^{bcB}
72. saat	0.4453±0.1149 ^{cA}	0.9667±0.2061 ^{aB}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. p<0,05, p<0,001.



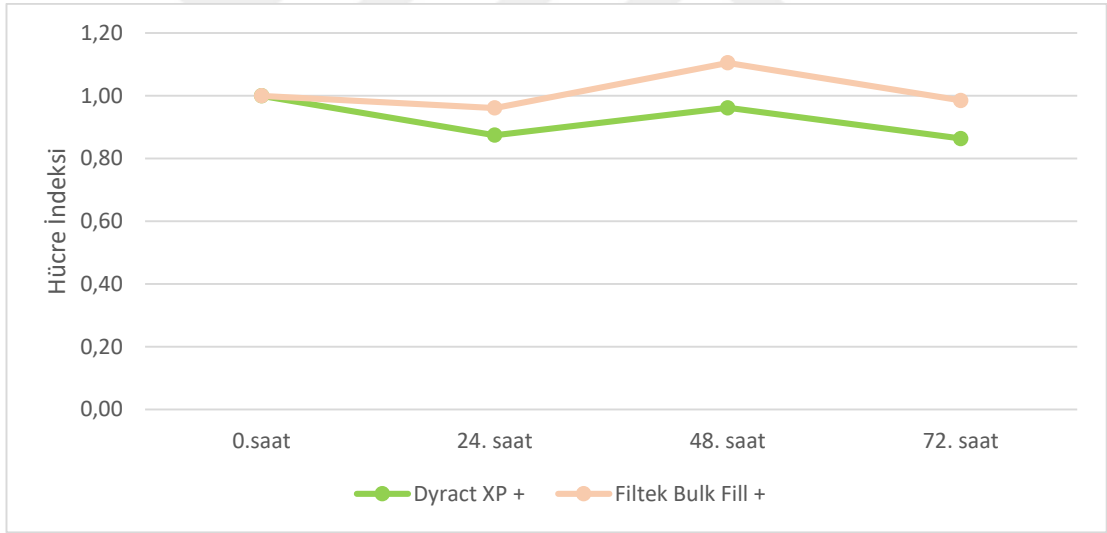
Şekil 3.7. Dyract XP- ve Filtek™ Bulk Fill- grubunun zamana bağlı grafiği.

Dyract XP+ ve Filtek™ Bulk Fill+ gruplarının CI değerleri arasında hiçbir zaman aralığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Çizelge 3.8, Şekil 3.8).

Çizelge 3.8. Dyract XP+ ve Filtek™ Bulk Fill+ grubunun zamana bağlı değişen CI değerleri (Ortalama $\pm$ SS).

	Dyract XP +	Filtek™ Bulk Fill +
0.saat	1 ^{aA}	1 ^{acA}
24. saat	0.8743 $\pm$ 0.0211 ^{bcA}	0.9610 $\pm$ 0.0829 ^{acA}
48. saat	0.9620 $\pm$ 0.1331 ^{acA}	1.1053 $\pm$ 0.2071 ^{aA}
72. saat	0.8635 $\pm$ 0.1724 ^{acA}	0.9853 $\pm$ 0.2726 ^{bcA}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. p<0,05, p<0,001.

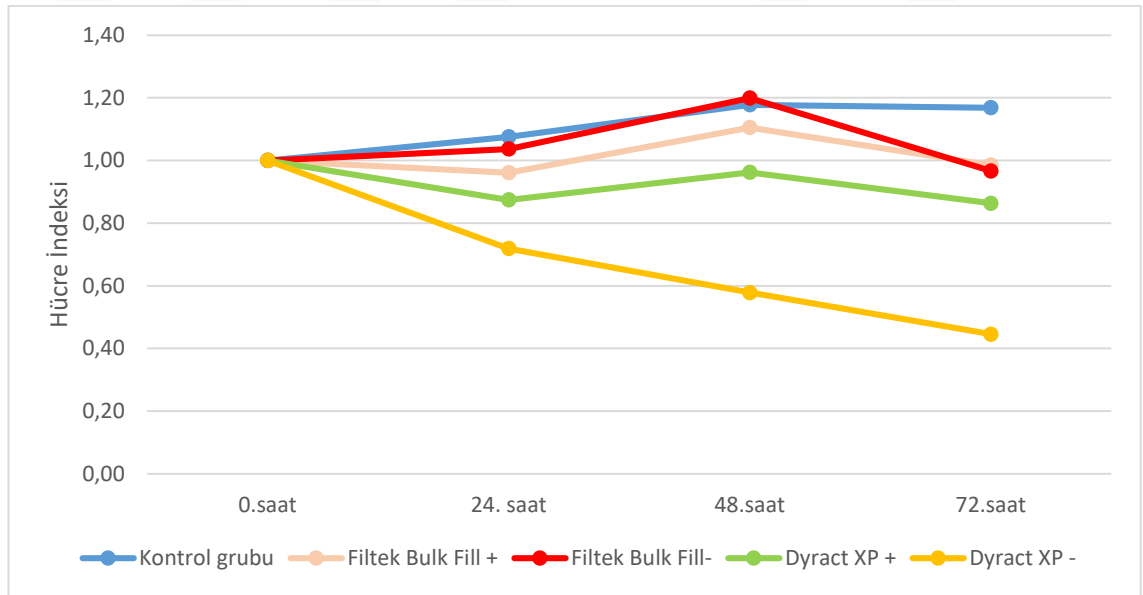


Şekil 3.8. Dyract XP+ ve Filtek™ Bulk Fill+ grubunun zamana bağlı grafiği.

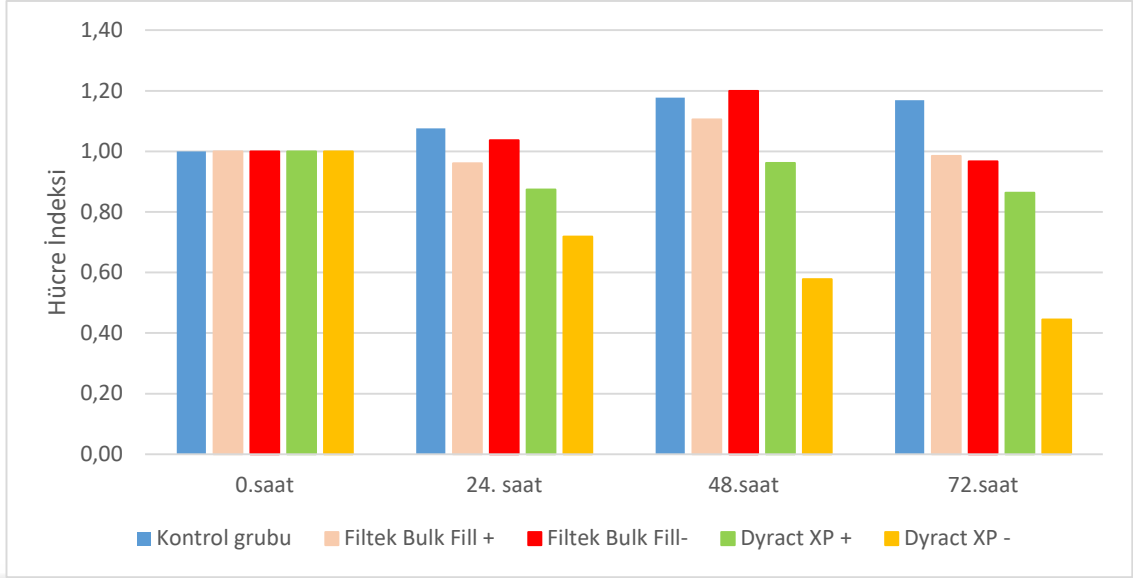
Çizelge: 3.9. Bitirme ve parlatma işlemleri uygulanan ve uygulanmayan Dyract XP kompozit ve Filtek™ Bulk Fill kompozit gruplarının zamana bağlı değişen CI değerleri.

Zaman	Kontrol Grubu	Dyract XP -	Dyract XP +	Filtek™ Bulk Fill -	Filtek™ Bulk Fill +
0. Saat	1.00±0.00 ^{aA}	1.00±0.00 ^{aA}	1.00±0.00 ^{aA}	1.00±0.00 ^{aA}	1.00±0.00 ^{aA}
24. Saat	1.0756±0.0141 ^{bcA}	0.7191±0.0520 ^{bcB}	0.8743±0.0211 ^{bcCE}	1.0368±0.0744 ^{acAF}	0.9610±0.0829 ^{acDEF}
48. Saat	1.1777±0.0745 ^{bcAC}	0.5782±0.0399 ^{bb}	0.9620±0.1331 ^{acA}	1.1992±0.0809 ^{bcDC}	1.1053±0.2071 ^{aAC}
72. Saat	1.1685±0.1346 ^{acA}	0.4453±0.1149 ^{cb}	0.8635±0.1724 ^{acA}	0.9667±0.2061 ^{aA}	0.9853±0.2726 ^{bcA}

Her sütundaki farklı küçük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. Her satırdaki farklı büyük harfler istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğunu göstermektedir. p<0,05, p<0,001.



Şekil 3.9. Kontrol grubu, Dyract XP-, Dyract XP+, Filtek™ Bulk Fill+ ve Filtek™ Bulk Fill- gruplarının zamana bağlı çizgi grafiği.



Şekil 3.10. Kontrol grubu, Dyract XP-, Dyract XP+, Filtek™ Bulk Fill+ ve Filtek™ Bulk Fill- gruplarının zamana bağlı sütun grafiği.

3.2. Sitotoksosite Testine Ait Hücre Canlılığı Yüzdesi Bulguları

Bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmadığı kompomer grubunda 24., 48. ve 72. saatlerde hücre canlılığının %70'in altına düştüğü; diğer üç grupta bütün zaman aralıklarında hücre canlılığının %70'in üzerinde seyrettiği bulgulanmıştır (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10. Bitirme ve parlatma işlemleri uygulanan ve uygulanmayan Dyract XP kompomer ve Filtek™ Bulk Fill kompozit gruplarının zamana bağlı değişen % hücre canlılıkları.

Zaman	Kontrol Grubu	Dyract XP -	Dyract XP+	Filtek™ Bulk Fill -	Filtek™ Bulk Fill +
0. Saat	%100	%100	%100	%100	%100
24. Saat	%100	%66,85	%81,28	%96,39	%89,34
48. Saat	%100	%49,09	%81,68	%101,82	%93,85
72. Saat	%100	%38,10	%73,89	%82,72	%84,32

4. TARTIŞMA

Diş çürüğü, her yaşta görülmekle birlikte en sık görülen çocukluk çağı hastalıklarından biri olup (Bönecker ve ark., 2012; Doğan ve Gökalp, 2008; Selwitz ve ark., 2007); özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık problemi olarak ortaya çıkmaktadır (Aktaş ve ark., 2018). Türkiye’de 2004 yılında yapılmış olan bir kesitsel çalışmada dmft prevalansı 5 yaş çocuklarda %70 olarak bulunmuştur (Gökalp ve ark., 2010). Diş çürüğünü önlemek adına alınan bütün koruyucu önlemlere rağmen dental restorasyonlara duyulan ihtiyaç devam etmektedir (WHO, 2016). Dünya üzerinde her yıl 500 milyondan fazla restorasyon yapılmakta ve piyasada kullanıma sunulan yeni materyaller ile tedavi seçeneklerinin arttığı görülmektedir (Schwendicke ve ark., 2016).

Süt dişlerinin fizyolojik düşme zamanına kadar ağız içerisinde tutulmaya çalışılması en ideal tedavi yaklaşımıdır. Süt dentisyonda yaygın olarak kullanılan restoratif materyaller; cam iyonomer siman, kompozit, kompomer, paslanmaz çelik kron, amalgam olup; restorasyon seçimi hastanın yaşı, tedaviye uyumu, çürük aktivitesine göre değişebilmektedir (AAPD, 2019; Waggoner ve Nelson, 2019). Restoratif materyal seçiminde ebeveynlerin beklentilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ebeveynlerin %57’sinin estetik, %23’ünün maliyet, %17’sinin toksisite ve %3’ünün restorasyon ömrüne önem verdikleri görülmüştür (Zimmerman ve ark., 2009).

İdeal bir restoratif materyalden; uygulama süresinin kısa olması, antikaryojenik özellikte olması, klinik ömrünün uzun olmasının yanında biyouyumlu olması beklenmektedir (Dayangaç, 2011; Gaintantzopoulou ve ark., 2017). Rezin içerikli restoratif materyallerde monomerlerin tamamı polimere dönüşmemekte, dönüşüm oranı %43 ile %75 arasında değişmektedir. Ayrıca restoratif materyaller uzun dönemde de tükürük komponentleri ve çiğneme kuvvetleri aracılığıyla degrade olmaktadır (Shelton, 2016). Rezin içerikli restoratif materyallerin içerisinde bulunan

polimerize olmayan monomerler oral dokularda alerjik, toksik, mutajenik, karsinojenik reaksiyonlara neden olabilmektedir (Babakhin ve ark., 2008; Srivastava ve ark., 2010). Bu sebeple rezin içerikli restoratif materyallerin polimerizasyonun ardından bitirme ve parlatma işlemleri ile polimerize olmamış monomerlerin uzaklaştırılması önem taşımaktadır (Lee ve ark., 2017). Literatürde dental restoratif materyallerin ve monomerlerin toksik etkilerini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır (Batarseh ve ark., 2014; Căndea Ciurea ve ark., 2019; Demirel ve ark., 2019; Fujioka-Kobayashi ve ark., 2019; Huang ve ark., 2015; Lim ve ark., 2017; Liu ve ark., 2019; Małkiewicz ve ark., 2017; Massaro ve ark., 2019; Samyuktha ve ark., 2014; Urcan ve ark., 2010); ancak bitirme ve parlatma işlemlerinin olası sitotoksik etkiler üzerine olan değişimini inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

Dental materyallerin biyouyumluluğunu değerlendirmek adına çeşitli testler kullanılmaktadır. Fakat bu testlerin çoğunluğu hücrelerin ölümü ile daha ileri incelemelere izin vermeyen son nokta testi formatındadır; dolayısıyla değerlendirilen materyalin kinetiği ve gerçek zamanlı analizi yapılamamaktadır. Toksisite doz ve zaman ile yakın ilişkide olduğu için, dozdaki değişimlerin toksisiteye etkisi ancak farklı zamanlarda analizleri ile mümkün olmaktadır (Tokur ve Aksoy, 2017).

Sitotoksite değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan MTT testinin gerçek zamanlı hücre analizi sistemi ile karşılaştırıldığında gerçek zamanlı hücre analizi sistemi ile daha hassas sonuçlar alındığı bildirilmiştir (Acea Biosciences, 2013; Limame ve ark., 2012). Dolayısıyla bu çalışmada sitotoksite testinin gerçek zamanlı hücre analizine imkan veren xCELLigence sistemi ile sağlanması uygun bulunmuştur. Böylece geleneksel sitotoksite testlerinden farklı olarak istenilen belirli zaman aralıkları ile eş zamanlı bir şekilde hücrelerin bölünme durumları belirlenerek kantitatif veriler elde edilebilmiştir.

Çocuk diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan rezin içerikli restoratif materyallerden biri olan kompomer estetik sonuçlar vermesi, uygulama kolaylığı, flor

salımı gibi avantajları dolayısı ile süt dişlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Andersson-Wenckert ve ark., 1997; Dhar ve ark., 2015; Ghaderi ve Mardani, 2015; Kramer ve ark., 2006; Olegário ve ark., 2019). Çeşitli renklerde ve markalarda pek çok kompomer piyasaya sürülmüştür. Bunlardan bazıları Dyract, Compoglass F, F 2000, MagicFill, Twinky Star, Hytac Aplutip'tir (Bala, 1998).

Piyasaya sürülen ilk kompomer materyali Dentsply firmasının tanıtmış olduğu Dyract olup (Tyas, 1998) halen sıklıkla tercih edilmektedir (Pires ve ark., 2018). Dyract kompomer kullanılarak yapılmış olan çalışmalarda dişlerde klinik ve radyolojik olarak başarılı sonuçlar elde edilmiş; daimi dişlerde meydana gelen servikal lezyonlar ve süt dişlerindeki çürüklerin restorasyonunda kullanılabileceği belirtilmiştir (Alonso de la Pena ve ark., 2017; Gross ve ark., 2001; Marks ve ark., 1999; Olegário ve ark., 2019). LED ışığı ile polimerize edilmiş olan kompomerlerin pulpa hücreleri üzerine olan toksik etkilerinin incelendiği bir çalışmada Dyract kompomer Hytac kompomere göre daha biyouyumlu bulunmuştur (Tunç ve ark., 2009). Yapılan bir başka çalışmada Dyract kompomerden monomer salımının Twinky Star renkli kompomere göre daha az olduğu bildirilmiştir (Görge, 2014). Bu bilgiler doğrultusunda Dyract kompomer çalışmaya dahil edilmiştir.

Kompozit rezinler üzerine yapılan çalışmalar teknolojiye gelişmeler ile birlikte daha hızlı bir şekilde devam etmektedir. (Ünlü ve Çetin, 2008). Son yıllarda üretilmiş olan bulk-fill kompozit rezinlerde tek seferde 4-5 mm kalınlığında tabakaların kaviteye uygulanabilmesi mümkündür. Böylece hastanın koltukta geçirdiği süre kısaltmakta ve tabakalar arasında boşluk kalma riski minimize edilmektedir. Ayrıca bulk-fill kompozit rezinlerde geleneksel kompozitlere kıyasla artmış dönüşüm oranı vaat edilmektedir (Aydın ve ark., 2019; El-Damanhoury ve Platt, 2014). Piyasada SonicFill, X-tra fil, Venüs Bulk Fiil, SDR, Filtek Bulk Fill Flowable, Tetric EvoCeram Bulk Fill piyasa adları ile pek çok markada bulk-fill kompozit rezin kullanıma sunulmuştur (Çakır ve Demirbuğa, 2019). 3M firmasının tanıtmış olduğu Filtek™ Bulk Fill kompozit rezin üzerinde yapılan çalışmalarda LED ışık ile polimerizasyon ardından kabul edilebilir seviyede dönüşüm oranı izlenmiştir (Monterubbianesi ve

ark., 2016; Rizzante ve ark., 2019). Bu doğrultuda Filtek™ Bulk Fill kompozit rezinin de çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

Çalışmada örnek disklerin hücre ortamına gömülmesinden dolayı oluşabilecek ölümlerin çalışma sonucunu olumsuz yönde etkilememesi için kontrol grubu olarak altın örnekler kullanılmıştır. Altınla ilgili yapılan pek çok çalışmada stabil ve toksik etkileri bulunmayan bir madde olduğu belirtilmiş olduğu için (Azharuddin ve ark., 2019; Connor ve ark., 2005; Fratoddi ve ark., 2015; Panyala ve ark., 2009; Umair ve ark., 2016; Yah, 2013), kontrol grubu olarak saf altın kullanılmış ve mekanik olarak örnek disklerle aynı etkiyi göstermesi amacıyla aynı yüzey alanı ve kütlede altın örnekler hazırlanmıştır. Dental materyallerin sitotoksik etkilerinin değerlendirildiği çalışmaların hiçbirinde altın kontrol grubu olarak kullanılmamıştır.

Rezin içerikli restoratif materyallerin polimerizasyonunda QTH, LED, plazma ark ve lazer ışık kaynakları kullanılmaktadır (Çekiç ve Ergün, 2007).

LED ışık kaynakları görünür mavi ışık yaymaktadır. Klinik ömürleri 10 000 saate kadar uzatılmıştır ve bu süre içinde ışık güçlerinde azalma görülmemektedir. Ayrıca, polimerizasyon esnasında dişlerde ısı oluşturmamaları, polimerizasyon sürelerinin kısa olması, kablosuz ve kullanımlarının kolay olması sebebiyle kısa sürede kullanımı yaygınlaşmıştır (Layman ve Koyama, 2004; Mills ve ark., 1999; Soh ve ark., 2003). Geliştirilen yeni nesil LED ışık cihazları ile dalga boyu spektrumları genişletilmiş ve daha düşük dalga boyundaki fotobaşlatıcıların da aktive edilebilmesi sağlanmıştır (Price ve ark., 2004; Bektaş ve ark., 2006).

Nanohibrid kompozitlerin LED ve QTH halojen lambalar ile polimerize edildiği bir çalışmada LED ışık ile polimerize edilen örneklerin dönüşüm oranı açısından daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (Tanthanuch ve Kukiattrakoon, 2019).

Bu avantajları göz önünde bulundurularak bu tez çalışmasında LED ışık cihazı kullanılmış, üretici talimatları doğrultusunda kompomer örnekler 1000 mW/cm² ışık şiddetinde 10 s, bulk-fill kompozit örnekler ise aynı ışık şiddetinde 20 s polimerize edilmiştir.

Daha koyu renkteki restoratif materyallerin ışığı geçirimi daha az olduğu için en derin tabakadaki kompozitin yeterli derecede polimerize olması zorlaşmaktadır (AlShaafi, 2017; Dayangaç, 2000). Restoratif materyal renginin polimerizasyon derecesine olan katkısı göz önünde bulundurulduğunda standardizasyonu sağlamak adına bütün materyallerin rengi aynı ve açık bir renk olan A2 rengi seçilmiştir.

Polimerizasyon esnasında ışık cihazının ucunun restoratif materyale olan uzaklığı materyalin polimerizasyon derecesini etkilemektedir. Işık cihazının materyale olan uzaklığının artmasının materyale ulaşan enerji yoğunluğunu azalttığı dolayısıyla polimerizasyon derecesini azalttığı bulgulanmıştır (Aravamudhan ve ark., 2006; Bennett ve Watts, 2004; Corciolani ve ark., 2008; Dunne ve Millar, 2008). Bu sebeple hazırlanan örneklerin polimerizasyonu esnasında LED ışık cihazını sabit uzaklıktan ve standart polimerizasyon sağlayabilmek amacıyla örneklerin üzeri her iki taraftan da şeffaf bant ile örtülerek 1 mm kalınlığında cam lamel yerleştirilmiş ve ışık cihazının ucu cam yüzeyine temas edecek şekilde ışınlama işlemi yapılmıştır.

Işık cihazının gücünün kabul edilebilir düzeyde olup olmasının tespiti, cihazların basitçe göz ile muayenesi yeterli olmamaktadır. Bu nedenle polimerizasyon esnasında ışık şiddetinin değişip değişmediğini ölçen radyometreler geliştirilmiştir. Radyometre, sınırlı bir dalga boyu aralığında ışık kaynağının yoğunluğunu ölçmektedir (Bilge Kütük, 2015; Mills ve ark., 2002). Bu çalışmada örneklerin polimerizasyonu esnasında radyometre ile ölçüm yapılarak ışık şiddetinin sabit kalması sağlanmıştır.

Rezin içerikli restoratif materyallerde polimerizasyonun ardından uygulanan bitirme ve parlatma işlemleri ile oksijen inhibisyon zonunun kaldırılması ve restorasyon yüzeyinin pürüzsüzleştirilmesi amaçlanmaktadır (Ölmez ve Kisbet, 2012). En pürüzsüz yüzeylerin şeffaf bant ile bitirilen restorasyonlarda elde edildiği görülmüştür (Hassan ve ark., 2015; Nair ve ark., 2016; Özcan ve ark., 2012; Özgünaltay ve ark., 2003; Roeder ve Powers, 2004; Tuncer ve ark., 2016; Turkun ve Turkun, 2004; Yap ve ark., 2004). Ancak polimerizasyonu tamamlanmış restorasyonların yüzeyleri ne kadar düzgün olursa olsun, yüzeyde rezin matiksten zengin kısım rezin restorasyonların yüzey özelliklerini bozduğu için mutlaka kaldırılmalı ve bu amaçla da bitirme ve parlatma işlemlerine tabi tutulmalıdır (Scheibe ve ark., 2009). Rezin içerikli restoratif materyallerin bitirme ve parlatma işlemlerinde tungsten karbid ve elmas frezler, beyaz taşlar, polisaj lastikleri, polisaj diskleri, bantlar, alüminyum oksit veya elmas içerikli polisaj patları gibi birçok materyal kullanılmaktadır (Saraç ve ark., 2006).

Bitirme işleminde amaç, restorasyonun bitim sınırlarındaki düzensizliklerin kaldırılması, anatomik konturların oluşturulması ve yüzey pürüzlülüğünün giderilmesidir. Karbondan oluşan elmas, bilinen en sert maddedir ve bunun sonucu olarak oldukça etkili bir aşındırıcıdır (Jefferies, 2007). Dolayısıyla elmas bitirme frezleri fazla materyali etkili bir şekilde kaldırabilmektedir; ancak materyal üzerinde ileri bitirme ve parlatma işlemi gerektiren pürüzlü yüzeyler bırakmaktadırlar (Dayangaç, 2000). Tungsten karbid frezler ise 12-30 arasında değişen bıçak sayıları ile çeşitlilik göstermekte olup restoratif materyali keserek şekillendirme yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda tungsten karbid frezlerin elmas frezlere göre daha pürüzsüz yüzeyler oluşturduğu görülmüştür (Bouvier ve ark., 1997; Gonulol ve Yilmaz, 2012; Özgünaltay ve ark., 2003). Bu sebeple çalışmamızda kontrol grubu haricindeki grupların bitirme işlemi için tungsten karbid frez tercih edilmiştir.

Parlatma işlemleri, restorasyon üzerinde bitirme işlemleri sonrasında meydana gelen çizik ve pürüzlülükleri azaltmak, düzgün ve parlak bir yüzey elde etmek amacıyla gerçekleştirilmektedir (Antonson ve ark., 2011). Bu amaçla aşındırıcı

kaplanmış disk ve bantlar sıklıkla kullanılmaktadır. Piyasada Sof-Lex System (3M ESPE), FlexiDisc (Cosmedent), Moore-Flex Polishing System ve Moore-Silicon Carbide Discs (E.C. Moore), OptiDisc (Kerr Corporation) ve Super-Snap (Shofu) markaları bulunmaktadır. Aşındırıcı olarak sıklıkla alüminyum oksit ile kaplanmış diskler kullanılmaktadır. Disklerin üzerindeki aşındırıcı tabaka çok ince olması sebebiyle tek kullanımlık olarak uygulanmaktadır (Da Costa ve ark., 2011). Ayrıca kullanımları sırasında kalın grenlilerden başlanarak ince grenlilere doğru belirli bir sıra izlenmelidir (Ölmez ve Kisbet, 2012). Çeşitli doldurucu içeriklerine sahip kompozitlerin incelendiği çalışmalarda yüzey pürüzlülüğü incelenmiş ve en iyi sonuçların alüminyum oksit ile kaplanmış olan Sof-Lex diskler ile alındığı gözlemlenmiştir (Bansal ve ark., 2019; Bayraktar ve ark., 2013; İlday ve ark., 2008; Nair ve ark., 2016; Tuncer ve ark., 2016). Diskler içerisine gömülmüş olan aşındırıcı partiküller restoratif materyal yapısındaki doldurucu ve rezin matriksten eşit miktarda materyal kaldırmakta; dolayısıyla daha düzgün bir yüzey elde edilmektedir (Yadav ve ark., 2016). Bu sebeplerden ötürü tungsten karbid ile bitirme yapılan örneklerin Sof-Lex diskler ile parlatılması uygun bulunmuştur.

Dental materyallerin biyouyumluluk testlerinde in vitro testler sağlamış olduğu pek çok avantajdan ötürü kullanılmaktadır. Yapılan hücre kültürü çalışmalarının güvenilirliğini arttırmak amacıyla insan ağız içi dokularından izole edilen hücreler tercih edilmektedir (Koohpeima ve ark., 2017). Susila ve ark. (2016), yapmış olduğu bir çalışmada insan ve memeli hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri karşılaştırmış ve uzun dönemde insan hücresinin memeli hücresine göre daha hassas sonuçlar verdiğini rapor etmiştir. İnsan diş eti fibroblastlarının, erişim ve kültür koşullarının kolaylığı gibi avantajları bulunmaktadır (Samyuktha ve ark., 2014). Ayrıca fibroblastların normal bir şekilde işlevini sürdürmesi, periyodontal dokuların fonksiyonu ve optimal iyileşmesi için önem taşımaktadır (McCulloch, 1995). Dolayısıyla yapılmış olan tez çalışmasında klinik koşullara en yakın sonuçlar elde edebilmek amacıyla insan diş eti fibroblast hücreleri kullanılmıştır.

ISO 10993-5 standardına göre, tıbbi ürünlerin sitotoksik etkilerini belirlemede kullanılan in vitro deneyler direkt temas testi, indirekt temas testi ve ekstrat testi olarak sıralanmıştır (ISO, 2010). Bu tez çalışmasında, klinik koşullarda dişlere uygulanan rezin içerikli restorasyonların diş eti komşuluğu Sınıf II ve/ veya mine-sement sınırında sonlanan Sınıf V kaviteleri simüle edilmeye çalışılarak direkt temas testi kullanılması uygun görülmüştür.

Literatürde rezin içerikli restoratif materyallerin biyouyumluluğunu değerlendiren çalışmalarda kullanılan zaman periyotları değişkenlik göstermektedir. xCELLigence cihazının vermiş olduğu değerlerle elde edilen çizgi grafiğinde, materyalin uygulanmasını takiben CI değerlerinin azaldığı, ancak kalan sağlıklı hücrelerin proliferasyonuna devam ederek CI değerlerini arttırdığı ve ilerleyen saatlerde kuyucukların plato eğrisi çizdikleri görülmüştür. Deneyin 72. saati aşan zaman dilimlerinde ise çizgi grafiği azalan bir eğri çizmeye başlamış, bunun sebebinin hücrelerin ölümüne bağlı açığa çıkan metabolik ürünlerin ve artan hücre sayısına rağmen besi yeri miktarının sabit olması olduğu düşünülmüştür. Bu durumun deneyde yanlış pozitif cevap elde edilmesine yol açmaması adına deney 72. saatte sonlandırılmıştır.

Çalışmamızda Dyract XP+ grubunun 24, 48 ve 72. saatlerdeki CI değerlerinin, Dyract XP- grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulgulanmıştır. Bu da materyallerin polimerizasyonu esnasında pleksiglas kalıplar üzerine şeffaf bant ve cam kullanılarak oksijen inhibisyon zonunun oluşumunun önlenmiş olmasına rağmen, örnekler üzerinde polimerizasyon tepkimesine girmeyen artık monomerlerin kaldığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada Dyract kompomer polimerizasyonun ardından oksijen inhibisyon zonu elimine edilmeden değerlendirildiğinde dönüşüm oranının %50 seviyesinin üzerinde olduğu rapor edilmiştir (Al-Shimmary ve Hassan, 2019).

Yapılan bir başka çalışmada 2 mm kalınlığında yerleştirilen Dyract kompomer örneğin en üst ve en alt tabakaları arasındaki dönüşüm oranının istatistiksel olarak anlamlı bir seviyede farklı olduğu gösterilmiştir (Putzeys ve ark., 2019). Restoratif

materyallerin dönüşüm oranı ve sitotoksik etkilerinin birbirleri ile ilişkide olduğu bilinmektedir (Högg ve ark., 2016; Małkiewicz ve ark., 2017; Schulz ve ark., 2015). Dyract kompomerin dönüşüm oranı klinik olarak kabul edilebilir olmakla birlikte (Al-Shimmary ve Hassan, 2019); artık monomerlerin uzaklaştırılarak dönüşüm oranının arttırılması uzun dönem klinik başarı ve materyalin biyouyumluluğu açısından önem taşımaktadır (Lee ve ark., 2017).

Gaynour ve ark. (1999), Dyract kompomer örneğin elmas frez kullanılarak bitirme işlemi uygulaması ve 8 saat süresince yaşlandırılmasının ardından, 24. saatin sonunda yapılan MTT testinde fare fibroblastları üzerindeki toksik etkilerin anlamlı bir şekilde düşüş gösterdiğini bildirmiştir. Yapmış olduğumuz çalışma da bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamızda insan diş eti fibroblastları kullanılmış ve test yöntemi olarak gerçek zamanlı hücre analizi uygulanmıştır. Literatürde kompomerlere uygulanan bitirme ve parlatma işlemlerinin insan diş eti fibroblastları üzerine olan etkilerini gerçek zamanlı hücre analizi ile değerlendiren bir başka çalışmaya rastlanılmamıştır.

Ferracane ve Condon (1990), kompozitlerden monomer salımının ilk 24 saat içinde gerçekleştiğini ve 24 saat sonrasındaki salımın ihmal edilebilir düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Tunç ve ark. (2009), test edilen kompomer örneklerin 72. saatten itibaren hücre canlılığında anlamlı bir düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Dyract kompomer kullanılarak yapılan bir başka çalışmada hücre ile kompomer arasında dentin kesitleri kullanılmış ve pulpaya ulaşabilecek muhtemel toksik etkiler değerlendirilmiştir. 24. ve 48. saatte anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, 72. saatte kontrol grubuna göre daha düşük hücre canlılığı gözlenmiştir (Quinlan ve ark., 2002). Yapmış olduğumuz çalışmada Ferracane ve Condon'un (1990) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde her iki Dyract XP kompomer grubunda da hücre canlılığındaki azalmanın en fazla olduğu zaman aralığının 0-24. saat olduğu gözlenmiştir. Ancak Dyract XP- grubunda hücre canlılığı azalış göstermeye devam etmiştir ve 48. ve 72. saatlerde ilk 24 saatte olduğu kadar fazla toksik gözlenmemekle birlikte başlangıç anına göre anlamlı derecede düşük hücre canlılığı bulgulanmıştır.

Bu durum monomer salımının ilk 24 saatte tamamlanmadığı ve toksik etkilerin devam ettiğini göstermektedir. Dyract XP+ grubunda ise farklı olarak 24. saatin sonrasında hücre canlılığını anlamlı derecede azaltacak toksik etkiler gözlenmemiştir. Bu durumda, bitirme ve parlatma işlemleri ile polimerize olmayan monomerlerin büyük ölçüde kaldırıldığını ve dolayısıyla daha biyouyumlu bir polimer yapının elde edildiğini yorumlamak mümkün olacaktır.

ISO 10993-5 standartında belirlenmiş olan in vitro deney kriterlerinde bir materyalin toksik olarak nitelendirilebilmesi için hücre canlılığının %70'ten az olması gerektiği bildirilmiştir (ISO, 2010). Dyract XP- grubunda bütün zaman aralıklarında hücre canlılığı %70'in altında kalmıştır. Hücre canlılığı, bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmasının ardından ilk 24 saatte kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmasına rağmen bütün zaman aralıklarında %70'in üzerindeki seviyelere ulaşmıştır. Bu durum, Dyract XP kompozitlerde bitirme ve parlatma işlemlerinin biyouyumluluk üzerinde önemli etkisinin olduğunu göstermektedir.

Bulk-fill kompozitler, tek bir tabakada 4 mm'ye kadar kalınlıkta yeterli polimerizasyon vaadi ile piyasaya sürülmüştür. Bu da, doldurucu monomer büyüklüğünün artırılıp monomerin organik matriksteki oranın azaltılması ile sağlanmıştır (Ilie ve ark., 2013).

Farklı markalardaki geleneksel ve bulk-fill kompozitlerin insan fibroblastları üzerine olan etkilerinin incelendiği bir çalışmada en iyi sonuçlar, en yüksek oranda doldurucu, en düşük oranda monomer içeren bulk-fill kompozitte elde edilmiş ve bulk-fill kompozitlerde 4 mm kalınlığında polimerizasyon olumsuz etkilere neden olmamıştır (Gonçalves ve ark., 2018). Bulk-fill kompozitlerin dönüşüm oranı geleneksel kompozitler ile karşılaştırıldığında bulk-fill kompozitler eşit ya da daha başarılı sonuçlar vermiştir (Garcia ve ark., 2014; Garoushi ve ark., 2013; Tarle ve ark., 2015).

Filtek™ Bulk Fill kompozit kullanılarak en yüzeydeki ve en derindeki tabakaların dönüşüm oranının karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki yüzeyde de benzer dönüşüm oranları elde edilmiştir. Bu durum, Filtek™ Bulk Fill kompozitin ışığı geçiriminin iyi olması ve doldurucuları ışığın dalga boyundan daha küçük olmasından ötürü ışığı saçma ya da soğurmaya neden olmamasına bağlanmıştır (Monterubbianesi ve ark., 2016; Rezaei ve ark., 2019).

Rezin içerikli restoratif materyallerde sitotoksitenin dönüşüm oranına ek olarak monomer içeriği ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Anand ve Balasubramanian, 2014). Filtek™ Bulk Fill kompozit organik matriksinde AUDMA, UDMA monomerleri bulunmaktadır. Yüksek molekül ağırlığına sahip olan AUDMA, rezin yapı içerisindeki reaktif grupların sayısını azaltmaktadır (Khurshid ve ark., 2019).

Bu bilgiler doğrultusunda Filtek™ Bulk Fill kompozit grubunda bitirme ve parlatma işlemlerinin biyouyumlulukları üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmaması, bulk-fill kompozitin yüksek dönüşüm oranı, yeterli polimerizasyon derinliği, yüksek molekül ağırlıklı ve salımı az olan monomer ağı içermesine bağlanmıştır.

Biçer ve ark. (2013), seromer esaslı bir kompozitin en çok 24. saatte monomer salımı olduğunu göstermekle birlikte 72. saatte 24. saate göre az hücre canlılığı görüldüğünü kaydetmiştir. Bulk-fill kompozitler kullanılarak gerçek zamanlı hücre analizi ile yapılan bir başka çalışmada 72. saatteki etkilerin 24. saate göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Demirel ve ark., 2019). Restoratif materyalin tipi, monomer salımı için kullanılan solüsyon, kullanılan hücre gibi faktörler materyallerin toksik etkilerinin farklı sonuçlar vermesini etkileyebilmektedir (Tsitrou ve ark., 2014). Yapmış olduğumuz çalışmada da her iki gruptaki bulk-fill kompozit de 72. saatte 48. saate göre daha az biyouyumlu özellikler sergilemiştir. Ayrıca Filtek™ Bulk Fill+ grubunda ilk 24 saatte kontrol grubuna göre daha düşük seviyede canlılık sergilenmiştir. Ancak her iki bulk-fill kompozit grubunda da hiçbir

zaman aralığında hücre canlılığı %70'in altına düşmemiştir. Dolayısıyla Filtek™ Bulk Fill kompozitin biyouyumlu bir restoratif materyal olduğu sonucuna varılabilmektedir.

Filtek™ Bulk Fill kompozitin biyouyumluluğu çeşitli çalışmalarda farklı hücreler üzerinde ve farklı test yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir (Demirel ve ark., 2019; Gonçaves ve ark., 2018; Nascimento ve ark., 2018); ancak bitirme ve parlatma işlemlerinin Filtek™ Bulk Fill kompozitin biyouyumluluğu üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışma bulunmamakta ve yapmış olduğumuz çalışma bu alanda orijinalliğini korumaktadır.

Bitirme ve parlatma işlemleri sonucunda daha pürüzsüz restorasyon yüzeylerinin elde edilmesi sonucunda sekonder çürük oluşumu, plak retansiyonu, yüzey renklenmelerinin önüne geçilebilmektedir (Antonson ve ark., 2011; Jefferies, 2007). Ayrıca pürüzsüz yüzeylerde sürtünme katsayısı azalış göstermekte ve aşınma miktarı azalmaktadır (Gedik ve ark., 2005; Scheibe ve ark., 2009). Dolayısı ile Filtek™ Bulk Fill kompozit için de biyouyumluluk açısından anlamlı farklılık oluşturmaya da bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Rezin içerikli restoratif materyallere uygulanan bitirme ve parlatma işlemleri ile oksijen inhibisyon tabakasını kaldırmanın artık monomerleri uzaklaştırarak materyallerin biyouyumluluğunu arttırdığı bildirilmiştir (Lee ve ark., 2017). Taghizadehghalehjoughi ve ark. (2019), yapmış oldukları çalışmada test etmiş oldukları kompozitlere Sof-Lex diskler ile parlatma işlemleri uygulamışlardır. 72. saatin sonunda yapılan MTT testinde bütün gruplardaki hücre canlılığı %70'in üzerinde seyretmiştir. Fujioka-Kobayashi ve ark. (2019), yapmış olduğu bir çalışmada kompozit rezinlere bitirme ve parlatma işlemleri uygulamasının ardından kompozit yüzeyine insan gingival fibroblast hücre tutunmasının bir kompozit grubunda artarken diğer grupta anlamlı bir artış kaydetmediğini göstermiştir. Bu durumun sebebi olarak hücre tutunmasının artış gösterdiği grupta UDMA, diğer grupta ise yüksek molekül ağırlıklı Bis-GMA monomerinin olması görülmüştür. Çalışmamızda kullanılan restoratif materyallerin yapısında farklı monomerler bulunmaktadır. Bitirme ve

parlatma işlemlerinin ardından kompomer grubunun biyoyumluluğunda anlamlı bir artış kaydedilmesine rağmen aynı durumun bulk-fill kompozit grubunda görülmemiş olması monomer içeriklerinin farklılıkları ile açıklanabilmektedir.

Küçük moleküller büyük ve kompleks olanlara göre daha hareketli olduğundan, serbestlenmeleri ve difüzyonları daha kolaydır (Ferracane, 1994). Görgen ve ark. (2014), yapmış oldukları HPLC çalışmasında Dyract XP kompomerden HEMA, UDMA ve Bis-GMA salımının gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Filtek™ Bulk Fill kompozitin yapısında ise AUDMA ve UDMA bulunmaktadır. Kompomerin yapısında bulunan ve düşük molekül ağırlığına sahip olan HEMA'nın polimerizasyonun ardından polimer ağdan serbestleşmesi diğer monomerlere göre daha fazla olmaktadır. Ayrıca Bisfenol-A türevi olan Bis-GMA'nın küçük konsantrasyonlarda dahi toksik etkiler gösterebileceği rapor edilmiştir (Engelmann ve ark., 2004). Dyract XP-grubunun bütün zaman aralıklarında Filtek™ Bulk Fill- grubuna göre daha toksik etkiler göstermesinin bu sebeplerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak bitirme ve parlatma işlemleri ile Dyract XP kompomere dair söz konusu dezavantajların önüne geçilebileceği düşünülmektedir. Zira monomer içeriklerindeki farklılıklara rağmen, Dyract XP kompomer grubu bitirme ve parlatma işlemlerinin ardından bütün zaman aralıklarında Filtek™ Bulk Fill kompozit grubu ile benzer seviyelerde CI değerleri sergilemiştir.

Literatürde rezin içerikli restoratif materyallerin biyoyumluluğuna dair pek çok çalışma yapılmıştır; fakat çalışmaların sonuçları birbirleri ile uyumlu değildir (Anand ve Balasubramanian, 2014; Fujioka-Kobayashi ve ark., 2019; Gonçaves ve ark., 2018; Hensten Pettersen, 1988; Huang ve ark., 2015; Koohpeima ve ark., 2017; Lee ve ark., 2017; Limame ve ark., 2012; Reichl ve ark., 2006; Samyuktha ve ark., 2014; Soderholm ve Mariotti, 1999; Yap ve ark., 2004). Bunun sebebi olarak çalışılan hücreler, test metotları, testin uygulama şekilleri ve materyal tiplerinin farklılığı gösterilmektedir (Lee ve ark., 2017).

Yapılan bazı in vitro deneylerde elde edilen sonuçlar tez çalışmamızda elde edilen değerlere göre daha toksik değerler ortaya koymaktadır (Cândea Ciurea ve ark., 2019; Gonçalves ve ark., 2018; Malkiewicz ve ark., 2017; Nascimento ve ark., 2018; Tunç ve ark., 2009). Bunun sebebinin uygulanan test yöntemlerindeki farklılık olduğu düşünölmektedir. Agar difüzyon testi, nötral red testi, MTT testi gibi yöntemler biyoyoumluluk değerdendirmelerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu test yöntemleri son noktanın verdiği değerdleri etkileyebilecek çok aşamalı laboratuvar aşamalarına sahiptir. Dolayısıyla hücrelerin biyolojik parametrelerini zamana bağlı olarak monitorize edebilen gerçek zamanlı hücre analizleri ile daha hassas sonuçlar elde edilmektedir. Bütün bu bilgiler ışığında tez çalışmamızda gerçek zamanlı hücre analizi yönteminin kullanılması söz konusu biyolojik parametrelere ait verilerin doğruluğu açısından güvenilir bulunmuştur.

Urcan ve ark. (2010), gerçek zamanlı hücre analizi yönteminin kullanarak HEMA, UDMA, TEGDMA ve Bis-GMA monomerlerinin EC₅₀ değerdlerini karşılaştırmıştır. Monomerlerin toksik etki gösterme potansiyelleri Bis-GMA> UDMA> TEGDMA> HEMA şeklinde bulunmuş ve literatürdeki son nokta testleri sonuçları ile de uyum göstermiştir. Ancak, monomerler birlikte kullanıldıklarında sinerjistik ya da antagonistik etkiler gösterebilmektedir (Durner ve ark., 2012). Ayrıca polimerizasyon başlatıcılar gibi moleküllerin de sitotoksitede etkili olabileceği gösterilmiştir (Masuki ve ark., 2007). Bu nedenle çalışmamızda materyallerin biyoyoumluluğu organik monomerler üzerinden değil; polimerize olmuş rezin yapı üzerinden değerdendirilmiştir.

Ersöz ve ark. (2016), ortodontik braketlerin yapıştırılması amacıyla kullanılan kompozitleri gerçek zamanlı hücre analizi yöntemi ile değerdendirmiştir. Bazı kompozitlerin CI değerdlerinin 72. ve 96. saatlerde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş gösterdikleri kaydedilmiştir. Piyasada kullanıma sunulan restoratif materyallerin formölasyonlarına bağlı olarak salımı gerçekleşen artık monomer miktarı her materyal tipi için değişmektedir. Dolayısıyla bu tez çalışmasında ocuk diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan ve ortodontik materyallere kıyasla daha uzun süre ağız içerisinde kalan restoratif materyalleri kullanmak ve restorasyon prosedüründe yer

alan bitirme-parlatma işlemlerinin hücre canlılığına etkisini incelemek uygun bulunmuştur.

Demirel ve ark. (2019), piyasada yaygın olarak kullanılan bulk-fill kompozitlerin biyouyumluluğunu gerçek zamanlı hücre analizi kullanarak incelemiştir. Çalışma içerisinde yer alan Filtek™ Bulk Fill kompozitin canlılık oranının bu tez çalışmasına göre farklılık gösterdiği görülmektedir. Bu farklılığın Demirel ve ark.'nın kontrol grubu olarak başlangıç hücre değerlerini almalarına, bu çalışmada ise inert bir materyal olarak altının uygulandığı kontrol grubu sonuçlarının esas alınmasına bağlı olabildiği düşünülmektedir. Nitekim yaptığımız literatür değerlendirmelerinde bugüne kadar kontrol grubu olarak altın kullanan başka çalışma olmaması, çalışmamızın bu bağlamda ilk olması sonuçlarımızın farklı çalışma sonuçlarıyla tartışılmasını zorlaştırmaktadır.

Bitirme ve parlatma işlemlerinin çocuk diş hekimliğinde kullanılan rezin içerikli restoratif materyallerden olan kompomer ve bulk-fill kompozitin insan diş eti fibroblastlarının canlılığı üzerinde bir değişime neden olmayacağı H_0 hipotezi ile planlanan bu çalışmanın sonuçlarına göre H_0 hipotezimiz kısmen reddedilmiştir. Sonuçlar genel olarak değerlendirildiğinde kullanılan restoratif materyal her ne kadar düzgün bitirilmiş olsa da kompomerlere uygulanan bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmasının artık monomerlerin uzaklaştırılması dolayısıyla materyallerin biyouyumluluğunu önemli ölçüde arttırdığı görülmektedir. Dyract XP kompomer bitirme ve parlatma işlemleri öncesinde Filtek™ Bulk Fill kompozite göre daha düşük canlılığa neden olmasına rağmen, bitirme ve parlatma işlemlerinin ardından Filtek™ Bulk Fill kompozit ile benzer seviyede canlılık değerleri elde edilmiştir. Filtek™ Bulk Fill kompozit için de biyouyumluluk açısından anlamlı farklılık oluşturmada da materyalin mekanik özelliklerinin artırılması adına bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmasının gerekli olduğu görüşündeyiz.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulandığı ve uygulanmadığı Dyract XP kompomer ve Filtek™ Bulk Fill kompozit rezinlerin insan diş eti fibroblast hücreleri üzerindeki olası sitotoksik etkileri gerçek zamanlı hücre analizi ile değerlendirilmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir:

- Dyract XP- grubunun 24., 48. ve 72. saatlerdeki CI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p \leq 0,001$).
- Sürenin artışı ile Dyract XP- grubunun CI değerleri başlangıç anına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalış göstermiştir ($p < 0,001$).
- Dyract XP+ grubunun sadece 24. saatteki CI değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p = 0,001$), benzer bir şekilde bu grubun CI değeri sadece 0-24. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sergilemiştir.
- Dyract XP+ grubu, bütün zaman aralıklarında Dyract XP- grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek CI değerleri vermiştir.
- Filtek™ Bulk Fill- grubunun CI değerlerinde hiçbir zaman aralığında kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
- Filtek™ Bulk Fill- grubunun 48. saatteki CI değeri başlangıç anına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış sergilemiştir ($p < 0,05$); ancak bu değer 48-72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p < 0,001$).
- Filtek™ Bulk Fill+ grubunun CI değerinin 24. saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıktığı bulunmuştur ($p < 0,05$). Ancak 48. ve 72. saatlerde CI değerinin 24. saate göre artış gösterdiği ve kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlenmiştir.
- Filtek™ Bulk Fill+ grubunun CI değeri sadece 48-72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiş ($p < 0,05$); diğer zaman aralıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

- Bitirme ve parlatma işlemlerinin bulk-fill kompozit grubunda hiçbir zaman aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulgulanmıştır.
- Dyract XP- grubu Filtek™ Bulk Fill- grubuna göre bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük CI değerleri sergilemiştir.
- Dyract XP+ ve Filtek™ Bulk Fill+ gruplarının CI değerleri arasında hiçbir zaman aralığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Dyract XP- grubunda 24., 48. ve 72. saatlerde hücre canlılığının %70'in altına düştüğü; diğer üç grupta bütün zaman aralıklarında hücre canlılığının %70'in üzerinde seyrettiği bulgulanmıştır.

Dyract XP kompomer çocuk diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan bir dolgu materyali olup, uygulanan çocuk hastalarda küçük yaşlardan itibaren uzun yıllar boyunca ağız içerisinde kalmaktadır. Dolayısıyla artık monomerlerin toksik etkilerini elimine edebilmek kritik önem taşımaktadır. Dyract XP kompomer kullanılırken şeffaf bant kullanılarak düzgün bir yüzey elde edilse dahi, zımpara, bitirme frezi, disk gibi bitirme ve parlatma ajanlarının kullanılmasının materyalin biyouyumluluğunu arttırdığından ötürü gereklilik arz ettiğini düşünmekteyiz. Çocuk hastalarda yaygın olarak kullanılan bir diğer dolgu materyali olan Filtek™ Bulk Fill kompozit için de biyouyumluluk açısından anlamlı farklılık oluşturmada da uzun dönemde meydana gelen restorasyonda renklenme, aşınma, sekonder çürük gibi problemlerin önüne geçilebilmesi adına bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmasının gerekli olduğu görüşündeyiz.

5.1. Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkıları

Artık monomerlerin uzaklaştırılabilmesi, plak birikimini engelleyebilmek ve restorasyonun klinik ömrünü uzatabilmek için bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanması kritik önem taşımaktadır.

Çalışmamızın sınırları dahilinde Dyract XP kompomer kullanımında bitirme ve parlatma işlemlerinin materyalin biyouyumluluğunu dikkate değer ölçüde arttırdığından ötürü gereklilik arz ettiğini düşünmekteyiz. Filtek™ Bulk Fill kompozit kullanımında polimerizasyonun ardından bitirme ve parlatma işlemleri uygulanmasa dahi biyouyumlu bir polimer yapı elde edilse de daha üstün mekanik özelliklere sahip bir restoratif materyal elde edilmesiyle klinik başarının arttırılabilmesi açısından bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmasının gerekli olduğu görüşündeyiz. Bu çalışmadaki sonuçlar in vitro koşullarda direkt temas testi yapılarak elde edilmiştir. Biyouyumluluk değerlendirmelerinin tam anlamıyla yapılabilmesi için yapmış olduğumuz çalışmanın, in vivo koşullarda yapılan çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

ÖZET

Bitirme ve Parlatma İşlemlerinin Kompomer ve Bulk-Fill Kompozit Materyallerinin Sitotoksiteleri Üzerine Olan Etkilerinin xCELLigence Sistemi ile Değerlendirilmesi

Restorasyonlarda kullanılan materyallerin estetik, kullanımı kolay, klinik ömrü uzun, dayanıklı olmasının yanı sıra biyoyumlu olması beklenmektedir. Diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan rezin içerikli restoratif materyallerin zengin monomer içerikleri biyoyumluluk açısından sorgulanmalarına neden olmuştur. Polimerizasyon esnasında monomerlerin tamamı polimer yapıya katılamamakta ve artık monomer olarak bulunmaktadır. Bağlanmamış artık monomerleri elimine etmenin önemli yollarından biri restorasyon yüzeyine uygulanan bitirme ve parlatma işlemleridir. Bu tez çalışmasında, bitirme ve parlatma işlemlerinin kompomer ve bulk-fill kompozit materyallerinin insan diş eti fibroblastı hücreleri üzerine olası sitotoksik etkilerinin gerçek zamanlı hücre analizi yöntemi (xCELLigence Sistemi) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kompomer (Dyract XP Dentsply, Almanya) ve bulk-fill kompozit (Filtek™ Bulk Fill Kompozit, 3M ESPE GmbH, Seefeld, Almanya) restoratif materyalleri kullanılmıştır. Pleksiglas kalıplar kullanılarak hazırlanan örnekler diskler iki gruba ayrılmış ve bir gruba 12 bıçaklı tungsten karbid bitirme frezi (Meisinger, Düsseldorf, Almanya) ve Sof-Lex Disk (3M ESPE, St. Paul, MN, ABD) kullanılarak bitirme ve parlatma işlemleri uygulanmıştır; diğer gruba ise polimerizasyonu takiben herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Ayrıca örnek diskler ile aynı ağırlıkta ve taban alanında olacak şekilde saf altın örnekler hazırlanmış ve altın örneklerin bulunduğu kuyucuklar kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Ardından xCELLigence sistemi (ACEA Biosciences, Inc., San Diego, CA, ABD) kullanılarak örnek disklerin insan diş eti fibroblastlarının canlılığı üzerine olan etkileri 72 saat boyunca incelenmiştir. Hücre canlılığı, cihazın ölçmüş olduğu hücre indeksi (CI) adı verilen bir parametre yardımıyla değerlendirilmektedir. Çalışmamızın sonucunda,

- Dyract XP- grubunun 24., 48. ve 72. saatlerdeki CI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p \leq 0,001$).
- Sürenin artışı ile Dyract XP- grubunun CI değerleri başlangıç anına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalış göstermiştir ($p < 0,001$).
- Dyract XP+ grubunun sadece 24. saatteki CI değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p = 0,001$), benzer bir şekilde bu grubun CI değeri sadece 0-24. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sergilemiştir.
- Dyract XP+ grubu, bütün zaman aralıklarında Dyract XP- grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek CI değerleri vermiştir.
- Filtek™ Bulk Fill- grubunun CI değerlerinde hiçbir zaman aralığında kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
- Filtek™ Bulk Fill- grubunun 48. Saatteki CI değeri başlangıç anına göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış sergilemiştir ($p < 0,05$); ancak bu değer 48-72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş göstermiştir ($p < 0,001$).
- Filtek™ Bulk Fill+ grubunun CI değerinin 24. saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıktığı bulunmuştur ($p < 0,05$). Ancak 48. ve 72. saatlerde CI değerinin 24. saate göre artış gösterdiği ve kontrol grubu ile anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlenmiştir.
- Filtek™ Bulk Fill+ grubunun CI değeri sadece 48-72. saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiş ($p < 0,05$); diğer zaman aralıklarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir.

- Bitirme ve parlatma işlemlerinin bulk-fill kompozit grubunda hiçbir zaman aralığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulgulanmıştır.
- Dyract XP- grubu Filtek™ Bulk Fill- grubuna göre bütün zaman aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük CI değerleri sergilemiştir.
- Dyract XP+ ve Filtek™ Bulk Fill+ gruplarının CI değerleri arasında hiçbir zaman aralığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Dyract XP- grubunda 24., 48. ve 72. saatlerde hücre canlılığının %70'in altına düştüğü; diğer üç grupta bütün zaman aralıklarında hücre canlılığının %70'in üzerinde seyrettiği bulgulanmıştır.

Bitirme ve parlatma işlemlerinin Dyract XP kompomerlerin biyoyumluluğunu arttırmada önemli rolü bulunmaktadır. Ayrıca her iki rezin içerikli restoratif materyalde de uzun dönemde meydana gelebilecek restorasyonda renklenme, aşınma, sekonder çürük gibi problemlerin önüne geçilebilmesi adına bitirme ve parlatma işlemlerinin uygulanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bitirme ve parlatma işlemleri, Biyoyumluluk, Bulk-fill kompozit, Kompomer, xCELLigence sistemi

SUMMARY

Evaluation of the effect of finishing and polishing systems of compomer and bulk-fill composite resins on cytotoxicity by xCELLigence analysis

The materials used in the dental restorations are expected to be aesthetic, easy to use, long-lasting and biocompatible. Resin based restorative materials, which are widely used in dentistry, are questioned because of their rich monomer content. Polymerization reaction ends before all monomers join the reaction and residual monomers can be eluted from resin based restorative materials in time. One of the important ways to eliminate unbound residual monomers from the restoration surface is finishing and polishing procedures. The aim of this study is to evaluate the effect of finishing and polishing procedures of compomer and bulk-fill composite resins on cytotoxicity by xCELLigence analysis. Two types of resin based restorative materials, bulk-fill composite (Filtek™ Bulk Fill, 3M ESPE GmbH Seefeld, Germany) and compomer (Dyract XP, Dentsply DeTrey Konstanz, Germany) were used. After curing, the specimens were randomly divided into two groups and finishing and polishing procedures were applied to one group. Finishing and polishing procedures are completed by 12-blade tungsten carbide finishing cutter (Meisinger, Düsseldorf, Germany) and Sof-Lex Disk (3M ESPE, St. Paul, MN, USA). Pure gold samples were prepared with the same weight and base area as the sample discs and the wells containing the gold samples were determined as the control group.

xCELLigence system (ACEA Biosciences, Inc., San Diego, CA, USA) has been used to assess the cytotoxicity of sample discs. Measurements were recorded for 72 hour after the addition of sample materials. Viability of the cells were evaluated by using a unitless parameter called cell index (CI).

CI values showed that;

- CI values of the compomer group finishing and polishing procedures were not applied (Dyract XP-) were found to be statistically significantly lower than the control group at 24., 48. and 72. hours. ($p \leq 0.001$).

- With the increase in time, the CI values of the Dyract XP- group decreased statistically significantly compared to the 0. hour ($p < 0.001$).

- CI values of the compomer group finishing and polishing procedures were applied (Dyract XP+) showed a statistically significant decrease compared to the control group only at the 24. hour ($p = 0.001$), similarly the CI value of this group showed a statistically significant decrease between the 0-24. hours.

- The Dyract XP+ group showed statistically significantly higher CI values than the Dyract XP- group at all time intervals.

- CI values of the bulk-fill composite group finishing and polishing procedures were not applied (Filtek™ Bulk Fill-) did not show statistically significant difference compared to the control group at all time intervals.

- CI value of the Filtek™ Bulk Fill- group showed a statistically significant increase at the 48. hour compared to the 0. hour ($p < 0.05$); however, this value showed a statistically significant decrease between 48-72. hours ($p < 0.001$).

- It was found that the CI value of the bulk-fill composite finishing and polishing procedures were applied (Filtek™ Bulk Fill+) group was significantly lower at 24. hour compared to the control group ($p < 0.05$). However, it was observed that the CI value increased at the 48. and 72. hours compared to the 24. hours and there was no significant difference with the control group.

- Filtek™ Bulk Fill+ group's CI value showed a statistically significant decrease only between 48-72. hours ($p < 0.05$); there was no statistically significant change in other time intervals.
- It was found that finishing and polishing procedures did not show a statistically significant difference between the bulk-fill composite groups at any time.
- Dyract XP- group caused statistically significantly lower cell viability at all time intervals compared to the Filtek™ Bulk Fill- group.
- There was no statistically significant difference between CI values of Dyract XP + and Filtek™ Bulk Fill + groups in any time intervals.
- Cell viability of the Dyract XP- group, dropped below 70% at 24., 48. and 72. hours. It was found that cell viability was over 70% at all time intervals in the other three groups.

Finishing and polishing procedures play an important role for increasing the biocompatibility of Dyract XP compomers. In addition, it is thought that finishing and polishing procedures should be applied in order to prevent problems such as coloration, abrasion, secondary caries in the dental restoration, which may occur in the long term in both resin based restorative materials.

Keywords: Biocompatibility, Bulk-fill composite, Compomer, Finishing and polishing procedures, xCELLigence system

KAYNAKLAR

- AAPD (2016). Guideline on restorative dentistry. *Pediatr Dent*; **38**:250-262.
- AAPD (2019). Pediatric Restorative Dentistry Latest Revision. Erişim adresi: [https://www.aapd.org/globalassets/media/policies_guidelines/bp_restoratedent.pdf]. Erişim tarihi: 15.07.2020.
- ACEA BIOSCIENCES. (2013). Real-Time and Dynamic Monitoring of Cell Proliferation and Viability for Adherent Cells. Erişim adresi: [https://www.aceabio.com/wp-content/uploads/Monitoring-Cell-Proliferation-and-Viability-for-Adherent-Cells.pdf]. Erişim tarihi: 15/07/2020.
- AĞACCIOĞLU M, AYTAÇ F. (2019). Kompozit rezinlerin polimerizasyon özellikleriyle ilgili analiz yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*, **25**:201-212.
- AHMED RH, AREF MI, HASSAN RM, MOHAMMED NR (2010). Cytotoxic Effect of Composite Resin and Amalgam Filling Materials on Human Labial and Buccal Epithelium. *Nature and Science*, **8**:48-53.
- AL-SHIMMARY AF, HASSAN AM (2019). Evaluation of polyacid modified composite compared to hybrid composite and resin modified glass ionomer cement (An in vitro study). *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **11**: 991-995.
- ALONSO DE LA PENA V, DARRIBA IL, CASERIO VALEA M (2017). Long-term clinical evaluation of Dyract compomer in the restoration of non-carries cervical lesions: A 20-year retrospective study. *Quintessence Int*, **48**: 689-694.
- ALSHAAFI, MM (2017). Factors affecting polymerization of resin-based composites: A literature review. *The Saudi Dental Journal*, **29**: 48-58.
- ALSHALI RZ, SALIM NA, SUNG R, SATTERTHWAITTE JD, SILIKAS N (2015). Analysis of long-term monomer elution from bulk-fill and conventional resin-composites using high performance liquid chromatography. *Dental Materials*, **31**: 1587-1598.
- ALTUN C (2005). Kompozit dolgu materyallerinde son gelişmeler. *Gülhane Tıp Dergisi* **47**(1): 77-82.
- ALTUNSOY M (2012). Farklı sürelerde polimerize edilen adeziv sistemlerin yapılarından salınan artık monomer miktarının araştırılması, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
- ALTUNSOY M, BOTSALI MS, TOSUN G, YAŞAR A (2013). Farklı polimerizasyon sürelerinin adeziv sistemlerden salınan artık monomer miktarına etkisi. *Acta Odontologica Turcica*, **30**: 6-12.
- ANAND VS, BALASUBRAMANIAN V (2014). Effect of resin chemistry on depth of cure and cytotoxicity of dental resin composites. *Materials Science and Engineering: B*, **181**: 33-38.

- ANDERSSON-WENCKERT IE, FOLKESSON UH, VAN DIJKEN JW (1997). Durability of a polyacid-modified composite resin (compomer) in primary molars. A multicenter study. *Acta Odontologica Scandinavica*, **55**: 255-260.
- ANTONSON SA, YAZICI AR, KILINC E, ANTONSON DE, HARDIGAN PC (2011). Comparison of different finishing/polishing systems on surface roughness and gloss of resin composites. *J Dent*, **39**: 9-17.
- ANUSAVICE KENNETH J (1996). Philips' Science of Dental Materials. Elsevier Health Books. 10th Edition.
- ARAVAMUDHAN K, RAKOWSKI D, FAN P (2006). Variation of depth of cure and intensity with distance using LED curing lights. *Dental Materials*, **22**: 988-994.
- AROMAA MK, LASSILA LV, VALLITTU PK (2017). Effect of distance on light transmission through polymerized resin composite. *The European Journal Of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, **25**: 131-135.
- AW T, NICHOLLS J (2001). Polymerization shrinkage of densely-filled resin composites. *Operative Dentistry* **26**: 498-504.
- AYDIN N, KARAOĞLANOĞLU S, OKTAY EA, TOPÇU FT, DEMİR F (2019). Diş hekimliğinde bulk-fill kompozit rezinler. *Selcuk Dental Journal*, **6**: 229-238.
- AZHARUDDIN M, ZHU GH, DAS D, OZGUR E, UZUN L, TURNER AP, PATRA HK (2019). A repertoire of biomedical applications of noble metal nanoparticles. *Chemical Communications*, **55**: 6964-6996.
- BABAKHIN A, VOLOZHIN A, DUBOVA L, LEBEDENKO I, BABAKHINA I, ZHURAVLEVA A, DIUBUSKE L (2008). Histamine releasing activity of dental materials as the indicator of their biocompatibility. *Stomatologiya*, **87**: 8-17.
- BALA O, (1998). Poliasit-modifiye kompozit rezinler (kompomerler) literatür taraması. *Cumhuriyet Uni Diş Hek Fak Derg* **1**: 113-118.
- BALA O, ÖLMEZ A, KALAYCI Ş (2005). Effect of LED and halogen light curing on polymerization of resin based composites. *Journal of Oral Rehabilitation*, **32**: 134-140.
- BALKAN A, BALKAN M (2013). Hayvan çalışmalarında etik, laboratuvar standardizasyonu ve hayvan bakımı ile ilgili yasal zorunluluklar/ Legal requirements involving ethics in animal research, laboratory standardisation, and animal care. *Turk Toraks Dergisi*, **14**: 6-9.
- BANSAL K, GUPTA S, NIKHIL V, JAISWAL S, JAIN A, AGGARWAL N (2019). Effect of different finishing and polishing systems on the surface roughness of resin composite and enamel: An In vitro profilometric and scanning electron microscopy study. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, **9**: 154.
- BATARSEH G, WINDSOR LJ, LABBAN NY, LIU Y, GREGSON K (2014). Triethylene glycol dimethacrylate induction of apoptotic proteins in pulp fibroblasts. *Operative Dentistry*, **39**: 1-8.

- BAYRAKTAR DY, DOĞAN DD, ERCAN E (2013). Farklı polisaj sistem ve tekniklerinin üç farklı kompozit rezinin yüzey pürüzlülüğüne etkisi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **23**: 192-198.
- BECHER R, WELLENDORF H, SAKHI AK, SAMUELSEN JT, THOMSEN C, BØLLING AK, KOPPERUDA HM (2018). Presence and leaching of Bisphenol a (BPA) from dental materials. *Acta Biomater Odontol Scand*, **4**: 56–62.
- BEKTAŞ ÖÖ, SİSO ŞH, EREN D (2006). Işık kaynakları, polimerizasyon ve klinik uygulamalar. *EÜ Dişhek Fak Derg.* **27**:117-124.
- BENETTI A, HAVNDRUP-PEDERSEN C, HONORÉ D, PEDERSEN M, PALLESEN U (2015). Bulk fill resin composites: Polymerization contraction, depth of cure, and gap formation. *Operative Dentistry*, **40**: 190-200.
- BENNETT AW, WATTS DC (2004). Performance of two blue light-emitting-diode dental light curing units with distance and irradiation-time. *Dental Materials*, **20**: 72-79.
- BEOLCHI RS, MOURA-NETTO C, PALO RM, TORRES CRG, PELISSIER B (2015). Changes in irradiance and energy density in relation to different curing distances. *Brazilian Oral Research*, **29**: 1-7.
- BİLGE KÜTÜK Z (2015). İki Farklı Led Işık Cihazının Nanohibrid Kompozit Rezinin Mikromekanik Özellikleri Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Doktora Tezi.
- BOTSALI MS (2008). Resin esaslı fissür örtücülerin farklı ışık kaynaklarıyla polimerizasyonu sonrasında açığa çıkan artık monomer miktarının, yüzey sertliğinin ve bağlanma dayanımının araştırılması. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi.
- BOTSALI MS, KUŞGÖZ A, ALTINTAŞ SH, ÜLKER HE, TANRIVER M, KILIÇ S, BAŞAK F, ÜLKER M (2014). Residual HEMA and TEGDMA release and cytotoxicity evaluation of resin-modified glass ionomer cement and compomers cured with different light sources. *The Scientific World Journal*. Article ID 218295.
- BOUVIER D, DUPREZ JP, LISSAC M (1997). Comparative evaluation of polishing systems on the surface of three aesthetic materials. *Journal of Oral Rehabilitation*, **24**: 888-894.
- BOWEN RL, MARJENHOFF WA (1992). Dental composites/glass ionomers: the materials. *Advances in Dental Research*, **6**: 44-49.
- BONECKER M, ABANTO J, TELLO G, OLIVEIRA LB (2012). Impact of dental caries on preschool children's quality of life: an update. *Brazilian Oral Research*, **26**: 103-107.
- BUCHER K, TAUTZ A, HICKEL R, KUHNISCH J (2014). Longevity of composite restorations in patients with early childhood caries (ECC). *Clin Oral Investig*, **18**: 775-782.
- BUONOCORE MG (1955). A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *Journal of Dental Research*, **34**: 849-853.
- BÜYÜKÖZER S (2009). Farklı ışık kaynakları ile polimerize edilen çeşitli adeziv sistemlerin farklı dentin kalınlıkları altında salınan artık monomerlerin yüksek basınçlı likit kromatografisi ile analizi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi.

- CÂNDEA CIUREA A, SURLIN P, STRATUL S-I, SOANĂ A, ROMAN A, MOLDOVAN M, TUDORAN L, PALL E (2019). Evaluation of the biocompatibility of resin composite-based dental materials with gingival mesenchymal stromal cells. *Microscopy Research and Technique*, **82**: 1768-1778.
- CAO T, SAW TY, HENG BC, LIU H, YAP AUJ, NG ML (2005). Comparison of different test models for the assessment of cytotoxicity of composite resins. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, **25**: 101-108.
- CATELAN A, MAINARDI MDCAJ, SOARES GP, LIMA AFD, AMBROSANO GMB, LIMA DANL, MARCHI GM, AGUIAR FHB (2014). Effect of light curing protocol on degree of conversion of composites. *Acta Odontologica Scandinavica*, **72**: 898-902.
- CELIK N, BINNETOGLU D, OZAKAR ILDAY N, HACIMUFTUOGLU A, SEVEN N (2019). The cytotoxic and oxidative effects of restorative materials in cultured human gingival fibroblasts. *Drug and Chemical Toxicology*, **29**: 1-6.
- COKIC SM, DUCA RC, DE MUNCK J, HOET P, VAN MEERBEEK B, SMET M, GODDERIS L, VAN LANDUYT KL (2018). Saturation reduces in-vitro leakage of monomers from composites. *Dental Materials*, **34**: 579-586.
- CONNOR EE, MWAMUKA J, GOLE A, MURPHY CJ, WYATT MD (2005). Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small*, **1**: 325-327.
- CORCIOLANI G, VICHİ A, DAVIDSON C, FERRARI M (2008). The influence of tip geometry and distance on light-curing efficacy. *Operative Dentistry*, **33**: 325-331.
- ÇAKIR NN, DEMİRBUĞA S (2019). Restoratif diş hekimliğinde bulk fill kompozit rezinler. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, **28**: 188-193.
- ÇEKİÇ İ, ERGÜN G (2007). Diş hekimliğinde kullanılan görünür ışık kaynakları. *Gazi Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Dergisi*, **24**: 131-136.
- ÇELİK AC (2017). Bulk fill kompozitlerin biyoyuyumluluğunun değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Doktora Tezi.
- CHANG HH, GUO MK, KASTEN FH, CHANG MC, HUANG GF, WANG YL (2005). Stimulation of glutathione depletion, ROS production and cell cycle arrest of dental pulp cells and gingival epithelial cells by HEMA. *Biometarials*, **26**: 745-753.
- DA COSTA J, GONCALVES F, FERRACANE J (2011). Comparison of two-step versus four-step composite finishing/polishing disc systems: evaluation of a new two-step composite polishing disc system. *Operative dentistry*, **36**: 205-212.
- DAYANGAÇ B (2000). Kompozit Resin Restorasyonlar. Ankara: Güneş Kitabevi. Cilt:15-9.
- DAYANGAÇ B (2011). Kompozit Restorasyonlar. Quintessence Yayıncılık 1. Basım.
- DEMİREL G, GÜR G, DEMİRİSOY FF, ALTUNTAŞ EG, YENER-İLCE B, KILIÇARSLAN MA (2019). Cytotoxic effects of contemporary bulk-fill dental composites: A real-time cell analysis. *Dental Materials Journal*, **39**: 101-110.

- DENIS AB, DIAGONE CA, PLEPIS AM, VIANA RB (2015). The effect of the polymerization initiator and light source on the elution of residual Bis-GMA and TEGDMA monomers: A study using liquid chromatography with UV detection. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **151**: 908-915.
- DHAR V, HSU KL, COLL JA, GINSBERG E, BALL BM, CHHIBBER S, JOHNSON M, KIM M, MODARESI N, TINANOFF N (2015). Evidence-based update of pediatric dental restorative procedures: Dental materials. *J Clin Pediatr Dent*, **39**: 303-310.
- DI NISIO C, ZARA S, CATALDI A, DI GIACOMO V (2013). 2-HEMA inflammatory effects in human gingival fibroblasts. *International Endodontic Journal*, **46**: 466-476.
- DOĞAN BG, GÖKALP S (2008). Türkiye’de diş çürüğü durumu ve tedavi gereksinimi 2004. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **32**: 45-47.
- DONARUMA LG (1988). Definitions in biomaterials, D. F. Williams, Ed., Elsevier, Amsterdam, *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Letters*, **26**: 414-414.
- DUNNE SM, MILLAR BJ (2008). Effect of distance from curing light tip to restoration surface on depth of cure of composite resin. *Primary Dental Care*, **15**: 147-152.
- DURNER J, WELLNER P, HICKEL R, REICHL F (2012). Synergistic interaction caused to human gingival fibroblasts from dental monomers. *Dental Materials*, **28**: 818-823.
- EL-DAMANHOURY H, PLATT J (2014). Polymerization shrinkage stress kinetics and related properties of bulk-fill resin composites. *Operative dentistry*, **39**: 374-382.
- EL-KALLA I, GARCIA-GODOY F (1999). Mechanical properties of compomer restorative materials. *Operative Dentistry*, **24**: 2-8.
- ENGELMANN J, JANKE V, VOLK J, LEYHAUSEN G, VON NEUHOFF N, SCHLEGELBERGER B, GEURTSSEN W (2004). Effects of BisGMA on glutathione metabolism and apoptosis in human gingival fibroblasts in vitro. *Biomaterials*, **25**: 4573-4580.
- ERAMO S, URBANI G, SFASCIOTTI GL, BRUGNOLETTI O, BOSSÙ M & POLIMENI A (2010). Estrogenicity of Bisphenol A released from sealants and composites: a review of the literature. *Ann Stomatol*, **1**: 14-21.
- ERSÖZ M, MALKOÇ S, KÜÇÜK E, BOZKURT B, HAKKI S (2016). Biocompatibility evaluation of orthodontic composite by real-time cell analysis. *Human & Experimental Toxicology*, **35**: 833-838.
- FANGER C, NGUYEN L, HOWERTON D, PFEIFER CS (2017). Impact of material shade and distance from light curing unit tip on the depth of polymerization of composites. *Brazilian Dental Journal*, **28**: 632-637.
- FERRACANE J, ADAY P, MATSUMOTO H, MARKER V (1986). Relationship between shade and depth of cure for light-activated dental composite resins. *Dental Materials*, **2**: 80-84.
- FERRACANE J, CONDON J (1990). Rate of elution of leachable components from composite. *Dental Materials*, **6**: 282-287.

- FERRACANE JL (1994). Elution of leachable components from composites. *J Oral Rehabil*, **21**: 441-452.
- FLEISCH AF, SHEFFIELD PE, CHINN C, EDELSTEIN BL, LANDRIGAN PJ (2010). Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics*, **126**:760-768.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). (1988). Recommendations for chemistry data for indirect food additives petitions.
- FRATODDI I, VENDITTI I, CAMETTI C, RUSSO MV (2015). How toxic are gold nanoparticles? The state-of-the-art. *Nano Research*, **8**: 1771-1799.
- FRESHNEY RI (2005). *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*. 5th Edition. New York, Wiley.
- FUNG EY, EWOLDSSEN NO, ST GERMAIN HA, MARX DB, MIAW CL, SIEW C, CHOU HN, GRUNINGER SE, MEYER DM (2000). Pharmacokinetics of Bisphenol A released from a dental sealant. *J Am Dent Assoc*, **131**:51-58.
- FUGOLIN A, PFEIFER C (2017). New resins for dental composites. *Journal of Dental Research*, **96**: 1085-1091.
- FUJIOKA-KOBAYASHI M, MIRON RJ, LUSSI A, GRUBER R, ILIE N, PRICE RB, SCHMALZ G (2019). Effect of the degree of conversion of resin-based composites on cytotoxicity, cell attachment, and gene expression. *Dental Materials*, **35**: 1173-1193.
- GAINTANTZOPOULOU MD, GOPINATH VK, ZINELIS S (2017). Evaluation of cavity wall adaptation of bulk esthetic materials to restore class II cavities in primary molars. *Clin Oral Investig*, **21**: 1063-1070.
- GARCIA D, YAMAN P, DENNISON J, NEIVA G (2014). Polymerization shrinkage and depth of cure of bulk-fill flowable composite resins. *Operative Dentistry*, **39**: 441-448.
- GAROUSHI S, SÄILYNOJA E, VALLITTU PK, LASSILA L (2013). Physical properties and depth of cure of a new short fiber reinforced composite. *Dental Materials*, **29**: 835-841.
- GEDİK R, HÜRMÜZLÜ F, COŞKUN A, BEKTAŞ ÖÖ, ÖZDEMİR AK (2005). Surface roughness of new microhybrid resin-based composites. *The Journal of the American Dental Association*, **136**: 1106-1112.
- GEURTSEN W (1998). Substances released from dental resin composites and glass ionomer cements. *Eur J Oral Sci*, **106**: 687-695.
- GHADERI F, MARDANI A (2015). Clinical success rate of compomer and amalgam class II restorations in first primary molars: a two-year study. *Journal Of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, **9**: 92-95
- GOKALP SG, DOGAN BG, TEKCIÇEK MT, BERBEROĞLU A, UNLUER S (2010). National survey of oral health status of children and adults in Turkey. *Community Dent Health*, **27**: 12-17.
- GOLDBERG M (2008). In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review. *Clinical Oral Investigations*, **12**: 1-8.

- GONCALVES F, CAMPOS LMDP, RODRIGUES-JÚNIOR EC, COSTA FV, MARQUES PA, FRANCCI CE, BRAGA RR, BOARO LCC (2018). A comparative study of bulk-fill composites: degree of conversion, post-gel shrinkage and cytotoxicity. *Brazilian Oral Research*, **32**: 1-8.
- GONULOL N, YILMAZ F (2012). The effects of finishing and polishing techniques on surface roughness and color stability of nanocomposites. *J Dent*, **40**: 64-70.
- GORGEN V.A, GULER C (2015). Residual monomer in dentistry: a literature review [Diş hekimliğinde artık monomerler: Bir literatür derlemesi]. *Medicine Science*, **4**: 2024-2038.
- GOUD N (2017). Biocompatibility Evaluation of Medical Devices. A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development, Elsevier, s: 825-840.
- GÖRGEN VA (2014). Farklı Renklerdeki Kompomerlerin Polimerizasyonu Sonrasında Açığa Çıkan Artık Monomer Miktarının İncelenmesi. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi ve Selçuk Üniversitesi Pedodonti Anabilim Dalı Ortak Doktora Programı.
- GROSS LC, GRIFFEN AL, CASAMASSIMO PS (2001). Compomers as Class II restorations in primary molars. *Pediatr Dent*, **23**: 24-27.
- GUPTA SK, SAXENA P, PANT VA, PANT AB (2012). Release and toxicity of dental resin composite. *Toxicol Int*, **19**: 225–234.
- GUL P, AKGUL N (2013). Kompozit materyallerin biyouyumluluğu hakkında literatür derlemesi. *Atatürk Univ Diş Hek Fak Derg*, **7**:78-86.
- GÜMÜŞTAŞ M (2016). Yüksek performanslı sıvı kromatografisi. Erişim adresi: [akimya.pharmacy.ankara.edu.tr > wp-content > uploads > sites > 2016/10]. Erişim tarihi: 15/07/2020.
- HALVORSON RH, ERICKSON RL, DAVIDSON CL (2003). The effect of filler and silane content on conversion of resin-based composite. *Dental Materials*, **19**: 327-333.
- HANKS CT, STRAWN SE, WATAHA JC, CRAIG RG (1991). Cytotoxic effects of resin components on cultured mammalian fibroblasts. *J Dent Res*, **70**:1450–1455.
- HARLOW J, RUEGGERBERG F, LABRIE D, SULLIVAN B, PRICE R (2016). Transmission of violet and blue light through conventional (layered) and bulk cured resin-based composites. *Journal of Dentistry*, **53**: 44-50.
- HASHIMOTO Y, NAKAMURA M (2000). Estrogenic Activity of Dental Materials and Bisphenol-A Related Chemicals in Vitro. *Dental Materials Journal*, **19**: 245-262.
- HASHIMOTO Y, MORIGUCHIA Y, OSHIMA H, KAWAGUCHI M, MIYAZAKI K, NAKAMURA M (2001). Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers. *Toxicology In Vitro*, **15**:421-425.
- HASSAN AM, NABIH SM, MOSSA HM, BAROUDI K (2015). The effect of three polishing systems on surface roughness of flowable, microhybrid, and packable resin composites. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry* **5**: 242-247.

- HENSTEN PETTERSEN A (1988). Comparison of the methods available for assessing cytotoxicity. *International Endodontic Journal*, **21**: 89-99.
- HICKEL R, DASCH W, JANDA R, TYAS M, ANUSAVICE K (1998). New direct restorative materials. FDI Commission Project. *Int Dent J*, **48**: 3-16.
- HICKEL R, KAADEN C, PASCHOS E, BUERKLE V, GARCIA-GODOY F, MANHART J (2005). Longevity of occlusally-stressed restorations in posterior primary teeth. *American Journal of Dentistry*, **18**: 198.
- HOGG C, MAIER M, DETTINGER-MAIER K, HE X, ROTHMUND L, KEHE K, HICKEL R, REICHL FX (2016). Effect of various light curing times on the elution of composite components. *Clinical Oral Investigations*, **20**: 2113-2121.
- HUANG FM, KUAN YH, LEE SS, CHANG YC (2015). Cytotoxicity and genotoxicity of triethyleneglycol-dimethacrylate in macrophages involved in DNA damage and caspases activation. *Environ Toxicol*, **30**: 581-588.
- HUBER U, MAJORS RE (2007). Principles in preparative HPLC. *Agilent Technologies Inc*, 2:60-71.
- İLDAY NÖ, ERDEM V, BAYINDIR YZ (2008). Farklı bitirme ve parlatma işlemlerinin üç farklı rezin materyalin yüzey pürüzlülüğü üzerine etkisi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* **2008.1**: 19-24.
- ILIE N, BUCUTA S, DRAENERT M (2013). Bulk-fill resin-based composites: an in vitro assessment of their mechanical performance. *Operative Dentistry*, **38**: 618-625.
- ILIE N, HICKEL R (2011). Investigations on a methacrylate-based flowable composite based on the SDR™ technology. *Dental Materials*, **27**: 348-355.
- İNAL EK (2011). Kırmızı türk şaraplarında bulunan resveratrolün kromatografik yöntemle tayini. Yüksek Lisans Tezi, Ankara üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- ISO. Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. 2009. Erişim adresi: [<https://www.iso.org/standard/36406.html>] Erişim tarihi: 15/07/2020.
- ISO. ISO 7405:1997 Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry - Test methods for dental materials. (2008). Erişim adresi: [<https://www.iso.org/standard/14134.html>]. Erişim tarihi: 15/07/2020.
- ISO. ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices- Part 1 . (2018). Erişim adresi: [<https://www.iso.org/standard/68936.html>] Erişim tarihi: 15/07/2020.
- ISO. ISO 14971: Medical devices - Application of risk management to medical devices. (2007). Erişim adresi: [<https://www.iso.org/standard/38193.html>] Erişim tarihi: 15/07/2020.
- ISSA Y, WATTS DC, BRUNTON PA, WATERS CM, DUXBURY AJ (2004). Resin composite monomers alter MTT and LDH activity of human gingival fibroblasts iv vitro. *Dental Materials*, **20**:12-20.
- JEFFERIES SR (2007). Abrasive finishing and polishing in restorative dentistry: a state-of-the-art review. *Dental Clinics of North America*, **51**: 379-397.

- JIN X, BERTRAND S, HAMMESFAHR P (2009). New radically polymerizable resins with remarkably low curing stress. *J Dent Res* **88**(Spec Iss A): 1651.
- KANG YG, KIM JY, KIM J, WON PJ, NAM NH (2011). Release of Bisphenol A from resin composite used to bond orthodontic lingual retainers. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, **140**: 779-789.
- KARATAŞ Ö, YAPAR Mİ, İLDAY NÖ, BAYINDIR YZ (2015). Bulk fill ve akışkan kompozitlerin polimerizasyon derinliklerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*, **21**: 216-220.
- KASSEBAUM NJ, BERNABE E, DAHIYA M, BHANDARI B, MURRAY CJ, MARCENES W (2015). Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res*, **94**: 650-658.
- KHURSHID Z, NAJEEB S, ZAFAR MS, SEFAT F (2019). Advanced Dental Biomaterials, 1st Edition. Woodhead Publishing.
- KINGMAN A, HYMAN J, MASTEN SA, JAYARAM B, SMITH C, EICHMILLER F, ARNOLD MC, WONG PA, SCHAEFFER JM, SOLANKI S, DUNN WJ (2012). Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *J Am Dent Assoc*, **143**:1292-1302.
- KIM JC, SHIN HC, CHA SW, KOH WS, CHUNG MK, HAN SS (2001). Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen Bisphenol A during pregnancy. *Life Sci*, **69**: 2611-2625.
- KOMURCUOĞLU E, OLMEZ S, VURAL N (2005). Evaluation of residual monomer elimination methods in three different fissure sealants in vitro. *Journal Of Oral Rehabilitation*, **32**: 116-121.
- KOOHPEIMA F, MOKHTARI MJ, DOOZANDEH M, JOWKAR Z, YAZDANSHENAS F (2017). Comparison of cytotoxicity of new nanohybrid composite, giomer, glass ionomer and silver reinforced glass ionomer using human gingival fibroblast cell line. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, **41**: 368-373.
- KRAMER N, GARCIA-GODOY F, REINELT C, FRANKENBERGER R (2006). Clinical performance of posterior compomer restorations over 4 years. *Am J Dent*, **19**: 61-66.
- KREJCII I, LUTZ F, BORETTI R (1999). Resin composite polishing--filling the gaps. *Quintessence Int*, **30**: 490-495.
- KRIFKA S, SPAGNUOLO G, SCHMALZ G, SCHWEIKL H (2013). A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers. *Biomaterials*, **34**:4555-4563.
- KUPIEC T (2004). Quality-control analytical methods: High-performance liquid chromatography. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, **8**: 223-227.
- KWON HJ, OH YJ, JANG JH, PARK JE, HWANG KS, PARK YD (2015). The effect of polymerization conditions on the amounts of unreacted monomer and Bisphenol A in dental composite resins. *Dental Materials Journal*, **34**: 327-335.

- LASSILA LV, NAGAS E, VALLITTU PK, GAROUSHI S (2012). Translucency of flowable bulk-filling composites of various thicknesses. *Chinese Journal of Dental Research*, **15**: 31-35.
- LAYMAN W, KOYAMA T (2004). A clinical comparison of LED and halogen curing units. *Journal of Clinical Orthodontics: JCO*, **38**: 385-387.
- LEE JH, YI SK, KIM SY, KIM JS, SON SA, JEONG SH, KIM JB (2017). Salivary Bisphenol A levels and their association with composite resin restoration. *Chemosphere*, **172**: 46-51.
- LEE MJ, KIM MJ, KWON JS, LEE SB, KIM KM (2017). Cytotoxicity of light-cured dental materials according to different sample preparation methods. *Materials*, **10**: 1-12.
- LEE YK (2008). Influence of filler on the difference between the transmitted and reflected colors of experimental resin composites. *Dental Materials*, **24**: 1243-1247.
- LEFEUVRE M, AMJAAD W, GOLDBERG M, STANISLAWSKI L (2005). TEGDMA induces mitochondrial damage and oxidative stress in human gingival fibroblasts. *Biomaterials*, **26**: 5130-5137.
- LELOUP G, HOLVOET P, BEBELMAN S, DEVAUX J (2002). Raman scattering determination of the depth of cure of light activated composites: influence of different clinically relevant parameters. *Journal of Oral Rehabilitation*, **29**: 510-515.
- LEMONS JE (1990). Dental Implant Biomaterials. *The Journal of the American Dental Association*, **121**: 716-719.
- LEWIS JB, RUEGGERBERG FA, LAPP CA, ERGLE JW, SCHUSTER GS (1999.) Identification and characterization of estrogen-like components in commercial resin-based dental restorative materials. *Clin Oral Investig*, **3**: 107-113.
- LI X, PONGPRUEKSA P, VAN MEERBEEK B, DE MUNCK J (2015). Curing profile of bulk-fill resin-based composites. *Journal of Dentistry*, **43**: 664-672.
- LIM S, YAP A, LOO C, NG J, GOH C, HONG C, TOH W (2017). Comparison of cytotoxicity test models for evaluating resin-based composites. *Human & Experimental Toxicology*, **36**: 339-348.
- LIMAME R, WOUTERS A, PAUWELS B, FRANSEN E, PEETERS M, LARDON F, DE WEVER O, PAUWELS P (2012). Comparative analysis of dynamic cell viability, migration and invasion assessments by novel real-time technology and classic endpoint assays. *Plos One* **7**(10): e46536.
- LIU B, GAN X, ZHAO Y, CHEN J, YU H, GAO J, YU H (2019). TEGDMA releasing in resin composites with different filler contents and its correlation with mitochondrial mediated cytotoxicity in human gingival fibroblasts. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **107**: 1132-1142.
- LU H, STANSBURY JW, NIE J, BERCHTOLD KA, BOWMAN CN (2005). Development of highly reactive mono-(meth) acrylates as reactive diluents for dimethacrylate-based dental resin systems. *Biomaterials*, **26**: 1329-1336.
- MAHN E (2013). Clinical criteria for the successful curing of composite materials. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, **6**: 148-153.

- MALHOTRA N, KUNDABALA M (2010). Light-curing considerations for resin-based composite materials: a review. Part I. *Compend Contin Educ Dent*, **31**: 498-505.
- MAŁKIEWICZ K, WYCHOWAŃSKI P, OLKOWSKA-TRUCHANOWICZ J, TYKARSKA M, CZERWIŃSKI M, WILCZKO M, OWOC A (2017). Uncompleted polymerization and cytotoxicity of dental restorative materials as potential health risk factors. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, **24**: 618-623.
- MALKOC S, OZTURK F, COREKCI B, BOZKURT BS, HAKKI SS (2012). Real-time cell analysis of the cytotoxicity of orthodontic mini-implants on human gingival fibroblasts and mouse osteoblasts. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, **141**: 419-426.
- MANOJ MK, RAMAKRISHNAN R, BABJEE S, NASIM R (2018). High-performance liquid chromatography analysis of salivary Bisphenol A levels from light-cured and chemically cured orthodontic adhesives. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, **154**: 803-808.
- MARIGO L, NOCCA G, FIORENZANO G, CALLÀ C, CASTAGNOLA R, CORDARO M, PAOLONE G, SAURO S (2019). Influences of different air-inhibition coatings on monomer release, microhardness, and color stability of two composite materials. *Biomed Research International*, Article ID 4240264
- MARIGO L, SPAGNUOLO G, MALARA F, MARTORANA GE, CORDARO M, LUPI A, NOCCA G (2015). Relation between conversion degree and cytotoxicity of a flowable bulk-fill and three conventional flowable resin-composites. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **19**: 4469-4480.
- MARKS LA, WEERHEIJM KL, VAN AMERONGEN WE, GROEN HJ, MARTENS LC (1999). Dyract versus Tytin Class II restorations in primary molars: 36 months evaluation. *Caries Res*, **33**: 387-392.
- MARTINEZ-SERRA J, GUTIERREZ A, MUNOZ-CAPO S, NAVARRO-PALOU M, ROS T, AMAT JC, LOPEZ B, MARCUS TF, FUEYO L, SUQUIA AG, GINES J, RUBIO F, RAMOS R, BESALDUCH J (2014). xCELLigence system for real-time label-free monitoring of growth and viability of cell lines from hematological malignancies. *Onco Targets Ther*, **7**: 985-994.
- MASEREJIAN NN, SHRADER P, TRACHTENBERG FL, HAUSER R, BELLINGER DC, TAVARES M (2014). Dental sealants and flowable composite restorations and psychosocial, neuropsychological and physical development in children. *Pediatr Dent*, **36**: 68-75.
- MASEREJIAN NN, TRACHTENBERG FL, WHEATON OB, CALAFAT AM, RANGANATHAN G, KIM HY, HAUSER R (2016). Changes in urinary Bisphenol a concentrations associated with placement of dental composite restorations in children and adolescents. *J Am Dent Assoc*, **147**: 620-630.
- MASSARO H, ZAMBELLI LF, BRITTO AAD, VIEIRA RP, LIGEIRO-DE-OLIVEIRA AP, ANDIA DC, OLIVEIRA MT, LIMA AF (2019). Solvent and HEMA increase adhesive toxicity and cytokine release from dental pulp cells. *Materials*, **12**: 1-12.
- MASUKI K, NOMURA Y, BHAWAL UK, SAWAJIRI M, HIRATA I, NAHARA Y, OKAZAKI M (2007). Apoptotic and necrotic influence of dental resin polymerization initiators in human gingival fibroblast cultures. *Dental Materials Journal*, **26**: 861-869.

- MCCULLOCH C (1995). Origins and functions of cells essential for periodontal repair: the role of fibroblasts in tissue homeostasis. *Oral Diseases*, **1**: 271-278.
- MCKINNEY C, RUE T, SATHYANARAYANA S, MARTIN M, SEMINARIO AL, DEROUEN T (2014). Dental sealants and restorations and urinary Bisphenol A concentrations in children in the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Dent Assoc*, **145**: 745-750.
- MILLS R, JANDT K, ASHWORTH S (1999). Restorative Dentistry: Dental composite depth of cure with halogen and blue light emitting diode technology. *British Dental Journal*, **186**: 388-391.
- MILLS RW, UHL A, BLACKWELL GB, JANDT KD (2002). High power light emitting diode (LED) arrays versus halogen light polymerization of oral biomaterials: Barcol hardness, compressive strength and radiometric properties. *Biomaterials*, **23**: 2955-2963.
- MJOR I (2007). Minimum requirements for new dental materials. *Journal of Oral Rehabilitation*, **34**: 907-912.
- MOHARAMZADEH K, BROOK IM, VAN NOORT R (2009). Biocompatibility of Resin-based Dental Materials. *Materials*, **2**: 514-548.
- MOHARAMZADEH K, VAN NOORT R, BROOK IM, SCUTT AM (2007). HPLC analysis of components released from dental composites with different resin compositions using different extraction media. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **18**: 133-137.
- MONTERUBBIANESI R, ORSINI G, TOSI G, CONTI C, LIBRANDO V, PROCACCINI M, PUTIGNANO A (2016). Spectroscopic and mechanical properties of a new generation of bulk-fill composites. *Frontiers in Physiology* 7:1-9.
- MOREIRA FCL, ANTONIOSI FILHO NR, SOUZA JB, LOPES LG (2010). Sorption, solubility and residual monomers of a dental adhesive cured by different light-curing units. *Brazilian Dental Journal*, **21**: 432-438.
- MOREIRA MR, MATOS LG, DE SOUZA ID, BRIGANTE TAV, QUEIROZ MEC, ROMANO FL, NELSON-FILHO P, MATSUMOTO MAN (2017). Bisphenol A release from orthodontic adhesives measured in vitro and in vivo with gas chromatography. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, **151**: 477-483.
- MUNKSGAARD EC, PEUTZFELDT A, ASMUSSEN E (2000). Elution of TEGDMA and BisGMA from a resin and a resin composite cured with halogen or plasma light. *European Journal of Oral Sciences*, **108**: 341-345.
- MURRAY PE, GARCÍA GODOY C, GARCÍA GODOY F (2007). How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* (Internet), **12**: 258-266.
- MYERS DE, HUTZ RJ (2011). Current status of potential Bisphenol toxicity in dentistry. *Gen Dent*, **59**:262-265.
- NAIR VS, SAINUDEEN S, PADMANABHAN P, VIJAYASHANKAR LV, SUJATHAN U, PILLAI R (2016). Three-dimensional evaluation of surface roughness of resin composites after finishing and polishing. *J Conserv Dent*, **19**: 91-95.

- NASCIMENTO AS, LIMA DB, FOOK MVL, ALBUQUERQUE MSD, SABINO MA, BORGES SMP, FILGUEIRA PTD, SOUSA YCD, BRAZ R (2018). Physicomechanical characterization and biological evaluation of bulk-fill composite resin. *Brazilian Oral Research*, **32**:1-13.
- NICHOLSON JW (2007). Polyacid-modified composite resins (compomers) and their use in clinical dentistry. *Dental Materials*, **23**: 615-622.
- NOCCA G, DE PALMA F, MINUCCI A, DE SOLE P, MARTORANA GE, CALLA C, MORLACCHI C, GOZZO ML, GAMBARINI G, CHIMENTI C, GIARDINA B, LUPI A (2007). Alterations of energy metabolism and glutathione levels of HL-60 cells induced by methacrylates present in composite resins. *Journal of Dentistry*, **35**: 187-194.
- O'BRIEN WJ (2008). *Dental Materials and Their Selection*, 4th edition. Illinois: Quintessence Publishing.
- OLEGÁRIO IC, HESSE D, MENDES FM, BONIFÁCIO CC, RAGGIO DP (2019). Glass carbomer and compomer for ART restorations: 3-year results of a randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, **23**: 1761-1770.
- OZTURK F, MALKOC S, ERSOZ M, HAKKI SS, BOZKURT BS (2011). Real-time cell analysis of the cytotoxicity of the components of orthodontic acrylic materials on gingival fibroblasts. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **140**: 243-249.
- ÖLMEZ A, KISBET S (2012). Kompozit rezin restorasyonlarda bitirme ve polisaj işlemlerindeki yeni gelişmeler. *Acta Odontologica Turcica*, **30**: 115-122.
- ÖLMEZ A, TUNA DD (2002). Polimerizasyon büzülmesine etki eden faktörler. *Cumhuriyet Üniv Diş Hek Fak Derg*, **5**: 52-57.
- ÖZCAN S, ŞAHİN FÜ, UZUN Ö, TOPUZ Ö (2012). Bitirme ve parlatma işlemlerinin farklı kompozit rezinlerin yüzey özellikleri üzerine etkileri. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **29**: 173-177.
- ÖZGÜNALTAI G, YAZICI A, GÖRÜCÜ J (2003). Effect of finishing and polishing procedures on the surface roughness of new tooth coloured restoratives. *Journal of Oral Rehabilitation*, **30**: 218-224.
- PANYALA NR, PEÑA-MÉNDEZ EM, HAVEL J (2009). Gold and nano-gold in medicine: overview, toxicology and perspectives. *Journal of Applied Biomedicine*, **7**: 75-91.
- PARANJPE A, BORDADOR L, WANG MY, HUME W, JEWETT A (2005). Resin monomer 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) is a potent inducer of apoptotic cell death in human and mouse cells. *Journal of Dental Research*, **84**: 172-177.
- PAULA AB, TOSTE D, MARINHO A, AMARO I, MARTO CM, COELHO A, MARQUES-FERREIRA M, CARRILHO E (2019). Once resin composites and dental sealants release Bisphenol-A, How might this affect our clinical management?—A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **16**: 1627.
- PERROTTI AP, QUARANTA A, GÓMEZ-MORENO G, LEZZI G (2017). *Biocompatibility of Dental Biomaterials*, 1st Edition. Woodhead Publishing, s:1-7.

- PETERSEN PE, BOURGEOIS D, OGAWA H, ESTUPINAN-DAY S, NDIAYE C (2005). The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ*, **83**: 661-669.
- PEUTZFELDT A (1997). Resin composites in dentistry: the monomer systems. *European Journal of Oral Sciences*, **105**: 97-116.
- PIRES CW, PEDROTTI D, LENZI TL, SOARES FZM, ZIEGELMANN PK, ROCHA RO(2018). Is there a best conventional material for restoring posterior primary teeth? A network meta-analysis. *Braz Oral Res*, **32**:1-11.
- POWER J, WATAHA J (2008). Dental Materials Properties and Manipulation, 10th Edition, Mosby Elsevier.
- POWERS JM, SAKAGUCHI RL, CRAIG RG (2012). Craig's Restorative Dental Materials, 13th Edition. Philadelphia, PA. Elsevier/Mosby.
- PRICE RB, FELIX CA, ANDREOU P (2004). Effects of resin composite composition and irradiation distance on the performance of curing lights. *Biomaterials*, **25**: 4465-4477.
- PRICE RB, MURPHY DG, DÉRAND T (2000). Light energy transmission through cured resin composite and human dentin. *Quintessence Int*, **31**: 659-667.
- RATANASATHIEN S, WATAHA JC, HANKS CT, DENNISON JB (1995). Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts. *J Dent Res*, **74**:1602–1606.
- PUTZEYS E, NYS S, COKIC SM, DUCA RC, VANOIRBEEK J, GODDERIS L, VAN MEERBEEK B, VAN LANDUYT KL (2019). Long-term elution of monomers from resin-based dental composites. *Dental Materials*, **35**: 477-485.
- QUINLAN C, ZISTERER D, TIPTON K, O'SULLIVAN M (2002). In vitro cytotoxicity of a composite resin and compomer. *International Endodontic Journal*, **35**: 47-55.
- RATANASATHIEN S, WATAHA JC, HANKS CT, DENNISON JB (1995). Cytotoxic interactive effects of dentin bonding components on mouse fibroblasts. *J Dent Res*, **74**:1602–1606.
- REICHL FX, ESTERS M, SIMON S, SEISS M, KEHE K, KLEINSASSER N, FOLWACZNY M, GLAS J, HICKEL R (2006). Cell death effects of resin-based dental material compounds and mercurials in human gingival fibroblasts. *Arch Toxicol*, **80**: 370-377.
- REZAEI S, ABBASI M, SADEGHI MAHOUNAK F, MORADI Z (2019). Curing depth and degree of conversion of five bulk-fill composite resins compared to a conventional composite. *The Open Dentistry Journal*, **13**: 422-429.
- RIZZANTE FAP, DUQUE JA, DUARTE MAH, MONDELLI RFL, MENDONCA G, ISHIKIRIAMA SK (2019). Polymerization shrinkage, microhardness and depth of cure of bulk-fill resin composites. *Dental Materials J*, **38**: 403-410.
- RODRIGUEZ A, YAMAN P, DENNISON J, GARCIA D (2017). Effect of light-curing exposure time, shade, and thickness on the depth of cure of bulk-fill composites. *Operative Dentistry*, **42**: 505-513.
- ROEDER L, POWERS J (2004). Surface roughness of resin composite prepared by single-use and multi-use diamonds. *American Journal of Dentistry*, **17**: 109-112.

- RUEGGERBERG F, CAUGHMAN WF, CURTIS J (1994). Effect of light intensity and exposure duration on cure of resin composite. *Operative Dentistry*, **19**: 26-26.
- RUEGGERBERG F, MARGESON D (1990). The effect of oxygen inhibition on an unfilled/filled composite system. *Journal of Dental Research*, **69**: 1652-1658.
- SAÇAK M (2018). Polimer kimyası. 8. Baskı. Ankara: Gazi Kitabevi.
- SAMYUKTHA V, RAVIKUMAR P, NAGESH B, RANGANATHAN K, JAYAPRAKASH T, SAYESH V (2014). Cytotoxicity evaluation of root repair materials in human cultured periodontal ligament fibroblasts. *Journal of Conservative Dentistry*, **17**: 467-470.
- SARAÇ D, SARAÇ Ş, KÜLÜNK Ş, KURAL Ç, KÜLÜNK T (2006). Farklı inorganik doldurucu içerikli kompozit rezinlerin renk sabitliği üzerinde polisaj yöntemlerinin ve yüzey verniği uygulamasının etkisi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, **23**: 169-175.
- SAW TY, CAO T, YAP AUJ, NG MML (2005). Tooth slice organ culture and established cell line culture models for cytotoxicity assessment of dental materials. *Toxicology In Vitro*, **19**: 145-154.
- SCHEIBE KGBA, ALMEIDA KGB, MEDEIROS IS, COSTA JF, ALVES CMC (2009). Effect of different polishing systems on the surface roughness of microhybrid composites. *Journal of Applied Oral Science*, **17**: 21-26.
- SCHMALZ G, ARENHOLT-BINDSLEV D (2009). Biocompatibility of dental materials, Vol 1. Berlin: Springer.
- SCHMALZ G, SCHUSTER U, NUETZEL K, SCHWEIKL H (1999). An in vitro pulp chamber with three-dimensional cell cultures. *Journal of Endodontics*, **25**: 24-29.
- SCHNEIDER TR, HAKAMI-TAFRESHI R, TOMASINO-PEREZ A, TAYEBI L, LOBNER D (2019). Effects of dental composite resin monomers on dental pulp cells. *Dental Materials Journal*, **38**: 579-583.
- SCHULZ SD, RUPPELL C, TOMAKIDI P, STEINBERG T, REICHL FX, HELLWIG E, POLYDOROU O (2015). Gene expression analysis of conventional and interactive human gingival cell systems exposed to dental composites. *Dental Materials*, **31**: 1321-1334.
- SCHWEIKL H, SPAGNUOLO G, SCHMALTZ G (2006) Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *J Dent Res*, **85**:870– 877.
- SCHWENDICKE F, GOSTEMEYER G, BLUNCK U, PARIS S, HSU LY, TU YK (2016). Directly placed restorative materials: review and network meta-analysis. *J Dent Res*, **95**: 613-622.
- SCHWENGBERG S, BOHLEN H, KLEINSASSER N, KEHE K, SEISS M, WALTHER U, HICKEL R, REICHL F (2005). In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials. *Journal Of Dentistry*, **33**: 49-55.
- SELIG D, HAENEL T, HAUSNEROVÁ B, MOEGINGER B, LABRIE D, SULLIVAN B, PRICE RB (2015). Examining exposure reciprocity in a resin based composite using high irradiance levels and real-time degree of conversion values. *Dental Materials*, **31**: 583-593.
- SELWITZ RH, ISMAIL AI, PITTS NB (2007). Dental caries. *Lancet*, **369**: 51-59.

- SHELBY MD (2008). NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of Bisphenol A. *Ntp cerhr mon*, **22**: 1-64.
- SHELTON R (2016). Biocompatibility of Dental Biomaterials, 1st Edition. Woodhead Publishing.
- SHIMOKAWA CAK, TURBINO ML, GIANNINI M, BRAGA RR, PRICE RB (2018). Effect of light curing units on the polymerization of bulk-fill resin based composites. *Dental Materials*, **34**: 1211-1221.
- SHORTALL A, WILSON H, HARRINGTON E (1995). Depth of cure of radiation-activated composite restoratives-Influence of shade and opacity. *Journal of Oral Rehabilitation*, **22**: 337-342.
- SIDERIDOU ID, ACHILIAS DS (2005). Elution study of unreacted Bis-GMA, TEGDMA, UDMA, and Bis-EMA from light-cured dental resins and resin composites using HPLC. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, **74**: 617-626.
- SLETTEN GB, DAHL JE (1999). Cytotoxic effects of extracts of compomers. *Acta Odontologica Scandinavica*, **57**: 316-322.
- SODERHOLM KJ, MARIOTTI A (1999). BIS-GMA based resins in dentistry: are they safe? *J Am Dent Assoc*, **130**: 201-209.
- SOH M, YAP A, SIOU K (2003). Effectiveness of composite cure associated with different curing modes of LED lights. *Operative Dentistry*, **28**: 371-377.
- SON SA, PARK JK, SEO DG, KO CC, KWON YH (2017). How light attenuation and filler content affect the microhardness and polymerization shrinkage and translucency of bulk-fill composites? *Clinical Oral Investigations*, **21**: 559-565.
- SRIVASTAVA VK, SINGH RK, MALHOTRA S, SINGH A (2010). To evaluate cytotoxicity of resin-based restorative materials on human lymphocytes by trypan blue exclusion test: An in vitro study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, **3**: 147-152.
- SUGIURA-OGASAWARA M, OZAKI Y, SONTA S, MAKINO T, SUZUMORI K (2005). Exposure to Bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, **20**: 2325-2329.
- SUMMITT JB, ROBBINS JW, HILTON TJ, SCHWARTZ RS, DOS SANTOS J (2006). Fundamentals of Operative Dentistry: A Contemporary Approach, 3rd Edition. Quintessence Pub. Chicago.
- SUSILA AV, BALASUBRAMANIAN V (2016). Correlation of elution and sensitivity of cell lines to dental composites. *Dental Materials*, **32**: 63-72.
- ŞİŞMAN R (2014). Yeni nesil bulk-fill kompozitlerin sitotoksik etkilerinin ve fiziksel özelliklerinin incelenmesi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi.
- TAGHIZADEHGHAEHJOUGH A, OK E, KAMALAK H (2019). Kompozit materyallerin gingival fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin incelenmesi. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* **25**: 310-318.

- TANTHANUCH S, KUKIATTRAKOON B (2019). The effect of curing time by conventional quartz tungsten halogens and new light-emitting diodes light curing units on degree of conversion and microhardness of a nanohybrid resin composite. *Journal of Conservative Dentistry*, **22**: 196-200
- TARLE Z, ATTIN T, MAROVIC D, ANDERMATT L, RISTIC M, TAUBOCK TT (2015). Influence of irradiation time on subsurface degree of conversion and microhardness of high-viscosity bulk-fill resin composites. *Clinical Oral Investigations*, **19**: 831-840.
- TARUMIL H, IMAZATOL S, NARIMATSU M, MATSUO M, EBISU S (2000). Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay. *J Dent Res*, **79**:1838-1843.
- THOMÉ T, STEAGALL JR W, TACHIBANA A, BRAGA SRM, TURBINO ML (2007). Influence of the distance of the curing light source and composite shade on hardness of two composites. *Journal of Applied Oral Science*, **15**: 486-491.
- TINANOFF N, BAEZ RJ, DIAZ GUILLORY C, DONLY KJ, FELDENS CA, MCGRATH C, PHANTUMVANIT P, PITTS NB, SEOW WK, SHARKOV N, SONGPAISAN Y, TWETMAN S (2019). Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective. *International Journal of Paediatric Dentistry*, **29**: 238-248.
- TOH W, YAP A, LIM S (2015). In vitro biocompatibility of contemporary bulk-fill composites. *Operative Dentistry*, **40**: 644-652.
- TOKAY U, KOYUTURK AE, AKSOY A, OZMEN B (2015). Do the monomers release from the composite resins after artificial aging? *Microscopy Research and Technique*, **78**: 255-259.
- TOKUR O, AKSOY A (2017). In vitro sitotoksisite testleri. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **6**: 112-118.
- TSITROU E, KELOGRIGORIS S, KOULAOUZIDOU E, ANTONIADES-HALVATJOGLOU M, KOLINIOTOU-KOUMPIA E, VAN NOORT R (2014). Effect of extraction media and storage time on the elution of monomers from four contemporary resin composite materials. *Toxicology International*, **21**: 89-95.
- TUNA E (2006). Süt ve sürekli dişlerde kullanılan dört farklı kompozit materyalden monomer salınımının karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi.
- TUNCER D, HALAÇOĞLU DM, ÇELİK Ç, ARHUN N (2016). Bitirme ve parlatma sistemlerinin farklı tipteki kompozit rezinlerin yüzey pürüzlülüğüne etkisi. *Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 7tepe Klinik Dergisi*, **12**: 25-30.
- TUNÇ EŞ, ÖZER L, SARI Ş, ÇETİNER S (2009). Cytotoxic effects of halogen and light emitting diode cured compomers on human pulp fibroblasts. *International Journal of Paediatric Dentistry*, **19**: 55-60.
- TURKUN L, TURKUN M (2004). The effect of one-step polishing system on the surface roughness of three esthetic resin composite materials. *Operative Dentistry*, **29**: 203-211.

- TÜRKASLAN S (2008). Dual sertleşen bir yapıştırma simanının farklı bitirme ve parlatma işlemleri ardından yüzey özelliklerinin incelenmesi: SEM çalışması. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, **15**: 28-34.
- TYAS M (1998). Clinical evaluation of a polyacid-modified resin composite (compomer). *Operative Dentistry*, **23**: 77-80.
- UMAIR M, JAVED I, REHMAN M, MADNI A, JAVEED A, GHAFOR A, ASHRAF M (2016). Nanotoxicity of inert materials: the case of gold, silver and iron. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, **19**: 161-180.
- URCAN E, HAERTEL U, STYLLOU M, HICKEL R, SCHERTHAN H, REICHL FX (2010). Real-time xCELLigence impedance analysis of the cytotoxicity of dental composite components on human gingival fibroblasts. *Dental Materials*, **26**: 51-58.
- ÜNLÜ N, ÇETİN AR (2008). Kompozit rezin materyallerin içeriklerindeki yeni gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, **14**: 156-167.
- VAN LANDUYT KL, NAWROT T, GEEBELEN B, DE MUNCK J, SNAUWAERT J, YOSHIHARA K, SCHEERS H, GODDERIS L, HOET P, VAN MEERBEEK B (2011). How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials*, **27**: 723-747.
- VAN LANDUYT KL, SNAUWAERT J, DE MUNCK J, PEUMANS M, YOSHIDA Y, POITEVIN A, COUTINHO E, SUZUKI K, LAMBRECHTS P, VAN MEERBEEK B (2007). Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials*, **28**: 3757-3785.
- VOLK J, ENGELMANN J, LEYHAUSEN G, GEURTSSEN W (2006). Effects of three resin monomers on the cellular glutathione concentration of cultured human gingival fibroblasts. *Dental Materials*, **22**:499-505.
- VURAL N (1984). Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. Ankara 1996; s:342-373.
- WADA H, TARUMI H, IMAZATO S, NARIMATSU M, EBISU S (2004). In vitro estrogenicity of resin composites. *J Dent Res*, **83**:222-226.
- WAGGONER WF, NELSON T (2019). Restorative Dentistry for the Primary Dentition. Pediatric Dentistry, 6th Edition. Elsevier, s: 304-328.
- WATAHA JC (2001). Principles of biocompatibility for dental practitioners. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, **86**: 203-209.
- WATTS D, MAROUF A (2000). Optimal specimen geometry in bonded-disk shrinkage-strain measurements on light-cured biomaterials. *Dental Materials*, **16**: 447-451.
- WILLIAMS DF (2008). On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, **29**: 2941-2953.
- WOLSTENHOLME JT, RISMANN EF, CONNELLY JJ (2011). The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav*, **59**: 296-305.

- WORLD HEALTH ORGANISATON (2016). Future use of materials for dental restoration. Erişim adresi:
[https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/12299/1/Waste_business_plan.pdf].
Erişim tarihi: 15/07/2020.
- YADAV RD, RAISINGANI D, JINDAL D, MATHUR R (2016). A comparative analysis of different finishing and polishing devices on nanofilled, microfilled, and hybrid composite: a scanning electron microscopy and profilometric study. *Int J Clin Pediatr Dent*, **9**: 201-208.
- YAH CS (2013). The toxicity of gold nanoparticles in relation to their physiochemical properties. *Biomedical Research*, **24**:400-413.
- YANG Y, REICHL FX, SHI J, HE X, HICKEL R, HOGG C (2018). Cytotoxicity and DNA double-strand breaks in human gingival fibroblasts exposed to eluates of dental composites. *Dental Materials* **34**: 201-208.
- YAP A, SAW T, CAO T, NG M (2004). Composite cure and pulp-cell cytotoxicity associated with LED curing lights. *Operative Dentistry*, **29**: 92-99.
- YAP A, YAP S, TEO C, NG J (2004). Finishing/polishing of composite and compomer restoratives: effectiveness of one-step systems. *Operative Dentistry*, **29**: 275-279.
- YILDIRIM-BICER AZ, ERGUN G, EGILMEZ F, DEMIRKOPRULU H (2013). In vitro cytotoxicity of indirect composite resins: Effect of storing in artificial saliva. *Indian Journal of Dental Research*, **24**: 81-86.
- YILDIRIM ZS, BAKIR EP, BAKIR ř, AYDIN MS (2017). Diş hekimliğinde biyouyumluluk ve değerlendirme yöntemleri. *Selcuk Dental Journal*, **4**: 162-169.
- YILDIZ A, GEN , BEKTAş S (1997). Enstrmantal Analiz Yöntemleri. 2. Basım. Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- ZIMMERMAN-DOWNS JM, SHUMAN D, STULL SC, RATZLAFF RE (2010). Bisphenol A blood and saliva levels prior to and after dental sealant placement in adults. *J Dent Hyg*, **84**:145-150.
- ZIMMERMAN J, FEIGAL R, TILL M, HODGES JS (2009). Parental attitudes on restorative materials as factors influencing current use in pediatric dentistry. *Pediatric Dentistry*, **31**: 63-70.
- ZORZIN J, MAIER E, HARRE S, FEY T, BELLIR, LOHBAUER U, PETSCHLT A, TASCHNER M (2015). Bulk-fill resin composites: polymerization properties and extended light curing. *Dental Materials*, **31**: 293-301.

ÖZGEÇMİŞ

I. BİREYSEL BİLGİLER

Adı : Ceren
Soyadı : ÇİMEN
Uyruğu : T.C.

II. EĞİTİM

2017-2020 : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Çocuk Diş Hekimliği Uzmanlık Eğitimi
2011-2016 : Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Diş Hekimliği Lisans Eğitimi

III. ÜNVANLAR

2016 : Diş Hekimi

IV. MESLEKİ DENEYİM

2017-2020 : Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Eğitimi, Uzmanlık
Öğrencisi

V. ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Türk Pedodonti derneği

VI. BİLİMSEL İLGİ ALANLARI

Bilimsel Toplantılarda Takdim Edilen ve Bildiri Kitabında Basılan Poster Sunumları

1. KUL FM, ÇİMEN C, DULE J , ÖZALP N (2017). Sendroma Bağlı Olmayan Çoklu Süpernümerer Dişler: Bir Olgu Sunumu. Türk Pedodonti Derneği 24. Bilimsel Kongresi, 19-22 Ekim 2017.
2. ÇİMEN C, YÜKSEL BN, ÖZALP N (2018). Travma Sonucunda Genç Sürekli Alt Keser Dişte Meydana Gelen Ekstrüzyon Yaralanması ve Geç Dönem Tedavisi: Bir Olgu Sunumu. Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi, 23-25 Kasım 2018.
3. ÇİMEN C, ÖZALP N (2019). Daimi Kesici Dişte Horizontal Kök Kırığı Tedavi Yaklaşımı: Bir Olgu Sunumu. Türk Pedodonti Derneği 26. Bilimsel Kongresi, 10-13 Ekim 2019.

VII. BİLİMSEL ETKİNLİKLERİ

Katıldığı Bilimsel Sempozyum ve Kongreler

- **Türk Pedodonti Derneği 24. Bilimsel Kongresi**, 19-22 Ekim 2017, Antalya, Türkiye.
- **Uluslararası Meandros Diş Hekimliği Kongresi**, 23-25 Kasım 2018, Aydın, Türkiye.
- **Türk Pedodonti Derneği 26. Bilimsel Kongresi**, 10-13 Ekim 2019, Antalya, Türkiye.

Projeler

1. **Proje Adı:** Bitirme ve parlatma işlemlerinin kompomer ve bulk-fill kompozit materyallerinin sitotoksiteleri üzerine etkilerinin xCELLigence sistemi ile değerlendirilmesi, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü.

Proje No:19L0234001

Proje Tipi: Lisansüstü Tez Projesi (Doktora)

Araştırmacılar: Prof. Dr. Nurhan ÖZALP, Dr. Fatma Funda DEMİRİSOY, Dt. Ceren ÇİMEN

Proje Başlangıç- Bitiş Tarihleri: 20.06.2019 - 20.04.2020

2. **Proje Adı:** Bitirme ve parlatma işlemlerinin çocuk diş hekimliğinde kullanılan rezin içerikli restoratif materyallerden salınan monomer miktarı üzerinde yarattığı değişimin yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC) ile değerlendirilmesi, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü.

Proje No: 19B0234001

Proje Tipi: Bağımsız Proje

Araştırmacılar: Doç. Dr. Tuğba BEZGİN, Prof. Dr. Nurhan ÖZALP, Dt. Ceren ÇİMEN

Proje Başlangıç- Bitiş Tarihleri: 18.06.2019 - 18.08.2020

