



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DÖRT FARKLI TEK AŞAMALI SELF ETCH ADEZİVİN
BİYOUYUMLULUKLARININ HAYVAN DENEYİ
YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mehmet Salih AYDIN

DOKTORA TEZİ

DİŞ HASTALIKLARI VE TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Şeyhmus BAKIR

DİYARBAKIR-2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anabilim
Dalı Doktora öğrencisi’nın
hazırladığı

“.....
....” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav
Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden
değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2019

Danışman _____

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı _____

Üye _____

Üye _____

Üye _____

Üye _____

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
.../.../2019 tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

...../...../2019

Dt. Mehmet Salih AYDIN

İmza

TEŞEKKÜR

İlk olarak, doktora eğitimim boyunca her zaman yol gösteren, yanımda olan ve beni akademik hayata hazırlayan saygıdeğer hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şeyhmus BAKIR'a, her zaman minnettar kalacağım. Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı başkanımız Sayın Emrullah BAŞI hocama ve Sayın Elif Pınar BAKIR hocama, tezimin histopatolojik değerlendirmesinde emeği geçen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Özkan ÜNVER hocama, çok değerli bölüm hocalarım ve Restoratif Diş Tedavisi ailesine,

Çalışmam boyunca tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve beni yalnız bırakmayan eşim Hülya'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Canım kızım Ahsen ve canım oğlum Mehmet'e sevgilerle...

Dt. Mehmet Salih AYDIN

Bu doktora tezi Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından DİŞ.18.003 numaralı projeye desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMA ve SİMGELER	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
RESİMLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ	XII
1. ÖZET	1
1.1. Türkçe Özet	1
1.2. Abstract	3
2. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2.1. Amaç ve Kapsam	5
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1. Minenin Yapısı	7
3.2. Dentinin Yapısı	7
3.2.1. Dentin geçirgenliğini etkileyen faktörler:	9
3.3. Pulpanın Yapısı	9
3.3.1. Pulpa dokusunun histopatolojisi	10
3.3.1.1. Hafif derecede reaksiyon.....	11
3.3.1.2. Orta derecede reaksiyon	11
3.3.1.3. İleri derecede reaksiyon	11
3.4. Dental Adezivlerin Kimyasal Bileşenleri	12
3.5. Adeziv sistemlerin sınıflandırılması	14
3.5.1. Etch&Rinse (Total-Etch) sistemler.....	15
3.5.1.1. Üç aşamalı etch&rinse adeziv sistemler.....	16

3.5.1.2. İki aşamalı etch&rinse adeziv sistemler	17
3.5.2. Self-etch adeziv sistemler	18
3.5.2.1. İki basamaklı self-etch sistemler	19
3.5.2.2. Tek basamaklı self-etch adeziv sistemler	19
3.5.3. Cam iyonomer adeziv sistemler	21
3.6. Biyouyumluluk	21
3.7. Diş hekimliğinde Biyouyumluluk	22
3.7.1. Dental materyallerin biyouyumluluğunun değerlendirilmesi	23
3.7.2. Biyouyumluluk test yöntemleri	24
3.7.2.1. Birincil testler (İn-vitro testler)	25
3.7.2.1.1. Sitotoksosite testleri	25
3.7.2.1.1.1. Hücre kültürü testleri	26
3.7.2.1.1.2. Agar difüzyon test yöntemi	27
3.7.2.1.1.3. Filtre difüzyon test yöntemi	27
3.7.2.1.1.4. Dentin bariyer test yöntemi	27
3.7.2.1.2. Genotoksosite/mutajenite ve karsinojenite testleri	27
3.7.2.2. Hayvan deneyleri	28
3.7.2.2.2 Soluma testi	29
3.7.2.2.3. Dominant letal testi	29
3.7.2.2.4. Kas ve kemik içi implantasyon testi	30
3.7.2.2.5. İrritasyon testleri	31
3.7.2.2.6. Sensitizasyon testi	31
3.7.2.2.7. Subkutanöz implantasyon testi	31
3.7.2.3. Kullanım testleri	32
4. GEREÇ ve YÖNTEM	33
4.1. Etik Kurul	33
4.2. Gereç	33
4.2.1. Kullanılan Dentin Adezivler	33
4.2.2. Polimerizasyonda kullanılan ışık cihazı	34
4.2.3. Kullanılan diğer gereçler	34
4.2.4. Histopatolojik çalışma gereçleri	35

4.2.5. Deney hayvanları	36
4.3. Yöntem.....	37
4.3.1. Örneklerinin hazırlanması.....	37
4.3.2. Hazırlanan numunelerin implantasyonu	38
4.3.3. Deney gruplarının oluşturulması ve numunelerin alınması	41
4.4. Histopatolojik değerlendirme	43
4.5. İstatistiksel değerlendirme	43
5. BULGULAR	44
5.1. PB-OS Materyaline Ait Histopatolojik Bulgular:	44
5.2. OB-AIO Materyaline Ait Histopatolojik Bulgular:	45
5.3. CUB Materyaline Ait Histopatolojik Bulgular:.....	47
5.4. SBU Adeziv Materyaline Ait Histopatolojik Bulgular:.....	48
5.5. İnflamatuvar Hücre Sayılarının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları.....	50
5.6. PB-OS Materyalinin İnflamatuvar Hücre Sayısının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları.....	52
5.7. OB-AIO Materyalinin İnflamatuvar Hücre Sayısının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları.....	53
5.8. CUB Materyalinin İnflamatuvar Hücre Sayısının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları.....	53
5.9. SBU Materyalinin İnflamatuvar Hücre Sayısının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları.....	54
5.10. İnflamasyon ve Fibröz Doku Formasyonunun Skorlanması.....	55
5.10.1. Materyallerin inflamasyon ve fibröz doku formasyonuna ait bulgular	57
5.10.2. İnflamasyon ve fibröz doku formasyonunun farklı zaman periyotlarına ait bulguları.....	58
6. TARTIŞMA	60

7. SONUÇ	75
8. KAYNAKLAR	76
9. ÖZGEÇMİŞ	92
10. EKLER	93
10.1. ETİK KURUL KARARI	93
10.2. DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	94
11. ORJİNALLİK RAPORU	95



KISALTMA ve SİMGELER

BPDM: Bisfenil dimetakrilat

Bis-EMA: Bisfenol-A etoksilen dimetakrilat

Bis-GMA: Bisfenol-A glisidil metakrilat

BPA: Bisfenol-A

BPA-DMA: Bisfenol-A dimetakrilat

cm: santimetre

°C: Santigrat

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EGDMA: Etilen glikol dimetakrilat

HEMA: 2-Hidroksietil metakrilat

Hz: Hertz

ISO: Uluslararası standardizasyon organizasyonu

LED: Light emitting diode

MA: Metakrilik asit

MDP: 10-Metakrilooksidesil dihidrojen fosfat

MDPB: Metakriloyloksidodesil piridinyum bromür

4-META: 4-Metakriloksietil trimelliat anhidrid

mg/kg: milligram/kilogram

mm: milimetre

mM:MiliMol

MMA: Metil metakrilat

MNL: Mononükleer lökosit

MPa: Megapaskal

mW/cm²: Miliwatt/ santimetrekare

nm: Nanometre

NTG-GMA: N-Toliglisinglisidil metakrilat

P: İstatistiksel anlamlılık

PENTA: Dipenta eritrol pentaakrilat monofosfat

PHENYL-P: 2-Metakrilooksietil fenil hidrojen fosfat

pH: Ortamdaki hidrojen iyonlarının konsantrasyonu

PMMD: Piromellitik asit dietil metakrilat

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

TEGDMA: Trietilen glikol dimetakrilat

UDMA: Üretan dimetakrilat

µm: Mikrometre

V: volt

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Adezivlerin sınıflandırılması.....	15
Şekil 2. Dental adezivlerin ratlara yerleştirilme sırasının şeması.....	40
Şekil 3. Zamana göre hücre sayıları bakımından gruplar arasındaki farklılık.....	52
Şekil 4. Gruplarda hücre sayıları bakımından zamanlar arasındaki farklılık.....	55
Şekil 5. İnflamasyon bakımından gruplar arasındaki farklılık.....	56
Şekil 6. Fibröz doku formasyonu bakımından gruplar arası farklılık.....	57
Şekil 7. İnflamasyon bakımından zamanlar arasındaki farklılık.....	59
Şekil 8. Fibröz doku formasyonu bakımından zamanlar arasındaki farklılık.....	59

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Çalışmada kullanılan 4 farklı self-etch adeziv materyal.....	33
Resim 2. BlueLex GT-1200 ışık cihazı.....	34
Resim 3. Doku takip cihazı.....	35
Resim 4. Nikon Eclipse E200.....	36
Resim 5. Ratların çalışma öncesi barınma şekilleri	37
Resim 6. Çalışmada kullanılan poliüretan tüpler.....	38
Resim 7. Dört farklı self-etch adezivin poliüretan tüplere yerleştirilmesi	38
Resim 8. Eterli pamuk kavanozuna yerleştirilen ratın uyutulması.....	39
Resim 9. Hayvanlara anestezi uygulanması ve sedasyonu.....	39
Resim 10. Hayvanların sırt ve bel bölgesine yapılan insizyon hatları.....	39
Resim 11. Ratların derilerinin süturla kapatılması.....	40
Resim 12. Hayvanların işlem sonrası ayrı kafeslerde barındırılmaları.....	41
Resim 13. İmplant edilmiş örneklerin bulunduğu bölgelerin tespiti.....	42
Resim 14. Örneklerin tamponlanmış formalin içeren saklama kaplarına yerleştirilmesi.....	42
Resim 15. Hazırlanan parafin bloklar ve mikrotomda kesitlerin alınması.....	43
Resim 16. PB-OS'nin 7. gün örneklerinde oluşan PMNL infiltrasyonu.....	44
Resim 17. PB-OS'nin 30. gün örneklerinde fibrokollajen oluşumu ve MNL infiltrasyonu.....	45
Resim 18. PB-OS'nin 60. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu.....	45
Resim 19a,b. OB-AIO materyalinin 7. gün örneklerinde PMNL infiltrasyonu.....	46
Resim 20. OB-AIO'nin 30. gün örneklerinde fibrokollajen artışı ve MNL infiltrasyonu.....	46
Resim 21a,b. OB-AIO'nin 60. gün örneklerinde şiddetli fibrokollajen oluşumu.....	47
Resim 22. CUB materyalinin 7. gün örneklerindeki akut inflamasyon tablosu.....	47
Resim 23. CUB materyalinin 30. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu.....	48
Resim 24. CUB materyalinin 60. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu.....	48
Resim 25. SBU materyalinin 7. gün örneklerinde fibrokollajen dokuda PMNL infiltrasyonu.....	49

Resim 26. SBU materyalinin 30. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu.....49

Resim 27. SBU materyalinin 60. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu.....50



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Biyouyumluluk test yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları.....	25
Tablo 2. Çalışmada kullanılan adeziv materyaller ve kimyasal yapıları.....	33
Tablo 3. Polimerizasyonda kullanılan ışık cihazına ait özellikler.....	34
Tablo 4. Dört farklı adeziv materyalin, 7. gün inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık.....	51
Tablo 5. Dört farklı adeziv materyalin, 30. gün inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık.....	51
Tablo 6. Dört farklı adeziv materyalin, 60. gün inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık.....	52
Tablo 7. PB-OS materyalinin farklı zaman periyotlarındaki inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık.....	53
Tablo 8. OB-AIO materyalinin farklı zaman periyotlarındaki inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık.....	53
Tablo 9. CUB materyalinin farklı zaman periyotlarındaki inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık.....	54
Tablo 10. SBU materyalinin farklı zaman periyotlarındaki inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık.....	54
Tablo 11. Dört farklı adeziv materyalin farklı zaman periyotlarında inflamasyon ve fibröz doku formasyonunun skorlanması.....	56
Tablo 12. Materyallerin inflamasyon ve fibröz doku formasyonuna ait bulguların p değerleri.....	57
Tablo 13. Materyallerin inflamasyon ve fibröz doku formasyon skorlarının farklı zaman periyotlarına ait bulguları.....	58

1. ÖZET

Dört farklı tek aşamalı self etch adezivin biyouyumluluklarının hayvan deneyi yöntemiyle değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Mehmet Salih AYDIN

Danışman: Şeyhmus BAKIR

Anabilim Dalı: Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı

1.1. Türkçe Özet

Amaç: Diş hekimliğinde kullanılan materyallerin başarısı, biyolojik güvenilirlikleriyle yakın ilişkilidir. Son yıllarda, restoratif diş tedavisinde oldukça sık kullanılan self-etch adezivlerin biyouyumlulukları konusundaki endişeler artmıştır. Bu çalışmanın amacı; dört farklı tek aşamalı self-etch adeziv materyalin (Prime&bond one select, Optibond All-in-one, Clearfil universal bond, Single bond universal) biyouyumluluklarının hayvan deneyi yöntemiyle karşılaştırılması ve histopatolojik olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Deney materyalleri 10mm uzunluğunda, 2mm çapındaki poliüretan tüplere doldurularak polimerize edildi. Her adeziv için, 21 adet tüp kullanıldı. Tüpler, 21 adet yetişkin erkek albino ratın sırt bölgesinde dört farklı insizyonla oluşturulan subkutan ceplere yerleştirildi. Ratlar; 7, 30 ve 60. günlerde incelenmek üzere rastgele üç gruba ayrıldı. Bu süreler sonunda, tüp ve onu çevreleyen 2cm²'lik doku birlikte kesilerek çıkarıldı. Alınan kesitler, preparat haline getirildi ve Hematoksilen&Eosin ile boyandı. Oluşan inflamasyonun şiddeti, iltihabi hücre sayısı ve fibröz kapsül kalınlığı histopatolojik olarak ışık mikroskopuyla değerlendirildi.

Bulgular: 7. gün örneklerinde, akut inflamasyona bağlı lezyonlara, ödeme ve PMNL infiltrasyonuna rastlandı. 30. gün örneklerinde, tüm materyallere karşı inflamasyonun azaldığı ve fibrokollajen dokuda artış olduğu gözlemlendi. 60. gün örneklerinde, inflamasyon şiddetinin daha da azaldığı, rejenerasyon ve reperasyon süreçlerine bağlı

granülasyon ve fibröz doku artışı izlendi. 60. gün inflamatuvar hücre sayısının 7. güne oranla anlamlı derecede düştüğü belirlendi. Fibröz doku formasyonu değerlendirildiğinde ise, 7. gün skorunun, 60. gün skoruna oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi.

Sonuç: Tüm materyallerin başlangıçta sergiledikleri iltihabi reaksiyonun şiddeti, artık monomer salınımı ve cerrahi travma etkisiyle açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Self-etch adeziv, biyouyumluluk, hayvan deneyi.



Evaluation of biocompatibility of four different one-step self etching adhesives by animal experimental method

Student's Surname and Name: AYDIN, Mehmet Salih

Adviser of thesis: BAKIR, Şeyhmus

Department: Department of Restorative Dentistry

1.2. Abstract

Aim: The success of materials used in dentistry is closely related to their biological safety. In recent years, there has been growing concern about the biocompatibility of self-etch adhesives, which are frequently used in restorative dental treatment. The aim of this study is; To compare the biocompatibility of four different single stage self-etch adhesive materials (Prime & bond one select, Optibond All-in-one, Clearfil universal bond, Single bond universal) with animal test method and evaluate them histopathologically.

Materials and Methods: The experimental materials were polymerized by filling 10 mm long, 2mm diameter polyurethane tubes. For each adhesive, 21 tubes were used. The tubes were placed in the subcutaneous pockets formed by four different incisions in the back of 21 adult male albino rats. Rats; On the 7th, 30th and 60th days, they were randomly divided into three groups. At the end of these durations, the tube and the surrounding 2cm² tissue were excised together. The sections were taken into preparation and stained with Hematoxylen&Eosin. The severity of inflammation, inflammatory cell count and fibrous capsule thickness were evaluated histopatologically by light microscopy.

Results: On the 7th day samples, lesions due to acute inflammation and edema and PMNL infiltration were observed. In the 30th day samples, it was observed that inflammation decreased against all materials, and fibrocollagen tissue increased. On the 60th day, granulation and fibrous tissue increase due to regeneration and reparation processes were observed. On the 60th day, the number of inflammatory cells decreased significantly compared to the 7th day. When the fibrous tissue formation

was evaluated, it was found that the 7th day score was significantly lower than the 60th day score.

Conclusion: The severity of the inflammatory reaction at the beginning of all materials can be explained by the effect of residual monomer release and surgical trauma.

Key Words: Self-etch adhesive, biocompatibility, animal testing



2. GİRİŞ ve AMAÇ

2.1. Amaç ve Kapsam

Günümüz diş hekimliği uygulamalarında estetiğe olan ilgi ve gereksinimin artmasıyla birlikte, rezin esaslı restoratif materyallerin fiziksel, mekanik ve kimyasal özelliklerinin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Genellikle dentin veya pulpayla yakın temasta olan bu materyallerin klinik başarısında, biyolojik uygunluklarının da önemli bir rolü vardır. Biyouyumluluk, uygulanan materyalin yerleştiği alanda uygun biyolojik reaksiyon göstermesi şeklinde tanımlanabilir.

Biyoyumluluk araştırmalarında, yeterli sayıda laboratuvar ve klinik testlere ihtiyaç vardır. Herhangi bir materyalin klinik kullanımından önce, diş ve çevreleyen dokular üzerinde oluşabilecek zararlı etkileri in-vitro test yöntemleriyle belirlenmeli, daha sonra hayvan deneylerinin sonuçları dikkate alınarak biyoyumluluğu hakkında fikir sahibi olunmalı ve en son klinik kullanıma geçilmelidir.

İn-vitro testler daha çok materyalin toksik yönünü açığa çıkarmaktayken, hayvan deneyleri materyal ile biyolojik sistem arasında oluşan karşılıklı etkileşimleri tespit etmeye imkan sağlamaktadır. Hayvan deneyleriyle elde edilen biyolojik yanıtların in-vitro çalışmalarla tespiti oldukça zordur. Hayvan deneyleri; materyallerin biyoyumluluğu hakkında in-vitro testlere kıyasla araştırmacılara daha faydalı ve ayrıntılı bilgiler sunmaktadır. Bununla birlikte, hayvan deneyleri türler arasındaki farklılıklar nedeniyle insan organizmasını tam olarak yansıtamamaktadır. Bu nedenle bulguların değerlendirilmesi aşamasında, deney hayvanları ile insanlar arasındaki farklılıklar dikkate alınmalıdır.

Son yıllarda restoratif diş hekimliğinde oldukça sık kullanılmaya başlanan adeziv rezinler, farklı biyolojik reaksiyonlara sebep olabilecek birtakım bileşikler ihtiva etmesi dolayısıyla, üzerinde en çok biyoyumluluk araştırması yapılan materyaller olmuştur. Bu materyaller klinik uygulama aşamalarına göre; etch&rinse, self-etch ve cam iyonomer içerikli sistemler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Günümüzde, asit-etching ve primer uygulama aşamalarına gerek duymayan, kimyasal veya ışıkla sertleşebilen, diş sert dokularına mikromekanik ya da kimyasal bağlanabilen self-etch adeziv materyaller geliştirilmiştir. Klinik uygulama kolaylığı ve diş dokularına iyi

bağlanma özelliğine sahip bu sistemler, klinisyenler tarafından gün geçtikçe daha fazla kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, rezin içerikli adeziv sistemlerin polimerizasyonu sonrasında, organik yapılarındaki bozunma ve/veya korozyondan dolayı materyalden salınan monomerler sebebiyle birtakım cilt hastalıklarına ve lokal ya da sistemik alerjik reaksiyonlara neden oldukları bildirilmiştir. Artık monomerlerin, özellikle çürük gelişiminde rol oynayan mikroorganizmaların proliferasyonuna yol açtığı iddia edilmektedir.

Bu çalışmada; rezin içerikli dört farklı tek-aşamalı self-etch adeziv materyalin (Prime&bond one select, Optibond All-in-one, Clearfil universal bond, Single bond universal) biyouyumluluklarının, hayvan deneyi yöntemiyle karşılaştırılması ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. GENEL BİLGİLER

Diş hekimliği, Buonocore'nin diş minesini asitleme tekniği sayesinde minimal invaziv tedavi yaklaşımıyla tanışmıştır. Son yıllarda adeziv diş hekimliği teknolojisinin gelişmesiyle birlikte, diş yapısını korumak amacıyla minimum madde kaybını esas alan konservatif yaklaşımlar büyük önem kazanmıştır (1). Diş ile restorasyon materyali arasındaki yüzey ilişkisini ve tutuculuğu arttıran adeziv sistemler sayesinde; ağız sıvıları, bakteriler ve bunların ürünlerinin neden olduğu post-operatif hassasiyet, renk değişikliği ve sekonder çürük oluşumu gibi olumsuzlukların önüne geçilebilmiştir (2-4).

Adeziv tekniklerin geliştirilmesi, kompozit rezinlerin kullanımına katkı sunmuştur. Adeziv teknikler, rezinin içeriğindeki monomerlerin dişin inorganik içeriğiyle yer değiştirmesi prensibine dayandığı için, diş yapısının iyi bilinmesi önem kazanmaktadır (5).

3.1. Minenin Yapısı

Ektodermden köken alan ve ameloblast hücrelerince oluşturulan minenin %96'sını inorganik yapı oluşturur. İnorganik yapı içerisinde; kalsiyum-fosfat kristalleri, karbon, sodyum, magnezyum, klor, karbonat, potasyum, çinko, silisyum, stronsiyum ve flor bulunmaktadır. Kalsiyum-fosfat kristalleri, hidroksiapatit yapısındadır. Hidroksiapatit kristallerinin, mine prizmalarının esas yapısını oluşturduğu ve su ile organik yapının, bu kristaller arasında dağılmış vaziyette yerleştiği bildirilmiştir (6). Ağırlıkça %1 oranına sahip organik yapıda; lipit, protein, karbonhidrat, sitrat ve laktat mevcuttur. Geri kalan yüzdeyi su oluşturmaktadır (7).

3.2. Dentinin Yapısı

Dişin hacimsel olarak en büyük dokusu olan dentin, mezoderm kökenli olup diş tomurcuğunun dental papillasından meydana gelmektedir. Özelleşmiş bir bağ dokusu olan dentinde, inorganik yapı ağırlıkça %70 oranındadır. İnorganik yapıyı hidroksiapatit kristalleri oluşturmaktadır (8, 9).

Dentin dokusu; kalsiyumdan fakir, karbonattan zengin apatit kristalleriyle dolu kollajen matriksten meydana gelir. Ağırlıkça %20 orana sahip organik yapı; %93 TipI

kollajen ve az miktarda TipV kollajenden teşekkül eder. Geriye kalan %10'luk bölümü ise su ve diğer maddeler oluşturmaktadır. Dentin esas olarak; tübüller, odontoblast çıkıntıları, intratübüler dentin ve intertübüler dentinden meydana gelmektedir. Pulpa odasından mine-dentin birleşimine veya sement-dentin sınırına kadar uzanan dentin tübülleri, dentin hacminin yaklaşık %20-30'unu oluşturmaktadır (9, 10).

Mine-dentin sınırında daha az olan bu tübüllerin pulpaya doğru gidildikçe sayı ve çapları artar. Dentin boyunca sıvı difüzyonu, bu tübüller vasıtasıyla gerçekleşmektedir (11). Dolayısıyla, derin dentin yüzeyel dentine oranla daha az miktarda mineralize doku ve daha fazla su içermektedir (12).

Oldukça geçirgen olan dentin tübülleri, odontoblast uzantıları ihtiva eder (13). Odontoblastların hücre gövdeleri pulpa boşluğunda, sitoplazmik hücre uzantıları tübüllerin içinde yer alır. Bu odontoblastik hücre uzantılarından dolayı dentin uyarılara karşı savunma mekanizması geliştirebilen canlı bir dokudur. Ayrıca tübüller yoluyla pulpal reaksiyonlar oluşturabilecek maddeler için de bir tampon vazifesi görmektedir (11).

Pulpa-dentin kompleksi; dış uyarılara karşı tamir dentini oluşumu veya sklerozis ile yanıt vermektedir. Tamir dentini olarak adlandırılan doku, düzenli tübül yapısına sahip değildir (14). Sklerotik dentinde ise, tübüller kalsifiye materyalle dolmakta veya kısmen tıkanmaktadır. Daha sert olan bu yapıların, duyarlılıkları ve geçirgenlikleri normal dentinden daha azdır (9).

Dentinin geçirgenliği, materyallerin adezyonu ve pulpada oluşturabileceği reaksiyonlar açısından önem arz etmektedir. Dentin dokusunun pulpaya yaklaştıkça geçirgenliği artmaktadır. Dentin dokusunda iki tip geçirgenlikten söz edilebilir. Birincisi, dentin sıvısının tübüller içerisinden akışı olarak da tanımlan intratübüler geçirgenliktir. Rezin içerikli monomerlerin dentin sıvısıyla dolu tübüllerden pulpaya difüzyon yoluyla ulaşması, bu geçirgenliğe örnek olarak gösterilebilir. İkincisi ise, monomerlerin intertübüler dentine difüzyonu olarak da tanımlanan intertübüler geçirgenliktir. İntertübüler geçirgenlik sonucu monomer infiltrasyonunun gerçekleşebilmesi için, dokunun demineralize olması ve kollajen fibrillerin açığa çıkması gerekmektedir. Adeziv materyallerin difüzyon kabiliyeti, yapısındaki farklı

molekül ağırlığına sahip monomerlere ve zamana göre değişim göstermektedir. Düşük molekül ağırlığına sahip moleküllerin difüzyon kapasitesi yüksektir (12).

3.2.1. Dentin geçirgenliğini etkileyen faktörler:

Kavitenin hava ile kurutulması veya çözücülerin dehidratasyon etkisi nedeniyle küçülen ve çapları azalan kollajen fibriller arasındaki mesafe artmaktadır. Dentin yüzeyindeki nemin artması veya asidik durumunda ise, uzunluk ve çapı artan kollajen fibrillerin arasındaki mesafe azalmaktadır. Böylece, monomerlerin kollajen ağına infiltrasyonu güçleşmektedir. Monomerlerin polimere dönüşümü ve difüzyon kapasitesi, intertübüler dentindeki su miktarından etkilenmektedir. Yüzeydeki nemin uzaklaştırılması durumunda, pulpadan tübüllere sıvı akışı artacağından pulpaya komşu bölgelerin dehidrate olması zorlaşacaktır. Bununla birlikte, kavite preparasyonu esnasında meydana gelen smear tabakası nedeniyle de dentin geçirgenliği azalmaktadır. Monomerlerin penetrasyon kabiliyeti; difüzyon katsayısına, çözücüdeki konsantrasyonuna, çözünebilirliğine ve substrata karşı afinitesine bağlıdır (15).

3.3. Pulpanın Yapısı

Diş tomurcuğunun dental papillasından gelişen pulpa, dentin gibi mezoderm kökenli özelleşmiş bir bağ dokusudur. Dişin canlılığı devam ettiği müddetçe pulpa-dentin kompleksinin yakın ilişkisi söz konusudur (8, 9). Etrafı mineralize dentin dokusuyla çevrili olan pulpanın %25'ini organik yapı oluştururken %75'i sudan meydana gelmektedir. Pulpa dokusu; bağ dokusu hücrelerini, hücreler arası maddeyi, arter ve venleri, fibriller, lenf kanalları ve sinirleri ihtiva etmektedir. Bunların yanı sıra, odontoblast, fibroblast, makrofaj ve kollajenler de içerir (13).

Sağlıklı bir pulpanın en dış kısmında preentine bitişik olarak gözlemlenen odontoblast tabakası; hücre gövdeleri, sinir lifleri, kapiller yapılar ve dentritik hücrelerden meydana gelmektedir (16). Pulpanın en özelleşmiş hücreleri olan odontoblastlar, dentin tübülleriyle temasa geçerek içerisine uzantılar bırakmaktadır (8, 10, 13). Bu hücreler; primer, sekonder ve tersiyer dentin yapımından da sorumludur. Kavite açılması esnasında, odontoblastlar arasındaki özelleşmiş hücreler arası birleşimin hasar görmesi durumunda, dentin geçirgenliğinde artış meydana gelmektedir (16).

Bununla birlikte, dişin travmaya uğraması durumunda pulpadaki makrofajların ve Langerhans hücrelerinin sayısında artış meydana gelmektedir. Fagositik aktivitesi yüksek ve oldukça hareketli olan makrofajlar, damar dışına çıktıklarında ölü ve yabancı hücreleri dokudan temizleyebilme özelliğine sahiptir. Daha çok pulpanın merkezinde yer alan ve immün sisteme yardımcı olan Langerhans hücreleri ise, hem pulpa tamirinde rol almakta hem de T-lenfositlerde artışa sebep olmaktadır (16).

Farklı antijenleri algılamaları nedeniyle özelleşmiş olan lenfositler, immün yanıtın oluşmasında görev almaktadır. Sağlıklı bireylerin pulpasında daha çok T-lenfositler mevcut olup B-lenfositler nadiren gözlenmektedir. Normal pulpada izlenmeyen mast hücreleri ise, genellikle kronik inflamasyonlu pulpa dokusunda yer almaktadır. Bu hücreler pulpaya kan dolaşımı yoluyla gelebilecekleri gibi, pulpada öncü hücre şeklinde de olabilmektedir. Ameboid hücreler ise, pulpada sadece patolojik durumlarda gözlemlenebilen geçici hücrelerdir (8, 16, 17).

Pulpanın ana maddesi, bağ dokusu ve ekstrasellüler matrikste dağılan hücre ve fibrillerden oluşur ve tüm metabolik hadiselerin ortaya çıktığı yerdir. Ayrıca bu yapı, enfeksiyonun yayılmasında ve hücreyel yanıtlar üzerinde de etkilidir. Pulpa dokusunda, retiküler ve kollajen olmak üzere iki tür lif mevcuttur. Retiküler lifler, odontoblast ve kan damarları çevresinde bulunmaktadır. Odontoblast tabakasının altında yoğun bir şekilde bulunanlar “Von Korff Lifleri” olarak adlandırılmakta ve dentin yapımında rol almaktadır. Kollajen lifler ise, pulpanın her yerinde bulunmakta ve kollajen zincirlerin bileşimlerine göre “TipI-IV” şeklinde isimlendirilmektedir. TipI kollajen odontoblastlarca oluşturulurken, TipI ve TipIII kollajen fibroblastlar tarafından yapılmaktadır (8, 16).

3.3.1. Pulpa dokusunun histopatolojisi

Pulpanın belli bir uyarana karşı verdiği cevap, hücre hasarından ölümüne kadar farklılık gösterebilmektedir. Diş çürüğü veya kavite ile restorasyon arasındaki boşluktan penetre olan mikroorganizmalar ve onların toksinleri ya da restoratif materyallerden salınan toksik bileşenler, pulpada hücreyel hasara neden olmaktadır. Bununla birlikte, restoratif materyallerden sızan monomerlerin miktarı, materyalin polimerizasyonu ve geçen zamanla azalma göstermektedir. Dentin yüzeyinin

asitlenmesi de, smear tabakasını ortadan kaldırarak dentin dokusunun bariyer özelliğini azaltmaktadır (18–21).

Pulpada oluşan hasarın şiddetine bağlı iltihabi reaksiyon veya tersiyer dentin oluşumu gözlenebilir. Şiddetli uyarıların varlığında, pulpa hücreleri canlılıklarını kaybederken, uygun koşullarda pulpal hücrelerden odontoblast benzeri hücreler farklılaşabilmektedir (19). Uyarıların düşük şiddette olması halinde, pulpa hücreleri canlılıklarını sürdürmekte ve dentin tübüllerinin tıkanması sonucu “reaksiyoner” dentin dokusu meydana gelmektedir (21).

Pulpa iltihabını, akut ve kronik inflamasyon olarak sınıflandırmak mümkündür. Akut ve kronik inflamasyon arasında belirgin bir sınır bulunmamaktadır. Vasküler bir yanıt olan akut inflamasyonda, plazma proteinlerinin kan dolaşımını terk etmesiyle karakterize eksüdasyon gözlenir. İnflamasyon alanında, nötrofiller ve makrofajlar izlenir. Bir hafta veya daha fazla süren kronik inflamasyondan; makrofajlar, fibroblastlar ve T-lenfositler sorumludur (13).

Pulpanın uyarılara verdiği cevap; hafif, orta ve ileri derecede olmak üzere üç kategoride incelenebilir:

3.3.1.1. Hafif derecede reaksiyon

Farklılaşmamış hücre sayısı ile karakterizedir. Bu reaksiyonda, hem hücreden fakir tabaka hem de komşu pulpa dokusunda fibroblast miktarı artmıştır. Kapiller damar sayısında bir artış mevcut olup, damar dışına çıkmış birkaç kırmızı kan hücresi ve inflamatuvar hücre izlenir (22).

3.3.1.2. Orta derecede reaksiyon

Bu reaksiyon; nötrofil ve mononükleer lökositlerin (MNL), pre dentin alanına geçmesiyle karakterizedir. İnflamasyon alanında, kan damarları ve kapiller artmıştır. Normal görünümünden farklı odontoblast hücreleri ve dentin tübüllerinde odontoblast çekirdekleri izlenebilmektedir (22).

3.3.1.3. İleri derecede reaksiyon

İleri derecedeki reaksiyonda; hücre infiltrasyonu ve apse oluşumu söz konusudur. Polimorfonükleer (PMNL) ve MNL gözlenir. Odontoblast tabakası, bir bütün olarak

izlenemez. Bu reaksiyonda tübüller içerisinde odontoblast nükleusları, hücrelerin yoğunlaştığı bölgede çok sayıda vasküler yapı gözlemlenir (22).

3.4. Dental Adezivlerin Kimyasal Bileşenleri

Adeziv sistemlerin yapısında; akrilik rezin monomerler, başlatıcılar, inhibitörler, çözücüler ve bazı doldurucu içerikler mevcuttur. Her bir bileşenin özel bir fonksiyona sahip olması nedeniyle bunların bilinmesi, adezivlerin mevcut biyolojik risk potansiyellerini tespit etmek açısından oldukça önem arz etmektedir. Dental adezivler, kompozit materyallerle güçlü kovalent bağ oluşturabilen rezin monomerler içerir. Fiziko-mekanik özellikler açısından oldukça önemli bir yere sahip olan bu monomerlerden en yaygın olanlar, metakrilat ve akrilatlardır. Akrilatların metakrilatlardan temel farkı, biyouyumluluk sorunu oluşturması ve raf ömrünün kısa olmasıdır (25).

Bu monomerlerden Metakrilik asit (MA); güçlü irritasyon ve korozyon etkisi nedeniyle, metil metakrilat (MMA) ise; alerjik reaksiyon potansiyeli nedeniyle adeziv sistemlere nadiren eklenmektedir. Bisfenol-A glisidil metakrilat (Bis-GMA), Uretan dimetakrilat (UDMA) ve Trietilen glükol dimetakrilat (TEGDMA) gibi dimetakrilatlar adezivlerde çok sık kullanılan çapraz bağlayıcı monomerlerdir. Bu monomerler sıkı çapraz bağlı polimerler oluşturarak adeziv sistemlere mekaniksel güç katarlar. 2-Hidroksietil metakrilat (HEMA) monomeri, biyouyumluluğu nispeten daha yüksek bir monomerdir. Di-HEMA-fosfat ve HEMA-fosfat monomerleri, düşük pH sergileyerek diş dokusunda derin demineralizasyon oluştururlar (26–28).

Yapılan çalışmalar, kompozit rezinlerin yetersiz polimerizasyonu sonucunda; matriks yapısından Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, HEMA ve MMA salındığını göstermiştir. Polimerize olmayan artık monomerlerin tükürükte çözünebileceği ve rezin bozulmasıyla monomerlerin ağız içine daha fazla salınmasına neden olabileceği belirtilmiştir (29, 30).

Monomerlerin polimere dönüşüm oranı, fiziko-mekanik kuvvetlerin belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Dönüşüm oranının düşük olması; yüksek geçirgenliğe, daha fazla su emilimine, nanosızıntının artmasına, diş-kompozit bağlantısında bozulmaya ve polimerize olmayan artık monomerlerin daha fazla salınmasına ve dolayısıyla biyouyumluluğun azalmasına yol açmaktadır (25, 31, 32).

Adeziv rezindeki monomerlerin polimerizasyonu için başlatıcılara ihtiyaç vardır. Polimerizasyon reaksiyonunu gerçekleştirecek radikaller; bir dizi fotokimyasal, termal ve redoks yöntemiyle üretilmektedir. Foto-aktif başlatıcılar elektromanyetik enerjiyi (ışıkla polimerizasyon) absorbe ederken, redoks başlatıcılar başka bir bileşene (kimyasal polimerizasyon) ihtiyaç duymaktadır. Işıkla başlatılan polimerizasyonun avantajı, reaksiyonun kontrol kolaylığıdır. Işığın adezive ulaşmasının güç olduğu durumlarda, self-polimerizasyon sistemi daha iyi bir tercihtir. Hem foto-başlatıcı, hem de kimyasal-başlatıcıların bir arada olduğu adeziv sistemler, “dual-cure” olarak adlandırılmaktadır. Dual-cure rezinlerde her iki mekanizmanın birlikte kullanılması sonucu; başlangıç polimerizasyonunun ardından özellikle ışık kaynağından uzak ve gizli kalan bölgelerde daha yüksek bir dönüşüm derecesi sağlanabilmektedir (25, 33).

Başlatıcıların eklenmesi sonucu, sitotoksik potansiyele sahip serbest radikallerin ortaya çıkmasıyla adeziv materyallerin biyoyumluluğu azalmaktadır. Ko-başlatıcı olarak kullanılan aminlerin, hem toksik hem de mutajenik oldukları ve bu nedenle biyoyumluluklarının sınırlı olduğu gözlenmiştir. Hem adeziv sistemlerde hem de kompozit rezinlerde en sık kullanılan foto-başlatıcı olan kamforokinonun çok az miktarı (%0.03-0.1) bile, adezivin rengini önemli derecede etkilemektedir (27, 34).

Adezivlere eklenen inhibitörler, başlatıcılardan kaynaklanan ve zamanından önce tepkimeye giren serbest radikalleri temizleyebilmektedir. Bu inhibitörler, aslında dental rezinlere eklenen anti-oksidanlardır. Adezivlerde en sık kullanılan inhibitörler; butilhidroksitolüen ve monometileter hidrokinondur. Bu inhibitörlerin, rezinlerden ayrıştırıldığı tespit edilmesi nedeniyle bu bileşikler biyoyumluluk açısından dikkatle değerlendirilmelidir (25).

Adeziv sistemlerde en sık kullanılan çözücüler; su, etanol ve asetonur. Bu organik çözücülerin adeziv sistemlerde daha çok kullanılma nedeni; ucuz olmaları, ulaşılabilirlikleri ve biyoyumluluklarıdır (35).

Kompozit dolguları diş dokusuna direkt bağlayan adeziv sistemler, doldurucu partiküller ihtiva etmektedir. Doldurucular, adezivlere birkaç sebepten dolayı eklenmektedir. Yapılan araştırmalar; doldurucu eklenen adeziv tabakanın kuvvetlendiğini, viskozitesinin değiştiğini ve adeziv tabakanın kalınlığının arttığını bildirmiştir (36).

Son yıllarda, çürüğün tamamen kaldırılmasının mümkün olmadığı durumlarda veya restorasyon altında sekonder çürük oluşumunu engellemek amacıyla, adeziv sistemlere antibakteriyel madde ilave edilmesi gündeme gelmiştir. En önemli antibakteriyeller; Metakriloyloxidodesil piridinyum bromür (MDPB) monomeri, paraben ve floriddir. Hibrit tabakadaki kollajen fibrillerin stabilizasyonunu sağlamak, adezivin dayanıklılığını arttırmak ve post-operatif ağrıyı engellemek amacıyla, dental adezivlere glutraldehit de ilave edilmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, adezivlere eklenen antibakteriyel bileşiklerin olumlu klinik etkinliği tam olarak belirlenememiştir. Bu monomerlerin biyouyumluluk açısından problem oluşturduğu konusunda şüpheler mevcuttur (37, 38).

3.5. Adeziv sistemlerin sınıflandırılması

Adeziv sistemlerin geliştirilmesi sürecinde, genellikle iki tür sınıflandırma kullanılmıştır. Bunlar; kronolojik sınıflandırma ve adeziv sistemlerin kimyasal içeriklerine göre yapılan yapısal sınıflandırmadır. Bununla birlikte, smear tabakasına etkileri esas alınarak adeziv sistemler şu şekilde de sınıflandırılmıştır (11):

- Smear tabakasının üzerine uygulanan sistemler,
- Smear tabakasını modifiye eden sistemler,
- Smear tabakasını ortadan kaldıran sistemler ve
- Smear tabakasını çözen sistemler.

Günümüzde, adezivlerin klinik uygulama prosedürleri ve dentinle olan etkileşimleri esas alınarak yeniden sınıflandırılması gündeme gelmiştir (24, 39). Bu sınıflamaya göre adeziv sistemler:

- Etch&Rinse (Asidi Yıkayan) Adezivler
- Self-etch (Kendinden Asitli) Adezivler ve
- Cam İyonomer İçerikli Adezivler Sistemler şeklinde gruplandırılmaktadır (24, 40).



Şekil 1. Adezivlerin sınıflandırılması.

3.5.1. Etch&Rinse (Total-Etch) sistemler

Buonocore'nin minenin fosforik asitle pürüzlendirme tekniğinden yola çıkılarak, dental adezivlerde asit-etch uygulanması gündeme gelmiştir. Bu sistemlerde, ayrı bir basamak şeklinde asit uygulanmasıyla smear tabakasını kaldırmak amaçlanmıştır. Temel bağlanma mekanizması, dişin yüzeyel dokularında demineralize yüzeyler meydana getirmek, mikromekanik adezyon ve difüzyona özgü bir bağlanma sağlamaktır (11, 41).

Asitle pürüzlendirme işleminde; uygulanan asidin formu, konsantrasyonu, uygulama zamanı ve metodu, diş dokularının mineral yapısı ve geçirgenliği etkili olmaktadır. Genellikle; %32-40'lık fosforik asit, %20'lik poliakrilik asit, %10'luk sitrik veya piruvik asit, %1,5-3,5'luk oksalik asit, %2,5-10'luk maleik asit, %2,5'luk nitrik asit, benzoik veya sialik asit kullanılır. Mine dokusunun pürüzlendirilmesinde en iyi sonuçlar, %37'lik fosforik asit uygulamasıyla ortaya çıkmıştır (28, 42-44).

Mine ve dentin dokuları; konsantrasyonu %34-37'lik fosforik asidin (pH değeri 0.1-0.4) jel, semijel veya solüsyon formlarıyla farklı sürelerde pürüzlendirilmektedir. Bu sistemlerde, asitle pürüzlendirme sonucunda minede yaklaşık 5-50µm poröz bir tabakanın elde edilmesi ve yeterli monomer infiltrasyonunu sağlamak için minenin yüzey alan ve enerjisini arttırmak hedeflenmiştir (45).

Mikromekanik bağlanma, vizkozitesi düşük rezinin mikroboşluklara penetrasyonu ve polimerize olmasıyla gerçekleşmektedir. Mine yüzeyinde oluşan pürüzlenmenin miktarı; minenin kimyasal yapısına, içerdiği florür miktarına, kullanılan asidin çeşidi, konsantrasyonuna ve uygulama süresine bağlıdır (46). Asitleme sonrasında, mine prizmaları arasındaki boşluklara rezin infiltrasyonu ile makrotağlar meydana gelirken; mine prizmalarının iç kısmındaki boşluklara rezin infiltrasyonu ile mikrotağlar oluşur (11, 47, 48).

Kavite açılması esnasında dentin yüzeyinde; denature kollajenler, debrisler, mikroorganizmalar ve hidroksiapatitten teşekkül eden yaklaşık 0,5-2µm kalınlığında bir smear tabakası oluşur. Bunun yanı sıra, dentin tübülleri içinde yaklaşık 1-3µm kalınlığında olan smear tıkaçları meydana gelmektedir. Bu tabaka ve tıkaçlar, dentin sıvısının hareketini ve adeziv dentin tübüllerine difüzyonunu sınırlayan doğal bir bariyer görevi görmektedir. Bu nedenle, etch&rinse adeziv sistemlerde asitleme işlemi sonucunda, smear tabakası ve tıkaçlar tamamen uzaklaştırılabilmektedir. Bunun neticesinde, peritübüler ve intertübüler dentin demineralize olurken yaklaşık 3-10µm derinliğinde kollajen ağı açığa çıkmaktadır. Dentine 15sn süreyle fosforik asit uygulandığında, kollajen yapısına zarar verilmeden yüzeyel kollajen ağının açığa çıktığı gözlenmiştir. Etch&rinse sistemlerde, kollajen ağının çökmemesi için dentinin bir miktar neme ihtiyacı vardır. Bununla birlikte, gereğinden fazla nem rezinin bağlanma dayanıklılığını olumsuz yönde etkilemektedir (15, 42).

Dentinin asitlenmesiyle; hidroksiapatitler ortamdan uzaklaştırılıp kollajen ağı açığa çıkarılır. Açığa çıkan kollajen ağına, rezin infiltrasyonu gerçekleşmektedir. Ancak, hidroksiapatitin uzaklaştığı kollajene monomerlerin fonksiyonel gruplarının afinitesi oldukça zayıftır. Bu nedenle, kimyasal bir bağlantıdan söz edilemez. Bonding ajanın dentin tübülleri içerisine sızarak polimerize olması, bağlantı kuvvetini arttırmaktadır. Polimerize edilen bonding ajan, aynı zamanda dentin tübüllerinin ağzını tıkayarak olası bir pulpa hasarını da engelleyebilir (15, 49).

3.5.1.1. Üç aşamalı etch&rinse adeziv sistemler

Üç aşamalı etch&rinse sistemlerde; ilk aşamayı asit, ikinci aşamayı primer ve üçüncü aşamayı da bağlayıcı ajan uygulanması takip etmektedir (46). İkinci aşamayı oluşturan primerler; etanol, su veya aseton gibi farklı çözücüler içerisinde bir ya da

daha fazla bifonksiyonel rezin monomer barındırmaktadır. Primerler, diş yüzeyine adezyonu arttırmakta ve kollajen ağındaki su ile yer değiştirerek monomer infiltrasyonunu kolaylaştırmaktadır (50). Ayrıca primer içeriğindeki hidrofilik HEMA monomeri, moleküler ağırlığının düşük olması nedeniyle kollajen ağının ıslanabilirliğini ve yeniden genleşmesini sağlamaktadır. Böylece, adeziv rezinin adezyon gücü, hibrit tabakanın bağlanma dayanıklılığı ve kalitesi artmaktadır (11, 41).

HEMA monomeri, hem hidrofilik hem de hidrofobik fonksiyonel grup içermektedir. Hidrofilik grubun dentin yüzeyine, hidrofobik grubun ise kompozit rezine tutunma eğiliminde olduğu rapor edilmiştir (24). Primerlere ayrıca bisfenil dimetakrilat (BPDM), 4-metakriloksietil trimelliat anhidrid (4-META), piromellitik asit dietil metakrilat (PMMD), N-toliglisingsidil metakrilat (NTG-GMA) ve dipenta eritrol pentaakrilat monofosfat (PENTA) gibi monomerler de ilave edilmektedir (11, 51).

Primer uygulamasından sonra diş dokularına, bonding olarak adlandırılan adeziv rezinler uygulanmaktadır. Bonding ajanlar; Bis-GMA, UDMA ve TEGDMA gibi hidrofobik monomerlerden oluşmaktadır (52). İnfiltrasyonu arttırmak amacıyla, adeziv rezinlere HEMA gibi hidrofilik monomerler ilave edilmektedir (53). Bağlayıcı ajanın intertübüler dentine geçişi ve polimerizasyonu, tübüler rezin tag oluşmaktadır. Böylece, primer uygulamasıyla ortaya çıkan hibridizasyon sabitlenmiş olur (47).

3.5.1.2. İki aşamalı etch&rinse adeziv sistemler

İki aşamalı etch&rinse sistemlerin ilk basamağını asit uygulanması oluşturur. İkinci basamak; aseton, etanol veya su gibi çözücülerden birini içeren hidrofilik karakterli primer ile hidrofobik özellikli olan bonding ajanını içeren şişeden oluşmaktadır (13, 54). Bağlanma mekanizması üç aşamalı etch&rinse sistemlerle aynıdır. İşlem sayısı düşürölüp teknik hassasiyetin azaltması amaçlanmasına rağmen, adeziv ajanın birden fazla sürölmesinin tavsiye edilmesi uygulama zamanının artmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, asitlenmiş dentine primer ile bondun aynı anda uygulanmasının hem dentine yayılmasını hem de hibrid tabakanın oluşumunu azaltabileceği bildirilmiştir (55).

Asit uygulama ve yıkama işlemlerinden sonra bonding ajanının nemli bir dentin üzerine uygulanması gerektiği bildirilmiştir. Aşırı kurutma; kollajen ağının çökmesine neden olmakta ve adeziv rezinin kollajen ağına penetrasyonunu azaltmaktadır. Böylece, uygun bir hibrit tabaka oluşmamakta ve bağlanma zayıflamaktadır. Klinik ortamda ideal bir nem düzeyinin elde edilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Dentine infiltre olan monomerlerin arasına giren fazla suyun, nanosızıntıya neden olduğu öne sürülmüştür. Nanosızıntı sonucunda, zamanla bağlanma bölgesinde bozulmalar meydana gelebilmektedir. Etch&rinse adeziv sistemlerin sahip olduğu dezavantajların üstesinden gelebilmek ve uygulama basamaklarını kolaylaştırmak amacıyla self-etch sistemler geliştirilmiştir (1, 44, 56).

3.5.2. Self-etch adeziv sistemler

Etch&rinse adezivlere alternatif olarak gündeme gelen bu sistemler, yıkama ve kurulum işlemi gerektirmez. Bu sistemlerde; etch&rinse sistemlerinde karşılaşılan aşırı pürüzlendirme, kollajen ağının çökme riski, monomer infiltrasyonunun kısıtlanması, düşük bağlanma ve buna bağlı post-operatif hassasiyet gibi sorunlara daha az rastlanmaktadır. Bu sistemlerin yapısında; Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, HEMA, 10-Metakrilooksidesil dihidrojen fosfat (MDP), 4-META ve PENTA gibi monomerler, fosfat esterleri veya karboksilik asit gibi asidik monomerlerin sudaki çözeltileri, maleik asit ve itakonik asit gibi organik ve inorganik asitler, doldurucular ve taşıyıcılar (aseton, etanol ve su) mevcuttur (28, 42–44).

Diş yüzeyini kendiliğinden pürüzlendirme özelliğine sahip olan self-etch sistemlerin içerisinde polimerize olabilen asidik monomerler mevcuttur. Bu sistemlerde, pürüzlendirme ve primer uygulama işlemleri aynı anda gerçekleşmektedir. Self-etch adeziv sistemler; smear tabakasının kalınlığı, primerin pH'sı, vizkozitesi ve nemlendirme kapasitesi gibi faktörlere bağlı olarak infiltrasyon ve demineralizasyon derinliğini etkilemektedir. Self-etch adezivlerde, smear tabakası modifiye edilmekte, rezin monomerlerin infiltrasyonu ve polimerizasyonu sayesinde interdifüzyon yüzeyi oluşmaktadır (28, 42–44).

Self-etch adezivler, aşamalarına göre iki veya tek basamaklı olabildikleri gibi, asiditelerine göre zayıf, orta ve güçlü olarak da sınıflandırılırlar:

3.5.2.1. İki basamaklı self-etch sistemler

İki farklı şişeden oluşan bu sistemlerde; ilk aşamada asit ve primer işlevi gören hidrofilik primerle kombine edilmiş asidik monomer solüsyonu kullanılır. İkinci aşamada ise hidrofobik adeziv rezin içeren solüsyon uygulanmakta ve polimerize edilmektedir (57–59). Bununla birlikte, asidik primer ve adezivin eşit miktarlarda karıştırılarak tek aşamada dişe uygulandığı tipleri de mevcuttur. Dentine bağlanma kuvvetleri 25MPa olan bu sistemlerin etkisi etch&rinse tekniğine kıyasla daha azdır (28, 60)

Bu sistemlere 4-META, 2-Metakrilooksietil fenil hidrojen fosfat (PHENYL-P) ve MDP benzeri asidik monomerler veya gluteraldehit ilave edilmektedir. MDPB içeren self-etch bondingler, S. mutans başta olmak üzere birçok mikroroganizma üzerine kuvvetli bakterisit etki göstermektedir. Bu monomer, polimerizasyon sonrasında primerde sabit kalarak antibakteriyel etkinliğini uzun bir süre devam ettirebilmektedir (57–59, 61).

3.5.2.2. Tek basamaklı self-etch adeziv sistemler

Bu sistemlerde, asit, primer ve bonding ajan tek bir solüsyonda birleştirilmekte veya iki ayrı solüsyon uygulama sırasında karıştırılmaktadır. Tek basamaklı self-etchler; yapılarındaki hidrofilik asidik rezin monomer sayesinde, nemli dentin yüzeyi oluşturmada oldukça etkindir. Bununla birlikte bu özellik, polimerizasyon sonrası uzun dönemde hidrolitik bozunmaya yol açmaktadır (62).

Bu sistemlerin avantajı; klinik uygulama basamağı ve süresinin azaltılması, hidrofobik ve hidrofilik monomerlerin aynı şişede toplanmasıdır. Bununla birlikte, adezivin ışıqla sertleşmesi esnasında ortaya çıkan sıcaklık, suyun rezin boyunca kanallar şeklinde dağılmasına ve bağlanma kuvvetlerinin düşük olmasına neden olmaktadır (11, 63, 64).

Self-etch adezivler, asitleme özelliklerine ve pH'larına göre; kuvvetli ($\text{pH} < 1$), orta ($1 \leq \text{pH} \leq 2$) ve zayıf ($\text{pH} > 2$) olmak üzere üç grupta incelenebilirler:

- Kuvvetli asiditeye sahip self-etch adezivlerde; düşük pH nedeniyle dentine infiltrasyon derin olup, kollajen fibrilleri açığa çıkarmaktadır. Hidroksiapatitlerin dentin yüzeyinden tamamen uzaklaştırması nedeniyle, hibrit tabakası kalın olup rezin

taglar oluşmaktadır (65). Mineye bağlanma makul düzeydedir. Bununla birlikte, demineralizasyon oluşturmak için yüksek miktarda su ihtiva etmektedirler. Bu nedenle, bağlanma olumsuz etkilenmekte ve sızıntı riski artmaktadır (66, 67).

- Orta derecede asidik self-etch sistemlerde; hibrit tabakanın st bölümünde tamamen, tabanda ise kısmen demineralizasyon gerçekleşmektedir. Orta asidik self-etch adeziv sistemlerde, hibrit tabakanın en derin bölgesi bile hidroksiapatit kristalleri içerdiği için, hibrit tabakanın altındaki etkilenmemiş dentine kademeli bir geçiş gözlenmektedir (11, 15, 42, 68). Mineye, dentin dokusu kadar iyi bağlanmaktadırlar. Bu adeziv sistemlerin içerdiği fosforik ya da karboksilik asit monomerleriyle, hidroksiapatit kristallerindeki kalsiyum iyonu arasında cam iyonomer simanlara benzer bir kimyasal reaksiyon oluşmaktadır. Bu durumda, kollajenler hidrolize karşı korunmakta ve adezyonun erken bozulması önlenmektedir (69, 70).

- Zayıf asiditeye sahip self-etch adeziv sistemlerde; kollajen fibrilleri arasında hidroksiapatit kalmasına izin verimekte ve bağlanmanın erken dönemde bozulması engellenmektedir. Bununla birlikte, monomer infiltrasyon derinliğinin 1µm'den daha az olması zamanla nanosızıntıya neden olabilmektedir. Bu sistemler, smear tabakasını ortadan kaldırmaz ve submikron boyutta yüzeyel bir hibrit tabaka oluştururlar (24, 26). Bu sayede, rezin monomerlerin dentin kanallarından gelen sıvıyla znmesi engellenmiş olur. Bu sistemlerde, minede yeterince pürüzlendirme olmaması nedeniyle bizotaj yapılması tavsiye edilmektedir (70).

Tek aşamalı self-etch adeziv sistemlerin dezavantajlarını ortadan kaldırmak üzere geliştirilen universal adeziv sistemlerde $pH \geq 2$ 'dir (67, 71). Bu sistemlere, hidroksiapatit yapısındaki kalsiyuma bağlanan fosfat ya da karboksilat monomeri, MDP, poliakrilik asit ve silan gibi monomerler eklenmiştir. Self-etch ya da etch&rinse adezivlerle birlikte kullanılabilirler. Universal self-etch adeziv sistemlerin, minenin selektif asitlenmesiyle daha iyi bağlanma gösterdiği (≈ 40 MPa) görülmüştür. İçeriğindeki MDP monomeri sayesinde, mine ve dentindeki mikromekanik bağlanmaya kimyasal bağlanma eşlik etmektedir (51, 71, 72). Bununla birlikte, universal adeziv sistemlerin de su içermesi hidrolitik yıkıma neden olmaktadır. Bu nedenle polimerize edilen bu adeziv sistemlerden sonra restoratif materyal olarak hidrofobik bir rezinin uygulanması tavsiye edilmektedir (63).

3.5.3. Cam iyonomer adeziv sistemler

Diş yapılarına kendiliğinden bağlanabilen cam iyonomerlerin içeriğinde; polialkenoik kopolimer, doldurucu cam partiküller ve su mevcuttur. Polialkenoik asit içeriğindeki karboksil gruplarıyla hidroksiapatit içeriğindeki kalsiyum arasında kimyasal bir bağ oluşmaktadır. Bu bağlanma, hidrolitik degradasyona karşı bir direnç oluşturur. Polialkenoik asitin diş yüzeylerine uygulanmasıyla cam iyonomerlerin diş yüzeyine bağlanması artmaktadır (24, 51). Asitleme işlemiyle 0,5µm derinliğinde kollajenler açığa çıkmakta ve cam iyonomer bileşenlerinin oluşan boşluklara difüzyonu sonucu mikromekanik bir bağlanma sağlanmaktadır. Bu durumda, kimyasal ve mikromekanik bir bağlanma meydana gelmektedir. Adeziv sistemlerde klinik başarıyı arttıran bağlanma dayanımının dışında, biyouyumluluk potansiyeli de oldukça önemli bir yere sahiptir (2, 54).

3.6. Biyouyumluluk

Biyoyumluluk; canlı dokuya uygulanan bir materyalin, etrafındaki dokularda herhangi bir değişikliğe neden olmadan kalabilmesidir. Materyalin vücuda yerleştirildiğinde, vücutta biyolojik yönden kabul edilebilir yanıt vermesi, lokal ya da sistemik toksisite, alerji ya da immunojenik, trombojenik, mutajenik ve karsinojenik doku reaksiyonu oluşturmaması şeklinde de açıklanabilir (73–75). Biyoyumluluk, zamana ve koşullara göre değişiklik gösterebilen dinamik bir yapıdır. Yani başlangıçta biyoyumluluk gösteren bir materyal, zamanla koşulların değişmesiyle biyoyumluluğunu yitirebilir. Dokuya yerleştirilen materyalle vücut sistemi arasında oluşan etkileşim neticesinde, bazı biyolojik yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Hem materyalin konağı etkilemesi hem de konağın materyali etkilemesi söz konusudur (30, 73, 76, 77).

Canlı dokulara yerleştirilen bir materyal için oluşacak ideal yanıt; genellikle materyal etrafında fibröz bir yapı oluşarak materyalin fizyolojik çevresinden izole edilmesidir. Fibröz kapsül kalınlığı, materyalin biyoyumluluğunun tespitinde kullanılabilir. Kapsül kalınlığının artması, devam eden uyaranlara karşı vücudun fibröz dokuyu üretmeyi sürdürdüğünü gösterir. Soy metaller ve seramiklerde, bu durum bir istisnadır. Bu materyaller kemiğin üzerinde herhangi bir kapsül olmadan da şekillenebilmektedir (78).

3.7. Diş hekimliğinde Biyoyumluluk

Dental materyallere biyolojik yanıt belirlenirken birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Materyalin yerleştirildiği bölge (yumuşak ya da sert doku içine konulması, kemik veya doku sınırlarıyla temas), ağız epiteliyle direkt ya da sınırlı teması (kan ve tükürükle direkt veya mine ve dentin benzeri bir bariyer yoluyla temas) materyale karşı oluşan biyolojik yanıtı etkilemektedir (27, 78).

Dental materyallere karşı gelişen reaksiyonun derecesi; hastaya, materyalin fonksiyonuna, yerleştirildiği şartlara ve gücüne bağlıdır. Vücut zaman içerisinde hastalık ya da yaşlanmayla değişim sergilerken, materyalin karakteristiği yorgunluk, korozyon, oklüzal değişiklikler ya da beslenme nedeniyle değişebilmektedir. Bu faktörlerden herhangi birinin değişmesi, başlangıçtaki biyolojik yanıtı değiştirebilmektedir. Dental materyalin vücutta kalma zamanı da, biyolojik yanıt üzerinde oldukça etkilidir. Ağız içerisinde daha az süre kalan materyallerin oluşturduğu etki, uzun süre kalanlardan farklıdır (6, 27).

Ağız içerisinde fiziksel, kimyasal ve termal kuvvetlere maruz kalan zayıf materyaller, zamanla aşınabilmektedir. Daha güçlü materyaller ise, karşıt dişlerde aşınmaya neden olmaktadır. Restoratif materyaller doku içine yerleştirilenlerden farklı olarak; tükürük, sıcaklık, pH değişimleri, mikroorganizmalar ve farklı kimyasal yapıdaki besinlerle ya da çevresel unsurlarla sürekli etkileşim halindedir. Aşırı sıcaklık değişimleri; ısıl genişleme, mekanik özelliklerde değişim, bağlanmada başarısızlık ve biyoyumluluk problemlerine neden olabilmektedir. Restoratif materyaller, kusma ve reflü benzeri durumlar neticesinde gastrik içeriğe maruz kalabilmektedir (27, 78).

Diş çürüğünün uzaklaştırılmasıyla açılan kavite, dental materyallerin kimyasal ya da fiziksel ürünlerinin pulpaya penetre olmasına zemin hazırlamaktadır. Böylece; kan, vasküler yapılar, nöronlar ve oral bölgedeki diğer dokular üzerinde toksik etki sergileyebilmektedir (27, 78).

Dental materyalin biyoyumluluğu, çevresiyle olan etkileşimine de bağlıdır. Biyomateryalin, yerleşim ve fonksiyonu belirlenmeden biyoyumluluğundan söz edilemez. Kullanılan materyalin biyolojik yanıtını belirleyen faktörlerden birisi de hastanın sağlığıdır. Örneğin; hastanın diyabetik olması veya sigara içme alışkanlığının bulunması, restoratif materyalin dişeti cevabını etkileyebilmektedir. Dental materyallerin yüzey özellikleri de, mikroorganizma toksinlerinin diş plağına

retansiyonunu arttırmakta ve birtakım periodontal hastalıklara neden olabilmektedir (6,29,30).

Restoratif materyallerden salınan bileşenler, materyalin uygulandığı alana komşu bölgelerde lokal veya sistemik toksisite oluşturabilmektedir. Salınan bileşenlerin yüksek konsantrasyonları; bazı proteinlerin sentezlenmesine, inflamasyona veya hücre hasarına neden olabilmektedir (30, 73, 76).

3.7.1. Dental materyallerin biyoyumluluğunun değerlendirilmesi

Dental materyallerin klinik kullanım öncesi, biyolojik riskler açısından değerlendirilmesi gerekir. Biyoyumluluk değerlendirmelerinde temel prensip; materyal ile biyolojik sistem arasındaki aktif ara yüzeyin tanımlanmasına dayanır. Materyal ve doku ara yüzünde kurulan denge, zaman içerisinde bazı değişikliklere maruz kalabilir (76, 77, 79, 80).

Dental materyallerin biyoyumluluğunu belirlemek için yapılan testler; hasta, hekim ve diğer yardımcı sağlık ekibinin güvenliğini sağlamaya yöneliktir. Dental materyallerin yan etki oluşturma potansiyeli oldukça düşük olmasına rağmen, hasta açısından ortaya çıkardığı asıl sorun, aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Bu nedenle, materyalin kullanımı öncesinde hastanın alerji öyküsü araştırılmalı, mevcut bulgu ve riskler değerlendirilmelidir. Bazı çalışmalarda, nikel veya metakrilatlara karşı oluşan alerji üzerine odaklanılmıştır. Hastaların rezin içerikli materyallere ve latekse karşı aşırı duyarlılığı ender görülmekle birlikte, çok ciddi reaksiyonlar rapor edilmiştir. Yakın zamanda, dental materyallerin özellikle çocuklarda oluşturduğu duyarlılıkta artışa dikkat çekilmiştir. Yapılan bir çalışmada, çocukların %49'unda bazı dental biyomateryallere duyarlılık belirlenmiştir (81, 82).

Dental materyallerin uygulanması sürecinde, diş hekimi ve klinik yardımcılarının zarar görme olasılığı daha yüksektir. Hiç bir dental materyal, biyolojik olarak %100 güvenilir kabul edilemez. Dental materyallerden korozyon yoluyla sızan bileşenlerin, hasar oluşturma potansiyeli mevcuttur. Dental biyomateryallerin birçoğuna karşı çok ciddi reaksiyonlar ortaya çıkabilmekte ve bazen yaşamı tehdit edici bile olmaktadır. Yapılan çalışmalarda; HEMA, TEGDMA ve kamforokinon benzeri bir kısım bileşenlerin immün hücreleri direkt etkileyebildiğine dair bulgular gözlenmiştir (81, 83).

Biyomateryallerin kullanımıyla ortaya çıkan risk faktörlerinden, hukuki açıdan diş hekimi mesuldür. Lateks eldiven kullanımından, civa ve diğer dental atıkların yok edilmesine kadar birçok alanda hukuki düzenlemeler yapılmıştır. Dental materyallerin hastaya verebileceği zararlara yönelik hukuki işlemler çok fazla olmamakla birlikte, böyle sorunların oluşması diş hekimini duygusal ve finansal açıdan etkileyebilir (84).

Modern diş hekimliğinde geçerliliğini koruyan etik ilkelere en önemlisi, zarar vermeme prensibidir. Etik kavramı, aynı toplumun farklı kültür grupları arasında dahi farklı yorumlanabilir. Günümüzde insan üzerinde yapılacak bilimsel araştırmalarda, dental materyallerin (ISO 7405 gibi) ve ilişkili cihazların (ISO 10993 gibi) biyouyumluluklarının değerlendirilmesinde kullanılan test yöntemleri için ulusal ve uluslararası bazı standartlar belirlenmiştir. Bazı uluslararası kuruluşlar, yeni bir materyalin klinik ve biyolojik performanslarını tespit etmek amacıyla; birincil ve ikincil testler ve klinik uygulama aşamalarını içeren bir yönergeyi onaylamıştır. Bu yönergenin esas amacı; test sürecinde aşırı risk potansiyeli olan biyomateryallerin belirlenerek elimine edilmesidir. Dental biyomateryallerin biyouyumluluklarını belirleyen klinik testler, oldukça fazla çaba ve para harcamayı gerektiren yöntemlerdir. Etik ve finansal açıdan uygulanabilir olan bu yönerge sayesinde daha etkili ve verimli değerlendirme yapmak mümkün olmaktadır (30, 73, 76, 85–88).

3.7.2. Biyouyumluluk test yöntemleri

Biyoyumluluk testlerinin esas amacı; oluşan reaksiyonu tespit etmek ve geri dönüşümlü olup olmadığını ortaya çıkarmaktır. Dental biyomateryallerin biyouyumluluklarının araştırılmasında kullanılan testler üç grupta sınıflandırılmaktadır. Uygulanan bu test yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları Tablo 1.de gösterilmiştir (73).

- İn-vitro (birincil) testler,
- İn-vivo hayvan deneyleri (ikincil testler),
- Kullanım testleri (76).

Tablo 1. Biyoyumluluk test yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları

Test	Avantaj	Dezavantaj
Birincil testler (İn-vitro testler)	<ul style="list-style-type: none">-Hızlı uygulanması,-Standardize edilebilir olması-Değerlendirme skalasının geniş olması,-Deneysel kontrol kolaylığı-Etkileşim mekanizmalarının mükemmelliği,-Ucuz olması.	<ul style="list-style-type: none">-İkincil testlerle tartışmalı ilişkisi.
İkincil testler	<ul style="list-style-type: none">-Birincil testlere oranla daha geniş kapsamlı ve gerçekçiliği,-Kompleks sistemik etkileşimlerin tespit edilebilmesi.	<ul style="list-style-type: none">-Hayvan deneylerinde karşılaşılan etik ve yasal sorunlar,-Zaman alıcı olması,-Sonuçları değerlendirmenin zorluğu,-Pahalılığı.
Klinik testler	<ul style="list-style-type: none">Test biyomateryalinin dokularla ilişkisinin saptanabilmesi.	<ul style="list-style-type: none">- Çok fazla zaman alıcı olması,-Pahalı olması,-Sonuçları değerlendirme zorluğu,-Etik yönünden tartışmalı olması,-Kontrolünün zor olması.

3.7.2.1. Birincil testler (İn-vitro testler)

Dental materyallere reaksiyonun belirlenmesinde başvurulan esas yöntemlerdir. Bu testlerde; hücre veya doku içine ya da üstüne uygulanan biyomateryalin oluşturduğu biyolojik reaksiyonların test edilmesi hedeflenmektedir. Test materyali, genellikle bakteri ya da hücrelerle temas halindedir. Dental bir biyomateryalin belirli bir mikroorganizmada mutasyon oluşturma özelliğini tespit etmede Ames testi kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hücrelerin bir petri kabında üretilerek dental bir materyalden salınan likitlere maruz bırakılarak test edilmesi de mümkündür. İn-vitro testlerle; materyalin ara yüzünü kontrol etmek ve hücre cevabını hassas ve detaylı olarak ölçmek mümkündür. Bu testlerde; hücre bölünmesi, hücre fonksiyonu ve metabolizması ile inflamasyon aktivasyonu değerlendirilebilmektedir. Hücre kültür testleri ile in-vivo değerlendirmeler arasındaki farklılıklar, sitotoksosite testlerinde uluslararası standartlaşma ihtiyacını doğurmuştur (6, 76, 85, 89, 90).

Birincil testlerin esas özelliği; biyomateryalin ara yüzleri ve hücrelerin çevrelerini kontrol edebilmesi, hücre cevabını hassas ve detaylı olarak ölçebilmesidir. İn-vitro testler; sitotoksosite, sistemik toksisite, hemolizis, inhalasyon toksisitesi, teratojenite, karsinojenite testleri, Ames mutajenite testi, Styles hücre transformasyon testi gibi farklı yöntemleri içermektedir (76, 85, 89, 90).

3.7.2.1.1. Sitotoksosite testleri

Bu test yönteminde; canlı dokulardan elde edilen örneklerin in-vitro alanda yaşaması ve üremesi değerlendirilmektedir. Bunun için kullanılan hücre kültürleri; insan,

fare, maymun v.s. böbrek, akciğer, amniyon zarı ve benzeri yapılardan elde edilmektedir. Elde edilen hücreler 36°C’de sterilize tüpler içerisinde bazı tamponlar, aminoasitler, vitaminler, tuzlar, dana ya da at serumu içinde bekletildiklerinde, tüpün kenarına tutunarak yaşamlarını sürdürmektedir. Üreme sonucu oluşan yapı, hücre kültürü olarak tanımlanır. Standart sitotoksosite testlerinde en sık kullanılan hücre kültürleri; fare fibroblastları (L-929, Balb/3T3 ve WI38), primer insan hücreleri ve insan epitel hücreleridir (30, 73, 91).

İn-vitro sitotoksosite değerlendirmeleri için önerilen test yöntemleri;

1. Hücre kültürü testleri
 - a. Direkt hücre kültürü metodu
 - Direkt temas testi
 - Ekstrakt testi
 - b. Bariyer test metodu
2. Agar difüzyon testi
3. Filtre difüzyon testi
4. Dentin bariyer testidir (6).

3.7.2.1.1.1. Hücre kültürü testleri

Bu yöntemde, dental materyallerin içeriği tek tabaka kültür hücreleri üzerine yerleştirilerek sitotoksosite yönünden incelenmektedir. Daha sonra doz-cevap eğrisi aracılığıyla, hangi bileşenlerin sitotoksosite potansiyeline sahip olduğu belirlenmektedir. Bu yöntemle materyallerin fizikokimyasal ve mutajenik etkileri, patojen-hücre ilişkileri ve oluşan yapısal veya kromozomal bozukluklar incelenebilir. Hücre kültürü yöntemi; kısa süreli etkileşimlerin doğrudan gözlemlenmesi, uygulamaların tekrarlanabilmesi gibi avantajlara sahiptir. Ancak bu yöntemin hijyen koşullarından etkilenme, hücre üretme vasatları ve diğer malzemelerin pahalılığı gibi dezavantajları mevcuttur (6, 85, 91–93).

Direkt hücre kültürü metodunda; dental materyal ya da bileşenleri, hücre kültürünün üzerine direkt olarak ve kısa süre (>24 saat) uygulanmaktadır. Suda çözünebilir materyallerde çok iyi temas elde edilmektedir. Ekstrakt yoluyla temas testinde, sıvı bir çözücüde ayrılan materyal bileşenleri hücrelerle temas ettirilmektedir. Bariyer test yönteminde ise, dentin dokusunu taklit eden ve bazı içeriklerin

penetrasyonuna izin veren çeşitli hücre kültür insert sistemleri bariyer olarak kullanılmaktadır (86, 88, 89, 94).

3.7.2.1.1.2. Agar difüzyon test yöntemi

Bu yöntemde, kültür hücrelerinin üzerini örten %1,5' luk agar besiyerinden difüze olabilen materyal bileşenlerinin toksisitesi araştırılmaktadır. Uygulaması kolay ve ucuz olan bu yöntemle, agarda çözünemeyen ya da penetre olamayan bileşenler incelenemez. Membran geçirgenliğinin tripan mavisi veya nötral kırmızı boyasıyla belirlendiği bu testlerde, hücre dekolorizasyonu, lizisi incelenir ve materyalin sitotoksitesiyle ilgili kanaate varılır (94).

3.7.2.1.1.3. Filtre difüzyon test yöntemi

Ağız içi temas durumunu tanımlayan bu yöntemde, selüloz asetat (0.45µm) filtrenin bir tarafına biyomateryal diğer tarafına primer hücreler yerleştirilir. Filtreden diffüze olabilen biyomateryalin ya da bileşenlerinin sitotoksik etki nedeniyle hücrelerde oluşturduğu hücre hasarı, nötral kırmızıyla yapılan boyamayla tespit edilir (73, 86, 94).

3.7.2.1.1.4. Dentin bariyer test yöntemi

Dentin bariyer test yönteminde; insan dentin dokusu ya da buna benzer sıgır dentin diskleri kullanılır. Bu yöntemi diğerlerinden farklı kılan, ağız bölgesini daha iyi taklit etmesidir. Dentin diskinin pulpaya bakan bölgesi asitle dağlanarak, paslanmaz çelik bir tutucu aracılığıyla bölümlü odaya yerleştirilir. Daha sonra test biyomateryali, silikon bir tüp içinde dentin diskinin üst kısmına uygulanır. Böylece, pulpal etkilerden sorumlu olan ve dentin geçirgenliğinin azalması ya da artmasından etkilenen bileşenler belirlenir (86, 95).

3.7.2.1.2. Genotoksisite/mutajenite ve karsinojenite testleri

Genotoksisite ve karsinojenite, dental materyallerin biyouyumluluğunu inceleme parametrelerindedir. Bu testlerde; materyalin bakteri ya da memeli hücre DNA'sına (Deoksiribo nükleik asit) etkisi incelenebilir. En sık kullanılan Ames testinde; genetik yapısı değiştirilen, özel agar kültüründe çoğalmayan ve koloni oluşturmayan bakteriler kullanılmaktadır. Genotoksisitenin tespitinde kullanılan Alkaline filter elution testiyle, DNA dizilerindeki kırılmalar gözlemlenebilir. Hücre genetiğinde oluşan hasarlar, bazı

hücre mekanizmaları sayesinde onarılabilmektedir. Oluşan hasarın sonraki nesle aktarılmasıyla mutajenik etki oluşmaktadır. Bis-GMA ve UDMA'nın mutajenik olmamasına karşın, TEGDMA'nın orta derecede mutajenik olduğu ve gluteraldehit içerikli adeziv sistemlerin mutajenik etki sergilediği rapor edilmiştir. Ancak mutajenik etkinin görülmesi için gereken doz, hastalara uygulanan dozdan çok daha fazladır (30, 96, 97).

3.7.2.2. Hayvan deneyleri

Bu deneylerde biyoyumluluğu test edilecek materyal, lokal toksik etkisinin değerlendirilebilmesi için doku içerisine implante edilmektedir (25, 30, 73, 76, 85, 90). Hayvan deneylerinde genellikle; fare, rat, kedi, koyun, köpek, eşek ve domuz gibi bir takım deney hayvanları kullanılmaktadır. Bu hayvanlar, insanlar üzerinde embriyonal veya çocukluk gibi farklı yaşam evrelerinde yapılması mümkün olmayan araştırmalarda kullanılabilir. Bu sayede, materyal ile biyosistemin tümünde oluşabilecek karşılıklı etkileşimler incelenebilmektedir (94). Test edilen materyale karşı hayvan bünyesinde lokal immün yanıt ortaya çıkabildiği gibi, tüm vücutta reaksiyon görülebilmektedir. Böyle bir yanıtın hücre kültüründe elde edilmesi oldukça zordur. Hayvan testlerindeki biyolojik yanıtlar, in-vitro testlerden hem daha ayrıntılı hem de daha faydalı sonuçlar sunmaktadır (75).

Hayvan deneyleri sayesinde, dental materyallerin klinik kullanım öncesi potansiyel toksik tehlikelerini tahmin etmek mümkündür. Bununla birlikte, materyalin şekli, temas süresi ve maruziyet biçiminin yanı sıra, hayvanın türü, yaşı, cinsiyeti gibi değişkenlerin kontrol edilmesi gerekmektedir (27, 30, 73, 76, 85, 89). Bu deneyler, zaman alıcı ve pahalıdır. Ayrıca, biyolojik yanıtın kantitatif olarak değerlendirilmesi kolay değildir. Etik ilkeler ve hayvan hakları gibi konuların öneminin artması bu testlerin kullanımını giderek zorlaştırmaktadır (94).

Hayvan deneyleri için en yaygın kullanılan testler;

- LD50 ağız içi ve karın içi testi
- Solunum testi
- Dominant letal test
- Kas ve kemik içi implantasyon testi
- İritasyon testleri

- Sensitizasyon testleri
- Subkutanöz implantasyon testidir (97).

3.7.2.2.1. LD50 ağız içi ve karın içi testi

Bu testlerde, toksisite potansiyeline sahip materyal için akut zehirlenmenin özel indeksi oluşturulmaktadır. Bu yöntem için sıklıkla kullanılan deney hayvanları; Gine domuzu ve farelerdir. Seçilen deneklerin ağırlığının kilogram başına gereken miktarı temel alınarak, grubun %50'sini öldürmeye yetecek doz tespit edilmektedir (96). Toksik olma potansiyeline sahip biyomateryal oral yoldan veya abdominal bölgeye enjekte edilerek verilir (98).

Karın içi test yönteminde toksik etkisi araştırılan dental materyal, genelde mide tüpleri kullanılarak test edilecek bölgeye yerleştirilmektedir. Mide tüpü tekniğinin başarısızlığı halinde, test materyali jelatin kapsüllerle özafagusa yerleştirilir. Ölüm veya toksik etki bakımından, denekler iki hafta boyunca her gün gözlemlenir (96).

3.7.2.2.2 Soluma testi

Bu test, buharlaşma potansiyeli yüksek olan dental biyomateryalleri değerlendirmede kullanılır. En çok kullanılan deney hayvanı, albino ratlardır (99). Denekler, su buharı ve hava akışının kontrol edildiği özel soluma odalarında tutulmaktadır. Denekler, test için gruplara ayrılır ve test süresi her grup için değiştirilir. Her test süresi için, mortalite verisi elde edilir. LT50'yi (hayvanların %50'sini öldüren test süresi) hesaplamak için, yeterli miktarda veri elde edilinceye kadar test sürdürülür. Dört saat sonrasında ölüm veya önemli bir toksik bulgu yoksa, test materyalinin düşük seviyeli akut toksisiteye sahip olduğu belirlenir. Bununla birlikte, yaşayan deney "hayvanlarında yedi gün boyunca ölüm olup olmadığı gözlemlenir. Test süreleri, akut veya kronik etkilerin araştırılmasına göre değişkenlik gösterebilmektedir (100).

3.7.2.2.3. Dominant letal testi

Mutajenik bileşenler, organizmanın herhangi bir hücresinde genetik hasara yol açabilmektedir. Bu hasar somatik hücrelerde oluşursa, bireyde kansere veya dejeneratif hastalıklara neden olabilmektedir. Fetüsün somatik hücresinde hasarın oluşması durumunda, konjenital anomaliler oluşabilmektedir. Hastalıkların çoğu ciddidir ve erken yaşta ölüme neden olmaktadır. Kimyasal bileşenler veya diğer

materyallerin neden olduğu mutasyon hızındaki artış, mutlaka önlenmelidir. Bu nedenle, memelilerin germ hücrelerinde mutajenik etkisi olan bileşenlerin tespiti önem kazanmaktadır (98).

Dominant letal test ile germ hücrelerindeki mutajeniteyi tahmin etmeye çalışılır (101). Bu test, materyallerin neden olduğu dominant ölümcül veya mutajenik olayları belirlemek için tasarlanmıştır. Testin duyarlılığı; sadece erkek germ hücrelerinde dominant aktarımla tanımlanan mutasyonlarla ve hasarın fetüs açısından ölümcül olduğu durumlarla sınırlıdır. Test biyomateryallerinin süspansiyon olarak hazırlanması ve ayrıca negatif kontrol grubunun da oluşturulması uygun olur. Pozitif kontrol grubundaki erkek farelere Etilmetansülfonat ya da Siklofosfanit enjekte edilmektedir. Dozlar ilk eşleşmeden önceki günde iki kez intraperitoneal olarak verilir. 8-10 haftalık dişi fareler, sadece bir erkek fareyle aynı kafeste bırakılır. Test süresi boyunca kullanılan erkek fareler, sekiz hafta boyunca yedi günde bir yeni dişi fare gruplarıyla eşleştirilmektedir. Böylece test materyalinin, spermatogenezin pre ve post-mitotik evrelerindeki etkisinin ölçülebileceği bildirilmiştir (98).

3.7.2.2.4. Kas ve kemik içi implantasyon testi

Bu test sayesinde, materyallerin kemik ya da bağ dokusuyla teması sonucu meydana gelen lokal toksik etkiler belirlenmektedir. Bu yöntem, diş hekimliğinde genellikle implant biyomateryalleri için kullanılır. Bunun haricinde, metal veya non-metal dental materyaller de test edilebilmektedir. Test biyomateryali direkt veya silikon, teflon, polietilen gibi tüplerde kemik ya da kas içerisine implante edilmektedir. Bu yöntemin en önemli avantajı, çok sayıda deney hayvanı kullanmaya gereksinim duyulmamasıdır. İmplantasyon testinin deney hayvanının yaşamı boyunca takibi oldukça zordur. Bu durum, test yönteminin en büyük dezavantajlarından biridir. Yine de biyomateryallerin deney hayvanlarında 52 haftaya kadar tutulması mümkündür. Bununla birlikte, test materyali hayvanın farklı bölgelerine implante edilmelidir. İmplantasyon testinde kullanılan deney hayvanı türleri; fareler, Gine domuzları, hamsterler, dağ gelinciği ve tavşanlardır. Yeni Zelanda beyaz tavşanı, implantasyona uygun femur ve kafatasına sahip olması nedeniyle kemik içi implant yöntemi için en ideal deney hayvandır. Bu tavşan türünün paravertebral kasları ise kas içine implante edilecek test biyomateryali için çok uygundur (98).

3.7.2.2.5. İrritasyon testleri

Toksisite potansiyeli olan materyalin, deney hayvanlarının belirli bölgelerinde tutulduğu testlerdir. En sık tercih edilen deney hayvanları; Gine domuzları ve hamsterlerdir. En sık tercih edilen test bölgeleri ise Gine domuzlarında palatal mukoza ve hamsterlerde bukkal poşlardır. Bu alanlara yerleştirilen materyale karşı mukozada oluşan değişiklikler belirli süreyle gözlenmekte ve alınan biyopsi örnekleri incelenmektedir. İrritasyon testleri, göz ve cilt yüzeyinde sensitizasyon testleri olarak da kullanılmaktadır (98).

3.7.2.2.6. Sensitizasyon testi

Sensitizasyon testinde en sık tercih edilen deney hayvanı, Gine domuzudur. Test materyalinin uygulanacağı alan kıldan arındırılır. Arındırılan bu alanda derinin hassaslaştırılmasının ardından, deride oluşan kızarıklık ve döküntüler kaydedilir. Hassaslaştırmadan 24 saat veya 2 hafta sonra, alerjenitesi test edilen materyal deri üzerine uygulanır. Deride ortaya çıkan reaksiyonun derecesine göre, maddenin alerjen olup olmadığına karar verilmektedir. Gönüllü insan deneklerinde uygulanan Patch testi, materyalin alerjik potansiyelini ve alerjiye neden olan antijeni belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Patch testi, en çok ön kol ve sırt bölgesinde uygulanır. Hem insan hem de diğer primatlarda uygulanan bir diğer sensitizasyon yöntemi, konjunktiva testidir. Bu testte, alerjen olduğu düşünülen antijen süspansiyon formunda konjunktivaya damlatılmaktadır. Oluşan kızartı ve ödem durumuna göre, duyarlılık belirlenmektedir (99, 102, 103).

3.7.2.2.7. Subkutanöz implantasyon testi

Bu test yöntemi, uygulanacak implant alanının küçük ve bakımınının kolay olması nedeniyle olması tercih edilmektedir (102). Aynı zamanda maliyetinin düşük olmasıyla birlikte, sert dokularda işlem yapılmadığı için daha kolay bir analiz imkanı sunmaktadır. Deney hayvanı olarak en sık tercih edilen deney hayvanları; rat, hamster ve Gine domuzudur. Şekil verilebilen materyaller hazırlanan belirli bir formda doğrudan yerleştirilirken, şekil verilemeyen yumuşak materyaller tüpler içerisine yerleştirilmektedir. Polietilen, teflon gibi tüpler içinde, doğrudan plakalar şeklinde ya da çubuk şeklindeki test materyali, cerrahi yöntemle deri altındaki derin dermis bölgesine yerleştirilmektedir (104, 105)

Her deney hayvanına en fazla 4 test materyali implante edilebilmektedir. Her segmentte, dezenfekte edilen deri boyunca bir insizyon yapılır. 4 segmentteki subkutanöz dokuda birer cep açılır. Cebin tabanı, insizyon çizgisinden 1cm daha uzakta olmalıdır. Test materyalleri, açılan ceplere yerleştirilir. Daha sonra, insizyon alanı süturla kapatılır (106).

Deney periyodu olarak genellikle 7, 30 ve 90 günlük süreler esas alınır. Bu süreleri takiben test materyali, çevresindeki bir miktar sağlam dokuyla birlikte eksize edilerek histopatolojik açıdan incelenir. Bu incelemede, oluşan iltihabi yanıtın süresi ve şiddeti esas alınır (104, 105).

3.7.2.3. Kullanım testleri

Bu yöntemde; birincil ve ikincil testlerde güvenilir bulunan bir biyomateryal köpek ve maymun gibi büyük hayvanlar veya gönüllü insanlar üzerinde uygulanır. Uygulama sonrasında materyale karşı ortaya çıkan yanıtlar incelenerek değerlendirilir. Bu testler, klinik ortamı bütün yönleriyle taklit etmelidir. Materyallerin biyouyumluluğuna dair en doğru sonuçlar, bu yöntemle tespit edilebilir. Kontrolü ve değerlendirmesi zor olan kullanım testleri, pahalı ve zaman alıcıdır. Ayrıca, yasal ve etik açılarından da oldukça karmaşıktır. Bu testler, sadece ISO kuralları tarafından önerilen biyouyumluluk testlerinin ilk üç fazını geçmiş materyallere uygulanabilir (69, 71, 83, 85, 96, 99).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Etik Kurul

Çalışma öncesi, 24.11.2017 tarih ve 2017/17 protokol numarasıyla Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul (DÜHADEK) onayı alındı.

4.2. Gereç

4.2.1. Kullanılan Dentin Adezivler

Çalışmada dört farklı tek aşamalı self-etch adeziv materyali (Tablo 2) kullanıldı (Resim 1).

Tablo 2. Çalışmada kullanılan adeziv materyaller ve kimyasal yapıları

Ürün Ticari adı	Kodu	Kompozisyonu	Lot no
Prime&bond® One Select (Dentsply DeTrey, Konstanz, Almanya)	PB-OS	Bifonksiyonel Akrilat, Asit Akrilat, Fonksiyonize Fosforik Asit Esteri, Tersiyer Bütanol, Başlatıcı, Stabilizatör, Su.	7110158
Optibond® All-in-one (Kerr Scafati, İtalya)	OB-AIO	Self-etching Adeziv Monomeri Gliserol Fosfat Dimetakrilat (GPDM), Mono-ve Di-Fonksiyonel Metakrilat Monomerlerini içeren Ko-Monomerler, Nano-Boyutlu Doldurucular, Sodyum Hekza Flora Silikat ve İterbiyum Florit Salan Doldurucular, Kamforokinon Bazlı Fotobaşlatıcılar, Etanol, Aseton ve Su.	67488448
Clearfil® Universal bond (Kuraray Okayama, Japonya)	CUB	MDP Fosfat Monomeri, Bisfenol-A Diglisidilmetakrilat (Bis-GMA), HEMA, Hidrofilik Alifatik Dimetakrilat, Kolloidal Silika, Silan, dl-kamforokinon, Etanol, Su	1T0014
3M® Single bond Universal (3M ESPE Neuss, Almanya)	SBU	10-metakriololoksidesil dihidrojen fosfat (MDP), Dimetakrilat rezinler, 2-Hidroksietil Metakrilat (HEMA), Vitrebond™ Kopolimer, Doldurucu, Silan, Başlatıcılar, Etanol, Su	80411B



Resim 1. Çalışmada kullanılan 4 farklı self-etch adeziv materyal

4.2.2. Polimerizasyonda kullanılan ışık cihazı

Kompozit rezinlerin polimerizasyonunda BlueLex GT-1200 LED (Light emitting diode) ışık cihazı kullanıldı (Resim 2). BlueLex GT-1200; 1200mW/cm² çıkış gücü olan, güç girişi AC100V-240V 50/60Hz, şarjlı, 450-470nm dalga boyunda, farklı modlarda polimerizasyona izin veren bir cihazdır (Tablo 3). Ayrıca ışık yoğunluk ölçümünü kendiliğinden yapabildiği için ışığın standadizasyonu da yapılabilmektedir.



Resim 2. BlueLex GT-1200 ışık cihazı

Tablo 3. Polimerizasyonda kullanılan ışık cihazına ait özellikler

Ürün Ticari adı	Üretici firma	Işık gücü	Dalga Boyu
BlueLex GT-1200	Monitex Industrial Co Ltd, New Taipei City, Taiwan	1200mW/cm ²	450-470nm

4.2.3. Kullanılan diğer gereçler

Deney materyallerinin taşınmasında poliüretan tüpler, deney hayvanlarının genel anestezisi, sedasyon ve ötenazisinde anestetik solüsyonlar kullanıldı.

- Ketamin hidroklorür (Ketalor® Pfizer, Türkiye)
- Ksilazin hidroklorit (Ksilazol® Provet, Türkiye)

- %15'lik eter (Sigma-Aldrich, Germany)

- Tiyopental sodyum (Pental®İE Ulugay İlaç San., Türkiye)

Bununla birlikte; ayna, sond, presel, petri kabı, siman camı, %96'lık alkol (Necmkimya, Türkiye) kullanıldı. Çalışmada kullanılan cerrahi operasyon gereçleri ise; steril cerrahi örtü, traş makinesi (Moser, Almanya), %10'luk Povidon iyot solüsyonu (Batikon® Kimpa, Türkiye), 11 nolu bistüri (Braun, Germany), portegü, disseksiyon makası, ameliyat makası, rezorbe olabilen suture (Boz, Türkiye), steril saklama kabıdır.

4.2.4. Histopatolojik çalışma gereçleri

Deney periyotları sonunda etrafındaki 2cm²'lik dokuyla birlikte eksize edilen deney numunelerinin fiksasyonunda, %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonu (Tekkim, Türkiye) kullanıldı. Boyasız kesitlerin deparafinizasyonu ve boyama işlemi sonrasındaki dehidratasyonda, %70-100'lik etil alkol kullanıldı. Dokuların rutin doku takibinde, doku takip cihazı (Thermo scientific Citadel 2000, UK) kullanıldı (Resim 3).



Resim 3. Doku takip cihazı

Boyanmamış kesitlerin deparafinizasyonunda ve boyama işlemini takiben lamel kapatma işleminde, ksilen kullanıldı. Histopatolojik incelemeye alınacak dokuların sertleştirilmesinde ve kesitlerin alınmasında, parafin kullanıldı. Parafinize edilen dokulardan 5µm kalınlığında kesitlerin alınmasında, mikrotom cihazı (Thermo

Scientific Shandon Finesse 325, China) kullanıldı. Deparafinize edilen numunelerin boyanmasında, Hematoksilen&Eosin kullanıldı. Doku preparatlarının histopatolojik olarak incelenmesinde, ışık mikroskobu (Nikon Eclipse E200, Japan) kullanıldı (Resim 4). Histopatolojik görüntülerin fotoğraflanmasında, digital fotoğraf makinesi (Nikon DS-Ri1, Japan) ataçmanlı ışık mikroskobu (Nikon Eclipse E400, Japan) kullanıldı.



Resim 4. Nikon Eclipse E200

4.2.5. Deney hayvanları

Bu çalışmada 300-400gr ağırlığında 21 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar; yedili gruplar halinde kafeslere konuldu. Ratlar, kafeslerde altlarında talaş olacak şekilde barındırıldı (Resim 5). Kafesler her gün temizlenerek kuru altlıklar konuldu. Araştırma boyunca standart koşullar altında yem ve su kısıtlaması yapılmaksızın, veteriner gözetim ve denetiminde günlük bakıma alındı. Hayvanların buldukları odanın nispi nem oranı %30-45 arasında ve oda sıcaklığı 23°C'de tutuldu.



Resim 5. Ratların çalışma öncesi barınma şekilleri

4.3. Yöntem

Bu çalışma, ISO 7405 ve ISO 10933-6 nolu standartların yönergelerine göre yapıldı. Çalışmamız, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nda planlanarak test materyalleri hazırlandı. Deney hayvanlarının temini ve deney materyallerinin implantasyonu, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DÜSAM) gerçekleştirildi. İmplantasyon yüzeyinden alınan kesitlerin hazırlama aşaması, Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (DÜBTAM) yapıldı. Kesitlerin histopatolojik inceleme ve değerlendirmesi, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

4.3.1. Örneklerinin hazırlanması

Çalışmamızda, dört farklı tek aşamalı self-etch adeziv rezin materyali kullanıldı. Bunlar sırasıyla; Prime&bond one select, Optibond All-in-one, Clearfil universal bond, Single bond universal materyalleridir.

Örnekleri hazırlamak üzere; 10mm uzunluğunda, 2mm çapındaki poliüretan tüpler kullanıldı (Resim 6). Poliüretan tüpler uygulama öncesinde %96'lık alkol (Necmkimya, Türkiye) ile dezenfekte edildi.



Resim 6. Çalışmada kullanılan poliüretan tüpler

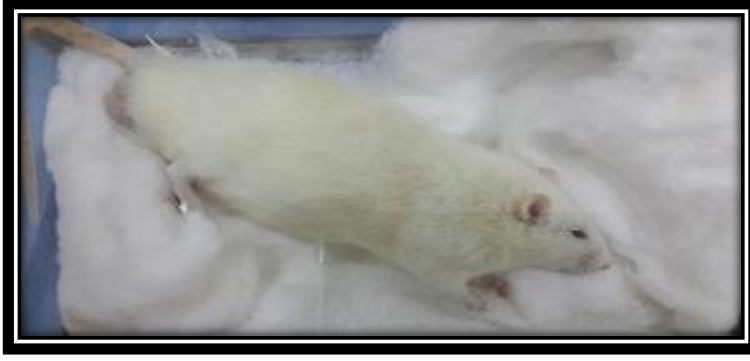
Her adeziv için 21 adet poliüretan tüp kullanıldı. Dental adezivler, aseptik koşullarda poliüretan tüplere yerleştirilerek (Resim 7), tüplerin tüm yüzeylerinden ışık cihazıyla 10 saniye süreyle polimerize edildi. Tüm numuneler, subkutan dokuya (kas dokunun altına, yağ dokusunun üzerine) yerleştirilecek şekilde hazırlandı.



Resim 7. Dört farklı self-etch adezivin poliüretan tüplere yerleştirilmesi

4.3.2. Hazırlanan numunelerin implantasyonu

Deney öncesinde tüm ratlar, %15'lik Eter'li (Sigma-Aldrich, Germany) pamuk konulmuş kavanoza yerleştirilerek uyutuldu (Resim 8). Deney hayvanlarının intraperitoneal anestezileri, aseptik şartlarda 75mg/kg Ketamin hidroklorür (Ketalar® Pfizer, Türkiye) ve 5 mg/kg Ksilazin hidroklorit (Ksilazol® Provet, Türkiye) kullanılarak sağlandı. Sedasyon işlemi, cerrahi işlem boyunca %5'lik Eter'le devam ettirildi (Resim 9). Sırt bölgeleri tıraşlanan hayvanların insizyon bölgeleri %10'luk Povidon iyot (Batikon, Türkiye) cilt antiseptiği ile dezenfekte edildi.



Resim 8. Eterli pamuk kavanozuna yerleştirilen ratn uyutulması



Resim 9. Hayvanlara anestezi uygulanması ve sedasyonu

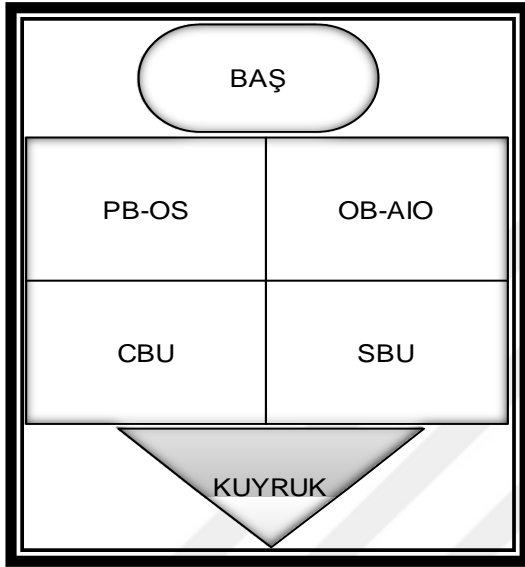
Prone pozisyonuna alınan ratlara, aseptik koşullarda bistüri yardımıyla 2 adet sırt ve 2 adet bel bölgesinde olacak şekilde sınırları belirli 4 farklı insizyon yapıldı. İnsizyonlar, orta hattın iki tarafında ve birbirinden en az 20mm mesafede olacak şekilde ayarlandı (Resim 10).



Resim 10. Hayvanların sırt ve bel bölgesine yapılan insizyon hatları

İnsizyonu yapılan bölgelerde, disseksiyon makası kullanılarak künt bir disseksiyonla 1cm derinliğinde subkutan cepler oluşturuldu. Her bir subkutan cep içerisine, farklı bir adeziv materyali içeren bir adet poliüretan tüp aseptik koşullarda yerleştirildi. Adezivlerin yerleştirilme sırası Şekil 2’de gösterildi.

Şekil 2. Dental adezivlerin ratlara yerleştirilme sırasının şeması



Hazırlanan insizyon hatları, rezorbe olabilen 3.0’lık süturlarla kapatıldı ve yara bölgeleri povidon iyotla silinerek antisepsi sağlandı (Resim 11).



Resim 11. Ratların derilerinin süturla kapatılması

Deney hayvanları her biri ayrı bir kafese yerleştirildi. Kafesler, farklı zaman periyotlarında incelenecek şekilde etiketlendi. Tüm deney hayvanları düzenli diyet ve

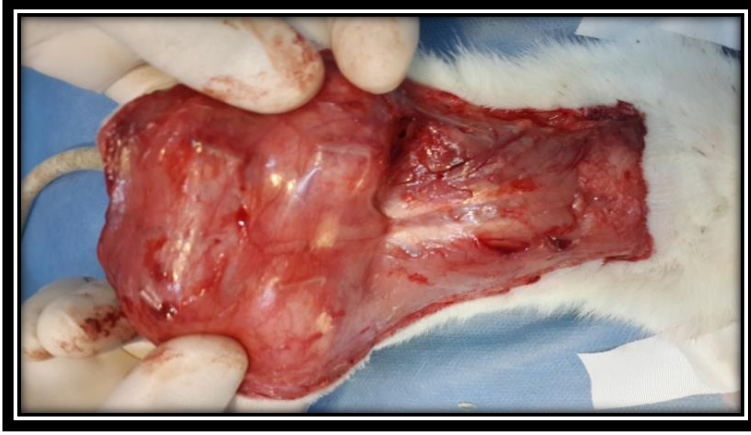
su ile örneklerin alınacağı zamana kadar aynı yaşam koşullarında barındırıldı (Resim 12).



Resim 12. Hayvanların işlem sonrası ayrı kafeslerde barındırılmaları

4.3.3. Deney gruplarının oluşturulması ve numunelerin alınması

Yirmibir adet rat 7, 30 ve 60. günlerde incelenmek üzere rastgele üç eşit gruba ayrıldı. Birinci gruptaki ratlar 7. gün sonunda, ikinci gruptakiler 30. gün sonunda, üçüncü gruptakiler ise 60. gün sonunda yeniden eterle uyutularak intraperitoneal anestezileri yapıldı. Hayvanların dorsal bölgeleri tekrar tıraşlanarak numunelerin alınacağı alan temizlendi. Temizlenen deri altında, implante edilmiş örneklerin bulunduğu bölgeler tespit edilerek, tüp ve tüpü çevreleyen 2cm²'lik doku birlikte kesilerek çıkarıldı (Resim 13). Böylece, üç farklı zaman periyodu sonunda, her bir deney hayvanından dört adet numune olacak şekilde, toplamda 84 adet örnek alınmış oldu. Deney süreci tamamlanan her bir deney hayvanının, yüksek dozda Tiyopental sodyum (Pental®İE Ulugay İlaç San, Türkiye) anestezisi yapılarak ötenazisi gerçekleştirildi.



Resim 13. İmplant edilmiş örneklerin bulunduğu bölgelerin tespiti

Deney periyotlarını takiben çıkarılan örnekler, %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonu ihtiva eden steril saklama kaplar içerisine yerleştirildi ve kodlanarak etiketlendi (Resim 14). Fiksasyon işleminin gerçekleşmesi amacıyla, tüm örnekler formaldehit solüsyonu içerisinde 24-72 saat süreyle bekletildi.



Resim 14. Örneklerin tamponlanmış formalin içeren saklama kaplarına yerleştirilmesi

Fiksasyon işlemi sonrasında, poliüretan tüplerin dokudan uzaklaştırılmasının ardından doku örnekleri yeniden %10'luk tamponlanmış formaldehit solüsyonuna konuldu ve örneklerin tespiti sağlandı. Tespit işleminin ardından fiksatifin dokulardan uzaklaşması amacıyla, tüm dokular bir gün süreyle akar suya maruz bırakıldı. Yıkanan dokular, etil alkolün artan konsantrasyon serilerinden (%70, 80, 90, 96 ve 100) geçirilerek dehidratasyona tabi tutuldu. Ksilende saydamlaştırılan dokular, 58-60°C'de

erimiş parafin bloklara alındı. Hazırlanmış parafin bloklardaki örneklerden mikrotom cihazında 5µm'lık seri kesitler alındı (Resim 15). Mikrotom cihazından alınan kesitler, ksilenle deparafineze edilerek lam-lamel şeklinde prepararat haline getirildi ve Hematoksilen&Eozin (H&E) ile boyandı.



Resim 15. Hazırlanan parafin bloklar ve mikrotomda kesitlerin alınması

4.4. Histopatolojik değerlendirme

Hazırlanan preparatlar; ışık mikroskopuyla 40, 100, 200 ve 400 büyütme altında değerlendirildikten sonra, digital fotoğraf makinesi ataçmanlı ışık mikroskopunda fotoğraflandı.

4.5. İstatistiksel değerlendirme

Sonuçların istatistiksel analizi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda yapıldı ve bu amaçla SPSS 21.0 bilgisayar yazılım programı kullanıldı.

Bulgular “ortalama \pm standart sapma” şeklinde gösterilerek, normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testiyle yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların incelenmesinde, Kruskal Wallis-H testinden yararlandı. Anlamlı farklılıkların görülmesi durumunda, Post-Hoc çoklu karşılaştırma testi kullanılarak, aralarında fark bulunan gruplar belirlendi. İki'den çok bağımlı değişkenlerin analizinde Friedman's Two-Way ANOVA testi kullanıldı. Anlamlı farklılık çıkması durumunda, çoklu karşılaştırma testlerinden yararlandı.

$p < 0,05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

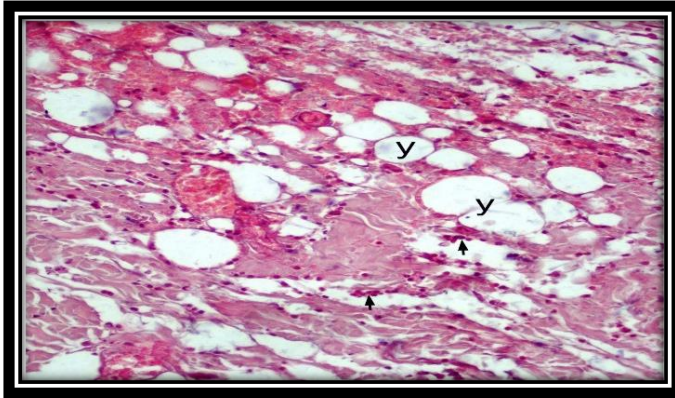
5. BULGULAR

Çalışmamızda, dört farklı tek aşamalı self-etch adeziv materyalin biyouyumlulukları hayvan deneyi yöntemiyle karşılaştırılmış ve histopatolojik olarak üç farklı zaman periyodunda değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kullanılan deney hayvanları, deney periyodu sürecinde sağ kalım gösterdi.

Değerlendirme aşamasında, subkutisten (deri altından) eksize edilen tüplerin oluşturduğu boşluklar rahatlıkla izlendi. Numunelerin hiçbirinde dev hücre (giant cell), apse formasyonu veya nekroz oluşumu görülmedi.

5.1. PB-OS Materyaline Ait Histopatolojik Bulgular:

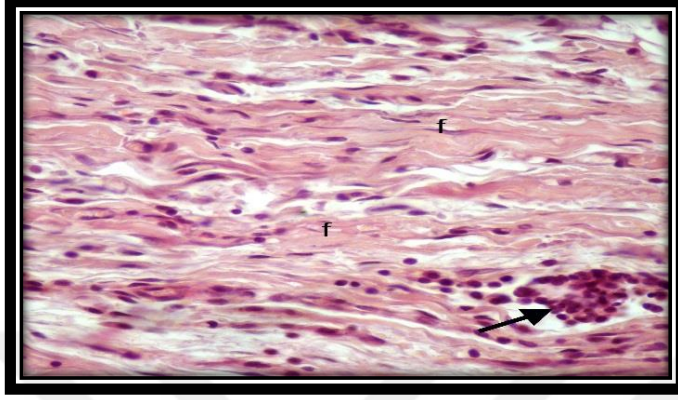
Bu materyalin 7. gün örneklerinde; subkutiste ve subkutan yağ dokusunda akut inflamasyona bağlı lezyonlar izlendi. Tüp boşluğunun periferindeki yağ dokusu ve fibrokollajenöz dokuda ödem görüldü. Kapiller damarların aşırı derecede hiperemik olduğu ve şiddetli vazodilatasyon gözlemlendi. Bununla birlikte subkutiste ve subkutan yağ dokusunda, dermise doğru ilerleyen diffüz şiddetli PMNL infiltrasyonu vardı. Çoğunluğu nötrofil granülositlerden oluşan daha az miktarda bazofil ve eozinofillerin olduğu yaygın lökosit infiltrasyonu mevcuttu (Resim16).



Resim 16. PB-OS'nin 7. gün örneklerinde oluşan PMNL infiltrasyonu (Ok; akut inflamasyon tablosu ve PMNL infiltrasyonu, Y;yağ dokusu, H&E, 200 büyütme)

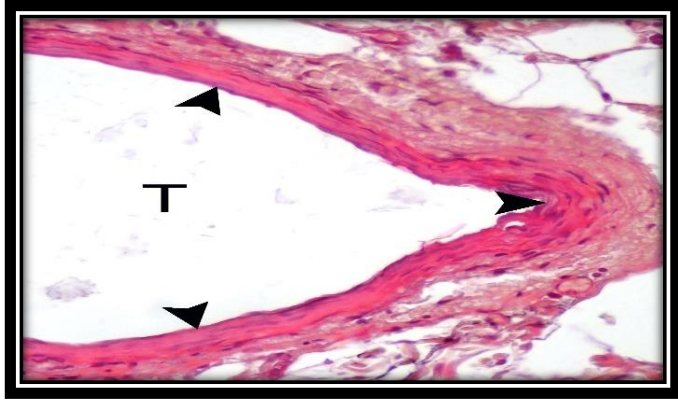
Materyalin 30. gün örneklerinde; 7. güne oranla inflamasyonun azalarak subakut hale geldiği, kapiller damar hiperemisi ve dilatasyon şiddetinin azaldığı gözlemlendi. Fibrokollajen dokuda artışa bağlı olarak vaskularizasyon (angio genesis) belirlendi.

Subkutan yağ dokusundan başlayarak fibrokollajen dokuda, çoğunluğu lenfositlerden oluşan diffüz MNL infiltrasyonu izlendi. Plazma hücreleri, makrofajlar ve histiositlerin yanı sıra nadiren PMNL'lere rastlandı (Resim 17).



Resim 17. PB-OS'nin 30. gün örneklerinde fibrokollajen oluşumu ve MNL infiltrasyonu (Ok; MNL infiltrasyonu, f; fibrokollajen doku oluşumu, H&E, 400 büyütme)

60. gün örneklerinde; 30. güne kıyasla inflamasyon şiddetinin azaldığı, rejenerasyon ve reperasyon süreçlerine bağlı granülasyon ve fibröz dokuda artış olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte az sayıda MNL hücresine rastlandı (Resim 18).

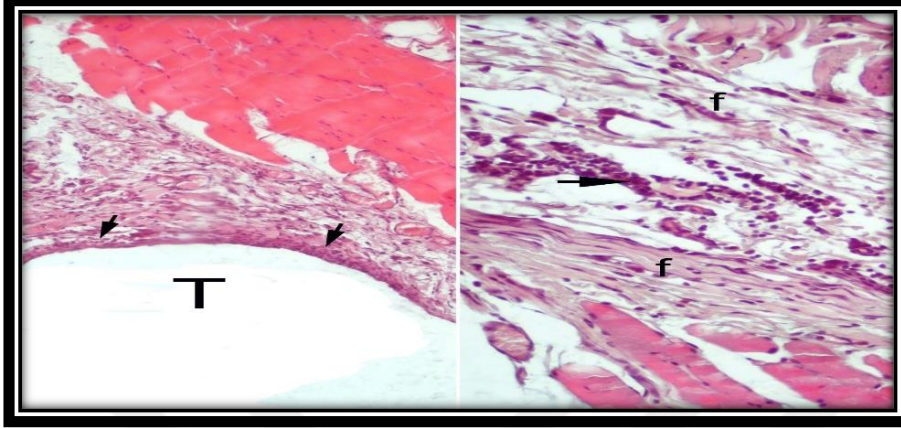


Resim 18. PB-OS'nin 60. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu (Ok; tüp etrafında lamel tarzında yoğun fibrokollajen doku oluşumu, T; tüp boşluğu, H&E, 400 büyütme)

5.2. OB-AIO Materyaline Ait Histopatolojik Bulgular:

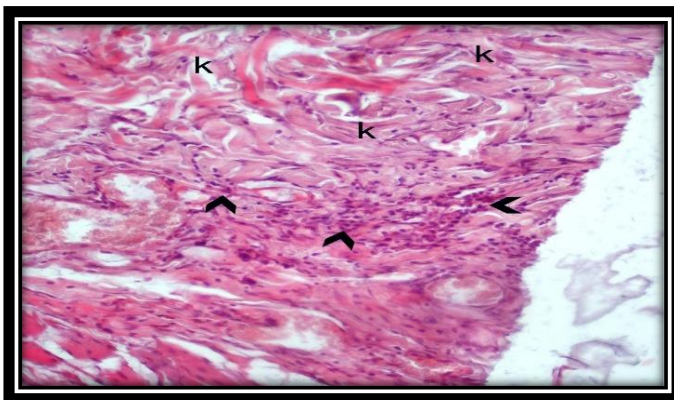
Bu materyalin 7. gün örneklerinde; tüp boşluğu etrafında ödemle birlikte yoğun PMNL infiltrasyonu izlendi. Tüp boşluğu çevresindeki bazı bölümlerde ilerlemiş ödeme eşlik eden aşırı dilatasyona uğramış kapiller damarlar gözlemlendi. Subkutan yağ

dokusunda, fibrokollajen dokuda ve dermise doğru fokal PMNL infiltrasyonu vardı. PMNL infiltrasyonlarının perivasküler tarzda yerleşimleri dikkat çekiciydi (Resim 19a,b).



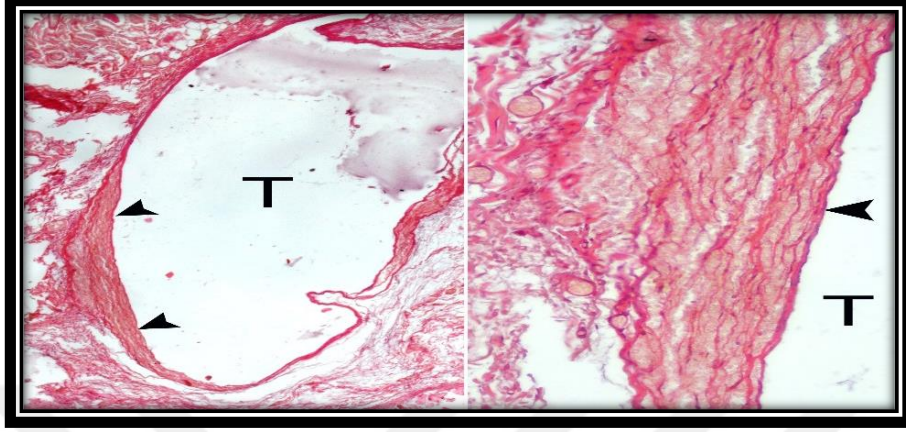
Resim 19a,b. OB-AIO materyalinin 7. gün örneklerinde PMNL infiltrasyonu
a: (Ok; tüp ağzında yoğun PMNL infiltrasyonu, T; tüp boşluğu, H&E, 100 büyütme)
b: (Ok; PMNL infiltrasyonu, f; Fibröz doku, H&E, 200 büyütme)

Materyalin 30. gün örneklerinde; 7. güne kıyasla inflamasyon şiddetinin azalarak subakut hale geldiği, fibrokollajen dokuda artış olduğu izlendi. Kapiller damar hiperemisi ve dilatasyonunun azalmasıyla birlikte, fibrokollajen doku artışına bağlı vaskularizasyon azalması gözlemlendi. Subkutan yağ dokusundan başlayarak fibrokollajenez dokunun tamamında şiddetli MNL infiltrasyonu göze çarptı (Resim 20).



Resim 20. OB-AIO'nin 30. gün örneklerinde fibrokollajen artışı ve MNL infiltrasyonu
(Ok; şiddetli MNL infiltrasyonu, k; fibrokollajen dokuda artış, H&E, 200 büyütme)

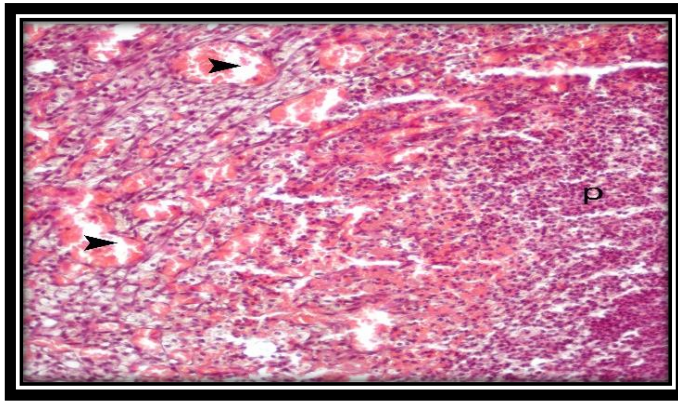
60. gün örneklerinde; 30. güne oranla inflamasyonun son derece azaldığı, rejenerasyon ve reperasyon sürecinin başladığı gözlemlendi. Granülasyonun ve lameller tarzda fibröz doku artışının şiddetli olduğu izlendi (Resim 21a,b).



Resim 21a,b. OB-AIO'nin 60. gün örneklerinde şiddetli fibrokollajen oluşumu
a: (Ok; tüp etrafında lameller tarzda şiddetli fibrokollajen doku oluşumu, T; tüp boşluğu, H&E, 40 büyütme)
b: (Ok; granülasyon dokusu, T; Tüp boşluğu, H&E, 400 büyütme)

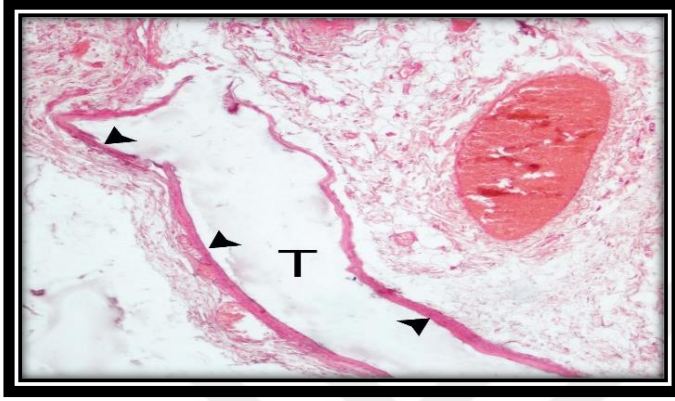
5.3. CUB Materyaline Ait Histopatolojik Bulgular:

Bu materyalin 7. gün örneklerinde; diğer materyallerin 7. gün örneklerine benzer şekilde subkutiste ve subkutan yağ dokusunda akut inflamasyon reaksiyonuna bağlı lezyonlar gözlemlendi. Bu dokuların tamamında yoğun PMNL infiltrasyonu izlendi. Bununla birlikte, dermise doğru subkutan PMNL infiltrasyonu belirlendi (Resim 22).



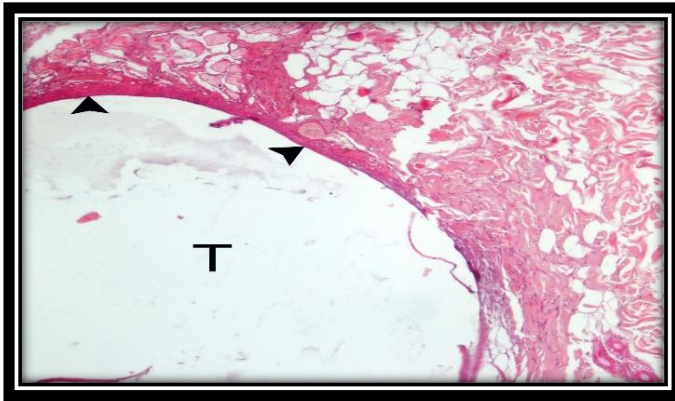
Resim 22. CUB materyalinin 7. gün örneklerindeki akut inflamasyon tablosu
(Ok; akut inflamasyona bağlı vasodilatasyon ve kapillerlerde şiddetli hiperemi, p; yoğun PMNL infiltrasyonu, H&E, 200 büyütme)

Materyalin 30. gün örneklerinde; 7. güne kıyasla inflamasyon, kapiller damar hiperemisi ve dilatasyon şiddetinin azaldığı görüldü. Fibrokollajen dokudaki artışa bağlı vaskülarizasyon izlendi. Subkutan yağ dokusundan başlayarak fibrokollajen dokuda, diffüz MNL infiltrasyonu vardı (Resim 23).



Resim 23. CUB materyalinin 30. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu (Ok; tüp etrafında lamel tarzında fibrokollajen doku oluşumu, T; tüp boşluğu, H&E, 100 büyütme)

60. gün örneklerinde; 30. güne oranla inflamasyon şiddetinin son derece azaldığı, rejenerasyon ve reperasyon sürecinin başladığı gözlemlendi. Granülasyon ve lameller tarzda fibrokollajen doku artışının şiddetli olduğu izlendi (Resim 24).

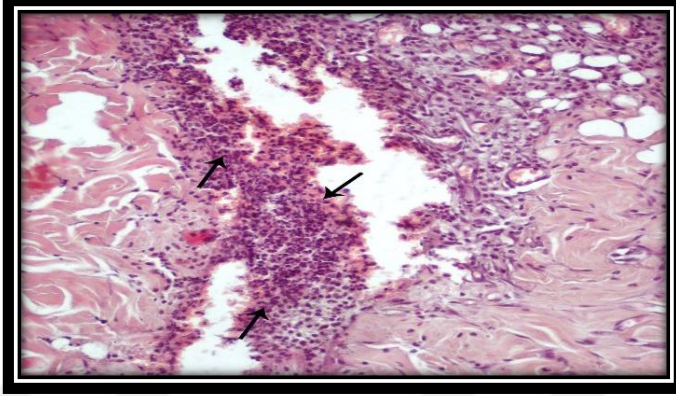


Resim 24. CUB materyalinin 60. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu (Ok; tüp etrafında lameller tarzda şiddetli fibrokollajen doku oluşumu, T; tüp boşluğu, H&E, 100 büyütme)

5.4. SBU Adeziv Materyaline Ait Histopatolojik Bulgular:

Bu materyalin 7. gün örneklerinde; tüp boşluğunun periferinde bulunan subkutan yağ dokusu ve fibrokollajenöz dokunun ödematöz olduğu görüldü. Kapiller damarların

inflamasyona bağlı aşırı derecede hiperemik olduğu ve yaygın vazodilatasyon izlendi. Bununla birlikte, subkutan yağ dokusunda ve dermise doğru PMNL infiltrasyonu belirlendi (Resim 25).



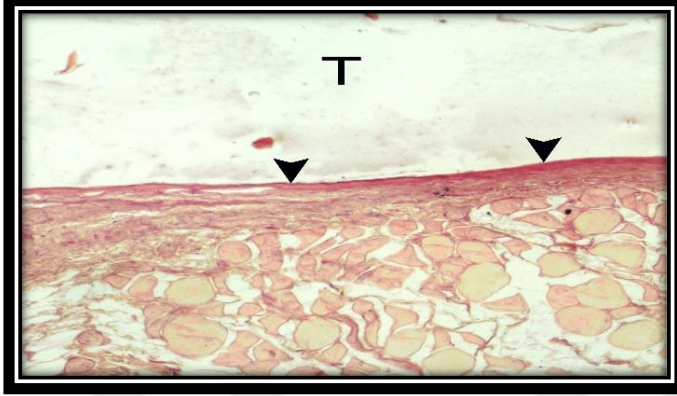
Resim 25. SBU materyalini 7. gün örneklerinde fibrokollajen dokuda PMNL infiltrasyonu (Ok; fibrokollajen dokudaki yoğun PMNL infiltrasyonu, H&E, 200 büyütme)

Materyalin 30. gün örneklerinde; inflamasyon Şiddetinin azalarak subakut hale geldiği görüldü. Fibrokollajen dokuda artıŐla birlikte, kapiller damarlarda hiperemi ve dilatasyonda azalma gözlendi. Subkutan yağ dokusundan başlayarak fibrokollojanez dokunun tamamında, MNL infiltrasyonu göze çarptı. Tp boşluğu etrafında lameller tarzda fibröz doku oluşumu ve granülasyon dokusu mevcuttu (Resim 26).



Resim 26. SBU materyalinin 30. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu (Ok; tp etrafında lameller tarzda Şiddetli fibrokollajen doku oluşumu, T; tp boşluğu, H&E, 100 büyütme)

60. gün örneklerinde; 30. güne oranla inflamasyon şiddetinin son derece azaldığı, rejenerasyon ve reperasyon sürecinin başladığı görüldü. Granülasyon ve lameller fibröz doku artışının şiddetli olduğu izlendi (Resim 27).



Resim 27. SBU materyalinin 60. gün örneklerinde fibrokollajen doku oluşumu (Ok; tüp etrafında lameller tarzda şiddetli fibrokollajen doku oluşumu, T; tüp boşluğu, H&E, 100 büyütme)

5.5. İnflamatuvar Hücre Sayılarının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları

Tüp boşluğu etrafındaki inflamatuvar hücreler; ışık mikroskobu altında, 5 farklı alanda ve 400 büyütmede değerlendirildi.

7. gün inflamatuvar hücre sayıları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). En yüksek hücre sayısı PB-OS materyalinde izlenirken, en düşük değer CUB materyalinde görüldü. Gruplar arasındaki değerlerin ikili karşılaştırmasında; SBU materyalinin hücre sayısının, PB-OS materyaline oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 4). Diğer gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 4. Dört farklı adeziv materyalin, 7. gün inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık

		GRUP				Kruskal Wallis H Testi	
		n	En düşük	En yüksek	Ortalama	p	İkili karşılaştırma
İnflamatuvar hücre sayısı 7. gün	PB-OS (Mean ± SD)	7	168,2	187	180,54±6,09	0,007	SBU/PB-OS
	OB-AIO (Mean ± SD)	7	156,8	178,2	171,09±8,79		
	CUB (Mean ± SD)	7	113,6	183	156,6±26,37		
	SBU (Mean ± SD)	7	138,4	169	157,63±9,75		
	Toplam	28	113,6	187	166,46±17,42		

30. gün inflamatuvar hücre sayıları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). En yüksek hücre sayısı PB-OS materyalinde izlenirken, en düşük değer OB-AIO materyalinde görüldü. Gruplar arasındaki değerlerin ikili karşılaştırmasında; OB-AIO ve CUB materyalinin hücre sayısının PB-OS materyaline oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 5). Diğer gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

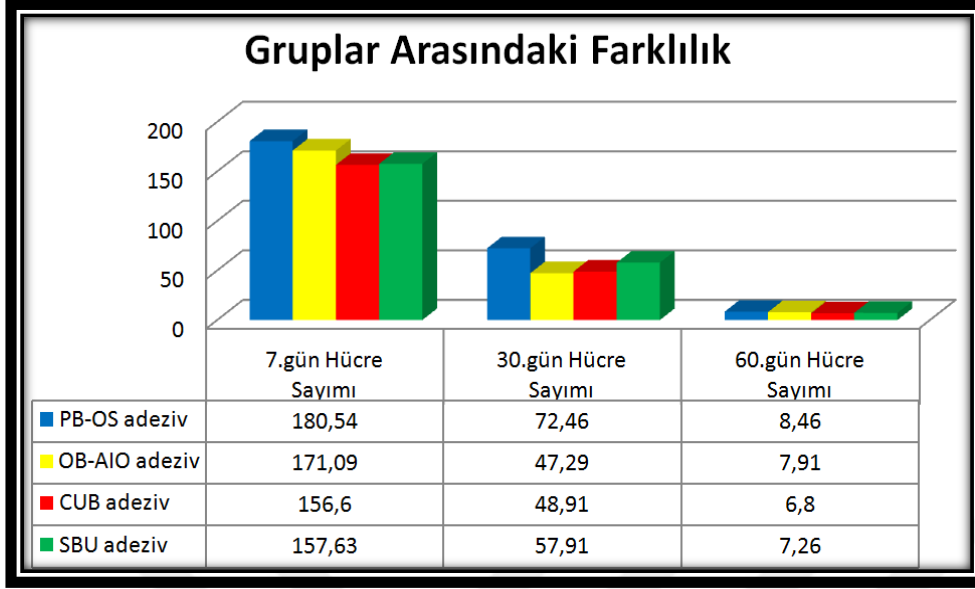
Tablo 5. Dört farklı adeziv materyalin, 30. gün inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık

		GRUP				Kruskal Wallis H Testi	
		n	En düşük	En yüksek	Ortalama	p	İkili karşılaştırma
İnflamatuvar hücre sayısı 30. gün	PB-OS (Mean ± SD)	7	65,2	88,2	72,46±8,19	0,001	OB-AIO/PB-OS CUB/PB-OS
	OB-AIO (Mean ± SD)	7	40,4	52,2	47,29±4,02		
	CUB (Mean ± SD)	7	44,4	52	48,91±2,42		
	SBU (Mean ± SD)	7	53,6	64,6	57,91±3,82		
	Toplam	28	40,4	88,2	56,64±11,25		

60. gün inflamatuvar hücre sayıları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). En yüksek hücre sayısı PB-OS materyalinde izlenirken, en düşük değer CUB materyalinde görüldü. Gruplar arasındaki değerlerin ikili karşılaştırmasında; CUB materyalinin hücre sayısının PB-OS materyaline oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 6). Diğer gruplar arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 6. Dört farklı adeziv materyalin, 60. gün inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık

		GRUP				Kruskal Wallis H Testi	
		n	En düşük	En yüksek	Ortalama	p	İkili karşılaştırma
İnflamatuvar hücre sayısı 60. Gün	PB-OS (Mean ± SD)	7	7,6	9,2	8,46±0,56	0,002	CUB/PB-OS
	OB-AIO (Mean ± SD)	7	6,8	8,8	7,91±0,75		
	CUB (Mean ± SD)	7	5,8	7,6	6,8±0,57		
	SBU (Mean ± SD)	7	6,6	7,8	7,26±0,5		
	Toplam	28	5,8	9,2	7,61±0,86		



Şekil 3. Zamana göre hücre sayıları bakımından gruplar arasındaki farklılık

5.6. PB-OS Materyalinin İnflamatuvar Hücre Sayısının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları

PB-OS materyalinin hücre sayıları değerlendirildiğinde; farklı zaman periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). Bu materyalin, 60. gün hücre sayısının 7. gün hücre sayısına oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 7). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 7. PB-OS materyalinin farklı zaman periyotlarındaki inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık

	PB-OS GRUBU				Friedman's Two Way ANOVA Testi		
	n	En düşük	En yüksek	Ortalama	T7-T30	T7-T60	T30-T60
					p	P	P
İnflamatuvar hücre sayısı 7. gün	7	168,2	187	180,54±6,09	0,184	0,001	0,184
İnflamatuvar hücre sayısı 30. gün	7	65,2	88,2	72,46±8,19			
İnflamatuvar hücre sayısı 60. gün	7	7,6	9,2	8,46±0,56			

5.7. OB-AIO Materyalinin İnflamatuvar Hücre Sayısının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları

OB-AIO materyalinin hücre sayıları değerlendirildiğinde; farklı zaman periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Bu materyalin, 60. gün hücre sayısının 7. gün hücre sayısına oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 8). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 8. OB-AIO materyalinin farklı zaman periyotlarındaki inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık

	OB-AIO GRUBU				Friedman's Two Way ANOVA Testi		
	N	En düşük	En yüksek	Ortalama	T7-T30	T7-T60	T30-T60
					P	P	P
İnflamatuvar hücre sayısı 7. gün	7	156,8	178,2	171,09±8,79	0,184	0,001	0,184
İnflamatuvar hücre sayısı 30. gün	7	40,4	52,2	47,29±4,02			
İnflamatuvar hücre sayısı 60. gün	7	6,8	8,8	7,91±0,75			

5.8. CUB Materyalinin İnflamatuvar Hücre Sayısının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları

CUB materyalinin hücre sayıları değerlendirildiğinde; farklı zaman periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$). Bu materyalin, 60. gün hücre sayısının 7. gün hücre sayısına oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 9). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 9. CUB materyalinin farklı zaman periyotlarındaki inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık

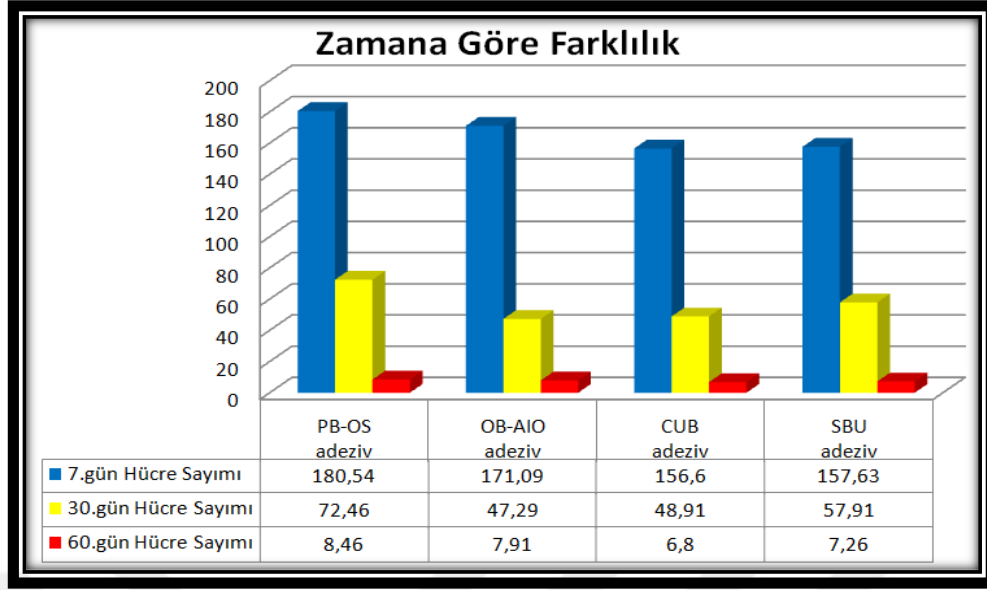
	CUB GRUBU				Friedman's Two Way ANOVA Testi		
	n	En düşük	En yüksek	Ortalama	T7-T30	T7-T60	T30-T60
					p	p	P
İnflamatuvar hücre sayısı 7. gün	7	113,6	183	156,6±26,37	0,184	0,001	0,184
İnflamatuvar hücre sayısı 30. Gün	7	44,4	52	48,91±2,42			
İnflamatuvar hücre sayısı 60. Gün	7	5,8	7,6	6,8±0,57			

5.9. SBU Materyalinin İnflamatuvar Hücre Sayısının Farklı Zaman Periyotlarına Ait Bulguları

SBU materyalinin hücre sayıları değerlendirildiğinde; farklı zaman periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$). Bu materyalin, 60. gün hücre sayısının 7. gün hücre sayısına oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (Tablo 10). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 10. SBU materyalinin farklı zaman periyotlarındaki inflamatuvar hücre sayıları arasındaki farklılık

	SBU GRUBU				Friedman's Two Way ANOVA Testi		
	n	En düşük	En yüksek	Ortalama	T7-T30	T7-T60	T30-T60
					p	p	P
İnflamatuvar hücre sayısı 7. gün	7	138,4	169	157,63±9,75	0,184	0,001	0,184
İnflamatuvar hücre sayısı 30. Gün	7	53,6	64,6	57,91±3,82			
İnflamatuvar hücre sayısı 60. Gün	7	6,6	7,8	7,26±0,5			



Şekil 4. Gruplarda hücre sayıları bakımından zamanlar arasındaki farklılık

5.10. İnflamasyon ve Fibröz Doku Formasyonunun Skorlanması

Ratların subkutan dokusunda oluşan reaksiyonun belirlenmesinde; inflamasyon (PMNL ve MNL) ve fibröz doku oluşumu skorlaması yapıldı.

İnflamasyon skorlama kriterleri şu şekilde belirlendi:

- Grade 0 (reaksiyon yok); PMNL ve MNL hücre infiltrasyonu yok,
- Grade 1 (hafif reaksiyon); tüm biyopsilerin <math><20\%</math>'sini içeren PMNL ve MNL infiltrasyonu,
- Grade 2 (orta reaksiyon); tüm biyopsilerin %20-40'ını içeren PMNL ve MNL infiltrasyonu,
- Grade 3 (şiddetli reaksiyon); tüm biyopsilerin >math>40\%</math>'ını içeren PMNL ve MNL infiltrasyonu.

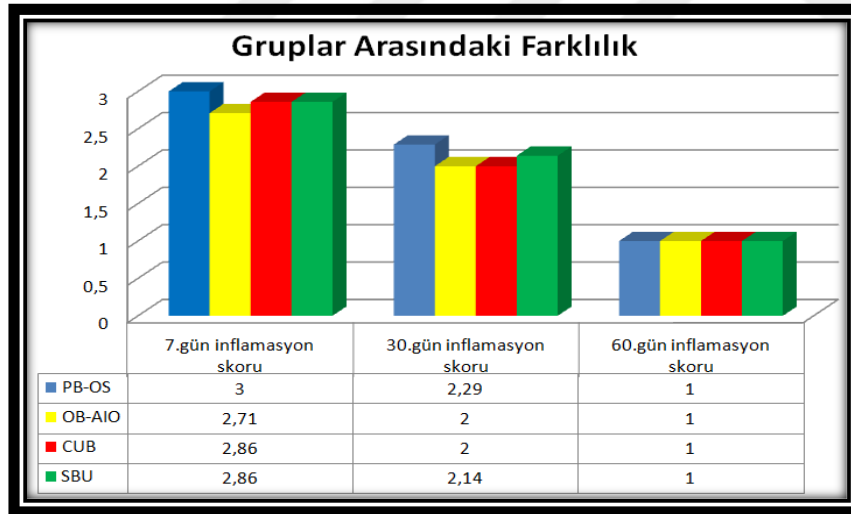
Fibröz doku formasyonu skorlama kriterleri şu şekilde belirlendi:

- Grade 0 (reaksiyon yok); normal fibröz doku morfolojisi,
- Grade 1 (hafif reaksiyon); hafif fibröz doku formasyonu,
- Grade 2 (orta reaksiyon); orta fibröz doku formasyonu,
- Grade 3 (şiddetli reaksiyon); şiddetli fibröz doku formasyonu.

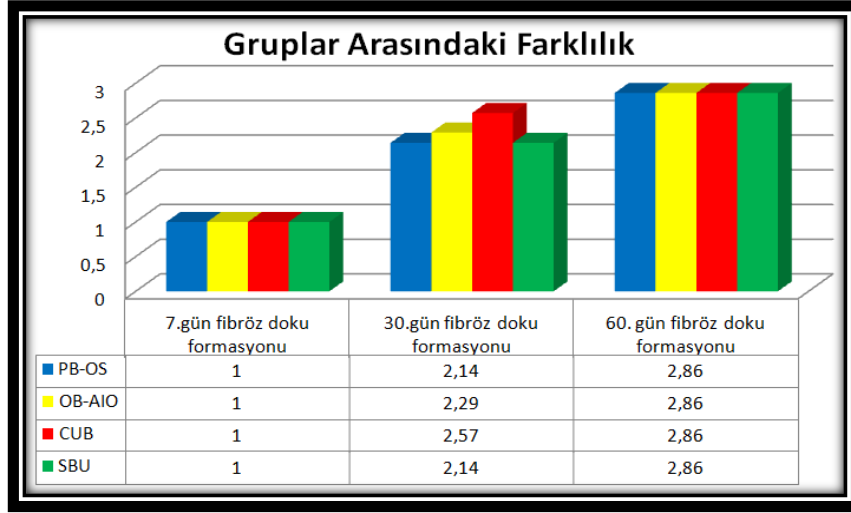
Tüp boşluğu etrafındaki inflamasyon ve fibröz doku formasyonu ışık mikroskopunda 40 ve 100 büyütmelede değerlendirildi ve skorlandı (Tablo 11, Şekil 5 ve 6).

Tablo 11. Dört farklı adeziv materyalin farklı zaman periyotlarında inflamasyon ve fibröz doku formasyonunun skorlanması

	Gün	n	PB-OS				OB-AIO				CUB				SBU			
			G0	G1	G2	G3	G0	G1	G2	G3	G0	G1	G2	G3	G0	G1	G2	G3
İnflamasyon	7	7	0	0	0	7	0	0	2	5	0	0	1	6	0	0	1	6
	30	7	0	0	5	2	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	6	1
	60	7	0	7	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0
Fibröz doku formasyonu	7	7	6	1	0	0	7	0	0	0	6	1	0	0	7	0	0	0
	30	7	0	0	6	1	0	0	5	2	0	0	3	4	0	0	6	1
	60	7	0	0	1	6	0	0	1	6	0	0	1	6	0	0	1	6



Şekil 5. İnflamasyon bakımından gruplar arasındaki farklılık



Şekil 6. Fibröz doku formasyonu bakımından gruplar arası farklılık

5.10.1. Materyallerin inflamasyon ve fibröz doku formasyonuna ait bulgular

İnflamasyon ve fibröz doku formasyonunun skorları değerlendirildiğinde (Tablo 12); deney materyalleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 12. Materyallerin inflamasyon ve fibröz doku formasyonuna ait bulguların p değerleri

Kruskal Wallis H Testi	Materyaller	7. gün	30. gün	60. gün
İnflamasyon	PB-OS	0,522	0,266	1
	OB-AIO			
	CUB			
	SBU			
Fibröz doku formasyonu	PB-OS	1	0,256	1
	OB-AIO			
	CUB			
	SBU			

5.10.2. İnflamasyon ve fibröz doku formasyonunun farklı zaman periyotlarına ait bulguları

Deney materyallerinin farklı zaman periyotlarındaki inflamasyon skorları değerlendirildiğinde (Tablo 13, Şekil 7); tüm materyallerin 60. gün inflamasyon skorunun, 7. gün skoruna oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

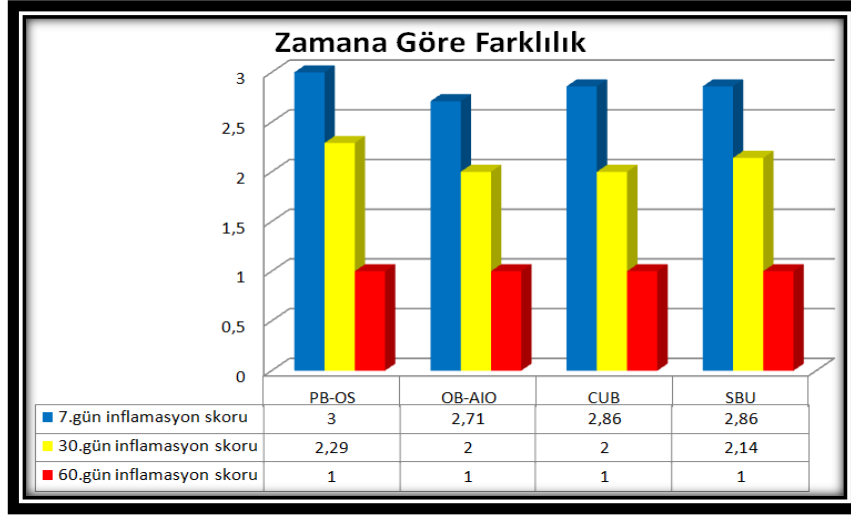
Deney materyallerinin farklı zaman periyotlarındaki fibröz doku formasyonu skorları değerlendirildiğinde (Tablo 13, Şekil 8); PB-OS, OB-AIO ve SBU materyallerinin 7. gün fibröz doku formasyonu skorunun, 60. gün skoruna oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$). Bu üç materyalin, diğer zaman periyotları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

CUB materyalinin farklı zaman periyotlarındaki fibröz doku formasyonu skorları değerlendirildiğinde (Tablo 13, Şekil 8); bu materyalin 7. gün fibröz doku formasyon skorunun, 30 ve 60. gün skorlarına oranla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Diğer zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

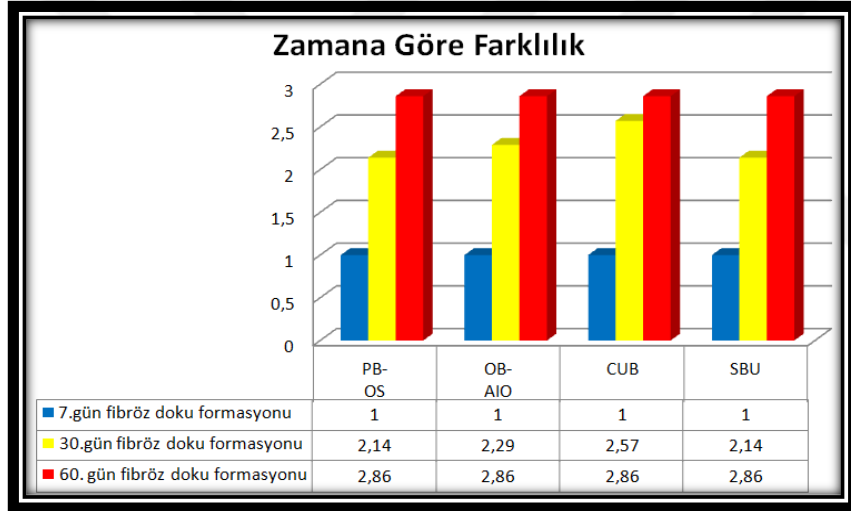
Tablo 13. Materyallerin inflamasyon ve fibröz doku formasyon skorlarının farklı zaman periyotlarına ait bulguları

Friedman's Two Way Anova Testi	Gün	PB-OS	Gün	OB-AIO	Gün	CUB	Gün	SBU
İnflamasyon	7 ^a	0,002	7 ^a	0,002	7 ^a	0,001	7 ^a	0,002
	30		30		30		30	
	60		60		60		60	
Fibröz doku formasyonu	7 ^a	0,002	7 ^a	0,003	7 ^a	0,006	7 ^a	0,002
	30		30		30 ^b	0,033	30	
	60		60		60		60	

(a: 7 ve 60. gün p değerleri arasındaki istatistiksel farklılık, b: 7 ve 30. gün p değerleri arasındaki istatistiksel farklılık)



Şekil 7. İnflamasyon bakımından zamanlar arasındaki farklılık



Şekil 8. Fibröz doku formasyonu bakımından zamanlar arasındaki farklılık

6. TARTIŞMA

Restoratif diş hekimliği alanındaki gelişmeler ve artan toplumsal bilinç düzeyi, uzun ömürlü estetik restorasyon talebini arttırmıştır (21). Restoratif diş tedavisinde en sık kullanılan rezin içerikli estetik materyaller kompozit rezinlerdir (107). Resin içerikli materyaller, farklı konsantrasyonlarda çeşitli monomerler ihtiva etmektedir. Bunlar genellikle; Bis-GMA ve UDMA gibi visköz, HEMA ve TEGDMA gibi visköz olmayan monomerlerdir (2).

Bis-GMA, yüksek molekül ağırlığına ve viskoziteye sahip hibrit bir monomerdir. Düşük polimer dönüşüm oranına sahip bu monomerin miktarının azaltılması, polimerizasyon büzülmesini arttırmaktadır. Birçok kompozitin büzülme oranı yaklaşık olarak hacimlerinin %2-3'ü kadardır. Bis-GMA'nın seyreltmesi amacıyla rezinlerin yapısına ilave edilen TEGDMA monomeri daha düşük viskoziteye ve daha yüksek monomer dönüşüm derecesine sahiptir. UDMA monomeri ise, Bis-GMA'ya oranla daha düşük polimerizasyon büzülmesi sergiler. Resin esaslı materyallerde renk değişikliğinin azalmasına ve aşınma dayanımının artmasına neden olan UDMA, biyouyumluluk açısından avantaj oluşturmaktadır (30). Hidrofilik ve hidrofobik özelliğe sahip HEMA monomeri ise, viskoziteyi azaltmakta ve rezinin nemli dokularla bağlantısını arttırmaktadır. Bu monomerlerin yapısı ve özellikleri, sitotoksiteleri üzerinde farklı etkiler göstermektedir (108).

Resin bazlı materyallerden kaynaklanan sorunları, materyallerin toksik etkileri ve mikrobiyolojik sızıntılar şeklinde incelemek mümkündür. Kompozit rezinlerde polimerizasyon büzülmesine bağlı mikrosızıntı sonucunda, oluşan boşluklardan mikroorganizmaların penetrasyonu söz konusudur. Mikrosızıntı olayı; sekonder çürük, post-operatif hassasiyet ve renklenme gibi sorunların temel nedenidir (1, 27, 109). Polimerizasyon büzülmesi, materyalin doku uyumluluğunu ve klinik performansını olumsuz etkileyebilmektedir (30).

Resin içerikli dental materyallerin pulpa dokusuna direkt temas edecek şekilde uygulanması, pulpa inflamasyonuna sebep olabilmektedir (110). Mikroorganizma varlığının yanı sıra, preparasyon esnasında oluşan travma, restoratif materyallerin

kimyasal etkileri, asit-etching uygulamaları da pulpal inflamasyonla ilişkilendirilmektedir (21, 111).

Murray ve arkadaşlarının fare dişlerinde yaptıkları bir ex-vivo çalışmada (112); preparasyon sonucunda pulpa dokusunda hasarı gösteren etkenler incelenmiştir. En çok hasarı gösterenden en aza doğru; kalan dentin dokusu kalınlığı, kavite preparasyonu sırasında yeterli su soğutması sağlanamaması, aeratör hızı, yüzey koşullarının değiştirilmesi sırasındaki uygulamalar ve restoratif materyaller şeklinde olduğu gözlemlenmiştir.

Diş dokuları ile rezin içerikli materyaller arasındaki ideal bağlanmanın gerçekleşmesi, mikroorganizmaların penetrasyonunun azaltılması bakımından oldukça önemlidir (1, 27, 109). Mikrosızıntı kaynaklı biyolojik riskleri azaltmak amacıyla, polimerizasyon büzülmesine bağlı boşlukların elimine edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, kompozit dolguları diş dokusuna direkt bağlayan adeziv sistemler geliştirilmiştir (36). Ancak, dentin adezivlerin diş dokusuna bağlanma yetersizlikleri de mikrosızıntı veya nanosızıntı ile sonuçlanmaktadır. Nanosızıntı sonucunda, adezivlerin diş yüzeyine bağlanma bölgesinde zamanla bozulmalar meydana gelmektedir (1, 27, 109). Total-etch adeziv sistemlerde asitin yıkanması ve dentinin ideal derecede kurulanması nanosızıntı yönünden çok önemlidir. Aksi durumda yeterince kurulanmayan bölgelere primer ve bond yeterince infiltre olamaz ve tam polimerizasyon gerçekleşmez. Aşırı kurulan bölgelerde ise kollajen fibrillerin büzülmesi nedeniyle etkili bir penetrasyon derinliğine ulaşılamaz. Ayrıca primer içerisindeki aseton gibi organik çözücüler, kollajen fibrillerinin büzülmesini arttırmaktadır. Yüksek molekül ağırlıklı rezin monomerler, primer uygulanmış dentine yeterince diffüze olmadığı için, tam olarak penetre olmazlar. Açıkta kalan kollajen ağı ve uzun dönemde hidrolitik total-etch bozunma nedeniyle bu durumların tamamı nanosızıntıyla sonuçlanmaktadır (113). Bununla birlikte, dental adezivlerin ekspozite insan pulpasında kuafaj materyali olarak kullanılması sonucunda, pulpada kalıcı hasar ve dentin köprüsü oluşumunda yetersizlik gözlenmiştir (114–116).

Polimerizasyon süreci sonunda monomerlerin tamamının polimere dönüşmüş olması beklenmesine rağmen, polimerizasyon sırasında MMA monomerleri %15-50 arası oranlarda reaksiyona girmemekte ve bu nedenle polimerize olmayan artık

monomerler kalmaktadır (117). Isı, ışık, mekanik ya da kimyasal etkilerle adeziv rezinlerden ağız ortamına salınan artık monomerlerin de mikrosızıntı sonucu oluşan boşluklardan penetrasyonu mümkündür (118). Adeziv materyallerden salınan monomerlerin fibroblastların hücresel fonksiyonlarını olumsuz etkilediği bilinmektedir (116). Bu monomerler, hücre ve dokuda direkt biyolojik reaksiyonlara neden olabilmektedir (112). Bununla birlikte artık monomerlerin, kök hücreleri ve pulpal hücrelerde odontojenik farklılaşmaya ve mineralizasyon süreçlerinde gecikmeye sebebiyet verdiği rapor edilmiştir (119–121). Yapılan çalışmalarda, rezin içerikli materyallerden salınan monomerlerin karyojenik mikroorganizmaların proliferasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir (109).

Dentin dokusu, rezin materyallerden salınan artık monomerlerin pulpa üzerinde oluşturacağı biyolojik etkiyi absorbe eden bir bariyer görevi yapmaktadır (104). Dentin tabakasının ince olması, geçirgenlikte ve rezin materyallerin sitotoksitesinde artışa neden olmaktadır (122). Biyoyumluluğu ve sitotoksitesiyi etkileyen bir diğer faktör ise rezin matrisin temel kimyasal yapısı ve doldurucu içeriğidir. Resin içerikli materyallerden salınan akrilik monomerler ve epoksi resin bileşiklerin çoğu sitotoksitesite için potansiyel teşkil etmektedir. Bu materyallerden salınan monomerlerin sistemik yan etki oluşturacak düzeyde olmadığı bilinmektedir (117). Ancak, bu monomerlerin non-letal konsantrasyonlarda sitotoksik, alerjik ve mutajenik etki oluşturabildiği öne sürülmüştür (30).

Monomerlerin polimerizasyonunu takip eden ilk 24-48 saat içinde, sitotoksitesite oranı en üst seviyededir (123). Bu durum, kalan dentin kalınlığının önemini ortaya koymaktadır (124). Yapılan in-vitro çalışmalarda; >500µm dentin kalınlığının, pulpayı korumak için yeterli olduğu ileri sürülmüştür (28, 125).

Son yıllarda, self-etch adeziv sistemlerden salınan asidik ve resin monomerlerin pulpal irritasyonlara neden olduğu yönündeki endişeler artmıştır (126, 127). Bu sistemlerde, bakteri penetrasyonu ve buna bağlı post-operatif hassasiyet sorunları azalmış olmakla birlikte, biyoyumluluk sorunlarına yol açabilecekleri iddia edilmiştir (37, 38). İdeal bir restoratif materyal, temasta olduğu diş dokularıyla biyolojik olarak uyumlu olmalıdır (21). Resin içerikli materyallerin neden olduğu biyolojik sorunların sayısının az olması, biyoyumlu oldukları anlamına gelemmez. Oysa günümüzde,

birçok materyal biyouyumluluğundan endişe duyulmadan klinik kullanıma sunulmaktadır (124). Bu nedenle, kullanılacak dental materyallerin klinik kullanım öncesinde, diş ve çevre dokular üzerindeki etkileri, güvenilirlikleri ve biyouyumlulukları araştırılmalıdır (128, 129).

Bu tez çalışmasında; diş hekimliğinde oldukça sık kullanılan, dört farklı tek aşamalı self-etch adeziv materyalin (Prime&bond one select, Optibond All-in-one, Clearfil universal bond, Single bond universal) biyouyumluluklarının, hayvan deneyi yöntemiyle karşılaştırılması ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Rezin içerikli restoratif materyallerin bozunması, genellikle siloksan veya ester bağlarının hidroliziyle gerçekleşir ve bozunma sonucu salınan ürünler bu bileşenlerin moleküler büyüklükleriyle ilişkilidir (130). Bu materyallerden elde edilen ekstraktlardan, sadece monomer salınımı gözlenmez. Yapılan bir araştırmada, dört farklı rezin içerikli kompozit materyalden 34 farklı bileşenin salındığı tespit edilmiştir. Polimerize ya da non-polimerize materyallerden salınan bileşenlerden bazıları; Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, Bisfenol-A etoksilen dimetakrilat (Bis-EMA), Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA) ve MMA olarak saptanmıştır (131). En fazla salınımı gözlenen monomerin TEGDMA olduğu belirlenmiştir (132).

Monomerlerin sitotoksitesinde, difüzyon oranı nedeniyle molekül büyüklüğünün etkili olduğu bildirilmektedir. Küçük moleküller, büyük moleküllere göre daha hızlı hareket ederler. Ortengren ve arkadaşlarının (133) yaptığı bir çalışmada; test edilen dental materyallerin bileşiminde bulunan en düşük moleküler ağırlığa sahip TEGDMA'nın, materyal ekstraktlarında saptanan temel monomer olduğu ve maksimum monomer konsantrasyonunun, yedi gün sonunda gözlemlendiği bildirilmiştir.

Dental adezivlerin, zamanla bağlanmayı olumsuz etkileyen hidrolitik bozunmaya uğradıkları bilinmektedir (21). Dentin dokusundaki kollajende adeziv rezinlerin oluşturduğu hibrit tabaka, endojen matris metalloproteinaz enzimi nedeniyle bozunmaya uğrar. Böylece, nanosızıntı görülen alanlardan küçük moleküllerin ve iyonların difüzyonu gerçekleşmektedir (134).

Bifonksiyonel monomerlerin, monofonksiyonel monomere oranla daha fazla sitotoksite gösterdiği bildirilmiştir. TEGDMA, HEMA ve 4-META gibi düşük

molekül ağırlıklı monomerler, UDMA ve Bis-GMA gibi daha visköz rezinler için çözücü görevi görmekte ve bu monomerlerin hücre ve dokulara daha fazla difüzyonuna sebep olmaktadır (117). TEGDMA ve HEMA hidrofilik yapıya sahip iken, Bis-GMA ve UDMA hidrofobik yapıdaki monomerlerdir (30). TEGDMA ve HEMA monomerlerinin, Bis-GMA ve UDMA'ya oranla daha düşük sitotoksikite potansiyeli taşıdığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, Schweikl ve arkadaşlarının (135) yaptığı çalışmada, TEGDMA ve HEMA'nın genotoksik etkileri görülmüştür.

Difüzyon oranı yüksek olan HEMA monomerinin, viskozitesinin düşük olması sebebiyle sitotoksik etki potansiyeli daha azdır. Bununla birlikte, bağışıklık sistemini etkileyerek alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir (117). Fare fibroblastlarında yapılan bir çalışmada; HEMA, Bis-GMA, TEGDMA, UDMA ve bunların kombinasyonlarına 24-72 saatlik maruziyet sonrası sitotoksikite oranları: Bis-GMA>UDMA>TEGDMA>HEMA şeklinde belirlenmiştir (136, 137). Çoklu bileşenlerin sitotoksikitesi, sinerjik etki nedeniyle tek bir bileşenin oluşturduğu sitotoksikiteden daha fazladır. Bununla birlikte, Bis-GMA ve HEMA kombinasyonunun Bis-GMA, UDMA, ve HEMA kombinasyonlarından daha az sitotoksik etkili olduğu görülmüştür (124).

Yapılan araştırmalarda, adeziv materyallerden ağız ortamına salınan bu bileşenlerin birtakım lokal ve sistemik yan etkilere veya alerjik reaksiyonlara yol açtığından söz edilmektedir (27, 138). Dental materyallere karşı alerjik yanıtın test edildiği 4 yıllık bir araştırmada; hastaların %23'ünün altın, %9'unun palladyum, %6'sının civa ve %8'inin rezin içerikli materyallere duyarlı olduğu belirtilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada ise, rezin içerikli materyallere karşı diş hekimlerinin %7'sinde, kontakt dermatit benzeri cilt semptomları gözlenmiştir. Klinisyen ve yardımcılarının metakrilatlara alerjisinin %1-2 civarında olduğu rapor edilmiştir (139, 140). Başka bir araştırma sonucuna göre; ağız bölgesindeki liken reaksiyonlarının rezinlerle yakın ilişkisi olduğu bildirilmiştir (141).

TEGDMA, UDMA, Bis-GMA ve Bisfenol-A (BPA)'nın yüksek dozda immunosupresyona neden olduğu belirlenmiştir. HEMA, Bis-GMA veya TEGDMA'nın subletal konsantrasyonlarının 5-6 hafta sonunda, hücresel mitokondrik aktivite ve total protein içeriğinin yüzdesini değiştirdiği bildirilmiştir. Çözücü olarak

Bis-GMA kullanıldığında, HEMA'nın neden olduğu sitotoksik etkinin arttığı ifade edilmektedir (142).

Son yıllarda, rezin materyallerden salınan monomerlerin insan tükürük bezlerinde tümör başlangıcında risk faktörü olduğu iddia edilmektedir. Resin içerikli materyallerden salınan artık monomerler, böbrek hücrelerinde toksisitenin artmasına da neden olabilmektedir (105, 143, 144).

Al-Hiyasat ve arkadaşları (137) BPA'nın dişi fare doğurganlığı üzerindeki etkisini değerlendirdikleri bir çalışmada, doğurganlıkta %54,5 azalma olduğunu vurgulamıştır.

Resin içerikli monomerlerin, çevresel stres kaynağı oluşturarak kompleks hücrel iletişim ve sinyal iletim yolağını bozduğu iddia edilmektedir (145). Normal şartlarda hücrede oksidatif stres oluşturan hidrojen peroksit, süperoksit anyonları ve hidroksil radikalleri içeren reaktif oksijen türleriyle (ROS) bunların salınım ve kontrolünü sağlayan antioksidan sistemleri arasında bir denge mevcuttur. Ancak bu denge, resin monomerlerin tetiklediği oksidatif stresle ROS üretimine neden olarak hücre içi enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların kapasitesini aşarak bozulur (105). Bu nedenle ROS üretimi, resin monomer sitotoksitesinde hücrel stresin erken parametrelerinden biri kabul edilmektedir. ROS artışı; hücrenin protein, lipid ve karbonhidrat gibi yapısal bileşenlerinde ve DNA'da oksidatif hasar oluşturup, apoptozise neden olabilmektedir. Hücre içi oksidatif stres ve ROS üretimine neden olan kimyasallar, her zaman mutajenik koşullar oluşturmamakla birlikte mutajenite için potansiyel oluşturmaktadır (117).

Nowicka ve arkadaşlarının (116) yaptığı bir çalışmada; self-etch adeziv sistemler kullanılarak yapılan direkt kuafaj tedavisi sonrası pulpa-dentin kompleksinin cevabını analiz etmişlerdir. Örneklerin çoğunda doku bozulmasıyla birlikte, pulpal reaksiyon ve dentin köprüsü formasyonunda eksiklik meydana gelmiştir. Kalsiyum hidroksitin kullanıldığı dişlerde ise, doku bozulmasıyla birlikte pulpada hafif inflamatuvar yanıt ve yüksek oranda reperatif dentin formasyonu görülmüştür. Bu çalışma, Koliniotou-Koumpia ve Tziafas (146) ile da Silva ve arkadaşlarının (147) köpekler üzerinde yaptıkları araştırmalarla benzerlik göstermektedir.

Farklı çalışmaların bulgularında; pulpanın dental adezivlerle direkt örtülmesi sonrasında sert doku formasyonun hiç oluşmadığı, hücre infiltrasyonunda kronik

inflamasyon ve dev hücelere rastlandığı ifade edilmektedir. Bununla birlikte, rezin monomerler etrafında makrofajların olduğu, morfolojik hücre değişiklikleri ve pulpa hücrelerinin hiyalinizasyonu rapor edilmiştir (30, 124). Primatlarda uygulanan araştırmalarda benzer sonuçlar elde edilirken; köpek, koyun ve fareler üzerinde yapılan araştırmalarda ise hafiften orta şiddetliye doğru değişkenlik gösteren reaksiyonlar gözlenmiştir (146).

Pereira ve arkadaşları (148) tarafından yapılan bir araştırmanın sonucunda; pulpanın adezivle örtülmesinden 200 gün sonra bile dentin köprüsü formasyonunun stimüle edilmediği belirtilmiştir. Pulpanın kalsiyum hidroksit ile örtülmesinden 60 gün sonra ise, dentin köprüsü oluşumu gözlenmiştir.

Chang ve arkadaşları (149) tarafından yürütölen bir başka çalışmada, 0.1mM (miliMol) Bis-GMA'nın, pulpada hücre metabolizmasını %50'ye kadar azalttığı sonucuna varılmıştır. Hücre ölümünün belirleyici faktörü, monomer konsantrasyonu olarak kabul edilmiştir.

Bis-GMA'nın düşük konsantrasyonları apoptozisi indüklerken, yüksek konsantrasyonları nekrozla birlikte hücre ölümünü arttırmaktadır. Özellikle servikal restorasyonların ardından, Bis-GMA'nın gingival dokularla uzun süreli teması sonucunda, oral mukozada likenoid reaksiyonlara ya da irritasyonlara rastlanmaktadır (150).

Çürüğün tamamen temizlenmesinin uygun olmadığı durumda ve kompozit restorasyonların altında sekonder çürük oluşumunu önlemek amacıyla son yıllarda, adeziv sistemlere antibakteriyel madde ilave edilmesi yaygınlaşmıştır. Adeziv rezin matriksle birlikte polimerize olamayan ve rezinden salınan antibakteriyel bileşiklerin biyouyumluluk problemleri oluşturma potansiyeli mevcuttur. Antibakteriyel ajan olarak adezivlere eklenen MDPB monomerinin sitotoksitesi TEGDMA'ya benzer bulunmuştur. Hassasiyet giderici ve antibakteriyel özelliği nedeniyle adeziv sistemlere dahil edilen glutraldehit, HEMA'ya oranla daha çok alerjik, sitotoksik ve mutajenik etki göstermektedir (117). Bu bileşenin ağız mukozasına direkt temasının yanı sıra, solunmasının da zararlı olduğu öne sürölmektedir. Dentin adezivlerde fotoaktivatör olarak kullanılan kamforokinonun sitotoksite ve mutajeniteyle ilişkilendirilmesi söz konusudur (151).

Gerek materyallerin içeriği ve gerekse ışık kaynağının tipine bağlı olarak, polimerizasyon reaksiyonu her bölgede aynı miktarda gerçekleşmez. Dental adezivlerin sitotoksitelerinde; ışık spektrumunun, ışık cihazının, polimerizasyon süresi ve uygulama modunun önemli olduğu bildirilmiştir (150). Adeziv materyallerin ışıkla polimerizasyonu esnasında gerçekleşen egzotermik reaksiyonların etkisiyle, canlı pulpanın hasarına neden olabileceği bildirilmiştir (21). Rezin materyallerin klinik performansını arttırmada; 450-500nm dalga boyu ve 500-800mW/cm²'lik görünür mavi ışık kaynağı ve ortalama 20-40 saniyelik bir zaman dilimi yeterli olmaktadır (152).

Adeziv materyalin sitotoksitesinin, polimerizasyon oranı, salınan bileşenlerin türü ve konsantrasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir (153). Yapılan araştırmalarda, farklı ışık kaynağı ve polimerizasyon süresi kullanımının; polimerizasyon derinliği, polimerizasyon dönüşüm derecesi ve salınan artık monomer miktarını etkilediği görülmüştür (117). Polimerizasyon süresinin kısalması, düşük polimerizasyon dönüşüm değerine ve yüksek sitotoksiteye neden olmaktadır. Farklı polimerizasyon sürelerine, hücrelerin verdiği cevaplar da farklı olmaktadır (154).

Son yıllarda, klinik çalışma süresini azaltmak ve polimerizasyon derinliğini arttırmak amacıyla, 1000mW/cm² gücünde ışık cihazları üretilmiştir. Santini ve arkadaşlarının (155) yaptığı bir araştırmada; ilk kullanılan 400mW/cm² güce sahip LED ışık cihazlarının pulpaya daha az zararlı olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, 1100mW/cm² gücünde LED ışık cihazının, 500mW/cm² gücündeki halojen ışık kaynağına oranla pulpada daha fazla sıcaklık artışı oluşturduğu bildirilmiştir. Ancak, her iki ışık kaynağının da oluşturacağı sıcaklık artışının pulpal hasara neden olacak limite ulaşmadığı ifade edilmiştir. En yüksek sıcaklık artışının adeziv sistemin polimerizasyonu sırasında gerçekleştiği belirtilerek, özellikle derin kavitelerde pulpa koruyucu uygulanması gerekliliği vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda da, etkin bir polimerizasyon için belli bir standardizasyonu sağlamak amacıyla, 1200mW/cm² ışık yoğunluğuna sahip sabit bir LED ışık kaynağı kullanılarak örneklerin her bir yüzeyine 10sn süreyle üretici firmaların önerileri dikkate alınarak ışık verildi.

Restoratif diş hekimliğinde kullanılan adeziv materyallerin klinik kullanım öncesinde biyoyumluluklarının değerlendirilmesinde; in-vitro testler → hayvan deneyleri → klinik kullanım testleri şeklinde sıralı bir paradigma kullanılmaktadır. Biyoyumluluk değerlendirme yöntemleriyle ilgili en etkili ve ekonomik yolun, bu üç yöntemi bir arada kullanmak olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır. Bu görüşte; primer ve sekonder testler ve kullanım testleri olmak üzere bir piramit tablosu hazırlanmıştır. Piramidin bir alt seviyesini geçen örnekler, bir sonraki test için kabul edilmektedir. Primer testler; genel hücre toksisitesi, bakteriyel mutajenik testler, hayvanlarda sistemik toksisite ve diğer in-vitro testlerden oluşmaktadır. Sekonder testler; mukozal irritasyon, hayvanlarda alerji ve inflamasyon testlerinden meydana gelmektedir. Kullanım testleri ise, klinik çalışmalarla eşdeğerdir (6).

İn-vitro testler ve hayvan deneylerinin klinik çevreyi yeterince taklit etme hususunda eksiklikleri mevcuttur. Klinikte yararlı olduğu düşünölen bazı materyaller in-vitro testler veya hayvan deneylerinde başarısız bulunurken, bunun tam tersi de olabilmektedir (76). Yine de günümüzde yetkili kurumlar ve araştırmacıların çoğu, dental materyallerin biyoyumluluk değerlendirmesinde, in-vitro ve hayvan testlerinin önemli yeri olduğunu kabul etmektedir (6).

İn-vitro testler ve hayvan deneyleri sayesinde, piyasaya sürölen materyalleri klinik riskler açısından karşılaştırarak değerlendirmek mümkündür. Ulusal ve uluslararası standart protokollerinde genellikle, başlangıç tarama testleri olarak in-vitro testler yer almaktadır (156). Bu testlerin esası; canlı dokulardan elde edilen hücrelerin vücudun dışında yaşatılması ve vücudun özün fizyolojik durumunu taklit edecek şekilde besleyici sıvılarda çoğaltılmasını kapsamaktadır. İn-vitro testlerin büyük çoğunluğunda, sadece tek tip hücre kullanılmaktadır. Bu testler; materyalin yalnızca ilk toksisitesini göstermekte, materyalin dokuyla uzun süreli teması sonucu ortaya çıkacak toksisite hakkında yeterli bilgi vermemektedir (75). Bununla birlikte, test hücreleri ile konak hücrelerinin farklı olması ve vücudun bağışıklık sisteminin taklit edilememesi söz konusudur (104). Bu nedenle materyale olan öncül tepkiler belirlendikten sonra, subakut toksisite değerlerini yansıtan ikincil testler (hayvan deneyleri) denenmelidir (75).

Dental materyallerin biyouyumluluğu hakkında kapsamlı bilgi vermeye yarayan hayvan deneyleri; hücre, doku, organ ve sistem düzeyinde fizyolojik ve patolojik mekanizmaları, sistemler arası ilişkiyi ve hastalıklara karşı tedavi yöntemlerini geliştirmeyi amaçlar. Bu testler sayesinde, materyallerin klinik kullanım öncesi biyouyumluluklarını in-vivo olarak test etmek mümkündür. Hayvan deneyleriyle elde edilen veriler, in-vitro testlere kıyasla daha kapsamlı ve yararlı sonuçlar vermektedir. Diş hekimliği araştırmalarında da kullanılan bu deneylerde; dental materyallerin ve birtakım cerrahi tekniklerin güvenilirliklerinin değerlendirilmesi ve canlı dokular üzerindeki etkisini belirlemek asıl hedeftir (78).

Hayvan deneyi testlerinde genellikle; fare, sıçan, hamster veya kobay gibi memeliler tercih edilmektedir. Özbaş ve arkadaşları (157) yaptıkları bir çalışmada, aseptik şartlar altında en az post-operatif enfeksiyon riski gösterdiğini düşündükleri Wistar albino ratları kullanmayı tercih etmişlerdir.

Bununla birlikte, dişi hayvanların gebelik olasılığı ve özellikle menstruasyonun hayvan davranışını etkilemesi gibi nedenlerle, çalışmalarda erkek hayvan kullanılması daha yaygındır (158). Hayvan deneyi çalışmalarında en önemli sınırlama; deney hayvanları ve insanlar arasında farklılıkların olması ve etik ilkeler göz önünde bulundurularak mümkün olduğu kadar az sayıda denek kullanılmasının gerekliliğidir (159).

Biz de çalışmamızda, klinik ortamla ilişkisinin yüksek olması nedeniyle tercih ettiğimiz hayvan deneyi testinde; kolay ulaşılabilir, dayanıklı ve ucuz olmaları, bakımlarının kolay olması ve filogenetik olarak (canlıların akrabalık derecelerine göre) en aşağı tür olması nedeniyle, yetişkin erkek Wistar albino rat kullanmayı tercih ettik. Örneklerin sayısını belirlemek üzere yapılan power analizi ve etik ilkeler ışığında, çalışmamızdaki denek sayısını 21 olarak belirledik.

Hayvan deneyi araştırmalarında en çok kullanılan yöntemler; deri altı, kas ve kemik içi implantasyon uygulamalarıdır. İmplant alanının küçüklüğü, bakımınının kolaylığı, kolay analizi, maliyetinin düşük olması gibi nedenler subkutanöz implantasyon testini daha ön plana çıkarmaktadır (102). Bu yöntem; dental materyallerin biyolojik performansındaki farklılıkları ortaya çıkarmada oldukça etkili ve tekrarlanabilir bir uygulamadır. Dental materyallerin deney hayvanlarında cilt altı

bağ dokusuna implantasyonu sayesinde, özellikle lokal inflamasyon ve toksisitelerin belirlenebileceği belirtilmiştir. Ortaya çıkan inflamatuvar doku yanıtının ekspoze pulpa ve bağ dokusundakine benzer olması nedeniyle, subkutanöz implantasyon testleri dental materyallerin biyouyumluluğunun değerlendirilmesinde en güvenilir yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (75). Böylece bu yöntem sayesinde, gönüllü insanların denek olarak kullanılması önlemektedir (160).

Biz de çalışmamızda, dört farklı tek aşamalı self-etch adeziv rezin materyali ratların subkutanöz dokusuna implante ederek, oluşan lokal inflamasyon ve toksik etkileri değerlendirilmeyi amaçladık.

Subkutanöz implantasyon yönteminde, kullanılacak deney hayvanının subkutanöz dokusuna en fazla 4 adet test materyalinin implantasyonu önerilmektedir (106). Yapılan çalışmalar, doku reaksiyonlarının implante edilen materyalin şeklinden ve boyutundan etkilendiğini göstermiştir. Test edilecek materyallerin cilt altına direkt olarak yerleştirilmesi veya şekil verilemeyen yumuşak materyallerin yine cilt altına küçük boyutlarda polietilen veya teflon tüpler içerisinde uygulanması gerektiği görüşü hakimdir (104, 105). Restorasyonlarda kullanılan adezivlerin dış yüzeyindeki film kalınlığı mikron düzeyindedir. Daha büyük hacimlerde hazırlanan deney örneklerinde dönüşüm derecesi daha az olacağından, ortaya çıkacak hücresel cevabın daha yüksek olması söz konusudur (161).

Santos ve arkadaşları (162) yaptıkları bir çalışmada; polivinil süngerler içine yerleştirerek suture etmeden önce polimerize ettikleri adeziv materyalleri, kullandıkları ratların sırt bölgesine yerleştirmiştir. Özbaş ve arkadaşlarının (157) yaptıkları diğer bir çalışmada 1.1mm iç çapındaki polietilen tüpler implante edilirken, Gerçek'in (159) yaptığı bir başka araştırmada 10mm uzunluğunda ve 2mm çapındaki polietilen tüpler kullanmıştır.

Biz de çalışmamızda, test materyallerini biyouyumluluğu yüksek ve kanla uyuşabilirliği çok iyi olan 10mm uzunluğunda ve 2mm çapındaki poliüretan tüpler içerisine yerleştirerek polimerize ettik ve kullandığımız ratların 2 adet sırt, 2 adet bel bölgesinde olacak şekilde sınırları belirli 4 farklı bölgesine implante ettik.

Yapılan araştırmalar, monomer salınım miktarının zaman içerisinde değişebildiğini göstermiştir. Subkutanöz implantasyon testinde, deney periyodu olarak

genellikle 7, 30 ve 90 günlük süreler esas alınmaktadır. Bu süreleri takiben çevresindeki bir miktar sağlam dokuyla birlikte eksize edilen test materyali, histopatolojik açıdan incelenmektedir. Yapılacak incelemede, oluşan iltihabi yanıtın süresi ve şiddeti esas alınmaktadır (101, 108).

Costa ve arkadaşları (163) Clearfill Liner Bond 2, Single Bond ve kalsiyum hidroksitin biyouyumluluğunu ratlarda değerlendirdiği bir çalışmada 7, 30 ve 60 günlük periyotlar kullanılmıştır.

Moysés ve arkadaşları (160) ratlarda yaptığı bir çalışmada, üç farklı adeziv materyalin biyouyumluluklarını 7, 15, 30 günlük aralıklarla değerlendirmiştir.

Omidi ve arkadaşları (164) ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri benzer çalışmalarında, 15, 30 ve 60 günlük zaman periyotlarını kullanmıştır.

Bizim çalışmamızda da, örneklerden salınan monomer miktarının zamana bağlı değişimi düşünülerek üç farklı zaman periyodunda (7, 30 ve 60 günlük periyotlarda) inceleme yapıldı ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Subkutanöz implantasyon yöntemiyle dental materyallerin biyouyumluluklarının değerlendirilmesinde; bağ doku ve test materyali arasındaki bölüm incelenir. Canlı dokuda gelişen iltihabi yanıtın, süresi ve şiddeti esas alınarak nekroz mevcudiyeti sorgulanır. İltihabın varlığı, yayılımı ve şiddeti ile numunedeki rezorpsiyon ve benzeri patolojiler kaydedilir. Dokulardaki inflamasyon farkı ölçülür. İltihabi hücre sayısı, tipi ve yerleşimi incelenir (75).

2 ve 12. haftalar arası değerlendirmeye alınır. Her iki süreçte de reaksiyonun olmaması ya da hafif olması durumunda materyalin deneyi geçtiği onaylanır. 2. hafta başlayan reaksiyonun 12. haftada azalma göstermesi durumunda yine materyalin deneyi geçtiği kabul edilir. Bununla birlikte, her iki dönemde de orta seviyede reaksiyon gösteren örneklerin testi geçemediğine karar verilir. 2. haftada hiç reaksiyon olmadığı veya hafif olduğu halde, 12. hafta sonunda orta dereceli ya da şiddetli olması durumunda yine materyalin deneyi geçmediği kabul edilir. Bazı araştırmalar, fibröz bağ dokusuyla çevrelenen materyallerin dokular tarafından iyi tolere edildiklerini bildirmiştir (75).

Moysés ve arkadaşları'nın (160) üç farklı adeziv materyalin biyouyumluluklarını değerlendirdikleri çalışmalarında; 7 günlük periyot sonunda kontrol grubu dışındaki bütün materyallerde akut ve şiddetli inflamatuvar cevap tespit etmiştir. 15 gün sonunda; Prime&Bond 2.1 ve Prime&Bond NT adeziv materyallerinde, Scotchbond MP'ye kıyasla kavite sınırları içinde nötrofil odakları ile infiltre daha şiddetli enflamasyon görülmüştür. 30 gün sonunda ise; materyallere karşı inflamatuvar sürecin devam ettiği, kontrol grubundaki kaviteye komşu numunede iyi organize olmuş granüloamatöz yapı olduğu belirlenmiştir. Scotchbond MP grubunun, diğer iki gruba kıyasla daha biyouyumlu olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Costa ve arkadaşları (163) iki farklı adeziv materyal ve kalsiyum hidroksitin biyouyumluluğunu değerlendirdikleri bir çalışmada, polietilen tüplere yerleştirerek polimerize ettikleri adeziv materyalleri ratların subkutan dokularına yerleştirilmiştir. 7 gün sonunda, her iki adeziv rezinde zaman içinde azalan orta seviyede bir inflamatuvar cevap tespit edilmiştir. 30 gün sonunda; tüpleri çevreleyen fibröz kapsüller gözlenmiştir. Clearfill Liner Bond 2 ve Single Bond adeziv örneklerinin yarısında; makrofajlar, kılcal damarlar, lenfositler, fibroblastlar ve kollajen lifleri içeren ince kapsüllerin oluşumu dikkat çekmiştir. Kalsiyum hidroksit örneklerinde, ince bir fibröz kapsüllü tam iyileşme izlenmiştir. 60 gün sonunda ise; birçok örnekte makrofajlar ve dev hücrelerin aracılık ettiği sürekli bir inflamatuvar reaksiyonun yanı sıra bağ dokusu iyileşmesi belirlenmiştir.

Teixeira ve arkadaşları (165), üç farklı adeziv materyal (Prime&Bond NT, Bond1 ve Optibond Solo) ve kalsiyum hidroksitin üç farklı zamanda biyouyumluluklarını değerlendirdikleri benzer bir çalışmada; 15 gün sonunda orta-yoğun bir inflamatuvar reaksiyondan söz etmektedir. İnflamatuvar cevabın zamanla azaldığı, 30. gün sonunda kalsiyum hidroksite karşı herhangi bir inflamatuvar yanıt gözlenmediği bildirilmiştir. 60. gün sonunda ise, adeziv materyallere karşı kalıcı bir inflamatuvar reaksiyonun devam ettiği tespit edilmiştir.

Machado ve arkadaşları (166) Single Bond, Clearfil SE Bond ve Prime & Bond NT dental adezivlerinin biyouyumluluklarını incelediği bir çalışmada; 30. gün sonunda Single Bond materyaline karşı granüloamatöz yapı ve çok çekirdekli dev hücrelerin eşlik ettiği az miktardaki inflamatuvar reaksiyonundan söz etmektedir.

Clearfil SE Bond'un, Single Bond grubundan daha yoğun bir inflamatuvar yanıt gösterdiği vurgulanmıştır. Prime & Bond NT grubunda ise, daha yoğun mononükleer inflamatuvar infiltrasyon, dilate ve hiperemik kan damarları ve nötrofil odakları izlenmiştir. Sonuç olarak; Prime & Bond NT adeziv materyalinin, diğer iki adezive kıyasla daha az biyouyumluluk gösterdiği öne sürülmüştür.

Cal ve arkadaşları (126) beş farklı adeziv materyalin (Admira Bond, Clearfil SE Bond, Adper Single Bond Plus, Clearfil S3 Bond ve Heliobond) insan gingival fibroblast hücrelerine sitotoksik etkilerini farklı sürelerde değerlendirmiştir. Tüm materyallerin, ilk 24 saat içerisinde %6-24 arasında değişen hücre canlılık oranıyla ciddi sitotoksik etkiye sahip oldukları görülmüştür. 28 gün süresince; Adper Single Bond Plus dışındaki diğer adezivlerin toksisitesinin devam ettiği bildirilmiştir.

Sun ve arkadaşları (167), tek aşamalı self-etch adezivlerin (Adper Easy One, iBond, Clearfil S³ Bond ve G-Bond) insan periodontal ligament fibroblast hücre kültürleri üzerine potansiyel sitotoksik etkilerini araştırdıkları bir çalışma gerçekleştirmiştir. Tüm adeziv materyallerin; hücre canlılığında azalmaya, hücre morfolojisinde değişime ve hücre kayıplarında artışa neden oldukları bildirmiştir. En yüksek sitotoksikite sergileyen materyalin G-Bond olduğu belirtilmiştir.

Adeziv materyallerin içeriğindeki özel bir bileşenden ziyade, materyallerin genel yapısıyla ilgili doku yanıtını değerlendirdiğimiz çalışmamızda ise; örneklerin hiçbirinde apse formasyonu veya nekroz oluşumu izlenmedi. 7. gün örneklerinde; PB-OS ve CUB materyallerine karşı akut inflamasyona bağlı lezyonlar ve ödeme rastlandı. Bununla birlikte, yaygın PMNL infiltrasyonu söz konusuydu. OB-AIO ve SBU materyallerine karşı bazı bölümlerde ilerlemiş ödeme eşlik eden PMNL infiltrasyonu izlendi. 30. gün örneklerinde; tüm materyallere karşı inflamasyonun azaldığı, subakut hale geldiği ve fibrokollajen dokuda artış olduğu gözlemlendi. Çoğunluğu lenfositlerden oluşan MNL infiltrasyonu izlendi. 7. günden itibaren inflamasyon reaksiyonundaki hızlı düşüşün nedeninin, artık monomer salınımı ve cerrahi travma etkisinin giderek azalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. 60. gün örneklerinde; tüm materyallere karşı inflamasyon şiddetinin daha da azaldığı, rejenerasyon ve reperasyon süreçlerine bağlı granülasyon ve lameller tarzda fibröz doku artışının olduğu gözlemlendi.

Süsgün Yıldırım ve arkadaşlarının (168) yaptığı bir in-vitro çalışmada; beş farklı self-etch adezivin [Prime&Bond One Select (PB-OS), Optibond All-in-One (OB-AIO), G-bond (GB), Clearfil Universal Bond (CUB), Single Bond Universal (SBU)] sitotoksitelerini hücre kültürü ortamında karşılaştırmıştır. SBU, CUB, GB ve OB-AIO gruplarında, test materyali etrafında ya da altında 1cm'yi aşan zon oluşumu belirlenmiştir. PB-OS grubunda ise, zon sınırları 1cm'ye yakın bulunmuştur. Üç farklı zaman periyodunda inkübe edilen materyallerin hücre proliferasyonuna etkileri değerlendirildiğinde; 24 saatlik inkübasyon süreci sonunda CUB'nin, 48 saatlik inkübasyon süreci sonunda GB ve SBU'nun, 72 saatlik inkübasyon süreci sonunda ise OB-AIO'nun en sitotoksik materyaller olduğu tespit edilmiştir. Bütün adezivlerin sitotoksik etkisinin doza miktarına bağlı olarak arttığı ve zamanla değişiklik gösterdiği ifade edilmiştir.

Bu ve benzeri in-vitro çalışmaların canlı organizmadaki etkileşimleri tam olarak yansıtamadığı düşüncesi yaygındır. Nitekim, bizim çalışmamızda bu sonuçların aksine; PB-OS adeziv materyalinin diğer adezivlere kıyasla, daha az biyouyumlu olduğunu belirledik. 7 ve 60. gün örneklerinde inflamatuvar hücre sayıları değerlendirildiğinde; en yüksek hücre sayısı PB-OS materyalinde izlenirken, en düşük değer CUB materyalinde görüldü. 30. gün örneklerinde inflamatuvar hücre sayıları değerlendirildiğinde; en yüksek hücre sayısı yine PB-OS materyalinde izlenirken, en düşük değer OB-AIO materyalinde görüldü. Tüm materyallerin 60. gün inflamatuvar hücre sayısının 7. güne oranla anlamlı derecede düştüğü belirlendi. Fibröz doku formasyonu değerlendirildiğinde ise, 7. gün skorunun, 60. gün skoruna oranla anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi.

7. SONUÇ

1. Hayvan deneylerinde elde edilen biyoyumluluk verilerinin spesifikliği ile insanda oluşacak reaksiyonların aynı olması beklenemez. Sonuçlar değerlendirilirken deney hayvanlarındaki ve insandaki farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.
2. İnflamatuar reaksiyon, genellikle implante edilen her bir adeziv materyal ve cerrahi prosedürler nedeniyle yabancı cisim reaksiyonu şeklinde başlar ve bu nedenle başlangıçta oldukça şiddetlidir.
3. 7 gün sonrasında ise, daha çok materyale bağlı ve iyi organize olmuş inflamatuvar reaksiyonun ortaya çıkması beklenir.
4. 30 gün sonrasında, genellikle; nekrozla çevrelenmiş küçük bir alan, ödem, fibrokollajen doku artışı, dilate damarlar, kronik bir inflamasyon ve azalmış kan damar sayısı göze çarpar. İnflamasyondaki belirgin farklılıklar, hücrelerin oluşumu, vasküler reaksiyonların olmaması ve granülom oluşumu gibi parametrelerle test edilen materyalin iyi veya kötü biyoyumluluk sergilediğine karar verilebilir.
5. Artık monomerler en fazla uygulama anında ve sonrasında salınmaktadır. Hayvan deneylerinde, test materyalleri genellikle bağ dokuya implante edilmeden önce polimerize edilmektedir. Bununla birlikte, rezin içerikli restoratif materyallerin klinik uygulama esnasında polimerize edilmeden önce canlı diş dokusuyla temas edecek olması birtakım yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilir.
6. Derin kavitelerde veya dentin geçirgenliği artmış dişlerde self-etch adeziv sistemlerin kullanılması gerektiği durumlarda, biyoyumluluk açısından kavite tabanının pulpa koruyucu bir materyalle kaplanması gerektiği kanaatindeyiz.

8. KAYNAKLAR

1. Hashimoto M and et al. Fluid movement across the resin-dentin interface during and after bonding. *J Dent Res* 2004; 83(11): 843-8.
2. Van Landuyt KL and et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials*. 2007; 28(26): 3757-85.
3. Marovic D, Tadin A, Mladinic M, Juric-Kacunic D, Galic N. In vitro detection of DNA damage in human leukocytes induced by combined effect of resin composites and adhesive systems. *American Journal of Dentistry* 2014; 27(1): 35-41.
4. Prica D, Tadin A, Marovic D, Katunaric M, Prica A, Galic N. Effects of dental adhesives on micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes in vitro. *Acta clinica Croatica*. 2013; 52(3): 309-315.
5. Ozawa M, Ikeda H, Suda H. The effect of pulpward pressure on the response to % 50 lidocaine applied to exposed dentine in cats. *Arch Oral Biol* 2002; 47(4): 333-6.
6. Süsgün Z. Beş Farklı Tek Aşamalı Self Etch Adezivlerin Hücre Kültürü Ortamında Sitotoksitelerinin Değerlendirilmesi. D.Ü. Diş Hekimliği Fak. Restoratif Diş Tedavisi A. D. Uzmanlık Tezi, 2016, Diyarbakır (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Şeyhmus BAKIR).
7. Geissberger, M. (2010). *Esthetic dentistry in clinical practice* (1st bs.). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
8. Hargreaves KM, Goodis HE, Tay FR. Seltzer and Benders's Dental Pulp Second Edition. Quintessence Publishing Co, Inc. USA, 2012, p: 47-66.
9. Roberson, T. M., Heymann, H., Swift, E.J., Sturdevant, C. M. (2006). *Sturdevant's Art & Science of Operative Dentistry* (5 ed.). St. Louis: Mosby Elseiver.
10. Perdigão J. Dentin bonding-variables related to the clinical situation and the substrate treatment. *Dent Mater*. 2010; 26 (2): 24-37.

11. Dayangaç B. Kompozit Rezin Restorasyonlar, 2. baskı. İstanbul; Quintessence Yayıncılık, 2011, s: 25-57.
12. Marshall GW Jr, Marshall SJ, Kinney JH, Balooch M. The dentin substrate: structure and properties related to bonding. *J Dent* 1997; 25(6): 441-58.
13. Summit, J. B., Schwartz, R. S., Hilton, T. J., Santos, J.D. (2006). Biologic considerations N. JW (Ed.). *Fundamentals of Operative Dentistry*. 3rd edition. USA: Quintessence Publishing Co, Inc.
14. Berkovitz, B.K.B., Holland, G.R., Moxham, B.J. (2002). *Oral anatomy, embryology and histology* (3rd bs.). Edinburgh ; New York: Mosby.
15. Nakabayashi N, Pashley DH. Acid conditioning and hybridization of substrates. *Hybridization of dental hard tissues*. Osaka: Quintessence Publishing Co, Inc, USA, 1998, p: 37-56.
16. Hargreaves KM, Cohen S. *Cohen's pathways of the pulp*. 10th ed, Mosby Elsevier, St Louis, 2011, p: 312-4.
17. Goldberg M, Smith AJ. Cells and Extracellular Matrices of Dentin and Pulp: A Biological Basis for Repair and Tissue Engineering. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15(1): 13-27.
18. Kitamura C, Ogawa Y, Nishihara T, Morotomi T, Terashita M. Transient co-localization of c-Jun N-terminal kinase and c-Jun with heat shock protein 70 in pulp cells during apoptosis. *J Dent Res*. 2003; 82(2); 91-5.
19. Smith AJ, Lumley PJ, Tomson PL, Cooper PR. Dental regeneration and materials: a partnership. *Clin Oral Investig*. 2008; 12 (2): 103-8.
20. Schmalz G, Hiller KA, Nunez LJ, Stoll J, Weis K. Permeability characteristics of bovine and human dentin under different pretreatment conditions. *J Endod* 2001; 27(1): 23-30.
21. Toz T. Güncel Adeziv Restoratif Sistemlerin Biyouyumluluklarının İn Vitro ve İn Vivo Koşullarda Değerlendirilmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2011, Ankara (Danışman: Prof. Dr. Arlin KİREMİTÇİ).
22. Mjör IA, Sveen OB, Heyeraas KH. *Pulp-dentin Biology in Restorative Dentistry*

- Part 1: Normal Structure and Physiology. Quintessence. 2001; 32(6): 427-46.
23. Marshall SJ, Bayne SC, Baier R, Tomsia AP, Marshall GW. A review of adhesion science. *Dent Mater.* 2010; 26 (2):11-6.
 24. Van Meerbeek B and et al. Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *Operative Dentistry-University of Washington.* 2003; 28(3): 215-35.
 25. Odian G. Principles of polymerization. Willey Inter-science, New York, 2004, p:135-505
 26. Yoshida Y et al. Comparative study on adhesive performance of functional monomers. *J Dent Res.* 2004; 83(6): 454-8.
 27. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* 2000; 11(3): 333-55.
 28. Tay FR, Pashley DH. Aggressiveness of contemporary self etching systems. I: Depth of penetration beyond dentin smear layers. *Dental Materials.* 2001; 17(4): 296-308.
 29. Senawongse P, Pongprueksa P. Surface roughness of nanofill and nanohybrid resin composites after polishing and brushing. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry.* 2007; 19(5): 265-73.
 30. Schmalz G. Resin-Based Composites. In: Schmalz G, Arenholdt-Bindslev D. *Biocompatibility of Dental Materials.* 1st Ed., Springer, Verlag Heidelberg, Berlin, 2009, p: 99-137.
 31. Cadenaro M and et al. Degree of conversion and permeability of dental adhesives. *Eur J Oral Sci.* 2005; 113(6): 525-30.
 32. Nomura Y, Ishibashi H, Miyahara M, Shinohara R, Shiraishi F, Arizono K. Effects of dental resin metabolites on estrogenic activity in vitro. *J Mater Sci Mater Med* 2003; 14(4): 307-10.
 33. Matyjaszewski K, Davis TP. *Handbook of radical polymerization.* New York: Wiley Interscience; 2002.
 34. Janda R, Roulet JF, Kaminsky M, Steffin G, Latta M. Color stability of resin

- matrix restorative materials as a function of the method of light activation. *Eur J Oral Sci* 2004; 112(3): 280-5.
35. Ohhashi M, Chigira H, Itoh K, Hisamitsu H, Wakumoto S. Effects of polyvalent alcohol solutions as dentine primers. *J Dent* 1997; 25(2): 161-6.
 36. Bae JH and et al. Adhesive layer properties as a determinant of dentin bond strength. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005; 74(2): 822-8.
 37. Zeiger E, Gollapudi B, Spencer P. Genetic toxicity and carcino-genicity studies of glutaraldehyde-a review. *Mutat Res.* 2005;589(2): 136-51.
 38. Ritter AV, Bertoli C, Swift Jr EJ. Dentin bond strengths as a function of solvent and glutaraldehyde content. *Am J Dent.* 2001; 14(4): 221-6.
 39. Batra C, Nagpal R, Tyagi SP, Singh UP, Manuja N. In vitro bonding effectiveness of three different one-step self-etch adhesives with additional enamel etching. *Journal of investigative and clinical dentistry.*2014;5(3):226-236.
 40. Stangel, I., Ellis, T.H.,Sacher, E. Adhesion to tooth structure mediated by contemporary bonding systems. *Dent Clin North Am.* 2007; 51(3): 677-694.
 41. Hashimoto M, de Gee AJ, Kaga M, Feilzer AJ. Contraction stress in dentin adhesives bonded to dentin. *J Dent Res.* 2006; 85: 728-32.
 42. Lambrechts P, Van Meerbeek B, Perdigao J, Vanherle G. Adezyon. In: Wilson NHF, Roulet JF, Fuzzi M. eds. *Operatif diş hekimliğinde gelişmeler. Cilt 2, Quintessence Yayıncılık, 2006, s: 142-3.*
 43. Pashley DH, Tay FR. Aggressiveness of contemporary self-etching adhesives. Part II: etching effects on unground enamel. *Dent Mater* 2001; 17(5): 430-44.
 44. Moszner N, Salz U, Zimmermann J. Chemical aspects of self-etching enamel-dentin adhesives: A systematic review. *Dent Mater.* 2005; 21(10): 895-910.
 45. Muñoz MA, Luque I, Hass V, Reis A, Loguercio AD, Bombarda NHC. Immediate bonding properties of universal adhesives to dentine. *Journal of dentistry.* 2013; 41(5): 404-411.
 46. Lambrechts P, Van Meerbeek B, Perdigao J, Vanherle G. Adhesives: Dos and

- Don'ts. Adhesion: The silent revolution in dentistry. Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc, 2000, pp. 45-60.
47. Erickson RL, Barkmeier WW, Latta MA. The role of etching in bonding to enamel: a comparison of self-etching and etch-and-rinse adhesive systems. *Dental materials*. 2009; 25(11):1459-1467.
 48. Patil BS, Rao BR, Sharathchandra SM, Hegde R, Kumar GV. Comparative Evaluation of Self-etching Primers and Phosphoric Acid Effectiveness on Composite to Enamel Bond: An in vitro Study. *The journal of contemporary dental practice*. 2013; 14(5): 790-795.
 49. Mjor IA, Odont D. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 2: initial reactions to preparation of teeth for restorative procedures. *Quintessence Int*, 2001; 32(7): 537-51.
 50. Pashley DH, Tay FR, Breschi L, et al. State of the art etch-and-rinse adhesives. *Dental materials*. 2011; 27(1): 1-16.
 51. Eren D, Bektaş ÖÖ. Dental adezivler. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2006; 9(1): 63-67.
 52. Tay FR and et al. Bonding BisGMA to dentin—a proof of concept for hydrophobic dentin bonding. *Journal of dental research*. 2007; 86(11): 1034-9.
 53. Scheffel DLS, Sacono NT, Ribeiro APD, et al. Immediate human pulp response to ethanol-wet bonding technique. *Journal of dentistry*. 2015; 43(5): 537-45.
 54. Tyas MJ, Burrow MF. Adhesive restorative materials: a review. *Australian Dental Journal*. 2004; 49(3): 112-121.
 55. Sancakli HS, Yildiz E, Bayrak I, Ozel S. Effect of different adhesive strategies on the post-operative sensitivity of class I composite restorations. *European journal of dentistry*. 2014; 8(1): 15-22.
 56. Gürpınar ÖA, Beklen A, Hukkanen M, Cehreli ZC, Onur MA, Konttinen YT. Effects of two multi-step self-etch primer/adhesives on apoptosis in human gingival fibroblasts in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2006;79(2): 435-40

57. Giannini M and et al. Self-Etch Adhesive Systems: A Literature Review. Brazilian dental journal. 2015; 26(1): 3-10.
58. Bağlar S, Bayraktar Y, Ercan E, Mutluay AT, Şengün A. The Challenge of MDP Monomer Containing Adhesive Systems: Comparison of Shear Bond Strengths. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2015; 25(1): 21-8.
59. Tsuchiya K, Takamizawa T, Barkmeier WW, et al. Effect of a functional monomer (MDP) on the enamel bond durability of single-step self-etch adhesives. European journal of oral sciences. 2015; 124(1): 96-102.
60. Tay FR, Pashley DH, Yoshiyama M. Two modes of nanoleakage expression in single-step adhesives. J Dent Res 2002; 81(7): 472-6.
61. Atram H, Jakati SV, Aley M, Chachada A, Mankar M. Clearfil Protect Bond™ versus Uni-Etch™ antibacterial self-etchant: A war of giants against shear bond strength. Indian Journal of Dental Research. 2016; 27(1): 54-60.
62. Camelia ALB, Fodor O, Ioan TIG, et al. Tensile Bond Strength of Four Adhesive Systems. Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine. 2009; 66(1): 188-195.
63. Chen C, Niu LN, Xie H, et al. Bonding of universal adhesives to dentine—Old wine in new bottles?. Journal of dentistry. 2015; 43(5): 525-36.
64. Magni E, Radovic I, Coniglio I, Papacchini F, Mazzitelli C, Ferrari M. Bonding of self-etching adhesive/flowable composite combinations to enamel and dentin: a microtensile bond strength evaluation. Dent SA. 2007; 9(4): 6-18.
65. Tjäderhane L and et al. Strategies to prevent hydrolytic degradation of the hybrid layer—a review. Dental Materials. 2013; 29(10): 999- 1011.
66. McCabe JF, Walls AWG. Applied Dental Materials, 9th ed. Blackwell publishing, Oxford, 2008, p: 225-244.
67. Wagner A, Wendler M, Petschelt A, Belli R, Lohbauer U. Bonding performance of universal adhesives in different etching modes. Journal of dentistry. 2014; 42(7): 800-807.
68. Van Meerbeek B, Yoshihara K, Yoshida Y, Mine A, De Munck J, Van Landuyt

- KL. State of the art of self-etch adhesives. *Dent Mater* 2011; 27(1): 17-28.
69. Van Landuyt KL and et al. Technique sensitivity of water- free one-step adhesives. *dental materials*. 2008; 24(9): 1258-67.
70. Sekhri S, Mittal S, Garg S. Tensile Bond Strength of Self Adhesive Resin Cement After Various Surface Treatment of Enamel. 2016;10(1):1-3.
71. Perdigão J, Swift EJ. Universal Adhesives. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2015; 27(6): 331-4.
72. Zhang ZY, Tian FC, Niu LN, et al. Defying ageing: An expectation for dentine bonding with universal adhesives? *Journal of dentistry*. 2016;45:43-52.
73. Powers JM, Sakaguchi RL. *Craig's restorative dental materials*. 12th ed. Mosby Elsevier, St. Louis, 2006, p: 97-125.
74. Craig R, Powers J. *Restorative Dental Materials*. Eleventh ed. Mosby. St. Louis. 2002.
75. Sönmez NŞA. *Seramik Polimer Esaslı İki Protetik Üst Yapı Materyalinin Biyouyumluluğunun İnvivo Subkutanöz İmplantasyon Testi İle Histopatolojik Olarak İncelenmesi*. G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi, 2006, Ankara (Danışman:Prof.Dr. T. Cihan AKÇABOY).
76. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practioners. *J Prosth Dent*. 2001; 86(2): 203-9.
77. Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*. 2008; 29(20): 2941-53.
78. John, K.R.S. Biocompatibility of dental materials. *Dental Clinics of North America*. 2007; 51(3): 747-760.
79. Ratner BD, Bryant SJ. *Biomaterials: where we have been and where we are going*. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004; 6: 41-75.
80. Schmalz G. Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clinical Oral Investigastion* 1997; 1(4): 154-62.
81. Hensten-Pettersen A. Skin and mucosal reactions associated with dental materials. *Eur J Oral Sci*. 1998; 106(2): 707-12.

82. Vamnes JS, Morken T, Helland S, Gjerdet NR. Dental gold alloys and contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis*. 2000; 42(3): 128-33.
83. Rakich DR, Wataha JC, Lefebvre CA, Weller RN. Effect of dentin bonding agents on the secretion of inflammatory mediators from macrophages. *J Endod*. 1999; 25(2): 114-7.
84. Luz C. State societies can help with amalgam waste issues. *Am Dent Assoc News*. 1999; 22: 6-9.
85. Cao T, Saw TY, Heng BC, Liu H, Yap AUJ, Ng ML. Comparison of different test models for the assesment of cytotoxicity of composite resins, *Journal of Applied Toxicology* 2005; 25(2): 101-8.
86. International Organization for Standardization. ISO 7405:2008(E). Dentistry- Evaluation of biocompability of medical devices used in dentistry. 2008.
87. Kusdemir M, Gunal S, Ozer F, Imazato S, Izutani N, Ebisu S, Blatz MB. Evaluation of cytotoxic effects of six self-etching adhesives with direct and indirect tests. *Dent Mater J*. 2011; 30(6): 799-805.
88. ISO 10993-6:2016 : Biological evaluation of medical devices. Part 6 : Tests for local effects after implantation, 2016.
89. Moharamzadeh K, Brook IM, Noort RV. Biocompatibility of Resin-based Dental Materials. *Materials* 2009; 2(2): 514-48.
90. St. John KR. Biocompatibility of dental materials. *Dent Clin North Am*. 2007; 51(3): 747-60.
91. Saw TY, Tong C, Yap AUJ, NG MML. Tooth slice organ culture and established cell line culture models for cytotoxicity assesment of dental materials. *Toxicol In Vitro*. 2005; 19(1): 145-54.
92. About I, Camps J, Burger AS, Mitsiadis TA, Butler W, Franquin JC. Polymerized bonding agents and the differantiation in vitro of human pulp cells into odontoblast-like cells. *Dent Mater*. 2005; 21(2): 156-63.
93. Tuncer S, Demirci M. Dental materyallerde biyoyumluluk değerlendirmeleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011; 21: 141-9.

94. Murray PE, Garcia Godoy C, Garcia Godoy F. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12(3): 258-66.
95. Schmalz G, Schuster U, Thonemann B, Barth M, Esterbauer S. Dentin barrier test with transfected bovine pulp-derived cells. *J Endod*. 2001; 27(2): 96-102.
96. Asakura K and et al. Oral toxicity of indium in rats: single and 28-day repeated administration studies. *J Occup Health*. 2008; 50(6): 471-79.
97. Hauman CHJ, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review, part 1. Intracanal drugs and substances. *IntEndodonJ*. 2003;36(2):75-85.
98. Pişkin B, Aysever H, Gündüz K. Diş hekimliğinde Kullanılan Materyallerin Biyouyumluluk Değerlendirme Yöntemleri. *Ondokuz Mayıs Univ Dis Hekim Fak Der*. 2009; 10(2):41-9.
99. Parizi JLS and et al. Assessment of methyl methacrylate vapor toxicity on the rat tracheal epithelium. *Braz Oral Res*. 2005; 19(3):223- 27.
100. Hext PM, Pinto PJ, Gaskell BA. Methyl methacrylate in rat nasal epithelium: investigation of the time course of lesion development and recovery from short term vapor inhalation. *Toxicology*. 2001; 156(2-3):119-28.
101. Tanchev S, Georgiev P, Georgieva S, Dimitrov S. Changes in semen quality and quantity and dominant lethal mutations in rabbits following external gamma irradiation. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 2004;7:77-84.
102. Tobias R, Neto M, Mello I, Moretti ABS, Robazza CRC, Pereira AAC. In vivo qualitative analysis of the biocompatibility of different cyanoacrylatebased adhesives. *Braz OralRes*. 2008; 22(1): 43-7.
103. Tosic G. Occupational hazards in dentistry-part one:allergic reactions to dental restorative materials and latex sensitivity. *Working and Living Environmental Protection*. 2004; 2(4): 317-24.
104. Goldberg, M. In vitro and in vivo studies on the toxicity of dental resin components: a review. *Clinical Oral Investigations*. 2008; 12(1): 1-8.

105. Schweickl H, Spagnuolo G, Schmalz G. Genetic and cellular toxicology of dental resin monomers. *Journal of Dental Research*. 2006; 85(10): 870-7.
106. Nicola C, Borzea D, Moldovan M, Prejmerean C. An experimental dental indirect composite resin biological and clinical trials. *Eu Cells and Mater*. 2005; 9(1): 12-3.
107. Ferracane JL. Resin composite--state of the art. *Dent Mater*. 2011; 27(1): 29-38.
108. Janke V, von Neuhoff N, Schlegelberger B, Leyhausen G, Geurtsen W. TEGDMA causes apoptosis in primary human gingival fibroblasts. *J Dent Res*. 2003; 82(10): 814-8.
109. Khalichi P, Cvitkovitch DG, Santerre JP (2004) Effect of composite resin biodegradation products on oral streptococcal growth. *Biomaterials*. 25:5467–5472.
110. Modena KC, Casas-Apayco LC, Atta MT, Costa CA, Hebling J, Sipert CR et al. Cytotoxicity and biocompatibility of direct and indirect pulp capping materials. *J Appl Oral Sci*. 2009; 17(6): 544-54.
111. Murray PE, Windsor LJ, Smyth TW, Hafez AA, Cox CF. Analysis of pulpal reactions to restorative procedures, materials, pulp capping, and future therapies. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13(6):509-20.
112. Murray PE, Smith AJ, Garcia-Godoy F, Lumley PJ. Comparison of operative procedure variables on pulpal viability in an ex vivo model. *Int Endod J*. 2008; 41 (5): 389-400.
113. De Munck J, Van Meerbeek B, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Suzuki K, et al. Four-year water degradation of total-etch adhesives bonded to dentin. *J Dent Res* 2003; 82: 136-40.
114. Silva GA, Gava E, Lanza LD, Estrela C, Alves JB. Subclinical failures of direct pulp capping of human teeth by using a dentin bonding system. *J Endod*. 2013; 39(2): 182-189.
115. Costa CAS, Nascimento ABL, Teixeira HM, Fontana UF. Response of human pulps capped with a self-etching adhesive system. *Dent Mater*. 2001; 17(3): 230–

- 40.
116. Nowicka A, Parafiniuk M, Lipski M, Lichota D, Buczkowska-Radlinska J. Pulpo-dentin complex response after direct capping with self-etch adhesive systems. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012; 50(4): 565-73.
 117. Atalayın Ç, Tezel H, Ergücü Z. Rezin Esaslı Dental Materyallerin Sitotoksitesine Genel Bir Bakış. *EÜ Dişhek Fak Derg.* 2016; 37(2): 47-53.
 118. Jaffer F, Finer Y, Santerre JP. Interactions between resin monomers and commercial composite resins with human saliva derived esterases. *Biomaterials* 2002; 23(7): 1707-19.
 119. About I. Dentin regeneration in vitro: the pivotal role of supportive cells. *Adv Dent Res.* 2011; 23(3): 320-4.
 120. Bakopoulou A and et al. Effects of HEMA and TEDGMA on the in vitro odontogenic differentiation potential of human pulp stem/progenitor cells derived from deciduous teeth. *Dent Mater.* 2011; 27(6): 608-17.
 121. Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Koidis P, Geurtsen W. Effects of resinous monomers on the odontogenic differentiation and mineralization potential of highly proliferative and clonogenic cultured apical papilla stem cells. *Dent Mater.* 2012; 28(8): 327-39.
 122. Alves GC, Sobral AP. Evaluation of biocompatibility of an etch-and-rinse adhesive system based in tertiary butanol applied in deep cavity. *The Open Dentistry Journal.* 2015;9:168–73.
 123. Bagis B, Atilla P, Cakar N, Hasanreisoglu U. Immunohistochemical evaluation of endothelial cell adhesion molecules in human dental pulp: effects of tooth preparation and adhesive application. *Archives of Oral Biology.* 2007; 52: 705–711.
 124. Tadin A, Gavić L and Galić N. Biocompatibility of Dental Adhesives. *Intech Open Science.* 2016, <http://dx.doi.org/10.5772/64943>.
 125. Inoue S, Van Meerbeek B, Vargas M, Yoshida Y, Lambrechts P, Vanherle G. Adhesion mechanisms of self-etching adhesives. In: *Advanced adhesive*

- dentistry. 3rd International Kuraray symposium, 2000.
126. Cal E, Guneri P, Atay A, Cetintas VB. Cytotoxicity Of Dentin Bonding Agents. *Gen Dent*. 2014; 62(6): 11-4.
 127. Bouillaguet S, Degrange M, Cattani M, Godin C, Meyer JM. Bonding to dentin achieved by general practitioners. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2002; 112(10): 1006-11.
 128. Mjör IA. Practice-based dental research. *J Oral Rehabil*. 2007; 34(12): 913–20.
 129. Hebling J, Giro EM, Costa CA. Human pulp response after an adhesive system application in deep cavities. *J Dent*. 1999; 27(8): 557-64.
 130. Koin PJ, Kilislioglu A, Zhou, M, Drummond JL, Hanley L. Analysis of the degradation of a model dental composite. *J Dent Res*. 2008; 87(7): 661-5.
 131. Spahl W, Budzikiewicz H, Geurtsen W. Determination of leachable components from four commercial dental composites by gas and liquid chromatography/mass spectrometry. *J Dent*. 1998; 26(2): 137-145.
 132. Hamid A, Hume WR. A study of component release from resin pit and fissure sealants in vitro. *Dent Mater*. 1997; 13(2): 98-102.
 133. Ortengren U, Wellendorf H, Karlsson S, Ruyter IE. Water sorption and solubility of dental composites and identification of monomers released in an aqueous environment. *J Oral Rehabil*. 2001; 28(12): 1106-15.
 134. Hebling J, Pashley DH, Tjäderhane L, Tay FR. Chlorhexidine arrests subclinical degradation of dentin hybrid layers in vivo. *Dent Res*. 2005; 84(8): 714-6.
 135. Schweikl H, Schmalz G, Spruss T. The induction of micronuclei in vitro by unpolymerized resin monomers. *Journal of Dental Research*. 2001; 80(7): 1615-20.
 136. Geurtsen W, Spahl W, Leyhausen G. Variability of Cytotoxicity and Leaching of Substances from Five Dentin Adhesives. *J Biomed Mater Res* 1999; 48(6): 772-7.
 137. Al-Hiyyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *Eur J Oral Sci*. 2004;

- 112(3): 267-72.
138. Alanko K, Susitaival P, Jolanki R, Kanerva L. Occupational skin diseases among dental nurses. *Contact Dermatitis*. 2004; 50(2): 77-82.
 139. Garhammer P, Schmalz G, Hiller KA, Reitingner T. Metal content of biopsies adjacent to dental cast alloys. *Clin Oral Investig*. 2003; 7(2): 92-7.
 140. Schmalz G, Garhammer P. Biological interaction of dental cast alloys with oral tissues. *Dent Mater*. 2002; 18(5): 396-406.
 141. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J*. 2005; 198(6): 361-6.
 142. Wada H, Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, Ebisu S. In vitro estrogenicity of resin composites. *J Dent Res*. 2004; 83(3): 222-6.
 143. Lefeuvre M, Amjaad W, Goldberg M, Stanislawski L. TEGDMA induces mitochondrial damage and oxidative stress in human gingival fibroblasts. *Biomaterials*. 2005; 26(25): 5130-7.
 144. Kleinsasser NH, Schmid K, Sassen AW, Harr us UA, Staudenmaier R, Folwaczny M, Glas J, Reichl FX. Cytotoxic and genotoxic effects of resin monomers in human salivary gland tissue and lymphocytes as assessed by the single cell microgel electrophoresis (comet) assay. *Biomaterials*. 2006;27(9): 1762-70.
 145. Krifka S, Spagnuolo G, Schmalz G, Schweikl H. A review of adaptive mechanisms in cell responses towards oxidative stress caused by dental resin monomers. *Biomaterials*. 2013; 34(19): 4555-63.
 146. Koliniotou-Koumpia, E., Tziafas, D. Pulpal responses following direct pulp capping of healthy dog teeth with dentine adhesive systems. *J Dent*. 2005; 33(8): 639-47.
 147. da Silva JM and et al. Effectiveness and biological compatibility of different generations of dentin adhesives. *Clinical Oral Investigations*. 2014; 18: 607–613. DOI:10.1007/s00784-013-1000-9.
 148. Pereira JC, Segala AD, Costa CA. Human pulpal response to direct pulp capping

- with an adhesive system. *American Journal of Dentistry*. 2000; 13(3): 139–147.
149. Chang HH and et al. The mechanisms of cytotoxicity of urethane dimethacrylate to Chinese hamster ovary cells. *Biomaterials*. 2010; 31: 6917–25. DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.05.059.
150. Polydorou O, Trittler R, Hellwig E, Kummerer K. Elution of monomers from two conventional dental composite materials. *Dental Materials: official publication of the Academy of Dental Materials*. 2007; 23: 1535–41. DOI:10.1016/j.dental.2006.12.011.
151. Sengun A, Yalcin M, Ulker HE, Ozturk B, Hakki SS. Cytotoxicity evaluation of dentin bonding agents by dentin barrier test on 3-dimensional pulp cells. *Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2011;112, p:83–88. DOI: 10.10.
152. Zorba Y, Yıldız M. The biocompatibility tests and criteria for adhesive restorative materials. *Atatürk Ünivesitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2007; 2: 15-21.
153. Schwengberg and et al. In vitro embryotoxicity assessment with dental restorative materials. *J Dent*. 2005; 33 (1): 49-55.
154. Elias ST and et al. Cytotoxicity of universal, self-etching and etch-and-rinse adhesive systems according to the polymerization time. *Brazilian Dental Journal*. 2015; 26(2):160–8.
155. Santini A, Watterson C, Miletic V. Temperature rise within the pulp chamber during composite resin polymerisation using three different light sources. *Open Dent J*.2008; 5 (2): 137-41.
156. Ergün G, Sağesen LM, Kaaoglu T, Doğan A. Cytotoxicity of provisional crown and bridge restoration materials. An invitro study. *J Oral Sci*. 2001; 43: 123-8.
157. Özbaş H, Yaltirik M, Bilgic B, Issever H. Reactions of connective tissue to compomers, composite and amalgam root-end filling materials. *Int Endod J*.2003; 36(4): 281-8.
158. Bakır Ş, Bakır EP. Hayvan Deneylelerinin Etik Boyutu ve Diş hekimliğinde

- Kullanımı. Dicle Diş hekimliği Dergisi. 2018; 19(1):78-83.
159. Gerçek A. Farklı Self Adeziv Simanların Rat Konnektif Doku Cevabının Histopatolojik Olarak İncelenmesi, G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016, Ankara (Danışman: Doç Dr. Bilge TURHAN BAL).
 160. Moysés MR, Lopes WL, Pereira AAC, Riberio JCR, Dias SC, Pereira LJ. Biocompatibility of the Prime & Bond 2.1, Prime & Bond NT and Scotchbond MP Primer adhesive systems. Brazilian Journal of Oral Sciences. 2006; 5(18): 1079-84.
 161. Tüylek Z. Biyomateryaller ve Sağlıkta Kullanımı. Bozok Tıp Derg. 2017; 7(4): 80-9.
 162. Santos RLD, Pithon MM, Fernandes ABN, Cabral MG, Ruellas ACO. Biocompatibility of orthodontic adhesives in rat subcutaneous tissue. J Appl Oral Sci. 2010; 18(5): 503-8.
 163. Costa CAS, Teixeira HM, Nascimento BL, Hebling J. Biocompatibility of Two Current Adhesive Resins. Journal of Endodontics. 2000; 26(9): 512-6.
 164. Omidi S, Javidi M, Zarei M, Mushakhian S, Jafarian A. Subcutaneous Connective Tissue Reaction to a New Nano Zinc-Oxide Eugenol Sealer in Rat Model. Iranian Endodontic Journal. 2017; 12(1): 64-9.
 165. Teixeira HM, Do Nascimento ABL, Hebling J, Costa CAS. In vivo evaluation of the biocompatibility of three current Bonding agents, Journal of Oral Rehabilitation. 2006; 33(7): 542-50.
 166. Machado NP, Moysés MR, Pereira AAC, Pereira LJ, Ribeiro JCR, Dias SC. Study of dentinal adhesives compatibility using histological analysis. Brazilian Journal of Oral Sciences. 2007; 6(20): 1289-94.
 167. Sun F and et al. Cytotoxic Effects of One-step Self-etching Dental Adhesives on Human Periodontal Ligament Fibroblasts In Vitro. J Adhes Dent 2016; 18(2): 99-109.
 168. Süsgün Yıldırım Z, BAKIR Ş, BAKIR E, FOTO E. Evaluation of Cytotoxicity of Five Different One-step Self-Etching Adhesives in Cell Culture Medium.





TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Mehmet Salih	Soyadı	Aydın
Doğum Yeri	Diyarbakır	Doğum Tarihi	18.05.1980
Uyruğu	T.C.	Tel	533 303 5597
E-posta	dt.salih@hotmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	Dicle Üniversitesi	2004
Lise	Diyarbakır Birlik Lisesi	1998

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Diş Hekimi	Özel Kurum	2004-2006
Diş Hekimi	Midyat M Tipi Kapalı Ceza İnfaz Kurumu	2006-2007
Diş Hekimi	Diyarbakır Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	2007-2019

Yabancı Dil Sınav Notu

ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
66,25000								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	65,15126	56,31124	64,31176
(Diğer) Puanı			

10. EKLER

10.1. ETİK KURUL KARARI

T.C.DİCLE ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. SABAHATTİN PAYZIN SAĞLIK BİLİMLERİ
ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(DÜHADEK)

ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	KARAR NO	TOPLANTI SAYISI
24.11.2017	2	8

KARAR

Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş tedavisi Anabilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Şeyhmus BAKIR'ın yürütücüsü olduğu Dt. Mehmet Salih AYDIN ve Yrd. Doç. Dr. Elif Pınar BAKIR'ın yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "Dört Farklı Tek Aşamalı Self Etch Adezivin Biyouyumluluklarının Hayvan Deneyi Yöntemiyle Değerlendirilmesi" başlıklı ve 2017/17 protokol numaralı çalışma;

Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Sığır	Erkek	21	2-3 aylık 200-250 gr

Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy çokluğu ile etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Beran YOKUŞ
(BAŞKAN)

Doç. Dr. Ayşe MEŞE
(RAPORTÖR)

Prof. Dr. Ebru İNCE BOSTANCI
(ÜYE)

Doç. Dr. Şeyhmus BAKIR
(ÜYE)

Doç. Dr. Ramazan DEMİREL
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Tolay ALTAN
(ÜYE)

Doç. Dr. Mehmet Erdem AKBALIK
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Akın KOÇHAN
(ÜYE)

Yrd. Doç. Dr. Ersin UYSAL
(ÜYE)

Öğr. Mehmet Yavuz KAHRAMAN
(ÜYE)

Av. Abdullah YAVUZ
(ÜYE)

Veteriner Hekim İlyas ALAK
(ÜYE)

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karşısı) 21280 Sur /DIYARBAKIR
E-posta: dusam@dicle.edu.tr Sekreteryası: 0 412 248 8431 (3956) Vet.Hekim: 0 412 2488001-16 hat (4423)

10.2. DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI



**DENEY HAYVANLARI
KULLANIM SERTİFİKASI**

Sayın : Mehmet Salih AYDIN

Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Etik Kurul Başkanlığı tarafından düzenlenen
80 saatlik **IX. DeneY Hayvanlari Kullanım Sertifika Kursu**'nu ve sınavını başarıyla
tamamlamış ve bu belgeyi almaya hak kazanmıştır.

M. Serdar Kemal

Prof. Dr. M. Serdar KEMALOĞLU
Dicle Üniversitesi
DeneY Hayvanlari Etik Kurul
Başkanı

A. Ayşegül

Prof. Dr. Ayşegül Jale SARAĞ
Dicle Üniversitesi
Rektörü

11 - 19 Ocak 2016
DÜSAM - DİYARBAKIR

11. ORIJİNALLİK RAPORU

Doktora tezi

Yazar Mehmet Salih Aydın

Gönderim Tarihi: 01-Tem-2019 02:25PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1148397114

Dosya adı: Mehmet_Salih_Ayd_n_Tez_pdf.pdf (2.68M)

Kelime sayısı: 22061

Karakter sayısı: 154199

Doktora tezi

ORIJINALLIK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **7**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	ATALAYIN, Çiğdem, TEZEL, Hüseyin and ERGÜCÜ, Zeynep. "Rezin Esaslı Dental Materyallerin Sitotoksitesine Genel Bir Bakış", Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2016. Yayın	%1
3	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	%1
4	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	%1
5	ohpd.quintessenz.de İnternet Kaynağı	<%1
6	dfd.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	YILDIRIM, Zehra Süsgün, BAKIR, Elif Pınar,	

	BAKIR, Şehmus and AYDIN, Mehmet Salih. "ÖZ Diş hekimliğinde biyoyumluluk ve değerlendirme yöntemleri", Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 2017. Yayın	<% 1
9	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
10	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
11	Submitted to Izmir Katip Äelebi Äniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
12	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
13	wcssr.org İnternet Kaynağı	<% 1
14	www.yogunbakimderg.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
17	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<% 1

18	www.cs.ndsu.nodak.edu İnternet Kaynağı	<% 1
19	earsiv.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
21	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
22	Submitted to Turkiye ve Orta Dogu Amme İdaresi Enstit Öğrenci Ödevi	<% 1
23	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<% 1
24	TUNCER, Safa and DEMİRCİ, Mustafa. "Dental materyallerde biyoyumluluk değerlendirmeleri", TUBİTAK, 2011. Yayın	<% 1
25	Submitted to Baskent University Öğrenci Ödevi	<% 1
26	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
27	www.eab.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

28	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
29	dishekdergi.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
30	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
31	ALINAK, Azat, DEMİR, Tamer, TURGUT, Burak, AKPOLAT, Nusret, AYDEMİR, Orhan and DEMİR, Nesrin. "Retinal iskemi-reperfüzyon modelinde rekombinant İL-11'in retinal dokuya etkisi", Fırat Üniversitesi, 2010. Yayın	<%1
32	www.hamditemel.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
33	repositorio.ufla.br İnternet Kaynağı	<%1
34	Submitted to Sakarya University Öğrenci Ödevi	<%1
35	ÖZDEMİR, Rana, TUNA, Dilek and ODABAŞ, Mesur Enes. "Süt ve daimi diş minesinde üç farklı kendinden pürüzlendirilmeli adeziv sistemin", Gazi Üniversitesi, 2010. Yayın	<%1
36	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1

37	www.bschnell.de İnternet Kaynağı	<% 1
38	www.quintessenz.de İnternet Kaynağı	<% 1
39	Submitted to King's College Öğrenci Ödevi	<% 1
40	www.dentalreview.com.br İnternet Kaynağı	<% 1
41	HOCAOğLU, Turgay Peyami, ÇANKAL, Dilek Uğar, YILDIRIM, Benay and DEMİR, Cem. "Kriyocerrahi, elektrocerrahi ve bistüri uygulamalarının yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin histopatolojik ve histomorfometrik olarak incelenmesi", Gazi Üniversitesi, 2010. Yayın	<% 1
42	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
43	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<% 1
44	ERMİŞ, Banu. "Prepare edilmişve edilmemiş florozisli ve normal dişlerde mineye bağlanma mekanızmasının morfolojik olarak incelenmesi: Fe-SEM çalışması", Hacettepe Üniversitesi, 2008. Yayın	<% 1

45	libdigi.unicamp.br İnternet Kaynağı	<% 1
46	e-dergi.atauni.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
47	gulhanemedj.org İnternet Kaynağı	<% 1
48	med.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
49	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
50	www.tandfonline.com İnternet Kaynağı	<% 1
51	paperzz.com İnternet Kaynağı	<% 1
52	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
53	BARUTCİGİL, Çağatay, KÜRKLÜ, Duygu, BARUTCİGİL, Kubilay and ARSLAN, Hakan. "Farklı yüzey işlemleri uygulanmış dentine üniversal bağlayıcı ajanın bağlanma dayanımının incelenmesi", Atatürk Üniversitesi, 2013. Yayın	<% 1
54	Mehmet Ata Cebe, Hasan Bicakci, Omer	<% 1

Zencirli, Fatma Cebe. "Comparison of shear bond strength of different universal adhesive systems using the modes etch and rinse and self etch", European Journal of Therapeutics, 2017

Yayın

55

Zhang, Y., and Y. Wang. "Distinct Photopolymerization Efficacy on Dentin of Self-etch Adhesives", Journal of Dental Research, 2012.

Yayın

<% 1

56

Submitted to Ankara University
Öğrenci Ödevi

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde