

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**RESTORATİF MATERYALLERİN PERİODONTAL SAĞLIK
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Dt. Zeynep Ekin KILINÇ

ORCID Numarası
0000-0003-0558-7720

DOKTORA TEZİ

1. Danışman

Prof. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ

2. Danışman

Prof. Dr. Arzu AYKUT YETKİNER

İZMİR-2023

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PEDODONTİ ANABİLİM DALI

**RESTORATİF MATERYALLERİN PERİODONTAL SAĞLIK
VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Dt. Zeynep Ekin KILINÇ

DOKTORA TEZİ

1. Danışman

Prof. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ

2. Danışman

Prof. Dr. Arzu AYKUT YETKİNER

Bu Tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2021-GAP-DİŞF-0024 proje numarası ile Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Tarafından desteklenmiştir.

İZMİR-2023

İÇİNDEKİLER TABLOSU

| | |
|---|---|
| TEŞEKKÜR | v |
| ÖZET | vii |
| ABSTRACT | x |
| KISALTMALAR VE SEMBOLLER..... | xiii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xv |
| TABLolar DİZİNİ..... | xix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| 3. GEREÇ-YÖNTEM | 53 |
| 3.1 Çalışmanın İn-Vivo Aşaması..... | 53 |
| 3.2 Çalışmanın İn-Vitro Aşaması | 82 |
| 4. BULGULAR..... | 92 |
| 4.1 In-Vivo Aşamamın Bulguları | 92 |
| 4.2 İn Vitro Verilere Ait Bulgular | 118 |
| 5. TARTIŞMA | 122 |
| 6. SONUÇ..... | 153 |
| 7. KAYNAKÇA..... | 157 |
| EKLER..... | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| ÖZGEÇMİŞ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir şekilde kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, “Restoratif Materyallerin Periodontal Sağlık ve Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin İncelenmesi” başlıklı çalışmamın, Tez Danışmanım, Prof. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

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

İmza Ad-Soyad

TEŞEKKÜR

Doktora hayatım boyunca büyük bir özveri ile yanımda olan, bana sadece hocalık değil ablalık da yapan, tez sürecimde bilgi ve deneyimleriyle desteğini hep hissettiren İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ'a

Doktora sürecimde ikinci tez danışmanım olarak bilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr Arzu AYKUT YETKİNER' e

Doktora hayatım boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı' ndaki değerli hocalarım Prof. Dr. Merve AKÇAY ve Dr. Öğr. Üyesi Funda ÇAĞIRIR DİNDAROĞLU'na,

Ortak doktora sürecinde eğitim alma fırsatı bulduğum, mesleki ve akademik hayatımda büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Ece EDEN, Prof. Dr. Nazan ERSİN, Prof. Dr. Dilşah ÇOĞULU, Prof. Dr. Fahrinur ERTUĞRUL, Prof. Ertuğrul SABAH, Prof. Dr. Özent ÖNÇAĞ, Prof. Dr. Cemal ERONAT, Prof. Dr. Nesrin ERONAT'a,

Tez çalışmamın sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde büyük bir sabırla yardımcı olan ve yol gösteren, Sayın Doç. Dr. Melih Kaan Sözmen' e,

Tezimin *in-vitro* aşamasında tüm bilgi ve deneyimleriyle bana büyük destek gösteren Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü'ndeki değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi MUSTAFA GÜNGÖRMÜŞ' e

Bu süreç boyunca desteğini ve yardımlarını bana gönülden hissettiren Arş. Gör. Melike ÖNAY, Arş. Gör. Gizem SELAMET ve tüm canım asistan arkadaşlarıma,

Doktora hayatımın uzun bir bölümünde yanımda olan, uzaklara gitseler de elimi tutmaya devam ederek, manevi desteklerini benden esirgemeyen canım yol arkadaşlarım Uzm. Dt. Ece YILMAZ ve Uzm. Dt. Gizem Genç DANIŞMAN'a

Tanıştığımız günden beri ilgisini, sevgisini, saygısını ve desteğini her koşulda bana hissettiren ve yola devam etmemi sağlayan Mert AYDIN' a

Ömrüm boyunca verdiğim tüm kararlarda arkamda duran, yolumu aydınlatan, yaşama her gün umutla uyanmamı sağlayan, bana mükemmel bir hayat sunmak için

ellerinden geleni yapan, varlıkları için onur duyduğum, en büyük şanslarım canım annem Nur KILINÇ ve canım babam Bilal KILINÇ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

RESTORATİF MATERYALLERİN PERİODONTAL SAĞLIK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Zeynep Ekin KILINÇ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Pedodonti
Anabilim Dalı, Doktora Programı, İzmir, Türkiye, 2023

Amaç

Bu çalışmanın amacı; süt kanin dişlere uygulanacak biyoaktif özelliklere sahip 4 farklı restoratif materyalin periodontal dokularda oluşturacağı klinik ve biyokimyasal cevabın ve aynı restoratif materyallerinin gingival fibroblast hücre kültürlerinin canlılığına olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Randomize, kontrollü ve bölünmüş ağız dizaynı ile tasarlanan bu tezin *in-vivo* aşamasında biyoaktif özellikteki, dört farklı içerikteki restoratif materyal kullanılarak (Glasiosite, BEAUTIFIL-Bulk Restorative, EQUIA Forte™ HT Fil ve Activa BioACTIVE Restorative®) toplamda 60 adet kanin diş tedavi edildi. Başlangıç, 7. gün ve 30. günde hastaların plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), gingival kanama indeksi (GKİ) değerleri ile dişeti oluğu sıvısı (DOS) miktarları belirlendi. DOS içeriğindeki IL-1 β , MMP-9 ve TIMP-1 miktarları ELİSA testi ile değerlendirildi.

In vitro aşamada ise her materyal grubu için disk şeklinde (5x2 mm) örnekler hazırlandı (n=9) Materyallerin gingival fibroblast hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi, direkt ve ekstrakt yöntemler ile gerçek zamanlı hücre analiz sistemi (xCELLigence) kullanılarak tespit edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Tüm veriler için istatistiksel anlamlılık aralığı $\alpha < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma tarafındaki dişlere ait Pİ değerleri materyal grupları arasında kıyaslandığında, başlangıç ve 30. günde materyaller arasında fark yokken 7. günde materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,005$). Çalışma tarafındaki dişlere ait değerler açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre kıyaslandığında yalnızca BEAUTIFIL-Bulk Restorative grubuna ait GKİ bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p = 0,018$).

Çalışma tarafındaki dişlere ait MMP-9 miktarları açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre kıyaslandığında yalnızca Glasiosite materyal grubuna ait MMP-9 bulgularında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p = 0,011$). Çalışma tarafındaki dişlere ait TIMP-1 ve IL-1 β bulgularına bakıldığında tüm değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0,005$). Materyallerin farklı zaman dilimlerindeki TIMP-1 ve IL-1 β miktarları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi ($p > 0,005$).

Direkt ve ekstrakt yöntem kullanılarak hücre canlılığının değerlendirilmesinde her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarına ait veriler birbirleriyle kıyaslandığında 48. saat için; kontrol grupları en yüksek hücre canlılığı değerlerini verdi, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hücre canlılık değerlerinin Glasiosite > Activa BioACTIVE Restorative® > EQUIA Forte™ HT Fil > BEAUTIFIL-Bulk Restorative şeklinde sıralandığı görüldü.

Sonuç

Restoratif materyal gruplarının DOS hacmi ve GKİ üzerine etkisi gözlenmezken Pİ ve Gİ üzerine etkisi olduğu görüldü. Materyal içeriğinin ve restorasyonun ağızdaki kullanım süresinin klinik parametreleri etkilediği sonucuna ulaşıldı. Materyallerin biyolojik belirteçlere etkisinin zamana bağlı olarak ortaya çıkmadığı tespit edildi.

IL1- β değerleri açısından 7. ve 30. günlerde Activa BioACTIVE Restorative® materyalinin en yüksek değerleri göstermesi, materyalin periodontal dokularda inflamasyona neden olabileceği şeklinde yorumlandı.

48 saatlik zaman diliminde ekstrakt ve direkt yöntem ile yapılan değerlendirmelerde hücre canlılığının en yüksek olarak görüldüğü materyal grubu

Glasiosite olarak belirlendi. Hem 24 hem de 48 saatlik değerlendirmelerde her iki yöntem için de BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubunun en düşük hücre canlılığı değerlerini verdiği tespit edildi. Ayrıca gerçek zamanlı hücre analiz sisteminde direkt yöntemin kullanılması ile hücre canlılığının ekstrat yöntemine kıyasla daha çok etkilendiği ve bu etkinin azalma yönünde olduğu belirlendi.

Anahtar Kelime: Biyoaktif restoratif materyal, DOS, MMP-9, IL1- β , TIMP-1, Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE EFFECT OF RESTORATIVE MATERIALS ON PERIODONTAL HEALTH AND BIOCHEMICAL PARAMETERS

Zeynep Ekin KILINÇ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Pedodonti
Anabilim Dalı, Doktora Programı, İzmir, Türkiye, 2023

Aim

The aim of this study is to evaluate the clinical and biochemical response of 4 different restorative materials with bioactive properties to be applied on primary canine teeth in periodontal tissues and the effects of the same restorative materials on the viability of gingival fibroblast cell cultures.

Materials and Methods

This thesis was designed with a randomized, controlled and split mouth design. 60 canine teeth were treated *in-vivo* using 4 different restorative materials with bioactive properties (Glasiosite, BEAUTIFIL-Bulk Restorative, EQUIA Forte™ HT Fil and Aactiva BioACTIVE Restorative®). Plaque index (PI), gingival index (GI), gingival bleeding index (GBI) values and Gingival Crevicular Fluid (GCF) amounts are determined before restoration, on the 7th day and on the 30th day. The amounts of IL-1 β , MMP-9 and TIMP-1 in the GCF content were evaluated by ELISA test. At the *in-vitro* phase, disc-shaped (5x2 mm) specimens were prepared for each material group (n=9) The effects of materials on gingival fibroblast tissue viability were determined using direct and extract methods with real-time cell analysis system (xCELLigence). Obtained data were evaluated statistically. Statistical significance range for all data was accepted as $\alpha < 0.05$.

Results

PI values of the teeth in study group were compared with the material groups and there was no difference between the materials at the beginning and on the 30th day, but a statistically significant difference was observed between the material groups

at the 7th day ($p < 0.005$). When the material groups were compared with study groups according to the different evaluation times, it was determined that only BEAUTIFIL-Bulk Restorative group had statistically significant difference in GBI findings ($p = 0.018$).

Comparing the material groups with the study group according to the different evaluation times in terms of MMP-9 amounts, it was determined that there was a statistically significant difference in the MMP-9 findings only on the Glasiosite material group ($p = 0,011$). When the TIMP-1 and IL-1 β findings of the teeth on the study group were examined, it was observed that there was a statistically significant difference between the material groups at all evaluations ($p < 0,005$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of the amounts of TIMP-1 and IL-1 β in different time periods of the materials ($p > 0,005$).

In the evaluation of cell viability using direct and extract methods, when the data of the material groups are compared with each other at each evaluation time, for the 48th hour; control groups gave the highest cell viability values, the difference between the groups was statistically significant. It was seen that the cell viability values were listed as Glasiosite > Activa BioACTIVE Restorative® > EQUIA Forte™ HT Fil > BEAUTIFIL-Bulk Restorative.

Conclusion

Effect of restorative material groups on GCF volume and GBI was not observed but it was observed that they had an effect on PI and GI. It was concluded that the material content and the duration of use of the restoration in the mouth affect the clinical parameters. It was determined that the effects of materials on biomarkers did not occur depending on time. In terms of IL1- β values, the highest values of Activa BioACTIVE Restorative® material on the 7th and 30th days were interpreted as the material causing inflammation in the periodontal tissues and more destruction may occur.

Glasiosite was determined as the material group with the highest cell viability in the evaluations made with the extract and direct method in a 48-hour period. It was found that the BEAUTIFIL-Bulk Restorative material group gave the lowest cell viability values for both methods at both 24-hour and 48-hour evaluations. In addition, it was determined that the cell viability was more affected by the use of the direct

method in the real-time cell analysis system compared to the extract method, and this effect was in the direction of decreasing.

Keywords: Bioactive restorative material, GCF, MMP-9, IL1- β , TIMP-1, Real-time Cell Analysis System

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

μ : Mikron

μm : Mikrometre

% Yüzde

< Küçük

> Büyük

\leq Küçük eşit

= Eşit

\pm Artı eksi

μm Mikrometre

AAPD Amerikan Pediatrik Diş Hekimleri Birliği

ACP Amorf kalsiyum fosfat

ADA Amerikan Diş Hekimleri Birliği

Al: Aliminyum

ALARA Makul olarak gerçekleştirilebilecek ölçüde düşük

APF Asidüle fosfat florür

Ark. Arkadaşları

B: Bor

BİS-GMA: A Glisidilmetakrilat

Bkz. Bakınız

Ca Kalsiyum

CAD: Bilgisayar destekli tasarım

CAM: Bilgisayar destekli üretim

CAMBRA Çürük Yönetimi Risk Değerlendirilmesi

CAT: Çürük Riski Değerlendirme Aracı

CİS: Cam İyonomer Siman

CPP ACP: Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat

Dmf-S: Çürük-Kayıp-Dolgu Yüzey

Dmf-T: Çürük-Kayıp-Dolgulu Diş

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECM: Ekstrasellüler Matrisi

EÇÇ: Erken Çocukluk Çağı

EPS: Ekstrasellüler polimerik madde
FDA: Gıda ve İlaç Dairesi
F-PRG: Tamamen reaksiyona girmiş cam partikül çekirdeği
GCİS: Geleneksel cam iyonomer siman
Gİ: Gingival İndeks
GKİ: Gingival Kanama İndeksi
H0: Sıfır Hipotezi
HEMA: 2-Hidroksietil Metakrilat
ICDAS: Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemi
Iso: Uluslararası Standardizasyon Örgütü'ne
Kda: Kilo Dalton
LED: Yüksek aralıklı ısı cihazı
LPS: Lipopolisakkaritleri
MMCİS: Metal modifiye cam iyonomer siman
MMP: Matriks Metalloproteinazlar
Na: Sodyum
NOD: Nükleotid Bağlayıcı Oligomerizasyon Alanına
NUS-CRA Singapur Ulusal Üniversitesi Çürük Risk Değerlendirmesi
OHİ-S: Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi
PBS: Phosphate Buffered Saline
PÇK: Paslanmaz çelik kronların
PDL: Periodontal ligament
Pİ: Plak İndeksi
PRG: Önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer parçacıkları
RMCİS: Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman
Si: Silikon
S-PRG: Yüzey ön reaksiyonlu cam
Sr: Stronsiyum
TEGDMA: Trietilen Glikoldimetakrilat
TIMP: Metaloproteinazların Doku İnhibitörleri
Tlr: Toll Benzeri Reseptörlere
UDMA: Üretan Dimetakrilat
Univiss: Uluslararası Görsel Skorlama Sistemi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmanın *İn-Vivo* Aşamalarına Ait Akış Şeması

Şekil 2. Araştırmaya Katılan Bireylerin Çürük Risk Durumlarına Göre Çalışma Gruplarına Dağılımı

Şekil 3. Gerçek zamanlı hücre analiz sistemi kullanılarak direkt yöntem ile hücre canlılığının değerlendirilmesi

Şekil 4. Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi Kullanılarak Ekstrakt Yöntemi İle Hücre Canlılığının Değerlendirilmesi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Testlerin gerçekleştirilebilmesi için kullanılan ‘Saliva Check Buffer’ kiti

Resim 2. Plak boyama işleminde kullanılan GC Tri ID Gel™ materyali

Resim 3. Dişlerin yüzeylerine plak boyama jeli uygulandıktan sonraki görüntü

Resim 4. Hastanın ağzını su ile çalkalaması sonrası elde edilen görüntü.

Resim 5. Tükürük damlatıldıktan sonra pH test kağına ait görüntü

Resim 6. Uyarılmış tükürük damlatıldıktan sonra tampon test kağına ait görüntü

Resim 7. Uyarılmış tükürük damlatıldıktan sonra pH test kağına ait görüntü

Resim 8. İşlem öncesi çürüklü dişten DOS örneği alma aşaması

Resim 9. Sağlam dişten DOS örneği alma aşaması

Resim 10. Hassas tartı cihazı (Radwag As 220/C/2, Torunska, Polonya)

Resim 11. Hassas tartı cihazında kâğıt şerit ölçümü sırasında alınan görüntü

Resim 12. Ependorf tüplerinin stantlardaki

Resim 13. Kompomer esaslı (Glasiosite) materyalin görüntüsü.

Resim 14. Kompomer esaslı (Glasiosite) materyalin uygulanacağı dişin başlangıç görüntüsü.

Resim 15. Kompomer esaslı (Glasiosite) materyal uygulanacak dişin hazırlanan kavitesinin görüntüsü.

Resim 16. Kompomer esaslı (Glasiosite) materyalin uygulandığı dişin restorasyonunun tamamlanmış hali.

Resim 17. Giomer esaslı bulk-fill kompozit rezin (BEAUTIFIL-Bulk Restorative) materyalin görüntüsü.

Resim 18. Giomer esaslı bulk-fill kompozit rezin (BEAUTIFIL-Bulk Restorative) materyalin uygulanacağı dişin başlangıç görüntüsü.

Resim 19. Giomer esaslı bulk-fill kompozit rezin (BEAUTIFIL-Bulk Restorative) materyal uygulanacak dişin hazırlanan kavitesinin görüntüsü.

Resim 20. Giomer esaslı bulk-fill kompozit rezin (BEAUTIFIL-Bulk Restorative) materyalin uygulandığı dişin restorasyonunun tamamlanmış hali.

Resim 21. Cam iyonomer esaslı (EQUIA Forte™ HT Fil) /Forte Coat/Cavity Conditioner materyallerinin görüntüleri.

Resim 22. Cam iyonomer esaslı (EQUIA Forte™ HT Fil) materyalin uygulanacağı dişin başlangıç görüntüsü.

Resim 23. Cam iyonomer esaslı EQUIA Forte™ HT Fil) materyal uygulanacak dişin hazırlanan kavitesinin görüntüsü.

Resim 24. Cam iyonomer esaslı (EQUIA Forte™ HT Fil) materyalin uygulandığı dişin restorasyonunun tamamlanmış hali.

Resim 25. Biyoaktif içeriğe sahip rezin modifiye cam iyonomer esaslı (Activa BioACTIVE Restorative®) materyalin görüntüsü.

Resim 26. Biyoaktif içeriğe sahip rezin modifiye cam iyonomer esaslı (Activa BioACTIVE Restorative®) materyalin uygulanacağı dişin başlangıç görüntüsü.

Resim 27. Biyoaktif içeriğe sahip rezin modifiye cam iyonomer esaslı (Activa BioACTIVE Restorative®) materyal uygulanacak dişin hazırlanan kavitesinin görüntüsü.

Resim 28. Biyoaktif içeriğe sahip rezin modifiye cam iyonomer esaslı (Activa BioACTIVE Restorative®) materyalin uygulandığı dişin restorasyonunun tamamlanmış hali.

Resim 29. ELİSA Kitin içeriği (Elabscience Biotechnology Co, USA)

Resim 30. Yıkama Cihazı

Resim 31. Referans standart ve örnek seyreltici solüsyonlar

Resim 32. Biotinlenmiş saptama Ab dilüenti/Konsantre biyotinlenmiş saptama Ab solüsyonu görüntüleri

Resim 33. Santrifüj cihazının görüntüsü (EBA21, Hettich, Almanya)

Resim 34. HRP konjugat dilüenti/Konsantre HRP konjugatı görüntüleri

Resim 35. Antijenli çoklu kuyucuğa kitin içeriğinde bulunan substrat reaktifinin eklenmesinden sonra oluşan görüntü

Resim 36. Antijenli çoklu kuyucuğa kitin içeriğinde bulunan durdurma solüsyonunun eklenmesinin ardından oluşan görüntü

Resim 37.-38. Mikro plaka okuyucu (DIAGNOSTIC AUTOMATION, INC, Calabasas, ABD) ve ekranda Kc Junior Software programı

Resim 39-40. Örnekleri hazırlamak için kullanılan metal kalıp

Resim 41. Şeffaf bant ile üzeri kapatılmış örnek

Resim 42. LED ışık cihazının konumlandırılmadı

Resim 43. Hazırlanan örneklerin görüntüsü

Resim 44. İnkübatör cihazının görüntüsü (Galaxy 170 S CO₂ inkübatör Eppendorf, Inc, Framingham)

Resim 45. Işık mikroskopunun görüntüsü (Discovery V8 Stereo, Carl Zeiss Micro-imaging GmbH, Göttingen, Almanya)

Resim 46. Işık mikroskobu altında gözlenen hücrelerin görüntüsü.

Resim 47. Her bir materyalden 9 disk olacak şekilde ependorf tüplerine yerleştirilen örneklerin görüntüsü

Resim 48. Otomatik TC20 otomatik hücre sayım cihazının görüntüsü

Resim 49-50. xCELLigence (RTCA DP, Agilent, Santa Clara, Amerika Birleşik Devletleri) ve inkübatör

Resim 51. Ekstrat yöntemi için kullanılan çoklu kuyucuk (E-Plate)

Resim 52-53. Direkt yöntem için kullanılan çoklu kuyucuk görüntüsü (CIM-Plate)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Tablo 2. *İn-Vivo* Aşamada Kullanılan Materyallerin Adı, Tipi, Lot Numarası, Marka ve Üretici Firma Bilgileri

Tablo 3. *İn Vivo* Klinik Değerlendirme Aşamasında Kullanılan Cihazlar

Tablo 4. *İn Vivo* Laboratuvar İşlemleri Sırasında Kullanılan Ürün, Marka ve Üretici Firma Bilgileri

Tablo 5. *İn Vitro* Aşamada Kullanılan Materyallerin İçerikleri, Tipleri, Marka Bilgileri

Tablo 6. *İn-Vitro* Aşamada Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Materyaller

Tablo 7. Araştırmaya Dahil Edilen Dişlerin Çalışma Gruplarına, Cinsiyete ve Dental Arktaki Konumlarına Göre Dağılımı

Tablo 8. Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksine Ait Veriler (Ort. \pm St.Sapma)

Tablo 9. Hastalara Ait Plak İndeksi, Gingival İndeks ve Gingival Kanama İndeksinin Değerlendirilmesi (Ort \pm St.Sapma)

Tablo 10. Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirme Zamanlarına Göre Pİ verilerinin Kıyaslanması (Ort \pm St.Sapma)

Tablo 11. Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirme Zamanlarına Göre Gİ verilerinin Kıyaslanması (Ort \pm St.Sapma)

Tablo 12. Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirme Zamanlarına Göre GKİ verilerinin Kıyaslanması (%) (Ort \pm St.Sapma)

Tablo 13. Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirme Zamanlarına Göre DOS verilerinin Kıyaslanması (μ l/30sn) (Ort \pm S.St.Sapma)

Tablo 14. Değerlendirme Zamanlarına Göre Her Bir Materyal Grubunun Çalışma ve Kontrol Dişlerine Ait Pİ, Gİ, GKİ ve DOS Hacmi Değerlerine Ait Veriler (ort-St.sapma)

Tablo 15. Klinik Parametrelerin Grup İçinde Çalışma ve Kontrol Taraflarına Göre Birbirleriyle Korelasyonu

Tablo 16. MMP-9 Miktarları Açısından Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirmesine Ait Bulgular (Ort. \pm St.Sapma) (pg/30sn)

Tablo 17. TIMP-1 Miktarları Açısından Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirmesine Ait Bulgular (Ort. \pm St.Sapma) (pg/30sn)

Tablo 18. IL-1 β Miktarları Açısından Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirmesine Ait Bulgular (Ort. \pm St.Sapma) (pg/30sn)

Tablo 19. Değerlendirme Zamanlarına Göre Her Bir Materyal Grubunun Çalışma ve Kontrol Dişlerine Ait MMP-9, TIMP-1 Ve IL-1 β Değerlerine Ait Veriler (Ort-St.sapma) (pg/30sn)

Tablo 20. Biyolojik Belirteçlerin Parametrelerin Birbirleriyle Korelasyonu (pg/30sn)

Tablo 21. Klinik ve Biyolojik Belirteçlerin Birbirleriyle Korelasyonu

Tablo 22. Direkt ve Ekstrakt Yöntem Kullanılarak Hücre Canlılığı Değerlendirilen Materyal Gruplarına Ait Verilerin Değerlendirilmesi (Ort \pm S.Sapma)

1. GİRİŞ

Diş çürükleri dünya genelinde çok sayıda çocuğu ve yetişkini etkileyen bir halk sağlığı problemidir [1, 2]. Bu önlenabilir hastalık, çocuğun yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilmektedir [3, 4]. Gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklar özellikle risk altındadır ve bu ülkelerde yüksek oranda çocukluk çağı çürükleri görülmektedir [5]. Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, “Diş çürükleri büyük ölçüde önlenabilir olsa da, 6-11 yaş arası çocuklarda %25 ve 12-19 yaş arası ergenlerde %59 oranlarıyla en sık görülen kronik hastalık olmaya devam etmektedir” şeklinde bildirmektedir [6]. Türkiye genelinde 2018 yılında gerçekleştirilen Türkiye Ağız Diş Sağlığı Profili araştırma raporuna göre 5 yaş grubu çocuklarda çürük görülme sıklığının %74,4 ve 12 yaş grubu çocuklarda %65,3 olduğu tespit edilmiştir [7]. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda ülkemizde çürük riskinin yüksek olduğu görülmektedir. Diş çürüğünün çağdaş yönetimi, bireyin çürük ilerleme riskinin tanımlanmasını, o birey için hastalık sürecinin anlaşılmasını ayrıca hastalığın ilerlemesini değerlendirmek ve uygun koruyucu hizmetleri uygulayabilmek için aktif takibi içermektedir [8].

Başarılı bir pedodontik-restoratif tedavi ile dişlerin restorasyonunu gerçekleştirmek, çürüğe duyarlı alanları, kavitasyonları veya kusurları ortadan kaldırmak, diş dokularının demineralizasyonu durdurmak, diş yapısının bütünlüğünü sağlamak ve diş yapısının kaybı nedeniyle dişlerin yer değiştirmesini önlemek amaçlanmaktadır. Günümüz diş hekimliğinde ideal restoratif materyale ulaşabilmek önemli bir husustur ve bilimsel araştırmalar bu ideale yaklaşabilme amacına odaklanmaktadır [9] İdeal bir restoratif materyalin, estetik açıdan tatmin edici olmasının yanı sıra fiziksel ve mekanik özelliklerinin iyi olması, dişin remineralizasyonunu sağlaması ve biyouyumlu yapısıyla çevre dokulara zarar vermemesi istenmektedir [10-12]. Son zamanlarda alanımızda popüler olan biyoaktif yapıdaki materyaller, doğal diş yapısına yaptıkları katkılar ile dikkat çekmektedirler. En bilinen biyoaktif materyal olan flor, restoratif materyali zenginleştiren iyonlardan biri olarak kabul görmektedir. Flor salındığında, remineralizasyon sağlayarak ikincil çürüklerin önlenmesinde yardımcı olmaktadır [13]. Ancak tek başına flor varlığında arzu edilen tamir gerçekleşemediği için kalsiyum ve fosfat gibi diğer remineralize edici iyon ve bileşiklerin de restoratif materyallerden salımı istenmektedir. Özellikle

çocuk diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan geleneksel ve zenginleştirilmiş cam iyonomer simanlar, poliasit modifiye kompozit rezinler, giomerler ve rezin modifiye cam iyonomer simanlar iyon salımı yapabilen biyoaktif materyallerdendir. Geleneksel cam iyonomer simanların mekanik ve estetik özelliklerini geliştirmek amacıyla yüksek viskoziteli cam iyonomerler geliştirilmiştir [14]. Bu materyaller üretilirken geleneksel cam iyonomer simanların fizikomekanik özellikleri de ileriye taşınmıştır. Ayrıca simanı zayıflatan ve polimerizasyonun erken evrelerinde görülen hidrasyon ve dehidrasyona hassasiyeti azaltmak için nano boyutta doldurucu ilavesi yapılmış rezin yapıdaki yüzey kaplama materyallerinin (coat) kullanımı gündeme gelmiştir. Bu yüzey kaplama materyallerinin restorasyonlarda pürüzsüz, parlak yüzeylerin elde etmesini ve oluşan yüzey boşluklarını doldurmayı sağlamaktadır [15].

Hibrit cam iyonomerler sınıfından olan kompomerler hem cam iyonomer siman hem de kompozit materyal özelliklerinin bir arada bulundurmaktadırlar. Yapılarında gerçekleşen asit baz reaksiyonu sonucu flor salımı yapabilmekte, demineralizasyonu engelleyerek remineralizasyona katkı sağlamakta, böylece sekonder çürük oluşumun önüne geçebilmektedirler [16]. Ayrıca çekme ve eğilme dayanımları ile aşınma direnci gibi mekanik özelliklerinin geleneksel cam iyonomer simanlardan üstün olduğu bildirilmektedir [17].

Giomer yapıdaki materyaller önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer partiküller (PRG) içermektedir. Bu teknoloji sayesinde giomerlerde flor, sodyum, borat, alüminyum, silikat, stronsiyum gibi remineralize edici iyonların salımı ve materyalin resarj özelliği gözlenmektedir [18, 19]. Giomerlerin kompomer ve kompozitten daha yüksek iyon salımı yapabildiği bildirilmiştir [20]. Ayrıca başlangıçtaki düşük pH değeri ile sitotoksik etkisinin cam iyonomer materyallerden daha az olduğu bildirilmiştir [21]. Bunlara ek olarak üstün fiziksel özelliklere sahip olması, kaviteye uygulama sırasında sağladığı manipülasyon kolaylığı ve klinik olarak uzun süreli takiplerde gösterdiği başarı dikkat çekicidir [22, 23]. Bu özellikler göz önüne alınarak giomer yapısındaki materyal gruplarının özellikle çocuk diş hekimliğinde tercih edilebilirliğinin günden güne arttığı söylenebilir buna rağmen literatürdeki klinik araştırma sayısı hala oldukça kısıtlıdır.

Rezin modifiye cam iyonomer simanlar geleneksel cam iyonomer simanların temel bileşenlerine ek olarak rezin monomer bir bileşen ve foto inhiyatör sistem içermektedir. [24]. Materyalde geleneksel cam iyonomerlerin sahip olduğu adezyon ve iyon salımı özellikleri korunurken fiziksel özellikleri geliştirilmeye çalışılmıştır

(159). Yeni geliştirilen ve biyoaktif rezin modifiye cam iyonomer siman olarak tanıtılan Activa BioACTIVE Restorative® materyalinin doğal dişlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini taklit etme yeteneği olduğu bildirilmektedir [25]. Yenilikçi, biyolojik olarak aktif ve cam iyonomer simanların tüm avantajlarını rezin matrisinde birleştiren, estetik açıdan da tatmin edici sonuçlar veren bir materyaldir [26-28]. Ancak hem klinik kullanımına dair hem de kıyaslamalı olarak değerlendirildiği *in-vitro* araştırma sayısının kısıtlılığı göze çarpmaktadır [29].

Restoratif materyallerin biyouyumlulukları, en basit şekilde etraflarındaki dokular ile olan biyolojik ilişkilerinin fizyolojik sınırlarda devam etmesi olarak tanımlanabilir [30]. Materyalin kompozisyonu, sitotoksitesi, yüzey özellikleri ve plak tutulum miktarı gingivitis gibi diş eti rahatsızlıklarının nedeni olarak görülebilmektedir [31]. Periodontal dokulara ait hastalık durumlarının teşhisi için klinik indekslerin kullanımının yanı sıra diş eti oluğu sıvısı hacmi diş eti oluğu sıvısına ait içeriğin iyi bir bilgi kaynağı olduğu bilinmektedir [32, 33]. Diş eti oluğu sıvısı bağ dokusu ve kemik yıkımı belirteçlerinin analizine katkı sağlayabilmekte ve bu nedenle diş eti hastalıklarının ciddiyetini belirlemekte yararlı bir göstere olarak kabul edilmektedir [34]. Diş eti oluğu sıvısı, içeriğinde proinflamatuvar sitokinler, matris metalloproteinazlar ve metaloproteinazlar gibi çeşitli komponentler bulundurmaktadır [35, 36]. Sitokinlerin incelenmesi sadece teşhise değil, aynı zamanda patofizyolojik süreçlerin altında yatan mekanizmaları aydınlatmaya da fayda sağlamaktadır. Sitokinler, istilacı organizmalara, tümörlere ve travmalara karşı konak tepkilerine aracılık etmektedir. İnterlökin-1 beta inflamatuvar rahatsızlıklarda gözlenen, çürük ve periodontal inflamasyona karşı konak cevabında rol alan temel sitokin olarak bilinmektedir [37]. Dişeti oluğu sıvısı içeriğinde bulunan bir diğer komponent olan matriks metalloproteinaz enzimleri; epitel hücreleri, fibroblastlar, endotelyal hücreler, inflamatuvar hücreler ve sementoblast benzeri hücreler gibi çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmektedir [38]. Jelatinaz enzim sınıfından olan MMP-9 enzimlerinin, diş pulpasının enflamasyonu, çürük lezyonlarının ilerlemesi, diş ve restorasyon arasında gerçekleşen dentin matrisin dejenerasyonu gibi süreçlerle aktif rol oynadığı gösterilmiştir [39, 40]. Metaloproteinazların doku inhibitörleri, matris metalloproteinazları bağlayan endojen inhibitörlerdir ve aralarındaki denge, sağlıklı dokuların inhibitör aktivitesini sürdürmek için çok önemlidir. Organizmada metaloproteinazların doku inhibitörleri ve matris metalloproteinaz enzimleri, fizyolojik işleyişin devam etmesi için sürekli bir denge içinde bulunmaktadır [41].

Literatürde yer alan çalışmalara bakıldığında, süt dişlerinde kullanılan restoratif materyallerin diş eti oluğu sıvısında ve periodontal dokularda oluşturduğu etkileri değerlendiren az sayıdaki klinik çalışmanın varlığı göze çarpmaktadır. Ayrıca yapılan literatür taraması sonucunda bu araştırmada kıyaslanması planlanan materyallerin bir arada değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı; süt kanin dişlere uygulanacak biyoaktif özelliklere sahip 4 farklı restoratif materyalin periodontal dokularda oluşturacağı klinik ve biyokimyasal cevabın ve aynı restoratif materyallerinin gingival fibroblast hücre kültürlerinin canlılığına olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Sağlık

Oral sağlığın, genel sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde geniş kapsamlı etkileri olduğu ve diş çürükleri, periodontal hastalıklar, diş kaybı gibi sorunların dünya çapında kritik halk sağlığı problemleri olarak görüldüğü bilinmektedir [42]. Ağız sağlığını geliştirmek için çürük ve periodontal hastalıklara karşı etkili, önleyici tedbirlerin uygulanması gerekmektedir. Bunlar, günlük ağız bakımı, flor kullanımını ve doğru beslenme olarak sıralanabilir.

2.2. Çürük

2.2.1. Çürüğün Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Diş çürükleri dünya çapında çok sayıda çocuğu ve yetişkini ilgilendiren sosyoekonomik, davranışsal ve biyokimyasal faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır [43]. Diş çürükleri mine tabakasında oluşan demineralizasyonlar sonucunda meydana gelmektedir. Minedeki demineralizasyona ise diyetteki karbonhidratları fermente eden asidojenik bakteriler neden olmaktadır [44]. Mikroorganizmaların oluşturduğu polimerik, jelsi yapıda olan, diş üzerine tutunan biyofilm tabakada pH, karbonhidrat, özellikle sakroz alımından sonra 5,0 veya altına düşmektedir. Düşük pH, asidik mikroorganizma türlerinin artışına ve sürekli asit ataklarına sebep olarak diş yapısının demineralizasyonu ile karakterize disbiyotik mikrobiyotaya yol açmaktadır [45]. Karbonhidratlara maruz kalma süresi, sıklığı, bireyin ekolojik zorlukların üstesinden gelme yeteneği de çürük oluşumun etkileyen faktörler arasında gösterilmektedir [44, 46].

Epidemiyolojik çalışmalar, bazı ülkelerde çürük insidansının farklılaştığını göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde bu farklılaşma hastalık prevalansında azalma şeklindedir. Bu durum ağız sağlığı koşullarının iyileştirilmesi, suların florlanması, florlu diş macunu kullanımı, sağlıklı diyet tercihleri ve ağız sağlığı eğitimi gibi çeşitli faktörlere bağlanmaktadır [5, 47]. Gelişmekte olan ülkelerde ise diş çürüğü insidansı hala yüksek seviyededir ve Türkiye de bu sınıfa girmektedir [48-51]. 2018 yılında Türkiye genelinde yapılan, Sağlık Bakanlığı'nın gerçekleştirdiği Türkiye Ağız Diş

Sağlığı Profili araştırma raporuna göre 5 yaş grubu çocuklarda çürük görülme sıklığı %74,4 ve 12 yaş grubu çocuklarda %65,3 olarak tespit edilmiştir [7].

2.2.2. Çürüğün Patogenezi

Diş çürükleri genel anlamda ağız mikroflorasındaki ekolojik dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan bir hastalık olarak anlaşılmaktadır. Bu değişiklikler biyolojik ve çevresel faktörlerden etkilenebilir. Çürük oluşumuna neden olan bakterilerin tanınması ve biyofilm üzerine etkileri çürüğü tanımlamak ve durdurmak açısından önemlidir. Bir canlının yaşamının ilk aylarından itibaren bakteriler, mukozal yüzeylerde kolonize olmaya başlamakta ve süt dişlerinin sürmesiyle kolonize olan bu mikroorganizmalar dişlerin etrafında birikmeye devam etmektedir. Biyolojik faktörler düşünüldüğünde çürük gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülen mikroorganizmaların kolonizasyonu, çocuğun en yakın çevresindeki insanlardan tükürük yoluyla bulaş ile ilgilidir. Verilerin çoğu, *S. mutans* tarafından gerçekleşen oral kolonizasyonun, bu tür mikroorganizmalara sahip ağız boşluğuna sahip kişilerle doğrudan ve dolaylı temas yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir [52-54]. Dental plak, biyofilm olarak tanımlanan bakterilerin oluşturduğu ilk yapı olarak bilinmektedir [55, 56]. Biyofilm; ‘‘Farklı türde mikroorganizmalar içerebilen, aralarında iletişim kurarak haberleşebilen bu mikroorganizmalar tarafından üretilen polisakkarit bir matriks tarafından çevrelenen ve yüzeylere tutunabilen, kompleks yapıdaki polimikrobiyal bir topluluk’’ olarak tanımlanmaktadır (Sdü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi / Cilt 8 Sayı 3 / 2017 Dinamik Mikrobiyal Bir Yaşam: Oral Biyofilm A Dynamics Microbial Life: Oral Biofilm Özge Kam Hepdeniz1, Özlem Seçkin1 1Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD, Isparta, Türkiye.). Oral kavitede 700'den fazla bakteri türü izole edilmiş ve bunların çoğunun diş biyofilmi ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir [50]. Uzun yıllar süren araştırmalar, biyofilmin son derece özelleşmiş, çok çeşitli mikroorganizmaların yaşam alanı olduğunu, diş yüzeyinde kalıcı olarak bir matris içinde yer aldıklarını ve ekstraselüler polisakkarit tabakası ile çevrelendiklerini göstermektedir [57, 58]. Dental plak, diş yüzeyinde bakteri florasının içeriğinde önemli ölçüde farklılıklara sahip supra-gingival plak ve sub-gingival plak olmak üzere iki türde izlenmektedir [59, 60]. Diş çürüğünün nedeni olarak genellikle supragingival mikrobiyom gösterilirken, subgingival mikrobiyom, diş eti iltihabı ve periodontal hastalık ile ilişkilendirilmektedir [61]. Biyofilmin oluşumu ve gelişimi üç ana adımda gerçekleşir: bunlar kolonizasyon, koadezyon, koagregasyon şeklindedir.

Ekstrasüllüler polisakkaritlerin üretimi nedeniyle biyofilm kütlelerinde bir artışa yol açan ilk öncü türlerin adezyonu sonrası, bakterilerin biyofilm yüzeyinden ayrılması ve oral kavite ortamında yayılması şeklinde açıklanmaktadır [56, 62, 63]. Mikroorganizmalar, herhangi bir dış bileşenden yoksun olan temizlenmiş diş yüzeylerinde kolonize olamadıklarından adezyonu sağlamak için edinilmiş pelikül varlığı gerekmektedir. Pelikül, fırçalama veya profesyonel temizleme işlemlerinin ardından diş yüzeyinde hemen oluşmaktadır. Bu işlemin dakikalar aldığı tahmin edilmektedir. Pelikül temizlenmiş yüzeye absorbe olan dişeti sıvısından, tükürük ve proteinlerden oluşmaktadır. Diş yüzeyine bakteriyel adezyonun ilk aşaması, mikroorganizmanın yüzeysel maddelerinin, edinilmiş pelikülda bulunan tükürük bileşenleri ile etkileşimi sonucu gerçekleşmektedir. Bu bakteri hücreleri büyüyüp bölündükçe, çoğu ekstrasellüler polimerik maddelerin (EPS) polipeptitler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerle salgılanmasını içeren bir biyofilm fenotipi ifade etmeye başladığı bildirilmektedir [50, 64, 65].

Süt ve daimî dişlerin sürmesi, diş çekimleri, kaviteler, dolgular, yer tutucular ve bazen dişsizlik gibi değişen faktörler ağız mikrobiyal/mikrobiyom ekosistemini etkileyebilmektedir [66]. Bu multifaktöriyel hastalığın sonucunda çiğneme zorlukları, iştah azalması, kilo kaybı, uyku bozuklukları, davranış değişiklikleri ve düşük okul performansı zayıf ağız sağlığının sonuçlarından bazılarıdır ve bu da psikolojik sorunlara ve daha düşük yaşam kalitesine yol açmaktadır [67-69]. Tüm bu olumsuzlukları engelleyebilmek için çürüğü oluşmadan önce alınacak olan önlemler ile engellemek ilk amaç olmalıdır. Oluşan çürüklerin doğru tedavisi ise ancak çürük riskinin doğru bir şekilde değerlendirilmesiyle mümkündür.

2.2.3. Çürüğün Sınıflandırılması

Diş çürükleri; buldukları dokuya, anatomik konumlarına, klinik gelişim özelliklerine ve ilerleme hızlarına göre sınıflandırılmaktadır. Buldukları dokuya göre; mine, dentin, sement olarak, klinik gelişim özelliklerine göre; primer, sekonder, rezidüel olarak, ilerleme hızlarına göre; akut, kronik, gizli olarak ve anatomik konumlarına göre pit-fissür, düz yüzey ve kole çürüğü olarak alt dallara ayrılmaktadır. Düz yüzey çürükleri ise kendi içinde; aproksimal, fasial-lingual ve kole çürüğü olarak sınıflandırılmaktadır.

Kole çürükleri, diş yüzeyinin servikal bölgesinde bir veya birden fazla alanı kapsayacak şekilde dişetini üstünde, sınırında ya da altında lokalize olabilen doku kaybıdır [70, 71]. Özellikle, 6 yaş altı çocukların dişlerinde görülen bir veya birden fazla olacak şekilde çürük, kayıp ve dolgulu dişi olan erken çocukluk çağı çürüğü (EÇÇ) olarak adlandırılan hastalığa sahip çocuklarda sıklıkla gözlenmektedir [72]. Oluşan kavitelere bağlı olarak kole bölgesinde gıda retansiyonu ve plak birikiminin artmasıyla kole çürükleri periodontal sağlığı da etkilemektedir. Dişetinde kanamalar, ödem ve yalancı cep oluşumuyla diş eti hastalıklarının en sık görülen formu olan gingivitise zemin hazırlamaktadır [73]. Kole çürüklerinin çocuk diş hekimliğinde kullanılan çeşitli materyallerle restorasyonunu sağlıklı şekilde yapabilmek mümkündür.

2.2.4. Çürük Risk Değerlendirmesi

Çürük riski değerlendirme, AAPD'ye [72] göre belirli bir zaman periyodunda artan çürük insidansı yani yeni başlaması olası çürük lezyonların sayısı veya halihazırda var olan lezyonların boyutunda veya aktivitesinde bir değişiklik olma olasılığının belirlenmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Çürük riski değerlendirme modelleri diyet, flor alım süresi, duyarlı bir konakçı ve çeşitli sosyal, kültürel ve davranışsal faktörlerle etkileşime giren mikroflora gibi faktörlerin bir kombinasyonunu içermektedir. En sık kullanılan çürük risk göstergeleri arasında çürük lezyonlarının varlığı, düşük tükürük akışının varlığı, dişlerde görünür plak varlığı, sık şeker tüketimi, ağızda aparey varlığı, sistemik sağlık sorunları, sosyodemografik faktörler, bakıma erişim olanakları ve karyojenik mikroflora varlığı yer almaktadır [74]. Çürük riski bu kavramların analiz edilmesiyle ortaya çıkmaktadır. Hastanın çürük oluşturma riskinin belirlenmesi, çürük oluşumunda rol oynayan faktörlerin tespit edilmesi; hastanın ihtiyaçları göz önünde bulundurularak, hastaya özel tedavi seçeneğinin belirlenmesini sağlamaktadır [75].

2.2.4.1. Çürük Risk Belirleme Yöntemleri

Çürük riskini belirlemek için çürük aktivite testleri ve çürük risk modellerinden yararlanılmaktadır. UÇürük risk belirleme aracı olarak birkaç yaygın örnek mevcuttur. Bunlar 13-14 maddeden oluşan AAPD'nin Çürük Riski Değerlendirme Aracı (CAT) [2, 76] ve Çürük Yönetimi Risk Değerlendirilmesi (CAMBRA)'ne ait [77] manuel

kontrol listeleri ve algoritma tabanlı yazılım programları olan Singapur Ulusal Üniversitesi Çürük Risk Değerlendirmesi (NUS-CRA) [78], Ağız Sağlığı Risk Değerlendirme Yazılımı (Previser) [79] ve karyogram [80] olarak sıralanmaktadır. Genel olarak, üç seviyede çürük riski değerlendirilmektedir: “düşük risk”, “orta risk” ve “yüksek risk”. Düşük riskin hastalık faktörlerinin yokluğu ve koruyucu faktörlerin varlığı anlamına geldiği konusunda fikir birliği olsa da orta ve yüksek risk kategorileri hakkında kabul edilmiş bir tanımın mevcut olmadığı belirtilmiştir [44].

Çürük Riski Değerlendirme Aracı (CAT)

Çürük risk değerlendirme aracı, Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi tarafından desteklenen, bebeklerin, çocukların ve ergenlerin çürük riskini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir araçtır [76]. Bu araç, bir dizi fiziksel, çevresel ve genel sağlık faktörüne dayanmaktadır. Ebeveyn/birincil bakıcı ile görüşülerek değerlendirilen faktörler: flor maruziyeti, diyet ve ağız hijyeni alışkanlıkları, sosyo-ekonomik durum, diş bakımı, motor koordinasyonu/iş birliğini etkileyen veya tükürüğü bozan tıbbi durumlar, ortodontik/ağız apareyleri, çocukta oluşan son kaviteden bu yana geçen süre olarak sıralanmaktadır. Klinik değerlendirmede ise; görünür plak, diş eti iltihabı, mine demineralizasyonu varlığı, mine defektleri, derin pit ve fissürler ve önceki çürük deneyimi değerlendirilmektedir. Bu analiz dahilinde radyografi ve tükürük testlerini (*mutans streptokok* ve *laktobasil* seviyeleri) kullanmanın gerekli olmadığı belirtilmiştir [76]. Parametrelere verilen puana/değere bağlı olarak, bireysel çürük risk değerlendirmesi, yukarıda belirtilen herhangi bir risk göstergesinin en yüksek seviyesine (düşük/orta/yüksek risk) dayalı olarak yapılmaktadır [76].

Ağız Sağlığı Risk Değerlendirme Yazılımı (PreViser)

PreViser; yaygın ağız hastalıklarını, özellikle periodontitis, çürük ve ağız kanserini tahmin etmek için yazılım teknolojisini kullanan, kanıta dayalı çevrimiçi bir risk tahmin sistemidir [79]. PreViser, 9-18 yaş arası hastalar için “Çürük, Kök ve Kırık Risk Değerlendirmesi” giriş formu, hasta öyküsü ile ilgili sorulardan ve klinik verilerden oluşur. PreViser, riski online olarak merkezi bir yazılım biriminde hesaplar ve düşük/orta/yüksek risk olarak ifade eder. Yüksek risk, hastanın önümüzdeki 3 yıl içinde bir kaviteye sahip olma olasılığının çok yüksek olduğu anlamına gelmektedir

[79]. Yapılan çalışmalarda yazılım programlarının duyarlılık ve özgüllük değerleri arasında makul bir denge ile 12 aylık sürede çürük artışını iyi bir şekilde tahmin edebildiği ve fayda sergilediği ifade edilmektedir [81]. AAPD ve CAMBRA kontrol listelerinin ise yüksek duyarlılık gösterdiği, ancak orta ila düşük özgüllük sergilediği bir çalışma ile tespit edilmiştir [78].

Karyogram

Klinikte diş hekimi tarafından kolayca kullanılan, birbiriyle ilişkili çeşitli çürük risk faktörlerinin karmaşık resmini doğru şekilde özetleyen bir uygulamadır [80]. Karyogram, Keyes'in [82] çürük oluşma riskine ait görüşleriyle benzerliklere sahiptir, ancak bireysel risk faktörlerinin etkisini tek tek ayırt etmenin mümkün olmaması bakımından farklılık göstermektedir. Program, çürük ve ilişkili faktörler arasındaki bağlantıyı göstermek, çürükten kaçınma şansını netleştirmek, çürük riskinin grafiksel bir sunumu ve önleyici tedavileri reçete etmek ve genel risk durumlarını göstermektedir [80]. Pprogramın, çürük riskini değerlendirmede etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [83, 84]. Tam Kariogram uygulaması, pahalı ve uygulanabilirliği düşük bakteri ve tükürük testlerini gerektirmektedir [78, 85]. Azaltılmış karyogram kullanımının, tam Karyogram ile benzer öngörüü sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, azaltılmış kardiogramın okul öncesi ve okula giden çocuklarda çürük riskini belirlemek için kullanılabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur [78, 86, 87].

Kariogram birçok "eğer" koşulu içermekte ve çürükle ilgili faktörlerin 5 milyon kombinasyonu ile çalışabilmektedir [88]. Ağırlıklı formüle göre, bireylerden çürük ile ilgili tüm veriler toplandıktan, puanlanıp Karyogram'a girildikten sonra, program bir pasta diyagramı sunmaktadır. Sonuç "çürükten kaçınma şansı" şeklinde ifade edilmektedir. Çürükten kaçınma şansı yüksek olduğunda, çürük riski küçüktür ve bunun tersi de geçerlidir. Şans, %0 ile %100 arasında bir ölçekte değişmektedir. %0 ile %25 arasındaki şans, bireyin yüksek çürük riskine, %25 ile %75 arasında orta riske ve %75-100 ile gelecekte çürük gelişimi için düşük riske sahip olduğu anlamına gelmektedir [86].

2.2.5. Çürük teşhisi ve önemi

Detaylı alınmış anamnezle beraber, dişlerin klinik muayenesi ve değerlendirmeye yardımcı araç ve yöntemlerden faydalanılması, çürük teşhisi için önem arz etmektedir. Bu amaçla birçok teşhis yönteminden yararlanılmaktadır [89]. Dişe uygulanacak tedavinin belirlenmesi, çürüklerin başlangıç aşamasında yakalanarak müdahale edilmesi, özellikle son zamanlarda benimsenmiş minimal invaziv ve koruyucu tedaviler açısından çürük teşhisi oldukça önemli bir basamaktır.

2.2.5.1. Çürük Teşhis Yöntemleri

Çürük teşhis yöntemleri geleneksel ve güncel teşhis yöntemleri olarak sınıflandırılabilir.

Geleneksel Çürük Teşhis Yöntemleri

Geleneksel çürük tespit yöntemleri, görsel muayeneyi takiben, ayna ve sond ile yapılan ve radyografik görüntülerden de yararlanan yöntemlerin bir bütünüdür. Ayna ve sond ile yapılan muayenede hekimlerin ağız birliği sağlayabilmesi ve standart bir sınıflama olması açısından uluslararası kabul görmüş, kanıta dayalı çeşitli sistemler kullanılmaktadır. İlk olarak 1938'de Klein, Palmer ve Knutson [90] tarafından geliştirilen ve sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün modifiye ettiği çürük, kayıp ve dolgulu dişleri ve diş yüzeylerini skorlayan DMF-T (çürük-kayıp- dolgulu diş)-DMF-S (çürük-kayıp-dolgulu yüzey) indeksler kullanılmıştır. Bu indeks dünya çapında kabul görmüştür, geçmiş diş hekimliği verilerini gelecekteki bulgularla karşılaştırmaya olanak vermesi nedeniyle kullanımı uygundur. Kavitesiz çürük lezyonlarının görülme oranlarının yüksekliği nedeniyle çürüğün aktivitesi ve derinliği ile ilgili farklı sınıflamalara da ihtiyaç duyulmaktadır [91]. Bu tür lezyonlar, DMF indeksine kaydedilemeyeceğinden, yeni ve daha kesin görsel çürük tespit ve teşhis yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır [92]. Nyvad skorlaması 1999'da klinik olarak sağlam yüzeyleri, kavitasyonsuz ve mikrokaviteli mine çürüğü lezyonları ve dentindeki açık kavitasyonları ve bu bölgelerde çürük lezyonlarının gelişiminin tüm sürekliliğini yansıtacak şekilde geliştirilmiştir [93]. UniVISS, diğer skorlamalardan farklı olarak pulpa dokusuna ulaşmış derin kaviteleri de sınıflamaya dahil etmektedir [94]. Son dönemde ise en çok kabul gören sistem Uluslararası Çürük Teşhis ve Değerlendirme Sistemi (ICDAS) olarak adlandırılmaktadır.

Uluslararası Teşhis ve Değerlendirme Sistemi (ICDAS)

Yalnızca kavitasyon oluşmuş lezyonlar üzerinde skorlama yapılabilen geleneksel sistemlere alternatif olarak kavitasyonsuz lezyonları da değerlendirmeye olanak veren, objektif bir görsel çürük tespit sistemi olarak tanımlanabilir [95, 96]. ICDAS, kavitasyonsuz lezyonların erken dönemde tespit edilmesi bu lezyonların koruyucu tedavilerle kontrol altına alınabilmesini sağlamakla birlikte ileride oluşacak çürük kaynaklı tedavi maliyetlerinin de önüne geçmektedir [97, 98]. Çürük sürecinin hangi aşaması ölçülmelidir?”, “Seçilen her aşama için tanımlar nelerdir?”, “Her aşamayı farklı diş yüzeylerinde tespit etmek için en iyi klinik yaklaşım nedir?” ve “Hangi klinisyen/doktor/uygulayıcı eğitimi protokolleri en yüksek derecede klinisyen/doktor/uygulayıcı güvenilirliği sağlanabilir? gibi sorular üzerinden yola çıkılarak ilk olarak 2002 yılında İskoçya’da temelleri atılan ICDAS I, Michigan’da ikinci bir oturum sonucunda oluşturulmuştur [99, 100]. Çürüğün aktivitesi hakkında eksiklikleri olduğu düşünülen ICDAS I, 2005 yılında yapılan bir toplantıyla bu eksiklikleri gidererek ICDAS II olarak revize edilmiştir [100, 101]. Bu skorlama sistemi koronal yüzeylerde ve kök yüzeylerinde uygulanabilmekle birlikte mine, dentin çürükleri, kavitasyon oluşturmamış lezyonlar ve kaviteli lezyonların saptanması ve değerlendirilmesi için kullanılabilir [101-103]. ICDAS’ın planlanmasının amacı, diş çürüklerinin hem bireysel hem de halk sağlığı düzeyinde uygun teşhisi, prognozu ve klinik yönetimi hakkında karar vermek için daha kaliteli bilgiler elde etmektir. Böylece ICDAS, uzun vadeli sağlıklı sonuçlar elde etmek için gerekli olan çürüklerin yönetimine olanak sağlayabilmektedir [104, 105].

Görsel muayene sonucu kodlarla belirtilen ICDAS skorlaması şu şekilde ifade edilmektedir.

Kod 0: Çürük belirtisi yok

Kod 1: Minede gözle görülen ilk değişiklik

Kod 2: Minede gözle görülen belirgin değişiklik

Kod 3: Gözle görülebilen lokalize mine yıkımı

Kod 4: Dentinden yansıyan karanlık gölge görünümü

Kod 5: Gözle görülen dentinle birlikte belirgin kavitasyon

Kod 6. Gözle görülebilen dentinle birlikte belirgin geniş kavitasyon [106]

Radyografik açıdan da çürüğün konumu ve ilerleme durumunu göstermek amacıyla Pitts ve ark.' ları [104] ICDAS II kriterlerini göz önünde bulundurarak bir değerlendirme sistemi geliştirirken, Anusavice [107] ise arayüz çürüklerini tanımlamak ve radyografik olarak çürüğün mine ve dentindeki konumu belirtmek için ayrı bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Pitts ve ark.'larının geliştirdiği sistemde çürüğün derecesi radyografik olarak:

(R0): sağlıklı,

(RA): başlangıç seviyesi,

(RB): orta seviye ve

(RC): ileri seviye olacak şekilde çürüğün derinliği dikkate alınarak 0-6 arasında numaralar verilerek kodlanmaktadır [108]. Anusavice'nin [107] tanımlamış olduğu arayüz lezyonlarında çürüğün yer aldığı diş dokusuna göre yapılan skorlamada ise :

(E0): sağlıklı,

(E): mine lezyonu,

(D): dentin lezyonu şeklinde bir kodlamanın ardından çürüğün mezio-distal yöndeki radyografik derinliğine göre mine lezyonu için 1-2 arasında, dentin lezyonu için ise 1-3 arasında olacak şekilde kategorizasyon yapılmaktadır [107].

Diş çürüklerinin doğru ve erken teşhisi kadar, zamanında ve uygun şekilde tedavi edilmesi de büyük önem taşımaktadır. Tedavi edilmeyen çürükler pulpaya ilerleyerek enfeksiyon ve apse oluşumuna yol açabilmekte bunun sonucunda çocukların beslenmesini, büyümesini ve gelişmesini, genel sağlığını ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında çocuğun genel sağlığı açısından süt dişlerinin restorasyonu önem arz etmektedir.

2.3. Pedodontide Kullanılan Restoratif Yaklaşımlar

Çocuk diş hekimliğinde restoratif tedavi prosedürlerinde kullanılan çeşitli materyaller ve yöntemler mevcuttur. Aynı zamanda gelişen teknolojiyle birlikte bu sistem devamlı bir yenilenme ve gelişme süreci içerisinde [109]. Bu yenilenme ve gelişme ile; çürük oluşturabilecek faktörlerin ortadan kaldırılması,

demineralizasyonun ilerlemesinin durdurulması, kayıp dokuların yerine koyulması, diş yapısının bütünlüğünün korunmasını ve enfeksiyonun pulpa dokusuna yayılmasının engellenmesini sağlamaktadır. Restoratif tedavilerin zamanla oluşabilen riskleri arasında, dişlerin kırılması, çürük lezyonların tekrarlanması, restorasyonun başarısızlığı, gelecekteki pulpal komplikasyonlar, komşu dişlerdeki iatrojenik hasarlar ve periodontal dokularla uyumsuzluk sayılmaktadır [110]. Son yıllarda teknolojik gelişmeler ve yeni üretimlerle birlikte restoratif materyallerde artan çeşitlilik göze çarpmaktadır. Bununla beraber çocuk diş hekimliği alanında iyi klinik performans gösteren ve uygulama süresi kısa olan restoratif materyal kullanımı önem taşımaktadır [111]. Restoratif materyaller uygulanma yöntemlerine göre indirekt ve direkt yöntemler olarak 2 ayrı dala ayrılmaktadır.

2.3.1 İndirekt Yöntem

İndirekt Yöntem, Phillbrook [112] tarafından 1897 yılında tanıtılmış, mevcut kavitelere belirli yöntemler ile ölçü alınarak hastanın ağız dışında oluşturulup hastaya uygulanan restorasyon biçimi olarak tanımlanabilir. İndirekt olarak hazırlanan intrakoroner restorasyonlar, kavitenin sınırlarına göre inley, overlay ve onley şeklinde adlandırılmaktadır [113]. Okluzo-gingival ve proksimal alanları içeren restorasyonlara inley, çiğneme yüzeyinin tamamını içerenlere onley, bukkal ve lingual yüzeyleride kapsayanlara overlay adı verilmektedir. Vital dişlere uygulanan seramik inleylerin uzun dönem başarısı klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır [114-116]. Bunların yanı sıra Pissis [117] tarafından geliştirilen ve ‘monoblok porselen teknik’ olarak tanımlanan, “kök ve krun kısmı tek parçadan oluşan, diş dokusu ile servikal hattın üzerinde birleşim yapan ve adeziv simanlar ile diş dokusuna tutunan seramik restorasyonlar” olarak bilinen endokron uygulamaları da indirekt restorasyon olarak sınıflanmaktadır [117-119]. Direkt kompozitler üzerine yapılan araştırmalarda; restorasyonlarda, kontak bölgelerinin aşınma dirençlerinin zayıf olması, proksimal bölgelerde kontur ve kontak oluşturma zorluğu, marjinal bütünlük eksikliği ve postoperatif hassasiyet gibi problemler oluşabileceği gözlenmektedir [120]. Bu dezavantajların önüne geçebilmek için indirekt restorasyonlar geliştirilmiştir [121].

Bilgisayar destekli tasarım ve bilgisayar destekli üretim olarak adlandırılan CAD/CAM sistemler, indirekt restorasyonların yapılmasında kullanılan bir tekniktir. Bilgisayar destekli tasarım (CAD); bir cismin bilgisayar sistemlerinin kullanılarak

geliştirilmesi ve tasarımının yapılması anlamına gelmektedir. Bu şekilde üç boyutlu model çizimi sanal ortamda gerçekleştirilmektedir. Bilgisayar destekli üretim (CAM); ölçülen ve planlanan veriler kullanılarak yine bilgisayar desteği ile üretimin yapılması anlamına gelmektedir [116]. CAD/CAM sistemler; laboratuvar işlemlerine bağlı hataların veya ölçü alma gibi uyum gerektiren ve fazla seans sayısı nedeni ile zaman kaybına bağlı olarak çocuklarda oluşacak uyum problemlerinin önüne geçebilmektedir. Günümüzde çocuk diş hekimliği kliniğinde rutin olarak kullanılmasa da gelecek vaat eden bir teknoloji olarak nitelendirilmektedir.

2.3.2. Direkt Yöntem

Restoratif materyallerin kendilerine özgü uygulama yöntemlerinden bir diğeri ise direkt uygulama yöntemidir. Kaviteye direkt olarak materyalin uygulanması olarak tanımlanmaktadır. Uygulama, tabakalama ve bulk-fill olarak 2'ye ayrılmaktadır.

2.3.2.1. İnkremental (Tabakalama)

Restoratif materyalin kavitenin derinliğinde göre alt tabana düz, paralel duvarlara 45°'lik açılar ile 2 mm'yi geçmeyecek şekilde yerleştirilmesi tabakalama yöntemi olarak adlandırılmaktadır. Polimerizasyon büzülmesini azaltmak için uzun yıllar tabakalama yöntemi tavsiye edilmiştir. Bu yöntemin kavite duvarlarındaki gerilimi azalttığı, 2 mm olacak şekilde yerleştirilmesi malzemenin ışıqla kürlenme verimini arttırdığı ve bu sayede ara yüzeylerde boşluk oluşumunu engellediği bilinmektedir [122-124]. Bilinen bu avantajların yanı sıra materyalin tabakalar halinde uygulaması ışınlama sayının fazlalığı, teknik hassasiyetle birlikte hasta başında geçirilen süreyi arttırmaktadır. Bu durum çocuk hastalarda zorlayıcı bir durum olarak görülmektedir.

2.3.2.2. Bulk-fill [125]

Bulk-fill teknikte, materyal 4-5 mm'lik parça/parçalar halinde kaviteye uygulanmaktadır. Bu yöntem restoratif tekniği basitleştirmek amacıyla tasarlanmıştır ve bu teknik için uygun materyallerin kullanımı ile gerçekleştirilebilmektedir [125-127]. Bu teknikte kullanılan rezin malzemeler, daha fazla foto-başlatıcı reaktif madde içermeleri nedeniyle artan yarı saydamlığı sayesinde daha derin fotopolimerizasyona izin vermektedir [128-131]. Bu faktörlerin tümünün, daha tatmin edici mekanik

özellikler elde etmek ve dolayısıyla restorasyonların ömrünü artırmak için gerekli olduğu düşünülmektedir [132]. Ek olarak, bulk fill dolgu materyalleri, ara yüzeyler üzerinde düşük büzülme ve daha az stres oluşmasını sağlayan polimerizasyon modülatörleri (monomerleri) içermektedir [128, 133]. Daha kalın tabakalar halinde uygulanması da daha homojen bir restorasyon oluşturarak hava boşluklarının oluşmasının azaltmasına katkıda bulunmaktadır [128, 133]. Bu avantajlarının yanı sıra materyalin tek bir tabaka halinde uygulamasıyla ışınlama sayının azalması, teknik hassasiyeti ve hasta başında geçirilen süreyi azaltmakta ve hem hekim hem de hasta için kolaylık sağlamaktadır.

2.4. Pedodontide Kullanılan Restoratif Materyaller

Materyallerden salınan maddeler restorasyonların biyouyumluluğunu etkileyebilmektedir. Polimerize olmuş materyalden salınan artık monomerler, katkı maddeleri ve parçalanma ürünleri gibi maddeler yumuşak dokuları irrite ederek bakteri çoğalmasını uyarabilmekte ve alerjik reaksiyonlara sebep olabilmektedir [134]. Bu faktörler göz önüne alındığında kullanılacak materyal seçiminde, özellikle çocuk diş hekimliğinde, mekanik ve fiziksel özelliklerin yanında biyolojik özellikler de göz önüne alınmalıdır.

2.4.1. Amalgam

Dental amalgam 150 yılı aşkın süredir özellikle posterior dişlerde en sık kullanılan restoratif materyal olarak bilinmektedir [135]. Amalgam, yaklaşık %50 cıvaya ek olarak gümüş, bakır ve kalay gibi metallerin bir karışımını içermektedir [136]. Amalgamın, cıva buharımın yaratabileceği sağlık etkilerini çevreleyen tartışmalar, cıva içeriğinden kaynaklanan çevresel kaygılar ve estetik alternatiflere yönelik artan talep ve konservatif diş hekimliği kavramı gibi faktörlerin eklenmesiyle soru işaretleri uyandırması sonucunda son yıllarda kullanımını giderek azalmıştır [137]. Bununla birlikte, 28 Temmuz 2009'da ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) [138], dental amalgamı Sınıf II cihaz olarak yeniden sınıflandırmış ve uyarılar yayınlamıştır. FDA, amalgamın hamile kadınlarda, gelişmekte olan fetüslerde ve altı yaşın altındaki çocuklarda uzun vadeli sağlık sonuçları hakkında sınırlı bilgi olduğunu bildirmiştir [138]. Dental amalgamın klinik etkinliği ile ilgili olarak, amalgamın ömrünü diğer restoratif materyallerle karşılaştıran sonuçlar tutarsızdır. Meta-analizlerin, kanıt

dayalı incelemelerin ve randomize kontrollü çalışmalardan bazıları dental amalgamın diğer restoratif materyallerle karşılaştırılabilir dayanıklılığını rapor ederken, [139] bazıları amalgamın daha uzun ömürlü olduğunu göstermektedir [140].Yapılan bir derlemenin sonuçlarına göre ise posterior dişlerdeki kompozit rezin restorasyonların, amalgam restorasyonlara kıyasla daha kısa ömürlü ve daha yüksek sayıda sekonder çürük oluşturduğu bildirilmektedir [141].

Estetik gereksinimlerle birlikte, restoratif materyal seçiminde mekanik özellikler, uzun ömür ve esas olarak fonksiyonel rehabilitasyon önemli kriterlerdendir. Amalgam restorasyonlar hala en yüksek fonksiyonel dayanıklılığa sahip olmasına rağmen, metal alaşımına cıva eklenmesi nedeniyle kullanımını son yıllarda azalmıştır. Ayrıca zaman içerisinde estetik restorasyonlara olan talebin artması nedeniyle kompozitler restoratif diş hekimliğinde önemli bir rol kazanmıştır.

2.4.2 Kompozit

Kompozitler; organik matris (taşıyıcı faz), belli oranlarda inorganik doldurucular (dağılan faz) ve organik matrise inorganik doldurucuların tutunmasına yarayan bağlayıcılardan (silan faz) meydana gelen dolgu maddeleridir [142]. Rezin bazlı kompozit restorasyonlar yaklaşık 50 yıl önce estetik restoratif materyal olarak diş hekimliğine giriş yapmış ve amalgam yerine daha sık tercih edilen bir materyal haline gelmiştir [143-145]. Hekimin deneyimi, restorasyonun boyutu ve diş konumu dahil olmak üzere kompozitlerin ağız içerisindeki kullanım süresi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Kompozit restorasyonlar amalgamlardan daha fazla teknik duyarlılık ve daha uzun koltuk zamanı gerektirmektedir [146]. Rezin bazlı kompozit restoratif materyaller kullanılacağında izolasyon veya hasta kooperasyonu gibi dezavantajlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Kompozit materyallerin fiziksel özellikleri kompozitin içeriği ile ilgilidir. Materyalin renk stabilitesinin organik matrikse bağlı olduğu, materyalin dayanıklılığının, termal genişleme katsayısının ve abrazyon direncinin; inorganik dolduruculara ve bağlayıcı türüne bağlı olduğu ayrıca materyalin polimerizasyon büzülmesi ve su emiliminin hem inorganik hem organik içeriğe bağlı olduğu bildirilmiştir [147-149]. AAPD'ye göre kompozitlerin sınıflandırılmasında doldurucu boyutu önemli olarak görülmektedir [150]. Çünkü doldurucu boyutu parlatalabilirliği,

estetik, polimerizasyon derinliğini ve polimerizasyon büzülmesini etkilemektedir [150]. Organik fazı monomerler, polimerizasyon başlatıcılar, ko-monomerler, ultraviyole stabilizatörler, inhibitörler oluşturmaktadır [151]. İnorganik fazı; hidroksiapatitler, alüminyum-lityum silikatlar, kuartz, bor silikat gibi inorganik doldurucular oluşturmaktadır [152]. Bağlayıcı faz, iki fonksiyonlu moleküllerden oluşarak organik ve inorganik fazları birbirine bağlayarak kompozit materyallerin suya dirençli olmasını sağlamaktadır [153, 154]. Organik fazda; A Glisidilmetakrilat (Bis-GMA) ve  retan Dimetakrilat (UDMA) Trietilen Glikoldimetakrilat (TEGDMA) hidroksietil metakrilat (HEMA) gibi materyaller mevcuttur. Kompozit 3 ayrı Şekilde polimerize olmaktadır. Bunlar ışıkla, kimyasal olarak ve hem kimyasal hem de ışık ile olacak Şekilde olarak gruplandırılmaktadır.

Polimerizasyon aşamasında monomerlerin bir kısmı polimere d n şmeyerek ortama salınmakta ve bu salınan kısım artık monomer olarak tanımlanmaktadır [155]. Artık monomerler kompozitin mekanik yapısını bozmakta ve biyolojik özellikleri olumsuz etkilemektedir [156-158]. Bu artık monomerler ve BİS-GMA kaynaklı östrojenik etki önemlidir [159]. Rezin monomerlerin insan diş eti fibroblastları üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada BİS-GMA ve TEGDMA monomerlerinin hücrelerin mitokondriyal aktivitelерinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca TEGDMA'nın toksisitesinin daha az olduğu gözlenmiştir [160]. İnsan dişeti fibroblast hücreleri ve keratinositleri üzerinde rezin monomerlerin biyolojik etkisini inceleyen bir başka çalışmada ise Moharamzadeh ve ark.'ları [161] tüm monomerlerin insan dişeti fibroblast hücreleri ve keratinositleri üzerinde toksik etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir. Monomerlerin toksik etkilerinde ise Bis-GMA'nın en yüksek değeri gösterirken TEGDMA'nın bunu takip ettiği ve UDMA'nın aralarında en az toksik etkiye sahip olduğu gözlemişlerdir. Monomer salımını engellemek mümkün olmasa da salım seviyesini azaltmak için materyalin, üretici firma talimatlarına göre uygun teknik ve hassasiyetle uygulanması gerekmektedir. Böylece, polimerizasyon esnasında gerçekleşen monomer-polimer dönüşümlerinin ideal Şekilde gerçekleşmesi sağlanarak monomer salımının minimize edilebileceği düşünülmektedir [134].

2.4.3. Cam İyonomer Siman (CİS)

Cam iyonomer simanlar klinik uygulama şekillerine ve kimyasal içeriklerine göre sınıflandırılabilir. Klinik uygulama şekillerine göre Tip 1: Kron, köprü ve braketlerin yapıştırılmasında kullanılan simanlar, Tip 2: Restoratif simanlar, Tip 3: Kaide materyali, pit ve fissür örtücü olarak kullanılan simanlar ve Tip 4: Kanal dolgu patı olarak kullanılan simanlar olarak sınıflandırılırken [162, 163] içeriklerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler [164]:

I. Geleneksel cam iyonomer simanlar (GCİS)

II. Hibrit cam iyonomer simanlar

a. Rezin modifiye cam iyonomer simanlar (RMCİS)

b. Poliasit modifiye kompozit rezinler (Kompomerler)

III. Yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar

IV. Giomerler

V. Nano-iyonmerler

4.3.1 Geleneksel Cam İyonomer Simanlar (GCİS)

İngiltere’de 1950’li yıllarda, bir grup diş hekimi ve araştırmacı, mine ve dentinin yerini alacak yeni bir restoratif materyal üretmek amacıyla çalışırken elde edilen bir materyaldir [162, 164]. Cam iyonomer simanlar üç temel bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; silika, alimüna, flor ve likit olarak da %40-50 poliakrilik asit (polialkelenoik asit) ve sudur [24]. Hızla sertleşen visküz bir materyal oluşturmak amacıyla uygun bir yöntemle karıştırılan sulu bir polimerik asit çözeltisi ve ince parçalı cam tozu olarak tanımlanabilir. Cam iyonomer simanlar, elle karıştırma olarak adlandırılan bir ped üzerinde spatula kullanılarak veya kapsül içinde olup otomatik karıştırıcıda hızla titreştirilerek hazırlanabilmektedir [165].

Cam iyonomer simanların sertleşmesi asit baz reaksiyonu ile gerçekleşmektedir. Toz ve likitin karıştırılmasının ardından 2-3 dakika sonrasında asit baz reaksiyonu meydana gelmektedir. İlk adım, proton alıcısı alimino silikat cam parçacıklarının yüzeyindeki bazik bölgeler ile proton donörü poliakrilik asit arasında

gerçekleşir. Camın çözünmesiyle Ca, Al, Na ve F iyonları salınır. Bu katyonlar, karboksilat polimeri tarafından tutulur ve şelatlanır, sonunda poliakrilik asit zincir ile Ca iyonları çapraz bağ oluşturur. 24 saat içinde Al ve Ca iyonları yer değiştirir. Cam parçacıklarından gelen Na ve F iyonları oluşturulan çapraz bağa katılmaz. Çözünmeyen cam partikülleri amorf alimünopoliakrilat jel içinde gömülür. Sertleşme reaksiyonu cam tozlarının ayrışması, jelleşme, sertleşme ve maturasyon şeklinde 4 aşamadan oluşmaktadır. CİS; kemik, mine ve dentin gibi materyallere kimyasal olarak bağlanma kapasitesine sahiptir [166]. Cam iyonomerlerin diş yüzeyine adezyonu önemli bir klinik avantajdır. Servikal erozyon lezyonlarının onarımı ve pit fissür örtücü olarak kullanılması bu materyallerin adezyonunun sağladığı avantajlar arasında gösterilmektedir [167]. Cam iyonomerlerin işlem görmemiş mine ve dentine bağlanma dayanımlarının iyi olduğu bildirilmiştir [168].

Flor salımı, cam iyonomer simanların önemli avantajlarından biri olarak kabul edilmektedir [163]. Preston ve Han [169], materyalin flor resarj etme yeteneğinin, flor tutma yeteneğine bağlı olduğunu bildirmiştir. Resarj yeteneği, materyalin aldığı floru tutabilen mevcut bölgelerin sayısı tarafından yönetilmektedir. Böylece daha fazla alan sayısı, flor salımı ve flor reşarjında artış sağlamaktadır [170]. Ancak zamanla bu özelliğin azaldığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir [171]. Farklı içerikte 3 cam iyonomer fissür örtücü materyalin (GC Fuji Triage, GC Fuji VII EP, GCP Glass Seal) flor salım ve resarj özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada tüm cam iyonomer materyallerin flor salım ve resarj özelliğinin olduğu tespit edilmiştir [172]. Cam iyonomer restorasyonlar, bitişik dişlerin de flor almasına olanak sağlayabilmektedir. Böylece, simandan salınan florun bağımsız olarak çürüğe karşı koruma sağladığı bildirilmiştir [165]. “Erken patlama” olarak adlandırılan ilk hızlı adımlı flor salımının gerçekleşmesinin ardından flor, sürekli, daha düşük seviyeli difüzyon bazlı salınım paterni göstermektedir [173]. Asidik koşullarda cam iyonomerlerden flor salımının arttığı bildirilmektedir [174]. Ek olarak, cam iyonomer siman dış ortamın pH'ını artırarak asidik ortama karşı direnci artırmaktadır. Bu süreç tamponlama olarak adlandırılmaktadır. [174].

Cam iyonomer simanların biyoaktivitesine bakıldığında kısmen biyolojik olarak aktif iyonların (flor, sodyum, fosfat ve silikat), biyolojik olarak faydalı oldukları seviyelerde salım sağladıkları için biyoaktif oldukları bilinmektedir [174]. Salınan iyonların çeşitli biyolojik rolleri bulunmaktadır. Fosfat dışın mineral fazı ile dengede,

tükürükte bulunmaktadır. Silikat, dişin hidroksiapatitine, kristal geometrisini olumsuz etkilemeden dahil olabilmektedir [175]. Ancak klinik koşullar altında dişlerin mineral fazı ile bunu yapıp yapamayacağı açık değildir. Kalsiyum, birçok biyolojik kullanımı olan temel bir mineraldir. Ağız içinde, hidroksiapatit içindeki ana iyondur ve hafif asidik koşullar altında çözültide dişin remineralizasyonunu desteklediği bilinmektedir. Cam iyonomer simanlarda zamanla, asit saldırısına karşı dirençli, iyonca zengin bir tabaka oluşur. Sonuç olarak, biyoaktif özelliği nedeniyle cam iyonomer restorasyonların çevresinde sekonder çürük nadiren görülmektedir [165].

2.4.4 Hibrit Cam İyonomer Simanlar

2.4.4.1. Rezin Modifiye Cam İyonomer Simanlar (RMCİS)

Geleneksel cam iyonomer simanların sahip olduğu nem duyarlılığı ve düşük fiziksel özellikleri gibi sorunların üstesinden gelmek amacıyla rezin modifiye cam iyonomer simanlar tanıtılmıştır [176]. Rezin modifiye cam iyonomer simanlar geleneksel cam iyonomer simanların da temel bileşenleri olan bazik cam tozu, su, poliasit içeriğine ek olarak monomer bir bileşen ve başlatıcı sistem (foto inhibitör) içermektedirler [176]. RMCİS'lerde, poliakrilik zincirler arasındaki iyonik çapraz bağların yanı sıra, HEMA molekülünün ışıkla aktivasyonu iki yönlü polimerizasyonu sağlamaktadır [177]. RMCİS'ler kamforokinon içeriklerinin ışık tarafından tetiklenmesiyle ilk sertleşme reaksiyonunun gerçekleştirilmesini sağlar. Bunu asit-baz reaksiyonu takip etmektedir [178]. RMCİS'ler hidroksiapatite mikromekanik adezyon sağlayarak mine ve dentinde stabil bir bağlanma gerçekleştirmektedirler [179].

Rezin modifiye cam iyonomer simanlarda, geleneksel cam iyonomerlerin sahip olduğu adezyon ve flor salım özellikleri korunurken fiziksel özellikleri ve çürüğe karşı koruyucu etkisi artırılmıştır [180]. Çok sayıda araştırmacı, RMCİS'lerin geleneksel CİS ile karşılaştırılabilir bir oranda flor salabildiğini bildirmiştir [178, 181]. Bununla birlikte, bu salımın sadece poliakrilik asit ile reaksiyonları ile kompleks flor türevlerinin oluşumunun etkisi altında değil, hafif polimerizasyonda kullanılan rezin tipi ve miktarından da etkilenebilmektedir [182-184]. Rezin modifiye cam iyonomer simanlar, geleneksel CİS'lar gibi nötr ortamlarda az miktarda sodyum, alüminyum, fosfat ve silikat salımı göstermektedir [185]. Asidik koşullar altında ise salım

miktarları artmaktadır [185]. Asidik koşullarda iyonların salınması, tamponlama etkisi ile ilişkilidir [186].

Rezin modifiye cam iyonomer simanların biyoyumluluğu, geleneksel cam iyonomerlere kıyasla belirgin fark göstermektedir. Bunun nedeni, esas olarak ilk 24 saatte RMCİS'lardan değişen miktarlarda HEMA monomerinin salınması olarak gösterilmektedir [187]. Salınan miktar, simanın maruz kaldığı ışıkla sertleşme derecesine bağlı olarak değişebilmektedir [187]. HEMA dentinden difüze olabilmektedir [188] ve pulpa hücreleri için sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir [189]. Rezin modifiye cam iyonomer siman kaynaklı HEMA'nın, temas ettiği dokularda alerjen etki oluşturduğu, uçucu olması nedeniyle diş hekimliği personeli için de sağlık sorunlarına yol açabileceği söylenmektedir [190]. Bu endişelere rağmen, literatürde hastalar veya diş hekimliği personeli tarafından RMCİS'e karşı advers reaksiyonlara ilişkin vaka çalışmaları veya raporlarına rastlanmamıştır.

Rezin modifiye cam iyonomer simanların gelişmiş ve yeni sayılabilecek bir versiyonu olan Activa BioACTIVE Restorative® materyal 2013 yılında Pulpdent Corporation tarafından piyasaya sunulmuştur [191]. Bu ürünün gelişmiş esneklik ve fiziksel yapıda modifiye bir rezin matrise sahip olduğu bilinmektedir. Activa BioACTIVE Restorative®, bisfenol-A veya türevleri ile bisfenil-A-glisidil metakrilat içermemektedir. Artan fiziksel ve mekanik özellikleri ile gelişmiş klinik performans ve dayanıklılık sağlayabilmektedir. Üretici, bu biyoaktif dolgu maddesinin doğal dişlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini taklit ettiğini bildirmektedir [25]. Activa BioACTIVE Restorative® ve SDR Bulk-fill (Dentsply, Konstanz, Germany) materyallerinin kullanıldığı bir çalışmada FDI kriterlerini kullanarak aproksimal ve oklüzal çürük lezyonlarında estetik, fonksiyonel ve biyolojik özellikler 1 yıl boyunca klinik olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, Activa BioACTIVE Restorative® materyalin hem işlevsel hem de estetik özellikler açısından Bulk-fill kompozit ile karşılaştırıldığında benzer performansa sahip olduğunu tespit edilmiştir. Biyoaktif materyallerin süt azı dişlerini restore etmek için tercih edilen materyaller arasında olabileceği sonucuna varılsa da daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir [29].

2.4.4.2. Poliasit Modifiye Kompozit Reziner (Kompomerler)

Poliasit modifiye kompozit rezin veya "kompomerler", kalsiyum alüminoflorosilikat cam dolgu ve poliasit bileşenleri içeren 1970'lerde piyasaya giren pedodontide kullanımı sıklıkla tercih edilen bulk fill olarak direkt kaviteye uygulanabilen bir materyal olarak bilinmektedir. Yapısını %30 CİS, %70 kompozit rezin oluşturmaktadır [192]. Cam iyonomerin temel bileşenlerinden birini veya her ikisini içerebilmektedir. Ancak su bazlı olmamaları nedeniyle asit-baz reaksiyonu oluşturarak polimerize olmamaktadırlar. Dolayısıyla, tam bir cam iyonomer olarak tanımlanmamaktadır. Rezinerle benzer şekilde foto polimerizasyon ile polimerizasyon gerçekleşmektedir. Materyal kaviteye uygulandıktan sonra asit baz reaksiyonu, nemli ağız içi ortamında meydana gelir ve bu durum materyalden flor salımına izin vermektedir. Başarılı bir adezyon için, kondanse edilmeden önce mine ve dentine uygulanan metakrilat bağlayıcı primerlerin kullanılması önerilmektedir [193, 194]. Yapılan araştırmalar sonucunda kompomerlerin çekme ve eğilme dayanımları ile aşınma direnci gibi mekanik özelliklerinin geleneksel cam iyonomerlerinkinden üstün olduğu gösterilmiştir [17]. Ancak rezin kompozitlere göre mekanik özelliklerinin yine de daha yetersiz olduğu tespit edilmiştir [195-197]. Kompomer materyalinin kaviteye yerleştirilmesinden önce asit kullanımının gerekliliği üreticiler arasında farklılık göstermektedir. Minenin %35 ila %40 fosforik asitle aşındırılması sonucu daha yüksek bir bağ kuvveti ve marjinal adaptasyon gösterdiğinin savunulması [198, 199] yanı sıra kullanılan kendinden asitli bonding ajanlarının da yeterli olduğu bu nedenle asitle aşındırma işleminin klinik açıdan bir önemi olmadığı da diğer bir görüş olarak belirtilmektedir [200, 201].

Kompomer, kompozitlerin ve cam iyonomerlerin kimyasal bileşimini içermektedir. Bu malzeme, poliakrilik-/polikarboksilik asidin değiştirilmiş bir bileşimidir ve esas olarak rezin (üretan dimetakrilat, HEMA ve bütan tetra karboksilik asit) ve asit monomerden meydana gelmektedir. Resin içerikli materyallerin sitotoksik olarak etki göstermesinin ana sorumlusunun metakrilat monomerleri olduğu söylenmektedir [156, 202]. Bunun sebebi ise; metakrilat monomerinin hücre zarı katmanına katılması sonucu membran lipitlerinin çözülmesiyle hücresel değişikliklerin ardından hücre ölümleri gözlemlenmesi olarak açıklanmaktadır [203]. Geurtsen ve ark. 'nın [156] yaptığı bir çalışmada kompomerlerin ve sertleşme reaksiyonu ışıkla gerçekleşen cam iyonomerlerin sitotoksitesinin ana nedeni olarak

TEGDMA gösterilmektedir. Ayrıca rezin materyallerin üstünde oluşan oksijen inhibisyon tabakasının uzaklaştırılmasının da sitotoksik etkinin azalmasına katkı sağlayacağı ve hücre canlılığında olumlu yönde etkileneceği yapılan çalışmalarla bildirilmiştir [204].

2.4.5. Yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar

Yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar, geleneksel cam iyonomer simanlardan daha yüksek toz/likit oranına (3:1'den 6,8:1'e) sahiplerdir. İlk olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından atravmatik restoratif tedaviler için tanıtılmışlardır. Bu tedavi; düşük ya da orta gelirli ülkelerde yaşayan çocuklarda çürük mine ve dentini el aletleri ile uzaklaştırıp restorasyon için yüksek viskoziteli cam iyonomer simanların kullanılmasıdır [165].

Yüksek viskoziteli cam iyonomer simanların kavite içine yerleştirilmesi kolay olan kapsül formları ile geleneksel siman pedi üzerinde karıştırılan formları karşılaştırıldığında; kapsül formları daha üstün fiziksel, mekanik özelliklere ve kısa sertleşme süresine sahiptir [205-207]. Tükürükle temas ettiklerinde yüzey sertliklerinin %39 oranında arttırdığı söylenmektedir [208]. Ayrıca, yapılan çalışmalarda kalsiyum ve fosfat içeren remineralize edici solüsyonlara maruz kaldıklarında, okluzel kuvvetlere dayanım gücünün ve aşınma direncinin arttırdığı da gösterilmiştir [209]. Geleneksel muadilleri gibi yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar su bazlıdır [165, 210]. Geleneksel cam iyonomerin fizikomekanik özelliklerinin, polimerizasyonun erken evrelerinde nem kontaminasyonu ve dehidrasyondan olumsuz etkilenebildiği bildirilmiştir [211]. Erken nem kontaminasyonu simanın çözünmesine neden olabilmektedir. Dehidrasyon, çatlak yüzeyler üretirken malzemenin dayanımını ve aşınma direncini tehlikeye atabilmektedir [190, 212]. Bu nedenle yeni yerleştirilen geleneksel cam iyonomer restorasyonların yüzeylerine su dengesini korumak için vazelin, kakao yağı, kopal vernik ve ışıkla sertleşen bonding rezinleri uygulanmaktadır. Bununla birlikte kaplama (coat) olarak kullanılan bu materyaller; tükürük ve fiziksel aşınmaya karşı hassas olmaları nedeniyle zamanla yerlerini nano dolgulu rezin yüzey kaplama materyaline bırakmışlardır [213]. Nano dolgulu rezin yüzey kaplamalar, yüksek viskoziteli cam iyonomer simanların fiziko-mekanik özelliklerini geliştirmek için tasarlanmıştır. Ek olarak, restorasyonlarda pürüzsüz, parlak yüzeyler, oluşan yüzey boşluklarını

doldurma gibi özelliklere de sahip oldukları bilinmektedir [15]. 6 yıllık prospektif bir klinik çalışmada posterior dişlerde iki farklı kaplama (coat) materyali (Equia Coat ve Fuji Varnish) kullanılarak, iki farklı kapsül formda cam iyonomer siman (Equia Fil ve Riva SC) uygulanarak performansları değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda rezin kaplamaların (coat) umut verici sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Yüksek viskoziteli cam iyonomer siman olan EquiaFil'in, altı yıllık klinik değerlendirme sürecinden sonra renk uyumu, marjinal uyum, anatomik form ve tutma oranı açısından Riva SC'den daha başarılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır [214]. Yüzey kaplama materyallerin (coat) yüksek viskoziteli cam iyonomer simanların yüzeyine uygulanmasının, malzemenin yüzey parlaklığını arttırdığı malzemenin zaman içinde yarı saydamlığının azalmasını önlediği, bitirme işlemlerinden ve yüzey düzensizliklerinden kaynaklanan boşlukları doldurarak düzgün bir yüzey sağladığı, nem hassasiyetini azalttığı, sertleşmenin erken aşamalarında kırılma ve aşınmaya karşı direnci arttırdığı bu şekilde de mekanik özellikleri iyileştirdiği gösterilmiştir [215]. Diem ve ark.'ları [76] düşük viskoziteli nano dolduruculu rezin coat (G-Coat Plus) kullanarak ve kullanmayarak yüksek viskoziteli cam iyonomer siman (Fuji IX GP Extra) ile rezin kompozitin (Solare) klinik performansını değerlendirmiştir. G-Coat Plus uygulanmış ve uygulanmamış Fuji IX GP Extra'nın çocuklarda okluzal kaviterlerde kabul edilebilir klinik performans gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca G-Coat Plus uygulamasının aşınmaya direnci bir miktar artırdığı bildirilmiştir.

Yüksek viskoziteli cam iyonomer simanların gelişimine bakıldığında ilk olarak 2007 yılında rezin yüzey kaplama materyallerinin avantajlarını da bünyesinde bulunduran yüksek viskoziteli cam iyonomer siman restoratif sistemi (EQUIA; GC Europe, Tokyo, Japonya) (Equia Fil) tanıtılmıştır. Bu materyal, Sınıf I, II ve V kaviterlerin kalıcı restorasyonunda da kullanılmak üzere önerilmiştir [216, 217]. 2015 yılında ise posteriorda yük taşıyan alanlar için uygun, yüksek oranda reaktif cam parçacıkları ile güçlendirilmiş, cam hibrit restoratif materyal olan Equia Forte (GC) piyasaya sürülmüştür [218, 219]. Bu cam hibrit restoratif sistem; Sınıf I [220] ve Sınıf II kaviterlerde [221, 222], hipomineralize dişlerde [18, 223] ve çürük olmayan servikal lezyonlarda [19] araştırmalar ile değerlendirilmiş ve başarılı olarak tanımlanmıştır.

2.4.6. Giomerler

Giomerler cam iyonomer simanların flor salabilme özelliği ile rezin kompozitlerin estetik özellikleri bir araya gelerek oluşturulan gerçek hibrit restoratif

materyaldir. Cam iyonomer simanın flor salma ve resaj etme özelliklerine ve mükemmel bir estetiğe sahiptir, aynı zamanda polisajının kolay, sertliğinin ve fiziksel özelliklerinin ideal ve işlenebilirliğinin rezin kompozitle benzer olduğu bildirilmektedir [5, 224]. Giomerler, önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer (PRG) teknolojisine dayalı bir yapıya sahiptir. Bu teknoloji, bir floro-alüminosilikat cam dolgu materyalinin poliakrilik asit ile ön reaksiyona sokulmasını ve "ıslak silisli hidrojel" olarak bilinen sabit fazlı bir cam iyonomerin şekillendirilmesini içermektedir. Son olarak, bu materyallerin rezin matris ile kaynaştırılması sonucunda giomer meydana gelmektedir. Ön reaksiyon hidrojel varlığının giomerde; flor salımı ve resarjdan sorumlu olduğu düşünülmektedir [224]. S-PRG (yüzey ön reaksiyonlu cam), flor iyonlarına ek olarak sodyum, borat, alüminyum, silikat, stronsiyum iyonlarını serbest bırakabilmektedir [224, 225]. F-PRG, S-PRG ve modifiye S-PRG olmak üzere 3 ayrı çeşit reaksiyona girme tipi mevcuttur. F-PRG partikül çekirdeğinin tamamen reaksiyona girdiği tip olarak bilinmektedir [226]. S-PRG'de ise reaksiyon, yüzey boşluklarında gerçekleşir ve yüzey reaksiyonu olarak adlandırılır. S-PRG'nin avantajı, faydalı özelliklere sahip olan flor dışında beş iyon daha salabilmesidir. Bunlar; alüminyum (Al), bor (B), sodyum (Na), silikon (Si) ve stronsiyum (Sr) iyonlarıdır [18, 163]. S-PRG içeriği ayrıca flor resarjı, aside dirençli tabaka oluşumu [227], diş yapısının güçlendirilmesi [228], plak önleyici etki [20], dentinin remineralizasyonu [163], asit tamponlama kapasitesi ve asidojenik bakteriler tarafından asit üretiminin azaltılması [18] gibi olumlu özelliklere de sahiptir.

Modifiye S-PRG, son zamanlarda, çok işlevli üç katmanlı bir yapı olan floro-boro-alüminosilikat cam kordan oluşan "S-PRG dolgusunun" geliştirilmesiyle meydana getirilmiştir. Bu üç katmanlı yapı, nemin zararlı etkilerinden korunurken, uzun vadeli dayanıklılığı büyük ölçüde iyileştirmektedir. Ayrıca iyon salımıyla birlikte resarj etme özelliklerine de sahiptir. Fujimoto [227] modifiye edilmiş S-PRG dolgunun da florun yanı sıra Al, B, Na, Si, Sr gibi diğer iyonları da serbest bıraktığını göstermiştir. Itota ve ark'ları [229] yaptığı bir çalışmada giomerden salınan flor miktarının kompozit ve rezin kompozitlerden daha yüksek olduğu tespit etmişlerdir. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada giomerlerin, cam iyonomer simanlarda görüldüğü gibi erken flor patlama etkisine (Burst effect) sahip oldukları gösterilmiştir [230]. Naoum ve ark. ise nanohbrit kompozit, universal kompozit, cam iyonomer, giomeri flor salım ve resaj etme özellikleri açısından karşılaştırmışlardır ve giomerin en yüksek değerleri

gösterdiğini tespit etmişlerdir [231]. Nishio ve Yamamoto [232] yaptıkları bir çalışmada, S-PRG dolgu maddelerinden salınan florun, restorasyonun yüzeyinde plak birikiminin önlenmesi ile bağlantılı olduğunu tespit etmişlerdir.

Dental materyallerin düşük başlangıç pH'ının sitotoksik reaksiyonlara yol açabileceği bilinmektedir [233, 234]. Giomerlerde önceden reaksiyona giren cam iyonomer teknolojisi kullandığından, florealüminosilikat cam, silika dolgulu üretilen rezine eklenmeden önce suda polialkenoik asit ile reaksiyona girmektedir. Giomerdeki başlangıç pH'ının rezin materyaller ve geleneksel CİS' deki kadar azalmadığı gösterilmiştir [21].

2.4.7. Nano-iyonomerler

Rezin modifiye cam iyonomer simanlara nano doldurucuların eklenmesiyle elde edilen, son yıllarda klinik uygulamalarda yer bulan materyallerdir. İlk olarak 2007 yılında Ketac N100 (3M ESPE, St Paul, USA) ismiyle piyasaya sunularak nano teknolojiyi ve RMCİS materyallerin avantajlarının birleştirildiği öne sürülmüştür [235]. Bu materyalin kendine ait bir primeri mevcuttur. İçeriğinde doldurucu olarak 2 ayrı tip nano doldurucu bulunmaktadır. Ayrıca diğer komponentleri; PEGDMA TEGDMA, BisGMA ve HEMA gibi çeşitli metakrilat monomerleri, polialkenoik asit ve su olarak bilinmektedir. Polimerizasyonu RMCİS materyaline benzer şekilde asit baz reaksiyonu ve ışıkla sertleşme sonucunda oluşmaktadır [236].

Materyalin yüksek doldurucu içeriğine sahip olması nedeniyle aşınma direncinin yüksekliği, estetik ve optik açıdan tatmin edici sonuçları, uygulanma kolaylığı ve yüksek flor salma özelliği öne çıkmaktadır [237].

2.4.8. Karbomerler

Bu ürün Hollanda GCP Dental tarafından üretilmiş ve "Cam karbomer" adı altında bilimsel literatürde yer almıştır [238]. Cam iyonomer simanların fiziksel ve mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla üretildiği bildirilmiştir. CİS'e karbonlanmış nano boyuttaki florapatit ve hidroksiapatit parçacıkların eklenmesiyle üretilmiştir [239]. Cam karbomerde, cam, stronsiyum, silikon ve az miktarda kalsiyum bulunmaktadır [165, 238]. Bu materyalin konvansiyonel cam iyonomerlere kıyasla yüksek oranlarda cam ve ayrıca hidroksiapatit içermesi nedeniyle kırılma iddia edilmiştir [165]. Bu durumun üstesinden gelebilmek için silikon yağı eklendiği

bildirilmiştir [165]. Uygulama sırasında bağlanmayı sağlamak için ilave bir adeziv kullanılmazken, polimerizasyon aşamasında özel yüzey cilası uygulanmaktadır. Polimerizasyonu 3 aşamada sağlanmaktadır. Materyalin; düşük çözünme gösterdiği, basınca, eğilme dayanımına ve aşınmaya karşı yüksek dayanıklılığının olduğu savunulmaktadır. Ek olarak, bu materyalin dentine ve mineye mükemmel kimyasal bağlanma sağladığı ve remineralizasyon sürecini hızlandırdığı da iddia edilmektedir [240].

2.4.9. Zirkonyumla Güçlendirilmiş Cam İyonomer Siman (Zirkonomer)

Kompozit ve cam iyonomer gibi diş rengindeki materyallerin çeşitli dezavantajlarının üstesinden gelebilecek yeni bir materyal olan zirkonya ile güçlendirilmiş cam iyonomer (Zirkonomer, Shofu Inc., Japonya) piyasaya sürülmüştür. Sıvı olarak zirkonyum oksit, cam tozu, tartarik asit (%1-10), poliakrilik asit (%20-50) ve deiyonize su içermektedir. Zirkonomerin ana toz bileşeni olan zirkonyum oksit, %96,5 ila %98,5 arasında değişen yüksek seviyelerde zirkonya içeren zirkonyum oksitten (ZrO₂) oluşmaktadır [241]. 1990'ların başında, zirkonya diş hekimliğinde endodontik postlarda [242], sonrasında ise implant abutmentleri [243] ve protez alanında kronlar ve sabit bölümlü protezlerin alt yapısında [244] kullanılmıştır. Zirkonyum tozlarının, farklı partikül boyutlarına ve yüksek konsantrasyona sahip farklı katkı maddelerine sahip olduğu bilinmektedir [245]. Partikül boyutlarının çeşitli olması, malzemenin yarı saydamlığının yanı sıra ortaya çıkan porözlü yapıyı da etkilemektedir. Partiküllerin homojen dağılımı; dayanıklılık ve oklüzal yüke karşı toleransı arttırmaktadır [241]. Popüler olarak kullanılan restoratif materyallerden, amalgamın ve konvansiyonel cam iyonomer simanın faydalarını birleştirdiği ve koruduğu bildirilmektedir [246].

2.4.10. Metal modifiye cam iyonomer siman (MMCİS)

Geleneksel cam iyonomer simanların fiziksel özelliklerini geliştirmek için metal tozları ilave edilmesiyle oluşturulmuştur [10]. İlk olarak gümüş alaşım cam iyonomer simana eklenmiş ardından cam üzerine sinterlenmiş ince metal parçacıkların eklenmesiyle seramik metal malzemeler veya 'sermet simanlar' ortaya çıkmıştır. Alaşım katkılı bu simanlar, cama kaynaşmış olsun ya da olmasın, toplu olarak MMCİS

'lar olarak anılmaktadır. Bunlar genellikle "hazır olarak", "yüksek viskoziteli" veya "yüksek toz: sıvı oranlı" CİS'ler olarak tanımlanır ve ticari örnekler arasında Ketac-Silver (3M ESPE, Seefeld, Almanya), HiDense (Shofu Inc, Kyoto, Japonya) ve Miracle Mix (GCCorp) Tokyo, Japonya) bulunmaktadır. Bu simanların fiziksel özellikler açısından konvansiyonel CİS'lere göre daha üstün olduğu söylene de literatür bu görüşü her zaman desteklememektedir. Genel olarak, dayanımın, yüksek stres taşıyan alanlarda kullanım için diğer posterior restoratif materyallere kıyasla tahmin edildiğinden daha dayanıksız olduğu bulunmuştur [247]. Konvansiyonel yüksek viskoziteli CİS materyallerinden daha iyi olmadıkları iddia edilmektedir [21]. Ayrıca posterior dişlerde de klinik olarak iyi performans göstermedikleri bildirilmiştir [248].

2.4.11. Kazein Fosfopeptid-Amorf Kalsiyum Fosfat (CPP ACP) Eklenmiş Cam İyonomer Siman

CPP-ACP'nin CİS içine dahil edilmesiyle üretilmiştir. Cam iyonomer materyallere CPP-ACP ilavesini değerlendiren çalışmalar, CPP-ACP'nin flor varlığında stabil olduğunu, flor ile sinerjik bir etkileşim göstererek kalsiyum ve fosfat salımının arttığını göstermektedir [249]. Cam iyonomer siman içine dahil edilen CPP-ACP'nin, mikrogerilme bağ kuvvetini (%33) ve basınç dayanımını (%23) önemli ölçüde arttırdığı, nötr ve asidik pH'ta kalsiyum, fosfat ve flor iyonlarının salımını önemli ölçüde yükselttiği bildirilmiştir [250].

2.4.15. Paslanmaz Çelik Kron (PÇK)

Rocky Mountain Company tarafından 1947'de piyasaya sürülmesinden bu yana, paslanmaz çelik kronlar klinik çocuk diş hekimliğinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur [251]. Amerikan Pediatrik Diş Hekimliği Akademisi (AAPD), özellikle çürüklerin birden fazla yüzeyi içerdiği durumlarda süt dişlerinde paslanmaz çelik kronların (PÇK) kullanılmasını önermektedir [150]. Periodontal sağlık açısından PÇK'nın değerlendirildiği çalışmalarda iyi konturlu kron kenarlarına sahip iyi-orta derecede oturan PÇK'ların iyi ağız hijyeni, sağlıklı diş eti ve minimum plak birikimi sağladığı bildirilmiştir [252, 253]. PÇK'nın marjinleri bozulmaya başladığında plak birikmeye başlamaktadır. Sızıntı meydana gelmekte ve bu da kron yapıştırılırken

kullanılan simanın çözünmesine neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada PÇK ile restore edilen süt azı dişlerinin, karşı arktaki sağlam süt azı dişlerine oranla ağız hijyeni, dişeti ve radyografik kemik sağlığı parametrelerindeki 3 ve 6 aylık zaman aralıklarındaki değişimi değerlendirilmiştir. PÇK ile restore edilen dişler, kontrol dişleriyle karşılaştırıldığında, 3. ve 6. ayda daha az plak ve debris akümülyasyonuna uğramıştır. Ancak PÇK ile restore edilen dişlerde daha yüksek seviyede kemik rezorpsiyonu olduğu gözlenmiştir. PÇK nin adaptasyonu ile ilişkili olarak periodontal sağlığı değerlendiren çalışmalar, zayıf marjinal adaptasyonun bildirildiği PÇK’larda plak indeksi ile diş eti iltihabı arasında pozitif bir ilişki olduğunu bulmuştur [254, 255]. İyi bir marjinal adaptasyona sahip olunmasına rağmen kronların etrafında plak birikebileceği de bildirmiştir. Ayrıca PÇK ile restore edilen dişlerin etrafındaki diş eti iltihabının bakteri plağının varlığına bağlı olduğu ve kronun varlığından kaynaklanan mekanik tahrişe bağlı olmadığı da öne sürülmüştür [7].

Klinik pratikte diş çürüğü tedavisi genellikle dişlerin sert dokularının mevcut fonksiyonel ve estetik gerekliliklere uygun olarak restore edilmesi şeklinde anlaşılmaktadır. Ancak bu haliyle bir hastalığın tedavisi değil sonuçlarının tedavisi yapılmaktadır. Klinik uygulamada, yaygın olarak uygulanan çürük tedavisi yöntemi, bir hastalığın daha da ilerlemesini önlemek için enfekte olmuş dokuların uzaklaştırılmasını kapsamaktadır. Temizlenen kavitenin farklı restoratif materyaller kullanılarak onarılması hedeflenmektedir. Fakat özellikle genetik ve moleküler biyolojideki bilimsel ilerlemeler sayesinde, yeni keşifler eski paradigmaları yenileriyle değiştirmemize, çürük önleme ve tedavisi için yeni stratejiler oluşturmamıza olanak sağlamaktadır.

2.5. Periodontal Dokular ve Periodontal Sağlık

Periodonsiyum, dişin etrafını çevreleyen ve ona destek olan dokulardır ve diş eti, periodontal ligament, alveolar kemik ve sementten meydana gelmektedir. Diş eti; oral mukoz membranın bir kısmı olan alveolar çıkıntıyı ve dişlerin servikal bölümlerini içermektedir. Serbest ve yapışık diş eti olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Gingival sulkusun koronal kısmında kalan doku serbest dişeti, apikal kısma doğru serbest dişeti olduğundan mukogingival birleşim bölgesine kadar uzanan kısım ise yapışık diş eti olarak adlandırılmaktadır. Süt dişlerinde yapışık dişeti yuvarlak sınırlıdır. Bunun nedeni süt dişlerindeki servikal daralma ve doku

migrasyonu ile ilişkilendirilmektedir [256]. Gingival dokular normalde açık pembe, ancak kişinin ten rengi, dokunun kalınlığı ve keratinizasyon derecesine bağlı olarak renk değişimleri gözlemlenebilmektedir. Çocuklarda diş eti rengi artan damarlanma ve ince olan epitel tabakadan kaynaklı olarak daha kırmızı gözlenebilmektedir. Yüzey yapısı yetişkinlere göre az stiplingli/az pürüzlüdür [257].

Sement, dişin kök kısmını saran, avasküler, kalsifiye ve mezenkimal kökenli bir dokudur. Primer (hücresiz) ve sekonder (hücreli) olmak üzere hücre içeriğine göre 2 ayrı sement tipi mevcuttur.. Dişin kök yüzeyini çevreleyen periodontal ligamentteki kollajen fibrillerin (Sharpey fibrilleri) kök yüzeyine bağlanmasını sağlayan kalsifiye doku olarak bilinmektedir. Hücresiz sement, kökün koronal bölgesindeki semente, hücreli sement ise kökün apikal 1/3 bölgesinde ve çok köklü dişlerin furkasyon bölgelerinde yer alan sement tabakasına verilen isimdir. Çocuklarda sementin kalınlığının ve kalsifikasyonun süt dişlerinde daimi dişlere kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir [258].

Alveol kemiği, dişin oluşum ve sürme sırasında şekillenen diş soketinin desteklenmesini sağlayan alt ve üst çene kemiklerinden oluşan bölümdür [259]. Dişi ve periodontal ligamenti saran alveol kemiği ve destekleyen alveol kemiği olmak üzere 2 bölümden meydana gelmektedir. Çocuklarda alveol kemik yetişkinlere kıyasla daha spongios bir yapıdadır. Kemiğin kalsifikasyonu ise yetişkinlere göre daha azdır. İnterdental kret daha düz yapıdadır ve kemiğin trabekülasyonu daha az olsa da kalınlığı yetişkinlerden fazla ve kemik iliği boşlukları daha geniştir.

Periodontal ligament (PDL), dişin kök kısmında bulunan sement ve alveolar kemik soketi arasındaki fibröz bağ doku olarak tanımlanmaktadır. Koronal kısımda ise diş eti bağ dokusu olarak devam etmektedir. Dişi alveolar kemiğe bağlamaktadır. Dişin sementini diş eti ve alveolar kemiğe bağlayan kollajen bantlardan oluşmaktadır. Fibroblastlar, alveolar kemiği ve sementi oluşturan, koruyan ve onaran PDL'deki ana hücreler olarak bilinmektedir. PDL'de ayrıca proprioseptif reseptörler bulunmaktadır ve bu reseptörler dişlere uygulanan basıncı algılamaktadır [260, 261]. PDL'nin morfolojisi diş anatomisi ve hatta diş yüzeyine göre farklılık göstermektedir. Kökün ortasında daha ince, apeks ve alveolar kret yakınında biraz daha kalın konumlanmaktadır. Periodontal ligamente oklüzal kuvvetlere karşı koyar ve bu kuvvetleri kemiğe iletmektedir. Kemik, sement ve diş etini zengin kapiller kan

damarlarıyla beslemektedir. Aynı zamanda sinir lifleri içerdiği için dokunma basınç ve ağrı duyularını iletmektedir.

Radyografik olarak PDL; lamina dura ile diş kökü arasında radyolüsent bir boşluk olarak görülmektedir. PDL'nin normal genişliği 0,15 mm ile 0,21 mm arasındadır ve yaşla birlikte azalmaktadır [260, 262]. PDL'nin genişlemesi sirkumdental yapılarıdaki önemli değişikliklerden biri olarak görülmektedir ve farklı anormallikler ile ilişkili olabildiği düşünülmektedir [263]. Buna karşılık, malign veya lokal olarak agresif lezyonlar, ligament boşluğuna doğru hızla büyüyerek lamina duranın düzensiz genişlemesine ve destrüksiyonuna neden olabilmektedir [264].

Periodontal ligament; fibroblastlar, osteoblast, osteoklastlar, sementoblast, sementoklastlar, farklılaşmamış ektomezenkim hücreleri, malessez epitel artıkları, savunma hücreleri olan; nötrofil, lenfosit, makrofaj, mast hücreleri ve nörovasküler elemanlar olarak çeşitli hücreler içermektedir.

2.5.1. Diş Eti Fibroblastları ve Periodontal Ligament Fibroblastları

Fibroblastlar, gelişim sırasında ve yetişkinlikte birçok hayati işlevi yerine getiren mezenkimal hücrelerdir. Bağ dokusunda ekstrasellüler matris sentezinin çoğundan sorumludurlar ve yara iyileşmesinde önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Birçok hastalık ya etiyojilerinde fibroblastların yer alması ya da diğer hücre tiplerine verilen hasara eşlik eden fibroz nedeniyle fibroblastlarla ilişkilidir. Fibroblastlar, en erişilebilir memeli hücre tiplerinden biridir ve kültürde büyümesi en kolay hücredir. Dişeti fibroblastları, dişeti dokusunun ana bileşenleridir ve dişeti dokusunun korunmasında anahtar rol oynamaktadır [265].

2.5.2. Periodontal Sağlık

Ağız mikrobiyotasındaki bakteriler savunma sistemimizce kısmen yok edilmektedir. Yok edilemeyen bakteriler ise zamanla dişler üzerinde dental mikrobiyal plağı oluşturmaktadır. Bu plak, yaklaşık 21 günün sonunda olgunlaşmaktadır. Bu durum diş etlerinde kanama ile kendini gösteren gingivitis denilen diş eti iltihabının oluşmasına neden olmaktadır. Gingivitis erken evrelerde tedavi edilmez ise periodontitise ilerleyebilmektedir. Bunun sonucunda periodontal cep oluşumu, alveolar kemikte rezopsiyon ve dentogingival bağın kaybolması gözlenebilmektedir.

Gingivitis ve periodontitis, periodonsiyumu etkileyen inflamatuvar hastalıkların iki ana formudur. Birincil etiyojileri, dişeti dokularının ve periodontal ataşmanın yıkımını başlatabilen bakteri plağı olarak bilinmektedir [266]. Gingivitis, klinik ataşman kaybıyla sonuçlanmayan dişeti iltihabıdır. Geri dönüşümlü bir hastalıktır. Tedavi, öncelikle iltihabı azaltmak veya ortadan kaldırmak için etiyojik faktörlerin azaltılmasını, böylece dişeti dokularının iyileşmesini sağlamayı amaçlamaktadır. Kişisel ve profesyonel bakımı içeren uygun destekleyici dişeti bakımı, inflamasyonun yeniden başlamasını önlemede önemli rol oynamaktadır. Periodontitis, dişetin ve bitişik ataşmanın iltihaplanması durumudur. Bağ dokusu ataşmanı ve alveolar kemiğin kaybı ile karakterizedir [267]. Bu hastalıkların her biri etiyoji, klinik görünüm veya ilişkili karmaşık faktörlere göre alt sınıflara ayrılabilir [268].

Çocuklarda, çürüklere gösterilen önem ile kıyaslandığında diş eti iltihabına daha az önem verilmektedir. Farklı bakteri grupları tarafından tetiklenen diş eti iltihabı erken yaşta da gözlemlenebilen bir hastalıktır. Bu hastalık çürükle eşit veya daha yaygın gözlemlenmektedir. Binlerce çocuğu ve genç ergeni etkileme potansiyeline sahiptir [269, 270]. Mevcut araştırmalar, diş eti iltihabının nüfusun yarısında dört veya beş yaşına kadar ortaya çıktığını ve ergenlik döneminde neredeyse %100'e ulaştığını göstermektedir [271]. Periodontal hastalıklar sadece yetişkinlerde görülmemektedir. Aksine, periodontal hastalıklar çocuklar ve ergenler arasında yaygındır. Örneğin, plağa bağlı dişeti iltihabının yedi yaşından büyük çocukların %70'inden fazlasını etkilediği bildirilmektedir [272, 273]. Çocuklukta periodontal dokuların kronik iltihabının, yaşam boyunca periodonsiyumun genel sağlığı üzerinde uzun vadeli olumsuz etkileri bulunmaktadır [274]. Bu nedenle erken teşhis, etiyojik faktörlerin tespiti, uygun terapötik önlemlerin alınması ve etkili bir periyodik bakım protokolü geliştirmek başarılı tedavi için önemlidir [275]. Klinik periodontal sağlığı kazanmak veya sürdürmek adına hekimler her hasta için predispozan ve modifiye edici faktörleri dikkate almalıdır. Predispozan faktörler, dental plak birikimine katkıda bulunan herhangi bir ajan veya durum olarak tanımlanabilir. Örneğin; diş anatomisi, diş pozisyonu, restorasyonlar vb. Modifiye edici faktörler ise bireyin subgingival plak birikimine tepki verme şeklini değiştiren herhangi bir ajan veya durumdur. Örneğin; sistemik durumlar, ilaçlar vb. Taşkın alanların kaldırılması, diyabet kontrolü gibi birçok faktör kontrol edilebilir olarak değerlendirilirken, genetik, bağışıklık durumu, kritik ilaçların kullanımı gibi bazı faktörler ise kontrol edilememektedir [276, 277].

Sağlıklı diş eti dengeli bir inflamatuvar infiltrat ve konak yanıtı ile ilişkilidir [276]. Sağlıklı bir periodonsiyuma sahip hastada; ataşman kaybı olmaması, radyografik kemik kaybı gözlenmemesi, periodontal sondlama derinliğinin 3 mm'nin altında ve sondlamada kanamanın % 10'dan fazla olmaması beklenmektedir [278]. Periodontal ve sistemik hastalıklar arasında ilişki bulunmaktadır. Risk altındaki hastalar, aileler veya popülasyonlar belirlenerek özel önleme veya tedavi programlarına dahil edilebilmektedir. Çoğu periodontal hastalığın önlenmesi ve tedavisi, yaşam boyu fayda sağlayan basit, etkili yöntemlerdir.

Periodontal hastalıkları tanımlamak için kullandığımız isimlendirme ve sınıflandırma sistemleri son yıllarda periyodik olarak değişmiştir. Bu durum, hastalık prevalansı, tedavisi vb. hakkında geçmiş literatür gözden geçirildiğinde bazı karışıklıklara yol açabilmektedir.

2.5.3. Periodontal Hastalıkların Sınıflaması

Periodontal hastalıkların 1999'da yapılan sınıflaması Amerikan periodontoloji akademisi ile Avrupa periodontoloji federasyonu tarafından 2015 yılında yapılandırılmaya başlanmış ve yeni sınıflama 2017 yılında Şikago'da Dünya Workshop'unda sunulmuştur. Bu sınıflama 2 bölüme ayrılmıştır. İlk kısmı periodontal hastalıklar ve durumları anlatırken, ikinci kısmında peri-implant hastalıkları ve durumlarından bahsedilmektedir [278].

I. Periyodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Durumlar

A. Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar

1. Periodontal sağlık ve gingival sağlık
2. Gingivitis: Dental biofilm kaynaklı
3. Gingival hastalıklar: Dental biofilm kaynaklı olmayan

B. Periodontitis

1. Nekrotizan periodontal hastalıklar
2. Periodontitis
3. Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis

C. Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar

1. Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar ve durumlar
2. Periodontal apseler ve endodontik-periodontal lezyonlar
3. Mukogingival deformiteler ve durumlar
4. Travmatik okluzal kuvvetler
5. Diş ve protez kaynaklı faktörler

I. Peri-İmplant Hastalıklar ve Durumlar

- A. Peri-implant sağlık
- B. Peri-implant mukozit
- C. Peri-implantitis
- D. Peri-implant sert ve yumuşak doku yetersizlikleri [278]

Hastaların öncelikle teşhis edilmesi ve buna yönelik bir planlama yapılması gerekmektedir. Hastalıkların teşhisi için oral hijyen indeksi, plak indeksi, gingival indeks, gingival kanama indeksi gibi sık kullanılan belirli indeksler tercih edilmektedir.

5.4. Diş Eti Sağlığını Tespit Etmek İçin Kullanılan Yöntemler

Basit, objektif ve doğru bir şekilde dişeti iltihabını değerlendirmek için belirli indekslerden faydalanılmaktadır.

5.4.1. Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi (OHİ-S)

Greene ve Vermillion tarafından geliştirilmiştir [288]. Hastanın ağız içi genel durumu hakkında bilgi vermektedir. Belirlenmiş 6 dişin etrafındaki sert ve yumuşak birikintileri skorlayarak değerler elde edilmektedir [279, 280].

5.4.2. Plak İndeksi (Pİ)

Bu indeks Löe ve Sillness tarafından geliştirilmiştir. [281]. Göz ve sond yardımı ile dişin etrafındaki plak miktarının değerlendirilmesini ifade edilmektedir. Genellikle dişin 4 ya da 6 yüzeyi değerlendirmeye alınmaktadır. Değerlendirmeye alınan yüzeylere skorlar verilmekte ve değerlendirmeye alınan yüzey sayısına

bölünerek diş ait plak indeksi bulunmaktadır. Hastanın ağızdaki tüm dişler için ise toplanan skorlar diş sayısına bölünerek plak indeksi elde edilmektedir [282].

5.4.3. Gingival İndeks (Gİ)

Hastaya ait gingivitis varlığı ve şiddetini anlamak için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu indeks Giri ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [281]. Değerlendirmeye alınan dişlerin çevresindeki diş etindeki renk değişimi, sondlama sonucu gözlenen kanama yardımıyla skorlama yapılmaktadır. Gingival indeks diş etine ait inflamasyon derecesi hakkında bilgi verir [282]

5.4.4. Gingival Kanama İndeksi (GKİ)

Bu indeks Ainamo & Bay tarafından geliştirilmiştir [283]. Hastanın plak kontrolündeki etkinliği hakkında bilgi vermektedir. Dişin bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerinden hafif bir sond gezdirilerek ölçüm yapılmaktadır. On saniye içinde kanama görülen bölgelere pozitif değer verilmektedir. Pozitif skor alan bölgelerin toplamı, tüm alan toplamına bölünerek çıkan sonuç 100 ile çarpılarak sonuç elde edilmektedir. Bu sayede hastaların dişeti kanamasının yüzdesel değeri tespit edilmektedir.

Hastalıkların teşhisi için yararlanılan bir diğer yöntem ise DOS hacmine bakmaktır. Yapılan araştırmalarda DOS hacmi artmasının iltihabi durumlarda gerçekleştiği görülmüştür [284].

5.4.5. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS)

Periodontal sulkusta sıvı olduğunun varlığını ilk olarak 1899'da Black tarafından [285] bildirmiştir. Bileşimi ve oral savunma mekanizması Brill ve Björn [286] tarafından 1959 yılında ortaya konmuştur. DOS, birçok araştırmacı tarafından inflamatuvar eksüda olarak sınıflandırılan fizyolojik bir sıvıdır ve bazıları bunun normal sağlıklı bir durumda farklılaşmış bir doku transüdası olduğunu öne sürmektedir. Bununla birlikte sıvının kesin doğası, kökeni ve bileşimi tartışmalıdır [287]. Rengi ve kıvamı, inflamasyon derecesi ve içeriğiyle alakalı olarak şeffaftan bulanığa doğru değişebilmektedir [288].

DOS'un incelenmesi, bağ dokusunun durumu ve sert doku yıkımının derecesi dahil olmak üzere periodontal doku koşulları hakkında bilgi sağlamak için kullanılan en travmatik olmayan araştırma yöntemleri arasında sayılmaktadır [34, 289]. DOS'un periodontal doku iltihabının şiddeti, interlökinler gibi proinflamatuvar sitokinlerin, enzim sınıfından, matris metalloproteinaz ve metaloproteinazların doku inhibitörlerinin değerlerinin ölçülmesinin periodontal hastalıkların patogenezinde ve periodontal dokulardaki metabolik değişimlerin izlenmesinde önemli rolü olduğu tahmin edilmektedir [35, 290].

Dişeti oluğu sıvısı, serumdan ve lokal olarak üretilen inflamasyon ve doku yıkımı araçlarından türetilen maddelerin bir karışımıdır. İçeriğinde nötrofiller ve bakteriyel bileşenler gibi hücrel yapılar bulunmaktadır. Dişeti oluğu sıvısı, bakteri ve onların ürünlerinin seyreltilmesi ve bu sıvının dışarı akması gibi fiziksel bir koruyucu etkiye de sahiptir. Ayrıca antibakteriyel maddelerin cebe taşınması yoluyla konakçı-bakteri etkileşimlerinde koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir [291, 292]. Periodontal hastalığın mevcut durumu ve ilerleyişi açısından önemli olduğu düşünülen birçok biyokimyasal parametre DOS'tan incelenebilmektedir. Bu amaçla 65'ten fazla bileşenin değerlendirilebildiği düşünülmektedir [293]. DOS, birçok yöntemle elde edilebilmektedir. Ancak genel olarak, mikropipetler (kapiller tüp), diş eti oluğu yıkama tekniği ve absorpsiyon olarak 3'e ayrılmaktadır.

Mikropipetler (Kapiller Tüpler)

DOS toplamak için hacmi bilenen kalibre edilmiş veya edilmemiş, uzunluğu ve çapı belirlenmiş mikro kapiller pipetin kullanımı olarak tanımlanabilir [289]. Kullanımı ise şu şekilde tarif edilmektedir: öncelikle supragingival plak, marjinal dişetine dokunmadan uzaklaştırılmaktadır ve örnek alınacak alan tükürük kontaminasyonunu önlemek için pamuklu rulolar kullanılarak izole edilmektedir. Mikrokapiller pipet gingival sulkus girişine yerleştirilerek ve gingival marjine hafifçe dokunularak toplanmaktadır. Her numune toplama işlemine maksimum 10 dakika ayrıldığı söylenmektedir [294, 295]. Yapılan bir sistematik derlemede, 24 çalışmanın bu tekniği kullandığı görülmüştür [289]. Ancak sıvının değerlendirilebilmesi için alınan DOS miktarının fazla olması, gingival dokularda hasar oluşturulabilmesi ve çalışma süresinin uzun olması dolayısıyla fazla tercih edilmemektedir [296].

Dişeti Oluğu Yıkama Yöntemi

DOS toplamak için geliştirilen bu yöntem Salonen ve Paunio [297] tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntem için kullanılan cihaz, iç içe yerleştirilmiş iki enjeksiyon iğnesinden oluşmaktadır. Bu düzenek belirli derinlikte olacak sulkusa yerleştirilmektedir. İç içe geçmiş iğnelerden küçük uçlu olan ile uygun tipte ve hacimde yıkama solüsyonu pompalanmaktadır ve yıkama yapılırken büyük uçlu olan toplama iğnesi seyreltilmiş DOS emilerek, sıvıların toplama işlemi yapılmaktadır. Toplama iğnesi örnek kaybını aza indirmek amacıyla devamlı aspirasyon sağlayarak kısa elastik bir boru ile ependorf tüpüne bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu yöntem ile DOS komponentlerinin konsatrasyon ve miktar açısından sapmalara yol açabileceği her zaman doğru sonuçlara ulaşılamadığına vurgu yapılmıştır [298, 299].

Absorbsiyon Tekniği

Absorbsiyon tekniğinde, kâğıt şeritler (Periopaper), Whatmann 3MM kromatografi kâğıdı, kâğıt nokta (paper point) ve Durapore filtre membranları gibi çeşitli özellikteki materyaller kullanılabilir. İlk kez 1958 yılında Brill ve Krasse emici kâğıt şeritler kullanarak DOS toplanmasını tanımlamıştır. Boyutları ve hacimleri belirli, sıvı emme işlemini gerçekleştirebilen kâğıt şeritler ile DOS ölçümü yapılabilmektedir. Diş etine ekstrasulkuler olarak sulkusun dışına veya intrasulkuler olarak sulkus içerisine 2 ayrı şekilde yerleştirilerek sıvı toplama işlemi yapılabilmektedir. Ekstrasulkuler yöntemde dişlerin vestibüler yüzeyinden, marjinal ve yapışık dişetin üzerinden veya dişeti oluğu ağzı üzerinden şeritler yerleştirilmektedir. Toplama sırasında sulküler ve birleşim epiteline yönelik tüm travmaları önlenmektedir. Ancak şeritler tükürük kontaminasyonu riski taşımaktadır. İntrasulküler yöntemde ise kâğıt şeritlerin dişeti oluğunda basınç hissedilene kadar yerleştirilmesi gerekmektedir. Şerit, oluşabilecek kan kontaminasyonunu önlemek için atravmatik olarak yerleştirilmektedir. Orifice tekniğinde travma oluşmasını engellemek amacıyla sulkus içerisine 1 mm kadar ilerletilerek diş eti oluğu sıvısı alınması önerilmektedir [32].

Örnekleme süresinin uzunluğu DOS kompozisyonunu etkilemektedir ve 5 saniye ile 3 dakika arasında değişen süreler önerilmektedir [300, 301]. Yapılan bir derlemede en yaygın olarak kullanılan örnekleme süresi 30 saniye olarak belirlenmiştir

[289]. Bu sürede yeterli miktarda DOS toplanması sağlanırken, dişeti oluğunda ise çok az travmaya veya değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir [302].

Kâğıt Şeritler Kullanılarak DOS Konsantrasyonu Belirleme Yöntemleri:

DOS içeriğinde tespit edilen maddelerin mutlak değerlerini konsantrasyon birimlerine dönüştürmek için toplanan sıvı miktarının ölçülmesi önem taşımaktadır. Kâğıt şeritlerin hassas tartı ile tartılması, ıslak alanların mikroskopta incelenmesi veya Periotron cihazı ile ölçülmesi olarak 3 ayrı yöntem mevcuttur [303].

Kâğıt Şeritlerin Islak Alanlarının Mikroskop Altında İncelenmesi

Belirli boyutlarda olan kâğıt şeritlerin üzerindeki ıslak alanların hesaplanması esasına dayanmaktadır. Ninhidrin türevi protein boyalar kullanılarak, ayarlanmış büyüteçli camlarla mikroskop altında ya da sulkus içerisine floresanlı boya verilerek UV ışıkları altında kâğıt şeritler üzerinde tespit edilen ıslak alanların incelenmesidir [304].

Periotron Cihazı ile Ölçüm

Periotron, aralarına nemli bir kâğıt şerit yerleştirildiğinde üst ve alt kısımları arasındaki elektrik akışını ölçen bir alettir. Akış, kâğıdın ıslanma derecesinin bir yansımasıdır. Bu, bilinen sıvı hacimlerine ve DOS hacmini vermek için yapılan uygun dönüşüme göre kalibre edilebilmektedir. Şerit yerleştirme standardizasyonu ve günlük kalibrasyon ile uygun şekilde kullanıldığında bu yöntemin yararlı ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır [305]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda 0.2µl'nin altındaki örnek hacimlerinde güvenilirliğinin büyük ölçüde azaldığı da bildirilmiştir [301, 306].

Kâğıt Şeritlerin Tartılması

Belirli boyutlarda olan kâğıt şeritlerin ağırlıklarının DOS örneği almadan önce ve DOS örneği aldıktan sonra hassas tartı aracılığı ile tespit edilmesidir [307]. Öncelikle hassas tartı kalibre edildikten sonra gramı belirli bir materyal ile ölçüm doğruluğu kontrol edilmektedir. Kâğıt şeritlerde DOS toplanması ve hacmin ölçülmesi arasında geçen zaman içerisinde buharlaşma meydana gelebilmekte ve ölçümün doğruluğu olumsuz etkilenebilmektedir [298].

DOS Komponentleri

Dişeti oluğu sıvısı, bağ dokusu ve kemik yıkımı belirteçlerinin analizine katkı sağlayarak diş eti hastalıklarının ciddiyetini belirlemede yararlı bir gösterge olarak değerlendirilmektedir [34]. Dişeti oluğundan çıkan sıvının hacmi, inflamatuvar mediatörlerin etkisi sonucu damar duvarı geçirgenliğinin de artmasıyla birlikte artmaktadır. İnflamasyon gelişimi sırasında sıvının bileşiminin de değiştiği düşünülmektedir [308]. Dişeti sıvısı esas olarak kan elektrolitleri ve organik moleküllerden, yani albüminler, globulinler, lipoproteinler veya fibrinojen ve hücrel bileşenlerden oluşmaktadır. Ayrıca peptit, bakteri ve enzimleri de içermektedir.. Nötrofiller (PMN'ler - polimorfonükleer lökositler), bağışıklık sistemi hücrelerinin %91-97'sini oluşturmaktadır ve dişeti sıvısındaki tüm lökositler arasında niceliksel olarak baskın olarak görülmektedir [309]. Geriye kalan hücreler ise monosit/makrofajlar, T lenfositler, B lenfositlerdir. İmmünolojik sistemin iltihaplanmaya ilk tepkisi, T lenfositlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bununla birlikte, klinik olarak sağlıklı periodonsiyumda bile, DOS'ta az miktarda IgG ve IgA antikorları bulunabildiği tespit edilmiştir [34, 308]. Dişeti oluğu sıvısında tek tek bileşenlerin konsantrasyonundaki değişiklikler, periodontal hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için kullanılabilir. Ek olarak, DOS'ta sadece daha önce bahsedilen antikorlar değil, aynı zamanda diğer hücrel bileşenler de mevcuttur, yani IL-1 β , reseptör IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a'nın yanı sıra enflamatuvar araçlar, yani Prostaglandin E2, tromboksan B2 ve lökotrien B4. Metalloproteinazlar, Metalloproteinaz İnhibitörleri, elastaz, β -glukuronidaz, miyeloperoksidaz, katepsin B, D, G gibi ve elastaz ve katepsin inhibitörleri bulunmaktadır [310].

2.5.5. DOS Komponenti Olan Sitokinler ve Enzimler

2.5.5.1. Sitokinler

Sitokinler vücuttaki her çekirdekli hücre tipi tarafından üretilen düzenleyici peptitlerdir. Sitokinlerin incelenmesi aynı zamanda patofizyolojik süreçlerin altında yatan mekanizmaları da aydınlatmaktadır. Hastalık durumlarında sitokinlerin tespiti faydalı bir teşhis aracıdır. Hematopoietik, konakçı savunma ve onarım süreçlerine katılan diğer birçok hücre tipi üzerinde pleiotropik düzenleyici etkilere sahiptir. Bu nedenle sitokinler, "lenfokinler" olarak bilinen lenfosit türevli faktörleri, "monokinler"

olarak adlandırılan monosit türevli faktörleri, hematopoietik "koloni uyarıcı faktörleri", bağ dokusu "büyüme faktörlerini" ve kemotaktik kemokinleri içermektedir [311].

Genellikle özelleşmiş bezler tarafından üretilen endokrin hormonlar dolaşımda bulunmakta ve homeostazinin korunmasına hizmet etmektedir. Buna karşılık, çoğu sitokin, genellikle yerel dokularda otokrin veya parakrin hücreler arası sinyaller olarak kısa mesafelerde hareket etmektedir. Sitokinler genellikle yapısal olarak üretilmemektedir. Konağın bütünlüğüne yönelik zorluklarla mücadele etmek için tehlike sinyallerine yanıt olarak üretilmektedir. Sitokinlerin işlevleri hormonlardan farklıdır. Çünkü bunlar, doğuştan gelen konak savunmasını ve bağışıklık sistemini düzenleyerek hasar kontrolü ve onarıcı süreçleri teşvik eder ve homeostazı sürdürür. Bu nedenlerle sitokinler hormonlarla benzer özellikler gösterebilirler de tam olarak hormon sınıfına girmemektedirler [311, 312].

Dental durumlarda sitokinlerin salımı çürük ya da periodontal durumlar nedeniyle artan inflamasyon sonucu konak savunması olarak ortaya çıkabilmektedir. Karyojenik mikroorganizmalar ve yan ürünleri, diş minesinin istilasını takiben dentin tübüllerine ulaşmakta ve odontoblastların hücresel uzantılarına temas etmektedir. Odontoblastlar, dentini üretmenin yanı sıra birçok metabolik işlevi ifade eden ve infeksiyöz tehditlere karşı lokal immün yanıtta önemli bir rol oynayan özelleşmiş hücreler olarak bilinmektedir [313, 314].

Odontoblastlar; Toll benzeri reseptörlere (TLR) ve nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanına (NOD) bir yanıt olarak, lipoproteinler, lipopolisakkaritler (LPS), sitokinler ve kemokinler (IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β , TNF) gibi çok sayıda aracılığıyla salgılayabilmektedir [314, 315]. İnflamatuvar reaksiyonların, odontoblastların yakınında bulunan karyojenik patojenleri ortadan kaldırmaya veya etkisini hafifletmeye yönelik olduğu düşünülmektedir [316]. Düşük yoğunluklu inflamasyon durumunda, bu reaksiyon genellikle diş enfeksiyonunu kontrol etmek ve nihayetinde reaksiyoner dentin oluşumuyla sonuçlanan rejeneratif süreci başlatmaktadır. Daha yoğun veya uzun süreli inflamasyon, rejenerasyon süreçlerini kesintiye uğratmakta ve odontoblastlardan, diş pulpasında yerleşik hücrelerden ve infiltre edici immün hücrelerden gelen yoğun mediatör yanıtı ile sonuçlanmaktadır [317, 318].

Periodontal patolojik durumlar mikrobiyal kolonizasyon ve biyofilm oluşumu ile tetiklenmektedir; bununla birlikte hastalığın ilerlemesi, konağın, bağışıklık sistemi

patojenlerine karşı etkin bir şekilde yanıt vermesiyle meydana gelmektedir. Periodontal hastalığın ilerlemesi, adaptif bağışıklık mekanizmasını ortaya çıkarmaktadır ve karmaşık bir dizi pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokin salgılanmaktadır. Bu sitokinlerin değişen miktarlarının üretimi, inflamatuvar lezyonları yönetmekle birlikte periodontal dokunun zarar görmesine ve ilgili kemik kaybına neden olmaktadır. Pro-inflamatuar sitokinler, periodontal inflamasyona ve doku hasarına yol açan IL-1 β , tümör nekroz faktörü (TNF)- α , IL-6 ve IL-17'yi içermektedir. Periodontitise ek olarak, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler sistemik hastalıkları modüle etmektedir [319]. Bu bilgiden yola çıkarak, sitokin temelli stratejilerin hem periodontitis hem de sistemik sağlığı iyileştirme potansiyeline sahip olduğu söylenebilmektedir [320].

Sitokinlerin Sınıflandırılması

Kaynaklarına ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılmaktadırlar. Ancak etkiledikleri ve üretildikleri hücreler çok çeşitlidir bu da sınıflamalarda netlik olmamasına yol açabildiği bildirilmiştir [321].

Tablo 1: Sitokinlerin Sınıflandırılması

| Sitokinlerin Sınıflandırılması | |
|--------------------------------|---|
| Kemotaktik | IL-8, MIP-1, MCP-1, RANTES |
| Proenflamatuar | IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6 |
| Anti-enflamatuar | IL-1Ra, IL-4, -10 |
| Büyüme faktörleri | PDGF, EGF, FGF, IGF, VEGF |
| İmmünoregülatörler | IFN- γ , IL-2, -4, -5, -7 |

*Görüntü [https://www.newsmedical.net/health/Cyto kine-Classification.aspx](https://www.newsmedical.net/health/Cyto%20kine-Classification.aspx) sitesinden alındı.

İnterlökinler

İnterlökinler, dişler ve destekleyici yapılar dahil olmak üzere vücudun birçok bağ dokusunun bağışıklık ve enflamatuar tepkilerinde doğrudan yer alan sitokinlerin özel bir alt sınıfı olarak bilinmektedir [322]. Tümör nekroz faktörü, interlökin-8, interlökin-6, interlökin-1 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler veya proteinler,

interlökin-10, osteokalsin ve diğer pek çok kişinin periodontal hastalık progresyonu ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir [323-325].

Bu sitokinler ayrıca periodontitis için potansiyel tanı veya öngörücü biyobelirteçler olarak önerilmektedir [326]. Dünya çapında kronik periodontal hastalıktan etkilenen bireyler arasında, farklı derecelerde farklı sitokin üretimi gözlemlenmektedir. Kronik periodontitis ile ilişkili birkaç interlökinden biri IL-1 olarak bilinmektedir [326].

IL-1

IL-1 bir glikoprotein olarak bilinmektedir. Molekül ağırlığının 17 kilo Dalton (kDa) olduğu düşünülmektedir [327]. Biyolojik etkileri bakımından aynı, yapıları açısından az farklı IL-1a ve ILB olmak üzere benzer reseptörlere bağlanan 2 yapısı mevcuttur.

IL- 1 β

IL-1 β hücre içinden ekstraselüler aralığa ve dolaşıma bırakılır. Sağlıklı bireylerde plazma konsantrasyonu saptama sınırının (40pg/ml) altındadır [327]. Bir pro-inflamatuar sitokin olarak IL-1 β , periodontal doku yıkımının güçlü bir uyarıcısı olarak bilinmektedir. Periodontitiste inflamasyona, immün regülasyona, proteinaz enzimlerinin indüklenmesine ve kemik rezorpsiyonun desteklenmesine katkı verdiği bilinmektedir [328]. IL-1 β periodontitisin şiddetini dolaylı olarak etkilemektedir. Periodontitisten etkilenen hastalarda kontrollere göre yüksek IL-1 β sitokin seviyeleri bildirilmiştir [329]. IL-1 β 'nin biyolojik etkileri, periodontitisin şiddetine bağlıdır. Sağlıklı kontrollere kıyasla periodontitisli hastaların tükürük ve DOS'ta sıklıkla IL-1 β seviyelerinde artış tespit edildiği bildirilmiştir [330, 331]. Derin cep derinlikleri ve sondlamada şiddetli kanaması olan hastalarda DOS IL-1 β seviyelerinde artış gözlemlendiği söylenmektedir [332, 333]. Ayrıca kronik periodontitisli hastalarda serum IL-1 β 'nin yüksek düzeylere ulaşarak sistemik bir etkiyi indüklediği tespit edilmiştir [334]. Bu bulgu sonucunda IL-1 β 'nin periodontitis ile kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar arasında olası bir nedensel bağlantı olduğu kanısına da varılmaktadır [335].

Yapılan bir çalışmada *Streptococcus mutans* sayıları yüksek olan çocukların yüksek tükürük IL-1 β konsantrasyonuna bildirilmiştir [336]. Çürüklü dişlere sahip çocukların IL-1 β seviyesinin tükürük ve serumunda hafif yükseldiği, ancak çürük lezyon şiddeti ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığı da gösterilmiştir [337]. Yapılan bir çalışmada periodontal açıdan sağlıklı olan hastalarda (90 hasta), arayüz çürüğü olan ve sağlam olan en az bir dişlerden başlangıç, 7. gün ve 30. gün DOS örnekleri toplanmış ve IL-1 β ve TNF-a değerleri farklı seviyelerdeki çürük yayılımını, çürüğün boyutunu ve restoratif materyaller ile ilişkisini araştırılmıştır. Sonuç olarak başlangıçta alınan örneklerde çürük seviyesinin IL-1 β seviyesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen çinko oksit öjenol siman, karboksilat siman, amalgam, nanohibrid kompozit, üniversal kompozit, cam iyonomer restoratif materyal grupları arasında çinko oksit öjenol siman ile tedavi edilen hastaların %70'inden fazlasında IL-1 β artışı izlendiği görülmüştür. Aynı zamanda çürük tedavisi uygulandıktan sonra nano hibrid kompozit ve karboksilat siman uygulanan dişlerde düşük IL-1 β değerleri izlendiği bildirilmiştir. Nanohibrid kompozit materyal dışındaki dişlerde 30 günlük süreçte DOS, IL-1 β değerlerinde artış gözlemlendiği tespit edildiği gösterilmiştir. Çürük boyutları ile proinflatuar sitokinlerin DOS seviyesi arasında anlamlı fark tespit edilmediği ve kanin dişlerinde çürük varlığında başlangıç IL-1 β ve TNF seviyelerinin yüksek olduğu da bildirilmiştir [316].

2.5.5.2. Enzimler

Ekstraselüler matriks (ECM); substrat bağlanması sinyal mekanizmalarını düzenlenmesini sağlamaktadır ve hücrelere fizyolojik bariyer sağlayan bir ortam oluşturmaktadır. Hücrelerin dışarıdan gelen sinyallerle etkileşim kurup farklılaşma, proliferasyon, göç etme, sağ kalım benzeri görevlerini düzenlemektedir [338]. Toplu olarak matrisinler olarak bilinen matris metalloproteinazlar (MMP), ECM'nin farklı bileşenlerini parçalayabilen, çinkoya bağımlı enzimler ailesidir. Bu enzimler hem normal hem de patolojik dokuların yeniden şekillenmesinde (remodeling) rol oynamaktadır [339]. MMP'ler, epitel hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler, inflammatuar hücreler ve hatta sementoblast benzeri hücreleri içeren çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalara göre MMP'ler, doku mikro çevresini belirleyen büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve hücre reseptörleri dahil olmak üzere birçok ECM olmayan biyoaktif substratın aktivitesini de düzenlemektedir [340]. MMP'ler, yakın çevrelerindeki büyüme

faktörlerini, hücre yüzeyi reseptörlerini ve adezyon moleküllerini aktive edebilen proteinler olarak da bilinmektedir [341, 342]. MMP aktiviteleri, TIMP'ler olarak bilinen spesifik inhibitörler tarafından düzenlenmektedir.

Ağız ortamında, MMP'ler tükürük, diş plağı, DOS ve çürük dentinde bulunmaktadır. MMP'lerin ana kaynağı DOS'tan salınan polimorfonükleer lökositler ve monositler/makrofajlar olarak bilinmektedir [343]. Yapılan çalışmalar, konak hücre kaynaklı MMP'ler bakteriyel asitler tarafından demineralizasyonun ardından dentin yıkımına katıldığı bildirilmiştir [39, 344].

MMP ailesinin yirmi beş üyesi, işlevlerine ve yapılarına göre beş alt aileye tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır: kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler, matrilisin, membran tipi matris metalloproteinazlar (MT-MMP'ler) ve diğer MMP'ler [345].

- Kollajenaz; MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18
- Jelatinaz; MMP-2, MMP-9
- Sitromelisin; MMP-3, MMP-10, MMP-11
- Matrilisin; MMP-7, MMP-26
- Membran tipi; MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25
- Diğerleri, MMP-12, MMP-19, MMP-20 (enamelysin, enamelin), MMP-23, MMP-27, MMP-28

MMPlerin 23'ünün insanlarda doğuştan bulunduğu bilinmektedir [346]. Ağız ortamında çoğu MMP enzimi odontoblastlar tarafından sentez edilmekte ve serbest bırakılmaktadır. MMP enzimleri, mineralize dentin matriksine tutunan, demineralize dentinin organik matriksini hidrolize etme potansiyeline sahip olan proteolitik enzimlerdir.

MMP-9

Jelatinaz grubuna ait molekül ağırlığı 86 kDa olan zimo-gen proMMP-9'dan türetilen bir MMP çeşitidir [347]. Ayrıca bu proteolitik enzimlerin bağlanma ve parçalama aktiviteleri için gerekli olan sisteinden zengin katalitik bir alan ile karakterize edilmektedir [346, 348].

Yapılan çalışmalarda jelatinaz grubunun birlikte değerlendirildiği görülmektedir [347, 349]. Bu enzimlerin, adezyon işlemleri sırasında dentin matrisin bozulması [350] diş pulpasının iltihaplanması [351] ve çürük lezyonlarının ilerlemesi gibi dentindeki otodejeneratif süreçlerle [40] aktif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. MMP-2 ve 9'un, dentine bağlandığında rezin bazlı restoratif materyaller tarafından oluşturulan arayüzlerin bütünlüğünü tehlikeye atan, açığa çıkan kollajenin uzun vadeli bozunmasına katıldığı varsayılmıştır [350, 352, 353]. Yapılan *in-vitro* ve *in-vivo* bulgular, dentin MMP'lerinin, hibrit tabakanın oluşumu sırasında adeziv ajan tarafından optimal olarak infiltre edilen kollajen fibrillerini zamanla bozabileceğini, yani MMP'lerin, dentin substrat, adeziv rezin monomerler ve demineralize tabakanın infiltrasyonu tarafından oluşturulan karışımın bütünlüğünü tehlikeye atabileceğini göstermektedir [353, 354]. Ayrıca biyokimyasal deneyler yoluyla dolaylı tanımlamalarına rağmen, MMP-2 ve 9, dentin ECM içinde lokalize edilmediği gözlenmiştir [348, 355]. Mevcut sonuçlar, hem MMP-9 hem de MMP-2'nin dentin sıvısında mevcut olduğunu ve dentin kollajenine de bağlanabileceklerini göstermiştir [356].

Ballal ve ark. [349] yaptığı bir çalışmada derin ve sığ lezyonlar ile MMP-9 düzeyi arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Derin çürüklü dişlerde MMP-9 seviyesindeki artış sığ dişlerden fazla tespit edildiği söylenmektedir. Bu farkın konak cevabından (bağışıklıktan kaynaklı) ya da çürüğün mikrobiyotasından (belirli bakterilerden kaynaklı) kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada MMP-9 seviyesi ve hasta yaşları değerlendirilmiş ancak anlamlı farklılık gözlenmemiş.

TIMP-1

TIMP-1 glikozilasyon ile aktivasyonu gerçekleşen bir siyaloglikoprotein olarak bilinmektedir. Moleküler olarak 28 kDa ağırlığındadır [357]. DOS, tükürük, amnion sıvısı gibi insan vücudunda bulunan sıvılarda gözlenmektedir [358]. Birçok hücre tarafından üretilip salınabilmektedir. Fibroblastlar, keratinositler, makrofajlar, monositler, osteoblastlar ve endotel hücreleri bu hücrelere örnek olarak gösterilebilmektedir [357, 359]. Yapılan çalışmalarda TIMP seviyelerinin pulpal inflamasyonun derecesi ile ilişkili olduğu da gösterilmektedir [360, 361]. TIMP'ler, MMP'leri bağlayan endojen inhibitörlerdir ve aralarındaki denge, sağlıklı dokuların inhibitör aktivitesini sürdürmek için çok önemlidir. Organizmada TIMP ve MMP

enzimleri fizyolojik işleyişin devam etmesi için sürekli bir denge içinde bulunmaktadır [41]. TIMP'ler B hücreleri tarafından üretilmektedir [362]. Doku yıkımı, TIMP'lerle ilgili olarak MMP'lerin kısmi aşırı ekspresyonunu yansıtmaktadır [358, 363].

2.5.6. DOS İçeriğindeki Sitokin ve Enzimleri Değerlendirmek İçin Kullanılan Yöntemler

Günümüzde mevcut teknoloji ile oral sıvılardan elde edilen örnekler çeşitli analiz yöntemleri ile test edilebilmektedir. Bu testler mikrobiyolojik analizde ileri teknikler olarak anılmaktadır. Bunlar:

Bakteriyal Kültür Teknikleri: Mikroorganizmaların yapısını analiz etmek için kullanılmaktadır. Ancak tüm bakteriler kültüre edilemediğinden mikroorganizmaların cep içerisindeki oranı net belirlenememektedir [364].

Direkt Mikroskopi (karanlık saha ya da kontrast mikroskopisi) bakteri sayısının hesaplanması en büyük avantajlardan olarak tanımlanmıştır. Mikroorganizmaların mikrobiyal ajanlara karşı hassasiyetinin tanımlanamaması dezavantajı olarak görülmektedir [364, 365].

İmmünohistokimyasal yöntemler: İmmünofloresans ya da ELİSA gibi spesifik immünolojik teknikler ile seçilmiş antijenlere karşı spesifik antikor kullanımıyla floresan ya da enzim yardımı ile direkt ya da indirekt olarak antikor tespiti yapılmaktadır [259].

Bakteriyal tanımlamada enzimatik yöntemler: Enzim analizleri ucuz ve hızlıdır ancak kantitatif verilerin yetersiz olduğu belirtilmektedir [366, 367].

Deoksiribonükleik asit (DNA) probe teknolojisi: Bir örnekten birkaç yüz hücrenin saptanmasını sağlamaktadır. Uygulanabilirliği sınırlı ve spesifik bir yöntemdir [364, 366]. 3 ayrı tekniği mevcuttur;

- a) Nükleik asit probe'ları
- b) Restriksiyon Endonükleaz Analiz
- c) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

2.5.6.1. İmmünoagnostik Metotlar

İmmünolojik testler, yüksek duyarlılık ve özgüllük dahil olmak üzere birçok nedenden dolayı biyolojik örneklerdeki protein konsantrasyonlarını belirlemek için birincil araç olarak görülmektedir [368]. Bir immünolojik test, antijenler ve antikorlar arasındaki bağlanma yoluyla karmaşık bir solüsyondaki bir maddeyi tespit edebilen ve bu bağlanmayı işaret eden etkileri saptayabilen biyokimyasal test olarak bilinmektedir [369]. Son birkaç yılda, gelişmiş proteomik platformların geliştirilmesi, klinisyenlere tek bir deneyde birden fazla biyobelirteç ölçme yeteneği kazandırmıştır. Bu da multiplaks enzim bağlantılı immünosorbent testleri (ELISA) olarak bilinen testleri DOS araştırmaları için ilgi çekici kılmaktadır.

Enzim Bağlantılı İmmünosorbent İmmünoassay (ELISA) Testleri:

ELISA tekniği, baş araştırmacı Peter Perlmann ve İsveç Stockholm Üniversitesi'nden Eva Engvall tarafından kavramsallaştırılmış ve geliştirilmiştir [370]. Çalışma prensibinde antikor ya da antijen bir enzim ile belirlenmekte ve enzimatik aktivitenin sonucunda immünolojik reaksiyon ile kantitatif ölçüm sağlanmaktadır [371]. Yüksek hassasiyet ve standartlara sahip, hızlı sonuç veren, sayıca fazla örneği değerlendirebilen, insan hatalarını azaltabilen tercihe edilen bir yöntemdir [372]. ELISA testlerinde direkt, indirekt ve sandviç gibi farklı çeşitler mevcuttur. Sandviç sık tercih edilen yöntem olarak bilinmektedir [373, 374]. ELISA'da örnekleri değerlendirirken son adım spektrofotometriktir ve absorbans değerlerine göre yapılmaktadır [375]. İnflamatuar ve tümör belirteçlerinde, virüslerin saptanmasında yaygın kullanılan geleneksel bir yöntemdir. Son yıllarda, elektrokimyasal saptama ile birleştirilmiş ELISA kullanımı da önerilmektedir. Elektrokimyasal saptamanın, daha düşük saptama limiti, daha geniş dinamik aralığı ve dolayısıyla daha yüksek duyarlılığı ile spektrofotometriye göre doğası gereği avantajlı olduğu gösterilmiştir [376, 377].

2.5.7. Materyal Biyouyumluluğunu Test Etme Yöntemleri

Diş hekimliğinde kullanılan materyallerin hasta ağızıyla doğrudan ilişkide olması birtakım tereddütleri beraberinde getirmektedir. Günümüzde dental materyallerin biyouyumluluğunu değerlendirmek hücre canlılığı üzerindeki etkisi test etmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar birincil testler olan *in-vitro*; ikincil testler olan, hayvan deneyleri ve klinik kullanım testleri olan *in-vivo* testlerdir.

2.5.7.1. *In Vitro* Testler

Etik değerler altında finansal açıdan uygulanabilir ve verimli değerlendirme işlemlerine sahip *in-vitro* araştırmalar sayesinde yüksek risk oluşturabilecek materyallerin tespiti sonrası insan ve hayvanlarda kullanımının engellenmesi, zaman ve para tasarrufunu beraberinde getirmektedir [378-380].

Dental materyallerin biyouyumluluğunu test etmek amaçlı çeşitli *in-vitro* yöntemlerle hücreler üzerindeki etkileri test edilebilmektedir. Hücrelerin membran geçirgenliği, ölümü, canlılığı, organelleri gibi faktörler metabolik aktivite testleri olan; MTT, XTT, 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfenil)-2H-tetrazolyum (WST-1) ya da Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi gibi çeşitli hücre canlılığı değerlendirme yöntemleri ile test edilebilmektedir.

Hücre canlılığını test ederken temas testleri olan bariyer test yöntemi olarak madde kullanımı ve direkt hücre kültürü olan direkt temas ve ekstrakt ve yöntemleri kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra agar difüzyon ve dentin bariyer gibi testlerden de faydalanılabilmektedir [381].

Hücre temas testleri sıklıkla tercih edilmektedir. Ekstrat yönteminde değerlendirilecek materyalin yapay tükürük, besi yeri ortamları, distile su gibi uygun sıvılar ile belirli süreler temasından sonra ortaya çıkan ekstrakt sıvıları kullanılmaktadır [382]. Bu yöntem ile kullanılan restoratif materyallerden salınan artık monomerlerin oral dokular üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmaktadır. Direkt yöntemde ise materyalin kendisi hücreler ile fiziksel temas ettirilerek testler uygulanmaktadır [383]. Burada da amaç materyallerin direkt temas ettikleri dokular üzerindeki etkilerini *in-vitro* ortamda araştırmaktır. Bu testlerin ucuz olması, standartın sağlanabilmesi ve hızlı sonuç vermesi avantajı olarak görülürken, hücreler ve kültür ortamlarında yaşanan kısıtlamalar dezavantaj olarak görülmektedir [384].

2,3-bis-(2-metoksi-4-nitro-5-sülfenil)-2H-tetrazolyum-5-karboksianilid (XTT) Kit

XTT metabolik olarak aktif hücreler tarafından üretilen formazan ürünlerini ölçen kolorimetrik bir test sistemidir [385]. Apoptoz, hücrelerin programlanmış ölümüdür ve homeostazın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Akış sitometrik apoptoz tahlili, apoptotik yolu başlatan hücreleri göstermektedir [386, 387].

XTT kit içeriğinde 10 adet 5ml'lik XTT Reaktif ve 2 adet 0,5 ml Aktivasyon Reaktif bulunmaktadır. 5 ml XTT reaktifine 0.1 ml aktivasyon solüsyonu eklenmesi önerilmektedir. Değerlendirme yapılacak plakaların Spektrofotometre cihazında önce 450 nanometre dalga boyunda, background (arka plan/kontrol) amaçlı örneklerin absorbansı ölçülmekte daha sonra spesifik olmayan okumaları ölçmek için referans absorbansı olarak 630 nanometre dalga boyu kullanılmaktadır. Son olarak referans absorbansı 450 nanometre ölçümünden çıkarılmakta ve sonuçlar elde edilmektedir.

3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2, 5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) Kit

MTT, mitokondriyal süksinat dehidrojenaz ile indirgenerek, plazma zarını geçemeyen ve hücrelerde biriken mavi bir formazan ürünü vermesi esasına dayanmaktadır. Sonrasında hücre zarına asit-izopropanol eklenerek lize edilmekte ve spektrofotometre kullanılarak belirlenen çözülmüş formazan ürünü serbest bırakılmaktadır [388]. İlk olarak 1980 yıllarda hücrelerin üremesinin ve canlılığının tespiti için kullanıma sunulmuştur [389]. Hassas olmasına rağmen tekrarlanabilir, hızlı ve kolay uygulanabilirliği ile diğer test yöntemlerine göre avantaj sağladığı bildirilmiştir [390, 391].

Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi [392]

Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi (RTCA), Çift Plakalı (DP), hücre bazlı testler için tescilli bir mikroelektronik biyosensör sistemidir [392]. E-plate ve CIM-plate olmak üzere 2 çeşit plakası mevcuttur. Sistemin mikroelektronik hücre sensör dizileri, E-Plate de alt kısma, CIM-Plate de üst bölmenin alt kısmına entegre edilmiştir. Bu sensör, elektrotlarının elektronik empedansının ölçülmesi, hücrelerdeki değişikliklerin tespit edilmesini ve izlenmesini sağlamaktadır. Hücre canlılığı, hücre sayısı, hücre morfolojisi ve adezyon derecesi gibi olaylar elektrot empedansını etkilemektedir. Tek bir kuyudaki elektrotlar arasında ölçülen empedans, elektrot geometrisine, kuyudaki iyon konsantrasyonuna ve hücrelerin elektrotlara bağlı olup olmadığına bağlı olarak değişmektedir. Hücrelerin yokluğunda, elektrot empedansı esas olarak hem elektrot/çözelti ara yüzündeki hem de toplu çözeltideki iyonik ortama bağlıdır. Hücrelerin varlığında, elektrot sensör yüzeylerine bağlı hücreler yalıtkan görevi görecek ve böylece elektrot/çözelti ara yüzündeki lokal iyonik ortamı

değiştirerek empedansta bir artışa yol açacaktır. Elektrotlar üzerinde ne kadar çok hücre varsa, elektrot empedansındaki değişim o kadar büyük olmaktadır. Hücreler, E-Plate veya CIM-Plate kuyucuklarına yerleştirildikten sonra sensör elektrot yüzeyleriyle temas etmekte ve bunlara bağlanmaktadır. Sensör yüzeylerinin elektronik özellikleri, bir doku kültürü inkübatörüne yerleştirilebilen RTCA-DP analizörü aracılığıyla izlenmektedir. Hücre sayısı, canlılık, morfoloji ve hücre iskeleti dinamikleri dahil olmak üzere hücrelerin biyolojik durumu hakkında gerçek zamanlı, nicel bilgi RTCA Kontrol Birimi üzerindeki RTCA Yazılımının kontrolü altında yapılmaktadır. Bu özellik sayesinde standardizasyon sağlandığından, hücre çalışmalarında gerçek zamanlı sonuçlar kısa sürede kolay ve güvenilir bir şekilde elde edilebilmektedir [393-395].

2.5.7.2. Hayvan Deneyleri

İnsanlar ortaya çıkabilecek toksik etkileri önceden tahmin etmeye yardımcı olmaktadır. Genellikle rat, fare, tavşan maymun, kedi, köpek benzeri memeli hayvanlar kullanılmaktadır. Hayvanın kullanılacak materyale maruz kalma süresi, şekli, verdiği yanıt, cinsiyeti, yaşı ve türünün verilecek cevabı etkilemesi gibi birçok değişken mevcuttur. Bu nedenle etik sorunlar, alınması gereken özel sertifikalar, ekonomik olmayan ve uzun zaman alan testler gibi nedenler sebebiyle daha az tercih edilmektedir [381, 396].

2.5.7.3. Klinik Testler

Bu testler klinik tablonun bire bir yansımaya olanak sağlamaktadır. Yapılan diğer laboratuvar ve hayvan deneylerinin verdiği sonuç doğrultusunda güvenilirliği belirlenen materyallerin gönüllü insanlar üstünde kullanıldığında ortaya çıkan yanıtın gözlenmesiyle daha doğru sonuçlar elde edilmektedir. Ancak pahalılık, zaman ve etik onay gibi süreçler zorlayıcı faktörler olarak görülmektedir [382, 397].

Literatürde yer alan çalışmalara bakıldığında, süt dişlerinde kullanılan restoratif materyallerin diş eti oluşu sıvısında ve periodontal dokularda oluşturduğu etkileri değerlendiren az sayıda klinik çalışmanın varlığı göze çarpmaktadır. Ayrıca yapılan literatür taraması sonucunda bu araştırmada kıyaslanan materyallerin bir arada değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amaçları süt kanin dişlere uygulanacak biyoaktif özelliklere sahip 4 farklı restoratif materyalin

periodontal dokularda oluşturacağı klinik ve biyokimyasal cevabın ve aynı restoratif materyallerinin gingival fibroblast hücre kültürlerinin canlılığına olan etkilerinin değerlendirilmesidir.

Bu tez çalışmanın *in-vivo* aşamasında, kullanılacak biyoaktif nitelikteki restoratif materyaller arasında periodontal dokularda oluşturacakları etkiler açısından fark yoktur sıfır hipotezi (H0) test edildi. Çalışmanın *in-vitro* aşamasında ise kullanılacak biyoaktif nitelikteki restoratif materyaller arasında gingival fibroblast hücreleri üzerinde oluşturacakları etki açısından fark yoktur hipotezi (H0) test edildi.

3. GEREÇ-YÖNTEM

Bu tez çalışması *in-vivo* ve *in-vitro* olmak üzere iki aşamada gerçekleştirildi.

1. *İn-vivo* aşamada; Sınıf V çürük kavitesi olan süt kanin dişlere, bulk fill olarak uygulanan biyoaktif özelliklere sahip 4 farklı restoratif materyalin periodontal dokularda oluşturduğu cevap klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi.

2. *İn-vitro* aşamada; restoratif materyallerinin gingival fibroblast hücre kültürü üzerindeki canlılığa olan etkisi gerçek zamanlı hücre analiz sistemi ile araştırıldı.

3.1 Çalışmanın *İn-Vivo* Aşamaları

Çalışma protokolü, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Karar No: 2021/70) (EK 1) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (Sayı: E.57308//2021-095) (EK 2) tarafından onaylandı. Çalışma için gerekli olan tedavi edilecek diş sayılarını belirleyebilmek amacı ile yapılan örneklem büyüklüğü analizi ile (G*POWER 3.1.9 Power Analysis&Sample Size Software) Tip I hata ve 0,05 güven aralığında %90 güç elde edebilmek için her grupta en az 12 adet tedavi edilmiş hastaya ihtiyaç olduğu belirlendi. Takip süresi boyunca oluşabilecek hasta kayıpları dikkate alınarak her gruba 3 kişi eklendi ve grup başına 15, toplamda 60 hastanın araştırmaya dahil edilmesine karar verildi.

3.1.1 Katılımcıların ve Dişlerin Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri

Randomize, kontrollü, çift kör ve bölünmüş ağız (split mouth) [398] dizayna sahip bir araştırma olarak tasarlanan bu tez çalışması, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Kliniği'ne başvuran ve herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan, 4-9 (ortalama 6,45 yaş) yaş aralığındaki 60 hasta (22 kız, 38 erkek) ile gerçekleştirildi. Hastanın ağızında hem çürük olmayan tamamen sağlıklı bir kanin dişin bulunmasına, hem de Black kavite sınıflamasına göre sınıf V nitelikte, diş

entin sınırında yerleşmiş, dentin çürüğü teşhisi konulan (D2: Dentinin orta üçlüsüne uzanan çürük ve bu çürüğün kaldırılması sırasında pulpa perforasyonu ihtimali olmayan) bir kanin dişin olmasına dikkat edildi. Bu özellikleri taşıyan toplam 120 adet (60 çürük diş, 60 sağlıklı diş) süt dişi çalışmaya dahil edildi. Araştırma kriterlerine uygun olarak değerlendirilen hastalar ve yasal temsilcileri; tedavi, prognoz ve komplikasyonlar konusunda bilgilendirilerek sözlü ve yazılı onamları alındı (EK 3-4).

Tedavi Öncesi Yapılan Klinik Muayenede;

Hasta seçimi,

Çalışmaya dâhil edilecek bireylerde;

- Hastanın tedavi uygulamalarına engel oluşturacak herhangi bir sistemik hastalığının bulunmaması (ASA 1) [102],
- Hastanın tedavileri yaptırabilecek seviyede uyumlu olması (Frankl 3 ve Frankl 4 seviyesi) [399],
- Hastanın optimum seviyede oral hijyene sahip olması,
- Hastanın son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olması,
- Aynı coğrafik bölgede en az 1 yıl kalacak olması ve çalışma süresince hastanın ve velisinin kontrollere gelmeyi kabul etmiş olması,
- Hastanın ve yasal temsilcisinin bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olması şartları arandı.

Klinik Değerlendirmeler Açısından Diş seçimi,

- Klinik olarak ICDAS skalasına göre; ICDAS II skor 3 (hem nemli hem kuruyken gözlemlenen renk değişimi ya da opaklığın olması), ICDAS II skor 4 (minede yıkım olmaksızın dentinde gözlenen koyu renkte gölgelenme), ICDAS II skor 5 (deminerizasyonun ve dentinin çıplak gözle görülebildiği dentinin de dahil olduğu gözle görülebilen kavite oluşumu) değerlerini alan dişler [102],
- Pulpal patolojiye bağlı semptomu olmayan, vitalite testlerine pozitif yanıt veren, perküsyonu olmayan ve çekim gerektirmeyen dişler,
- Patolojik mobilitesi olmayan dişler,
- Gelişimsel defekti bulunmayan dişler,
- Alveolar kemik seviyesinde ve/veya altında çürük kavitesi olmayan dişler araştırmaya dahil edilirken,

- Ortodontik maloklüzyona bağlı aşırı yük alan veya hiç yük almayan dişler,
- Bruksizm veya anormal gerilimlere sebep olan parafonksiyonel alışkanlıkları olan bireyler,
- Asimetrisi veya şiddetli maloklüzyonu olan bireyler,
- Tek taraflı çiğneme yapan, diş sıkma ve/veya gıcırdatma alışkanlığı olan bireyler,
- Ağız içinde aktif endodontik enfeksiyona sahip herhangi bir diş bulunan bireyler,
- İzolasyonu sağlanamayan ve belirlenen uygulama tekniğinin kullanılması mümkün olmayan süt kanin dişlere sahip bireyler,
- Periodontal hastalığa sahip bireyler araştırma dışı bırakıldı.

Radyolojik Değerlendirmeler Açısından Diş seçimi:

- Radyografik olarak dişlerin E2-RA2 (Minenin alt ½' sinde radyolüsensi-Mine-dentin birleşimine uzanan radyolüsensi), D1-RA3 (Dentin üst 1/3'lük kısmında gözlenen radyolüsensi) D2-RB4 (dentinin mine-dentin sınırından itibaren 2/3'lük kısmında gözlenen radyolüsensi) skorlarından birine sahip olması [107],
- Kök rezorpsiyon seviyesi skalasına göre dişlerin Resi (Kök rezorpsiyonu başlamamış), Res1/4 (Kök rezorpsiyonu henüz başlamış), Res1/3 (1/3 kök rezorpsiyonu) skorlarından birine sahip olması [108],
- Çalışmaya dahil edilen süt kanin dişlerin kök kanallarında kalsifik yapıların görülmemesi,
- Bu dişlerin daimi ardıllarına ait diş germinin bulunması ve bu daimi diş germinin normal konumunda olması,
- Bu dişlerin periapikal alanlarında herhangi bir patoloji olmaması,
- Bu dişlerin çevresindeki alveol kemiğinde herhangi bir radyolüsensi ve/veya radroopasite bulunmaması,
- Çalışmaya dahil edilen dişlere ait lamina dura ve periodontal aralığın normal olarak izlenebilmesi,

- Herhangi bir internal ve/veya eksternal rezorpsiyonun bulunmaması koşulları sağlandı.

Çalışmaya dahil edilen dişlerin radyografik kriterlere uygunluğunu değerlendirmek amacıyla film tutucu (Kwik-Bite™ Kerr, ABD) ve 1 numaralı fosfor plak sistemi (VistaScan Mini Plus, Dürr Dental SE, Bietigheim-Bissingen, Almanya) ile paralel teknik kullanılarak radyografik görüntüler elde edildi. Ayrıca hastalardan herhangi bir dental tedavi işlemine başlamadan hemen önce üst çene, alt çene ve ön profilden 3 adet, çalışma tarafındaki kanin dişten işlem öncesinde, kavite aşamasında ve restorasyon sonrasında olmak üzere 3 adet fotoğraf kaydı Canon (EOS 60D, Canon, Amerika) alındı. Tüm dental tedavi işlemlerinin bitmesinin ardından değerlendirme zamanları olan 7. ve 30. günlerde hastanın hem çalışma hem kontrol taraflarındaki kanin dişlerinden 2 adet fotoğraf kaydı daha alındı.

Çürük Risk Değerlendirmesinin Yapılması

Tedavi öncesinde her hasta için Karyogram programı (*CarEng. Ver:3.0; Malmo Üniversitesi, İsveç*) kullanılarak çürük risk değerlendirme gerçekleştirildi. Programa veri girişi öncesinde hasta velilerinden çürük ile ilişkili hastalık varlığı, diyet sıklığı ve karyojenitesi, mevcut flor alımı ve topikal/sistemik flor uygulanmasına dair sözel bilgilendirmeler alınarak kaydedildi. Klinik olarak mevcut çürük varlığı, DMFT indeksi ile değerlendirildi [400]. Plak miktarı Silness ve Løe indeksi kullanılarak belirlendi [281]. Tükürük sekresyonu ve tamponlama kapasitesi, tükürük test kiti (Saliva-Check buffer, GC Co, Japonya) (Resim 1) ile değerlendirildi. Dişlerin üzerindeki plağın asit üretme yeteneği ve dişlerin üzerinde bulunma süresi plak boyama jeli GC Tri ID Gel™ (GC Co, Japonya) (Resim 2) kullanılarak değerlendirildi ve sonuçlar kaydedildi (Ek 5-6).



Resim 1. Testlerin gerçekleştirilebilmesi için kullanılan 'Saliva Check Buffer' kiti.



Resim 2. Plak boyama işleminde kullanılan GC Tri ID Gel™ materyali.

Karyogramı Oluşturmak İçin Gerekli Bilgilerin Skorlanması

a. Mevcut çürük durumu:

Klinik muayane sırasında elde edilen veriler neticesinde çalışmaya dahil edilen hastaların mevcut çürük durumu dmft/DMFT indeksine göre skorlandı. Skorlamalar aşağıda gösterildiği şekilde değerlendirildi [400].

- 0: dmft/DMFT = 0
- 1: dmft/DMFT = 1
- 2: dmft/DMFT = 2
- 3: dmft/DMFT \geq 3

b. Çürükle ilişkili hastalıklara ait veriler hastanın velisinden alınan bilgiler ile aşağıdaki şekilde skorlandı [80].

0. Sağlıklı,

1. Görme bozukluğu, hareket kabiliyetinde azalma gibi çürükle ilişkisi az olan hastalıklar dolaylı olarak ilişkili hastalıklar,

2. Tükürük akış hızını etkileyerek azalmasına neden olan ilaçların düzenli kullanılması gibi çürük ile doğrudan ilişkili sistemik ve tükürük salgısını etkileyen hastalıklar,

c. Diyet alım sıklığı, hastanın velisine günde kaç öğün yemek yediği sorularak skorlandı [80].

0. Az; günde en fazla 3 kez karbonhidratlı besin alımı

1. Normal; günde 4-5 kez karbonhidratlı besin alımı

2. Normalden biraz fazla; günde 6-7 kez karbonhidratlı besin alımı

3. Sık; günde 7'den fazla karbonhidratlı besin alımı

d. Plak miktarının skorlanması, plak boyama jeli GC Tri ID Gel™ uygulanarak gerçekleştirildi. Yapılacak bu ölçüm öncesinde jelin etkinliği için dişlerin

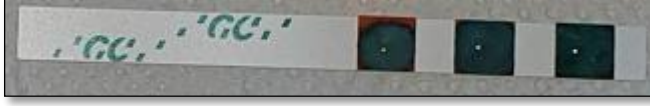
dik oturacak pozisyonda konumlandırıldı. Buna göre ilk olarak alt dudak labial bez sekresyonu değerlendirilmesi: Hastanın alt dudağı hafifçe dışarı doğru ekarte edilerek, koltuğa ait aydınlatma lambası altında labial mukoza 60 sn boyunca gözlemlendi. Bu sürede gözlenen tükürük sekresyonuna göre değerlendirme yapıldı. 60 sn'den daha uzun sürede (düşük), 30-60 sn (normal), 30 sn'den daha az (yüksek) olarak değerlendirildi. İkinci olarak; tükürük yoğunluğunun değerlendirilmesi: yukarıda tarif edilen hastanın alt labial mukozasında gözlenen tükürüğün kıvamı ve şekline bakılarak değerlendirme yapıldı; yapışkan köpüklü tükürük kalıntıları (artan viskozite), köpüklü kabarcıklı tükürük (artan viskozite), sulu berrak tükürük (normal viskozite), son olarak üçüncü değerlendirmede; pH ölçümü yapıldı. Saliva Check Buffer kitine ait kutunun içerisinden çıkan şeffaf plastik kaba hastanın tükürmesi istendi. Aynı kitin içerisinden çıkan pH test kâğıdı kullanılarak değerlendirme yapıldı (Resim 5): Yüksek asidik (pH 5.0-5.8), Orta asidik (pH 6.0-6.6), Sağlıklı tükürük (pH 6.8-7.8).



Resim 6. Tükürük damlatıldıktan sonra pH test kağına ait görüntü.

f.2. Uyarılmış tükürük testi; bu aşamada da 3 ayrı değerlendirme yapıldı. İlk olarak tükürük kalitesinin değerlendirilmesi için: dinlenme halinde uygulanan tükürük testlerinin bitmesinin ardından hastaya Saliva Check Buffer kitinden çıkan parafin tablet çiğnetildi. 5 dakika boyunca çiğnemesi ve tükürük biriktikçe tükürmesi söylendi ve şeffaf kabın üzerinde bulunan ölçüm birimlerine bakılarak değerlendirme yapıldı. Biriken tükürük ml/dk olacak şekilde hesaplandı: < 3,5 ml (çok düşük), 3,5 ml-5 ml arası (düşük), > 5 ml (normal). İkinci olarak tükürüğün tamponlama kapasitesinin değerlendirilmesi için: Saliva Check Buffer kitinin içerisinden çıkan pipet ile yukarıda bahsedildiği gibi hastanın tükürdüğü şeffaf kapta biriken tükürükten bir damla alındı ve 3 ayrı renk içeren tampon test kağıdına damlatıldı (Resim 6). Renk değişimine göre tükürüğün tamponlama kapasitesine dair değerlendirme yapıldı: 0-5 (çok düşük), 6-9 (düşük), 10-12 (normal).

Yeşil = 4 puan Yeşil/Mavi = 3 puan Mavi = 2 puan Mavi/Kırmızı = 1 puan Kırmızı = 0 puan



Resim 6. Uyarılmış tükürük damlatıldıktan sonra sonra tampon test kağıdına ait görüntü.

Üçüncü olarak ise pH ölçümü, parafin çiğnendikten sonra kapta biriken tükürük kullanılarak dinlenme halinde anlatıldığı şekilde tekrarlandı ve aynı şekilde değerlendirildi (Resim 7).



Resim 7. Uyarılmış tükürük damlatıldıktan sonra pH test kağıdına ait görüntü.

Karyogram değerlendirmesine ait veriler tamamlanarak olgu rapor formuna işlendi. Karyogram programının önerileri doğrultusunda çürük risk değerlendirilmesi şu şekilde yapıldı:

\leq %25; yüksek risk

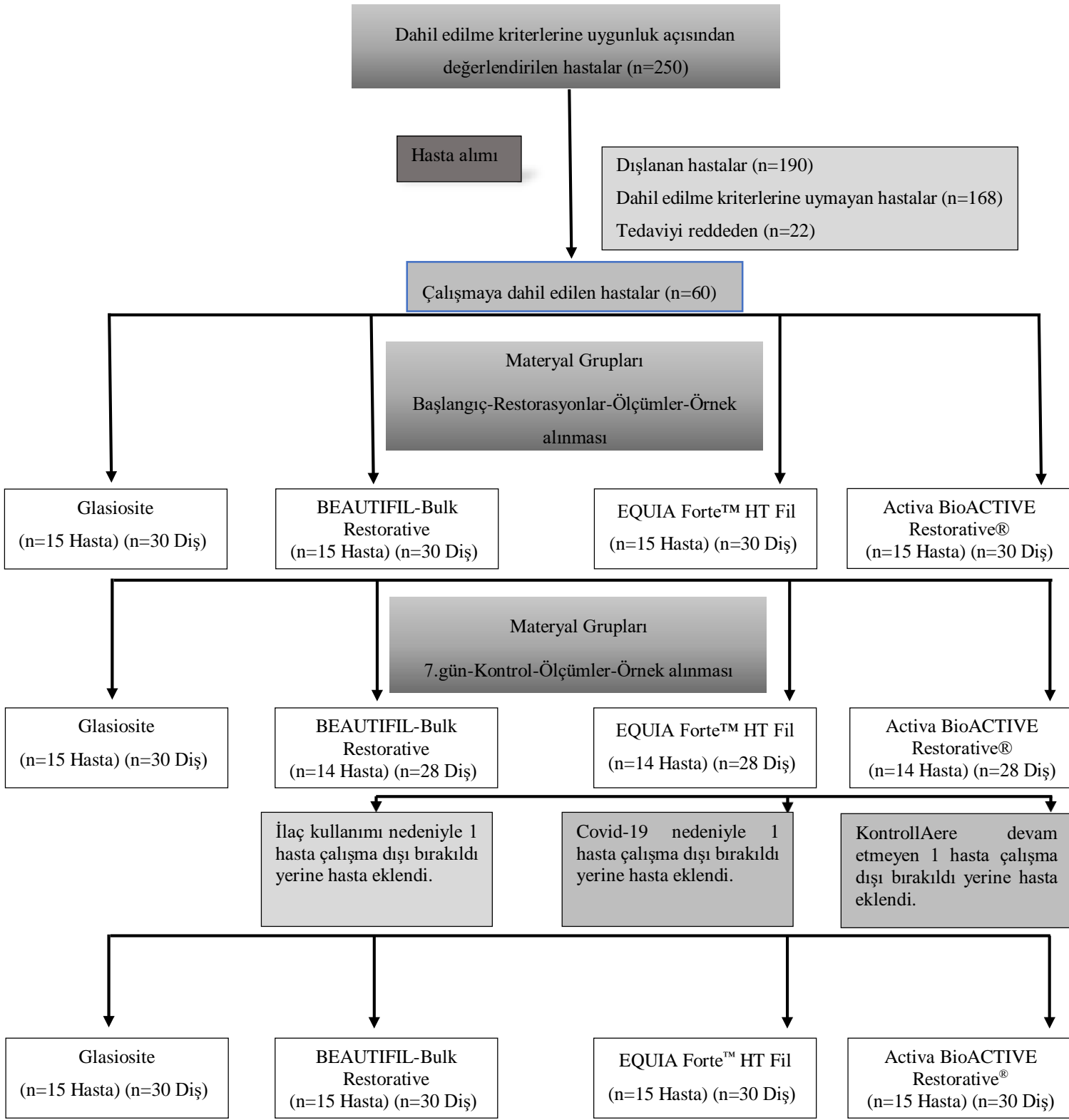
%26-75; arası; orta risk

$>$ %75; düşük risk

Randomizasyonun sağlanması ve araştırmanın akış basamakları

Çürük risk değerlendirmesinden elde edilen sonuçlar da dikkate alınarak, basit randomizasyon (rastgeleleştirme) yöntemi ve dijital randomizasyon programı (<https://www.random.org/integers/>) aracılığıyla hastalar rastlantısal olarak 4 ayrı çalışma grubuna dağıtıldı. Program ile oluşturulan randomizasyon numaraları mühürlü bir zarfta muhafaza edildi, her hasta için bir zarf açılarak çalışma grupları belirlendi.

Araştırmanın başlangıcında hasta seçim kriterlerine göre çalışmaya dahil edilen ve tedavileri gerçekleştirilen hastalardan BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubundan ilaç kullanımı nedeniyle 1 hasta, EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubundan Covid-19 nedeniyle 1 hasta ve Activa BioACTIVE Restorative materyal grubundan takiplere gelmeme nedeni ile 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Yerlerine yeni hastalar eklendi. Bu hastaların araştırmadan çıkarılma zamanları ile devam eden hastaların gruplara göre dağılımı akış şemasında verildi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmanın *in-vivo* aşamalarına ait akış şeması.

3.1.2 Klinik İşlem Basamakları

Araştırma başlamadan önce; hastaların araştırmaya dahil edilecek kanin dişleri hariç diğer dişleri için gerekli olan endodontik, restoratif, koruyucu tedaviler, diş çekimi ve yer tutucu uygulamalarını kapsayan dental işlemleri tamamlandı. Çalışmaya katılan hastalara ve ebeveynlerine Bass tekniği ile ve florlu bir macun yardımıyla oral hijyen uygulamalarını nasıl gerçekleştirecekleri anlatıldı, ayrıca fırçalama görsellerini içeren dökümanlar verildi. Tüm bu işlemler tamamlandıktan sonra araştırmaya ait işlem basamaklarının gerçekleştirilmesi için 4 hafta sonrasına randevu oluşturuldu. *In vivo* aşamada kullanılan materyallerin adı, tipi, lot numarası, marka ve üretici firma bilgileri Tablo 2' de verildi. *In vivo* klinik değerlendirme aşamasında kullanılan cihazlar Tablo 3' de verildi.

Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya dahil edilen çürüklü süt kanin ve sağlam süt kanin dişlerin aynı bölgelerinden, başlangıçta (restorasyon işleminden önce), restorasyonunun tamamlanmasını takip eden 7. ve 30. günlerde DOS örnekleri toplandı. Bu işlem için boyutları (2x10 mm) ve emiciliği standart olan özel kâğıt şeritler (Periopaper, ProFlow Inc, Amityville, NY, ABD) kullanıldı. Ölçüm öncesinde geleneksel kretuvar kullanılarak çalışmaya dahil edilen diş yüzeyleri supragingival plaktan arındırıldı. DOS alma işlemine geçilmeden önce tükürük izolasyonu sağlamak için pamuk rulolar ve tükürük emici kullanıldı. Değerlendirme yapılacak dişlerde kâğıt şeritler, dişin bukkal kısmındaki diş eti sulkusunun içerisine hafif direnç hissedilinceye kadar 1 mm' den fazla olmayacak şekilde yerleştirilerek 30 sn bekletildi ve örnek alımı sonlandırıldı (Resim 8-9) [401, 402]. Kâğıt şeritler, her değerlendirme periodunda çalışma ve kontrol için seçilen dişlerin aynı bölgesine yerleştirilerek örnekler toplandı. Kan, plak ve tükürük ile kontamine olan şeritler çalışma dışı bırakılarak tıbbi atık kutusuna atıldı.



Resim 8. İşlem öncesi çürüklü diştten DOS örneği alma aşaması.



Resim 9. Sağlam diştten DOS örneği alma aşaması.

DOS hacmini belirlemek amacıyla 10^{-4} hassasiyete sahip hassas tartı cihazı (Radwag As 220/C/2, Torunska, Polonya) kullanıldı (Resim 10). Ölçümler öncesinde hassas tartı cihazının arka kısmında bulunan su terazisi kontrol edilerek cihaz dengelendi ve çalışma boyunca yerinden oynatılmadan ölçümler yapıldı. Ölçüm öncesinde ağırlığı bilenen gram altın ile cihazın doğruluğu teyit edildi. Cihaz çalıştırılıp kalibre edildikten sonra her bir kâğıt şerit DOS ölçümü öncesi ve hemen sonrasında hassas tartının ortasına denk gelecek şekilde yerleştirilip hava değişimi veya nemden etkilenmemesi amacıyla cam kapaklar kapatılarak miligram cinsinden ölçümler gerçekleştirildi (Resim 11). Çalışmaya dahil edilen her süt kanin diş için DOS örneği alımı sırasında 2 adet kâğıt şerit kullanıldı. Bu şeritlerin tartılmasının ardından elde edilen değerler toplanarak bir dişe ait toplam DOS miktarı hesaplandı ve miligram cinsinden kaydedildi. Her bir kâğıt şerit üzerindeki sıvının kütlesi, DOS'un yoğunluğunun 1 olduğu varsayılarak mililitre cinsinde hacme dönüştürüldü ve kaydedildi (Ek 7).



Resim 10. Hassas tartı cihazı (Radwag As 220/C/2, Torunska, Polonya).



Resim 11. Hassas tartı cihazında kâğıt şeritlerin ölçümü.

Ölçümleri gerçekleştirilen kâğıt şeritler sızdırmaz bir mikrosantrifüj plastik tüp içine (ependorf tüpü içine) konularak tüpün ağzı kapatıldı. Tüpün açık kaldığı süre birkaç saniye ile sınırlandırılarak DOS'un buharlaşması minimumda tutuldu [403]. Tüplerin ağzı, ölçüm sonrası parafilmle (ISOLAB, İstanbul, Türkiye) kapatıldı. Ependorf tüplerine yerleştirilen kâğıt şeritler stantlara dizilerek analiz yapılacak güne kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi hücre laboratuvarında bulunan soğutucuda saklandı (Resim12).



Resim 12. Ependorf tüplerinin stantlardaki görüntüsü.

Klinik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların ağız içerisinde bulunan tüm dişlerinden başlangıçta, 7. günde ve 30. günde ölçümler alınarak basitleştirilmiş oral hijyen indeksi, plak indeksi, gingival indeks ve gingival kanama indeksi değerleri elde edildi ve kaydedildi (Ek 7).

Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi

OHİ-S için hastalar süt ve karışık dişlenme olma durumlarına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Süt dişlenme döneminde olan hastalar için Durr ve ark.'nın [404] geliştirdiği değerlendirme sistemi kullanıldı. Bu skorlamada üst çene sağ süt ikinci azı (55), üst çene sol süt orta keser (61), üst çene sol süt birinci azı (64), alt çene sol süt ikinci azı (75), alt çene sağ süt orta keser (81) ve alt çene sağ süt birinci azı (84) olmak üzere 6 diş seçilerek değerlendirmeler yapıldı. Karışık dişlenme döneminde olan hastalar için ise Sharaf ve ark.'nın [252] geliştirdiği değerlendirme sistemi kullanıldı. Bu skorlamada üst çene sağ daimi birinci büyük azı (16), üst çene sol daimi veya süt orta keser (61-21), üst çene sol daimi birinci küçük azı veya süt birinci azı (64-14), alt çene sol daimi birinci büyük azı (36), alt çene sağ daimi veya süt orta keser (81-41) ve alt çene sağ daimi birinci küçük azı veya süt birinci azı (84-44) olmak üzere 6 diş seçilerek değerlendirmeler yapıldı. Kullanılacak olan dişlerin eksikliğinde ise, distalindeki komşu diş skorlama için kullanıldı. Her bir diş üzerinde meziobukkal, meziolingual, distobukkal ve distolingual yüzeylerde skorlama yapıldı. OHİ-S skorlamaları aşağıdaki kriterler dikkate alınarak gerçekleştirildi [279];

0: Birikinti yok,

1: Diş yüzeyinin 1/3'ünden daha azında yumuşak birikinti,

2: Diş yüzeyinin 1/3'ü ile 2/3'ü arasında yumuşak birikinti,

3: Diş yüzeyinin 2/3'ünden daha fazlasında yumuşak birikinti.

Elde edilen skorlar toplandı ve yüzey sayısına bölünerek her birey için ortalama OHİ-S değerleri hesaplandı. Buna göre; kişinin aldığı değerler; 0–0,69 aralığında ise “iyi”, 0,7–1,8 aralığında ise “orta”, 1,9–3 aralığında ise “zayıf” oral hijyene sahip olarak değerlendirildi [405]. Sonuçlar kaydedildi.

Plak İndeksinin Değerlendirilmesi

Araştırmanın bu aşamasında Loe ve Silness tarafından geliştirilen indeks kullanıldı [281]. Bu indeks için plak miktarı, çalışma ve kontrol gruplarındaki dişlerin fasial, lingual/palatinal, mezial ve distal olmak üzere toplam dört yüzeyinde değerlendirildi. Değerlendirme, Williams periodontal sondu kullanılarak gerçekleştirildi.

0: Dişte gingival alanda hiç plak yok,

1: Çıplak gözle gözlenmeyen, ancak sond ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde plak varlığı farkedilir,

2: Dişeti bölgesi inceden orta kalınlığa kadar plakla kaplıdır ve çıplak gözle izlenir,

3: Yumuşak eklenti fazladır, kalınlığı gingival sulkusu doldurur.

Bu kriterlere göre dişin dört yüzeyi için ayrı ayrı skorlar verildi ve bu sayılar toplandı. Toplam sayı, dörde bölünerek diş a ait skor elde edildi. Her bir diş a ait elde edilen skorlar toplanıp diş sayısına bölünerek kişinin ‘plak indeks skoru’ elde edildi. Kişinin ‘plak indeks skoru’ 0– 0.9 arasındaysa “iyi”, 1.0– 1.9 arasındaysa “orta”, 2.0– 3.0 arasındaysa “zayıf” şeklinde değerlendirildi [281]. Sonuçlar kaydedildi.

Gingival İndeks Değerlendirilmesi

Bu indekste, dişetindeki inflamasyon çalışma ve kontrol gruplarındaki dişlerin fasial, lingual/palatinal, mesial ve distal olmak üzere toplam dört yüzeyinde değerlendirildi. Gingival indeks değerleri; Giri ve arkadaşlarının [282] önerdiği kriterler dikkate alınarak ve Williams periodontal sondu kullanılarak gerçekleştirildi.

0: Sağlıklı dişeti,

1: Hafif inflamasyon, hafif renk değişikliği ve ödem var, sondlamada kanama yok,

2: Orta dereceli inflamasyon, dişeti, parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondlamada kanama var,

3: Şiddetli inflamasyon, belirgin kırmızılık ve ödem, spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon var.

Bu kriterlere göre dişin dört yüzeyi için ayrı ayrı skorlar verildi ve sayılar toplandı. Toplam sayı, dörde bölünerek dişe ait skor elde edildi. Her bir dişe ait elde edilen skorlar toplanıp diş sayısına bölünerek kişinin ‘gingival indeks değeri’ elde edildi. Kişinin ‘gingival indeks değeri’ 0 ise ‘sağlıklı gingiva/dişeti, 0.1–1.0 ise ‘hafif gingivitis’, 1.1–2.0 ise ‘orta seviyede gingivitis’, 2.1–3.0 ise ‘şiddetli gingivitis’ olarak değerlendirildi. Sonuçlar kaydedildi.

Gingival Kanama İndeks Değerlendirilmesi

Araştırmanın bu aşamasında Ainamo & Bay ‘ın (18) oluşturduğu gingival kanama indeksinden faydalanıldı. Ölçümler, alışma ve kontrol gruplarındaki dişlerin bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerinde sond gezdirilerek yapıldı. Bu aşamada on saniye içinde kanama görülen bölgelere pozitif skor verildi. Pozitif skor alan bölgelerin toplamı, tüm alan toplamına bölündü ve çıkan sonuç 100 ile çarpılarak hastaların dişeti kanamasına ait yüzdesel değeri tespit edildi. Sonuçlar kaydedildi.

$$\frac{\text{Kanamalı Bölge Sayısı}}{\text{Sondlanan Bölge Sayısı}} \times 100$$

Hastaların basitleştirilmiş oral hijyen indeksi, plak indeksi, gingival indeks ve gingival kanama indeksi değerleri kaydedildikten sonra restoratif aşamaların gerçekleştirilmesi için çürük temizleme ve kavite hazırlama aşamalarına geçildi.

rgn Temizlenmesi ve Kavitelerin Hazırlanması

Klinik ve radyografik olarak muayene edilmiş olan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun dişlerin tüm restoratif prosedürleri tek bir ocuk diş hekimi (ZEK) tarafından uygulandı. Öncelikle yapılacak işlemler, anlat-göster-uygula tekniği ile hastalara anlatıldı. İzolasyon, pamuk rulolar uygulanarak ve tükürük emici yardımıyla sağlandı. Kavite hazırlanması sırasında; mine dokusu, yüksek hızlı su soğutmali döner

alet ve elmas rond frez ile uzaklaştırıldıktan sonra çürük dentin, yavaş hızlı döner alet yardımıyla elmas ve çelik rond frez ile temizlendi.

Restorasyonların Uygulanması:

1. Kompomer Esaslı Materyalin Uygulandığı Grup-Glasiosite (Resim 13)

Çürük temizlendikten sonra hazırlanan kavite içerisinde bulunan dentin artıkları su spreyi ile temizlendi, kavite pamuk peletler ile nazıkçe kurulandı (Resim 14-15). Futurabond (VOCO, Cuxhaven, Almanya) diş yüzeyine aplikatör yardımıyla ovalama hareketi yapılarak uygulandı ve 5 saniye hafif hava ile kurutuldu. Ardından VALO (Valo, Ultradent, St Louis, MO, Amerika) LED ışık kaynağı ile üretici firmanın önerdiği talimatlar doğrultusunda cihazın sağladığı üç moddan biri olan standart mod kullanılarak 20 sn süreyle polimerize edildi. Kompomer materyal (Glasiosite (VOCO, Cuxhaven, Almanya) yüksekliği en fazla 3 mm olacak şekilde ve bulk-fill teknik ile kaviteye yerleştirildi ve morfolojik olarak şekil verildi. Ardından ışık kaynağı ile üretici firmanın önerdiği talimatlar doğrultusunda cihazın sağladığı üç moddan biri olan standart mod kullanılarak 20 sn süreyle polimerize edildi. Son olarak bitirme işlemleri için su soğutması altında sarı kuşak alev uçlu ve labut elmas frezler kullanılarak taşkın kısımlar düzeltildi. Parlatma işlemleri, labut şeklinde arkansas taşı ve üreticinin önerdiği Dimanto (VOCO GmbH, Cuxhaven, Almanya) polisaj lastikleri kullanılarak tamamlandı (Resim 16).



Resim 13. Kompomer esaslı (Glasiosite) materyalin görüntüsü.



Resim 14. Kompomer esaslı (Glasiosite) materyalin uygulanacağı dişin başlangıç görüntüsü.



Resim 15. Kompomer esaslı (Glasiosite) materyal uygulanacak dişin hazırlanan kavitesinin görüntüsü.



Resim 16. Kompomer esaslı (Glasiosite) materyalin uygulandığı dişin restorasyonunun tamamlanmış hali.

2. Giomer Esaslı Bulk-Fill Kompozit Rezin Materyalin Uygulandığı Grup- BEAUTIFIL-Bulk Restorative (Resim 17)

Çürük temizlendikten sonra hazırlanan kavite içerisinde bulunan dentin artıkları su spreyi ile temizlendi kavite pamuk peletler ile nazikçe kurulandı. (Resim 18-19). Futurabond diş yüzeyine aplikatör yardımıyla ovalama hareketi yapılarak uygulandı ve 5 saniye hafif hava ile kurutuldu. VALO LED ışık kaynağı ile üretici

firma talimatları doğrultusunda cihazın sağladığı üç moddan biri olan standart mod kullanılarak 20 sn süreyle polimerize edildi. BEAUTIFIL-Bulk Restorative (Shofu Inc Kyoto, Japonya), hazırlanan kaviteye bulk-fill tekniği ile yerleştirildi ve morfolojik olarak şekillendirildikten sonra ışık kaynağı ile üretici firmanın önerdiği talimatlar doğrultusunda cihazın sağladığı üç moddan biri olan standart mod kullanılarak 10 sn süreyle polimerize edildi. Son olarak bitirme ve cila işlemleri kompomer esaslı materyal (Glasiosite) uygulanan grupta tarif edildiği şekilde tamamlandı (Resim 20).



Resim 17. Giomer esaslı bulk-fill kompozit rezin (BEAUTIFIL-Bulk Restorative) materyalin görüntüsü.



Resim 18. Giomer esaslı bulk-fill kompozit rezin (BEAUTIFIL-Bulk Restorative) materyalin uygulanacağı dişin başlangıç görüntüsü.



Resim 19. Giomer esaslı bulk-fill kompozit rezin (BEAUTIFIL-Bulk Restorative) materyal uygulanacak dişin hazırlanan kavitesinin görüntüsü.



Resim 20. Giomer esaslı bulk-fill kompozit rezin (BEAUTIFIL-Bulk Restorative) materyalin uygulandığı dişin restorasyonunun tamamlanmış hali.

3. Cam İyonomer Esaslı Materyalin Uygulandığı Grup-EQUIA Forte™ HT Fil (Resim 21)

Çürük temizlendikten sonra hazırlanan kaviteye 20 sn boyunca %20'lik poliakrilik asit (Cavity Conditioner, GC) uygulandı, hava-su spreyi ile 10 sn süreyle yıkandı ve kurutuldu (Resim 22-23). EQUIA Forte™ HT Fil (GC Corporation, Tokyo, Japonya) paketi içerisinde bulunan kapsüller firma tarafından tarif edildiği şekilde aktive edildi. Ardından kapsül hızlıca kapsül karıştırıcıya yerleştirildi ve 10 sn karıştırıldı. Karıştırılmış materyal kapsül taşıyıcısı yardımıyla kaviteye yerleştirildi. El aletleri ile morfolojik şekillendirme yapıldı. Ardından EQUIA Forte Coat, tek kullanımlık bir aplikatör yardımı ile materyalin üzerine basınç oluşturmadan uygulandı. VALO LED ışık cihazı kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda cihazın sağladığı üç moddan biri olan standart mod kullanılarak 20 sn süreyle polimerize edildi. Son olarak parlatma işlemleri, labut şeklindeki arkansas taşı ve Dimanto polisaj lastikleri kullanılarak tamamlandı (Resim 24).



Resim 21. Cam iyonomer esaslı (EQUIA Forte™ HT Fil)/Forte Coat/Cavity Conditioner materyallerinin görüntüleri.



Resim 22. Cam iyonomer esaslı (EQUIA Forte™ HT Fil) materyalin uygulanacağı dişin başlangıç görüntüsü.



Resim 23. Cam iyonomer esaslı (EQUIA Forte™ HT Fil) materyal uygulanacak dişin hazırlanan kavitesinin görüntüsü.



Resim 24. Cam iyonomer esaslı (EQUIA Forte™ HT Fil) materyalin uygulandığı dişin restorasyonunun tamamlanmış hali.

4. Biyoaktif İçeriğe Sahip Rezin Modifiye Cam İyonomer Materyalin Uygulandığı Grup-Activa BioACTIVE Restorative® (Resim 25)

Çürük temizlendikten sonra hazırlanan kaviteye 15 sn boyunca %37'lik fosforik asit (3M/ESPE, St Paul, MN, USA) uygulamasının ardından 15 saniye yıkama ve 10 sn hafifçe kurulama işlemleri yapıldı (Resim 26-27). Adeziv olarak Futurabond materyali diş yüzeyine aplikatör yardımıyla ovalama hareketleri ile uygulandı ve 5 saniye hafif hava ile kurutuldu. VALO LED ışık kaynağı ile üretici firma talimatları doğrultusunda 20 sn süreyle polimerize edildi. Activa BioACTIVE Restorative® (Pulpdent Corporation, Waterdown, ABD) materyalin kendine ait şırıngasıyla kaviteye uygulanmasının ardından VALO LED ışık cihazı ile üretici firmanın talimatları doğrultusunda cihazın sağladığı üç moddan biri olan standart mod kullanılarak 20 sn süreyle polimerizasyon gerçekleştirildi. Son olarak bitirme ve cila işlemleri kompomer esaslı materyal (Glasiosite) uygulanan grupta tarif edildiği şekilde gerçekleştirilerek tamamlandı (Resim 28).



Resim 25. Biyoaktif içeriğe sahip rezin modifiye cam iyonomer esaslı (Activa BioACTIVE Restorative®) materyalin görüntüsü.



Resim 26. Biyoaktif içeriğe sahip rezin modifiye cam iyonomer esaslı (Activa BioACTIVE Restorative®) materyalin uygulanacağı dişin başlangıç görüntüsü.



Resim 27. Biyoaktif içeriğe sahip rezin modifiye cam iyonomer esaslı (Activa BioACTIVE Restorative®) materyal uygulanacak dişin hazırlanan kavitesinin görüntüsü.



Resim 28. Biyoaktif içeriğe sahip rezin modifiye cam iyonomer esaslı (Activa BioACTIVE Restorative®) materyalin uygulandığı dişin restorasyonunun tamamlanmış hali.

Tablo 2. *İn-Vivo* Aşamada Kullanılan Materyallerin Adı, Tipi, Lot Numarası, Marka ve Üretici Firma Bilgileri

| Ürün Adı ve Lot numarası | Marka ve Üretici Firma | İçerik | Materyal tipi |
|---|--------------------------------------|--|---|
| Glasiosite #1937604 | VOCO GmbH, Cuxhaven, Almanya | SiO ₂ , (Ba,B)AlSi, FAISi, BisGMA, UDMA | Kompomer |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative #081938 | Shofu Inc Kyoto, Japonya | Bis-GMA UDMA Bis-MPEPP TEGDMA (CQ) S-PRG FBr-Al-Si glass | Bulk-fill restoratif giomer |
| EQUIA Forte™ HT Fil #2005191 | GC Corporation, Tokyo, Japonya | Toz: Stronsiyum florealiminosilikat cam, poliakrilik asit Likit: Akuoz poliakrilik asit | Hibrit cam iyonomer |
| Activa BioACTIVE Restorative® #190110 | Pulpdent Corporation, Waterdown, ABD | Diüretan metakrilat, modifiye edilmiş poliakrilik asit (%44,6), reaktif cam (ağırlıkça %21,8), inorganik doldurucular (ağırlıkça %56), patentli iyonik rezin, su | Rezin modifiye cam iyonomer |
| GC Cavity Conditioner #1712061 | GC Corporation, Tokyo, Japonya | %20 Poliakrilik asit | Yüzey hazırlayıcı |
| Equia Forte Coat #2005191 | GC Corporation, Tokyo, Japonya | %50 metil metakrilat, 0.09% kamforokinon | Işıkla polimerize olabilen, nanodoldurucu, self adeziv yüzey örtücü |
| Futura Bond NR #1937604 | VOCO GmbH, Cuxhaven, Almanya | Bis-GMA, HEMA, BHT, etanol, organik asitler, florür | Nanodoldurucu self adeziv bonding/yüzey örtücü |
| Saliva-Check BUFFER #1801042 | GC, Tokyo, Japonya | Tükürük kontrolü tampon kit: pH test şeridi (5.0-8.0), tükürük toplama kabı, sakız (tükürük stimülasyonu için), tükürük toplama pipeti, tampon test şeridi | Çürük riskini belirlemek için yapılan analiz |
| GC Tri ID Gel™ #290901 | GC Corporation, Tokyo, Japonya | %20 gliserol, %10 sukroz %5 etil alkol ve %5 sodyum karboksil metil selüloz. | Plak boyama jeli |

Tablo 2 Devam. *İn-Vivo* Aşamada Kullanılan Materyallerin Adı, Tipi, Lot Numarası, Marka Ve Üretici Firma Bilgileri

| | | | |
|---|---|--|--|
| Williams periodontal sondu | Aesculap, Inc. USA | | |
| Scaler/küret | Hu-Friedy Towner-Jacquette, Frankfurt, Almanya | | |
| Parafilm | ISOLAB, İstanbul, Türkiye | | |
| Su soğutmalı yüksek devirli el aleti (aerätör) | Sirona Dental System, Bensheim, Almanya | | |
| Düşük devirli el aleti (anguldruva) | Anguldruva-Sirona Dental System, Bensheim, Almanya) | | |
| Elmas-çelik rond Elmas labut, alev uçlu | DIA-TESSIN, Vanetti SA, Gordevio, İsviçre | | |
| Polisaj lastiği Dimanto | VOCO GmbH, Cuxhaven, Almanya | | |

Kontrol Seanslarında Uygulanan İşlemler

Başlangıç kayıtları ve verileri alınan, gerekli restorasyonları tamamlanıp dental işlemleri biten hastalar değerlendirme zamanları olan 7. ve 30. günlerde kontrol seanslarına çağırıldı. Bu kontrol seanslarında araştırmaya dahil edilen çalışma ve kontrol grubuna ait süt kanin dişlerinden, başlangıç seansında uygulanan işlem basamakları takip edilerek DOS örnekleri alındı, örneklerin ölçümleri yapıldı ve alınan bu örnekler stantlara dizilerek analiz yapılacak güne kadar -80 °C'de İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi hücre laboratuvarında bulunan soğutucuda saklandı. Bu işlemlerin ardından çalışmaya dahil edilen hastalara ait dişler başlangıç seansında uygulanan klinik değerlendirme basamakları takip edilerek değerlendirildi ve sonuçlar olgu rapor formuna işlendi.

Tablo 3. *İn Vivo* Klinik Değerlendirme Aşamasında Kullanılan Cihazlar

| Ürün Adı | Marka ve Üretici Firma |
|---|--|
| Film Tutucu | Kwik-Bite™ Kerr, ABD |
| Fosfor Plak Sistemi | VistaScan Mini Plus, Dürer Dental SE, Bietigheim-Bissingen, Almanya |
| LED Işık Cihazı | Valo, Ultradent Products, South Jordan, ABD |
| Kompomer Tabancası | Dentsply DeTrey GmbH, Konstanz, Germany |
| Fotoğraf Makinası | Canon EOS 60D, Canon, Amerika |
| Rıva Aplikatör Cam İyonomer Kapsül Tabancası | GC Corporation, Tokyo, Japonya |
| Kapsül Karıştırıcı | Linea Tac 200 S Kapsül Karıştırıcı Amalgamatör, Montogrosso, İtalya |

3.1.3. *In-Vivo* Aşamaya Ait Laboratuvar Basamakları

İn-vivo laboratuvar işlemleri sırasında kullanılan ürün, marka ve üretici firma bilgileri Tablo 4' de verildi.

Dişeti Oluğu Sırasında IL-1 β , MMP-9 ve TIMP-1 Seviyelerinin Belirlenmesi

Dişeti Oluğu Sırasında bulunan IL-1 β , MMP-9 ve TIMP-1 seviyelerinin belirlenebilmesi için ELİSA kitleri (Elabscience Biotechnology Co, USA) (Resim 29) üretici firma talimatlarına göre kullanıldı [406-408]. Buna göre; örneklerin çözünmesi amacıyla ependorf tüpleri laboratuvar işlemlerinden 24 saat önce sıcaklığı 2-8 °C olan bir soğutucuya yerleştirildi. Analiz işlemlerinden yarım saat önce ise örnekler oda sıcaklığına (18-25 °C) alındı. Bu sürenin sonunda ependorf tüplerinin parafilmle kapalı olan ağızları açıldı. 5 adet PBS (Phosphate Buffered Saline) tablet ve 500 ml distile suyun karıştırılmasıyla hazırlanan solüsyon, her ependorf tüpüne 500 μ l denk gelecek

şekilde mikropipetler yardımıyla konuldu ve kâğıt şeritlerde toplanan DOS'un ortama karışabilmesi için yarım saat süreyle bekletildi. Ayrıca testlere başlamadan önce kite ait kullanılacak tüm reaktifler oda sıcaklığına (18-25 °C) getirildi.



Resim 29. ELİSA Kitin içeriği (Elabscience Biotechnology Co, USA).

Yıkama Solüsyonunun Hazırlanması: Üretici firma talimatları gereği 750 ml yıkama solüsyonu hazırlamak için 30 ml konsantre yıkama solüsyonu 720 ml distile suyla seyreltilerek yıkama cihazına yüklendi (Resim 30).



Resim 30. Yıkama cihazı.

Standart çalışma solüsyonunun hazırlanması (Resim 31): Üretici firma talimatları doğrultusunda 1 ml referans standart solüsyon ile 10 ng örnek seyreltici solüsyon pipetaj yöntemi ile karıştırıldı. Böylece 500 pg/ml'lik çalışma solüsyonu oluşturuldu. Oluşturulan çalışma solüsyonu üretici firmanın önerileri doğrultusunda 7 adet riya tüpünün her birine 500 µl olacak şekilde aktarıldı. Ardından biyolojik belirteç ölçüm aşamasında standart eğri oluşturmak amacıyla üretici firma talimatları gereği her bir riya tüplerindeki çalışma solüsyonlarının konsantrasyonları sırasıyla 500, 250, 125,

62,5, 31,25, 15,63, 7,81, 0 pg/mL olacak şekilde seyreltme işlemi gerçekleştirildi [406-408].



Resim 31. Referans standart ve örnek seyreltici solüsyonlar.

Seyreltme işleminin ardından Elisa kitine ait antijenli çoklu kuyucuklar (well plate) açıldı (12 sıralı, 8 kuyucuklu). Toplamda 96 kuyucuğun ilk 7 kuyucuğuna, standart ölçüm–kalibrasyon yapılabilmesi için tarif edilen şekilde seyreltilmiş konsantrasyonlara sahip 7 adet riya tüpündeki solüsyonlardan 100 µl aktarıldı. Son kuyucuk olan 8. kuyucuğa ise biyolojik belirteç ölçümlerinin kontrol grubu olarak üretici firma talimatları doğrultusunda distile su konuldu. Geri kalan 88 kuyucuğa yukarıda bahsi geçen örneklerin içinde bulunduğu ependorf tüplerinde hazırlanan PBS solüsyonundan 100 µl aktarıldı. Üretici firma talimatları doğrultusunda antijenli çoklu kuyucukların üstü örtülerek, 37° C’de %5 CO₂ ortamda 1,5 saat süreyle inkübe edildi.

Biyotinlenmiş Saptama Antibody (Ab) çalışma solüsyonunun hazırlanması (Resim32): Konsantre biyotinlenmiş saptama Ab 800 devirde 1 dakika boyunca santrifüj cihazında (EBA21, Hettich, Almanya) (Resim 33) santrifüj edilerek kullanıma uygun hale getirildi. Üretici firma talimatları doğrultusunda konsantre biyotinlenmiş saptama Ab solüsyonu (1200 µl) ile biyotinlenmiş saptama Ab dilüenti (120 µl) 1:99 oranında olacak şekilde karıştırılarak seyreltildi. Biyotinlenmiş saptama (Ab) çalışma solüsyonunun hazırlanmasının ardından üretici firma talimatı gereği 15 dk süreyle beklendi. Ardından antijenli çoklu kuyucuk içindeki standart çalışma solüsyonu yıkama cihazı aracılığıyla boşaltıldı. Hazır olan biyotinlenmiş saptama Ab çalışma solüsyonu her bir kuyucuğa 100 µl olacak şekilde konuldu ve antijenli çoklu kuyucuğun üstü kapatılarak üretici firma talimatları doğrultusunda 1 saat boyunca 37° C’de %5 CO₂ ortamda inkübe edildi.



Resim 33. Santrifüj cihazının görüntüsü (EBA21, Hettich, Almanya).

Konsantre HRP (horseradish peroksidaz) konjugat çalışma solüsyonu hazırlanması (Resim 34): Konsantre HRP konjugatı 800 devirde, 1 dk süreyle santrifüj edilerek kullanıma uygun hale getirildi. Üretici firma talimatları doğrultusunda konsantre HRP konjugatı ile HRP konjugat dilüenti 1:99 oranında seyreltildi ve bu karışımdan bir solüsyon oluşturuldu. Konsantre HRP konjugat solüsyonu antijenli çoklu kuyucuklara uygulanmadan önce üretici firma talimatları gereği 15 dakika bekletildi. Antijenli çoklu kuyucuklardan biyotinlenmiş saptama Ab solüsyonu aspire edildikten sonra yıkama cihazında, 3 kere yıkama işlemi gerçekleştirildi. Hazırlanan HRP konjugat solüsyonu her bir antijenli çoklu kuyucuğa 100 µl olacak şekilde konuldu ve üretici firma talimatlarına göre yarım saat boyunca 37° C'de %5 CO₂ ortamda inkübe edildi. Bu sürenin ardından HRP konjugat solüsyonu antijenli çoklu kuyucuklardan uzaklaştırıldı ve yıkama işlemi yukarıda anlatılan prosedürle aynı şekilde üretici firma talimatı üzerine 5 kez tekrarlandı. Yıkama işleminin tamamlanmasının ardından antijenli çoklu kuyucuğa Elisa kitinin içeriğinde bulunan substrat reaktifinden 90 µL eklendi. Antijenli çoklu kuyucuk örtüldü ve 37°C'de %5 CO₂ ortamda 15 dakika inkübe edildi. Antijenli çoklu kuyucuklarda, biyolojik belirteç seviyeleriyle doğru orantılı olarak koyu maviden açık maviye doğru değişen bir renk oluşumu gözlemlendi (Resim 35). Renklenmelerin gözlenmesinin ardından kuyucuklara durdurma solüsyonundan 50 µL eklenerek enzim-substrat reaksiyonu durdurulmasıyla antijenli çoklu kuyucuklarda sarı renge dönüşüm gözlemlendi (Resim 36).



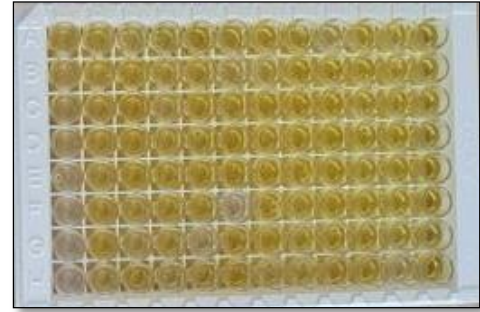
Resim 32. Biyotinlenmiş saptama Ab dilüenti/Konsantre biyotinlenmiş saptama Ab solüsyonu görüntüleri.



Resim 34. HRP konjugat dilüenti/Konsantre HRP konjugatı görüntüleri.



Resim 35. Antijenli çoklu kuyucuğa kitin içeriğinde bulunan substrat reaktifinin eklenmesinden sonra oluşan görüntü.



Resim 36. Antijenli çoklu kuyucuğa kitin içeriğinde bulunan durdurma solüsyonunun eklenmesinin ardından oluşan görüntü.

Mikro plaka okuyucu (DIAGNOSTIC AUTOMATION, INC, Calabasas, ABD) absorbans değerleri *Kc Junior Software programı* (Resim 37-38) kullanılarak biyolojik belirteç konsantrasyon ölçümleri yapıldı. *Kc Junior Software* programında spektrofotometrik değer 450 nm dalga boyuna ayarlanarak renk değişimi gözlenmiş antijenli çoklu kuyucuğun optik yoğunluğu belirlendi. Ölçümler sonucunda değerler ng/ml cinsinden hesaplandı ve sonuçlar kaydedildi.



Resim 37-38. Mikro plaka okuyucu (DIAGNOSTIC AUTOMATION, INC, Calabasas, ABD) ve ekranda *Kc Junior Software programı*.

Tablo 4. *In Vivo* Laboratuvar İşlemleri Sırasında Kullanılan Ürün, Marka ve Üretici Firma Bilgileri

| Ürün Adı | Marka ve Üretici Firma |
|---------------------------------|---|
| Santrifüj cihazı | EBA21, Hettich, Almanya |
| Mikro plaka okuyucu | DIAGNOSTIC AUTOMATION, INC, Calabasas, ABD |
| ELİSA kitleri | Elabsience Biotechnology Co, USA |
| PBS (Phosphate Buffered Saline) | BioShop , Canada |

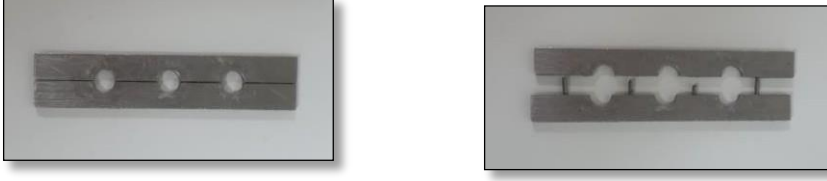
3.2 Çalışmanın *İn-Vitro* Aşaması

Araştırmanın bu aşaması, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2021/0233 karar numaralı onayı ile gerçekleştirildi (EK-8). Bu çalışmada değerlendirilecek materyallere göre oluşturulan gruplar; Glasiosite, BEAUTIFIL-Bulk Restorative, EQUIA Forte™ HT Fil ve ACTIVA BioACTIVE® olmak üzere belirlendi. Çalışma için gerekli olan materyal sayısı örneklem büyüklüğü analizi ile (G*POWER 3.1.9 Power Analysis&Sample Size Software) Tip I hata ve 0,05 güven aralığında %90 güç elde edebilmek için her grupta en az 9 örnek olarak belirlendi (n=9). Örneklerde polisaj ve hava boşluğu nedeniyle oluşabilecek kırık ve kayıplar göz önünde bulundurularak fazladan 3 adet örnek hazırlanarak toplamda 48 adet disk hazırlandı (N=48). Aralarından her grup için 9 örnek seçilerek toplamda 36 örnek çalışmada kullanıldı (n=9). Çalışmada kullanılan materyallerin içerikleri, tipleri ve marka bilgileri Tablo 5’de gösterildi.

Tablo 5: *İn Vitro* Aşamada Kullanılan Materyallerin İçerikleri, Tipleri, Marka Bilgileri

| Ürün Adı | İçerik | Materyal tipi | Marka ve Üretici Firma |
|--------------------------------------|--|-----------------------------|--------------------------------------|
| Glasiosite | SiO ₂ , (Ba,B)AlSi, FAISi, BisGMA, UDMA,TEGDMA | Kompomer | VOCO GmbH, Cuxhaven, Almanya |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | Bis-GMA, UDMA, Bis-MPEPP, TEGDMA, S-PRG -Al-Si cam | Bulk-fill restoratif giomer | Shofu Inc (Kyoto, Japan) |
| EQUIA Forte™ HT Fil | Toz: Stronsiyum florealiminosilikat cam, poliakrilik asit Likit: Akuoz poliakrilik asit | Hibrit cam iyonomer | GC Corporation, Tokyo, Japonya |
| ACTIVA BioACTIVE Restorative® | Diüretan metakrilat, modifiye edilmiş poliakrilik asit (%44,6), reaktif cam (ağırlıkça %21,8), inorganik doldurucular (ağırlıkça %56), patentli iyonik rezin, su | Rezin modifiye cam iyonomer | Pulpdent Corporation, Waterdown, ABD |

Örneklerin hazırlanması için 5 mm çapında ve 2 mm yüksekliğinde standart metal kalıplar kullanıldı (Resim 39-40).



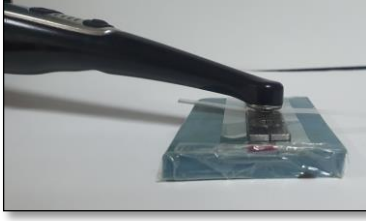
Resim 39-40. Örnekleri hazırlamak için kullanılan metal kalıp.

Hazırlanacak örneklerde düz yüzeyler elde etmek amacıyla kalıbın alt yüzeyine şeffaf bant yerleştirildi. Materyaller üretici firmaların önerilerine uygun şekilde hazırlanarak standart metal kalıplara siman spatülü ve fulvar yardımıyla yerleştirildi. Kalıptan taşan kısım spatül yardımıyla uzaklaştırıldıktan sonra, kalıbın üst yüzeyi de şeffaf bant ile kapatılarak hava kabarcığı kalmaması amacıyla sabit bir basınç uygulandı (Resim 41).



Resim 41. Şeffaf bant ile üzeri kapatılmış örnek.

En iyi polimerizasyon derinliğini elde etmek amacıyla klinik basamaklarda da kullanılan LED ışık cihazının ucu, kalıplar ile direkt temas halinde ve dik olacak şekilde konumlandırıldı (Resim 42). Üretici firmanın önerileri doğrultusunda standart mod tercih edilerek polimerizasyon gerçekleştirildi.



Resim 42. LED ışık cihazının konumlandırılması.

Polimerizasyonun tamamlanması için örnekler, 24 saat boyunca 37°C'de nemli bir ortamda saklandı [409]. Ardından örnekler önce bir yüzleri 1 saat, daha sonra diğer yüzleri 1 saat olmak üzere UV ışık altında sterilize edildi [410] (Resim 43).



Resim 43. Hazırlanan örneklerin görüntüsü.

Hücre kültürünün hazırlanması, hücrelerin çözülmesi, pasajlanması, çoğaltılması, sayılması, hücre canlılığının direkt ve ekstrap yöntemler ile gerçek zamanlı hücre analiz sistemi (xCELLigence-RTCA DP, Agilent, Santa Clara, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak değerlendirilmesine ait basamaklar aşağıda verildiği şekilde takip edildi.

Hücre Kültürünün Hazırlanması

Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında gingivektomi tedavisi yapılan bir hastadan alınan diş eti dokusuna ait gingival fibroblast doku hücrelerine laboratuvar ortamında kültür yapıldı.

Hücrelerin Çözülmesi, Pasajlanması, Çoğaltılması ve Sayılması

Gingival fibroblast hücreleri için besi yeri olarak %10'luk FBS (fetal bovine serum) ve %1'lik PSG (penisilin streptomisin glutamin) içeren DMEM (modifiye medium eagle) solüsyonları kullanıldı. Hücre kültürlerinin çoğalması ve sağlıklı gelişmeleri için 48 saatte bir besi yerleri değiştirildi. Hücrelerin, hücre kültürü kabının (35 mm² 'lik flask) tabanını kapladıkları aşamada besi yeri uzaklaştırıldı ve DMEM solüsyonu pipetaj yöntemi ile yıkandı. Hücrelerin tabandan uzaklaşıp hareket etmesi için kabin içerisine tabanı kaplayacak şekilde 0,21 mmol EDTA ve 0,25 mmol tripsin solüsyonları totalde 2 ml olacak şekilde eklendi. İnkübatörde, (Resim 44) 37° C'de %5 CO₂ ortamında 5 dakika süreyle hücrelerin tabandan ayrılarak yüzmesi için beklendi. Işık mikroskopunun (Resim 45) altında hücrelerin yüzdüğü tespit edilince hücreler serolojik 2 ml'lik pipetler ile kültür üretme kabından pipetaj yapılarak kapaklı santrifüj tüplerine aktarıldı. Hücrelerin görüntüsü Resim 46 'da gösterildi. Hücre üretme kabında hücrelerin varlığı kontrol edildi ve santrifüj cihazında 200 rpm de 5 dk boyunca santrifüj edilerek hücrelerin dibe çökmesi sağlandı. Bu aşamada tripsin ve EDTA uzaklaştırıldı. Dipte kalan hücrelerin üzerine %10'luk FBS ve %1'lik PSG içeren DMEM solüsyonu konuldu. Hücrelerin dağılması için pipetleme yapıldı. Bu işlem 5 defa tekrarlandı ve yeterli hücre sayısına ulaşıldı. Yukarıda tarif edildiği şekilde kaldırılan hücrelerin otomatik hücre sayım cihazında (TC20 otomatik hücre sayım cihazı, BİO-RAD, Dubai, Arap Birleşik Emirlikleri) hücre sayımı yapıldı (Resim 47) ve iki hücre ölçümünün ortalaması sonucunda 11600 hücre/ml bulundu. Her kuyucuğa 2,30 x 10⁴ hücre gelecek şekilde ekim yapıldı.



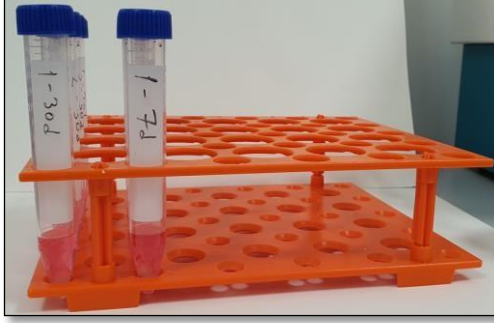
Resim 44. İnkübatör cihazının görüntüsü (Galaxy 170 S CO₂ inkübatör Eppendorf, Inc, Framingham).



Resim 45. Işık mikroskopunun görüntüsü (Discovery V8 Stereo, Carl Zeiss Micro-imaging GmbH, Göttingen, Almanya).



Resim 46. Işık mikroskobu altında gözlenen hücrelerin görüntüsü.



Resim 48. Her bir materyalden 9 disk olacak şekilde ependorf tüplerine yerleştirilen örneklerin görüntüsü.



Resim 47. Otomatik TC20 otomatik hücre sayım cihazının görüntüsü (BIO-RAD, Dubai, Arap Birleşik Emirlikleri).

Ekstrakt Yönteminin Hazırlığı

Her bir materyalden 9 disk olacak şekilde ependorf tüplerine örnekler yerleştirildi (Resim 48). Üzerine ISO Standartlarına (ISO 10993-5:2009(E)) [411] göre 5 cm² için hesaplanan 1,2 ml taze hazırlanmış besi yeri konuldu. Hücrelerle temas etmeden önce diskler 24 saat boyunca bu besi yeri içerisinde bekletildi. Bu sürenin sonunda gerçek zamanlı hücre analiz sistemi ile materyallerin hücre canlılığı üzerine etkisi aşağıda anlatıldığı şekilde tespit edildi.

Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi ile Hücre Canlılığının Değerlendirilmesi (Resim 49-50)

Araştırmanın bu aşamasında gerçek zamanlı hücre analiz sistemi kullanılarak çalışma gruplarına ait materyallerden hazırlanan disklerin ekstrakt ve direkt yöntem ile gerçek zamanlı olarak 24. saat ve 48. saatte, gingival fibroblast hücreleri üzerindeki canlılık oranlarına etkisi incelendi.



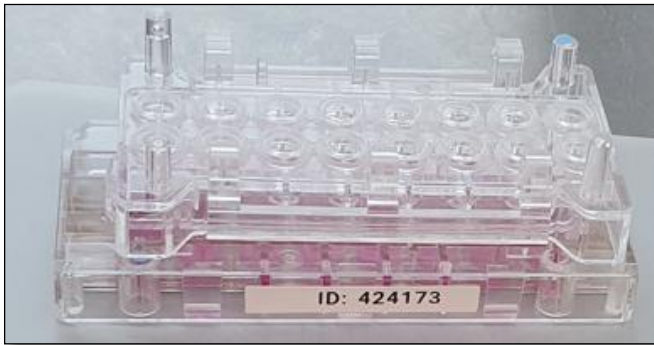
Resim 49-50. xCELLigence (RTCA DP, Agilent, Santa Clara, Amerika Birleşik Devletleri) ve inkübatör.

Gerçek zamanlı hücre analiz sisteminde ekstrakt yöntemi için standart ölçümlerde kullanılan E-Plate (Resim 51) olarak adlandırılan özel çoklu kuyucuklar ve direkt yöntem için migrasyon ve invazyon aşamalarında kullanılan CIM-Plate (Resim 52-53) olarak adlandırılan özel çoklu kuyucuklar kullanıldı. Uygulama sırasında; kuyucuklara 150 ml besi yeri eklendi ve 37° %5 CO₂ ortamında hücrelerin ortama alışması strese girmemesi amacıyla 48 saat inkübe edildi. Hazırlanan hücrelerin sayımının yapılmasının ardından her kuyucukta $2,3 \times 10^4$ hücre olacak şekilde hücre ekimi gerçekleştirildi. Sisteme her bir materyal için giriş yapıldı. 48 saat boyunca hücrelerin büyümesi takip edildi. Bu sayede hücreler çoklu kuyucukların taban alanına yayıldı. Ardından 150 ml'lik besi yeri uzaklaştırıldı. Ayrıca, ekstrakt yönteminde kullanılacak örnekler (diskler) 24 saat boyunca PBS içermeyen besi yeri içerisinde bekletildi. Bu örneklerin içinde bulunduğu çoklu kuyucuklardan, 100 ml'lik ekstrakt E-Plate olarak adlandırılan, xCELLing cihazında kullanılacak çoklu kuyucuklara pipetaj yöntemiyle eklendi. Pozitif kontrol gruplarına sadece PBS içeren besi yeri eklendi. Bir kuyucuğa ise cihazın ölçüm değerlerinin doğruluğunu kontrol etmek amacı ile sadece besi yeri eklendi. Cihaz içerisinde yerleştirilen E-Plate içerisindeki her materyal grubundan 9 ekstrakt örneği 52 saat boyunca saat başı olacak şekilde gerçek zamanlı hücre analiz sistemi ile takip edildi ve hücre canlılıkları izlendi. Elde edilen sonuçlar kaydedildi.



Resim 51. Ekstrakt yöntemi için kullanılan çoklu kuyucuk (E-Plate).

Direkt yöntem için migrasyon ve invazyon amacıyla CIM-Plate olarak adlandırılan özel çoklu kuyucuklar kullanıldı. Anahtar-kilit mantığı ile tasarlanmış bu CIM-Plate'in alt kısmındaki çoklu kuyucuğa 200 ml'lik besi yeri konuldu. Besi yeri 37° C'de %5'lik CO₂ ortamda inkübatörde yarım saat bekletildi. Ardından direkt yöntem için hazırlanmış olan her bir materyal grubuna ait 9 adet disk kuyucuklara yerleştirildi, CIM-Plate' e ait kapakla kuyucukların üstü kapatıldı ve 37°C %5'lik CO₂ inkübatörde yarım saat bekletildi. Daha sonra 9 diskin bulunduğu çoklu kuyucukların içerisine yukarıda bahsedildiği gibi üretilen hücreler, her bir kuyucuğa 2×10^4 hücre gelecek şekilde pipetaj yapılarak eklendi. Pozitif kontrol grubu olarak kuyucuklara sadece PBS içeren besi yeri eklendi. Bir kuyucuğa ise cihazın ölçüm değerlerinin doğruluğunu kontrol etmek amacı ile negatif kontrol grubu olarak sadece besi yeri eklendi. Cihaz içerisinde yerleştirilen CIM-Plate' deki 9 adet disk şeklindeki örnek 52 saat boyunca saat başı olacak şekilde gerçek zamanlı hücre analiz sistemi ile takip edildi ve hücre canlılıkları izlendi. Elde edilen sonuçlar kaydedildi.



Resim 52-53. Direkt yöntem için kullanılan çoklu kuyucuk görüntüsü (CIM-Plate).

Tablo 6. *İn-Vitro* Aşamada Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Materyaller

| Ürün Adı | Marka ve Üretici Firma |
|---|--|
| LED Işık Cihazı | Valo, Ultradent Products, South Jordon, ABD |
| Kompomer Tabancası | Dentsply DeTrey GmbH, Konstanz, Germany |
| Rıva Aplicatör Cam İyonomer Kapsül Tabancası | GC Corporation, Tokyo, Japonya |
| Şeffaf Bant | Hawe™ StopStrip Brea, kaliforniya |
| Galaxy 170 S CO₂ inkübatör | Eppendorf, Inc, Framingham, US |
| Stereomikroskop/ışık mikroskobu | Zeiss Stemi 2000-C, Zeiss, Jena, Almanya/ (Discovery V8 Stereo, Carl Zeiss Micro-imaging GmbH, Göttingen, Almanya) |
| NÜVE NF 1200 Santrifüj Cihazı | NÜVE, Ankara, Türkiye |
| TC20 Otomatik Hücre Sayım Cihazı | BİO-RAD, Dubai, Arap Birleşik Emirlikleri |
| Spektrofotometre | Thermo Scientific Varioskan®Flash Vantaa Finland |
| %10 Luk Fetal Sığır Serum(FBS) | Capricon Scientific, GmbH, Ebsdorfergrund, Almanya |
| DMEM | Pan Biotech, Almanya |
| Tripsin-EDTA | Pan Biotech, Almanya |
| Penisilin-Streptomisin – Glutamin Solüsyon: 10,000units/ml Penisilin L-glutamine, penicillin, streptomycin | (BIO-IND, BI03-031-1C) Sigma-Aldrich, Saint Louis, USA |
| E-Plate | ACEA Biosciences. Inc., San Diego, CA |
| CIM-Plate | Agilent, San Diego, Amerika Birleşik Devletleri |
| xCELLigence RTCA DP | Agilent, Santa Clara, Amerika Birleşik Devletleri |

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma, yüzde ve frekans değerleri kullanılarak ifade edildi. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Ortalamaların karşılaştırmaları için faktöriyel düzende faktörlerden biri tekrarlanan ölçümler varyans analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar ise Düzeltilmiş Bonferroni Testi ile gerçekleştirildi. İki grup arasındaki farklılıklar değerlendirilmek istendiğinde parametrik test ön şartları sağlamadığından “Mann Whitney–U testi” kullanıldı. Normal dağılım varsayımı sağlanamadığı için de ikiden çok bağımlı grubun karşılaştırılmasında kullanılan Friedman testi ve sonrasında post-hoc test olarak iki bağımlı grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon analizi (Wilcoxon Signed Ranks test) kullanıldı. Üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik veriler Ki Kare testi ile analiz edildi. Testlerin anlamlılık düzeyi için $p<0,05$ ve $p<0,01$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasına ait bulgular *in-vivo* aşamaya ait bulgular ve *in-vitro* aşamaya ait bulgular olmak üzere 2 ana başlıkta incelendi.

4.1 *In-Vivo* Aşamanın Bulguları

Bu tez çalışmasının *in-vivo* aşamasına ait bulgular;

1. Demografik verilere ait bulgular
2. Klinik verilere ait bulgular
3. Biyolojik belirteçlere ait bulgular
4. Klinik ve biyolojik belirteçlerin birbirleri ile korelasyonuna ait bulgular olmak üzere 4 farklı basamakta değerlendirildi.

4.1.1 Demografik Verilere Ait Bulgular

Araştırmada 4-9 yaş aralığındaki ($6,45\pm 1,24$) 22 kız (%36,7) ve 38 erkek (%63,3) olmak üzere toplam 60 hastanın tedavisi gerçekleştirildi. Araştırmaya dâhil edilen ve istatistiksel değerlendirmeye alınan hastaların her bir çalışma grubu için yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımlarının, dişlerin ise dental arktaki konumlarının homojen dağılım gösterdiği tespit edildi ($p>0,05$). Çalışmanın demografik verilerinden elde edilen cinsiyet ve çalışmaya dahil edilen dişlerin bulunduğu dental arka ait bulgular Tablo 7’de gösterildi.

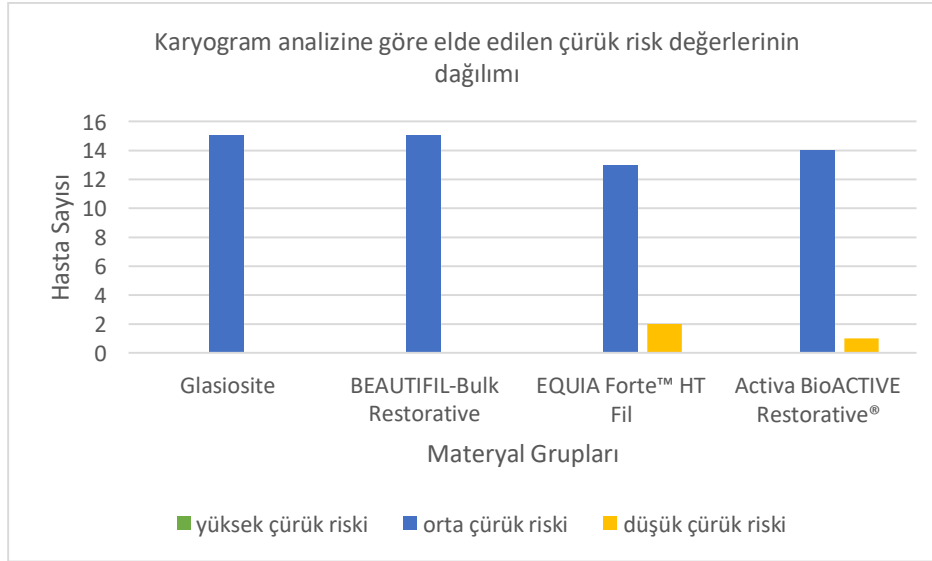
Tablo 7. Araştırmaya Dahil Edilen Dişlerin Çalışma Gruplarına, Cinsiyete ve Dental Arktaki Konumlarına Göre Dağılımı (n).

| Gruplar | Cinsiyet | | Dental Arktaki Konum | | | | Toplam (N) |
|-------------------------------|----------|-------|----------------------|---------|---------|---------|------------|
| | Kız | Erkek | Sağ üst | Sol üst | Sağ alt | Sol alt | |
| Glasiosite | 7 | 8 | 6 | 6 | 2 | 1 | 15 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 6 | 9 | 5 | 6 | 2 | 2 | 15 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | 4 | 11 | 9 | 6 | 0 | 0 | 15 |
| Activa BioACTIVE Restorative® | 5 | 10 | 5 | 6 | 3 | 1 | 15 |

Elde edilen sonuçlara göre; çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları ($p=0,343$) ve cinsiyet dağılımları açısından ($p=0,697$) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Dahil edilen dişlerin dental arktaki konumları dikkate alındığında; üst ve alt arka yer alma ($p=0,188$) ve arkın sağ veya sol tarafında yer alma açısından gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p=0,243$).

Hastaların Kariogram programı aracılığı ile gerçekleştirilen çürük risk değerlendirmesine ait veriler Şekil 2’de verilmiştir. Buna göre; araştırmaya katılan bireylerin 3 tanesinin (%5) yüksek risk grubunda, 57 tanesinin (%95) orta risk grubunda yer aldığı tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında düşük risk grubuna dahil birey bulunmadığı görüldü. Araştırmaya dahil edilen hastaların, çürük risk grupları dikkate alındığında çalışma gruplarına dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirlendi ($p=0,284$).

Şekil 2: Araştırmaya Katılan Bireylerin Çürük Risk Durumlarına Göre Çalışma Gruplarına Dağılımı



4.1.2 Klinik Verilere Ait Bulgular

Klinik değerlendirmelerden elde edilen bulgular 3 aşamada incelenmiştir;

- 1) Hastaların genel ağız hijyenine ait değerlendirmeler, OHİ-S ve tüm ağız için hesaplanan klinik veriler (Pİ, Gİ, GKİ, DOS hacmi) kullanılarak gerçekleştirildi.

2) Çalışma ve kontrol gruplarındaki dişlere ait değerlendirmeler, klinik verilerin (Pİ, Gİ, GKİ, DOS hacmi) kullanılan materyallere ve değerlendirme zamanlarına göre kıyaslanmasıyla elde edildi.

3) Kullanılan materyallere ait klinik verilerin (Pİ, Gİ, GKİ, DOS hacmi) değerlendirme zamanlarına göre birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildi.

4.1.2.1 Hastaların Genel Ağız Hijyenine Ait Klinik Değerlendirmeler

Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksinin Değerlendirilmesi;

OHİ-S verilerine ait sonuçlar Tablo 8’de verilmiştir. Materyaller her bir zaman diliminde birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Buna göre; Glasiosite başlangıç, 7. Gün ve 30. günde diğer materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük OHİ-S değerleri gösterdi ($p<0,05$). Bununla beraber diğer materyaller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Her bir materyalin farklı zaman dilimlerinde aldığı değerlerin kıyaslaması yapıldığında; Glasiosite grubu değerlendirmeye alınan tüm zaman aralıklarında (başlangıç, 7., 30. günler) diğer gruplardan daha düşük oral hijyen skorları gösterdi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Glasiosite grubunun OHİ-S başlangıç değerlerinin, 30. gün değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,27$). Diğer materyal gruplarının başlangıç, 7., 30. günlerdeki kıyaslamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 8: Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksine Ait Veriler (Ort. ± St.Sapma)

| GRUPLAR | Başlangıç/0. gün | 7. gün | 30.gün | <i>p</i> |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|
| Glasiosite | 0,67±0,46 ^{aA} | 0,53±0,24 ^{aAB} | 0,45±0,26 ^{aB} | 0,023 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 0,92±0,19 ^b | 0,91±0,21 ^b | 0,9±0,4 ^b | 0,766 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | 0,83±0,26 ^b | 0,83±0,2 ^b | 0,69±0,2 ^b | 0,701 |
| Activa BioACTIVE Restorative® | 0,83±0,14 ^b | 0,78±0,22 ^b | 0,72±0,28 ^b | 0,486 |
| <i>p</i> | 0,001 | 0,003 | 0,002 | |

-OHİ-S: Oral hijyen indeksi St.Sapma: Standart sapma Ort: Ortalama, Materyal gruplarına ait OHİ-S verileri Friedman post hoc Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

*a ve b materyal gruplarına ait OHİ-S verilerinin değerlendirme zamanlarında birbirleriyle kıyaslanmasını ifade etmektedir

*A ve B her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarında OHİ-S verilerine ait kıyaslamaları ifade etmektedir.

Hastalara Ait Plak İndeksi, Gingival İndeks ve Gingival Kanama İndeksinin Değerlendirilmesi

Hastalara ait plak indeksi, gingival indeks ve gingival kanama indeks değerlerinin istatistiksel analizi sonucunda materyal gruplarının birbirleriyle ve her bir materyal grubunun kendi içinde farklı zaman periyotlarında (başlangıç, 7., 30. günler) aldığı değerlerin kıyaslanmasına ait ulaşılan sonuçlar Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9: Hastalara Ait Plak İndeksi, Gingival İndeks ve Gingival Kanama İndeksinin Değerlendirilmesi (Ort±S.St.Sapma)

| | | Glasiyosite | BEAUTIFIL-Bulk Restorative | EQUIA Forte™ HT Fil | Activa BioACTIVE Restorative® | P |
|----------------|---------|------------------------|----------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------|
| Pİ | 0. Gün | 0,6±0,44 ^a | 0,76±0,19 ^{ab} | 0,61±0,17 ^a | 0,75±0,13 ^b | 0,026 |
| | 7. Gün | 0,52±0,22 ^a | 0,66±0,29 ^b | 0,77±0,19 ^b | 0,7±0,23 ^b | 0,005 |
| | 30. Gün | 0,6±0,16 | 0,64±0,2 | 0,61±0,17 | 0,71±0,19 | 0,297 |
| p | | 0,983 | 0,235 | 0,282 | 0,607 | |
| Gİ | 0. Gün | 0,33±0,22 | 0,29±0,32 | 0,3±0,17 | 0,25±0,12 | 0,489 |
| | 7. Gün | 0,32±0,14 | 0,24±0,12 | 0,54±0,61 | 0,21±0,15 | 0,075 |
| | 30. Gün | 0,35±0,19 ^a | 0,26±0,11 ^{ab} | 0,31±0,12 ^a | 0,23±0,7 ^b | 0,048 |
| p | | 0,050 | 0,179 | 0,510 | 0,477 | |
| GKİ (%) | 0. Gün | 23,06±14,75 | 11,77±8,3 | 15,43±14,41 | 15,33±8,86 | 0,175 |
| | 7. Gün | 17,06±8,2 | 22±25,01 | 10,2±10,69 | 11,53±8,99 | 0,091 |
| | 30. Gün | 14,13±5,74 | 13,6±8,79 | 13,40±8,65 | 14,06±8,23 | 0,903 |
| p | | 0,229 | 0,217 | 0,223 | 0,138 | |

-Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, GKİ: Gingival Kanama İndeksi, St.sapma: Standart sapma Ort: Ortalama Veriler Kruskal Wallis post hoc Friedman ile değerlendirildi.

* Küçük harfler: Her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarının Pİ, Gİ ve GKİ değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

Hastalara ait plak indeksi değerlerine bakıldığında; her bir materyalin farklı zaman dilimlerinde (başlangıç, 7., 30. günler) aldığı değerlerin kıyaslamasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Plak indeksi değerlerinin her zaman aralığında materyal grupları arasındaki kıyaslamalarında 30. günde materyal grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,297$), başlangıç ($p=0,026$) ve 7. gün ($p=0,005$) değerlendirme zamanlarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edildi. Buna göre 7. günde Glasiyosite materyali diğer materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük Pİ değerleri elde etti ($p<0,005$). Bu değerlendirme zamanında diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Başlangıçta ise (0. gün) Activa

BioACTIVE Restorative® materyalinin BEAUTIFIL-Bulk Restorative ile benzer ($p=0,884$), EQUIA Forte™ HT Fil ($p=0,009$) ve Glasiosite ($p=0,029$) materyal gruplarından yüksek Pİ değeri gösterdiği tespit edildi. Glasiosite ve EQUIA Forte™ HT Fil arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalara ait gingival indeks değerlerine bakıldığında; her bir materyalin farklı zaman dilimlerinde (başlangıç, 7., 30. günler) aldığı değerlerin kıyaslamasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Gingival İndeks değerlerinin her zaman aralığında materyal grupları arasındaki kıyaslamalarında başlangıç ($p=0,489$) ve 7. günde ($p=0,075$) materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, 30. günde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,048$). Buna göre; 30. günde Activa BioACTIVE Restorative® materyali, Glasiosite ($p=0,019$) ve EQUIA Forte™ HT Fil ($p=0,039$) grubu materyallerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük Gİ değeri gösterdi, BEAUTIFIL-Bulk Restorative ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,092$).

Hastalara ait gingival kanama indeksi değerlerine bakıldığında; her bir materyalin farklı zaman dilimlerinde (başlangıç, 7., 30. günler) aldığı değerlerin kıyaslamasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Gingival kanama indeksi değerlerinin her zaman aralığında materyal grupları arasındaki kıyaslamalarında da gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

4.1.2.2. Çalışma ve Kontrol Gruplarındaki Dişlere Ait Klinik Verilerin Değerlendirmesi

Çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda; plak indeksi açısından, materyal gruplarının birbirleriyle ve kendi içlerinde değerlendirme zamanlarına göre (başlangıç, 7., 30. günler) kıyaslanmasına ait ulaşılan sonuçlar Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10: Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirme Zamanlarına Göre Pİ verilerinin Kıyaslanması (Ort±S.St.Sapma)

| | Çalışma | | | | Kontrol | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|--------------|--------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> |
| Glasiosite | 0,75±0,51 | 0,46±0,3 ^a | 0,45±0,35 | 0,106 | 0,65±0,65 | 0,38±0,38 ^a | 0,33±0,30 ^a | 0,173 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 0,8±0,5 ^{AB} | 0,40±0,2 ^{AA} | 0,78±0,39 ^B | 0,049 | 0,78±0,37 | 0,50±0,34 ^a | 0,8±0,45 ^b | 0,098 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | 0,53±0,41 | 0,75±0,25 ^b | 0,66±0,27 | 0,246 | 0,5±0,36 | 0,85±0,24 ^b | 0,65±0,35 ^b | 0,258 |
| ACTIVA BioACTIVE Restorative® | 0,6±0,45 | 0,53±0,47 ^{ab} | 0,55±0,38 | 0,338 | 0,55±0,38 | 0,51±0,35 ^a | 0,43±0,45 ^{ab} | 0,502 |
| <i>P</i> | 0,557 | 0,018 | 0,184 | | 0,344 | 0,006 | 0,019 | |

-St.sapma:Standart sapma Ort: Ortalama-satır: Friedman post hoc Wilcoxon-sütun: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

*Küçük harfler: Her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarının Pİ değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

*Büyük harfler: Her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki Pİ değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

Çalışma tarafındaki dişlere ait plak indeksi verilerine bakıldığında başlangıç ($p=0,557$) ve 30. gün ($p=0,184$) değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, 7. günde materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0,018$). 7. günde EQUIA Forte™ HT Fil materyali, Glasiosite ($p=0,037$) ve BEAUTIFIL-Bulk Restorative ($p=0,001$) materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek Pİ değeri elde etti. 7. günde diğer materyal grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$). Çalışma tarafındaki dişlere ait Pİ verileri açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre kıyaslandığında yalnızca BEAUTIFIL-Bulk Restorative grubuna ait Pİ verilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,049$). BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubuna ait 30 gün Pİ verilerinin 7. gün Pİ verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla artmış olduğu gözlemlendi ($p=0,025$). Diğer değerlendirme günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,005$).

Kontrol tarafındaki dişlere ait plak indeksi verilerine bakıldığında, başlangıçta materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0,344$), 7. ($p=0,006$) ve 30. günde ($p=0,019$) gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 7 günde EQUIA Forte™ HT Fil materyali diğer materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek Pİ değerleri elde etti ($p<0,005$), 7. günde diğer materyal grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak

anlamli bulunmadı ($p>0,005$). 30. günde ise Glasiosite materyali, BEAUTIFIL-Bulk Restorative ($p=0,003$) ve EQUIA Forte™ HT Fil ($p=0,020$) materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamli şekilde düşük Pİ değeri elde etti. 30. günde diğer materyal grupları arasında istatistiksel açıdan anlamli fark gözlenmedi ($p>0,005$). Kontrol tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki Pİ değerleri birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p>0,005$).

Çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda; gingival indeks açısından, materyal gruplarının birbirleriyle ve kendi içlerinde değerlendirme zamanlarına göre (başlangıç, 7., 30. günler) kıyaslanmasına ait ulaşılan sonuçlar Tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11: Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirme Zamanlarına Göre Gİ verilerinin Kıyaslanması (Ort±S.St.Sapma)

| | Çalışma | | | | Kontrol | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|
| | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> |
| Glasiosite | 0,15±0,24 ^a | 0,16±0,32 | 0,15±0,20 ^a | 0,889 | 0,16±0,26 | 0,11±0,12 | 0,23±0 | 0,581 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 0,06±0,14 ^{aA} | 0,18±0,22 ^{AB} | 0,35±0,28 ^{BB} | 0,018 | 0,13±0,18 | 0,13±0,18 | 0,13±0,18 ^c | 0,697 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | 0,36±0,31 ^{bAB} | 0,18±0,25 ^A | 0,4±0,29 ^{bB} | 0,026 | 0,21±0,31 | 0,18±0,27 | 0,18±0,27 | 1 |
| ACTIVA BioACTIVE Restorative® | 0,33±0,36 ^{ab} | 0,16±0,26 | 0,15±0,22 ^a | 0,323 | 0,13±0,22 | 0,1±0,15 | 0,06±0,14 | 0,646 |
| <i>p</i> | 0,008 | 0,932 | 0,011 | | 0,881 | 0,872 | 0,135 | |

-St.sapma:Standart sapma Ort: Ortalama-satırda: Friedman post hoc Wilcoxon-sütun: Kruskal Wallis post hoc Man WhitneyU

*Küçük harfler: Her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarının Gİ değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

*Büyük harfler: Her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki Gİ değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

Çalışma tarafındaki dişlere ait Gİ bulgularına bakıldığında 7. gün için ($p=0,932$) materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamli fark gözlenmezken, başlangıç ($p=0,008$) ve 30. ($p=0,011$) günde materyal grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamli bulundu. 30. günde EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu en yüksek Gİ değerlerini verdi ancak bu zaman diliminde EQUIA Forte™ HT Fil ve BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmadı ($p=0,620$). 30. günde Glasiosite materyali ile Activa BioACTIVE

Restorative® materyal grubu arasında istatistiksel açıdan fark gözlenmediği tespit edildi ($p=0,851$).

Çalışma tarafındaki dişlere ait gingival indeks bulguları açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre (başlangıç, 7., 30. günler) kıyaslandığında BEAUTIFIL-Bulk Restorative için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,018$). Bu materyalin uygulanması sonrasındaki 30. günde başlangıç gününe kıyasla gingival indeks değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edildi ($p=0,007$). Diğer değerlendirme günleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,005$). EQUIA Forte™ HT Fil materyalinin gingival indeks değerleri farklı değerlendirme zamanlarına göre (başlangıç, 7., 30. günler) kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,026$.) Bu materyal için gingival indeks değerlerinin 7. günde başlangıca göre azaldığı ($p=0,067$), ancak istatistiksel fark gözlenmediği görüldü. 30. günde ise en yüksek değere ulaştığı görüldü ($p=0,036$).

Kontrol tarafındaki dişlere ait gingival indeks bulgularına bakıldığında her bir değerlendirme zamanında materyal grupları birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki (başlangıç, 7., 30. günler) Gİ değerleri birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,005$).

Çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda; gingival kanama indeksi açısından, materyal gruplarının birbirleriyle ve kendi içlerinde değerlendirme zamanlarına göre (başlangıç, 7., 30. günler) kıyaslanmasına ait ulaşılan sonuçlar Tablo 12’de gösterildi.

Tablo 12: Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirme Zamanlarına Göre GKİ verilerinin Kıyaslanması (%) (Ort±S.St.Sapma)

| | Çalışma | | | | Kontrol | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|
| | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> |
| Glasiosite | 8,3±12,19 | 6,6±14,84 | 1,6±6,4 | 0,135 | 5±10,35 | 0 ^{ac} | 8,33±20,41 | 0,223 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 13,33±24,76 ^A | 6,66±19,97 ^{AB} | 11,66±18,58 ^B | 0,018 | 11,66±18,41 | 10±18,58 ^{bc} | 8,33±15,43 | 0,697 |
| Equia Forte™ HT Fil | 13,33±22,88 | 8,66±20,30 | 13,33±22,88 | 0,962 | 10±22,75 | 11,70±20,82 ^b | 5±10,35 | 0,142 |
| ACTIVA BioACTIVE Restorative® | 26,66±33,36 | 16,66±27,76 | 13,33±24,76 | 0,391 | 10±22,75 | 3,33±12,90 ^c | 3,33±12,90 | 0,232 |
| <i>p</i> | 0,502 | 0,581 | 0,280 | | 0,801 | 0,026 | 0,604 | |

-St.sapma: Standart sapma Ort: Ortalama-satırda: Friedman post hoc Wilcoxon-sütun: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

*Küçük harfler: Her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarının GKİ değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

*Büyük harfler: Her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki GKİ değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

Çalışma tarafındaki dişlere ait gingival kanama indeksi bulgularına bakıldığında değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p < 0,005$). Çalışma tarafındaki dişlere ait GKİ verileri açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre (başlangıç, 7., 30. günler) kıyaslandığında yalnızca BEAUTIFIL-Bulk Restorative grubuna ait GKİ bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p = 0,018$). Bu materyal grubuna ait 30. gün GKİ verilerinin başlangıç verilerine kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı bir düşüş gösterdiği gözlemlendi ($p = 0,007$). Diğer değerlendirme günleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,005$).

Kontrol tarafındaki dişlere ait gingival kanama indeksi bulgularına bakıldığında başlangıç ($p = 0,801$) ve 30. gün ($p = 0,604$) değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, 7. günde materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p = 0,026$). 7. günde EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu, Glasiosite ($p = 0,007$) ve Activa BioACTIVE Restorative® ($p = 0,047$) materyal gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek GKİ değerleri gösterirken, BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubuyla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,584$). 7 günde Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu ile Glasiosite ve

BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grupları arasında GKİ verileri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken ($p>0,005$) Glasiosite materyali BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubundan anlamlı olarak düşük GKİ verileri gösterdi ($p=0,035$). Kontrol tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki GKİ değerleri birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$).

Çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda; diş eti oluğu sıvısı hacmi açısından, materyal gruplarının birbirleriyle ve kendi içlerinde değerlendirme zamanlarına göre (başlangıç, 7., 30. günler) kıyaslanmasına ait ulaşılan sonuçlar Tablo 13'te gösterildi.

Tablo 13: Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirme Zamanlarına Göre DOS verilerinin Kıyaslanması ($\mu\text{L}/30\text{sn}$) ($\text{Ort}\pm\text{S.St.Sapma}$)

| | Çalışma | | | | Kontrol | | | |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> |
| Glasiosite | 0,27±0,17 | 0,26±0,14 | 0,16±0,09 | 0,077 | 0,20±0,14 | 0,20±0,10 | 0,16±0,10 | 0,248 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 0,29±0,17 | 0,28±0,20 | 0,18±0,11 | 0,141 | 0,20±0,08 | 0,19±0,11 | 0,17±0,13 | 0,478 |
| Equia Forte™ HT Fil | 0,30±0,26 | 0,19±0,07 | 0,19±0,10 | 0,529 | 0,33±0,30 | 0,24±0,15 | 0,22±0,9 | 0,867 |
| ACTIVA BioACTIVE Restorative® | 0,24±0,14 | 0,16±0,07 | 0,22±0,17 | 0,524 | 0,20±0,14 | 0,23±0,13 | 0,21±0,22 | 0,607 |
| <i>p</i> | 0,896 | 0,204 | 0,685 | | 0,509 | 0,659 | 0,105 | |

-St.sapma: Standart sapma Ort: Ortalama-satırda: Friedman post hoc Wilcoxon-sütun: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

Çalışma tarafındaki dişlere ait DOS hacmi bulgularına bakıldığında her bir değerlendirme zamanında materyal grupları birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü ($p>0,05$). Çalışma tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki (başlangıç, 7., 30. günler) DOS hacmi değerleri birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$).

Kontrol tarafındaki dişlere ait DOS hacmi bulgularına bakıldığında her bir değerlendirme zamanında materyal grupları birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Kontrol tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki

(başlangıç, 7., 30. günler) DOS hacmi miktarları birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,005$).

Tablo 14: Değerlendirme zamanlarına göre her bir materyal grubunun çalışma ve kontrol dişlerine ait Pİ, Gİ, GKİ ve DOS hacmi değerlerine ait verilerin kıyaslanması (ort-St.sapma)

| | | Glasiosite | | | BEAUTIFIL-Bulk Restorative | | | EQUIA Forte™ HT Fil | | | Activa BioACTIVE Restorative® | | |
|------------------|----------------|------------|------------|--------------|----------------------------|------------------------|--------------|---------------------|-------------|---------------|-------------------------------|------------|--------------|
| | | Çalışma | Kontrol | <i>p</i> | Çalışma | Kontrol | <i>p</i> | Çalışma | Kontrol | <i>p</i> | Çalışma | Kontrol | <i>p</i> |
| Başlangıç | Pİ | 0,75±0,51 | 0,65±0,65 | 0,387 | 0,8±0,55 | 0,78±0,37 | 0,608 | 0,53±0,41 | 0,5±0,36 | 0,733 | 0,6±0,45 | 0,55±0,38 | 0,982 |
| | Gİ | 0,15±0,24 | 0,16±0,26 | 0,790 | 0,06±0,14 | 0,13±0,18 | 0,247 | 0,36±0,31 | 0,21±0,31 | 0,106 | 0,33±0,36 | 0,13±0,22 | 0,132 |
| | GKİ (%) | 8,3±12,19 | 5±10,35 | 0,416 | 13,33±24,76 | 11,66±18,41 | 0,878 | 13,33±22,88 | 10±22,75 | 0,488 | 26,66±33,36 | 10±22,75 | 0,112 |
| | DOS (µL/30 sn) | 0,27±0,17 | 0,20±0,14 | 0,349 | 0,29±0,17 | 0,20±0,08 | 0,194 | 0,30±0,26 | 0,33±0,30 | 0,813 | 0,24±0,14 | 0,20±0,14 | 0,315 |
| 7. GÜN | Pİ | 0,46±0,37 | 0,38±0,38 | 0,523 | 0,40±0,28 | 0,50±0,34 ^a | 0,731 | 0,75±0,25 | 0,85±0,24 | 0,200 | 0,53±0,47 | 0,51±0,35 | 0,814 |
| | Gİ | 0,16±0,32 | 0,11±0,12 | 0,848 | 0,18±0,22 | 0,13±0,18 | 0,562 | 0,18±0,25 | 0,18±0,27 | 1 | 0,16±0,26 | 0,1±0,15 | 0,610 |
| | GKİ (%) | 6,6±14,84 | 0 | 0,072 | 6,66±19,97 | 10±18,58 ^{zv} | 0,405 | 8,66±20,30 | 11,70±20,82 | 0,471 | 16,66±27,76 | 3,33±12,90 | 0,075 |
| | DOS (µL/30 sn) | 0,26±0,14 | 0,20±0,10 | 0,236 | 0,28±0,20 | 0,19±0,11 | 0,286 | 0,19±0,07 | 0,24±0,15 | 0,379 | 0,16±0,07 | 0,23±0,13 | 0,117 |
| 30.GÜN | Pİ | 0,45±0,35 | 0,33±0,30 | 0,377 | 0,78±0,39 | 0,8±0,45 ^b | 0,749 | 0,66±0,27 | 0,65±0,35 | 0,825 | 0,55±0,38 | 0,43±0,45 | 0,562 |
| | Gİ | 0,15±0,20 | 0,23±0,30 | 0,522 | 0,35±0,28 | 0,13±0,18 | 0,308 | 0,4±0,29 | 0,18±0,27 | 0,034* | 0,15±0,22 | 0,06±0,14 | 0,236 |
| | GKİ (%) | 1,6±6,4 | 8,33±20,41 | 0,276 | 11,66±18,58 | 8,33±15,43 | 0,643 | 13,33±22,88 | 5±10,35 | 0,334 | 13,33±24,76 | 3,33±12,90 | 0,150 |
| | DOS (µL/30 sn) | 0,16±0,09 | 0,16±0,10 | 0,691 | 0,18±0,11 | 0,17±0,13 | 0,673 | 0,19±0,10 | 0,22±0,9 | 0,257 | 0,22±0,17 | 0,21±0,22 | 0,712 |

-Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, GKİ: Gingival Kanama İndeksi, St.sapma: Standart sapma Ort: Ortalama -sütun: Friedman post hoc Wilcoxon-satır: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

(*)Değerlendirme zamanlarına göre her bir materyal grubunun çalışma ve kontrol dişleri arasında istatistiksel fark olduğu anlamına gelmektedir.

Değerlendirme zamanlarına göre her bir materyal grubunun çalışma ve kontrol dişlerine ait Pİ, Gİ, GKİ ve DOS hacmi değerlerine ait verilerin kıyaslanmasına ait sonuçlar Tablo 14'te gösterildi. Buna göre; tüm zaman dilimleri ve tüm materyal grupları için Pİ, GKİ değerleri ve DOS hacmi çalışma ve kontrol dişleri arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,005$). Materyal gruplarının Gİ verilerinin çalışma ve kontrol grubundaki dişler arasında kıyaslanması sonucu başlangıç ve 7. günde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,005$). 30. Günde ise yalnızca EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu için çalışma tarafı gingival indeks verilerinin, kontrol tarafı gingival indeks verilerinden yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,034$).

4.1.2.3 Kullanılan Materyallere Ait Klinik Verilerin (Pİ, Gİ, GKİ, DOS Hacmi) Değerlendirme Zamanlarına Göre Birbirleriyle Olan Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

Her bir materyal grubunun çalışma ve kontrol dişlerine ait plak indeksi, gingival indeks, gingival kanama indeksi ve dişeti oluşu sıvısı hacmi verilerinin değerlendirme zamanlarında birbirleriyle olan korelasyonu Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15: Klinik Parametrelerin Grup İçinde Çalışma ve Kontrol Taraflarına Göre Birbirleriyle Korelasyonu(r)

| | | | Gİ | | | GKİ (%) | | | DOS (µL/30sn) | | |
|--------------------------------------|---------|---------|-----------|---------|--------|-----------|---------|--------|---------------|---------|--------|
| | | | Başlangıç | 7.gün | 30.gün | Başlangıç | 7.gün | 30.gün | Başlangıç | 7.gün | 30.gün |
| Glasiosite | Çalışma | Pİ | -0,001 | 0,327 | 0,421 | 0,066 | 0,414 | 0,220 | -0,133 | -0,117 | -0,207 |
| | | Gİ | | | | 0,117 | 0,682** | 0,751 | 0,164 | 0,110 | -0,263 |
| | | GKİ (%) | | | | | | | 0,227 | 0,449 | -0,026 |
| | Kontrol | Pİ | 0,174 | 0,048 | 0,076 | 0,218 | 0 | 0,330 | -0,301 | -0,413 | 0,076 |
| | | Gİ | | | | 0,595* | 0 | 0,098 | -0,267 | -0,250 | -0,087 |
| | | GKİ (%) | | | | | | | -0,020 | 0 | -0,124 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | Çalışma | Pİ | 0,181 | 0,140 | 0,573 | 0,328 | -0,218 | 0,104 | 0,370 | -0,247 | -0,383 |
| | | Gİ | | | | -0,020 | 0,199 | 0,333 | -0,397 | -0,312 | 0,175 |
| | | GKİ (%) | | | | | | | 0,397 | 0,77 | 0,177 |
| | Kontrol | Pİ | -0,246 | 0,108 | 0,208 | 0,123 | 0,166 | 0,265 | -0,539* | -0,444 | 0,099 |
| | | Gİ | | | | -0,0137 | 0,330 | -0,089 | 0,140 | -0,557 | -0,231 |
| | | GKİ | | | | | | | -0,158 | -0,069 | -0,354 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | Çalışma | Pİ | 0,670** | -0,561* | 0,143 | 0,184 | 0,149 | 0,000 | -0,599* | 0,147 | -0,074 |
| | | Gİ | | | | 0,032 | 0,294 | 0,700 | -0,259 | 0,308 | 0,150 |
| | | GKİ (%) | | | | | | | 0,664** | -0,168 | -0,085 |
| | Kontrol | Pİ | -0,115 | 0,172 | 0,123 | -0,297 | 0,526* | 0,410 | 0,306 | 0,222 | -0,421 |
| | | Gİ | | | | 0,572* | 0,638* | -0,087 | -0,433 | -0,557* | 0,006 |
| | | GKİ | | | | | | | | -0,138 | -0,125 |
| Activa BioACTIVE Restorative® | Çalışma | Pİ | -0,036 | -0,199 | 0,419 | -0,036 | -0,059 | 0,327 | 0,260 | -0,477 | 0,088 |
| | | Gİ | | | | 0,439 | 0,285 | 0,620 | -0,160 | -0,139 | 0,154 |
| | | GKİ (%) | | | | | | | 0,497 | 0,170 | 0,135 |
| | Kontrol | Pİ | -0,362 | 0,425 | 0,089 | -0,172 | 0,383 | 0,008 | -0,161 | -0,042 | 0,218 |
| | | Gİ | | | | 0,356 | 0,522 | 0,329 | 0,329 | 0,148 | -0,139 |
| | | GKİ (%) | | | | | | | -0,239 | -0,321 | -0,342 |

-Pİ: Plak İndeksi, Gİ: Gingival İndeks, GKİ: Gingival Kanama İndeksi, DOS: Dişeti Oluğu -Nonparametrik korelasyon post hoc SPEARMAN korelasyon analizi kullanılarak sonuçlar elde edildi ($p < 0,05$)

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Glasiosite materyali grubu çalışma tarafı dişlerine ait Gİ ve GKİ verileri arasında; 7. günde ($p=0,005$) ve 30. günde ($p=0,001$) pozitif korelasyon görüldü. Glasiosite materyal grubu kontrol tarafı dişlerine ait Gİ ve GKİ verileri arasında başlangıç gününde pozitif bir korelasyon tespit edildi ($p=0,019$).

BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu çalışma tarafı dişlerine ait DOS hacmi ve GKİ verileri arasında 7. gün pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,031$). Çalışma tarafı dişlerine ait Gİ ve Pİ verileri arasında ise 30. gün pozitif korelasyon görüldü ($p=0,026$). BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu kontrol tarafı dişlerine ait DOS hacmi ile Pİ verileri arasında başlangıç gününde negatif korelasyon bulundu ($p=0,038$).

EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu çalışma tarafı dişlerine ait Pİ ve Gİ verileri arasında başlangıç gününde ($p=0,006$) ve 7. günde ($p=0,030$) pozitif korelasyon görüldü. Çalışma tarafı dişlerine ait DOS hacmi ile Pİ verileri arasında başlangıç gününde negatif korelasyon görülürken ($p=0,018$), çalışma tarafı dişlerine ait DOS hacmi ile GKİ arasında başlangıç gününde pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,007$). Çalışma tarafı dişlerine ait Gİ ve GKİ arasında 30. gün pozitif korelasyon görüldü ($p=0,004$). EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu kontrol tarafı dişlerine ait Gİ ve GKİ verileri arasında başlangıç gününde pozitif korelasyon görüldü ($p=0,026$). Kontrol tarafına ait GKİ ile Pİ verileri ($p=0,044$) ve GKİ ve Gİ verileri ($p=0,010$) arasında 7 gün pozitif korelasyon mevcuttur. Ayrıca kontrol tarafına ait DOS hacmi ile Gİ arasında 7. gün pozitif korelasyon mevcuttur ($p=0,031$).

Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu çalışma tarafı dişlerine ait Gİ ve GKİ verileri arasında 30. gün ($p=0,014$) pozitif korelasyon görüldü. Kontrol tarafı dişlerine ait Gİ ve GKİ verilerinde 7. günde pozitif korelasyon görüldü ($p=0,046$).

DOS hacmi ve Gİ 7. gün değerleri arasında BEAUTIFIL-Bulk Restorative ve EQUIA Forte™ HT Fil gruplarında pozitif korelasyon mevcuttur.

4.1.3. Biyolojik Belirteçlere Ait Bulgular

1. Çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlere ait değerlendirmeler, biyolojik belirteçlerin (MMP-9, TIMP-1, IL-1 β) kullanılan materyallere ve değerlendirme zamanlarına göre kıyaslanmasıyla elde edildi. Veriler total olarak elde edilen DOS miktarları üzerinden değerlendirildi. Tüm biyolojik belirteçler için alt tespit limit değeri 0.1 pg/mL olup, bu değer in altında sonuç tespit edilmemiştir.

2. Kullanılan materyallere ait biyolojik belirteçlerin (MMP-9, TIMP-1, IL1 β) değerlendirme zamanlarına göre birbirleriyle olan korelasyonları değerlendirildi.

4.1.3.1. Çalışma ve Kontrol Taraflarındaki Dişlere Ait Biyolojik Belirteçlerin Kıyaslanması

MMP-9 miktarları açısından çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda, materyal gruplarının birbirleriyle ve kendi içlerinde değerlendirme zamanlarına göre kıyaslanmasına ait ulaşılan sonuçlar Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16: MMP-9 Miktarları Açısından Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirmesine Ait Bulgular (Ort. \pm St.Sapma) (pg/30sn)

| | Çalışma | | | | Kontrol | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> |
| Glasiosite | 7,20 \pm 2,81 ^{AA} | 11,23 \pm 6,92 ^B | 14,39 \pm 3,61 ^B | 0,011 | 8,48 \pm 3,80 ^{AA} | 12,72 \pm 4,57 ^B | 12,16 \pm 5,61 ^B | 0,007 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 9,15 \pm 4,66 ^a | 13,75 \pm 3,18 | 14,01 \pm 2,90 | 0,127 | 12,98 \pm 2,43 ^b | 13,24 \pm 2,72 | 14,10 \pm 3,92 | 0,549 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | 16,21 \pm 5,30 ^b | 14,83 \pm 4,79 | 11,28 \pm 6,27 | 0,031 | 13,65 \pm 6,56 ^b | 11,15 \pm 7,14 | 10,96 \pm 5,92 | 0,766 |
| ACTIVA BioACTIVE Restorative® | 14,71 \pm 4,96 ^b | 15 \pm 3,44 | 13,29 \pm 4,29 | 0,247 | 14,41 \pm 3,94 ^b | 13,68 \pm 5,56 | 11,34 \pm 4,29 | 0,449 |
| <i>p</i> | 0,000 | 0,290 | 0,382 | 0,004 | 0,716 | 0,464 | | |

- St.sapma: Standart sapma Ort: Ortalama -sıtrıda: Friedman post hoc Wilcoxon-sütun: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

*Küçük harfler: Her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarının MMP-9 değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

*Büyük harfler: Her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki MMP-9 değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

Çalışma tarafındaki dişlere ait MMP-9 bulgularına bakıldığında başlangıç gününde materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenirken ($p=0,000$), 7. gün ($p=0,290$) ve 30. gün ($p=0,382$) değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,005$). Çalışma tarafındaki dişlere ait MMP-9 verileri açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre

kıyaslandığında yalnızca Glasiosite materyal grubuna ait MMP-9 bulgularında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,011$). Bu materyale ait başlangıç MMP-9 değerlerinin 7. ($p=0,031$) ve 30. ($p=0,001$) gün değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. 7. ve 30. değerlendirme günleri arasındaysa istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,143$).

Kontrol tarafındaki dişlere ait MMP-9 bulgularına bakıldığında, 7. gün ($p=0,716$) ve 30. gün ($p=0,464$) değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, başlangıç gününde materyal grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$). Çalışma tarafındaki dişlere ait MMP-9 değerleri açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre kıyaslandığında yalnızca Glasiosite grubuna ait MMP-9 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,007$). Bu materyal grubuna ait başlangıç MMP-9 verilerinin 7. gün ($p=0,047$) ve 30. gün ($p=0,020$) değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Diğer günler arasındaysa istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,098$).

TIMP-1 açısından çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda, materyal gruplarının birbirleriyle ve kendi içlerinde değerlendirme zamanlarına göre kıyaslanmasına ait ulaşılan sonuçlar Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17: TIMP-1 Miktarları Açısından Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirmesine Ait Bulgular (Ort. ± St.Sapma) (pg/30sn)

| | Çalışma | | | | Kontrol | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|--------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> |
| Glasiosite | 0,59±0,47 ^a | 0,83±2,12 ^a | 0,57±0,74 ^a | 0,070 | 0,83±0,55 ^a | 0,51±0,58 ^a | 0,96±1,38 ^a | 0,819 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 1,72±2,79 ^{ab} | 0,36±0,21 ^b | 0,65±0,49 ^a | 0,074 | 0,73±0,51 ^a | 0,71±0,73 ^a | 1,10±1,17 ^{ab} | 0,105 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | 1,55±1,90 ^b | 0,92±1,27 ^b | 0,61±0,41 ^a | 0,105 | 0,81±0,83 ^a | 1,19±1,35 ^{ab} | 1,37±1,15 ^{bc} | 0,091 |
| ACTIVA BioACTIVE Restorative® | 1,05±0,54 ^b | 1,30±0,64 ^c | 1,43±0,89 ^b | 0,627 | 1,32±0,73 ^b | 1,98±1,67 ^b | 2,04±2,13 ^c | 0,627 |
| <i>p</i> | 0,031 | 0,000 | 0,002 | | 0,013 | 0,001 | 0,013 | |

- St.sapma: Standart sapma Ort: Ortalama -sırtıda: Friedman post hoc Wilcoxon-sütun: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

*Küçük harfler: Her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarının Gİ değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

Çalışma tarafındaki dişlere ait TIMP-1 bulgularına bakıldığında tüm değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi

($p < 0,005$). 7. günde Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu en yüksek değeri gösterdi. Bunu EQUIA Forte™ HT Fil, Glasiosite ve BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grupları takip etti. 30. günde ise Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubun diğer 3 materyal grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek TIMP-1 değerleri gösterdi ($p < 0,005$). 30. günde diğer materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,005$). Çalışma tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki (başlangıç, 7., 30. günler) TIMP-1 değerleri birbirleriyle kıyaslandığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,005$).

Kontrol tarafındaki dişlere ait TIMP-1 bulgularına bakıldığında tüm değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0,005$). 7. günde Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu Glasiosite ($p = 0,001$) ve BEAUTIFIL-Bulk Restorative ($p = 0,001$) materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek TIMP-1 değerleri gösterirken, EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,054$). 7. günde Glasiosite ve BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,351$). 30 günde ise Glasiosite materyal grubu EQUIA Forte™ HT Fil ($p = 0,042$) ve Activa BioACTIVE Restorative® ($p = 0,013$) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük TIMP-1 değerleri verirken, BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0,130$). 30. günde Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek TIMP-1 değerleri gösterirken ($p = 0,016$), EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,217$). Aynı zaman diliminde EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu ile BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark elde edilmedi ($p = 0,158$). Kontrol tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki TIMP-1 verileri birbirleriyle kıyaslandığında değerlendirme zamanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,005$).

IL-1 β açısından çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi sonucunda, materyal gruplarının birbirleriyle ve kendi içlerinde değerlendirme zamanlarına göre kıyaslanmasına ait ulaşılan sonuçlar Tablo 18'de gösterildi.

Tablo 18: IL-1 β Miktarları Açısından Materyal Gruplarının Birbirleriyle ve Kendi İçlerinde Değerlendirmesine Ait Bulgular (Ort. \pm St.Sapma) (pg/30sn)

| | Çalışma | | | | Kontrol | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|
| | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> | Başlangıç | 7. gün | 30. gün | <i>p</i> |
| Glasiosite | 2,42 \pm 0,92 ^a | 2,24 \pm 1,21 ^a | 3,59 \pm 3,94 ^a | 0,291 | 2,85 \pm 1,86 ^{ac} | 2,59 \pm 2,14 ^a | 2,89 \pm 1,06 ^a | 0,627 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 3,19 \pm 1,21 ^a | 3,30 \pm 2,39 ^{ab} | 3,34 \pm 1,75 ^a | 0,061 | 2,40 \pm 0,77 ^{aA} | 3,70 \pm 1,89 ^{bb} | 3,42 \pm 2,55 ^{aAB} | 0,021 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | 5,77 \pm 4,05 ^b | 4,73 \pm 2,90 ^{bc} | 6,87 \pm 5,29 ^b | 0,875 | 3,59 \pm 1,46 ^c | 3,68 \pm 2,49 ^b | 5,03 \pm 2,70 ^b | 0,627 |
| ACTIVA BioACTIVE Restorative® | 7,68 \pm 3,72 ^b | 6,84 \pm 4,99 ^c | 10,54 \pm 4,65 ^c | 0,589 | 6,11 \pm 2,16 ^b | 8,02 \pm 4,01 ^c | 6,23 \pm 2,01 ^b | 0,627 |
| <i>p</i> | 0,000 | 0,00 | 0,000 | | 0,000 | 0,000 | 0,000 | |

- St.sapma: Standart sapma Ort: Ortalama -sıtrda: Friedman post hoc Wilcoxon- sütun: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

*Küçük harfler: Her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarının IL-1 β değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

*Büyük harfler: Her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki IL-1 β değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

Çalışma tarafındaki dişlere ait IL-1 β bulgularına bakıldığında tüm değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0,000$). 7. günde Glasiosite materyal grubu EQUIA Forte™ HT Fil ($p=0,002$) ve Activa BioACTIVE Restorative® ($p=0,000$) materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük IL-1 β değerleri verirken, BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu ile aralarında IL-1 β miktarları açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,106$). 7. günde en yüksek IL-1 β değerlerini veren materyal grubu Activa BioACTIVE Restorative® oldu ancak EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,167$). 7. günde EQUIA Forte™ HT Fil ile BEAUTIFIL-Bulk Restorative grubu arasında IL-1 β verileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,056$). 30. günde Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu diğer 3 materyal grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek IL-1 β değerleri verdi ($p<0,005$). Bunu EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu takip etti ve Glasiosite ($p=0,025$) ve BEAUTIFIL-Bulk Restorative ($p=0,024$) materyal gruplarından istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek IL-1 β değerleri gösterdi. Glasiosite ve BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p=0,290$). Çalışma tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki IL-1 β verileri birbirleriyle kıyaslandığında değerlendirme zamanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$).

Kontrol tarafındaki dişlere ait IL-1 β bulgularına bakıldığında tüm değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlendi ($p=0,000$). 7. günde Activa BioACTIVE Restorative[®] materyal grubu diğer 3 materyal grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek IL-1 β değerleri elde etti ($p<0,005$). Bu zaman diliminde en düşük IL-1 β değerlerini veren materyal grubu Glasiosite oldu ($p<0,005$). BEAUTIFIL-Bulk Restorative ve EQUIA Forte[™] HT Fil materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0,575$). 30. günde Glasiosite materyal grubu EQUIA Forte[™] HT Fil ($p=0,017$) ve Activa BioACTIVE Restorative[®] ($p=0,000$) materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük IL-1 β değerleri gösterirken, BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu ile aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0,917$). Kontrol tarafındaki dişlere ait IL-1 β verileri açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre kıyaslandığında yalnızca BEAUTIFIL-Bulk Restorative grubuna ait IL-1 β verilerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,021$). BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubuna ait 7. gün IL-1 β verilerinin başlangıç IL-1 β verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla artmış olduğu gözlemlendi ($p=0,005$), 30. gün değerleri ile arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,394$).

Değerlendirme zamanlarına göre her bir materyal grubunun çalışma ve kontrol dişlerine ait MMP-9, TIMP-1, IL-1 β değerlerine ait verilerin kıyaslanmasına ait sonuçlar Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19: Değerlendirme Zamanlarına Göre Her Bir Materyal Grubunun Çalışma ve Kontrol Grubundaki Dişlerin MMP-9, TIMP-1 ve IL-1β Değerlerine Ait Verilerin Kıyaslanması (ort-St.sapma) (pg/30sn)

| | | Glasiosite | | | BEAUTIFIL-Bulk Restorative | | | EQUIA Forte™ HT Fil | | | Activa BioACTIVE Restorative® | | |
|------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|--------------|-------------------------------|-------------------------|--------------|
| | | Çalışma | Kontrol | <i>p</i> | Çalışma | Kontrol | <i>p</i> | Çalışma | Kontrol | <i>p</i> | Çalışma | Kontrol | <i>p</i> |
| | | ORT±SS | ORT±SS | | ORT±SS | ORT±SS | | ORT±SS | ORT±SS | | ORT±SS | ORT±SS | |
| Başlangıç | MMP-9 (pg/30sn) | 7,20±2,81 ^{a,A} | 8,48±3,80 ^B | 0,520 | 9,15±4,66 ^a | 12,98±2,43 ^b | 0,029 | 16,21±5,30 ^b | 13,65±6,56 ^b | 0,141 | 14,71±4,96 ^b | 14,41±3,94 ^b | 0,561 |
| | TIMP-1 (pg/30sn) | 0,59±0,47 ^x | 0,83±0,55 ^x | 0,819 | 1,72±2,79 ^x | 0,73±0,51 ^x | 0,263 | 1,55±1,90 ^y | 0,81±0,83 ^x | 0,036 | 1,05±0,54 ^y | 1,32±0,73 ^y | 0,319 |
| | IL-1β (pg/30sn) | 2,42±0,92 ^z | 2,85±1,86 ^z | 0,934 | 3,19±1,21 ^z | 2,40±0,77 ^{z,Z} | 0,074 | 5,77±4,05 ^t | 3,59±1,46 ^d | 0,135 | 7,68±3,72 ^t | 6,11±2,16 ^t | 0,206 |
| 7. Gün | MMP-9 (pg/30sn) | 11,23±6,92 ^B | 12,72±4,57 | 0,520 | 13,75±3,18 | 13,24±2,72 | 0,756 | 14,83±4,79 | 11,15±7,14 | 0,078 | 15±3,44 | 13,68±5,56 | 0,740 |
| | TIMP-1 (pg/30sn) | 0,83±2,12 ^x | 0,51±0,58 ^x | 0,144 | 0,36±0,21 ^y | 0,71±0,73 ^x | 0,062 | 0,92±1,27 ^y | 1,19±1,35 ^{xy} | 0,330 | 1,30±0,64 ^y | 1,98±1,67 ^y | 0,520 |
| | IL-1β (pg/30sn) | 2,24±1,21 ^z | 2,59±2,14 ^z | 0,901 | 3,30±2,39 ^z | 3,70±1,89 ^{t,T} | 0,263 | 4,73±2,90 ^{td} | 3,68±2,49 ^t | 0,152 | 6,84±4,99 ^d | 8,02±4,01 ^d | 0,130 |
| 30.Gün | MMP-9 (pg/30sn) | 14,39±3,61 ^B | 12,16±5,61 ^B | 0,178 | 14,01±2,90 | 14,10±3,92 | 0,787 | 11,28±6,27 | 10,96±5,92 | 0,885 | 13,29±4,29 | 11,34±4,29 | 0,351 |
| | TIMP-1 (pg/30sn) | 0,57±0,74 ^x | 0,96±1,38 ^x | 0,709 | 0,65±0,49 ^x | 1,10±1,17 ^{xy} | 0,237 | 0,61±0,41 ^x | 1,37±1,15 ^{yy} | 0,008 | 1,43±0,89 ^y | 2,04±2,13 ^y | 0,771 |
| | IL-1β (pg/30sn) | 3,59±3,94 ^a | 2,89±1,06 ^a | 0,575 | 3,34±1,75 ^z | 3,42±2,55 ^{z,ZT} | 0,693 | 6,87±5,29 ^t | 5,03±2,70 ^t | 0,619 | 10,54±4,65 ^d | 6,23±2,01 ^t | 0,008 |

*St.sapma: Standart sapma Ort: Ortalama *sütun: Friedman post hoc Wilcoxon *sadır: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

(*)Değerlendirme zamanlarına göre her bir materyal grubunun çalışma ve kontrol dişleri arasında istatistiksel fark olduğu anlamına gelmektedir.

Değerlendirme Zamanlarına Göre Her Bir Materyal Grubunun Çalışma ve Kontrol Grubundaki Dişlerin MMP-9, TIMP-1 ve IL-1 β Değerlerine Ait Verilerin Kıyaslanması

Materyal gruplarının MMP-9 değerlerinin çalışma ve kontrol grubu dişlerine ait bulguların kıyaslanması sonucunda; başlangıç gününde BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu çalışma tarafı MMP-9 değerlerinin, kontrol tarafı MMP-9 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu tespit edildi ($p=0,029$). Diğer değerlendirme zamanlarında MMP-9 değerleri açısından çalışma ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,005$).

TIMP-1 bulgularının kıyaslanması sonucunda, başlangıç değerlendirme zamanında EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu çalışma tarafının gösterdiği değerlerin, kontrol tarafından istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu tespit edildi ($p=0,036$). 30. günde ise EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu çalışma tarafı TIMP-1 değerlerinin, kontrol tarafı değerlerinden istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,008$). Diğer değerlendirme zamanlarında TIMP-1 değerlerinin kıyaslanması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,005$).

IL-1 β bulgularının kıyaslanması sonucunda 30. günde Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu için çalışma tarafı IL-1 β değerlerinin, kontrol tarafı verilerinden istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,008$). Diğer değerlendirme zamanlarında IL-1 β değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,005$).

4.1.3.2 Kullanılan Materyallere Ait Biyolojik Belirteçlerin (MMP-9, TIMP-1, IL1 β) Değerlendirme Zamanlarına Göre Birbirleriyle Olan Korelasyonları

113

Her bir materyal grubunun çalışma ve kontrol dişlerine ait MMP-9, TIMP-1 ve IL1- β miktarlarının değerlendirme zamanlarında birbirleriyle olan korelasyonu Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20: Biyolojik Belirteç Parametrelerinin Birbirleriyle Korelasyonu (pg/30sn)(r)

| | | | TIMP-1 | | | MMP-9 | | |
|--------------------------------------|----------------|--------------|-----------|---------|---------|-----------|--------|--------|
| | | | Başlangıç | 7.gün | 30.gün | Başlangıç | 7.gün | 30.gün |
| Glasiosite | Çalışma | IL1-β | 0,74 | 0,126 | 0,241 | 0,163 | -,020 | -0,150 |
| | | MMP-9 | 0,377 | 0,204 | 0,345 | | | |
| | Kontrol | IL1-β | 0,610* | -0,229 | 0,411 | -0,249 | -0,249 | -0,48 |
| | | MMP-9 | 0,051 | -0,301 | -0,007 | | | |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | Çalışma | IL1-β | -0,075 | 0,466 | -0,220 | -0,338 | -0,132 | -0,111 |
| | | MMP-9 | -0,232 | 0,111 | -0,181 | | | |
| | Kontrol | IL1-β | 0,235 | 0,171 | 0,060 | -0,145 | -0,121 | -0,290 |
| | | MMP-9 | 0,450 | -0,436 | -0,184 | | | |
| EQUIA Forte™ HT Fil | Çalışma | IL1-β | 0,570* | 0,236 | 0,414 | 0,399 | -0,500 | -0,068 |
| | | MMP-9 | 0,041 | -0,545* | 0,454 | | | |
| | Kontrol | IL1-β | -0,416 | 0,185 | 0,011 | -0,023 | 0,259 | -0,098 |
| | | MMP-9 | -0,336 | 0,129 | -0,555* | | | |
| Activa BioACTIVE Restorative® | Çalışma | IL1-β | 0,055 | 0,329 | 0,425 | -0,025 | 0,525* | -0,239 |
| | | MMP-9 | 0,032 | -0,089 | -0,146 | | | |
| | Kontrol | IL1-β | -0,207 | -0,470 | 0,514 | 0,046 | -0,021 | 0,036 |
| | | MMP-9 | 0,227 | -0,329 | 0,204 | | | |

-Nonparametrik korelasyon post hoc SPEARMAN korelasyon analizi kullanılarak sonuçlar elde edildi ($p<0,05$)

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Glasiosite materyal grubu için başlangıç gününde kontrol tarafındaki dişlere ait IL1- β ve TIMP-1 arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p=0,016$). BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu için çalışma ve kontrol taraflarındaki dişlerine ait MMP-9, TIMP-1 ve IL1-B miktarları için değerlendirme zamanlarında korelasyon tespit edilmedi. EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubunun başlangıç gününde çalışma tarafındaki dişlerde TIMP-1 ve IL1- β verileri arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ($p=0,026$). 7. günde çalışma tarafındaki dişlere ait TIMP-1 ve MMP-9 miktarları arasında ise negatif korelasyon belirlendi ($p=0,036$). 30. günde kontrol tarafındaki dişlere ait bulgulara bakıldığında ise TIMP-1 ve MMP-9 değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,032$). Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu için 7. günde çalışma tarafındaki dişlere ait MMP-9 ve IL1- β miktarları arasında pozitif korelasyon belirlendi ($p=0,044$). Ayrıca 30. günde kontrol tarafındaki dişlerden elde edilen TIMP-1 ve IL1- β miktarları arasında pozitif korelasyon görüldü ($p=0,050$).

4.1.4. Klinik ve Biyolojik Belirteçlerin Birbirleriyle Korelasyonuna Ait Bulgular

Klinik ve biyolojik belirteçlerin birbirleriyle korelasyonuna ait bulgular Tablo 21'de gösterildi.

Tablo 21: Klinik ve Biyolojik Belirteçlerin Birbirleriyle Korelasyonuna Ait Bulgular (r)

| | | | Pİ | | | GI | | | GKİ | | | DOS | | |
|--------------------------------------|---------|--------|----------|--------|----------|---------|--------|----------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|
| | | | B | 7 | 30 | B | 7 | 30 | B | 7 | 30 | B | 7 | 30 |
| Glasiosite | Çalışma | MMP-9 | -0,646** | -0,137 | 0,203 | -0,023 | 0,00 | 0,451 | -0,098 | 0,125 | -0,124 | -0,122 | -0,009 | -0,279 |
| | | TIMP-1 | -0,459 | -0,209 | 0,521* | 0,256 | 0,046 | 0,345 | -0,246 | -0,227 | 0 | -0,341 | -0,435 | -0,071 |
| | | IL1-β | 0,023 | 0,004 | 0,277 | 0,433 | -0,068 | 0,014 | 0,295 | -0,213 | -0,309 | 0,137 | -0,385 | -0,204 |
| | Kontrol | MMP-9 | -0,281 | 0,275 | -0,239 | -0,135 | 0,062 | -0,642** | 0,154 | 0,463 | -0,496 | 0,507 | -0,050 | 0,018 |
| | | TIMP-1 | 0,415 | 0,180 | 0,387 | 0,734** | -0,016 | 0,121 | 0,309 | 0,263 | 0,063 | 0,302 | -0,181 | -0,185 |
| | | IL1-β | 0,338 | 0,346 | 0,240 | 0,575* | -0,031 | 0,019 | -0,19 | 0,490 | -0,264 | -0,015 | -0,262 | -0,466 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | Çalışma | MMP-9 | 0,189 | 0,144 | 0,304 | 0,281 | 0,317 | 0,060 | -0,248 | 0,278 | 0,047 | 0,054 | 0,320 | 0,148 |
| | | TIMP-1 | 0,063 | -0,218 | 0,005 | 0,176 | -0,048 | 0,103 | 0,530* | 0,254 | -0,257 | -0,060 | -0,562* | 0,244 |
| | | IL1-β | -0,339 | -0,076 | 0,132 | -0,387 | -0,185 | -0,344 | 0,062 | 0,223 | 0,248 | 0,206 | -0,545* | 0,067 |
| | Kontrol | MMP-9 | -0,420 | 0,022 | -0,222 | -0,090 | 0,067 | -0,250 | 0,105 | 0,239 | -0,507 | 0,019 | -0,244 | -0,296 |
| | | TIMP-1 | -0,488 | -0,077 | -0,176 | 0,190 | 0,120 | -0,1 | -0,231 | -0,055 | 0,016 | 0,357 | 0,156 | 0,095 |
| | | IL1-β | -0,231 | 0,326 | -0,127 | 0,121 | 0,075 | -0,048 | -0,123 | 0,117 | -0,009 | 0,079 | -0,292 | 0,437 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | Çalışma | MMP-9 | 0,042 | -0,013 | 0,125 | -0,097 | -0,002 | 0,330 | -0,183 | -0,200 | 0,180 | 0,145 | 0,031 | 0,141 |
| | | TIMP-1 | 0,221 | 0,238 | 0,258 | -0,038 | -0,192 | 0,279 | 0 | -0,028 | 0,271 | 0,080 | 0,002 | 0,194 |
| | | IL1-β | 0,601* | 0,210 | 0,421 | 0,190 | 0,028 | -0,013 | -0,167 | 0,606* | -0,248 | -0,244 | -0,291 | 0,303 |
| | Kontrol | MMP-9 | -0,098 | -0,173 | -0,353 | 0,014 | -0,099 | -0,128 | -0,309 | -0,122 | -0,309 | -0,028 | 0,161 | -0,275 |
| | | TIMP-1 | 0,258 | -0,185 | 0,330 | 0,198 | 0,413 | -0,1 | 0,209 | 0,097 | 0,212 | -0,351 | -0,319 | -0,301 |
| | | IL1-β | 0,165 | -0,177 | -0,217 | -0,129 | 0,477 | 0,093 | -0,157 | 0,367 | -0,077 | -0,155 | -0,317 | -0,160 |
| Activa BioACTIVE Restorative® | Çalışma | MMP-9 | 0,131 | -0,367 | -0,185 | 0,172 | 0,212 | 0,155 | 0,392 | -0,128 | -0,034 | 0,459 | 0,279 | 0,080 |
| | | TIMP-1 | -0,375 | 0,013 | -0,672** | 0,520* | 0,149 | -0,167 | 0,188 | -0,166 | 0,083 | -0,299 | -0,477 | 0,438 |
| | | IL1-β | 0,032 | -0,457 | 0,157 | 0,024 | 0,257 | -0,379 | -0,025 | -0,230 | -0,062 | 0,034 | -0,125 | -0,143 |
| | Kontrol | MMP-9 | -0,077 | -0,179 | 0,045 | -0,387 | -0,282 | -0,041 | -0,355 | -0,062 | 0,247 | 0,018 | -0,404 | -0,328 |
| | | TIMP-1 | -0,205 | 0,030 | -0,015 | 0,003 | -0,062 | -0,289 | -0,449 | -0,186 | -0,309 | 0,275 | 0,434 | 0,393 |
| | | IL1-β | 0,169 | 0,086 | -0,198 | -0,409 | 0,457 | -0,194 | -0,243 | -0,062 | -0,214 | 0,004 | 0,212 | 0,316 |

-Nonparametrik korelasyon post hoc SPEARMAN korelasyon analizi kullanılarak sonuçlar elde edildi ($p < 0,05$)

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

*Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

Klinik ve biyolojik belirteçlerin birbirleriyle korelasyonuna ait bulgular her bir materyal grubu için ele alındığında; Glasiosite materyal grubu için çalışma tarafındaki dişlere ait başlangıç gününde MMP-9 ile plak indeksi verileri arasında negatif korelasyon tespit edildi ($p=0,009$). 30 günde ise değerlendirme zamanında TIMP-1 ile plak indeksi verileri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü ($p=0,047$). Kontrol tarafı dişleri için başlangıç gününe bakıldığında gingival indeks değerlerinin TIMP-1 ($p=0,002$) ve IL1- β ($p=0,025$) miktarları ile arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. Kontrol tarafı dişleri için 30. günde ise MMP-9 ve gingival indeks değerleri arasında negatif korelasyon belirlendi ($p=0,010$). BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu için çalışma tarafı dişlerine ait başlangıç gününde TIMP-1 ve gingival kanama indeksi değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,042$). Çalışma tarafındaki dişlerin 7. günde DOS hacmi miktarları ile IL1- β ($p=0,020$) ve TIMP-1 ($p=0,029$) miktarları arasında negatif korelasyon görüldü. EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubu için çalışma tarafındaki dişlere ait başlangıç gününde elde edilen IL1- β miktarı ve gingival kanama indeksi değerleri arasında pozitif korelasyon belirlendi ($p=0,017$). Çalışma tarafındaki dişlerin 7. günde elde edilen IL1- β miktarları ile plak indeksi değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,018$). Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubunun çalışma tarafındaki dişlere ait başlangıç gününde elde edilen TIMP-1 miktarları ile gingival indeks değerleri arasında pozitif korelasyon görüldü ($p=0,047$). Çalışma tarafındaki dişlere ait 30. günde elde edilen TIMP-1 miktarları ile plak indeksi değerleri arasında negatif korelasyon tespit edildi ($p=0,006$).

4.2 *In Vitro* Verilere Ait Bulgular

Tezin bu basamağında gerçek zamanlı hücre analiz sistemi kullanılarak çalışmaya dahil edilen her bir materyal grubu 2 farklı zaman aralığında (24-48 saat) ve 2 farklı yöntemle (ekstrakt-direkt) kıyaslandı. Elde edilen bulgular 3 ayrı basamakta değerlendirildi:

1. Hücre canlılığının direkt yöntemle değerlendirilmesine ait bulgular
2. Hücre canlılığının ekstrakt yöntemiyle değerlendirilmesine ait bulgular
3. Direkt ve ekstrakt yöntemler ile 24. ve 48. saatlerdeki hücre canlılığının kıyaslanmasına ait bulgular

Direkt ve ekstrakt yöntem kullanılarak hücre canlılığı değerlendirilen materyal gruplarına ait verilerin değerlendirilmesi Tablo 22’de gösterildi.

Tablo 22: Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi ile Direkt ve Ekstrakt Yöntem Kullanılarak Hücre Canlılığı Değerlendirilen Materyal Gruplarına Ait Verilerin Değerlendirilmesi (Ort±S.Sapma)

| GRUPLAR | Direkt 24 saat | Direkt 48 saat | <i>p</i> | Ekstrakt 24 saat | Ekstrakt 48 saat | <i>p</i> |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|------------------------|-------------------------|--------------|
| Glasiosite | 0,23±0,003 ^{aA} | 0,30±0,004 ^{XX} | 0,08 | 0,28±0,03 ^B | 0,60±0,03 ^{aY} | 0,008 |
| BEAUTIFIL-Bulk Restorative | 0,02±0,0006 ^{bA} | 0,03±0,0005 ^{yX} | 0,08 | 0,27±0,02 ^B | 0,25±0,17 ^{βY} | 0,594 |
| EQUIA Forte™ HT Fil | 0,06±0,003 ^{cA} | 0,14±0,003 ^{zX} | 0,08 | 0,30±0,02 ^B | 0,45±0,04 ^{γY} | 0,008 |
| Activa BioACTIVE Restorative® | 0,05±0,002 ^{cA} | 0,11±0,002 ^{zX} | 0,08 | 0,30±0,02 ^B | 0,50±0,07 ^{γY} | 0,008 |
| Kontrol | 0,46±0,004 ^{dA} | 0,51±0,003 ^{tX} | 0,08 | 0,31±0,02 ^B | 0,69±0,10 ^{aY} | 0,008 |
| <i>p</i> değeri | 0,00 | 0,00 | | 0,066 | 0,000 | |

-satur: Friedman post hoc Wilcoxon-sütun: Kruskal Wallis post hoc Man Whitney U

*a, b, c, d: Direkt yöntem ile 24. saat değerlendirme zamanında materyal gruplarının hücre canlılığı değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

*x, y, z, t: Direkt yöntem ile yapılan çalışmada 48. saat değerlendirme zamanında materyal gruplarının hücre canlılığı değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

*α, β, γ: Ekstrakt yöntemi ile 24. saat değerlendirme zamanında materyal gruplarının hücre canlılığı değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

* A, B: Ekstrakt ve direkt yöntem ile materyal gruplarının 24. saatteki hücre canlılığına ait değerlerin kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

X, Y: Ekstrakt ve direkt yöntem ile materyal gruplarının 48. saatteki hücre canlılığına ait değerlerin kıyaslanmasına ait istatistiksel farklılıkları belirtmek için kullanılmıştır.

4.2.1. Hücre Canlılığının Direkt Yöntemle Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Gerçek zamanlı hücre analiz sistemi kullanılarak direkt yöntem ile hücre canlılığının değerlendirilmesine ait bulgular Tablo 22 ve Şekil 3'te gösterildi.

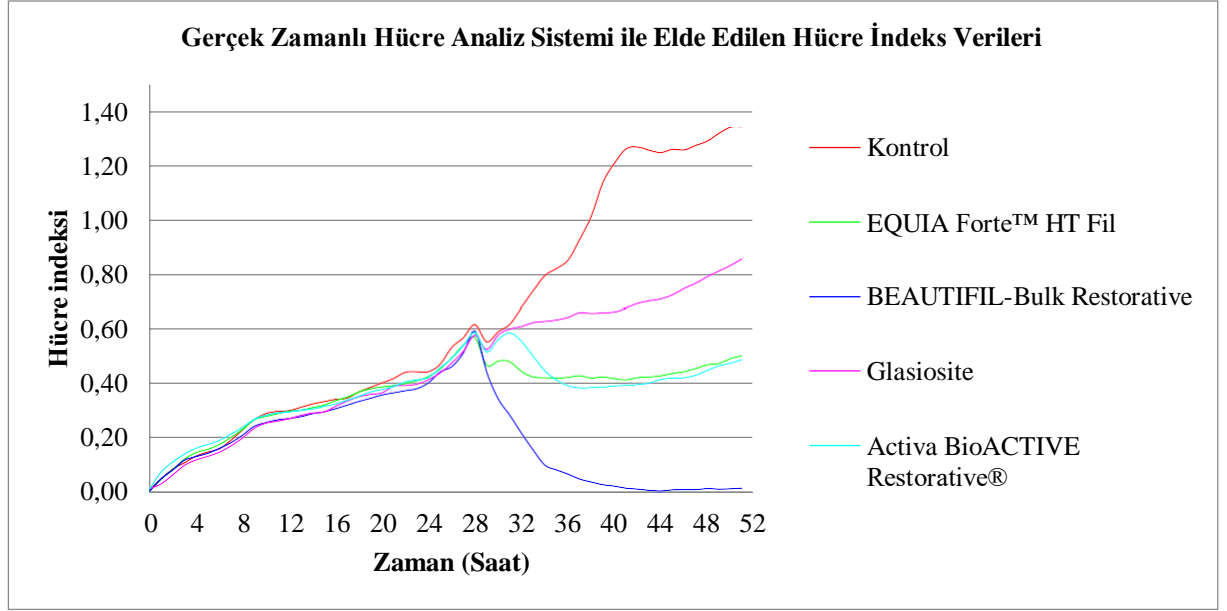


Şekil 3: Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi Kullanılarak Direkt Yöntem ile Hücre Canlılığının Değerlendirilmesi

Direkt yöntem kullanılarak hücre canlılığının değerlendirilmesinde her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarına ait veriler birbirleriyle kıyaslandığında hem 24. saat hem de 48. saat için; kontrol grupları en yüksek hücre canlılığı değerlerini verdi, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,005$). Diğer materyallerin hücre canlılık değerleri Glasiosite > EQUIA Forte™ HT Fil > Activa BioACTIVE Restorative® > BEAUTIFIL-Bulk Restorative şeklinde sıralandı. Direkt yöntem kullanılarak her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki (24 ve 48 saat) hücre canlılığı değerleri birbirleriyle kıyaslandığında 48. saat değerlerinin 24. saate kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi ($p < 0,005$).

4.2.2. Hücre Canlılığının Ekstrakt Yöntemiyle Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Gerçek zamanlı hücre analiz sistemi kullanılarak ekstrakt yöntemi ile hücre canlılığının değerlendirilmesine ait bulgular Tablo 22 ve Şekil 4'te gösterildi.



Şekil 4: Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi Kullanılarak Ekstrakt Yöntemi ile Hücre Canlılığının Değerlendirilmesi

Ekstrakt yönteminde 24. saate ait değerlendirmelerde materyallerin birbirleri arasında kıyaslanmasına bakıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,066$). 48. saatte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$). Her iki zaman dilimi için de en yüksek canlılık değerlerinin kontrol gruplarından elde edildiği görüldü. 48. saatte hücresel canlılık değerlerinin sıralanmasına bakıldığında Kontrol > Glasiosite > Activa BioACTIVE Restorative® > EQUIA Forte™ HT Fil > BEAUTIFIL-Bulk Restorative şeklinde sıralandığı görüldü. Ekstrakt yöntemi kullanılarak her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanındaki hücre canlılığı değerleri birbirleriyle kıyaslandığında, BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubunda 24. ve 48. saatler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmediği görüldü

($p=0,594$). Diğer materyal gruplarına ait 48. saat hücre canlılığı değerlerinin 24. saate kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterdiği belirlendi ($p<0,005$).

4.2.3. Ekstrakt ve Direkt Yöntemler ile 24. ve 48. Saatlerdeki Hücre Canlılığının Kıyaslanmasına Ait Bulgular

Ekstrakt ve direkt yöntemler ile 24. ve 48. saatlerdeki hücre canlılığının kıyaslanmasına ait değerlendirmeler Tablo 22’de gösterildi.

Değerlendirilen tüm materyal grupları için hem 24. saat hem de 48. saatte hücre canlılığı açısından direkt ve ekstrat yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,005$). Kontrol grupları dışındaki tüm gruplarda ekstrakt yönteminin direkt yönteme göre hücre proliferasyonuna daha fazla etkisi olduğu tespit edildi. Her iki zaman dilimi için de en düşük hücre canlılığı değerlerinin BEAUTIFIL-Bulk Restorative grubundan elde edildiği görüldü.

5. TARTIŞMA

Erken çocukluk çağı çürükleri, dünya çapında oldukça yaygın olarak görülen topluma mali açıdan yük olan, ebeveynlerin ve çocukların yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen bir hastalıktır [44]. Bu durumu engellemek için çocuğun yaşamının ilk yıllarından başlayarak koruyucu yaklaşımlar benimsenmelidir. Koruyucu yaklaşımları uygulayabilmenin ilk aşaması, bireyin çürük risk tayininin yapılarak koruyucu ve girişimsel tedavi planlanının oluşturulmasıdır [412, 413]. Çürük risk tayini sayesinde bireyin ihtiyaçlarına uygun bir yolun belirlenmesi, kişinin çürükten korunması ve mevcut çürüklerin doğru stratejilerle tedavisi sağlanabilmektedir. Çürük riskini belirleyebilmek için çürük oluşumunda rol oynayan faktörleri analiz eden modeller kullanılmaktadır. Tam karyogram, NUS-CRA, CAT ve CAMBRA çürük risk analiz modellerinin başarısını değerlendiren Gao ve ark. [78] okul öncesi dönemdeki çocukların çürük risk durumlarını değerlendirmiş ve 1 yıl sonunda karyogram ve NUS-CRA gibi algoritma tabanlı programların diğer sistemlere kıyasla daha doğru tahminde bulduklarını bildirmişlerdir. Çelik ve ark. [414] genç yetişkin hastalarda çürük riskini tam karyogram programı kullanarak değerlendirdikten sonra 2 yıl boyunca bu hastaları klinik olarak gözlemlemişlerdir. Bu 2 yılın sonunda, başlangıçta karyogram programına göre çok yüksek risk altında sınıflandırılan katılımcıların, çok düşük riskli olarak sınıflandırılan katılımcılara göre yaklaşık iki kat kadar fazla çürük lezyonu geliştirdikleri bildirilmiştir. Petersson ve Twetman [86] da benzer bir çalışma yapmış ve hastaları tam karyogram programıyla değerlendirip çürük risklerini belirledikten sonra 3 yıl klinik olarak takip etmişlerdir. 3 yıllık takip sonucunda, en yüksek risk profiline sahip kişilerde, en düşük risk grubundakilere kıyasla yaklaşık yedi kat daha fazla çürük lezyonu görüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum da Karyogram programının başarılı tespitleriyle çürük risk tahminini doğru yaptığını göstermektedir. Karyogram, Previser ve CAT in birlikte değerlendirildiği 3 yıllık klinik bir çalışmanın sonucunda ise çürük risk değerlendirme analizlerinin arasında yalnızca Karyogramın yeni çürük gelişimini başarılı bir şekilde tahmin edebildiği

sonucuna varılmıştır [79]. Tam Karyogram programı 9 farklı faktörün aynı anda değerlendirildiği bir algoritma üzerinden çalışmaktadır. Buna alternatif olarak 7 farklı faktörün değerlendirmeye alındığı bir Karyogram modeli de araştırmalarda kullanılabilir. 7 faktörü değerlendirmeye alarak analiz yapan çalışmalarda hem kesitsel hem de longitudinal çürük verileri ile başarılı bir tahminin oluşturulabildiği gösterilmiştir [87, 415-417]. Bu tez çalışmasında da streptokokus mutans ve laktobasil miktarlarının hariç tutulduğu, 7 faktörün değerlendirmeye alındığı Karyogram programından yararlanılarak hastalar risk gruplarına göre kategorize edildi ve çalışma gruplarına dağıtıldı.

Çocuklarda sistemik hastalıklar yetişkinler kadar sık gözlenirse de yapılan araştırmalarda diyabet ve kalp rahatsızlığı gibi sistemik problemlerin çocuklarda hem periodontal dokuları hem de inflamatuvar biyolojik belirteçlerin seviyesini ve şiddetini etkilediği bildirilmiştir [418-420]. Bu tez çalışmasında sistemik rahatsızlıkların inflamatuvar süreçlere etkisini ortadan kaldırmak amacıyla sistemik olarak sağlıklı bireyler dahil araştırmaya edildi. Benzer şekilde dişeti sağlığının çeşitli ilaçların kullanımından etkilendiği ve DOS hacminin değişimine neden olabildiği bildirildiğinden [421-423] biyolojik belirteçlerin konsantrasyonunun etkilenmesi olasılığı dikkate alınarak son 3 ay içerisinde herhangi bir ilaç kullanmamış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Süt dişlenmede yer alan kanin dişler, yaklaşık 17-23 aylıkken ağız içerisine sürmektedir ve 9-12 yaş arasında eksfoliyeye olmaya başlamaktadır [424]. Bu çalışmada değerlendirmeler kanin dişler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Kanin dişlerin tercih edilmesinin nedenleri; bu dişlerin anterior bölgede oluşu nedeniyle restorasyonun izolasyonunun ve manüplasyonunun kolaylıkla sağlanabiliyor olması ve DOS örneklerinin toplanması sırasında bu dişlere erişimin kolaylığı nedeniyle doğru, tam ve standart örnek elde etmek olarak sıralanabilir. Ayrıca hasta seçiminde dar bir yaş aralığındaki bireylerin araştırmaya dahil edilmesi planlandı. Çocuk hastaların da dahil edildiği, ortodontik tedavilerde görülen kök rezorpsiyonunu değerlendiren bir araştırmada DOS sıvısında interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) ve dentin sialofosfoprotein

(DSPP) seviyelerinin etkilendiğinin bildirilmesi nedeniyle [425] araştırma verilerimizin rezorbsiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkan ekfoliasyon sürecinden ve buna ait biyokimyasal değişikliklerden etkilenmemesi için 4-9 yaş grubundaki (ortalama 6,45) çocuklar araştırmaya dahil edildi. Patolojik rezorbsiyonları, ektojik erüpsiyonları ve idiopatik rezorbsiyonları olan dişleri araştırma dışı tutabilmek için tüm dişlerin radyolojik incelemeleri gerçekleştirildi. Buna göre Resi (kök rezorpsiyonu başlamamış), Res1/4 (kök rezorpsiyonu henüz başlamış) veya Res1/3 (1/3 kök rezorpsiyonu) skorlarını alan kanin dişler seçilerek araştırmaya dahil edildi [108].

Özellikle çocuk hastalarda oral hijyenin yeterince sağlanamaması, ağızda yemek tutulması, hatalı diyet tercihleri, kroşeleri olan veya bant yardımıyla hazırlanan ortodontik apareylerin veya yer tutucuların kullanımı çürüklerin şeklinin kole bölgesinde görülen düz yüzey çürüğü halinde gözlemlenmemize yol açabilmektedir [426]. Burke ve ark. [426] meyve suyu gibi asitli içecek tüketiminin artması, stres kaynaklı gastrik reflü gözlenmesi gibi değişen şartlar nedeniyle klinik olarak sınıf V kaviteilerin, sınıf I kaviteilerden daha sık gözlemlendiğine vurgu yapmışlardır. Sınıf V kavitenin genişliğinin, derinliğinin ve konumunun restorasyonların başarısını etkileyen kilit faktörler olduğu bildirilmektedir [427-429]. Bu tez çalışmasında standart derinlik, lokalizasyon ve erişilebilirlik sağlayabilmek amacıyla ICDAS II skalasına göre [102] hem nemli hem kuruyken gözlemlenen renk değişimi ya da opaklığın olduğu (ICDAS II skor 3), minede yıkım olmaksızın dentinde gözlenen koyu renkte gölgelenme (ICDAS II skor 4), demineralizasyonun ve dentinin çıplak gözle görülebildiği dentinin de dahil olduğu gözle görülebilen kavite oluşumu (ICDAS II skor 5) gözlenen kanin dişlerin kole bölgesinde yer alan, serbest diş eti kenarında ve/veya diş eti sınırına 1mm mesafede yerleşmiş çürük kaviteleri dahil edildi [102].

Çürük kavitelerinin derinliği ve hacmi arttıkça restorasyonun büzülme stresi ve mikrosızıntının görülme olasılığı da artmaktadır [427]. Hazırlanan kavite ara yüze uzandığında kullanılacak restoratif materyale ait büzülme stresi daha fazla görülebilmektedir [428-430]. Büzülme stresinin etkilerini en aza indirmek, marjinal

boşluk oluşumunu azaltmak ve buna bağlı olarak mikrosızıntıyı minimal hale getirebilmek için inkramantel (tabakalı) doldurma tekniklerinin tercih edilmesi önerilmektedir [431-433]. Ancak güncel dönemde yayınlanan araştırmalarda bulk-fill kullanım için üretilmiş materyaller ile gerçekleştirilen tek tabaka halinde uygulanmış restorasyonların da polimerizasyon büzülmesinin istenmeyen etkilerini azaltabildiği gösterilmiştir [433-437]. Özellikle çocuk hastalarda koltuk süresini kısaltmak, işlem basamaklarını azaltmak ve tabakalı uygulamalar sırasında ortaya çıkabilen teknik hassasiyete bağlı başarısızlıkları elimine edebilmek için bulk-fill materyallerin kullanımları iyi bir alternatif olarak değerlendirilmektedir [438]. Bir sistematik derleme ve meta-analizde, 12-72 aylık takip süresi içinde, posterior dişlerin direkt restorasyonlarında bulk-fill ve konvansiyonel rezin kompozitlerin klinik performanslarının benzer olduğunu sonucuna varılmıştır [131]. Süt dişlerinin restore edildikten sonra 6 ay ve 1 yıllık sürelerle takip edildiği bir çalışmada da her iki materyalin kullanımını neticesinde kabul edilebilir klinik sonuçların elde edildiği bildirilmiştir [439]. Bu tez çalışmasında karşılaştırılması planlanan materyallerin hepsi bulk-fill olarak kullanıma uygun olan restoratif alternatiflerden seçildi. Literatür dikkate alındığında çalışmamıza dahil edilen bulk-fill materyallerin klinik ve radyografik başarısını kıyaslayan herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu tezin ikincil amaçlarından biri, bulk-fill materyallerin süt dişlerindeki klinik ve radyografik başarısının değerlendirilmesidir.

Tedavi planının temel unsurlarından biri mevcut çürüklerin restore edilmesinin ardından ikincil çürüklerin önlenmesine yönelik stratejilerin planlanmasıdır [440]. Bu bakış açısıyla sadece sağlıklı bir restorasyon elde etmeyi değil, dental dokularda tamir mekanizmalarını çalıştıran ve hatta çürümeye karşı koruyucu özellikler sağlayabilen materyallerin kullanımı çocuk diş hekimliğinde geçmişten bugüne dikkat çeken ve aranan bir özellik olmuştur. Çocuk diş hekimliğinde bu bahsi geçen unsurların yanı sıra kullanılan materyalin çevre dokular ile uyumlu olması, alerjen yapıda olmaması ayrıca flor gibi biyoaktif iyonlar salarak remineralizasyonu sağlaması ve yeni çürük oluşumunun önüne geçilmesi istenmektedir. Biyoaktif materyaller, 'dokular ve materyaller arasındaki ara yüzde bir bağ oluşumuyla sonuçlanan belirli bir biyolojik tepkiyi ortaya çıkaran

malzemeler' olarak tanımlanmaktadır [441]. Biyoaktif materyaller remineralizasyon sağlamak için mineral yoğunluğunu arttırmalı ve mineral çökmesini sağlamalı, hidroksiapatit kristalizasyonunu indüklemeli ve yeni mineral ağ formasyonunu sağlamak için uygun pH ortamına olanak sağlamalıdır [442]. Özellikle diş dokuları üzerinde bu etkileri gösteren materyaller gün geçtikçe popüler olmaya ve işe yararlılıkları kanıtlanmaya başlamıştır [24, 443-445]. Bu materyal gruplarından en eskisi ve üzerinde fazlaca çalışılanı cam iyonomer içerikli olanlardır. Sınıf V kavitelere uygulanan CİS içerikli materyallerin uzun dönemdeki dayanıklılığının özellikle diş sıkma gibi yanlış alışkanlıkları olan, para fonksiyonel kuvvetlere maruz kalan hastalarda düşük olduğu bazı çalışmalarla tespit edilmiştir. Bu durumun materyalin uzun ömürlülüğünü etkilediği bildirilmektedir [179, 446, 447]. Rezin içerikli restoratif materyallerin Sınıf V kavitelerdeki kullanımları ile klinik açıdan daha üstün sonuçların elde edildiği belirtilmektedir [446-448]. Bu sonuçlar göz önüne alınarak, CİS'in dezavantaj olarak görülen özelliklerini güçlendirmeyi amaçlayan, yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar, farklı içerik katkıları ile geliştirilen cam iyonomer simanlar [165], rezin ilave edilmiş cam iyonomer siman temelli hibrit malzemeler olarak tanımlanabilecek RMCİS, giomer ve kompomer materyaller geliştirilerek yıllardır kliniklerde başarıyla kullanılmaktadır [449-452]. Kondanse edilebilen cam iyonomer siman olarak da bilinen yüksek viskoziteli cam iyonomerler, geleneksel cam iyonomerlerin neme ve kurumaya karşı hassasiyet, estetik yetersizlik, uygulama güçlüğü, düşük aşınma direnci gibi negatif özelliklerini materyalin içeriğinin geliştirilmesiyle büyük ölçüde yenmişleridir [453, 454]. Sayan ve ark [455] yaptıkları bir çalışmada cam iyonomer (GP IX Extra), yüksek viskoziteli cam iyonomer (EQUIA® Forte Fil), giomer (Beautiful Bulk), kompomer (Dyract® XP) ve kompozit rezin (Tetric N-Ceram®) içerikli restoratif materyalleri flor salımı açısından karşılaştırmış ve en yüksek flor salımının yüksek viskoziteli cam iyonomer materyalden olduğunu bildirmişlerdir. Bu materyallerin süt ve daimi dişlerde estetik, dayanıklılık, yüzey pürüzlülüğü, mikrosertlik ve diş dokusuna bağlanma gibi çeşitli özellikleri değerlendirilmiş [453, 454, 456, 457] olsa da periodontal dokular üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir çalışma bulunmamıştır. Çocuk diş hekimliğinde

sıklıkla tercih edilen bir diğer materyal grubu olan kompomerler de benzer şekilde cam iyonomerlerin zayıf yönlerini geliştirmek amacıyla ortaya çıkan, rezin bazlı kompozitlerin ve cam iyonomer simanların özelliklerinin bir arada kullanıldığı bir restoratif alternatiftir. Kompomerin içeriğindeki rezin kompozitlerde bulunan dehidrate poliasit ile cam iyonomerden ayrılmış iyonlar su ile etkileşime girerek minimal oranda bir asit-baz reaksiyonu ortaya çıkarmaktadır. Bu asit baz reaksiyonunun gerçekleşmesi için gerekli olan su, restorasyon uygulamasını takiben tükürükten gelmektedir. Asit baz reaksiyonuyla birlikte flor salımı da gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda kompomerlerin flor salarak komşu diş demineralizasyonunun inhibisyonunu sağladığı gözlenmiştir [458, 459]. Ancak bu flor salımının cam iyonomer simanlardan daha az olduğu da bilinmektedir [459]. Kompomerlerin çekme ve bükme dayanımı, aşınma direnci gibi mekanik özellikleri cam iyonomer simanların mekanik özelliklerinden üstündür ancak rezin kompozitlere göre yine de daha dayanıksız oldukları yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir [17, 195-197]. Kompomer materyallerin periodontal dokular üzerinde etkisi daha önce çeşitli çalışmalarda farklı içeriklerdeki materyallerle kıyaslanmıştır. Çelik ve ark. [460] amalgam (Cavex avalloy), kompozit (Filtek Z250), cam iyonomer (Fuji IX) ve kompomer (Dyract XP) materyallerin periodontal dokular üzerindeki etkisini belirli zaman aralıklarında (0, 7, 21 gün) Pİ ve Gİ açısından değerlendirmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farktan bahsedilmese dahi kompomer materyalin kompozit materyallere göre daha iyi seviyelerde Gİ ve Pİ değerleri gösterildiği bildirilmiştir.

Rezin modifiye cam iyonomer simanlar, %20 rezin ve %80 CİS 'den oluşan, CİS'in fiziksel özelliklerini güçlendirmek amacıyla geliştirilmiş diğer bir materyal grubudur [10, 461]. Rezin modifiye cam iyonomer simanlar kategorisinde yer alan biyoaktif restoratif materyal olarak tanımlanan Activa BioACTIVE Restorative®, CİS'in fiziksel özelliklerini güçlendirirken diş yapısının kimyasal bütünlüğünü korumak için ağızdaki pH değişikliklerine tepki veren nispeten yeni bir materyaldir. Activa BioACTIVE Restorative®'in bükülme dayanımının RMCİS ve yüksek viskoziteli cam iyonomer siman'dan üstün, kompomer ve giomerler ile benzer olduğu belirlenmiştir [27, 28, 445]. Eğilme ve kırılma dayanımının ise rezin kompozitlerle benzer olduğu

bildirilmiştir [462]. Biyoaktif RMCİS (ACTIVA Bioactive restorative) materyalinin, giomer esaslı (Beautiful flow Plus F00) restoratif materyal ile süt molar dişler üzerinde 12 aylık süre içinde değerlendirilmesi sonucunda, marjinal bütünlüğün ve rengin korunmasında Biyoaktif RMCİS grubunun, giomer materyal grubundan daha iyi sonuç gösterdiği bildirilmiştir [463]. Activa BioActive Restorative'in flor salımının, RMCİS'lerden ve yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlardan daha düşük [464, 465] ve kompomerler ve giomere yakın değerlerde tespit edildiği bildirilmektedir [445]. Yapılan çalışmalar sınıf V kaviteye uygulanan Activa BioACTIVE Restorative® materyalin sekonder çürük oluşumu, marjinal adaptasyonu, renklenme ve retansiyon gibi çeşitli klinik özellikleri hakkında bilgi verse dahi [466] diş eti dokuları ve biyolojik belirteçler e etkisi ile ilgili olarak literatürde yer alan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Giomer ise, rezin baz ile önceden reaksiyona girmiş cam iyonomer partiküllerinin yeni bir teknoloji ile bir araya getirilmesiyle ortaya çıkmış bir materyal grubudur. Önceden reaksiyona giren cam iyonomerler 1. nesil olan tam reaksiyonlu PRG (F-PRG) ve 2. nesil olan yüzey reaksiyonlu PRG olmak üzere iki farklı doldurucu tipi içerir. 2. nesil S-PRG yapısının giomerlerin su emilimi ve büzülme stresi özelliğinin düşük olmasını sağladığı bildirilmektedir [451, 452, 467, 468]. Yapılan bir *ex vivo* çalışmada çürüksüz servikal lezyonlu hastalarda giomer ile ormoser esaslı restoratif materyaller mikrosızıntı açısından karşılaştırılmış ve giomerin daha az mikrosızıntı gösterdiği sonucuna varılmıştır [469]. Kang ve ark. [470] yaptıkları 18 aylık bir çalışmada sınıf V kavitelere yüzey parlaklığı, yüzey boyama, marjinal boyama, renk uyumu, anatomik form, malzemenin kırılması ve retansiyon, marjinal adaptasyon, çürük tekrarı ve diş bütünlüğü gibi çeşitli özellikler nano hibrit kompozit rezin (Filtek™ Supreme) ve giomer (BEAUTIFIL II LS) materyalleri arasında kıyaslanmış ve bu 2 materyal arasında anlamlı fark bulunmasa da giomer esaslı materyalin daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Mousavinasab ve Meyers' in [471] yaptığı bir çalışmada giomerin restoratif materyalin flor salma kabiliyetinin kompomere göre daha düşük olduğunu bildirilmiştir ancak Bayrak ve ark. [472] yaptıkları farklı bir çalışmada kompomer ve giomer içerikli materyallerin benzer flor salma kabiliyeti gösterdiğini bildirilmiştir. İşler ve ark.'nın [473] dişeti çekilmesi olan servikal lezyonlu

yetişkin hastalarda bağ dokusu grefti ve bir nano dolgulu kompozit rezin (Filtek™ Supreme Plus), bağ dokusu grefti ve RMCİS (Fuji Ionomer Type II LC) ve bağ dokusu grefti ve giomer (Beautifil) materyallerini kullanarak belirli zaman aralıklarında (başlangıç, 6 ve 12. ay) klinik olarak Pİ, GKİ ve cep derinliklerinin değerlendirmesi ve bakteri sayısını gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile değerlendirilmişlerdir. Sonuç olarak klinik değerlendirme sonuçlarının ve bakteri sayılarının materyal grupları arasında anlamlı farklılıklar göstermediğini tespit etmişlerdir. Bu çalışma dışında literatürde giomer materyalinin periodontal dokular üzerine olan etkisinin değerlendirildiği başka çalışmaya rastlanmadı.

Biyoaktif materyal salımı yapan malzemelerin kullanımıyla plak tutulumunun azalabildiği bilinmektedir. Sınıf V ve Sınıf II kaviterlerde dişeti sınırları subgingival konumda olabilmektedir. Bu durumda dişlerin temizlenmesi zorlaşabilmekte, cep oluşumu gözlenebilmektedir [474, 475]. Örneğin, amalgam, cam iyonomer siman ve kompozit materyallerin subgingival olarak uygulandığı bir çalışmada, restorasyonların bir yıllık gözlem süresi sonunda kompozit grubunda toplam bakteri sayısının önemli düzeyde arttığı ve dolayısıyla kompozit restorasyonların subgingival plağın niceliği ve kalitesi üzerinde bazı olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir [475]. Bu durumun da bölgede yumuşak doku iltihabına, diş eti iltihabına ve periodontitis gelişimine yol açtığı bildirilmiştir [474, 475]. Gingival veya subgingival sınırları olan Sınıf V restorasyonlarda, bölgedeki inflamasyonu, gingiviti ve periodontiti azaltmak için bakteriyel tutunmayı ve büyümeyi engellemeye yardımcı olabilen materyaller tercih edilmelidir [476]. Bu tez çalışmasında diş eti sınırında ya da dişetine 1 mm uzaklıkta yerleşmiş olan kaviterler araştırmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki materyaller ile ilgili olarak literatüre bakıldığında flor salım özelliklerinin, plak birikimini engellenme kapasitelerinin, sekonder çürük oluşumunu engelleme kapasitelerinin, marjinal renklenme ve adaptasyon düzeylerinin, fiziksel olarak yüzey özelliklerinin ve retansiyon kabiliyetlerinin değerlendirildiği görülmektedir [453, 454, 464-466, 473]. Ancak bu çalışmada kıyaslı biyoaktif özellikteki restoratif materyallerin periodontal dokular üzerinde oluşturdukları cevabı değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Restoratif tedavilerin son basamağı olan polisaj işlemleri, restorasyonun yüzey pürüzlülüğünü ve restorasyonun yüzeyinde plak tutulumunu azaltarak dişte çürük oluşumunu ve diş eti dokularının inflamasyonunu önlemek açısından önem arz etmektedir [477]. Restorasyon yüzeylerinin polisajlanmasının hücre canlılığı üzerine etkisini araştıran bir *in-vitro* çalışmada kompomer (Dyract XP) ve kompozit (Filtek™ Bulk Fill) materyaller değerlendirilmiştir. Her bir materyal grubu iki alt gruba ayrılmış ve bir gruba cila ve parlatma işlemi uygulanırken diğer gruba cila ve parlatma işlemleri uygulanmamıştır. Ardından bu işlemlerin insan gingival fibroblast hücreleri üzerinde oluşturdukları sitotoksikite değerlendirilmiştir. Sonuç olarak kompomer materyalde cila ve parlatma sonrası hücre canlılığının yüzey işlemi uygulanmamış gruba göre %70 arttığı bildirilerek, bitim ve cilalama prosedürlerinin kompomer materyalin biyouyumluluğunu arttırmada önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Kompozit grubunda ise gruplar arasında fark tespit edilmediği rapor edilmiştir [478]. SofLex Disk ve SofLex Spiral, Dimanto ve IdentoFlex kompozit cila sistemlerinin üç farklı türde materyalin yüzey pürüzlülüğü üzerine etkisini incelenmiş ve akışkan kompozit dışında diğer kompozit gruplarında yüzey pürüzlülüğünde istatistiksel olarak herhangi farklılık oluşturmadığı bildirilmiştir [479]. Literatür incelendiğinde sıklıkla cila işlemleri için alüminyum oksit içerikli disklerin tercih edildiği görülmektedir [480]. Koltuk süresinin kısalması, minimum yüzey pürüzlülüğü elde edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle tek adımlı cilalama sistemleri de önerilen sistemler arasında sayılmaktadır [481, 482]. Elmas partikül içeren Dimanto (VOCO GmbH, Cuxhaven, Almanya) polisaj seti tek adımlı cila sistemleri içerisinde başarılı bulunanlardan biri olarak önerilmektedir [481-483]. Bu tez çalışmasında tüm materyallerin polisaj işlemleri elmas partikül içeren Dimanto marka polisaj diskleri ve lastikleri ile gerçekleştirilmiştir.

Çürük ya da restoratif materyallerin etkisi ile diş ve dişin çevre dokularında klinik, mikroskopik ve submikroskopik değişiklikler gözlenebilmektedir. Dokularda biyolojik belirteçlerin salımı ve çeşitlenmesi de bu sürece dahildir. Biyolojik belirteçlerin değerlendirilmesi ağız içinden DOS, tükürük ve serum örnekleri alınarak yapılmaktadır. Ancak serum ve tükürük örneklerine nazaran DOS'un periodontal dokulara en yakın

alandan elde ediliyor olması içerdığı biyolojik belirteçlerin periodontal hastalıklarla ilgili daha fazla bilgi vermesini sağlamaktadır [484]. DOS, çeşitli hücre bileşenleri içeren, kan plazmasından oluşan, eksuda özellikli, diş eti oluşunun durumunun belirlenmesini sağlayan ve aynı zamanda konak savunmasında da yer alan biyolojik bir sıvıdır [301]. Elde etmek için birçok yöntem mevcuttur. Kapiller tüp yöntemi, absorpsiyon yöntemi, diş eti oluşu yıkama yöntemi bunların başında yer almaktadır [485-487]. Yapılan araştırmalarda diş oluşu yıkama yönteminin teknik açıdan zor olması, alt çene için uygun aparey üretmenin zorlukları ve konu ile ilgili sınırlı çalışmanın bulunması bir dezavantaj olarak görülmüştür. En büyük dezavantaj olarak ise uygulama basamakları sırasında aspirasyon işlemi yapılması ve bu işlemin tekrarlanması sırasında elde edilen sıvının geri kazanılamaması gösterilmektedir. Bu durumun DOS hacminin doğru bir şekilde ölçülememesine neden olduğu düşünülmektedir [289, 297, 485]. Bir diğer yöntem olan mikro kapiller yöntemde ise mikrokapiller pipetlerin diş eti cebinde 10 dakika durması ile DOS örneklerinin toplanabildiği bildirilmektedir [294, 488]. Ancak Nazaar ve ark. [289] hazırladıkları bir derlemede hastalıklı bölgeden DOS örneği toplamak için 10 dakikanın yeterli olduğu düşünülse de sağlıklı bölge için bu sürenin neredeyse 3-5 katına çıktığını bildirmektedirler ve başka makaleler ile bu hususu desteklemektedir [287, 289, 489-491]. Yöntem ile ilgili olarak DOS toplama süresinin uzunluğunun dışında, kan ve tükürükle kontaminasyon riski, hekim için kolay olmaması ve hasta için uzun koltuk süresi diğer dezavantajları olarak gösterilmektedir [492].

Absorpsiyon yöntemi, dişeti oluşu sıvısının toplanması, kalitatif ve kantitatif analiz için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem literatürde DOS için geleneksel ve en sık kullanılan yöntem olarak nitelendirilmektedir [298, 493, 494]. Absorpsiyon yöntemi ile kâğıt şerit kullanılmasının avantajları arasında hızlı ve kolay kullanımı, tek tek bölgelere uygulanabilmesi ve doğru kullanıldığında minimum travmaya neden olması sayılmaktadır [495]. Diğer yöntemler ile kıyaslandığında çocuk hastalar için daha avantajlı olduğu göz önünde bulundurularak ve pek çok klinik çalışmada sıklıkla tercih edilen yöntem olduğu için bu tez çalışmasında absorpsiyon yöntemi seçilmiştir. Periapare, Durapore, Millipore, Whatman kromatografik ve emici kâğıt noktaları (paper point) gibi

çeşitli emici kağıt türleri mevcuttur [496-498]. Yapılan bir çalışmada Periopaper ve 80 gram ağırlığında aynı boyutlarda alternatif emici kâğıt kullanarak absorpsiyon değerlendirilmiş ve aralarında anlamlı fark bulunmasa da periopaper'ın emiciliğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [499]. Nakashima ve ark.'nın [500], Periopaper, Whatmann 3MM kromatografi kâğıdı, paper point ve Durapore filtre membranlarından PMN'lerin ve enzimlerin geri kazanımını karşılaştırdığı bir çalışmada paper point dışındaki tüm materyallerin, örnek alınan enzimlerin %90'ından fazlasını salinin içine saldırdığını ve enzimlerinin geri kazanılması için tatmin edici olduklarını bildirilmişlerdir. Bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında örneklerin toplanabilmesi için pek çok çalışmada tercih edilen ve başarısı kanıtlanmış proFlow marka Periopaper kullanıldı.

Kâğıt şeritler, dişin çevresinde subgingival ya da supragingival olacak şekilde yerleştirildikten sonra belirli sürelerle beklenerek örnekler toplanmaktadır. Yapılan araştırmalarda 3 sn ve 3 dk arası ideal süre olarak görülmüş ve bu sürenin 5 dk'yı geçmemesi gerektiği bildirilmiştir [501-503]. Süre kısıtlamasının nedeni olarak da kâğıt şeritlerin uzun süre cep içinde kalmasının iltihabi eksudanın artışına neden olabileceği gösterilmiştir [504]. Bu tez çalışmasında Smith ve Gegan'ın [503] önerileri dikkate alınarak kâğıt şeritlerin diş etinin 1 mm kadar içine yerleştirilmesinin ardından 30 sn süreyle beklenilmesi suretiyle örnekler toplandı.

DOS hacmini belirlemek için çeşitli metodolojiler mevcuttur bunlar arasında en sık kullanılan sistem periotron cihazıyla tespitin yapılmasıdır. Bunu hassas tartıyla tartma ve kâğıt şeritlerin mikroskop altında ıslak alanlarının incelenmesi gibi alternatifler takip eder. Yapılan araştırmalar sonucunda DOS hacminin işlem öncesi ve sonrası tartılmasının başarılı sonuçlar verdiği ancak hassas bir ölçüm yöntemine ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir [298, 505, 506]. Tartma yönteminde, protein boyama ve ıslak alan tekniklerinde hacmin belirlenmesindeki gecikmelerden kaynaklanan buharlaşma nedeniyle hacim kayıpları gerçekleşebilmekte ve sonuçlar etkilenmektedir. DOS veya bilinen bir serum hacmine sahip bir kâğıt şerit, kapalı kap içine dahil edilmeden bir tartıya yerleştirilirse, tartıda kaydedilen ağırlıktaki azalma izlenerek buharlaşma gözlemlenebilir.

Bu tez çalışmasında DOS hacmini belirleme yöntemi olarak hassas tartı tercih edildi. DOS hacmini değerlendirme zamanları olarak ise restorasyon öncesi (başlangıç), 7. gün ve 30. gün olarak kararlaştırıldı. Bu günlerin seçilme nedeni olarak epitel ve bağ dokusunun iyileşme zamanları dikkate alınmıştır. Bağlantı epiteli 5 gün, sulkuler epitel 7-10 gün, diş eti yüzey epiteli 10-14 gün ve bağ dokusu 21-28 günde iyileşmeye başlamaktadır [507, 508].

Yapılan restorasyonların periodontal sağlığı etkilediği açıktır. Uygun olmayan kontaklar, olmaması uyumsuz marjinlere neden olmaktadır bunun sonucunda da plak birikimi, diş taşı oluşumu, sekonder çürükler ve inflamatuvar periodontal hastalıklar oluşabilmektedir [31, 509-511]. Periodontal dokuların inflamatuvar durumunu değerlendirmek için farklı parametreler değerlendirilmektedir [281, 512, 513]. Hastanın genel ağız hijyeni durumunun tayini için basitleştirilmiş oral hijyen indeksi kullanılmaktadır. Gingival indeks ve gingival kanama indeksi, iltihaplanmanın çeşitli aşamalarında dişeti dokularının durumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Plak indeksi ise teşhisi koyulan enflamasyon veya enfeksiyonun sebebini tayin etmeye yönelik olarak değerlendirilmektedir [514]. Çeşitli çalışmalarda klinik parametreler için farklı dişlerin farklı bölgelerinden örnekler toplanmış, değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışmamızda klinik parametreler için Loe'nin [281, 512] plak indeksi ve gingival indeksi ile Ainamo & Bay'ın [515] gingival kanama indeksi kriterleri kullanılarak meziobukkal, distobukkal, bukkal ve palatinal/lingual olacak şekilde dişin dört bölgesinden ölçümler yapıldı. Bazı araştırmacılar çalışmaya dahil edilen dişin altı yüzeyinden (meziobukkal, bukkal, meziolingual, distobukkal, lingual distolingual) klinik ölçüm yapmayı tercih etmektedir [516, 517]. Ancak çürüksüz palatinal yüzeyin üç bölgesinin dahil edilmesi sonucunda değerlendirme sonuçlarının gerçekçi olmayan şekilde olumlu yönde etkilenebileceği düşünüldüğünden ve uygulanan restorasyonun dişin bukkal yüzeyinde olması nedeniyle bukkalda üç noktadan, palatinal/lingualde ise tek noktadan değerlendirme yapılması tercih edildi.

Bu tez çalışmasının ilk amacı; sınıf V çürük kavitesine sahip süt kanin dişlere bulk-fill olarak uygulanan, biyoaktif özellikte dört farklı restoratif materyalin periodontal dokularda oluşturduğu cevabın klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir. Bu amaç doğrultusunda ‘kullanılacak biyoaktif nitelikteki restoratif materyaller arasında periodontal dokularda oluşturacakları etkiler açısından fark yoktur’ sıfır hipotezi (H0) test edilmiştir ve elde edilen bulgular neticesinde bu hipotez red edilmiştir. Araştırmanın ikinci amacı ise *in-vitro* koşullar altında biyoaktif özelliklere sahip dört farklı restoratif materyalin gingival fibroblast hücrelerinin canlılığı üzerinde etkisinin gerçek zamanlı hücre analiz sistemi ile değerlendirilmesidir. Bu amaç doğrultusunda ‘kullanılacak biyoaktif nitelikteki restoratif materyaller arasında gingival fibroblast hücreleri üzerinde oluşturacakları etki açısından fark yoktur ‘sıfır hipotezi (H0) test edilmiştir ve elde edilen bulgular neticesinde bu hipotez red edilmiştir.

Fırçalama tekniklerinin, fırçalama sıklığının ve macun seçiminin plak miktarına ve kompozisyonuna etki ettiği bilinmektedir [518]. AAPD yüksek ve orta çürük riskli çocuk hastalarda günde iki kere nohut büyüklüğünde olacak şekilde florlu diş macunu ile fırçalama yapılmasını önermektedir [518]. Fırça kıllarının diş eti sulkusuna yerleşimine izin vermesi nedeniyle Bass tekniğinin etkili bir fırçalama yöntemi olduğu yapılan çalışmalarla gösterildiğinden [519, 520] araştırmamızın basamakları içinde çalışmaya dahil edilen hastalara ve velilerine ilk seansta verilen oral hijyen eğitiminde bu tekniğin kullanımı öğretildi. Bu eğitim, hastaların ağız bakımı seviyelerini eşitleyebilmek ve ağız hijyeni alışkanlıklarının değerlendirilen verileri etkileme durumunu minimize edebilmek amacıyla takip zamanlarında da tekrar edildi. Klinik araştırmalarda, çalışmaya katılan hastaları gruplara ayırırken çürük risk değerlendirmesi yapmanın gerekliliğine vurgu yapan bir çalışmada, başlangıçta ve çalışmanın sonunda yapılan çürük risk değerlendirmesi sonuçları karşılaştırılmış ve çürük risk değerlendirmesinin, kullanılacak olan tedavi yöntemlerinin etkinliğini analiz etmede faydalı olduğu tespit edilmiştir [521]. Bu tez çalışmasında karyogram programı ile hastaların çürük risk değerlendirmesini yaptıktan sonra hastaların çalışma gruplarına dağılımı eşit şekilde yapıldı. Elde edilen basitleştirilmiş oral hijyen indeksine ait bulgular dikkate alındığında; başlangıç, 7. gün ve

30. günde materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tüm zaman dilimlerinde istatistiksel olarak en düşük oral hijyen skorlarını veren materyal Glasiosite olarak belirlendi. Bu sonucun nedenlerinden biri bu gruba ait hastalarda başlangıçtaki oral hijyen skorlarının düşüklüğüdür. Bununla birlikte bu materyal için OHİ-S başlangıç değerlerinin, 30. gün değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Yani restorasyonların yapılması sonrasında hastaların oral hijyen skorları düşerek hastalar oral hijyen açısından daha da iyi bir noktaya ulaşmışlardır. Yapılan araştırmalarda ağız içerisinde çürüklü dişlerin restore edilmesi sonucu gıda retansiyonun ortadan kalkması ve fırçalanabilir bir yüzey oluşması [522] ayrıca başlangıç seansında veli ve çocuklara anlatılan oral hijyen eğitiminin OHİ-S verileri üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir [523]. Diğer materyallerin değerlendirilmesi sonucunda ise onlarda da istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da başlangıç değerlendirme zamanına göre 30. günde oral hijyen skorlarında sayısal bir azalma tespit edildi. Ayrıca BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyali başlangıç gününde ‘orta’ seviyede OHİ-S skoruna sahipken 30. günde bu skorun ‘iyi’ yönünde değiştiği görüldü. Bu sonuçlar dikkate alındığında yalnızca restorasyonların tamamlanması ve oral hijyen eğitiminin verilmesiyle bile ağız sağlığının iyileştirilmesinde önemli aşama kaydedileceği söylenebilir.

Plak indeksi ve gingival kanama indeksi bulgularına bakıldığında başlangıçta hem çalışma hem de kontrol grubundaki dişler için materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi. Bu klinik çalışma için başlangıç aşaması çalışmaya dahil edilecek dişlere hiçbir restoratif girişimin yapılmadığı hastaların verilen oral hijyen eğitiminden 1 ay sonra kliniğe kabul edildiği aşamadır. Bu nedenle elde edilen ve amaçlanan bu farksızlık, araştırmaya kabul edilen hastaların hepsinin benzer oral hijyen düzeylerine sahip olması olarak yorumlanabilir. Bu amaçlanmış benzerliğin sağlanabilmesinin nedeni hem çürük risk gruplarına göre yakın özelliklere sahip hastaların gruplara dağıtılmasından hem de optimum oral hijyeni sağlanmış hastalarla çalışmaya başlayabilmek için verilen oral hijyen eğitimi ve bu konuda yapılan motivasyondur.

Çalışma tarafındaki dişlere ait Pİ bulguları açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre kıyaslandığında yalnızca BEAUTIFIL-Bulk Restorative grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ve 30. gün Pİ verilerinin 7. gün Pİ verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farkla artmış olduğu gözlemlendi. Diğer materyallerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da gözlenen değişim 7. güne kıyasla 30. günde plak indeksi skorlarının azalması yönüdeyken Giomer içerikli bu materyal için tersine bir durum gözlenerek 30. günde plak indeksinin başlangıçtaki düzeye dönmüş olduğu görüldü. Yapılan araştırmalar da materyallerden flor salımının restorasyon ve ona komşu diş dokusu üzerindeki plak birikimini azaltma yönünde etkilediği kanıtlanmıştır [453, 454, 464-466, 473]. Giomer materyalin kullanıldığı araştırmalara bakıldığında flor salımının çalışmaya dahil edilen diğer materyallerden düşük olduğu bildirilmiştir [471, 524]. Bu çalışmaların birinde yüksek viskoziteli cam iyonomer siman, giomer, ve kompomer materyallerin flor salımı açısından kıyaslanması sonucu en yüksek değerin yüksek viskoziteli cam iyonomer simana ait olduğu ve en düşük flor salım değerini ise giomerde gözlemlendiği bildirilmiştir [471] Bu materyallere ek olarak nano iyonomerlerin de dahil edildiği bir başka çalışmada yine yüksek viskoziteli cam iyonomer siman en yüksek flor salımı sergilerken en düşük değerin giomer grubuna ait olduğu tespit edilmiştir[525]. Belirli zaman aralıklarında (24 saat, 7 gün, 15 gün) RMCİS, CİS ve giomerin flor salımı açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada ise tüm zaman aralıklarında giomerin en az flor salımını sergilediği, RMCİS' in flor salımı açısından daha yüksek değerlere sahip olduğu ancak en yüksek flor salımının cam iyonomer simandan gerçekleştiği bildirilmiştir [524]. Bu araştırmalar göz önüne alındığında; giomer esaslı materyale ait Pİ değerlerinin 30. günde 7. gün değerlerine göre artış göstermesinin nedeninin restoratif materyallerden flor salımı sonrasında gözlenen; diş yüzeyinde pH düşüşü, buna bağlı olarak bakteri adezyonunun engellenmesi ve sonuç olarak plak tutulumunda azalma gibi flor salımının yararlı etkilerinden diğer materyaller kadar faydalanamaması olduğu düşünüldü.

Çalışma tarafındaki dişlere ait plak indeksi bulguları materyal grupları arasında kıyaslandığında, başlangıç ve 30. günde materyaller arasında fark yokken 7. günde

materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. 7. günde EQUIA Forte™ HT Fil materyali, Glasiosite ve BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal gruplarından anlamlı derecede yüksek Pİ değeri elde etti. Gözlenen bu sonucun iki nedeni olabilir. Bunlardan ilki yüksek viskoziteli cam iyonomer siman olan EQUIA Forte™ HT Fil materyalinin yüzey özellikleri nedeni ile plak birikiminde artışın gözlenmesidir. Restorasyonların yüzey pürüzlülük derecesinin, bakteri birikimi ve gingival inflamasyonun varlığı ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir [509]. Yüzey pürüzlülüğü materyallerin içeriğindeki doldurucu ve rezin miktarları, boyutları ve tiplerinden etkilenmektedir [526-528]. Cam iyonomer simanların yüzey özellikleri açısından değerlendirildiği çalışmalarda; materyallerin pürüzlülük değerleri araştırıldığında, kompozit materyalin en pürüzsüz yüzeye sahip olduğunu, ardından Activa BioACTIVE Restorative®'in geldiği ve yüksek viskoziteli cam iyonomer simanın en pürüzlü yüzeye sahip olduğu bildirilmiştir [529, 530]. Yüksek viskoziteli olmasa da cam iyonomer simanlar hakkında yapılan başka çalışmalarda Ruan ve ark.'nın [402] 4 farklı restoratif materyali (akışkan kompozit, kompomer, cam iyonomer ve kompozit) diş etinin sınırına yakın kavitelere uyguladıktan sonra sondlama derinliği, gingival kanama indeksi, DOS hacmi ve plak indeksi açısından başlangıç 6 ve 12. aylarda değerlendirdiği araştırmanın sonucunda cam iyonomer materyalin her 2 değerlendirme zamanında da diğer materyal gruplarından istatistiksel olarak daha yüksek değerler gösterdiğini bildirmişlerdir. *In-situ* bir çalışmada taze karıştırılmış cam iyonomer (Ketac-Fil), yapay olarak yaşlandırılmış cam iyonomer (Ketac-Fil) ve taze karıştırılmış gümüş iyonu ilave edilmiş cam iyonomer (Ketac-Silver) materyaller ve ışıkla sertleştirilmiş hibrit kompozit (Valux) ile hazırlanmış örnekler üzerindeki pelikül ve plak miktarı analiz edilmiştir. Sonuç olarak cam iyonomer disklerde kompozite göre daha fazla plak biriktiği tespit edilmiştir. Araştırmanın taramalı elektron mikroskobu kullanılarak yapılan yüzey analizi sonucunda ise cam iyonomerlerin yüzeylerinin, kompozit yüzeyden belirgin şekilde daha gözenekli olduğu ve daha fazla mikroorganizma içerdiği bildirilmiştir [531]. EQUIA Forte™ HT Fil materyalinin 7. günde aldığı yüksek Pİ değerinin ikinci nedeni olarak ise kullanılan rezin esaslı yüzey kaplama (coat) materyalinin flor salımı üzerindeki etkisi olduğu düşünüldü. Yüksek viskoziteli cam

iyonomer simanların yüzeyine rezin coat (kaplama) uygulamasının materyalin fiziko-mekanik özelliklerini arttırdığı yönünde kanıtlar mevcuttur [532, 533]. Ancak bir *in-vitro* çalışmada yüksek viskoziteli cam iyonomer siman(Ketac™ Universal Aplicap™) kullanılarak hazırlanan disklerin çeşitli yüzey kaplama (coat) materyalleri (Ketac™ Glaze, ve G-Coat Plus™) ile birlikte ve yüzey kaplamasız olacak şekilde flor salma ve resarj etme kapasitelerinin değerlendirilmesi sonucunda yüksek viskoziteli cam iyonomer materyalin yüzeyine kaplama (coat) uygulanmasının flor salma ve resarj etme yeteneğini azalttığı sonucuna varılmıştır [534]. Rezin esaslı yüzey kaplamaların kullanımı, yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlardan iyon salımını engelleyerek iyon salımının sağladığı plak tutulumu gibi olumlu etkileri ortadan kaldırayabileceğinden klinik kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir [532, 534]. Bu bilgiler ışığında EQUIA Forte™ HT Fil materyalin çalışmaya dahil edilen diğer materyallere kıyasla 7. günde yüksek Pİ skoruna sahip olmasının materyalin yüzeyine uygulanan rezin esaslı kaplamanın (coat) etkisiyle azalan flor salımından ve EQUIA Forte™ HT Fil materyalinin yüzey pürüzlülüğünün plak tutulumuna diğer materyallere kıyasla daha fazla izin vermesinden kaynaklandığı düşünüldü. Literatüre bakıldığında bu tez çalışmasında kullanılan farklı içeriklerdeki materyallerin kıyaslanan kriterler açısından değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Plak tutulumu ve diğer indekslerin periodontal sağlığı dolayısıyla klinik başarıyı değerlendiren önemli kriterler olduğu düşünüldüğünde çocuk diş hekimliği klinik uygulamaları için önemli olan bu materyalleri değerlendiren araştırma sayısının artması gerektiği düşüncesindeyiz.

Periodontal hastalıkların ilk belirtilerinden biri diş eti kanamalarının klinik olarak gözlenmesidir [298]. Çalışma tarafındaki dişlere ait gingival indeks bulgularına bakıldığında, başlangıç ve 30. günde materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. 30. günde EQUIA Forte™ HT Fil en yüksek Gİ değerini gösterirken BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Aynı zaman diliminde en düşük gingival indeks değerleri Glasiosite materyali ve Activa BioACTIVE Restorative® materyal gruplarından elde edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Başlangıç değerlendirme

gününde en düşük gingival indeks değeri gösteren BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubunun 30. günde gingival indeks değerinin yükselmesi materyalin fiziksel ve kimyasal özellikleri ile ilişkilidir. Rezin kompozitlerin metakrilat polimerik bileşimi, tükürük proteinlerinin ve bakteri kolonizatörlerinin dişe bağlanmasına izin vermektedir. Ayrıca, BisGMA ve TEGMA gibi monomerlerin S. mutans proliferasyonunu ve biyofilm oluşumunu destekleyebileceği öne sürülmüştür [535]. Mc Cabe ve Basker [536] metil metakrilat monomerinin dokuda irritasyona ve hassasiyete neden olduğunu rapor etmişlerdir. Diş yüzeyinde biyofilm oluşumunun ardından bu biyofilmin içeriğindeki karyojenik bakteriler tarafından yapılan asit üretimi, restoratif materyalin yüzey özelliklerini etkileyerek pürüzlülüğe neden olmakta ve diş yüzeyine bakteri adezyonunu arttırmaktadır. [226]. Monomer içeren restoratif materyallerin diş yüzeyinde plak adezyonun daha fazla gözlenebildiği [535] ve monomer içermeyen restoratif materyaller ile kıyaslandığında daha yüksek gingival indeks değeri göstermesi olasıdır. 30 gün bulgularına bakıldığında EQUIA Forte™ HT Fil en yüksek Gİ değerini gösterirken BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Daha önceki paragraflarda açıklanan nedenlerle EQUIA Forte™ HT Fil materyalinin plak birikiminin fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışma ve kontrol grubundaki dişlere ait Pİ, Gİ, GKİ ve DOS hacmi verilerini birbirleri ile kıyaslamaya yönelik olarak yapılan analizler neticesinde sadece 30. günde EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubunun Gİ bulgularında çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Aynı ağız içerisine uygulanan EQUIA Forte™ HT Fil materyali ve hiç restore edilmeyen sağlıklı taraf arasında gingival indeks açısından görülen bu farklılık dikkat çekicidir.

Çalışma tarafındaki dişlere ait GKİ bulgularına bakıldığında değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Çocuklarda dişetin daha ince ve az keratinize olması plağa bağlı gelişen gingivitisini arttırmaktadır. Bu nedenle kötü oral hijyen ile GKİ arasında görülen ilişki normaldir. OHİ-S verilerinde materyal gruplarının birbirlerine yakın değerler göstermesi ve grupların

kendi içlerinde değerlendirme zaman aralıkları arasında fark gözlenmemesi verilen oral hijyen eğitiminin etkinliği ile ilişkilendirilebilir.

Klinik parametrelerin birbiriyle olan korelasyonuna bakıldığında GKİ bulguları dikkat çekmektedir. Glasiosite, EQUIA Forte™ HT Fil ve Activa BioACTIVE Restorative® grupları klinik parametreler açısından değerlendirme zaman aralıklarındaki korelasyonlara bakıldığında çalışma tarafındaki GKİ ve Gİ değerleri arasında 30. günde pozitif yönde bir korelasyon tespit edildi. Klinik olarak tespit edilen kanamanın periodontal hastalıkların önemli bir belirteci olduğu bilgisi çalışmamızın bulguları ile de kanıtlanmıştır.

Dişeti oluğu sıvısı, serumdan ve lokal olarak üretilen inflamasyon ve doku yıkımı araçlarından türetilen maddelerin bir karışımıdır. İçeriğinde nötrofiller ve bakteriyel bileşenler gibi hücresel yapılar bulunmaktadır. Dişeti oluğu sıvısı, bakteri ve onların ürünlerinin seyreltilmesi ve bu sıvının dışarı akması gibi fiziksel bir koruyucu etkiye de sahiptir. Ayrıca antibakteriyel maddelerin periodontal cebe taşınması yoluyla konakçı-bakteri etkileşimlerinde koruyucu bir rol oynadığı düşünülmektedir [291, 292]. Periodontal hastalığın mevcut durumu ve ilerleyişi açısından önemli olduğu düşünülen birçok biyokimyasal parametre DOS'tan belirlenebilmektedir. DOS hacmindeki değişiklikler de inflamatuvar değişikliklerin varlığı hakkında bilgi veren bir parametre olarak kabul edilmektedir [35, 290]. Dental restoratif materyaller, özellikle adezyon, cilalama ve son bitirme, biyouyumluluk ve estetik yeterlilikleri açısından literatürde kapsamlı bir şekilde incelenmektedir. Bu değerlendirmelere bakıldığında; subgingival restorasyonların uygulanması esnasında periodontal dokularda oluşturulan doğrudan travma nedeniyle bu dokularda değişikliklerin oluşabileceği, subgingival plak birikiminin artabileceği, inflamatuvar değişiklikler ve/veya dişetinde çekilmelerin gözlenebileceği bildirilmektedir [537-539]. Özellikle periodontal dokular ve adeziv restoratif materyaller arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir [484, 540, 541]. Rezin restorasyonların pürüzlülüğünün ve restorasyonun subgingival yerleşiminin diş eti inflamasyon ve enfeksiyonunun gelişiminde anahtar faktörler olduğu gösterilmiştir [537].

Bahsedildiği gibi dişetinde ve ağız içinde gelişen olaylardan DOS sıvısının etkilendiği ve hacminin değişebildiği bilinmektedir [32, 33, 301, 542]. RMCİS, kompomer ve kompozit rezin ile restore edilen bölgelerin, restore edilmeyen bölgelere kıyasla daha fazla miktarda dişeti oluşu sıvısına sahip oldukları bildirilmiştir [540]. Araştırmamızda da çalışma tarafındaki dişler için her bir materyal grubunun farklı değerlendirme zamanlarındaki DOS hacmi değerleri birbirleriyle kıyaslandığında değerlendirme zamanları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da sayısal olarak 7. ve 30. günlerde başlangıç gününe kıyasla azalma görülmektedir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda kontrol gruplarının çalışma gruplarına kıyasla daha düşük DOS hacmi değerleri gösterdiği bildirilmiştir [120, 543]. Benzer şekilde kompozit (Filtek TM Z250), kompomer (Dyract XP), CİS (Fuji IX GP) ve amalgam (Cavex Avalloy) materyallerin uygulandığı, hem çürüklü hem de sağlıklı dişlerde DOS hacmini değerlendiren bir çalışmada; kompozit materyalde 21. gün, kompomer ve amalgam materyallerinde 7. ve 21.gün CİS’de ise 7. günde restorasyon yapılan ve sağlıklı olan (kontrol) tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı olduğu ve restore edilen yüzeylerde daha yoğun DOS hacmi gözlemlendiği bildirilmiştir. Araştırmacılar tüm restoratif materyallerin benzer oranda DOS hacmini etkilediği sonucuna ulaşmışlardır [544]. CİS esaslı ve kompozit esaslı materyallerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise kompozit materyalin uygulandığı bölgede 14. günde DOS hacminin fazla olarak gözlemlendiği, CİS materyalinin uygulandığı bölgede ise başlangıç ve 7. günlerde DOS hacminin yüksek tespit edildiği bildirilmiştir [484]. Bu tez çalışmasında bir çürüklü (çalışma tarafı) bir çürüksüz (kontrol tarafı) diş olmak üzere aynı hastada 2 ayrı bölgede değerlendirme gerçekleştirildi. Her bir değerlendirme zamanında materyal gruplarının Pİ, GKİ ve DOS hacmi değerlerinin çalışma ve kontrol grubu dişlerine ait verilerinin kıyaslanması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmediği görüldü. Yani değerlendirme süreci boyunca yapılan restorasyonların ve farklı içeriklerdeki materyallerin DOS hacmi üzerine etkisi restorasyon yapılan ve sağlam olan dişler için farklılık arz etmedi. Araştırmanın başında benzer çürük riskine sahip hastaların seçilmesinin, araştırmaya dahil edilen dişler haricindeki tüm tedavi gereksinimlerinin araştırma basamaklarına başlanmadan 1 ay önce

tamamlanmasının, oral hijyen motivasyonu ve ilgili eğitimlerin tüm hastalar için aynı şekilde uygulanmasının bu sonuç üzerine etkisi olduğu fikrindeyiz. DOS hacminin değerlendirilmesinde bu tez çalışmasında kıyaslanan materyallerin bir arada ele alındığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır ancak materyallerin temel içerikleri baz alındığında elde edilen sonuçların literatür ile paralellik gösterdiği görülmektedir.

Diş eti oluğu sıvısı yalnızca hacmi ile ilgili değişikliklerle değil içeriğindeki biyolojik belirteçlerin farklılaşmasıyla da periodontal dokuların sağlığı hakkında bilgi vermektedir. Biyolojik belirteçlerin saptanması için kütle spektrometrisi, western blot, spektrofotometrik ELISA ve spektrokimyasal ELISA gibi çoklu analitik teknikler kullanılmaktadır [545-548]. ELISA, biyokimyasal tanı amacıyla klinik uygulamalarda kullanılan geleneksel bir yöntemdir. Kullanımı kolaydır ve çoğu uygulama için uygundur [549]. Yapılan bir araştırmada elektrokimyasal ELISA testinin, spektrofotometrik ELISA testinden daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Biyolojik belirteç saptama yoğunluğunun alt sınırı 0,5 pg/ml'ye uzatıldığında iki yöntem arasında bir fark görülmediği bildirilmiştir [375]. Bu tez çalışmasında, 0.1 pg/ml'lik düşük bir saptama düzeyi ile spektrofotometrik ELISA tekniği kullandı [425]. Periodontal sağlığın etkilendiği durumlarda DOS hacminin artmasıyla, içeriğindeki biyolojik belirteç seviyelerinin dilüsyona uğraması sonucu miktarlarının düşebileceği tahmin edilmektedir. Bu durum göz önüne alındığında biyolojik belirteç değerlerini periopaper ile ölçülüp, tartmak suretiyle konsantrasyon değerleri elde edilir [543]. Literatürdeki araştırmalar incelendiğinde, bazı çalışmaların DOS total miktarını [334, 550, 551], bazılarının konsantrasyon miktarını [298, 552] bazılarının ise her ikisini de [553] değerlendirmeye aldıkları görülmüştür. Bu tez çalışmasında da her iki değer dikkate alınarak analizler gerçekleştirilmiştir. Bulgularımız dikkate alındığında elde ettiğimiz klinik değerler ile total verilerin örtüştüğü sonucuna ulaşılmıştır.

Dental restoratif materyallerin, DOS içerisinde bulunan biyolojik belirteç çeşidini ve konsantrasyonunu önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir [554]. Çelik ve ark. [460] ve İlday ve ark. [555, 556] çeşitli restoratif materyaller kullanılarak gerçekleştirilen

tedavilerden sonra DOS içeriğinde IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi biyolojik belirteçlerin artış göstererek çeşitli lokal yanıtları indüklediğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda MMP-9, TIMP-1 ve IL-1 β miktarları farklı zaman dilimlerinde değerlendirildi.

Demineralize dentin dokusunda bulunan kollajen yapının yıkımından bazı nötrofillerin sorumlu olduğu bilinmektedir. Nötrofillerden salınan hangi enzimlerin dentin degradasyonundan sorumlu olduğu bilinirse çürük oluşum sürecinin daha iyi anlaşılacağı böylece degradasyona ve çürük oluşumuna karşı dirençli materyallerin geliştirilmesinin mümkün olacağı iddia edilmektedir [557]. Matriks metalloproteinazların, hücre dışı matrisin ve bazal membranların neredeyse tüm bileşenlerini bozabildiği bilinmektedir [558]. Temel dentin kollajeni Tip I kollajendir (%90) [559]. Dentin, MMP-8 (kollajenaz) tarafından parçalanabilmektedir. Ayrıca karyojenik bakteriler ve/veya restorasyon basamaklarında uygulanan asit yapıdaki materyallerin etkisiyle MMP-9 (jelatinaz) tarafından bozunabilmektedir [559, 560]. MMP-9 esas olarak polimorfonükleer lökositler ve osteoklastlar tarafından salgılanarak dişeti dokularında bulunan Tip IV kollajeni bozmaktadır [561]. Bu yıkım araçları, periodontal dokulardaki hastalığın yıkıcı fazı ile ilişkilendirilmektedir [562]. MMP' ler ve TIMP' lar arasındaki dengesizliğin periodontitiste gözlenen yıkımın ana nedeni olduğu düşünülmektedir [563-565]. Periodontitisli, gingivitisli ve sağlıklı dişetine sahip hastalarda tükürükteki MMP-9 miktarı kıyaslandığında bu miktarın en fazla olduğu kişilerin periodontitisli bireyler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca sondlamada kanama ile MMP-9 arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [566]. Bu tez çalışmasının sonucunda MMP-9 miktarları ve GKİ değerleri arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. Restorasyon uygulanan dişlere ait 7. gün TIMP-1 ve MMP-9 miktarları arasında tespit edilen negatif korelasyon bu zaman diliminde oral dokuların sağlıklı halinin bir göstergesi olarak yorumlandı. Bir meta-analizde periodontal açıdan sağlıklı ve periodontitisli hastalar karşılaştırılmış ve sonuç olarak DOS ve serum MMP-9 miktarlarının sağlıklı hastalara göre periodontitisli bireylerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir [564]. Yoğun bir inflamasyon varlığı hem periodontitis hem de gingivitis karakteristiktir. Periodontal dokularda yürütülen çalışmalar, periodontitisli hastalarda gingivitis ve sağlıklı kontrol

gruplarına göre MMP-9'un daha fazla ekspresyonunu kanıtlamıştır [567]. Bu tez çalışmasında materyal gruplarının MMP-9 miktarlarının kıyaslanması sonucunda; başlangıç gününde BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubuna ait çalışma tarafı MMP-9 miktarlarının, kontrol tarafı MMP-9 miktarlarından istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük olduğu tespit edildi. Bu sonucun elde edilmesinde etkili faktörün DOS hacmindeki artış olması olasıdır. Yapılan araştırmalar sonucunda DOS hacminin çürük, plak ve fırçalama gibi mekanik faktörler sonrasında artış sergilediği tespit edilmiştir [298]. Başlangıç gününde çalışma ve kontrol tarafında gözlenen MMP-9 miktarındaki bu farkın nedeni; BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyal grubu çalışma tarafı DOS hacminin, kontrol tarafı DOS hacminden istatistiksel açıdan olmasa da sayısal olarak yüksek olması ve bu nedenle DOS içeriğindeki MMP-9 biyolojik belirtecinin miktarının dilüsyona uğraması olabilir. Bunun yanında diğer materyal gruplarına ait MMP-9 değerleri açısından çalışma ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların periodontal bir hastalığının olmamasının ve plak indeksi değerlerinin 'iyi' seviyede olmasının bu sonucu ortaya çıkardığı fikrindeyiz.

Bu tez çalışmasında çalışma tarafındaki dişlere ait MMP-9 miktarları açısından materyal grupları kendi içinde farklı değerlendirme zamanlarına göre kıyaslandığında yalnızca Glasiosite materyal grubuna ait MMP-9 bulgularında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Bu materyale ait başlangıç MMP-9 miktarlarının 7. ve 30. miktarlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda MMP-9'un periodontal açıdan hastalıklı bireylerde yüksek olarak gözlemlendiği açıkça belirtilmiştir. Araştırmamızın klinik bulgularına bakıldığında başlangıç gününde Glasiosite için 'iyi' seviyesinde OHİ-S ve Pİ değerleri elde edildiği ayrıca 'hafif gingivitis' seviyesinde Gİ skoru kaydedildiği görülmektedir. Glasiosite materyaline ait bahsedilen klinik değerlendirme bulgularıyla, ölçülen MMP-9 miktarları arasındaki ilişki birbirini tamamlamaktadır ve uyumludur.

MMP inhibitörlerinin uygulanması ve antimikrobiyal restoratif materyallerin kullanılması dahil olmak üzere ara yüzey bütünlüğünü iyileştirmek ve karyojenik

bakteriyel biyofilm proliferasyonunu önlemek için çeşitli stratejiler mevcuttur [568-571]. Bununla birlikte, ağız ortamında bulunabilen enzimlerin farklı restoratif materyallerin üzerindeki etkisine dair araştırmalar kısıtlıdır [572]. TIMP' ler, fizyolojik veya patolojik yıkım süreçleri sırasında MMP'leri telafi etmek için bağ dokularının yerleşik ve inflamatuvar hücreleri tarafından doğal olarak salgılanmaktadır [573]. Bozulmuş MMP/TIMP oranı ve azalmış TIMP seviyeleri periodontal hastalık varlığında ortaya çıkmaktadır [573-577]. Genel olarak, periodontitiste doku yıkımını aktive etmek için daha düşük TIMP seviyeleri görülmekte olduğu söylenmektedir [566, 574, 578, 579]. Bu tez çalışmasının bulguları değerlendirildiğinde; çalışma tarafındaki dişlere ait TIMP-1 miktarları açısından tüm değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Biyoaktif rezin modifiye cam iyonomer siman olan Activa BioACTIVE Restorative® materyal grubu çalışma tarafı TIMP-1 miktarının 7. ve 30. değerlendirme günlerinde diğer materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. TIMP miktarı arttıkça, MMP miktarının düşmesi beklenen bir klinik tablo olduğundan Activa BioACTIVE Restorative® çalışma tarafı MMP-9 miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi gözlenen azalmanın TIMP-1 miktarındaki artışı açıkladığı düşünülmektedir.

Çalışmanın TIMP-1 bulgularına bakıldığında da başlangıç ve 30. günde çalışma ve kontrol tarafındaki dişler birbirleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi. Bulgularımıza bakıldığında EQUIA Forte™ HT Fil materyal grubunda başlangıç çalışma tarafı MMP-9 değerinin kontrol tarafından yüksek olduğu ve aynı gün aynı materyalin çalışma tarafı TIMP-1 değerinin de kontrol tarafından yüksek olduğu ve çalışma ile kontrol tarafları arasındaki bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü. EQUIA Forte™ HT Fil grubuna ait bu iki biyolojik belirtece 30. gün bakıldığında MMP-9 ve TIMP-1 değerlerinin başlangıç gününe göre düştüğü ve TIMP-1 değerlerinin çalışma ve kontrol tarafları arasında istatistiksel fark olduğu görüldü. Bununla beraber bu iki biyolojik belirtecin birbirleri ile korelasyonuna bakıldığında çalışma grubu dişlerde 7. günde negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Çalışma grubundaki dişlerde başlangıç gününde var olan çürük kaynaklı MMP-9 miktarının ve diş

etinde inflamasyonun artmasından sonucu TIMP-1 değerlerinin artış sergilediği, diğer çalışma günlerinde ise kavitenin restore edilip o bölgedeki bakteri düzeyinin düşürülmesinin, materyalin flor salımından kaynaklı olarak yüzeyin plak tutma miktarının azalmasının ve dişetinde inflamasyonun azalmasına sonucu MMP-9 miktarı ve bu sebeple deTIMP-1 değerinin düştüğü söylenebilir.

IL-1 β , proenflamatuar özellikleri olan akut ve kronik enflamasyonda rol oynayan sitokindir [580]. Periodontal hastalıklara ait histopatolojik bulgular ve hastalığın klinik şiddeti hakkında bilgi vermektedir [581]. Yapılan bir araştırmada kalsiyum alüminat siman ve kompozit rezin ile restore edilmiş subgingival restorasyonlara bitişik dişeti oluşu sıvısındaki interlökin-1 seviyelerini analiz edildiğinde, restorasyonların kendi başlarına diş eti sağlığını değiştirmediği veya interlökin-1 seviyelerini önemli ölçüde etkilemediği ve dişeti iltihabını indüklediği sonucuna varılmıştır [484, 582]. Ayrıca Lin ve ark. [583] fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada konversiyon oranı %50'nin altında olan BisGMA, TEGDMA içeren dental rezinler kullanmış ve TNF- α ve IL-1 β salımının dental rezinlerin konversiyon değerleri azaltılsa da etkilenmediği sonucuna varmışlardır. Konradsson ve Van Dijken [582] kompozit rezin ve seramik kullanarak Sınıf V restorasyonlar uygulamış ve 0., 3. ve 7. günlerde örnekler alarak DOS'taki IL-1 seviyesini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, seramik ve kompozit rezin kullanımının DOS'taki IL-1 seviyesine etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Moharamzadeh ve ark [161] UDMA, Bis-GMA ve TEGDMA'nın etkisini dişeti fibroblastları üzerinde değerlendirilmiş ve toksik etki yaratmadıklarını ve IL-1 β salımına neden olmadıklarını gözlemişlerdir. Tüm bu çalışmaların yanında Kwon ve ark. [584] *in-vitro* bir çalışmalarının sonucunda rezin bazlı yapıştırıcı simandan ve Kanjevac ve ark.'ı [585] yaptıkları yine *in-vitro* bir çalışmada cam iyonomer materyallerden flor iyonlarının salımının hem pulpal hem de periodontal hücrelerde reaksiyona neden olduğunu ve özellikle IL-1 ve IL-1 β olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin salımını tetiklediğini tespit etmişlerdir. Çürüksüz sınıf V lezyonlu dişler kullanılarak yapılan bir *in-vivo* çalışmada ise, flor salan restoratif materyallerin (self adeziv akışkan kompozit, flor salan akışkan kompozit, mikrohibrit akışkan kompozit) interlökinler (IL-1, IL-1 β , IL-10) üzerindeki etkileri incelenmiştir [586]. Çalışmaya dahil

edilen akışkan kompozitlerin tüm interlökin seviyelerinde hızlı artışa sebep olduğu bildirilmiştir. Ayrıca flor salan akışkan kompozitin diğer materyal gruplarına göre göre yüksek interlökin seviyesi ne sebep olduğu ve bu seviyenin ancak 1 ay sonra azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu durumu flor salan akışkan kompozitin en az 1 ay boyunca flor salmaya devam etmesi ve bu salımın sürekli bir inflamatuvar bir yanıtı yol açması şeklinde açıklamışlardır [586]. Araştırmamıza ait IL-1 β bulgularına bakıldığında, çalışma tarafındaki dişlerde her bir değerlendirme zamanında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Başlangıçta ve 7. günde Activa BioACTIVE Restorative® en yüksek IL-1 β miktarını gösterirken EQUIA Forte™ HT Fil ile aralarında anlamlı fark gözlenmedi. 30. günde ise Activa BioACTIVE Restorative® diğer materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek IL-1 β miktarı gösterdi. Yapılan bir *in-vitro* araştırmada Activa BioACTIVE Restorative® materyalin cam iyonomer materyallerden (Ketac Nano ve Triage) daha fazla flor salımı yaptığı bildirilmiştir [587]. Ayrıca bu materyalin flor dışında kalsiyum ve fosfat salımı yaptığı da bildirilmektedir [587]. Bu bilgiler sonucunda çalışmamız bulgularına ait Activa BioACTIVE Restorative® materyale ait yüksek IL-1 β miktarlarının bu materyalin kimyasal içeriği, biyoaktif yapısına bağlı yüksek iyon salma kapasitesi ve bu özelliklerin tamamının periodontal dokularda oluşturduğu inflamasyon sonucunda ortaya çıktığı fikrindeyiz. İyon salımı yapan materyallerin peridontal dokulara yakın olacak şekilde sınıf V kavitelere kullanılması bu dokularda IL-1 β değerlerini etkilediği ve materyal kullanımında seçici olunması gerektiği söylenebilir.

Araştırmanın klinik verileri ve biyolojik belirteçlerde görülen değişimler bir arada değerlendirildiğinde; restoratif materyallerin, periodontal sağlığın göstergesi olan klinik bulguları da proinflamatuvar sitokinleri de etkilediği söylenebilir. Bahsi geçen değişikliklerin periodontal sağlığı dolayısıyla klinik başarıyı etkileyen önemli kriterler olduğu düşünüldüğünde biyoaktif nitelikleriyle çocuk diş hekimliği klinik uygulamaları için önemli bir yeri olan bu materyalleri değerlendiren araştırma sayısının artması gerektiği düşüncesindeyiz.

Sınıf V kavitelerde restoratif materyaller gingival dokular ile yakın temasta ya da yakın ilişki halindedir ve dental materyallerden çevre dokulara iyon salımı olduğu bilinmektedir [585]. Diş eti bağ dokusu çeşitli hücrelerden oluşmaktadır. Dişeti dokularının yoğun kısmını gingival fibroblast hücreleri meydana getirmektedir. Bu tez çalışmasının klinik basamaklarında sınıf V kaviteler restore edilerek değerlendirildiği için bu kavitelerin dişetiyle olan ilişkisi dikkate alınarak *in-vitro* basamaklarda restoratif materyallerin gingival fibroblast hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi incelendi. Materyallerin biyouyumluluğuna ilişkin olarak araştırmalara bakıldığında referans olarak hücrelerin etkilenmeyeceği toksik etkileri bulunmayan ortam ya da materyaller kontrol grubu olarak kullanılmaktadır. Bu kontrol gruplarına; hücre kültürü plakaları, sığır minesini, insan dişlerine ait mine ve kök dentini gibi örnekler verilebilmektedir [588-591]. Sipahi ve ark. [391] da tercih ederek çalışmalarında kullandığı, bulunması kolay ve hali hazırda hücrelerin yaşama ortamı olan hücre kültür sıvısı bu çalışmada kontrol grubu olarak belirlendi.

Hücre canlılığı, dental materyallerin polimerizasyonu öncesinde, sırasında ve sonrasındaki iyon salımlarından, buna bağlı olarak oluşan pH değişimlerinden ve materyallerin yüzey özelliklerinden kaynaklı olarak çevre dokularda oluşan irritasyonlardan etkilenmektedir [592-594]. Hücre canlılığını değerlendiren çalışmalara bakıldığında değerlendirmelerin yapılabilmesi için çeşitli zaman aralıklarının tercih edildiği görülmektedir. Bu aralıklar 24, 48, 72 saat gibi kısa ya da 1 - 2 hafta gibi uzun periyodlar olabilmektedir [592, 595, 596]. Rezin materyallerden artık monomer salımının ilk 24 ile 48 saat içerisinde tamamlandığı savunulmaktadır [592]. 24, 48 ve 72 saatlik zaman dilimlerini seçerek hücre canlılığını araştıran bir çalışmada 72. saatte hücre canlılığının materyallerden bağımsız olarak zamana bağlı azaldığı tespit edilmiştir [595]. Seramik içerikli 2 farklı kompozitin L-929 fare fibroblast hücreleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada değerlendirme zamanları 1 saat, 24 saat, 72 saat, 1 hafta ve 2 hafta olarak belirlenmiş ve uzun periyodlar olan 1. ve 2. hafta arasında hücre sitotoksitleri açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir [595]. Yapılan bir başka çalışmanın sonucunda ise değerlendirme yapılan zaman aralıkları uzadıkça materyallerin besi yerine salım

yaptığı maddelerde artış gözlenebileceği savunulmuştur [597]. Bu tez çalışmasında 24 ve 48 saatlik iki farklı değerlendirme zamanı tercih edildi.

Dental materyallerin hücre canlılığı ve sitotoksitesini değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunların en sık tercih edilenleri direk (kontakt) ve ekstrakt yöntemleridir. Direk yöntemde dental materyaller direkt hücre ile temas ettirilerek canlılık değerlendirme işlemleri yapılmaktadır [598-600]. Ekstrakt yöntemde ise dental materyal öncelikle belirli bir sıvı ortamı içinde bekletilir ve bekletilen sıvı ortamı hücreler ile temas ettirilerek hücre canlılığı değerlendirilir [601-603]. Cao ve ark. [379] yaptıkları *in-vitro* bir çalışmada 2 farklı ışık kaynağıyla polimerizasyonları sağlanan kompozit disklerin L-929 fare hücreleri üzerindeki sitotoksitesini kontakt (direkt) ve ekstrakt yöntemlerini kullanarak değerlendirmiş ve kontakt yöntemin ağız içini daha iyi yansıtabileceği sonucunu bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında hem direkt (kontakt) hem de ekstrakt yöntemleri kullanılarak değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir.

Restoratif materyalin hem yüzey özelliklerinin hem de kompozisyonunun, hücre tutunması, proliferasyon ve hücre-biyomateryal ara yüzünü etkileyebileceği bildirilmiştir [588]. Huagan ve arkadaşları [604] RMCİS'in, kültürlenmiş insan dişeti fibroblastlarında, hücre büyümesini, bağlanmasını ve proliferasyonunu inhibe ederek sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Başka bir *in-vitro* çalışmanın sonucunda giomer esaslı materyalin insan dişeti fibroblastları için toksik olmayan bir materyal olduğu bildirilmiştir [605]. HEMA, TEGMA gibi monomerlerin hücre canlılığı üzerine etkilerinin değerlendirildiği *in-vitro* çalışmalarda; HEMA'nın insan gingival fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik olduğu gösterilmiştir [606]. Makrofajlar değerlendirildiğinde ise TEGDMA ve HEMA'nın hücre ölümlerini indüklediği gösterilmiştir [607]. Bu tez çalışmasının bulgularına bakıldığında, her iki değerlendirme yöntemi (direkt-ekstrakt) ve zamanında (24 saat-48 saat) en düşük hücre canlılığını giomer esaslı materyal olan BEAUTIFIL-Bulk Restorative gösterdi. Giomerlerin sitotoksik etkisi, malzemede bulunan trietilen glikol dimetakrilat ve bisfenol A diglisidil eter dimetakrilat gibi reaksiyona girmemiş monomerlerin salınmasına bağlanabilmektedir. Böylece hücre

canlılığı üzerinde diğer materyallere göre en toksik etkinin bu materyalden kaynaklandığı sonucuna ulaşıldı. Literatürde bu materyalin sitotoksik etkilerinin değerlendirilen az sayıda çalışma olsa da bulgularımızın bu çalışmalarla uyumlu olduğu tespit edildi.

Yapılan bir araştırmada farklı içeriklerdeki 4 materyalin [rezin modifiye cam iyonomer siman (Fuji II LC), yüksek viskoziteli cam iyonomer (EQUIA Forte™ HT Fil), bulkfill kompozit rezin (Tetric EvoFlow Bulk Fill) ve biyoaktif rezin (Activa BioACTIVE Restorative®)] gingival epitel hücrelerinin canlılığı üzerine etkisi direkt yöntem kullanılarak, MTT ve tripan mavisi boya ile 24 ve 72 saatlik değerlendirme zamanlarında araştırılmıştır. Sonuç olarak her iki zaman diliminde de hücre canlılık değerleri açısından bulk fill kompozit grubu en yüksek değeri gösterirken biyoaktif rezin grubunun bunu takip ettiği bildirilmiştir. RMCİS ve yüksek viskoziteli cam iyonomerin ise düşük hücre canlılığı değerleri gösterdiği görülmüştür. Yapılan bu araştırmada biyolojik kabul edilebilirlik açısından biyoaktif rezin ve bulk fill kompozit materyallerin subgingival restorasyonlar için uygunluğu cam iyonomer bazlı materyallerden daha fazla bulunmuştur [591]. Bu tez çalışmasının bulgularına bakıldığında ise yüksek viskoziteli cam iyonomer siman (EQUIA Forte™ HT Fil) ve biyoaktif rezin (Activa BioACTIVE Restorative®) materyaller arasında her 2 yöntem (ekstrakt-direkt) ve değerlendirme zaman dilimi için (24-48 saat) hücre canlılığının kıyaslanması sonucunda istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. EQUIA Forte™ HT Fil ve Activa BioACTIVE Restorative® restoratif materyallerinin hücre canlılığı üzerindeki etkisi benzerdir sonucuna ulaşıldı.

Restoratif materyallerin yüzeyinin pürüzsüz olması, adezyon moleküllerinin proliferasyonunu ve ekspresyonunu sağlayarak, daha iyi bir oral epitel hücre göçünü desteklemektedir [590, 608]. Yüzey pürüzlülüğündeki artışın, hücrelerin yüzey alanında azalmaya neden olabileceği de iddia edilmektedir [591]. Pendegrass ve ark.'ları [609] daha pürüzlü yüzeylere daha gevşek yapışan yuvarlak fenotiplerle karşılaştırıldığında, pürüzsüz substratların daha düz ve iyi bağlanmış hücrelerin tek katmanlarını desteklediğini göstermişlerdir. Bu durum hücre canlılığı ve proliferasyonun, yüzey pürüzlülüğü ile arasındaki ters ilişkiyi destekleyen bir gösterge olarak bilinmektedir [609,

610]. CİS esaslı malzemeler ile kompomerin yüzey pürüzlülüğü kıyaslayan çalışmalarda kompomer materyalin CİS içerikli materyallerden daha iyi yüzey özelliği gösterdiği bildirilmiştir [526]. *In vitro* bir çalışmada insan süt dişi pulpa hücreleri üzerinde RIMCİS (Fuji II LC), kompomer (Dyract), CİS (Fuji II) ve kompozit (Z100) materyalleri ekstrakt yöntemi ve MTT testi ile değerlendirilmiştir [611]. Araştırma sonucunda en yüksek toksik özelliği RMCİS'in gösterdiği bildirilmiştir. En düşük toksik özelliği ise kompomer materyalin gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada gözlenen RMCİS materyaline ait yüksek sitotoksik etkinin materyalin içeriğine bağlı ortaya çıktığı bildirilmiştir [611]. Bu tez çalışmasının sonucunda da hücre canlılığını en az etkileyen materyal kompomer olarak belirlendi. Glasiosite materyal grubunda gözlenen yüksek hücre canlılığının materyalinin yüzey pürüzlülüğünün az olmasına bağlı olduğu düşüldü. *In vitro* bir çalışmada CİS içerikli 5 farklı materyalin [Argion (VOCO), Zirkonmer (Shofu Inc.), EQUIA Forte (GC), Fuji II LC kapsülü (GC) ve Fuji IX GP kapsülü (GC)] ve 1 kompozit esaslı materyalin (Cavex) vero hücreleri üzerinde ekstrakt yöntemi kullanılarak 24, 48 ve 72 saatlik zaman dilimlerinde sitotoksik etkisi değerlendirilmiştir. 24. ve 48. saat değerlendirilmelerinde ekstrakt sıvılarından alınan örneklerin hücreler üzerine non-toksik etkisinin olduğu tespit edilmiştir. 72 saatte ise hücre canlılığın azaldığını ve materyaller arasından sadece gümüşle desteklenmiş cam iyonmer restoratif materyal olan Argion materyalinin sitotoksik olmayan etki gösterdiği bildirilmiştir. Diğer grupların ise 72. saatte gösterdikleri toksik etki açısından aralarında anlamlı farklılık olmadığını tespit edilmiştir [595]. Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer olarak ekstrakt yöntemi ile hücre canlılığı değerlendirmesinde 24. saat değerlendirme zamanında materyal grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Bu bulgu bize ekstrakt yöntemi kullanıldığında çalışmamıza dahil ettiğimiz materyallerin 24. saatte hücre canlılığı üzerinde etki etmediğini gösterdi. Ayrıca bu tez çalışmasında değerlendirilen tüm materyal grupları için hem 24. saat hem de 48. saatte hücre canlılığı açısından direkt ve ekstrat yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Kontrol grupları dışındaki tüm gruplarda ekstrakt yönteminin direkt yöntemeye göre hücre proliferasyonuna daha fazla etkisi olduğu tespit edildi. Ekstrat yöntemi ile

değerlendirilen hücre canlılığının direkt yöntemle göre hücre proliferasyonunun daha yüksek olmasının nedeni olarak, değerlendirilecek materyallerin hücrelerle direkt temasının olmaması ve ekstrakt yöntem için kullanılacak besi yeri içerisine salım yapması sonucunda materyallere ait iyonların ayrıştığı böylece hücreler üzerindeki etkilerinin azaldığı düşünülmektedir [379].

In vitro çalışmalar klinik çalışmalar kadar güçlü veriler sağlamıyor olsalar da çeşitli faktörlerin sabit hale getirildiği çevresel şartların yaratılmasıyla hedeflenen değerlendirmelerin yapılabilmesine izin vermektedirler. *In-vitro* çalışma dizaynları ile elde edilen veriler, klinik çalışmalar için yol gösterici olmaktadır. Bu tez çalışmasında literatürde haklarında oldukça kısıtlı çalışma bulunan materyallerin sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Değerlendirilen materyaller arasında en az toksik etki oluşturan materyal kompomer esaslı Glasiosite, en toksik materyal ise giomer esaslı BEAUTIFIL-Bulk Restorative olarak belirlenmiştir. Biyoaktif karakterleri ile çocuk diş hekimliği açısından önem arz eden bu materyal gruplarının değerlendirildiği çalışmaların çeşitlendirilmesinin klinisyenlere yön göstermek açısından önemli olduğu fikrindeyiz.

6. SONUÇ

Bu tez çalışmasından elde edilen veriler bir arada değerlendirildiğinde şu sonuçlar elde edilmiştir;

Başlangıç değerlendirmelerinin gruplar arasındaki benzerliği dikkate alındığında, Karyogram programı ile hastaların çürük risk değerlendirmelerinin yapılmasının böylece benzer özelliklere sahip hastaların çalışma gruplarına dağılımlarının eşit şekilde gerçekleştirilebilmesinin sonuçları etkileyen önemli bir basamak olduğu düşünülmektedir.

Restorasyonların tamamlanmasıyla tüm materyal gruplarında başlangıçtan 30. güne kadar oral hijyen skorlarında iyileşme yönünde bir değişiklik tespit edildi. Bu iyileşme Glasiosite materyal grubu için istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

Giomer esaslı BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyalin uygulandığı dişlerde; 30. günde, 7. güne kıyasla artan plak indeksi değerlerinin bu materyalin kıyaslanan diğer materyallere oranla daha az flor salımı yapabilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışma tarafındaki dişlere ait plak indeksi bulguları materyal grupları arasında kıyaslandığında, başlangıç ve 30. günde materyaller arasında fark yokken 7. günde materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Plak indeksi değerleri açısından 7. günde materyaller arasında görülen ve yüksek viskoziteli cam iyonomer esaslı materyal olan EQUIA Forte™ HT Fil aleyhine olan sonucun, bu materyalin kıyaslanan diğer materyallere oranla yüzey pürüzlülük değerlerinin fazla olmasından ve bu materyal üzerine uygulanan rezin esaslı yüzey örtücü materyal olan Coat'ın flor salımı üzerine olan negatif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Başlangıç günündeki değerlendirmelerde en düşük gingival indeks değerlerini veren Giomer esaslı BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyali, 30. Günde istatistiksel olarak

anlamli olacak sekilde en yuksek gingival indeks degerlerini gosterdi. Literatürdeki bilgiler ile karşılaştırıldığında bu durumunun nedeninin materyalin yapısında bulunan monomerlerin periodontal dokularda yarattığı iritasyon ve hassasiyet olduğu fikrindeyiz.

Çalışma tarafındaki dişlere ait gingival kanama indeksi bulgularına bakıldığında değerlendirme zamanlarında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Çocuklarda dişetin daha ince ve az keratinize olması plağa bağlı gelişen gingiviti arttırmaktadır. Bu nedenle kötü oral hijyen ile GKİ arasında görülen ilişki normaldir. OHİ-S verilerinde materyal gruplarının birbirlerine yakın değerler göstermesi ve grupların kendi içlerinde değerlendirme zaman aralıkları arasında fark gözlenmemesi verilen oral hijyen eğitiminin etkinliği ile ilişkilendirildi.

DOS hacminde görülen değişiklikler değerlendirildiğinde çalışma ve kontrol tarafındaki dişler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Araştırmanın başında benzer çürük riskine sahip hastaların sečilmesinin, araştırmaya dahil edilen dişler haricindeki tüm tedavi gereksinimlerinin araştırma basamaklarına başlanmadan 1 ay önce tamamlanmasının, oral hijyen motivasyonu ve ilgili eğitimlerin tüm hastalar için aynı şekilde uygulanmasının bu sonuç üzerine etkisi olduğu fikrindeyiz.

Araştırmada hem total DOS miktarı hem de konsantrasyon miktarı dikkate alınarak analizler gerçekleştirildi. Bulgular dikkate alındığında elde edilen klinik değerler ile total DOS miktarı verilerinin örtüştüğu sonucuna ulaşılmıştır.

Restorasyon uygulanan dişlere ait 7. gün TIMP-1 ve MMP-9 miktarları arasında tespit edilen negatif korelasyon bu zaman diliminde oral dokuların sağlıklı halinin bir göstergesi olarak yorumlandı.

MMP-9 seviyeleri açaşından çalışma ve kontrol taraflarındaki dişler birbirleriyle kıyaslandığında giomer esaslı BEAUTIFIL-Bulk Restorative materyali için fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu farklılığın nedeninin çalışma tarafı DOS hacminin, kontrol tarafı DOS hacminden sayısal olarak yüksek olması ve bu farkın DOS

içeriğindeki MMP-9 biyolojik belirtecinin miktarının dilüsyona uğraması olabileceği düşünüldü. Diğer materyaller için çalışma ve kontrol tarafları arasında MMP-9 miktarları açısından fark tespit edilmedi.

Activa BioACTIVE Restorative® için TIMP-1 miktarları açısından 7. ve 30. günlerde diğer materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerler tespit edildi. TIMP-1 miktarı arttıkça MMP miktarının düşmesi beklenen bir tablo olduğundan Activa BioACTIVE Restorative® çalışma tarafı MMP-9 miktarlarında istatistiksel olarak olmasa dahi gözlenen azalmanın TIMP-1 miktarlarındaki artışı açıkladığı fikrindeyiz.

IL-1 β bulgularına bakıldığında, çalışma tarafındaki dişlerde her bir değerlendirme zamanında materyal grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi. Başlangıçta ve 7. günde Activa BioACTIVE Restorative® en yüksek IL-1 β miktarını gösterirken EQUIA Forte™ HT Fil ile aralarında anlamlı fark gözlenmedi. 30. günde ise Activa BioACTIVE Restorative® diğer materyal gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek IL-1 β miktarı gösterdi. Activa BioACTIVE Restorative® materyaline ait yüksek IL-1 β miktarlarının bu materyalin kimyasal içeriği, biyoaktif yapısına bağlı yüksek iyon salma kapasitesi ve bu özelliklerin tamamının periodontal dokularda oluşturduğu inflamasyon sonucunda ortaya çıktığı fikrindeyiz. İyon salımı yapan materyallerin periodontal dokulara yakın olacak şekilde sınıf V kavitelere kullanılmasının bu dokularda IL-1 β değerlerini etkilediği ve materyal kullanımında seçici olunması gerektiği söylenebilir.

Her iki değerlendirme yöntemi (direkt-ekstrakt) ve zamanında (24 saat-48 saat) en düşük hücre canlılığını içeriğinde TEGDMA ve bis-DMA bulduran giomer esaslı materyal olan BEAUTIFIL-Bulk Restorative gösterdi böylece hücre üzerinde en yüksek toksik etkinin bu materyalden kaynaklandığı sonucuna ulaşıldı. Literatürde bu materyalin sitotoksik etkilerinin değerlendiren az sayıda çalışma olsa da bulgularımızın bu çalışmalarla uyumlu olduğu tespit edildi.

Yüksek viskoziteli cam iyonomer siman ve biyoaktif rezin materyaller arasında her 2 yöntem (ekstrakt-direkt) ve değerlendirme zaman dilimi için (24-48 saat) hücre canlılığının kıyaslanması sonucunda istatistiksel fark olmadığı tespit edildi. EQUIA Forte™ HT Fil ve Activa BioACTIVE Restorative® restoratif materyallerinin hücre canlılığı üzerindeki etkisi benzerdir sonucuna ulaşıldı.

Bu tez çalışmasının sonucunda da hücre canlılığını en az etkileyen materyal kompomer olarak belirlendi. Glasiosite materyal grubunda gözlenen yüksek hücre canlılığının materyalinin yüzey pürüzlülüğünün az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Ekstrakt yöntemi ile hücre canlılığı değerlendirmesinde 24. saat değerlendirme zamanında materyal grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Bu bulgu bize ekstrakt yöntemi kullanıldığında çalışmamıza dahil ettiğimiz materyallerin 24. saatte hücre canlılığı üzerinde etki etmediğini gösterdi.

Bu tez çalışmasında değerlendirilen tüm materyal grupları için hem 24. saat hem de 48. saatte hücre canlılığı açısından direkt ve ekstrakt yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Kontrol grupları dışındaki tüm gruplarda ekstrakt yönteminin direkt yöntemle göre hücre proliferasyonuna daha fazla etkisi olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKÇA

1. Marcenes, W., et al., *Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis*. J Dent Res, 2013. **92**(7): p. 592-7.
2. Chen, K.J., et al., *Prevalence of early childhood caries among 5-year-old children: A systematic review*. J Investig Clin Dent, 2019. **10**(1): p. e12376.
3. Ramos-Jorge, J., et al., *Impact of untreated dental caries on quality of life of preschool children: different stages and activity*. Community Dent Oral Epidemiol, 2014. **42**(4): p. 311-22.
4. Abanto, J., et al., *Impact of dental caries and trauma on quality of life among 5- to 6-year-old children: perceptions of parents and children*. Community Dent Oral Epidemiol, 2014. **42**(5): p. 385-94.
5. Marthaler, T.M., *Changes in dental caries 1953-2003*. Caries Res, 2004. **38**(3): p. 173-81.
6. Department of Health and Human Services, C.f.t.D.C.a.P., august15,2013.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, S.H.G.M., *Türkiye Ağız Diş Sağlığı Profili Araştırma Raporu-2018*, A.v.D.S.D. Başkanlığı, Editor 2021. p. 466.
8. *Guideline on Caries-risk Assessment and Management for Infants, Children, and Adolescents*. Pediatr Dent, 2019. **38**(6): p. 142-149.
9. Barceleiro, M., et al., *Hybrid layer thickness and morphology: Influence of cavity preparation with air abrasion*. General dentistry, 2011. **59**: p. e242-7.
10. Sidhu, S.K., *Glass-ionomer cement restorative materials: a sticky subject?* Aust Dent J, 2011. **56 Suppl 1**: p. 23-30.
11. Lohbauer, U., *Dental Glass Ionomer Cements as Permanent Filling Materials? — Properties, Limitations Future Trends*. Materials (Basel), 2010. **3**(1): p. 76-96.
12. McLean, J.W. and A.D. Wilson, *The clinical development of the glass-ionomer cement. II. Some clinical applications*. Aust Dent J, 1977. **22**(2): p. 120-7.
13. Gordan, V.V., et al., *A clinical evaluation of a self-etching primer and a giomer restorative material: results at eight years*. J Am Dent Assoc, 2007. **138**(5): p. 621-7.
14. Özgür KANIK, L.Ş.T., *Restoratif Cam İyonomer Simanlarda Güncel Yaklaşımlar*. Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 2016(37): p. 54-65.
15. Hotta, M., H. Hirukawa, and K. Yamamoto, *Effect of coating materials on restorative glass-ionomer cement surface*. Oper Dent, 1992. **17**(2): p. 57-61.
16. Nicholson, J.W., et al., *Storage of polyacid-modified resin composites ("compomers") in lactic acid solution*. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials, 1999. **15**(6): p. 413-416.

17. Peutzfeldt, A., F. García-Godoy, and E. Asmussen, *Surface hardness and wear of glass ionomers and compomers*. Am J Dent, 1997. **10**(1): p. 15-7.
18. Grossi, J.d.A., et al., *Glass hybrid restorations as an alternative for restoring hypomineralized molars in the ART model*. BMC Oral Health, 2018. **18**(1): p. 65.
19. Koc Vural, U., et al., *Twenty-four-month clinical performance of a glass hybrid restorative in non-carious cervical lesions of patients with bruxism: a split-mouth, randomized clinical trial*. Clin Oral Investig, 2020. **24**(3): p. 1229-1238.
20. Saku, S., et al., *Antibacterial activity of composite resin with glass-ionomer filler particles*. Dent Mater J, 2010. **29**(2): p. 193-8.
21. Yap, A.U. and B.Y. Mok, *Surface finish of a new hybrid aesthetic restorative material*. Oper Dent, 2002. **27**(2): p. 161-6.
22. Ikemura, K., et al., *A review of chemical-approach and ultramorphological studies on the development of fluoride-releasing dental adhesives comprising new pre-reacted glass ionomer (PRG) fillers*. Dent Mater J, 2008. **27**(3): p. 315-39.
23. Kurokawa, H., et al., *Three-year clinical evaluation of posterior composite restorations placed with a single-step self-etch adhesive*. J Oral Sci, 2015. **57**(2): p. 101-8.
24. McLean, J.W., J.W. Nicholson, and A.D. Wilson, *Proposed nomenclature for glass-ionomer dental cements and related materials*. Quintessence Int, 1994. **25**(9): p. 587-9.
25. Croll, T.P., J.H. Berg, and K.J. Donly, *Dental repair material: a resin-modified glass-ionomer bioactive ionic resin-based composite*. Compend Contin Educ Dent, 2015. **36**(1): p. 60-5.
26. Omid, B.R., et al., *Microleakage of an Enhanced Resin-Modified Glass Ionomer Restorative Material in Primary Molars*. J Dent (Tehran), 2018. **15**(4): p. 205-213.
27. Pameijer, C.H., et al., *Flexural strength and flexural fatigue properties of resin-modified glass ionomers*. J Clin Dent, 2015. **26**(1): p. 23-7.
28. Alrahlah, A., *Diametral Tensile Strength, Flexural Strength, and Surface Microhardness of Bioactive Bulk Fill Restorative*. J Contemp Dent Pract, 2018. **19**(1): p. 13-19.
29. Lardani, L., et al., *One-Year Clinical Performance of Activa™ Bioactive-Restorative Composite in Primary Molars*. Children, 2022. **9**(3): p. 433.
30. Zehra Süsgün Yıldırım , E.P.B., Şehmus Bakır , Mehmet Salih Aydın, *Diş hekimliğinde biyouyumluluk ve değerlendirme yöntemleri*. Selcuk Dent J, 2017. **4**: p. 162-169.
31. Glickman, I.G., *I. Clinical Periodontology*, 1972, W. B. Saunders Co.: Philadelphia. p. 492.
32. Loe, H. and P. Holm-Pedersen, *ABSENCE AND PRESENCE OF FLUID FROM NORMAL AND INFLAMED GINGIVAE*. Periodontics, 1965. **3**: p. 171-7.
33. Rüdin, H.J., H.F. Overdiek, and K.H. Rateitschak, *Correlation between sulcus fluid rate and clinical and histological inflammation of the marginal gingiva*. Helv Odontol Acta, 1970. **14**(1): p. 21-6.

34. Bostanci, N., et al., *Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases. implications of their relative ratio*, 2007. **34**(5): p. 370-376.
35. Genco, R.J., *Host responses in periodontal diseases: current concepts*. J Periodontol, 1992. **63**(4 Suppl): p. 338-55.
36. Capelli, J., Jr., et al., *Matrix metalloproteinases and chemokines in the gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement*. Eur J Orthod, 2011. **33**(6): p. 705-11.
37. Graves, D.T. and D. Cochran, *The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction*. J Periodontol, 2003. **74**(3): p. 391-401.
38. Du, M., et al., *Effects of IL-1 β on MMP-9 Expression in Cementoblast-Derived Cell Line and MMP-Mediated Degradation of Type I Collagen*. Inflammation, 2019. **42**(2): p. 413-425.
39. Tjäderhane, L., et al., *The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions*. J Dent Res, 1998. **77**(8): p. 1622-9.
40. Chaussain-Miller, C., et al., *The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries*. J Dent Res, 2006. **85**(1): p. 22-32.
41. Osman, M., et al., *Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases define the migratory characteristics of human monocyte-derived dendritic cells*. Immunology, 2002. **105**(1): p. 73-82.
42. Hitz Lindenmüller, I. and J.T. Lambrecht, *Oral care*. Curr Probl Dermatol, 2011. **40**: p. 107-115.
43. Zero, D.T., *Dental caries process*. Dent Clin North Am, 1999. **43**(4): p. 635-64.
44. Tinanoff, N., et al., *Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective*. Int J Paediatr Dent, 2019. **29**(3): p. 238-248.
45. Simón-Soro, A. and A. Mira, *Solving the etiology of dental caries*. Trends Microbiol, 2015. **23**(2): p. 76-82.
46. Rosier, B.T., P.D. Marsh, and A. Mira, *Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis*. J Dent Res, 2018. **97**(4): p. 371-380.
47. König, K.G., *Clinical manifestations and treatment of caries from 1953 to global changes in the 20th century*. Caries Res, 2004. **38**(3): p. 168-72.
48. Yee, R. and A. Sheiham, *The burden of restorative dental treatment for children in Third World countries*. Int Dent J, 2002. **52**(1): p. 1-9.
49. Szatko, F., et al., *Oral health of Polish three-year-olds and mothers' oral health-related knowledge*. Community Dent Health, 2004. **21**(2): p. 175-80.
50. StrużYcka, I., *The Oral Microbiome in Dental Caries*. Polish journal of microbiology / Polskie Towarzystwo Mikrobiologów = The Polish Society of Microbiologists, 2014. **63**: p. 127.

51. Kocoglu, D., E. Sarı, and B. Ceylan, *Düşük Sosyoekonomik Durumdaki Öğrenciler Arasında Ağız-Diş Sağlığı Sorunları ve Risk Faktörleri*. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2014. **13**(6).
52. Berkowitz, R.J., *Mutans streptococci: acquisition and transmission*. Pediatr Dent, 2006. **28**(2): p. 106-9; discussion 192-8.
53. Caufield, P.W., G.R. Cutter, and A.P. Dasanayake, *Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity*. J Dent Res, 1993. **72**(1): p. 37-45.
54. Mattos-Graner, R.O., et al., *Genotypic diversity of mutans streptococci in Brazilian nursery children suggests horizontal transmission*. J Clin Microbiol, 2001. **39**(6): p. 2313-6.
55. Marsh, P.D., *Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style*. J Clin Periodontol, 2005. **32 Suppl 6**: p. 7-15.
56. ten Cate, J.M., *Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque*. Odontology, 2006. **94**(1): p. 1-9.
57. Davies, D., *Understanding biofilm resistance to antibacterial agents*. Nat Rev Drug Discov, 2003. **2**(2): p. 114-22.
58. Dufour, D. and C.M. Lévesque, *Bacterial behaviors associated with the quorum-sensing peptide pheromone ('alarmone') in streptococci*. Future Microbiol, 2013. **8**(5): p. 593-605.
59. Horiuchi, M., et al., *Transient acid-impairment of growth ability of oral Streptococcus, Actinomyces, and Lactobacillus: a possible ecological determinant in dental plaque*. Oral Microbiol Immunol, 2009. **24**(4): p. 319-24.
60. He, X.S. and W.Y. Shi, *Oral microbiology: past, present and future*. Int J Oral Sci, 2009. **1**(2): p. 47-58.
61. Abusleme, L., et al., *The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation*. ISME J, 2013. **7**(5): p. 1016-25.
62. Høiby, N., et al., *The clinical impact of bacterial biofilms*. Int J Oral Sci, 2011. **3**(2): p. 55-65.
63. Scheie, A.A. and F.C. Petersen, *THE BIOFILM CONCEPT: CONSEQUENCES FOR FUTURE PROPHYLAXIS OF ORAL DISEASES?* Crit Rev Oral Biol Med, 2004. **15**(1): p. 4-12.
64. Hojo, K., et al., *Bacterial interactions in dental biofilm development*. J Dent Res, 2009. **88**(11): p. 982-90.
65. Kolenbrander, P.E., et al., *Communication among oral bacteria*. Microbiol Mol Biol Rev, 2002. **66**(3): p. 486-505, table of contents.
66. Twetman, S., F. García-Godoy, and S.J. Goepferd, *Infant oral health*. Dent Clin North Am, 2000. **44**(3): p. 487-505.
67. Martins-Júnior, P.A., et al., *Impact of early childhood caries on the oral health-related quality of life of preschool children and their parents*. Caries Res, 2013. **47**(3): p. 211-8.

68. Kassebaum, N.J., et al., *Global burden of untreated caries: a systematic review and meta-regression*. J Dent Res, 2015. **94**(5): p. 650-8.
69. Abanto, J., et al., *Impact of oral diseases and disorders on oral health-related quality of life of preschool children*. Community Dent Oral Epidemiol, 2011. **39**(2): p. 105-14.
70. Poggio, C., et al., *Microleakage in class V gingiva-shaded composite resin restorations*. Ann Stomatol (Roma), 2012. **3**(1): p. 19-23.
71. Duruk, G. and T. GÜRbÜZ, *ÇOCUKLARDA DIŞ ÇÜRÜKLERİ VE RESTORASYONLARIN PERİODONTAL SAĞLİKLA İLİŞKİSİ: BİR LİTERATÜR DERLEMESİ*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2016. **26**.
72. *Policy on Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies*. Pediatr Dent, 2016. **38**(6): p. 52-54.
73. Arnold, W.H., P. Gaengler, and L. Kalkutschke, *Three-dimensional reconstruction of approximal subsurface caries lesions in deciduous molars*. Clin Oral Investig, 1998. **2**(4): p. 174-9.
74. Hausen, H., S. Kärkkäinen, and L. Seppä, *Application of the high-risk strategy to control dental caries*. Community Dent Oral Epidemiol, 2000. **28**(1): p. 26-34.
75. Seppä, L., et al., *Effect of intensified caries prevention on approximal caries in adolescents with high caries risk*. Caries Res, 1991. **25**(5): p. 392-5.
76. *Policy on use of a caries-risk assessment tool (CAT) for infants, children, and adolescents*. Pediatr Dent, 2008. **30**(7 Suppl): p. 29-33.
77. Ramos-Gomez, F.J., et al., *Caries risk assessment appropriate for the age 1 visit (infants and toddlers)*. J Calif Dent Assoc, 2007. **35**(10): p. 687-702.
78. Gao, X., et al., *Validity of caries risk assessment programmes in preschool children*. J Dent, 2013. **41**(9): p. 787-95.
79. Zukanović, A., *Caries risk assessment models in caries prediction*. Acta Med Acad, 2013. **42**(2): p. 198-208.
80. Bratthall, D. and G. Hänsel Petersson, *Cariogram--a multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease*. Community Dent Oral Epidemiol, 2005. **33**(4): p. 256-64.
81. Chaffee, B.W., et al., *Caries Risk Assessment Item Importance: Risk Designation and Caries Status in Children under Age 6*. JDR Clin Trans Res, 2016. **1**(2): p. 131-142.
82. Tanzer, J.M., *Dental Caries is a Transmissible Infectious Disease: The Keyes and Fitzgerald Revolution*. Journal of Dental Research, 1995. **74**(9): p. 1536-1542.
83. Tellez, M., et al., *Evidence on existing caries risk assessment systems: are they predictive of future caries?* Community Dent Oral Epidemiol, 2013. **41**(1): p. 67-78.
84. Fontana, M. and D.T. Zero, *Assessing patients' caries risk*. J Am Dent Assoc, 2006. **137**(9): p. 1231-9.
85. Petersson, G.H., P.-E. Isberg, and S. Twetman, *Caries risk assessment in school children using a reduced Cariogram model without saliva tests*. BMC Oral Health, 2010. **10**(1): p. 5.

86. Petersson, G.H. and S. Twetman, *Caries risk assessment in young adults: a 3 year validation of the Cariogram model*. BMC Oral Health, 2015. **15**: p. 17.
87. Lee, J.H., et al., *Caries risk profiles of Korean dental patients using simplified Cariogram models*. Acta Odontol Scand, 2013. **71**(3-4): p. 899-905.
88. Hänsel Petersson, G., S. Twetman, and D. Bratthall, *Evaluation of a computer program for caries risk assessment in schoolchildren*. Caries Res, 2002. **36**(5): p. 327-40.
89. GÜRses, M. and N. ÜNIÜ, *Okluzal çürük teşhis yöntemlerine güncel bakış*. Selcuk Dental Journal, 2017. **4**(3): p. 153-161.
90. Klein, H., C.E. Palmer, and J.W. Knutson, *Studies on Dental Caries. I. Dental Status and Dental Needs of Elementary School Children*. Public Health Reports, 1938. **53**: p. 751-765.
91. Kühnisch, J., et al., *Occlusal caries detection in permanent molars according to WHO basic methods, ICDAS II and laser fluorescence measurements*. Community Dent Oral Epidemiol, 2008. **36**(6): p. 475-84.
92. Ekstrand, K.R., et al., *Detection and activity assessment of primary coronal caries lesions: a methodologic study*. Oper Dent, 2007. **32**(3): p. 225-35.
93. Nyvad, B., V. Machiulskiene, and V. Baelum, *Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions*. Caries Res, 1999. **33**(4): p. 252-60.
94. Kühnisch, J., et al., *Development, Methodology and Potential of the New Universal Visual Scoring System (UniViSS) for Caries Detection and Diagnosis*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2009. **6**(9): p. 2500-2509.
95. Agustsdottir, H., et al., *Caries prevalence of permanent teeth: a national survey of children in Iceland using ICDAS*. Community Dent Oral Epidemiol, 2010. **38**(4): p. 299-309.
96. Pitts, N.B. and H.E. Fyffe, *The effect of varying diagnostic thresholds upon clinical caries data for a low prevalence group*. J Dent Res, 1988. **67**(3): p. 592-6.
97. Fyffe, H.E., et al., *Effect of diagnostic threshold on the validity and reliability of epidemiological caries diagnosis using the Dundee Selectable Threshold Method for caries diagnosis (DSTM)*. Community Dent Oral Epidemiol, 2000. **28**(1): p. 42-51.
98. Ismail, A.I., et al., *Prevalence of non-cavitated and cavitated carious lesions in a random sample of 7-9-year-old schoolchildren in Montreal, Quebec*. Community Dent Oral Epidemiol, 1992. **20**(5): p. 250-5.
99. Gugnani, N., et al., *International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): A New Concept*. Int J Clin Pediatr Dent, 2011. **4**(2): p. 93-100.
100. Dikmen, B., *Icdas II criteria (international caries detection and assessment system)*. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry, 2015. **49**: p. 63.
101. Ismail, A.I., et al., *The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): an integrated system for measuring dental caries*. Community Dent Oral Epidemiol, 2007. **35**(3): p. 170-8.

102. Braga, M.M., et al., *Feasibility of the International Caries Detection and Assessment System (ICDAS-II) in epidemiological surveys and comparability with standard World Health Organization criteria*. Caries Res, 2009. **43**(4): p. 245-9.
103. Topping, G.V.A. and N.B. Pitts, *Clinical visual caries detection*. Monogr Oral Sci, 2009. **21**: p. 15-41.
104. Pitts, N., *"ICDAS"--an international system for caries detection and assessment being developed to facilitate caries epidemiology, research and appropriate clinical management*. Community Dent Health, 2004. **21**(3): p. 193-8.
105. Pitts, N.B., *How the detection, assessment, diagnosis and monitoring of caries integrate with personalized caries management*. Monogr Oral Sci, 2009. **21**: p. 1-14.
106. Pitts, N., K. Ekstrand, and T.I. Foundation, *International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and its International Caries Classification and Management System (ICCMS) – methods for staging of the caries process and enabling dentists to manage caries*. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2013. **41**(1): p. e41-e52.
107. Anusavice, K.J., *Present and future approaches for the control of caries*. J Dent Educ, 2005. **69**(5): p. 538-54.
108. Pitts, N.B., et al., *ICCMS™ Guide for Practitioners and Educators*. 2014: ICDAS Foundation.
109. Dhar, V., et al., *Evidence-based Update of Pediatric Dental Restorative Procedures: Dental Materials*. J Clin Pediatr Dent, 2015. **39**(4): p. 303-10.
110. Lenters, M., W.E. van Amerongen, and G.J. Mandari, *Iatrogenic damage to the adjacent surfaces of primary molars, in three different ways of cavity preparation*. European Archives of Paediatric Dentistry, 2006. **1**(1): p. 6-10.
111. Gaintantzopoulou, M.D., Gopinath, V.K. and Zinelis, S., *Evaluation of cavity wall adaptation of bulk esthetic materials to restore class II cavities in primary molars*. Clinical Oral Investigations, 2016. **21**(4): p. 1063–1070.
112. Ralph W. Phillips, E.W.S., *Skinner's science of dental materials*, 1991, Saunders: Philadelphia. p. 367-81.
113. Morey, E.F., *Dimensional accuracy of small gold alloy castings. Part 1. A brief history and the behaviour of inlay waxes*. Aust Dent J, 1991. **36**(4): p. 302-9.
114. Molin, M.K. and S.L. Karlsson, *A randomized 5-year clinical evaluation of 3 ceramic inlay systems*. Int J Prosthodont, 2000. **13**(3): p. 194-200.
115. Reiss, B. and W. Walther, *Clinical long-term results and 10-year Kaplan-Meier analysis of Cerec restorations*. Int J Comput Dent, 2000. **3**(1): p. 9-23.
116. Jedyakiewicz, N.M. and N. Martin, *CEREC: science, research, and clinical application*. Compend Contin Educ Dent, 2001. **22**(6 Suppl): p. 7-13.
117. Pissis, P., *Fabrication of a metal-free ceramic restoration utilizing the monobloc technique*. Pract Periodontics Aesthet Dent, 1995. **7**(5): p. 83-94.

118. Bindl, A., B. Richter, and W.H. Mörmann, *Survival of ceramic computer-aided design/manufacturing crowns bonded to preparations with reduced macroretention geometry*. Int J Prosthodont, 2005. **18**(3): p. 219-24.
119. Mörmann, W.H., et al., *Effects of preparation and luting system on all-ceramic computer-generated crowns*. Int J Prosthodont, 1998. **11**(4): p. 333-9.
120. van Dijken, J.W., S. Sjöström, and K. Wing, *The effect of different types of composite resin fillings on marginal gingiva*. J Clin Periodontol, 1987. **14**(4): p. 185-9.
121. Yamanel, K., et al., *Effects of different ceramic and composite materials on stress distribution in inlay and onlay cavities: 3-D finite element analysis*. Dent Mater J, 2009. **28**(6): p. 661-70.
122. Sajnani, A.R. and M.N. Hegde, *Leaching of monomers from bulk-fill composites: An in vitro study*. J Conserv Dent, 2016. **19**(5): p. 482-6.
123. Alrahlah, A., N. Silikas, and D.C. Watts, *Post-cure depth of cure of bulk fill dental resin-composites*. Dent Mater, 2014. **30**(2): p. 149-54.
124. Lopes, G.C., et al., *Effect of posterior resin composite placement technique on the resin-dentin interface formed in vivo*. Quintessence international, 2004. **35** 2: p. 156-61.
125. Flury, S., et al., *Depth of cure of resin composites: is the ISO 4049 method suitable for bulk fill materials?* Dent Mater, 2012. **28**(5): p. 521-8.
126. Flury, S., A. Peutzfeldt, and A. Lussi, *Influence of increment thickness on microhardness and dentin bond strength of bulk fill resin composites*. Dent Mater, 2014. **30**(10): p. 1104-12.
127. Czasch, P. and N. Ilie, *In vitro comparison of mechanical properties and degree of cure of bulk fill composites*. Clin Oral Investig, 2013. **17**(1): p. 227-35.
128. El-Safty, S., et al., *Nanomechanical properties of dental resin-composites*. Dent Mater, 2012. **28**(12): p. 1292-300.
129. Leprince, J.G., et al., *Physico-mechanical characteristics of commercially available bulk-fill composites*. J Dent, 2014. **42**(8): p. 993-1000.
130. Colak, H., et al., *A prospective, randomized, double-blind clinical trial of one nano-hybrid and one high-viscosity bulk-fill composite restorative systems in class II cavities: 12 months results*. Niger J Clin Pract, 2017. **20**(7): p. 822-831.
131. Veloso, S.R.M., et al., *Clinical performance of bulk-fill and conventional resin composite restorations in posterior teeth: a systematic review and meta-analysis*. Clin Oral Investig, 2019. **23**(1): p. 221-233.
132. Lien, W. and K.S. Vandewalle, *Physical properties of a new silorane-based restorative system*. Dent Mater, 2010. **26**(4): p. 337-44.
133. Fronza, B.M., et al., *Monomer conversion, microhardness, internal marginal adaptation, and shrinkage stress of bulk-fill resin composites*. Dent Mater, 2015. **31**(12): p. 1542-51.
134. Pınar GÜL, N.A., *BIOCOMPATIBILITY OF COMPOSITE MATERIALS; A LITERATURE REVIEW*. J Dent Fac Atatürk Uni, 2013. **7**: p. 78-86.

135. Chin, G., et al., *The environmental effects of dental amalgam*. Aust Dent J, 2000. **45**(4): p. 246-9.
136. Fuks, A.B., *The use of amalgam in pediatric dentistry*. Pediatr Dent, 2002. **24**(5): p. 448-55.
137. Eklund, S.A., *Trends in dental treatment, 1992 to 2007*. J Am Dent Assoc, 2010. **141**(4): p. 391-9.
138. Services, U.S.D.o.H.a.H., *Final Rule*. , 112, Editor Friday, June 11, 2010, Federal Register 75.
139. Hansen, E.K., *In vivo cusp fracture of endodontically treated premolars restored with MOD amalgam or MOD resin fillings*. Dent Mater, 1988. **4**(4): p. 169-73.
140. Bernardo, M., et al., *Survival and reasons for failure of amalgam versus composite posterior restorations placed in a randomized clinical trial*. The Journal of the American Dental Association, 2007. **138**(6): p. 775-783.
141. Moraschini, V., et al., *Amalgam and resin composite longevity of posterior restorations: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Dentistry, 2015. **43**(9): p. 1043-1050.
142. Zhang, Y. and J. Xu, *Effect of immersion in various media on the sorption, solubility, elution of unreacted monomers, and flexural properties of two model dental composite compositions*. J Mater Sci Mater Med, 2008. **19**(6): p. 2477-83.
143. Leinfelder, K.F., *Posterior composite resins*. J Am Dent Assoc, 1988. **117**(4): p. 21E-26E.
144. Minguez, N., et al., *Advances in the history of composite resins*. J Hist Dent, 2003. **51**(3): p. 103-5.
145. Opdam, N.J., et al., *12-year survival of composite vs. amalgam restorations*. J Dent Res, 2010. **89**(10): p. 1063-7.
146. Kowalska, A., J. Sokolowski, and K. Bociog, *The Photoinitiators Used in Resin Based Dental Composite-A Review and Future Perspectives*. Polymers (Basel), 2021. **13**(3).
147. Braem, M., et al., *Mechanical properties and filler fraction of dental composites*. Dent Mater, 1989. **5**(5): p. 346-8.
148. Asmussen, E., *Softening of BISGMA-based polymers by ethanol and by organic acids of plaque*. Scand J Dent Res, 1984. **92**(3): p. 257-61.
149. Hashinger, D.T. and C.W. Fairhurst, *Thermal expansion and filler content of composite resins*. The Journal of Prosthetic Dentistry, 1984. **52**(4): p. 506-510.
150. *Guideline on pediatric restorative dentistry*. Pediatr Dent, 2012. **34**(5): p. 173-80.
151. Merve ULUAKAY, H.İ., Kıvanç YAMANEL, Neslihan ARHUN *Kompozit Rezınler Ve Polimerizasyon Buzulmesi*. ADO Klinik Bilimler Dergisi, 2011. **5**(2): p. 895-902.
152. Gladwin M., B.M., *Clinical Aspects of Dental Materials Theory, Practice, and cases*, 2004, Lippincott Williams & Wilkins: USA. p. 60-72.
153. Surdevant CM., R.T., Heymann HO., Sturdevant JR. , *The Art and Science of Operative Dentistry*, S.L. Mosby, Editor 1995, Principles and Practice of Operative Dentistry.: Philadelphia. p. 252-263.

154. B., Ö., *Restoratif Diş Hekimliğinde Maddeler Bilgisi.* , 2001, Eüdhf Yayınları: İzmir. p. 47-68.
155. AKGÜL, P.G.N., *Kompozit Materyallerin Biyouyumluluğu Hakkında Literatür Derlemesi.* Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2013. **23**.
156. Geurtsen, W., *Substances released from dental resin composites and glass ionomer cements.* Eur J Oral Sci, 1998. **106**(2 Pt 2): p. 687-95.
157. Schmalz, G. and D. Arenholt-Bindslev, *Dental filling materials. Hazards to patients and to environment? Introduction.* Eur J Oral Sci, 1998. **106**(2 Pt 2): p. 677.
158. Elliott, J.E., L.G. Lovell, and C.N. Bowman, *Primary cyclization in the polymerization of bis-GMA and TEGDMA: a modeling approach to understanding the cure of dental resins.* Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials, 2001. **17** **3**: p. 221-9.
159. Olea, N., et al., *Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry.* Environ Health Perspect, 1996. **104**(3): p. 298-305.
160. Issa, Y., et al., *Resin composite monomers alter MTT and LDH activity of human gingival fibroblasts in vitro.* Dent Mater, 2004. **20**(1): p. 12-20.
161. Moharamzadeh, K., et al., *Cytotoxicity of resin monomers on human gingival fibroblasts and HaCaT keratinocytes.* Dent Mater, 2007. **23**(1): p. 40-4.
162. van de Voorde, A., G.J. Gerdts, and D.F. Murchison, *Clinical use of glass ionomer cement: a literature review.* Quintessence Int, 1988. **19**(1): p. 53-61.
163. GJ., M., *An atlas of glass-ionomer cements: A clinician's guide.*, 2002, Martin Dunitz Ltd: UK.
164. Khoroushi, M., et al., *Marginal microleakage of resin-modified glass-ionomer and composite resin restorations: effect of using etch-and-rinse and self-etch adhesives.* Indian J Dent Res, 2012. **23**(3): p. 378-83.
165. Sidhu, S.K. and J.W. Nicholson, *A Review of Glass-Ionomer Cements for Clinical Dentistry.* J Funct Biomater, 2016. **7**(3).
166. KANIK, Ö. and L.Ş. TÜRKÜN, *Recent Approaches In Restorative Glass Ionomer Cements.* EÜ Dişhek Fak Derg, 2016. **37**(2): p. 54-65.
167. John F. McCabe , A.W.G.W., *Applied Dental Materials*, March 2008, Wiley-Blackwell. p. 320.
168. Paula Roberta Perondi, P.H.C.O., Alessandra Cassoni, André Figueiredo Reis, José Augusto Rodrigues, *Ultimate tensile strength and microhardness of glass ionomer materials*, March 2014
169. Preston, A.J., et al., *Fluoride release from aesthetic dental materials.* J Oral Rehabil, 1999. **26**(2): p. 123-9.
170. Attar, N. and A. Onen, *Fluoride release and uptake characteristics of aesthetic restorative materials.* J Oral Rehabil, 2002. **29**(8): p. 791-8.

171. Nicholson, J.W. and B. Czarnecka, *Maturation affects fluoride uptake by glass-ionomer dental cements*. Dent Mater, 2012. **28**(2): p. e1-5.
172. Bölükbaşı, B., Savaş, S., Kavruk, F., Küçükyılmaz, E., *Farklı içeriklerdeki cam iyonomer materyallerin flor salım ve tekrar yüklenebilme özelliklerinin değerlendirilmesi*. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2018. **39**(3): p. 175-183.
173. De Witte, A.M., et al., *Fluoride release profiles of mature restorative glass ionomer cements after fluoride application*. Biomaterials, 2000. **21**(5): p. 475-82.
174. Nicholson, J.W., B. Czarnecka, and H. Limanowska-Shaw, *The long-term interaction of dental cements with lactic acid solutions*. J Mater Sci Mater Med, 1999. **10**(8): p. 449-52.
175. Qiu, Z.-Y., I.-S. Noh, and S.-M. Zhang, *Silicate-doped hydroxyapatite and its promotive effect on bone mineralization*. Frontiers of Materials Science, 2013. **7**(1): p. 40-50.
176. Mitra, S.B., *Adhesion to dentin and physical properties of a light-cured glass-ionomer liner/base*. J Dent Res, 1991. **70**(1): p. 72-4.
177. McLean, J.W. and A.D. Wilson, *Fissure sealing and filling with an adhesive glass-ionomer cement*. Br Dent J, 1974. **136**(7): p. 269-76.
178. Wiegand, A., W. Buchalla, and T. Attin, *Review on fluoride-releasing restorative materials--fluoride release and uptake characteristics, antibacterial activity and influence on caries formation*. Dent Mater, 2007. **23**(3): p. 343-62.
179. Franco, E.B., et al., *5-year clinical performance of resin composite versus resin modified glass ionomer restorative system in non-carious cervical lesions*. Oper Dent, 2006. **31**(4): p. 403-8.
180. Almuhaiza, M., *Glass-ionomer Cements in Restorative Dentistry: A Critical Appraisal*. J Contemp Dent Pract, 2016. **17**(4): p. 331-6.
181. Robertello, F.J., et al., *Fluoride release of glass ionomer-based luting cements in vitro*. J Prosthet Dent, 1999. **82**(2): p. 172-6.
182. Tjandrawinata, R., M. Irie, and K. Suzuki, *Marginal gap formation and fluoride release of resin-modified glass-ionomer cement: effect of silanized spherical silica filler addition*. Dent Mater J, 2004. **23**(3): p. 305-13.
183. Musa, A., G.J. Pearson, and M. Gelbier, *In vitro investigation of fluoride ion release from four resin-modified glass polyalkenoate cements*. Biomaterials, 1996. **17**(10): p. 1019-23.
184. Momoi, Y. and J.F. McCabe, *Fluoride release from light-activated glass ionomer restorative cements*. Dent Mater, 1993. **9**(3): p. 151-4.
185. Forss, H., *Release of fluoride and other elements from light-cured glass ionomers in neutral and acidic conditions*. J Dent Res, 1993. **72**(8): p. 1257-62.
186. Czarnecka, B. and J.W. Nicholson, *Ion release by resin-modified glass-ionomer cements into water and lactic acid solutions*. J Dent, 2006. **34**(8): p. 539-43.
187. Palmer, G., H.M. Anstice, and G.J. Pearson, *The effect of curing regime on the release of hydroxyethyl methacrylate (HEMA) from resin-modified glass-ionomer cements*. J Dent, 1999. **27**(4): p. 303-11.

188. Hamid, A. and W.R. Hume, *Diffusion of resin monomers through human carious dentin in vitro*. Endod Dent Traumatol, 1997. **13**(1): p. 1-5.
189. Kan, K.C., L.B. Messer, and H.H. Messer, *Variability in cytotoxicity and fluoride release of resin-modified glass-ionomer cements*. J Dent Res, 1997. **76**(8): p. 1502-7.
190. Nicholson, J.W. and B. Czarnecka, *The biocompatibility of resin-modified glass-ionomer cements for dentistry*. Dent Mater, 2008. **24**(12): p. 1702-8.
191. Korkut, E., et al., *Comparative Evaluation Of Mechanical Properties Of A Bioactive Resin Modified Glass Ionomer Cement*. Journal of Ege University School of Dentistry, 2017. **38**: p. 170-175.
192. Nicholson, J.W., *Polyacid-modified composite resins ("compomers") and their use in clinical dentistry*. Dent Mater, 2007. **23**(5): p. 615-22.
193. Donly, K.J. and I.S. Sasa, *21 - Dental Materials*, in *Pediatric Dentistry (Sixth Edition)*, A.J. Nowak, et al., Editors. 2019, Elsevier: Philadelphia. p. 293-303.
194. Mahoney, E., et al., *Restorative paediatric dentistry*. 2013. p. 79-102.
195. Gladys, S., et al., *Comparative physico-mechanical characterization of new hybrid restorative materials with conventional glass-ionomer and resin composite restorative materials*. J Dent Res, 1997. **76**(4): p. 883-94.
196. el-Kalla, I.H. and F. García-Godoy, *Mechanical properties of compomer restorative materials*. Oper Dent, 1999. **24**(1): p. 2-8.
197. Hse, K.M. and S.H. Wei, *Clinical evaluation of compomer in primary teeth: 1-year results*. J Am Dent Assoc, 1997. **128**(8): p. 1088-96.
198. Garcia-Godoy, F. and Y. Hosoya, *Bonding mechanism of Compoglass to dentin in primary teeth*. J Clin Pediatr Dent, 1998. **22**(3): p. 217-20.
199. Ferrari, M., et al., *Standardized microscopic evaluation of the bonding mechanism of NRC/Prime & Bond NT*. Am J Dent, 1999. **12**(2): p. 77-83.
200. el-Kalla, I.H. and F. García-Godoy, *Bond strength and interfacial micromorphology of compomers in primary and permanent teeth*. Int J Paediatr Dent, 1998. **8**(2): p. 103-14.
201. García-Godoy, F., M. Rodríguez, and E. Barbería, *Dentin bond strength of fluoride-releasing materials*. Am J Dent, 1996. **9**(2): p. 80-2.
202. Wataha, J.C., et al., *Cytotoxicity of components of resins and other dental restorative materials*. J Oral Rehabil, 1994. **21**(4): p. 453-62.
203. Fujisawa, S., Y. Kadoma, and Y. Komoda, *¹H and ¹³C NMR studies of the interaction of eugenol, phenol, and triethyleneglycol dimethacrylate with phospholipid liposomes as a model system for odontoblast membranes*. J Dent Res, 1988. **67**(11): p. 1438-41.
204. Tang, A.T., et al., *Cytotoxicity tests of in situ polymerized resins: methodological comparisons and introduction of a tissue culture insert as a testing device*. J Biomed Mater Res, 1999. **45**(3): p. 214-22.
205. Yap, A.U., Y.S. Pek, and P. Cheang, *Physico-mechanical properties of a fast-set highly viscous GIC restorative*. J Oral Rehabil, 2003. **30**(1): p. 1-8.

206. Fleming, G.J., S.M. Kenny, and J.E. Barralet, *The optimisation of the initial viscosity of an encapsulated glass-ionomer restorative following different mechanical mixing regimes*. J Dent, 2006. **34**(2): p. 155-63.
207. Dowling, A.H. and G.J. Fleming, *Are encapsulated anterior glass-ionomer restoratives better than their hand-mixed equivalents?* J Dent, 2009. **37**(2): p. 133-40.
208. Okada, K., et al., *Surface hardness change of restorative filling materials stored in saliva*. Dent Mater, 2001. **17**(1): p. 34-9.
209. Wang, X.Y. and A.U.J. Yap, *Effects of environmental calcium and phosphate on wear and strength of glass ionomers exposed to acidic conditions*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2009. **88B**(2): p. 458-464.
210. Nicholson, J.W., *Glass ionomer dental cements: update*. Materials Technology, 2010. **25**(1): p. 8-13.
211. Nicholson, J.W. and M.A. Amiri, *The interaction of dental cements with aqueous solutions of varying pH*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1998. **9**(10): p. 549-554.
212. Lohbauer, U., et al., *Strength and wear resistance of a dental glass-ionomer cement with a novel nanofilled resin coating*. Am J Dent, 2011. **24**(2): p. 124-8.
213. Tiwari, S. and B. Nandlal, *"Effect of nano-filled surface coating agent on fluoride release from conventional glass ionomer cement: An <i>in vitro</i> trial"*. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 2013. **31**(2): p. 91-95.
214. Türkün, L.S. and Ö. Kanik, *A Prospective Six-Year Clinical Study Evaluating Reinforced Glass Ionomer Cements with Resin Coating on Posterior Teeth: Quo Vadis?* Oper Dent, 2016. **41**(6): p. 587-598.
215. Bagheri, R., et al., *Effect of a self-adhesive coating on the load-bearing capacity of tooth-coloured restorative materials*. Aust Dent J, 2017. **62**(1): p. 71-78.
216. Balkaya, H., S. Arslan, and K. Pala, *A randomized, prospective clinical study evaluating effectiveness of a bulk-fill composite resin, a conventional composite resin and a reinforced glass ionomer in Class II cavities: one-year results*. J Appl Oral Sci, 2019. **27**: p. e20180678.
217. Gurgan, S., et al., *Clinical performance of a glass ionomer restorative system: a 6-year evaluation*. Clin Oral Investig, 2017. **21**(7): p. 2335-2343.
218. Ong, J., et al., *Viscoelastic Properties of Contemporary Bulk-fill Restoratives: A Dynamic-mechanical Analysis*. Oper Dent, 2018. **43**(3): p. 307-314.
219. Fuhrmann, D., et al., *Properties of New Glass-Ionomer Restorative Systems Marketed for Stress-Bearing Areas*. Oper Dent, 2020. **45**(1): p. 104-110.
220. El-Bialy, M., et al., *Clinical evaluation of glass ionomer with glass hybrid technology versus conventional high viscosity glass ionomer in class I cavities in patients with high caries risk: Randomized controlled trial*. Journal of International Oral Health, 2020. **12**(3): p. 203-212.

221. Miletić, I., et al., *Clinical Performance of a Glass-Hybrid System Compared with a Resin Composite in the Posterior Region: Results of a 2-year Multicenter Study*. J Adhes Dent, 2020. **22**(3): p. 235-247.
222. Balkaya, H. and S. Arslan, *A Two-year Clinical Comparison of Three Different Restorative Materials in Class II Cavities*. Oper Dent, 2020. **45**(1): p. E32-E42.
223. Durmus, B., et al., *Two-Year Survival of High-Viscosity Glass Ionomer in Children with Molar Incisor Hypomineralization*. Med Princ Pract, 2021. **30**(1): p. 73-79.
224. Sunico, M.C., K. Shinkai, and Y. Katoh, *Two-year clinical performance of occlusal and cervical giomer restorations*. Oper Dent, 2005. **30**(3): p. 282-9.
225. Nsw, N.H., *GIOMER- The Intelligent Particle (New Generation Glass Ionomer Cement)*. International journal of dentistry and oral health, 2016. **2**.
226. Spencer, P., et al., *Proteins, pathogens, and failure at the composite-tooth interface*. J Dent Res, 2014. **93**(12): p. 1243-9.
227. Y, I.I., et al., *Evaluation of dentin bonding performance and acid-base resistance of the interface of two-step self-etching adhesive systems*. Dent Mater J, 2009. **28**(4): p. 493-500.
228. Tomiyama, K., Y. Mukai, and T. Teranaka, *Acid resistance induced by a new orthodontic bonding system in vitro*. Dent Mater J, 2008. **27**(4): p. 590-7.
229. Itota, T., et al., *Determination of fluoride ions released from resin-based dental materials using ion-selective electrode and ion chromatograph*. J Dent, 2004. **32**(2): p. 117-22.
230. Yap, A.U., P.H. Cheang, and P.L. Chay, *Mechanical properties of two restorative reinforced glass-ionomer cements*. J Oral Rehabil, 2002. **29**(7): p. 682-8.
231. Naoum, S., et al., *Fluoride release, recharge and mechanical property stability of various fluoride-containing resin composites*. Oper Dent, 2011. **36**(4): p. 422-32.
232. Nishio, M., Yamamoto, K., *he Anti-Dental Plaque Effect of Fluoride Releasing Light-Cured Composite Resin Restorative Material*. . TJapan Journal of Conservative Dentistry, , 2002. **45**: p. 459-468.
233. Meryon, S.D., P.G. Stephens, and R.M. Browne, *A comparison of the in vitro cytotoxicity of two glass-ionomer cements*. J Dent Res, 1983. **62**(6): p. 769-73.
234. Sidhu, S.K. and G. Schmalz, *The biocompatibility of glass-ionomer cement materials. A status report for the American Journal of Dentistry*. Am J Dent, 2001. **14**(6): p. 387-96.
235. Priyadarshini, B.I., et al., *One-year comparative evaluation of Ketac Nano with resin-modified glass ionomer cement and Giomer in noncarious cervical lesions: A randomized clinical trial*. J Conserv Dent, 2017. **20**(3): p. 204-209.
236. Coutinho, E., et al., *Bonding effectiveness and interfacial characterization of a nano-filled resin-modified glass-ionomer*. Dent Mater, 2009. **25**(11): p. 1347-57.
237. ANONYMUS, *Technical product file ketac*. 2009.
238. Zainuddin, N., et al., *Characterisation of a remineralising Glass Carbomer® ionomer cement by MAS-NMR spectroscopy*. Dent Mater, 2012. **28**(10): p. 1051-8.

239. Kahvecioglu, F., G. Tosun, and H.E. Ülker, *Intrapulpal Thermal Changes during Setting Reaction of Glass Carbomer® Using Thermocure Lamp*. BioMed Research International, 2016. **2016**: p. 5173805.
240. Dental, G., *GCP Dental biocompatible restorative Fill Cement based on Glass Carbomer™ Tech gcp-glass-fill*, 2011.
241. Volpato, C.A.M., et al. *Application of Zirconia in Dentistry: Biological, Mechanical and Optical Considerations*. 2011.
242. Meyenberg, K.H., H. Lüthy, and P. Schärer, *Zirconia posts: a new all-ceramic concept for nonvital abutment teeth*. J Esthet Dent, 1995. **7**(2): p. 73-80.
243. Kohal, R.J. and G. Klaus, *A zirconia implant-crown system: a case report*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2004. **24**(2): p. 147-53.
244. Luthardt, R.G., et al., *CAD/CAM-machining effects on Y-TZP zirconia*. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials, 2004. **20**(7): p. 655-662.
245. Daou, E.E. and M. Al-Gotmeh, *Zirconia Ceramic: A Versatile Restorative Material*. Dentistry 3000, 2014. **4**: p. 1-6.
246. Vemina, C., et al., *Study of the Mechanical Properties of the Novel Zirconia-reinforced Glass Ionomer Cement*. The Journal of Contemporary Dental Practice, 2016. **17**: p. 394-398.
247. Naasan, M.A. and T.F. Watson, *Conventional glass ionomers as posterior restorations. A status report for the American Journal of Dentistry*. Am J Dent, 1998. **11**(1): p. 36-45.
248. Holst, A., *A 3-year clinical evaluation of Ketac-Silver restorations in primary molars*. Swed Dent J, 1996. **20**(6): p. 209-14.
249. Cochrane, N.J. and E.C. Reynolds, *Calcium phosphopeptides -- mechanisms of action and evidence for clinical efficacy*. Adv Dent Res, 2012. **24**(2): p. 41-7.
250. Dhoot, D.R., et al. *Advances in Glass Ionomer Cement (GIC) : A Review*. 2016.
251. Humphrey, W., *Chrome alloy in children's dentistry*. St. Louis Dent Soc, 1950. **21**: p. 15-16.
252. Sharaf, A.A. and N.M. Farsi, *A clinical and radiographic evaluation of stainless steel crowns for primary molars*. J Dent, 2004. **32**(1): p. 27-33.
253. Prabhu, S., et al., *Gingival, oral hygiene and periodontal status of the teeth restored with stainless steel crown: A prospective study*. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2018. **36**(3): p. 273-278.
254. Webber, D.L., *Gingival health following placement of stainless steel crowns*. ASDC J Dent Child, 1974. **41**(3): p. 186-9.
255. Hutcheson, C., et al., *Multi-surface composite vs stainless steel crown restorations after mineral trioxide aggregate pulpotomy: a randomized controlled trial*. Pediatr Dent, 2012. **34**(7): p. 460-7.
256. Bimstein, E. and L. Matsson, *Growth and development considerations in the diagnosis of gingivitis and periodontitis in children*. Pediatr Dent, 1999. **21**(3): p. 186-91.

257. Pari, A., et al., *Gingival diseases in childhood - a review*. J Clin Diagn Res, 2014. **8**(10): p. ZE01-4.
258. İlevent özer, *ÇOCUKLARDA PERİODONTAL HASTALIKLAR*, A.Ü.A.D. Malzemeleri., Editor 2017.
259. Newman MG, T.H., Klokkevold PR, Carranza FA., *Carranza's Clinical Periodontology*., E.h. sciences, Editor 2021.
260. Baron, M., et al., *Relationship Between Disease Characteristics and Oral Radiologic Findings in Systemic Sclerosis: Results From a Canadian Oral Health Study*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(5): p. 673-80.
261. Kaku, M. and M. Yamauchi, *Mechano-regulation of collagen biosynthesis in periodontal ligament*. J Prosthodont Res, 2014. **58**(4): p. 193-207.
262. White SC, P.M., *Oral radiology: principles and interpretation*, E.S. Louis, Editor 2014.
263. van der Waal, I., *Non-plaque related periodontal lesions. An overview of some common and uncommon lesions*. J Clin Periodontol, 1991. **18**(6): p. 436-40.
264. Mortazavi, H. and M. Baharvand, *Review of common conditions associated with periodontal ligament widening*. Imaging Sci Dent, 2016. **46**(4): p. 229-237.
265. Zhang, K., et al., *Effects of dual antibacterial agents MDPB and nano-silver in primer on microcosm biofilm, cytotoxicity and dentine bond properties*. J Dent, 2013. **41**(5): p. 464-74.
266. Day, C.D. and K.L. Shourie, *A roentgenographic survey of periodontal disease in India*. J Am Dent Assoc, 1949. **39**(5): p. 572-88.
267. *References*, in *Bioarchaeology: Interpreting Behavior from the Human Skeleton*, C.S. Larsen, Editor. 2015, Cambridge University Press: Cambridge. p. 433-592.
268. *Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions*. J Periodontol, 2001. **72**(12): p. 1790-800.
269. Nowzari, H., J.E. Botero, and S.K. Rich, *The impact of early-in-life periodontal infection on the smiles of children: a worldwide view*. Compend Contin Educ Dent, 2010. **31**(2): p. 154, 156-8, 160 passim.
270. Oh, T.J., R. Eber, and H.L. Wang, *Periodontal diseases in the child and adolescent*. J Clin Periodontol, 2002. **29**(5): p. 400-10.
271. Nowak, A., Christensen JR, Mabry TR, Townsend JA, Wells MH, *Periodontal problems in children and adolescents*, E. Saunders:, Editor 2017: St. Louis. p. 371-8.
272. Page, R.C. and H.E. Schroeder, *Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work*. Lab Invest, 1976. **34**(3): p. 235-49.
273. Brown, L.J. and H. Løe, *Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease*. Periodontol 2000, 1993. **2**: p. 57-71.
274. Bimstein, E., P.E. Huja, and J.L. Ebersole, *The potential lifespan impact of gingivitis and periodontitis in children*. J Clin Pediatr Dent, 2013. **38**(2): p. 95-9.

275. Alrayyes, S. and T.C. Hart, *Periodontal disease in children*. Dis Mon, 2011. **57**(4): p. 184-91.
276. Lang, N.P. and P.M. Bartold, *Periodontal health*. Journal of Clinical Periodontology, 2018. **45**(S20): p. S9-S16.
277. Greenwell, H., *Position paper: Guidelines for periodontal therapy*. J Periodontol, 2001. **72**(11): p. 1624-8.
278. Chapple, I.L.C., et al., *Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*. J Periodontol, 2018. **89** Suppl 1: p. S74-S84.
279. Greene, J.C. and J.R. Vermillion, *THE SIMPLIFIED ORAL HYGIENE INDEX*. J Am Dent Assoc, 1964. **68**: p. 7-13.
280. Michael G. Newman, H.H.T., Fermin A. Carranza, *Carranza's Clinical Periodontology*, W.B. Saunders, Editor 2002: Philadelphia.
281. Loe, H. and J. Silness, *PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY*. Acta Odontol Scand, 1963. **21**: p. 533-51.
282. Giri, D.K., et al., *Periodontal disease and obesity in an Indian population*. Nepal Journal of Medical Sciences, 2013. **2**(2): p. 144-148.
283. Ainamo, J. and I. Bay, *Problems and proposals for recording gingivitis and plaque*. Int Dent J, 1975. **25**(4): p. 229-35.
284. Smith, L.B., L.B. Golub, and D.F. Duperon, *An evaluation of crevicular fluid and gingival tissue in children*. ASDC J Dent Child, 1974. **41**(2): p. 128-32.
285. GV., B., *The fibers and glands of the peridental membrane*. . Dent Cos, 1899. **41**: p. 101-22.
286. Brill, N. and H. Björn, *Passage of Tissue Fluid Into Human Gingival Pockets*. Acta Odontologica Scandinavica, 1959. **17**: p. 11-21.
287. Egelberg, J., *The blood vessels of the dento-gingival junction*. Journal of Periodontal Research, 1966. **1**(3): p. 163-179.
288. Lamster, I.B., *Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests*. Ann Periodontol, 1997. **2**(1): p. 123-37.
289. Nazar Majeed, Z., et al., *Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review*. Dis Markers, 2016. **2016**: p. 1804727.
290. Creemers, E.E., et al., *Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure?* Circ Res, 2001. **89**(3): p. 201-10.
291. Lamster, I.B. and J.K. Ahlo, *Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases*. Ann N Y Acad Sci, 2007. **1098**: p. 216-29.
292. Armitage, G.C., *Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis*. Periodontol 2000, 2004. **34**: p. 109-19.

293. Benbow, U. and C.E. Brinckerhoff, *The AP-1 site and MMP gene regulation: what is all the fuss about?* Matrix Biol, 1997. **15**(8-9): p. 519-26.
294. Pradeep, A.R., H. Daisy, and P. Hadge, *Gingival crevicular fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 in periodontal health and disease.* Archives of Oral Biology, 2009. **54**(5): p. 503-509.
295. Pradeep, A.R., et al., *Levels of pentraxin-3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease.* J Periodontol, 2011. **82**(5): p. 734-41.
296. Akpınar A, M.İ., *Diş eti oluşu sıvısı ve toplama yöntemleri.* CÜ Diş Hek Fak Derg, 2002. **5**(1): p. 45-48.
297. Salonen, J.I. and K.U. Paunio, *An intracrevicular washing method for collection of crevicular contents.* Scand J Dent Res, 1991. **99**(5): p. 406-12.
298. Griffiths, G.S., *Formation, collection and significance of gingival crevice fluid.* Periodontol 2000, 2003. **31**: p. 32-42.
299. Haerian, A., et al., *Gingival crevicular stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases levels in healthy and diseased sites.* J Clin Periodontol, 1995. **22**(7): p. 505-9.
300. Biswas, S., D.F. Duperon, and F.S. Chebib, *Study of periodontal disease in children and young adolescents. I. Effect of age, sex and gingival inflammation on crevice fluid volume, pocket depth, pH of supragingival plaque and crevice, collagenase activity and urea.* J Periodontal Res, 1977. **12**(4): p. 250-64.
301. Curtis, M.A., et al., *The total protein concentration of gingival crevicular fluid. Variation with sampling time and gingival inflammation.* J Clin Periodontol, 1988. **15**(10): p. 628-32.
302. Lamster, I.B., R.L. Oshrain, and J.M. Gordon, *Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites.* J Clin Periodontol, 1986. **13**(8): p. 799-804.
303. Griffiths, G.S., M.A. Curtis, and J.M.A. Wilton, *Selection of a filter paper with optimum properties for the collection of gingival crevicular fluid.* Journal of Periodontal Research, 1988. **23**(1): p. 33-38.
304. Sorensen, S.E., I.B. Larsen, and K.D. Jørgensen, *Gingival and alveolar bone reaction to marginal fit of subgingival crown margins.* Scand J Dent Res, 1986. **94**(2): p. 109-14.
305. Stewart, J.E., et al., *Reliability of filter-strip sampling of gingival crevicular fluid for volume determination using the Periotron.* J Periodontal Res, 1993. **28**(3): p. 227-30.
306. Chapple, I.L., et al., *Calibration and reliability of the Periotron 6000 for individual gingival crevicular fluid samples.* J Periodontal Res, 1995. **30**(1): p. 73-9.
307. Tüter, G., et al., *Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1.* J Clin Periodontol, 2005. **32**(9): p. 1011-5.
308. Miller, C.S., et al., *Current developments in salivary diagnostics.* Biomark Med, 2010. **4**(1): p. 171-89.

309. Sharry, J.J. and B. Krasse, *Observations on the Origin of Salivary Leucocytes*. Acta Odontologica Scandinavica, 1960. **18**(3): p. 347-358.
310. Rahnama, M., et al., *Gingival Crevicular Fluid – Composition and Clinical Importance in Gingivitis and Periodontitis*. Polish Journal of Public Health, 2014. **124**(2): p. 96-98.
311. Angus W. Thomson, M.T.L., *Two-Volume Set: The Cytokine Handbook*, A. Press, Editor 2003.
312. Noronha, I.L., et al., *Cytokines and growth factors in renal disease*. Nephrol Dial Transplant, 1995. **10**(6): p. 775-86.
313. Cooper, P.R., et al., *Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex*. J Dent, 2010. **38**(9): p. 687-97.
314. Veerayutthwilai, O., et al., *Differential regulation of immune responses by odontoblasts*. Oral Microbiol Immunol, 2007. **22**(1): p. 5-13.
315. Paris, S., et al., *Gene expression of human beta-defensins in healthy and inflamed human dental pulps*. J Endod, 2009. **35**(4): p. 520-3.
316. Stefanović Vladimir, T.E., Kanjevac Tatjana, Abazović Džihan, Rakić Mia, Petković-Ćurčin Aleksandra, Acović Aleksandar, Vojvodić Danilo, *The effect of dental caries and restorative biomaterials on IL-1 β and TNF- α levels in the gingival crevicular fluid*. Vojnosanitetski preglad, 2021. **78**(1): p. 62-71.
317. Farges, J.C., et al., *Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries*. Mediators Inflamm, 2015. **2015**: p. 230251.
318. Turner, M.D., et al., *Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease*. Biochim Biophys Acta, 2014. **1843**(11): p. 2563-2582.
319. Cardoso, E.M., C. Reis, and M.C. Manzanares-Céspedes, *Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases*. Postgrad Med, 2018. **130**(1): p. 98-104.
320. Cheng, R., et al., *Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review*. Int J Oral Sci, 2020. **12**(1): p. 2.
321. Takashiba, S., K. Naruishi, and Y. Murayama, *Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology*. J Periodontol, 2003. **74**(1): p. 103-10.
322. Hawkey, P.M., *Medical Microbiology. A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Diagnosis and Control*. Epidemiol Infect, 1993. **110**(2): p. 425.
323. Arora, S., et al., *Interleukin 1 β (+3954; -511) Genotype Polymorphism and its Association with Severe Chronic Generalized Periodontitis in the Malaysian Population*. Contemp Clin Dent, 2017. **8**(1): p. 102-105.
324. Heidari, Z., B. Moudi, and H. Mahmoudzadeh-Sagheb, *Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview*. BMC Oral Health, 2019. **19**(1): p. 29.
325. Shazam, H., et al., *Evaluation of Osteocalcin Levels in Saliva of Periodontitis Patients and Their Correlation with the Disease Severity: A Cross-Sectional Study*. Eur J Dent, 2020. **14**(3): p. 352-359.

326. Majeed, M.M., et al., *Association between Interleukin-1 β Gene Polymorphism and Chronic Periodontitis*. Eur J Dent, 2021. **15**(4): p. 702-706.
327. Hülya ÇAKMAK, İ.M., *İNTERLÖKİN-1 VE PERİODONTAL HASTALIK PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2002. **2**.
328. Stashenko, P., et al., *Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption*. J Immunol, 1987. **138**(5): p. 1464-8.
329. Nakamura, I. and E. Jimi, *Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1*. Vitam Horm, 2006. **74**: p. 357-70.
330. Rangbulla, V., et al., *Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients*. Chin J Dent Res, 2017. **20**(1): p. 43-51.
331. Kinney, J.S., et al., *Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression*. J Clin Periodontol, 2014. **41**(2): p. 113-120.
332. Offenbacher, S., et al., *Periodontal disease at the biofilm-gingival interface*. J Periodontol, 2007. **78**(10): p. 1911-25.
333. Sánchez, G.A., et al., *Salivary IL-1 β and PGE2 as biomarkers of periodontal status, before and after periodontal treatment*. J Clin Periodontol, 2013. **40**(12): p. 1112-7.
334. Engebretson, S.P., et al., *GCF IL-1beta profiles in periodontal disease*. J Clin Periodontol, 2002. **29**(1): p. 48-53.
335. Zhu, H., et al., *Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease*. Int J Clin Exp Pathol, 2015. **8**(2): p. 2214-20.
336. Cogulu, D., et al., *Associations of interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries*. J Oral Sci, 2015. **57**(1): p. 31-6.
337. McLachlan, J.L., et al., *S100 and cytokine expression in caries*. Infect Immun, 2004. **72**(7): p. 4102-8.
338. Cenan, R.S., Ergin, E., Ekici, Y., Ataç, F., *Structural and Functional Properties of the Extracellular Matrix*. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi 2018. **17**(3): p. 251-260.
339. Hannas, A.R., et al., *The role of matrix metalloproteinases in the oral environment*. Acta Odontol Scand, 2007. **65**(1): p. 1-13.
340. Maciejczyk, M., et al., *The Significance of Matrix Metalloproteinases in Oral Diseases*. Adv Clin Exp Med, 2016. **25**(2): p. 383-90.
341. Prado, V.P., et al. *Metalloproteinases (MMPs) of the extracellular matrix in Dentistry*. 2016.
342. Angosto, M.C. and J.Á. Álvarez-Gómez, *Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer*. Anales De La Real Academia Nacional De Farmacia, 2010. **76**: p. 59-84.
343. Sorsa, T., et al., *Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases*. Periodontol 2000, 2016. **70**(1): p. 142-63.

344. Sulkala, M., et al., *The effects of MMP inhibitors on human salivary MMP activity and caries progression in rats*. J Dent Res, 2001. **80**(6): p. 1545-9.
345. Kreis T, V.R., *Matrix metalloproteinases.*, in *Guidebook to the extracellular matrix, anchor, and adhesion proteins.*, W.Z.S. MD, Editor 1999, Oxford University Press: San Francisco. p. 519-42.
346. Visse, R. and H. Nagase, *Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry*. Circ Res, 2003. **92**(8): p. 827-39.
347. Mazzoni, A., et al., *Immunohistochemical identification of MMP-2 and MMP-9 in human dentin: correlative FEI-SEM/TEM analysis*. Journal of biomedical materials research. Part A, 2009. **88** 3: p. 697-703.
348. Mazzoni, A., et al., *Immunohistochemical and biochemical assay of MMP-3 in human dentine*. J Dent, 2011. **39**(3): p. 231-7.
349. Ballal, V., et al., *MMP-9 in Dentinal Fluid Correlates with Caries Lesion Depth*. Caries Res, 2017. **51**(5): p. 460-465.
350. Pashley, D.H., et al., *Collagen degradation by host-derived enzymes during aging*. J Dent Res, 2004. **83**(3): p. 216-21.
351. de Souza, A.P., R.F. Gerlach, and S.R. Line, *Inhibition of human gingival gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by metal salts*. Dent Mater, 2000. **16**(2): p. 103-8.
352. Mazzoni, A., et al., *Reactivation of inactivated endogenous proteolytic activities in phosphoric acid-etched dentine by etch-and-rinse adhesives*. Biomaterials, 2006. **27**(25): p. 4470-6.
353. Nishitani, Y., et al., *Activation of gelatinolytic/collagenolytic activity in dentin by self-etching adhesives*. Eur J Oral Sci, 2006. **114**(2): p. 160-6.
354. Carrilho, M.R., et al., *In vivo preservation of the hybrid layer by chlorhexidine*. J Dent Res, 2007. **86**(6): p. 529-33.
355. Breschi, L., et al., *Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface*. Dent Mater, 2008. **24**(1): p. 90-101.
356. Vidal, C.M., et al., *Abundance of MMPs and cysteine cathepsins in caries-affected dentin*. J Dent Res, 2014. **93**(3): p. 269-74.
357. Tanaka, H., et al., *Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **105**(5): p. 900-5.
358. Gursoy, U.K., et al., *Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis*. J Clin Periodontol, 2010. **37**(6): p. 487-93.
359. Tüter, G., B. Kurtiş, and M. Serdar, *Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1*. J Periodontol, 2002. **73**(5): p. 487-93.

360. Mente, J., et al., *A Prospective Clinical Pilot Study on the Level of Matrix Metalloproteinase-9 in Dental Pulpal Blood as a Marker for the State of Inflammation in the Pulp Tissue*. J Endod, 2016. **42**(2): p. 190-7.
361. Accorsi-Mendonça, T., et al., *Evaluation of gelatinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, and myeloperoxidase protein in healthy and inflamed human dental pulp tissue*. J Endod, 2013. **39**(7): p. 879-82.
362. Verstappen, J. and J.W. Von den Hoff, *Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): their biological functions and involvement in oral disease*. J Dent Res, 2006. **85**(12): p. 1074-84.
363. Jäsberg, H., et al., *Probiotic intervention influences the salivary levels of Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 and Tissue Inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 in healthy adults*. Arch Oral Biol, 2018. **85**: p. 58-63.
364. Chapple, I.L., *Periodontal disease diagnosis: current status and future developments*. J Dent, 1997. **25**(1): p. 3-15.
365. Listgarten, M.A. and S. Levin, *Positive correlation between the proportions of subgingival spirochetes and motile bacteria and susceptibility of human subjects to periodontal deterioration*. J Clin Periodontol, 1981. **8**(2): p. 122-38.
366. Loesche, W.J., *DNA Probe and Enzyme Analysis in Periodontal Diagnostics*. Journal of Periodontology, 1992. **63**(12S): p. 1102-1109.
367. Loesche, W., et al., *Multi-Center Clinical Evaluation of a Chairside Method for Detecting Certain Periodontopathic Bacteria in Periodontal Disease*. Journal of periodontology, 1990. **61**: p. 189-96.
368. Yeh, C.K., et al., *Current development of saliva/oral fluid-based diagnostics*. Tex Dent J, 2010. **127**(7): p. 651-61.
369. Rody, W.J., Jr., et al., *Immunoassay analysis of proteins in gingival crevicular fluid samples from resorbing teeth*. Angle Orthod, 2016. **86**(2): p. 187-92.
370. Lequin, R.M., *Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*. Clin Chem, 2005. **51**(12): p. 2415-8.
371. Uçan, U., Z. Aras, and M. Zorlutuna, *Detection of canine brucellosis by a rapid agglutination test using Rhizobium tropici as antigen*. Revue de médecine vétérinaire, 2010. **161**: p. 51-56.
372. Steffen, M.J. and J.L. Ebersole, *Sequential ELISA for cytokine levels in limited volumes of biological fluids*. Biotechniques, 1996. **21**(3): p. 504-9.
373. Fung, D.Y., *Predictions for rapid methods and automation in food microbiology*. J AOAC Int, 2002. **85**(4): p. 1000-2.
374. Aras, Z., *Rapid Diagnostic Methods in Microbiology*. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011. **68**(2): p. 97-104.
375. Sha, H., et al., *Comparison between electrochemical ELISA and spectrophotometric ELISA for the detection of dentine sialophosphoprotein for root resorption*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2014. **145**(1): p. 36-40.

376. Miguel, S.P., et al., *Electrospun Polycaprolactone/Aloe Vera_Chitosan Nanofibrous Asymmetric Membranes Aimed for Wound Healing Applications*. Polymers (Basel), 2017. **9**(5).
377. Kim, D.K., B.R. Sim, and G. Khang, *Nature-Derived Aloe Vera Gel Blended Silk Fibroin Film Scaffolds for Cornea Endothelial Cell Regeneration and Transplantation*. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016. **8**(24): p. 15160-15168.
378. Powers JM, S.R., *Craig's restorative dental materials.*, M. Elsevier, Editor 2006: St. Louis. p. 97-125.
379. Cao, T., et al., *Comparison of different test models for the assessment of cytotoxicity of composite resins*. J Appl Toxicol, 2005. **25**(2): p. 101-8.
380. Saw, T.Y., et al., *Tooth slice organ culture and established cell line culture models for cytotoxicity assessment of dental materials*. Toxicol In Vitro, 2005. **19**(1): p. 145-54.
381. Safa TUNCER , M.D., *Dental materyallerde biyouyumluluk değęrlendirmeleri*. J. Dent. Fac. Atatürk. Uni., 2011. **2011**(1): p. 141-149.
382. Murray, P.E., C. García Godoy, and F. García Godoy, *How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated?* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2007. **12**(3): p. E258-66.
383. Bouillaguet, S., et al., *Long-term cytotoxicity of resin-based dental restorative materials*. J Oral Rehabil, 2002. **29**(1): p. 7-13.
384. Schmalz, G., *Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials*. Clin Oral Investig, 1997. **1**(4): p. 154-62.
385. Shehata, M., et al., *Cytotoxicity and induction of DNA double-strand breaks by components leached from dental composites in primary human gingival fibroblasts*. Dent Mater, 2013. **29**(9): p. 971-9.
386. Möller, B., et al., *A comparison of biocompatibility and osseointegration of ceramic and titanium implants: an in vivo and in vitro study*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012. **41**(5): p. 638-45.
387. Tsuda, H., et al., *Programmed cell death and its possible relationship with periodontal disease*. J Oral Sci, 2012. **54**(2): p. 137-49.
388. Edmondson, J.M., L.S. Armstrong, and A.O. Martinez, *A rapid and simple MTT-based spectrophotometric assay for determining drug sensitivity in monolayer cultures*. Journal of tissue culture methods, 1988. **11**(1): p. 15-17.
389. Mosmann, T., *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays*. J Immunol Methods, 1983. **65**(1-2): p. 55-63.
390. van de Loosdrecht, A.A., et al., *Cell mediated cytotoxicity against U 937 cells by human monocytes and macrophages in a modified colorimetric MTT assay. A methodological study*. J Immunol Methods, 1991. **141**(1): p. 15-22.
391. SİPAHİ, O.C., et al., *Beş farklı protez kaide materyalinin gingival fibroblastlar üzerine olan etkilerinin incelenmesi*. Gülhane Tıp Dergisi, 2005. **47**(4): p. 275-278.
392. *RTCA DP Instrument Operator's Manual*, 2013, ACEA Biosciences, Inc: San Diego.

393. Ke, N., et al., *The xCELLigence system for real-time and label-free monitoring of cell viability*. Methods Mol Biol, 2011. **740**: p. 33-43.
394. Şeyma KESKİN, F.Ş., *CYTOTOXICITY OF RESIN MODIFIED GLASS IONOMER CEMENTS ON DENTAL PULP STEM CELLS*. Curr Res Dent Sci, 2022. **31**(1): p. 34-37.
395. Tevfik DEMİRCİ, T.G., Fatih ŞENGÜL *Dental rezin kompozitlerin sitotoksitesisi: Bir in vitro*. J Dent Fac Atatürk Uni, 2014. **24**(1): p. 10-15.
396. Frankild, S., et al., *Comparison of the sensitivities of the Buehler test and the guinea pig maximization test for predictive testing of contact allergy*. Acta Derm Venereol, 2000. **80**(4): p. 256-62.
397. Wataha, J.C., *Principles of biocompatibility for dental practitioners*. J Prosthet Dent, 2001. **86**(2): p. 203-9.
398. Ramfjord, S.P., et al., *Subgingival curettage versus surgical elimination of periodontal pockets*. J Periodontol, 1968. **39**(3): p. 167-75.
399. .
400. World Health, O., *Oral health surveys : basic methods*, 1997, World Health Organization: Geneva.
401. Wilton, J.M., et al., *Interleukin-1 beta (IL-1 beta) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis. A cross sectional study*. J Clin Periodontol, 1992. **19**(1): p. 53-7.
402. Ruan, J.Y., et al., *Evaluation of Four Different Restorative Materials for Restoration of the Periodontal Condition of Wedge-Shaped Defect: A Comparative Study*. Med Sci Monit, 2017. **23**: p. 4462-4470.
403. Giannopoulou, C., et al., *Neutrophil Elastase and its Inhibitors in Human Gingival Crevicular Fluid during Experimental Gingivitis*. Journal of Dental Research, 1992. **71**(2): p. 359-363.
404. Durr, D.P., M.H. Ashrafi, and W.K. Duncan, *A study of plaque accumulation and gingival health surrounding stainless steel crowns*. ASDC J Dent Child, 1982. **49**(5): p. 343-6.
405. FA., C., *Glikman's clinical periodontology.*, 1990, WB Saunders Company: Philadelphia. p. 286-292, 302-329.
406. Inc, E.B., *Human MMP-9(Matrix Metalloproteinase 9) ELISA Kit*, 2022. p. 2-13.
407. Inc, E.B., *Human TIMP-1(Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1) ELISA Kit*, 2022.
408. Inc, E.B., *Human IL-1 β (Interleukin 1 Beta) ELISA Kit*, 2022.
409. Altunsoy M, T.M., Ok E, Kucukyilmaz E. , *Shear Bond Strength of a Self-adhering Flowable Composite and a Flowable Base Composite to Mineral Trioxide Aggregate, Calcium-enriched Mixture Cement, and Biodentine*. . J Endod., 2015. **41**(10): p. 1691-5.
410. TAGHİZADEHGHALEHJOUGHİ A., O.E., KAMALAK H., *Kompozit Materyallerin Gingival Fibroblast Hücreleri Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin İncelenmesi Türkiye Klinikler*, 2019. **25**(3): p. 310-8.

411. 10993-5; I., *Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity*, 2009.
412. Silverstone, L.M., et al., *The Microbiology of Dental Caries*, in *Dental Caries: Aetiology, Pathology and Prevention*. 1981, Macmillan Education UK: London. p. 48-69.
413. Stamm, J.W., et al., *Risk assessment for oral diseases*. *Adv Dent Res*, 1991. **5**: p. 4-17.
414. Celik, E.U., N. Gokay, and M. Ates, *Efficiency of caries risk assessment in young adults using Cariogram*. *Eur J Dent*, 2012. **6**(3): p. 270-9.
415. Hänsel Petersson, G., et al., *Caries risk assessment in young adults: A 3-year validation of clinical guidelines used in Public Dental Service*. *Acta Odontol Scand*, 2013. **71**(6): p. 1645-50.
416. Sundell, A.L., et al., *Comparing caries risk profiles between 5- and 10- year-old children with cleft lip and/or palate and non-cleft controls*. *BMC Oral Health*, 2015. **15**(1): p. 85.
417. Campus, G., et al., *Cariogram validity in schoolchildren: a two-year follow-up study*. *Caries Res*, 2012. **46**(1): p. 16-22.
418. Mohamed Ali, H., et al., *Inflammatory mediators in saliva and gingival fluid of children with congenital heart defect*. *Oral Dis*, 2020. **26**(5): p. 1053-1061.
419. Ringelberg, M.L., et al., *Comparison of gingival health and gingival crevicular fluid flow in children with and without diabetes*. *J Dent Res*, 1977. **56**(2): p. 108-11.
420. Keles, S., et al., *Gingival crevicular fluid levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in type 1 diabetic children with gingivitis*. *Clinical Oral Investigations*, 2020. **24**(10): p. 3623-3631.
421. Sekino, S., P. Ramberg, and J. Lindhe, *The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model*. *J Clin Periodontol*, 2005. **32**(2): p. 182-7.
422. Hatice YAĞIZ, M.c.K., *ORAL KONTRASEPTİF AJANLARIN KLİNİK PERİODONTAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ*. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2005(2): p. 26-32.
423. H. Oğuz Kazancıoğlu, M.E., Nihat Demirtaş, Aydın Türkmen, Gülsüm Ak, *Diş eti büyümesİ meydana getİren İlaçlar ve tedavİleri*. *İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2013. **47**(1): p. 66-72.
424. Young, D.A., et al., *The American Dental Association Caries Classification System for clinical practice: a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs*. *J Am Dent Assoc*, 2015. **146**(2): p. 79-86.
425. Mandour, K.A.A., M.A. Tawfeek, and M.A. Montasser, *Expression of biological markers in gingival crevicular fluid of teeth with orthodontically induced root resorption*. *J Orofac Orthop*, 2021. **82**(5): p. 313-320.
426. Burke, F.J., *Dental Materials: What Goes Where? Class V Restorations*. *Dent Update*, 2015. **42**(9): p. 829-30, 833-6, 839.
427. Braga, R.R., et al., *Influence of cavity dimensions and their derivatives (volume and 'C' factor) on shrinkage stress development and microleakage of composite restorations*. *Dent Mater*, 2006. **22**(9): p. 818-23.

428. Borges, A.L., et al., *Impact of quantity of resin, C-factor, and geometry on resin composite polymerization shrinkage stress in Class V restorations*. Oper Dent, 2014. **39**(2): p. 144-51.
429. Correia, A.M.d.O., et al., *Influence of cavosurface angle on the stress concentration and gaps formation in class V resin composite restorations*. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2019. **97**: p. 272-277.
430. Eliguzeloglu, E., et al., *The effect of cavity shape and hybrid layer on the stress distribution of cervical composite restorations*. Eur J Dent, 2011. **5**(2): p. 180-5.
431. He, Z., Y. Shimada, and J. Tagami, *The effects of cavity size and incremental technique on micro-tensile bond strength of resin composite in Class I cavities*. Dent Mater, 2007. **23**(5): p. 533-8.
432. Han, S.H., et al., *Internal adaptation of resin composites at two configurations: Influence of polymerization shrinkage and stress*. Dent Mater, 2016. **32**(9): p. 1085-94.
433. Alqudaihi, F.S., et al., *Comparison of Internal Adaptation of Bulk-fill and Increment-fill Resin Composite Materials*. Oper Dent, 2019. **44**(1): p. E32-E44.
434. Peutzfeldt, A., et al., *Marginal Gap Formation in Approximal "Bulk Fill" Resin Composite Restorations After Artificial Ageing*. Oper Dent, 2018. **43**(2): p. 180-189.
435. Correia, A.M.O., et al., *Polymerization shrinkage stresses in different restorative techniques for non-carious cervical lesions*. J Dent, 2018. **76**: p. 68-74.
436. Kim, R.J., et al., *Polymerization shrinkage, modulus, and shrinkage stress related to tooth-restoration interfacial debonding in bulk-fill composites*. J Dent, 2015. **43**(4): p. 430-9.
437. Bucuta, S. and N. Ilie, *Light transmittance and micro-mechanical properties of bulk fill vs. conventional resin based composites*. Clin Oral Investig, 2014. **18**(8): p. 1991-2000.
438. Park, J., et al., *How should composite be layered to reduce shrinkage stress: incremental or bulk filling?* Dent Mater, 2008. **24**(11): p. 1501-5.
439. Oter, B., K. Deniz, and S.B. Cehreli, *Preliminary data on clinical performance of bulk-fill restorations in primary molars*. Niger J Clin Pract, 2018. **21**(11): p. 1484-1491.
440. Kadriye PEKER, G.B., *Erken Dönem Süt Dişi Çürüklerinin Önlenmesinde Risk Değerlendirmesinin Önemi*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2013. **23**(1): p. 106-115.
441. Watson, T.F., et al., *Present and future of glass-ionomers and calcium-silicate cements as bioactive materials in dentistry: biophotonics-based interfacial analyses in health and disease*. Dent Mater, 2014. **30**(1): p. 50-61.
442. Yürekten D. , E.A.P., *BİYOAKTİVİTENİN RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDEKİ ÖNEMİ VE BU KONUDAKİ GÜNCEL ÇALIŞMALARIN DERLENMESİ*. Ata Diş Hek Fak Derg. , 2020. **30**(2): p. 337-345.
443. Vallittu, P.K., et al., *Bioactive dental materials-Do they exist and what does bioactivity mean?* Dent Mater, 2018. **34**(5): p. 693-694.

444. Kumari, P.D., et al., *Factors influencing fluoride release in atraumatic restorative treatment (ART) materials: A review*. J Oral Biol Craniofac Res, 2019. **9**(4): p. 315-320.
445. Garoushi, S., P.K. Vallittu, and L. Lassila, *Characterization of fluoride releasing restorative dental materials*. Dent Mater J, 2018. **37**(2): p. 293-300.
446. Perez Cdos, R., et al., *Restoration of noncarious cervical lesions: when, why, and how*. Int J Dent, 2012. **2012**: p. 687058.
447. Spreafico, R.C., *Composite resin rehabilitation of eroded dentition in a bulimic patient: a case report*. Eur J Esthet Dent, 2010. **5**(1): p. 28-48.
448. Vandewalle, K.S. and G. Vigil, *Guidelines for the restoration of Class V lesions*. Gen Dent, 1997. **45**(3): p. 254-60; quiz 265-6.
449. Mukundan Vijayan, R.R., R. Sreevatsan, *Comparative evaluation of microhardness between giomer, compomer, composite and resin-modified GIC*. International Dental Journal of Student's Research, 2018. **6**(3): p. 61-65.
450. Babaji, P., *Microhardness of Giomer and Compomer Restorative Material- An Invitro Study*. Annals of International Medical and Dental Research,, 2020. **6**(6): p. 83-85.
451. Gordan, V.V., et al., *A clinical evaluation of a self-etching primer and a giomer restorative material: results at eight years*. The Journal of the American Dental Association, 2007. **138**(5): p. 621-7.
452. Itota, T., et al., *Fluoride release and recharge in giomer, compomer and resin composite*. Dent Mater, 2004. **20**(9): p. 789-95.
453. Upadhyya, N.P. and G. kishore, *Glass Ionomer Cement – The Different Generations*. Trends in biomaterials & artificial organs, 2005. **18**: p. 158-165.
454. Crowley, C.M., et al., *The influence of capsule geometry and cement formulation on the apparent viscosity of dental cements*. J Dent, 2006. **34**(8): p. 566-73.
455. Dasgupta, S., et al., *Comparative evaluation of fluoride release and recharge potential of novel and traditional fluoride-releasing restorative materials: An in vitro study*. J Conserv Dent, 2018. **21**(6): p. 622-626.
456. Xie, D., et al., *Mechanical properties and microstructures of glass-ionomer cements*. Dent Mater, 2000. **16**(2): p. 129-38.
457. Scholtanus, J.D. and M.C. Huysmans, *Clinical failure of class-II restorations of a highly viscous glass-ionomer material over a 6-year period: a retrospective study*. J Dent, 2007. **35**(2): p. 156-62.
458. Hicks, J., et al., *Compomer materials and secondary caries formation*. Am J Dent, 2000. **13**(5): p. 231-4.
459. Donly, K.J. and C. Grandgenett, *Dentin demineralization inhibition at restoration margins of Vitremer, Dyract and Compoglass*. Am J Dent, 1998. **11**(5): p. 245-8.
460. Celik, N., et al., *The effect of restorative materials on cytokines in gingival crevicular fluid*. Arch Oral Biol, 2017. **84**: p. 139-144.

461. Aslıhan KÖROĞLU, O.E., Cem KURTOĞLU *Geleneksel ve adeziv dental simanlar hakkında bir derleme çalışması*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2012. **22**(2): p. 205-216.
462. Benetti, A.R., et al., *Adhesion and marginal adaptation of a claimed bioactive, restorative material*. Biomater Investig Dent, 2019. **6**(1): p. 90-98.
463. Deepika, U., et al., *Clinical evaluation of bioactive resin-modified glass ionomer and giomer in restoring primary molars: A randomized, parallel-group, and split-mouth controlled clinical study*. Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 2022. **40**(3): p. 288-296.
464. May, E. and K.J. Donly, *Fluoride release and re-release from a bioactive restorative material*. Am J Dent, 2017. **30**(6): p. 305-308.
465. Porenczuk, A., et al., *A comparison of the remineralizing potential of dental restorative materials by analyzing their fluoride release profiles*. Adv Clin Exp Med, 2019. **28**(6): p. 815-823.
466. Francois, P., et al., *Commercially Available Fluoride-Releasing Restorative Materials: A Review and a Proposal for Classification*. Materials (Basel), 2020. **13**(10).
467. Heba I., E., et al., *MARGINAL LEAKAGE EVALUATION OF GIOMER AND COMPOMER IN PRIMARY TEETH (IN-VITRO STUDY)*. Alexandria Dental Journal, 2016. **41**(2): p. 188-193.
468. Condò, R., et al., *A Deep Morphological Characterization and Comparison of Different Dental Restorative Materials*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 7346317.
469. Parveen, S., et al., *Comparison between one-step self-etch adhesive and along with additional hydrophobic layer in the retention of giomer at non-carious cervical lesion*. Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal, 2017. **10**(3): p. 140-143.
470. Kang YH, M.B., Singh ML, Tran DL, Pagni SE, Perry RD, Kugel G *18-Month Clinical Comparison of Giomer Based and Nano Technology Based Materials in Non-Carious Cervical Lesion Class V Restorations*. J Dental Sci, 2021. **6**(3): p. 1-17.
471. Mousavinasab, S.M. and I. Meyers, *Fluoride release by glass ionomer cements, compomer and giomer*. Dent Res J (Isfahan), 2009. **6**(2): p. 75-81.
472. Bayrak, G.D., et al., *Effect of two different polishing systems on fluoride release, surface roughness and bacterial adhesion of newly developed restorative materials*. J Esthet Restor Dent, 2017. **29**(6): p. 424-434.
473. Isler, S., et al., *The effects of different restorative materials on periodontopathogens in combined restorative-periodontal treatment*. J Appl Oral Sci, 2018. **26**: p. e20170154.
474. Schätzle, M., et al., *The influence of margins of restorations of the periodontal tissues over 26 years*. J Clin Periodontol, 2001. **28**(1): p. 57-64.
475. Paolantonio, M., et al., *Clinical and microbiological effects of different restorative materials on the periodontal tissues adjacent to subgingival class V restorations*. J Clin Periodontol, 2004. **31**(3): p. 200-7.

476. Zhang, N., et al., *Do Dental Resin Composites Accumulate More Oral Biofilms and Plaque than Amalgam and Glass Ionomer Materials?* Materials (Basel), 2016. **9**(11).
477. Løe, H., *Reactions to marginal periodontal tissues to restorative procedures.* Int Dent J, 1968. **18**(4): p. 759-78.
478. Çimen, C., et al., *Effect of Finishing-Polishing Procedures on Cytotoxicity of Resin-Based Restorative Materials via Real-Time Cell Analysis.* J Clin Pediatr Dent, 2022. **46**(1): p. 24-29.
479. Bilgili, D., et al., *Effect of different polishing system on surface roughness of composite resins.* Yeditepe J Dent, 2020. **16**(2): p. 147-153.
480. Meredith, L., et al., *Atomic force microscopy analysis of enamel nanotopography after interproximal reduction.* Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2017. **151**(4): p. 750-757.
481. Ergücü, Z., L.S. Türkün, and A. Aladag, *Color stability of nanocomposites polished with one-step systems.* Oper Dent, 2008. **33**(4): p. 413-20.
482. Ergücü, Z. and L.S. Türkün, *Surface roughness of novel resin composites polished with one-step systems.* Oper Dent, 2007. **32**(2): p. 185-92.
483. Khalaj, K., et al., *The evaluation of surface sealants' effect on the color stability of Nano-hybrid composite after polishing with One-Step system (in-vitro).* J Clin Exp Dent, 2018. **10**(9): p. e927-e932.
484. van Dijken, J.W. and S. Sjöström, *Development of gingivitis around aged restorations of resin-modified glass ionomer cement, polyacid-modified resin composite (compomer) and resin composite.* Clin Oral Investig, 1998. **2**(4): p. 180-3.
485. Skapski, H. and T. Lehner, *A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man.* J Periodontal Res, 1976. **11**(1): p. 19-24.
486. Sueda, T., J. Bang, and G. Cimasoni, *Collection of gingival fluid for quantitative analysis.* J Dent Res, 1969. **48**(1): p. 159.
487. Fatima, T., et al., *Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases.* Molecules, 2021. **26**(5).
488. Pradeep, A.R., et al., *Gingival crevicular fluid and serum visfatin concentration: their relationship in periodontal health and disease.* J Periodontol, 2011. **82**(9): p. 1314-9.
489. Booth, V., et al., *Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease.* Journal of Periodontal Research, 1998. **33**(8): p. 491-499.
490. Jin, L., C. Yu, and E.F. Corbet, *Granulocyte elastase activity in static and flow gingival crevicular fluid.* Journal of Periodontal Research, 2003. **38**(3): p. 303-310.
491. Smith, Q.T., et al., *Five parameters of gingival crevicular fluid from eight surfaces in periodontal health and disease.* J Periodontal Res, 1992. **27**(5): p. 466-75.
492. Preiss, D.S. and J. Meyle, *Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid.* J Periodontol, 1994. **65**(5): p. 423-8.
493. Deinzer, R., B.S. Mossanen, and A. Herforth, *Methodological considerations in the assessment of gingival crevicular fluid volume.* J Clin Periodontol, 2000. **27**(7): p. 481-8.

494. Gustafsson, A., *Methodological considerations in GCF sampling with paper strips: poor recovery of uncomplexed elastase*. Journal of Clinical Periodontology, 1996. **23**(5): p. 432-436.
495. Papagerakis, P., et al., *Saliva and Gingival Crevicular Fluid (GCF) Collection for Biomarker Screening*. Methods Mol Biol, 2019. **1922**: p. 549-562.
496. Giannopoulou, C., J.J. Kamma, and A. Mombelli, *Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level*. J Clin Periodontol, 2003. **30**(2): p. 145-53.
497. Johnson, R.B., et al., *Protein recovery from several paper types used to collect gingival crevicular fluid*. J Periodontal Res, 1999. **34**(6): p. 283-9.
498. Serra, E., et al., *Lactate dehydrogenase activity in gingival crevicular fluid during orthodontic treatment*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2003. **124**(2): p. 206-11.
499. Gouveia, F.T. and S.C. Gomes. *VALIDATION OF AN ALTERNATIVE ABSORBENT PAPER FOR COLLECTING GINGIVAL CREVICULAR FLUID Validação de um papel absorvente para coleta de Fluido Crevicular Gengival*. 2009.
500. Nakashima, K., C. Demeurisse, and G. Cimasoni, *The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices*. J Clin Periodontol, 1994. **21**(7): p. 479-83.
501. Orban, J.E. and R.E. Stallard, *Gingival crevicular fluid: a reliable predictor of gingival health?* J Periodontol, 1969. **40**(4): p. 231-5.
502. Villela, B., et al., *Crevicular fluid collagenase activity in healthy, gingivitis, chronic adult periodontitis and localized juvenile periodontitis patients*. J Periodontal Res, 1987. **22**(3): p. 209-11.
503. Smith, Q.T. and S.J. Geegan, *Repeated measurement of crevicular fluid parameters at different sites*. J Clin Periodontol, 1991. **18**(3): p. 171-6.
504. Eley, B.M. and S.W. Cox, *Advances in periodontal diagnosis. 9. Potential markers of cell death and tissue degradation*. Br Dent J, 1998. **184**(9): p. 427-30.
505. Cimasoni, G. and C. Giannopoulou, *Can Crevicular Fluid Component Analysis Assist in Diagnosis and Monitoring Periodontal Breakdown?*
506. Subbarao, K.C., et al., *Gingival Crevicular Fluid: An Overview*. J Pharm Bioallied Sci, 2019. **11**(Suppl 2): p. S135-S139.
507. Cho, Y.D., et al., *Periodontal Wound Healing and Tissue Regeneration: A Narrative Review*. Pharmaceuticals (Basel), 2021. **14**(5).
508. Sethiya, K. and P. Dhadse, *Healing after Periodontal Surgery - A Review*. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 2020. **9**: p. 3753-3759.
509. Waerhaug, J., *Effect of rough surfaces upon gingival tissue*. J Dent Res, 1956. **35**(2): p. 323-5.
510. Kaslick, R.S. and A.I. Chasens, *Periodontosis with periodontitis: A study involving young adult males: Part I. Review of the literature and incidence in a military population*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1968. **25**(3): p. 305-326.

511. Ramfjord, S., *Local factors in periodontal disease*. J Am Dent Assoc, 1952. **44**(6): p. 647-55.
512. Löe, H., *The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems*. J Periodontol, 1967. **38**(6): p. Suppl:610-6.
513. Mombelli, A., et al., *The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants*. Oral Microbiol Immunol, 1987. **2**(4): p. 145-51.
514. Bhardwaj, S. and M.L. Prabhuji, *Comparative volumetric and clinical evaluation of peri-implant sulcular fluid and gingival crevicular fluid*. J Periodontal Implant Sci, 2013. **43**(5): p. 233-42.
515. Ainamo, J. and I. Bay, [*Periodontal indexes for and in practice*]. Tandlaegebladet, 1976. **80**(5): p. 149-52.
516. GÜRBÜZ, G.D.T., *ÇOCUKLARDA DIŞ ÇÜRÜKLERİ VE RESTORASYONLARIN PERİODONTAL SAELİKLA İLİŞKİSİ: BİR LİTERATÜR DERLEMESİ*. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2018. **28**(3): p. 421-428.
517. Johannsen, A., N. Bjurshammar, and A. Gustafsson, *The influence of academic stress on gingival inflammation*. Int J Dent Hyg, 2010. **8**(1): p. 22-7.
518. *Caries-risk Assessment and Management for Infants, Children, and Adolescents*. Pediatr Dent, 2017. **39**(6): p. 197-204.
519. Nassar, P.O., et al., *Periodontal evaluation of different toothbrushing techniques in patients with fixed orthodontic appliances*. Dental Press J Orthod, 2013. **18**(1): p. 76-80.
520. Patil, S.P., P.B. Patil, and M.V. Kashetty, *Effectiveness of different tooth brushing techniques on the removal of dental plaque in 6-8 year old children of Gulbarga*. J Int Soc Prev Community Dent, 2014. **4**(2): p. 113-6.
521. Martignon, S., et al., *Infiltrating/sealing proximal caries lesions: a 3-year randomized clinical trial*. J Dent Res, 2012. **91**(3): p. 288-92.
522. van Dijken, J.W. and S. Sjöström, *The effect of glass ionomer cement and composite resin fillings on marginal gingiva*. J Clin Periodontol, 1991. **18**(3): p. 200-3.
523. Tanner, A., et al., *Clinical, microbiological and immunological profile of healthy, gingivitis and putative active periodontal subjects*. J Periodontal Res, 1996. **31**(3): p. 195-204.
524. Jingarwar, M.M., et al., *Quantitative assessment of fluoride release and recharge ability of different restorative materials in different media: an in vitro study*. J Clin Diagn Res, 2014. **8**(12): p. ZC31-4.
525. Rothwell, M., H.M. Anstice, and G.J. Pearson, *The uptake and release of fluoride by ion-leaching cements after exposure to toothpaste*. J Dent, 1998. **26**(7): p. 591-7.
526. Mehmet Bani, N.Ö., *Cam iyonomer içerikli farklı restoratif materyallerin yüzey pürüzlülüklerinin değerlendirilmesi*. Acta Odontologica Turcica, 2013. **30**(1): p. 13-7.
527. Kooi, T.J., et al., *Effects of food-simulating liquids on surface properties of giomer restoratives*. Oper Dent, 2012. **37**(6): p. 665-71.

528. Mohamed-Tahir, M.A. and A.U. Yap, *Effects of pH on the surface texture of glass ionomer based/containing restorative materials*. Oper Dent, 2004. **29**(5): p. 586-91.
529. Ismail, H.S., et al., *Effect of different polishing techniques on surface roughness and bacterial adhesion of three glass ionomer-based restorative materials: In vitro study*. J Clin Exp Dent, 2020. **12**(7): p. e620-e625.
530. Mert Eren, M., et al., *Streptococcus Mutans adhesion to dental restorative materials after polishing with various systems: A Confocal Microscopy study*. Acta Microscopica, 2021. **30**: p. 54-64.
531. Forss, H., L. Seppä, and P. Alakuijala, *Plaque accumulation on glass ionomer filling materials*. Proc Finn Dent Soc, 1991. **87**(3): p. 343-50.
532. Yap, A.U., J.E. Ong, and N.A. Yahya, *Effect of resin coating on highly viscous glass ionomer cements: A dynamic analysis*. J Mech Behav Biomed Mater, 2021. **113**: p. 104120.
533. Mesquita, R.V., D. Axmann, and J. Geis-Gerstorfer, *Dynamic visco-elastic properties of dental composite resins*. Dent Mater, 2006. **22**(3): p. 258-67.
534. Krajangta, N., C. Dulsamphan, and T. Chotitanmapong, *Effects of Protective Surface Coating on Fluoride Release and Recharge of Recent Uncoated High-Viscosity Glass Ionomer Cement*. Dentistry Journal, 2022. **10**(12): p. 233.
535. Singh, J., et al., *Composite resin degradation products from BisGMA monomer modulate the expression of genes associated with biofilm formation and other virulence factors in Streptococcus mutans*. J Biomed Mater Res A, 2009. **88**(2): p. 551-60.
536. McCabe, J.F. and R.M. Basker, *Tissue sensitivity to acrylic resin. A method of measuring the residual monomer content and its clinical application*. Br Dent J, 1976. **140**(10): p. 347-50.
537. Martins, T.M., et al., *Periodontal tissue response to coverage of root cavities restored with resin materials: a histomorphometric study in dogs*. J Periodontol, 2007. **78**(6): p. 1075-82.
538. Bergman, B., A. Hugoson, and C.O. Olsson, *Periodontal and prosthetic conditions in patients treated with removable partial dentures and artificial crowns. A longitudinal two-year study*. Acta Odontol Scand, 1971. **29**(6): p. 621-38.
539. Karlsen, K., *Gingival reactions to dental restorations*. Acta Odontol Scand, 1970. **28**(6): p. 895-904.
540. Larato, D.C., *Influence of a composite resin restoration on the gingiva*. J Prosthet Dent, 1972. **28**(4): p. 402-4.
541. Gomes, S.C., et al., *Clinical and histologic evaluation of the periodontal response to restorative procedures in the dog*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2005. **25**(1): p. 39-47.
542. Mann Jr., W.V., *The Correlation of Gingivitis Pocket Depth and Exudate from the Gingival Crevice*. The Journal of Periodontology, 1963. **34**(4): p. 379-387.

543. Champagne, C.M., et al., *Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases*. *Periodontol* 2000, 2003. **31**: p. 167-80.
544. ÇELİK, N., *SINIF V KAVİTELERDE KULLANILAN RESTORATİF MATERYALLERİN SİTOTOKSİSİTESİ VE DİŞETİ OLUŞU SIVISINDAKİ SİTOKİNLERE ETKİSİ*, in *Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı*2014, ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ.
545. Rody, W.J., Jr., et al., *Mass spectrometry analysis of gingival crevicular fluid in the presence of external root resorption*. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2014. **145**(6): p. 787-98.
546. Kereshanan, S., P. Stephenson, and R. Waddington, *Identification of dentine sialoprotein in gingival crevicular fluid during physiological root resorption and orthodontic tooth movement*. *Eur J Orthod*, 2008. **30**(3): p. 307-14.
547. Balducci, L., et al., *Biological markers for evaluation of root resorption*. *Arch Oral Biol*, 2007. **52**(3): p. 203-8.
548. Mah, J. and N. Prasad, *Dentine phosphoproteins in gingival crevicular fluid during root resorption*. *Eur J Orthod*, 2004. **26**(1): p. 25-30.
549. Tijssen, P., *Practice and theory of enzyme immunoassays.*, 1985, Elsevier Science Publishers B.V: Amsterdam, The Netherlands. p. 95-108.
550. Fitzsimmons, T.R., et al., *Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis*. *J Clin Periodontol*, 2010. **37**(1): p. 30-6.
551. Dursun, E. and T.F. Tözüm, *Peri-Implant Crevicular Fluid Analysis, Enzymes and Biomarkers: a Systemetic Review*. *J Oral Maxillofac Res*, 2016. **7**(3): p. e9.
552. ÜLKER, A.E., *Sağlıklı ve Periodontal Hastalığı Olan Çocuklarda Tükürükte ve Diş Eti Oluşu Sıvısında Sistatin C, İnterlökin-1beta ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa Düzeylerinin Değerlendirilmesi.*, in *Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Anabilim Dalı*2007, Gazi Üniversitesi: Ankara: .
553. Goutoudi, P., E. Diza, and M. Arvanitidou, *Effect of periodontal therapy on crevicular fluid interleukin-1beta and interleukin-10 levels in chronic periodontitis*. *J Dent*, 2004. **32**(7): p. 511-20.
554. Stefanović, V., et al., *Influence of dental filling material type on the concentration of interleukin 9 in the samples of gingival crevicular fluid*. *Vojnosanit Pregl*, 2016. **73**(8): p. 728-34.
555. Ilday, N.O., et al., *The effects of overhang amalgam restoration on levels of cytokines, gingival crevicular fluid volume and some periodontal parameters*. *Am J Dent*, 2016. **29**(5): p. 266-270.
556. Ilday, N.O., et al., *The effects of silorane composites on levels of cytokines and periodontal parameters*. *Contemp Clin Dent*, 2013. **4**(4): p. 437-42.
557. Stewart, C.A. and Y. Finer, *Biostable, antidegradative and antimicrobial restorative systems based on host-biomaterials and microbial interactions*. *Dent Mater*, 2019. **35**(1): p. 36-52.

558. Sorsa, T., et al., *Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation*. Ann Med, 2006. **38**(5): p. 306-21.
559. Moon, P.C., J. Weaver, and C.N. Brooks, *Review of matrix metalloproteinases' effect on the hybrid dentin bond layer stability and chlorhexidine clinical use to prevent bond failure*. Open Dent J, 2010. **4**: p. 147-52.
560. Bourbia, M., et al., *Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives*. J Dent Res, 2013. **92**(11): p. 989-94.
561. Chang, Y.C., et al., *Regulation of matrix metalloproteinase production by cytokines, pharmacological agents and periodontal pathogens in human periodontal ligament fibroblast cultures*. J Periodontal Res, 2002. **37**(3): p. 196-203.
562. Escalona, L.A., P. Mastromatteo-Alberga, and M. Correnti, *Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis*. Invest Clin, 2016. **57**(2): p. 131-142.
563. Bıyıkoğlu, B., et al., *Gingival Crevicular Fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 Levels in Patients With Rheumatoid Arthritis and Inflammatory Periodontal Disease*. Journal of Periodontology, 2009. **80**(8): p. 1307-1314.
564. Yang, S., et al., *Meta-analysis of the association between serum and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-9 and periodontitis*. J Am Dent Assoc, 2019. **150**(1): p. 34-41.
565. Aiba, T., et al., *Matrix metalloproteinases-1 and -8 and TIMP-1 mRNA levels in normal and diseased human gingivae*. European Journal of Oral Sciences, 1996. **104**(5-6): p. 562-569.
566. Rai, B., et al., *Biomarkers of periodontitis in oral fluids*. J Oral Sci, 2008. **50**(1): p. 53-6.
567. Lazăr, L., et al., *Cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlate with tissue inflammation degree in periodontal disease*. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie, 2015. **56** **4**: p. 1441-6.
568. Breschi, L., et al., *Use of a specific MMP-inhibitor (galardin) for preservation of hybrid layer*. Dent Mater, 2010. **26**(6): p. 571-8.
569. Montagner, A.F., et al., *MMP Inhibitors on Dentin Stability: A Systematic Review and Meta-analysis*. J Dent Res, 2014. **93**(8): p. 733-43.
570. Jandt, K.D. and B.W. Sigusch, *Future perspectives of resin-based dental materials*. Dent Mater, 2009. **25**(8): p. 1001-6.
571. Cocco, A.R., et al., *A systematic review about antibacterial monomers used in dental adhesive systems: Current status and further prospects*. Dent Mater, 2015. **31**(11): p. 1345-62.
572. Huang, B., et al., *Biodegradation of resin-dentin interfaces is dependent on the restorative material, mode of adhesion, esterase or MMP inhibition*. Dent Mater, 2018. **34**(9): p. 1253-1262.

573. Reynolds, J.J., R.M. Hembry, and M.C. Meikle, *Connective tissue degradation in health and periodontal disease and the roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors*. *Adv Dent Res*, 1994. **8**(2): p. 312-9.
574. Maeso, G., M. Bravo, and A. Bascones, *Levels of metalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis, gingivitis, and healthy gingiva*. *Quintessence Int*, 2007. **38**(3): p. 247-52.
575. Larivée, J., J. Sodek, and J.M. Ferrier, *Collagenase and collagenase inhibitor activities in crevicular fluid of patients receiving treatment for localized juvenile periodontitis*. *J Periodontal Res*, 1986. **21**(6): p. 702-15.
576. Kubota, T., et al., *Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis-affected gingival tissue*. *J Periodontol*, 2008. **79**(1): p. 166-73.
577. Hayakawa, H., et al., *Collagenase activity and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) content in human whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased subjects*. *J Periodontal Res*, 1994. **29**(5): p. 305-8.
578. Murphy, G. and J.J. Reynolds, *Extracellular Matrix Degradation*, in *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*. 2002. p. 343-384.
579. Lütfioglu, M., et al., *Excessive fluoride intake alters the MMP-2, TIMP-1 and TGF- β levels of periodontal soft tissues: an experimental study in rabbits*. *Clinical oral investigations*, 2011. **16**.
580. Tatakis, D.N., *Interleukin-1 and bone metabolism: a review*. *J Periodontol*, 1993. **64**(5 Suppl): p. 416-31.
581. Hou, L.-T., et al., *Interleukin-1 β , clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients*. *Journal of Periodontal Research*, 2003. **38**(3): p. 247-254.
582. Konradsson, K. and J.W. van Dijken, *Interleukin-1 levels in gingival crevicular fluid adjacent to restorations of calcium aluminate cement and resin composite*. *J Clin Periodontol*, 2005. **32**(5): p. 462-6.
583. Lin, N.J., et al., *Macrophage response to methacrylate conversion using a gradient approach*. *Acta Biomater*, 2007. **3**(2): p. 163-73.
584. Kwon, J.-S., et al., *Biocompatibility Evaluation of Dental Luting Cements Using Cytokine Released from Human Oral Fibroblasts and Keratinocytes*. *Materials*, 2015. **8**(11): p. 7269-7277.
585. Kanjevac, T., et al., *Cytotoxic Effects of Glass Ionomer Cements on Human Dental Pulp Stem Cells Correlate with Fluoride Release*. *Medicinal chemistry (Shāriqah (United Arab Emirates))*, 2012. **8**: p. 40-5.
586. Peskersoy, C., A. Oguzhan, and O. Gurlek, *The Effect of Flowable Composite Resins on Periodontal Health, Cytokine Levels, and Immunoglobulins*. *BioMed Research International*, 2022. **2022**: p. 6476597.
587. <https://www.pulpdent.com/activa-bioactive-overview/>. *Products - ACTIVA™ Overview - Product Review*. Available from: <https://www.pulpdent.com/activa-bioactive-overview/>.

588. Forster, A., et al., *Human epithelial tissue culture study on restorative materials*. J Dent, 2014. **42**(1): p. 7-14.
589. Bolori, E., et al., *Gingival epithelium attachment to well- or partially cured resin composites*. Eur Cell Mater, 2020. **40**: p. 259-275.
590. Giannasi, C., et al., *Impact of Dental Implant Surface Modifications on Adhesion and Proliferation of Primary Human Gingival Keratinocytes and Progenitor Cells*. Int J Periodontics Restorative Dent, 2018. **38**(1): p. 127-135.
591. Ismail, H.S., A.I. Ali, and F. Garcia-Godoy, *In vitro biocompatibility testing of different base materials used for elevation of proximal subgingival margins using human gingival epithelial cells*. Journal of Oral Science, 2022. **64**(2): p. 118-123.
592. Ferracane, J.L., *Elution of leachable components from composites*. J Oral Rehabil, 1994. **21**(4): p. 441-52.
593. Smith, D.C. and N.D. Ruse, *Acidity of glass ionomer cements during setting and its relation to pulp sensitivity*. J Am Dent Assoc, 1986. **112**(5): p. 654-7.
594. Quirynen, M., et al., *The influence of surface free energy and surface roughness on early plaque formation. An in vivo study in man*. J Clin Periodontol, 1990. **17**(3): p. 138-44.
595. Cosgun, A., B. Bolgul, and N. Duran, *In vitro investigation of antimicrobial effects, nanohardness, and cytotoxicity of different glass ionomer restorative materials in dentistry*. Niger J Clin Pract, 2019. **22**(3): p. 422-431.
596. Yildirim BİÇEr, A.Z., *Seromer esaslı iki farklı indirekt kompozit materyalin sitotoksik etkilerinin in vitro değerlendirilmesi*. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2011. **28**(2): p. 69-74.
597. Al-Qathami, H.O., et al. *Effect of root perforation repair materials on morphology and attachment behavior of human PDL fibroblasts in vitro*. 2004.
598. Beltes, P., et al., *In vitro evaluation of the cytotoxicity of two glass-ionomer root canal sealers*. J Endod, 1997. **23**(9): p. 572-4.
599. Schedle, A., et al., *Cytotoxic effects of dental composites, adhesive substances, compomers and cements*. Dent Mater, 1998. **14**(6): p. 429-40.
600. Franz, A., et al., *Cytotoxic effects of packable and nonpackable dental composites*. Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials, 2003. **19**(5): p. 382-392.
601. Sjögren, G., G. Sletten, and J.E. Dahl, *Cytotoxicity of dental alloys, metals, and ceramics assessed by millipore filter, agar overlay, and MTT tests*. J Prosthet Dent, 2000. **84**(2): p. 229-36.
602. Wataha, J.C., et al., *In vitro biological response to core and flowable dental restorative materials*. Dent Mater, 2003. **19**(1): p. 25-31.
603. Lönnroth, E.C. and J.E. Dahl, *Cytotoxicity of liquids and powders of chemically different dental materials evaluated using dimethylthiazol diphenyltetrazolium and neutral red tests*. Acta Odontol Scand, 2003. **61**(1): p. 52-6.

604. Huang, F.M., et al., *Resinous perforation-repair materials inhibit the growth, attachment, and proliferation of human gingival fibroblasts*. J Endod, 2002. **28**(4): p. 291-4.
605. Pourabbas, R., et al., *In vitro assessment of cytotoxicity of giomer on human gingival fibroblasts*. AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, 2009. **8**.
606. Falconi, M., et al., *Effects of HEMA on type I collagen protein in human gingival fibroblasts*. Cell Biol Toxicol, 2007. **23**(5): p. 313-22.
607. Becher, R., et al., *Pattern of cell death after in vitro exposure to GDMA, TEGDMA, HEMA and two compomer extracts*. Dent Mater, 2006. **22**(7): p. 630-40.
608. Scheideler, L., et al., *Photocoupling of fibronectin to titanium surfaces influences keratinocyte adhesion, pellicle formation and thrombogenicity*. Dent Mater, 2007. **23**(4): p. 469-78.
609. Pendegrass, C.J., et al., *Sealing the skin barrier around transcutaneous implants: in vitro study of keratinocyte proliferation and adhesion in response to surface modifications of titanium alloy*. J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(1): p. 114-21.
610. Atsuta, I., et al., *In vivo and in vitro studies of epithelial cell behavior around titanium implants with machined and rough surfaces*. Clin Implant Dent Relat Res, 2014. **16**(5): p. 772-81.
611. Chen, C.C., R.C. Chen, and S.T. Huang, *Enzymatic responses of human deciduous pulpal fibroblasts to dental restorative materials*. J Biomed Mater Res, 2002. **60**(3): p. 452-7.

