

CANBERK ÇELİK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2019

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**SIK KULLANILAN AĞIZ GARGARALARININ
BİYUYUMLULUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

CANBERK ÇELİK

**DANIŞMAN
PROF. DR. SERDAR ÇİNTAN**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
PERİODONTOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Periodontoloji Programında Doktora öğrencisi Canberk ÇELİK tarafından Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN'ın danışmanlığında hazırlanan "Sık Kullanılan Ağız Gargaralarının Biyoyumluluğunun Değerlendirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 20/ 12 /2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

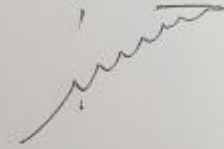
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Ali ÇEKİCİ
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



Jüri-Danışman

Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



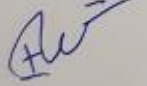
Jüri

Prof.Dr. Şebnem DİRİKAN İPÇİ
Altınbaş Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



Jüri

Doç. Dr. Hayriye Esra ÜLKER
Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı



Jüri

Doç.Dr. Emine ÇİFCİBAŞI
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

CANBERK ÇELİK

ITHAF

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme ve seçilmiş aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Doktora hayatım boyunca engin deneyimi ile bana hem hekimlik hem insanlık anlamında yol gösteren değerli hocam Prof.Dr. Serdar Çintan'a,

Klinik ve akademik tecrübelerinden her zaman faydalandığım Doç.Dr. Emine Çifcibaşı'na,

Beraber büyüdüğüm ve öğrendiğim tüm S.Ç mavi klinik ailesine,

Doktora eğitimime katkıda bulunan değerli Anabilim Dalı öğretim üyelerimize,

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerini bana aktaran Doç.Dr. Hayriye Esra Ülker'e ,

Tezimin deney aşamalarında yardımcı olan Dr Emine Yavuz ve Dr.Öğr. Grv, Türkay Kölüş'e

Sevgisi ve emeği ile bana her zaman destek olan sevgili eşim Dr. Öğr. Grv. Ayşe Canan Tutku Çelik'e ,

Hayatım boyunca beni seven ,bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Çiğdem Özbek ve canım babam Yahya Çelik'e

Biricik dostlarım ,ikinci ailem Meriç Berkman, Mehmet Işıker ve Mehmet Fatih Özmen'e

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesinde çalışan tüm emekçilere,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 30847

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET.....	Xİİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Periodontal Hastalıklar.....	2
2.1.1. Periodontal Hastalık Sınıflaması.....	3
2.1.2. Diş Eti Hastalıkları.....	6
2.1.2.1. Mikrobiyal Dental Plak Kaynaklı Diş Eti Hastalıkları.....	6
2.1.2.2. Mikrobiyal Dental Plak Kaynaklı Olmayan Diş Eti Hastalıkları.....	7
2.1.3. Kronik Periodontitis.....	7
2.1.4. Agresif Periodontitis.....	7
2.1.5. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Sınıflamasına Göre Periodontitis.....	8
2.2. Periodontitisin Etiyolojisi ve Patolojisi.....	8
2.3. Periodontal Tedavinin Amacı.....	10
2.4. MDP Kontrolü.....	11
2.5. Kimyasal Plak Kontrol Ajanları.....	12
2.5.1. Klorheksidin.....	13
2.5.2. Florid Bileşikler.....	14
2.5.3. Benzydamin Hidroklorür.....	15
2.5.4. Setilpiridinyum Klorür.....	16
2.5.5. Esansiyel Yağlar.....	16

2.5.6. Alkol.....	17
2.5.7. Triklosan.....	17
2.5.8.Oktenidin.....	17
2.5.9. Povidon İyodin.....	17
2.5.10.Hyaluronik Asit.....	18
2.5.11.Doğal Bileşikler.....	18
2.6.Biyouyumluluk.....	18
2.6.1. <i>In Vitro</i> Deneyler (Birincil/Eleme Testleri)	19
2.6.2. <i>In Vivo</i> Hayvan Deneyleri (İkincil Testler)	22
2.6.3. Klinik Testler.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. L929 Hücre Kültürlerinin Hazırlanması.....	24
3.2. XTT ve Gerçek Zamanlı Hücre Analizi Deneyleri için Materyal Ekstraktlarının Hazırlanması.....	27
3.3. XTT Deneyinin Uygulanması.....	30
3.4. Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sisteminde Deneyin Uygulanması.....	33
3.5. İstatiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. XTT Deneyi Bulguları.....	36
4.1.1. Gargaraların 1 Dakika Uygulama Sonrası Etkileri.....	36
4.1.2. Gargaraların 5 Dakika Uygulama Sonrası Etkileri.....	41
4.1.3. Gargaraların 24 saat Uygulama Sonrası Etkileri.....	46
4.2. Gerçek Zamanlı Hücre Analizi Bulguları.....	51
5. TARTIŞMA.....	57
KAYNAKLAR.....	73
HAM VERİLER.....	86
FORMLAR.....	115
ETİK KURUL KARARI.....	117
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	118
ÖZGEÇMİŞ.....	119

TABLOLAR LISTESİ

Tablo 3-1. Test edilen ağız gargaralarının üretim numaraları, üretici firmaları ve içerikleri.....	28
Tablo 4-1: %20'lik konsantrasyonda 1 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	38
Tablo 4-2: %10'luk konsantrasyonda 1 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	39
Tablo 4-3: %5'lik konsantrasyonda 1 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	40
Tablo 4-4: %20'lik konsantrasyonda 5 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	43
Tablo 4-5: %10'luk konsantrasyonda 5 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	44
Tablo 4-6: %5'lik konsantrasyonda 5 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	45
Tablo 4-7: %20'lik konsantrasyonda 24 saat boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	48
Tablo 4-8: %10'luk konsantrasyonda 24 saat boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	49

Tablo 4-9: %5'lik konsantrasyonda 24 saat boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması.....	50
---	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Periodontal hastalık oluşumuna yol açan faktörler ve hastalığın ilerleyişi.....	8
Şekil 2-2. Patojen mikroorganizmaların kimyasal plak kontrol ajanlarının uygulanması öncesi ve sonrası konfokal mikroskop altında görüntüsü.....	10
Şekil 2-3. Klorheksidin molekülünün yapısal formülü.....	13
Şekil 2-4. Benzidamin hidroklorür molekülünün yapısal formülü.....	15
Şekil 2-5. Sarı bir tetrazolyum olan XTT canlı hücrelerde PMS (Fenazin metosülfat) yardımıyla mitokondriyal dehidrojenaz aktivitesi sonucu turuncu renkli formazan bileşiğine indirgenir.....	21
Şekil 2-6. Gerçek zamanlı hücre analizi deneyi için e-plaklardan veri alınması.....	22
Şekil 3-1. Hücre kültürü kabı.....	25
Şekil 3-2. L929 hücrelerinin hazırlanmasında kullanılan Dulbecco's Modified Eagle's kültür ortamı.....	25
Şekil 3-3. Hücre incelenmesinde kullanılan mikroskop (Leica microsystems, Almanya).....	26
Şekil 3-4. L929 hücrelerinin mikroskop altında görüntüsü (100X).....	26
Şekil 3-5. Materyal örneklerinin ve hücre kültürünün hazırlandığı güvenlik kabini.....	27
Şekil 3-6. Gargara materyallerinin %5,10 ve 20'lik konsantrasyonlarının hazırlanması	30
Şekil 3-7. L929 hücrelerinin materyal ekstraktlarına maruz bırakılması.....	31
Şekil 3-8. XTT Solüsyonu.....	31
Şekil 3-9. Materyal ekstraktlarına maruz bırakılan L929 hücrelerinin XTT solüsyonu ile muamele edilmesi.....	32
Şekil 3-10. XTT solüsyonuna maruz bırakılan kuyucuklardaki renk değişimi.....	32
Şekil 3-11. Spektrofotometre cihazı (Epoch, BioTek Instruments, ABD).....	33
Şekil 3-12. Her bir test materyalinin farklı bir e-plate hücre kültür içinde hazırlanması.....	34
Şekil 4-1. Farklı konsantrasyonlarda 1 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde canlılık yüzdeleri.....	36
Şekil 4-2. Farklı konsantrasyonlarda 5 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde canlılık yüzdeleri.....	41

Şekil 4-3. Farklı konsantrasyonlarda 24 saat boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde canlılık yüzdeleri.....	46
Şekil 4-4. Kloroben'in gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.....	51
Şekil 4-5. Curasept ADS 220'nin gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.....	52
Şekil 4-6. Curasept ADS 205'in gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.....	53
Şekil 4-7. Curasept ADS 212'nin gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.....	54
Şekil 4-8. Klorhex' in gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.....	55
Şekil 4-9. Andorex' in gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.....	56

SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ

ANOVA	: Analysis of Variance, Değişken Analizi
ASTM	: American Society for Testing and Materials
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
C	: Centigrade, Santigrat
CI	: Cell İndex, Hücre Endeksi
CO ₂	: Karbondioksit
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
FBS	: Fetal Bovine Serum, Sığır Fetüsü Serumu
HeLa	: İnsan Rahim Ağzı Kanseri Hücreleri
ISO	: International Organization for Standardisation
L929	: Fare Fibroblastı Hücresi
MDP	: Mikrobiyal Dental Plak
MEM-Alpha	: Minimum Essential Medium Alpha
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
MTT	: 3- (4,5-Dimetiltiazol-2-il) -2,5-Difeniltetrazolyum Bromid
N	: Örnek Sayısı
nm	: Nanometre
pH	: Power (Potential) of Hyrdogen, Hidrojen Kuvveti
PMNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
RTCA	: Real Time Cell Analysis, Gerçek Zamanlı Hücre Analizi
WST-1	: 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disülfofenil)-2H-tetrazolyum
XTT	: 2,3-Bis-(2-Metoksi-4-Nitro-5-Sülfohenil)-2H-Tetrazolyum-5-Karboksanilid Disodyum
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
°	: Derece
µL	: Mikrolitre
3T3	: Fare Embriyo Fibroblast Hücresi

ÖZET

Çelik, C. Sık Kullanılan Ağız Gargaralarının biyouyumluluğunun Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2019

Anahtar Kelimeler: gargara, biyouyumluluk, sitotoksosite, hücre kültürü, *in vitro*

Bu çalışmanın amacı, 6 farklı ağız gargarasının L929 fare fibroblastı hücrelerinin canlılıkları üstüne etkilerinin XTT ve gerçek zamanlı hücre analizi yöntemleri ile iki aşamada değerlendirilmesidir.

XTT testi için Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Curasept ADS 220, Klorhex ve Andorex materyal ekstraktlarının %5,10 ve 20'lik konsantrasyonları hazırlandı. 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarındaki L929 hücreleri 1 dakika, 5 dakika ve 24 saat günde 2 kere olmak üzere materyal ekstraktı içeren kültür ortamına maruz bırakıldı (n=12). Veriler one-way ANOVA analiziyle istatistiksel olarak değerlendirildi.

Gerçek zamanlı hücre analizi testi için, kontrol kuyularına maksimum doz ekstrakt süspansiyonu, diğerlerine ise %5'lik konsantrasyon elde edilecek şekilde kültür ortamı eklendi (n=12). E-plaklardan 125 saat boyunca her 15 dakikada bir ölçüm alındı. Sonuçlar RTCA 2.0 programı ile analiz edildi.

XTT testi verilerine göre materyallerin tüm konsantrasyonlarının, farklı uygulama sürelerinde L929 hücrelerinin canlılığına etkisinin kontrol grubundan farklı olduğu görüldü ($p<0.05$). Gerçek zamanlı hücre analizi bulgularına göre Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex gruplarının 125 saat sonunda hücre canlılık değerlerinin 0 değerine çok yaklaştığı, Curasept ADS 220 grubunda bu değer in altına indiği görülmüştür.

Gargaralar biyolojik olarak aktif içerikleri sebebiyle ağız içinde sitotoksik etkilere sebep olabilirler. Bu çalışmada veriler 2 boyutlu *in vitro* hücre kültürü testleri yapılarak elde edilmiştir. Kliniğe daha yakın veriler elde edebilmek için 3 boyutlu hücre kültürü testleri ve *in vivo* çalışmalar da yapılmalıdır.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No.30847

ABSTRACT

Celik Canberk. Biocompatibility Evaluation of Common Used Mouthwashes. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Periodontology. PhD Thesis. Istanbul 2014

Key Words: mouthwash, biocompatibility, cytotoxicity, cellculture, in vitro

The aim of this study is to evaluate the effects of 6 commonly used mouthwashes on the viability of L929 mouse fibroblast cell with XTT and real-time cell analysis methods.

For the xtt assay, %5, %10 and % 20 concentrations of Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Curasept ADS 220, Klorhex and Andorex material extracts were prepared. L929 cells were exposed to material extracts for 1 minute, 5 minutes, and 24 hours 2 times per day (n=12) . Data were statistically evaluated with one-way ANOVA analysis.

For real-time cell analysis assay, culture medium was added to the control wells to obtain the maximum dose of the extract suspension, while the others had a 5% concentration (n=12).E-plates were measured every 15 minutes for 125 hours. Results were analyzed by RTCA 2.0 program.

According to XTT test data, the effect of all concentrations of materials on the viability of L929 cells at different application were different from the control group ($p<0.05$). According to the results of real-time cell analysis, it was observed that cell viability values of Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex and Andorex were very close to 0 after 125 hours and for Curasept 220 it was below.

Mouthwashes may cause cytotoxic effects in the mouth due to their biologically active content. In this study, data were obtained by performing 2D in vitro cell culture tests. 3D cell culture tests and in vivo studies should be performed to obtain data closer to the clinic.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 30847

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biyouyumluluk, bir biyomateriyalin canlı dokulara zarar vermeden onlarla birlikte uyumlu bir şekilde varlığını devam ettirebilmesidir. Biyomateriyaller piyasaya sürölüp, hastalar üzerinde uygulanmadan önce tüm biyolojik cevapları araştırılmalıdır. Yapılacak analizler materyallerden salınan bileşenlerin farklı dokularla lokal ve sistemik ilişkilerini incelemelidir. Bu salınım lokal ve sistemik toksisite, pulpal, oral mukozal, gingival reaksiyonlar, alerjik, mutajenik, ve östrojenik etkiler gibi birçok istenmeyen biyolojik reaksiyonun kaynağıdır. Diş etinde ve oral mukozada reaksiyonlara da yol açabilirler.

Biyolojik dokularda kullanılacak materyallerin zararlı etkilerinin araştırılmasında kullanılan yöntemlerin temel prensibi, materyal ile biyolojik sistemin teması sonucunda canlılardaki fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri belirlemektir. Bir başka deyişle bu etkinin biyolojik sistemin yapısında belirgin bir değişikliğe yol açıp açmadığı ve geri dönüşümlü olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

Bu çalışmanın amacı, altı farklı ağız gargarasının “L929” fare fibroblast hücrelerinin canlılıkları üzerine etkilerinin XTT ve gerçek zamanlı hücre analizi yöntemleri ile değerlendirmektir.

Bu çalışmada, klinik kullanımı taklit edebilmek için gargaraların önerilen günlük kullanım süreleri ve miktarları dikkate alınmıştır. Çalışmanın sonuçları test edilen gargaraların klinik kullanımlarında oluşabilecek olan muhtemel toksik etkiler konusunda aydınlatıcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalıklar

Periodontitis, bazı mikroorganizmalara karşı gelişen konak yanıtı sonucunda periodontal ligament ve alveolar kemik gibi dişlerin destekleyici çevre dokularının progresif yıkımı ile cep oluşumu, diş eti çekilmesi, iltihap, dişlerde mobilite, yer değiştirme ve diş kaybına kadar ilerleyebilen enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır. Periodontal hastalıklar, toplumda oldukça sık görülen diş ve çevre yapılarını etkileyen, MDP(mikrobiyal dental plak) içindeki patojen bakterilerin sebep olduğu kronik enfeksiyöz hastalıklardır (Carranza 2012 pp.41). Periodontal hastalıklarda histopatolojik olarak; periodontal cep oluşumu, birleşim epitelinin mine-sement sınırının apikaline doğru göçü, dişin destek dokularında hasar ve yıkım, birleşim ve cep epitelinde çok sayıda PMNL(polimorf nüveli lökositler) birikimi, makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu gözlenir (Uygur 2002). Periodontitis diş çevresinde kemik ve ataşman kaybı ile karakterize, bakteriyel enfeksiyon ve konak yanıtı arasındaki kompleks etkileşimden kaynaklanan bir hastalıktır. Klinik olarak gingivitis, diş eti iltihabı ve/veya periodontal ataşman kaybı olmadan kanama bulguları ile karakterizedir. MDP ve diş taşının ağız ortamından uzaklaştırılmasıyla çoğu zaman geri dönüşümlüdür. Çoğu gingivitis periodontitise ilerlemez (Oliver ve ark.1998). Periodontitisi gingivitisten ayıran en önemli özellik bahsedildiği gibi periodontitiste klinik olarak saptanabilen periodontal cep oluşumu ve komşu alveol kemiği seviyesinde azalmanın eşlik ettiği ataşman kaybıdır (Carranza 2012 pp.41).

2.1.1. Periodontal Hastalık Sınıflaması

Periodontal hastalık sınıflaması 1999 yılında AAP (American Academy of Periodontology) tarafından klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikler değerlendirilerek aşağıdaki şekilde yenilenmiştir.

- Diş eti hastalıkları
- Kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
- Sistemik hastalıklarla birlikte görülen periodontitisler
- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodonsiyumun abseleri
- Endodontik lezyonlarla birlikte görülen periodontitisler
- Gelişimsel veya kazanılmış deformite ve durumlar

1999 sınıflamasının 17 yıl boyunca klinik ve bilimsel olarak kullanımının ardından, yenilenmesine karar verilmiştir. Epidemiyolojik, etiyolojik, patolojik ve biyolojik değerlendirmeler göz önünde bulundurularak periodontal ve periimplanter hastalıklar yeniden 2017 yılında aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (Caton ve ark. 2018).

Periodontal Hastalıklar

- **Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve sınıflaması:**

1. Periodontal sağlık ve gingival sağlık

- a. Sağlıklı periodonsiyuma sahip klinik olarak diş etinin durumu
- b. Azalmış periodonsiyuma sahip klinik olarak diş etinin durumu
- i. Stabil periodontitise sahip hasta
- ii. Periodontitisi olmayan hasta

2. Gingivitis – biyofilm oluşumuna bağlı

- a. Yalnız dental biyofilme bağlı olarak gelişen
- b. Sistemik veya lokal risk faktörlerine bağlı olarak gelişen
- c. İlaça bağlı diş eti büyümeleri

3. Gingival hastalıklar –biyofilme bağlı olmayan

- a. Genetik / gelişimsel hastalıklar
- b. Spesifik enfeksiyonlar
- c. Enflamatuvar hastalıklar ve bağışıklık durumları
- d. Duyarlılık reaksiyonları
- e. Neoplaziler
- f. Endokrin, beslenme ve metabolik hastalıklar
- g. Travmatik lezyonlar
- h. Gingival pigmentasyon

➤ **Periodontitis tipleri:**

1. Nekrotizan periodontal hastalıklar

- a. Nekrotizan gingivitis
- b. Nekrotizan periodontitis
- c. Nekrotizan stomatitis

2. Sistemik hastalıklara bağlı olarak gelişen periodontitis

3. Periodontitis

a. Evreler: Hastalığın şiddetine ve tedavinin zorluğuna bağlı sınıflandırılır

Evre 1: Başlangıç düzeyde periodontitis

Evre 2: Orta düzeyde periodontitis

Evre 3: İleri düzeyde periodontitis, diş kaybı riski ile birlikte

Evre 4: İleri düzeyde periodontitis, total dişsizlik riski ile birlikte

b. Kapsam ve yayılım: Lokalize, generalize; molar-keser dişlerin dahil olmasına göre

c. Düzey/derecelendirme: Hızlı ilerleme riskine bağlı olarak, tedaviye verilen cevaba göre

➤ **Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar:**

1. Periodontal destek dokuları etkileyen sistemik hastalıklar

2. Diğer periodontal durumlar

a. Periodontal abseler

b. Endodontik-periodontal lezyonlar

3. Diş çevresi mukogingival deformiteler ve durumlar

a. Diş eti fenotipi

b. Diş eti/yumuşak doku çekilmesi

c. Diş eti eksikliği

d. Azalmış vestibüler derinlik

e. Anormal frenulum ve kas pozisyonu

f. Diş eti büyümesi

g. Anormal renk

h. Ekspoze olan kök yüzeyi

4. Travmatik okluzal kuvvetler

a. Primer oklüzal travma

b. Sekonder oklüzal travma

c. Ortodontik kuvvetler

5. Plağa bağlı gingival/periodontal hastalıklara neden olan protez ve dişle ilgili faktörler

a. Lokalize dişle ilgili faktörler

b. Lokalize protetik restorasyonlara bağlı faktörler

Periimplant Hastalık Sınıflaması

1. Peri-implant sağlık
2. Peri-implant mukozitis
3. Peri-implantitis
4. Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri

2.1.2. Diş Eti Hastalıkları

2.1.2.1. Mikrobiyal Dental Plak Kaynaklı Diş Eti Hastalıkları

Diş eti hastalıklarının en yaygın formlarından biri olan gingivitisin ana etkeni MDP'dir. Gingivitis, dişte ataşman kaybının görülmediği diş eti ile sınırlı klinik olarak görülebilen enflamasyon belirtileri ile karakterizedir. Ayrıca gingivitis, ataşman kaybı görülen fakat ataşman kaybını muhafaza etmek için periodontal tedavi uygulanan periodontitis vakalarının diş etlerinde de gözlenir. Tedavi edilen gingivitis vakalarında MDP kaynaklı gingivitis ataşman kaybının devam edeceği ön görülemeyerek tekrarlayabilir. Sonuç olarak MDP kaynaklı gingivitisin periodonsiyumda ataşman kaybı olmadan veya periodonsiyumda önceden oluşmuş, stabil hale gelmiş ilerlemeyen ataşman kaybı oluşan durumlarda meydana geldiği söylenebilir (Carranza 2012 pp.34).

Sadece MDP kaynaklı diş eti hastalıkları: MDP kaynaklı diş eti hastalıkları, MDP ve dokularda bulunan mikroorganizmalarla konaktaki enflamatuvar hücreler arasındaki etkileşim sonucu oluşur. Plak-konak etkileşiminin süresi ve şiddeti, lokal ve sistemik faktörler, kullanılan ilaçlar, yetersiz beslenme gibi faktörlerden etkilenebilir. Kuron ve kök yüzeylerinde bulunan diş taşları plağın tutunması için bir yüzey oluşturur ki bu durum gingivitis şiddetini arttıran lokal bir faktördür. Bu faktör plaktaki mikroorganizmaların tutunmasını kolaylaştırır, hastanın plak kontrol teknikleriyle plağı uzaklaştırmasını zorlaştırır (Carranza 2012 pp.35).

Sistemik faktörlerin modifiye ettiği diş eti hastalıkları: Ergenlikte, menstrüel döngü sırasında veya hamilelikte oluşan endokrinal değişiklikler ve diyabet plağa verilen gingival enflamatuvar cevabı şiddetlendirebilir. Değişen cevap, sistemik faktörlerin konağın hücresel ve immünolojik fonksiyonlarını etkilemesi sonucu oluşur (Carranza 2012 pp.37).

İlaçların modifiye ettiği diş eti hastalıkları: Diş eti hastalıklarının prevalansı ilaç kullanımının artması nedeniyle artmaktadır. Diş eti büyümesi ile karakterizedirler. Diş eti büyümesi, ilaç kullanımı sebebiyle hastaya özel veya hormon seviyesindeki artış sebebiyle MDP birikiminin önlenememesi sonucu oluşabilir (Carranza 2012 pp.37).

Yetersiz beslenmenin modifiye ettiği diş eti hastalıkları: Klinikte parlak kırmızı, şişmiş, kanamalı diş etleri görüntüsü C vitamini eksikliği veya iskorbüt hastalığı ile ilişkili olabilir. Beslenme yetersizliği, konağın radikaller gibi zararlı hücresel ürünlere karşı kendini savunma mekanizmasını bozabilir (Carranza 2012 pp.38).

2.1.2.2. Mikrobiyal Dental Plak Kaynaklı Olmayan Diş Eti Hastalıkları

Bu gruptaki diş eti hastalıklarının ağız içi belirtileri sosyo-ekonomik durumu düşük hasta gruplarında, gelişmekte olan ülkelerde, immün sistemi baskılanmış hastalarda görülür (Carranza 2012 pp.38).

2.1.3. Kronik Periodontitis

Periodontitisin en yaygın görülen formudur. Genellikle yetişkinlerde görülmesine rağmen çocuklarda da gözlenebilir. Sınıflandırma yapmak için 35 yaş üstü sınır olarak kullanılabilir. Plak ve diş taşı birikimiyle ilişkilidir. Hastalığın ilerleyişinde yavaş-orta dereceli yıkımlar görülmekle birlikte yıkımın hızlandığı dönemler de olabilir. Lokal, sistemik ve çevresel faktörler konak-bakteri ilişkisini etkileyerek hastalığın ilerleme hızını değiştirebilir. Değerlendirilen alanların %30'undan azı ataşman ve kemik kaybı gösteriyorsa lokalize, %30'undan fazlası gösteriyorsa generalize kronik periodontitis olarak sınıflandırılır. Ayrıca klinik ataşman kaybı miktarına göre 1-2 mm hafif, 3-4 mm orta, 5 mm'nin üzerindeyse şiddetli kronik periodontitis olarak da sınıflandırılabilir (Carranza 2012 pp.42).

2.1.4. Agresif Periodontitis

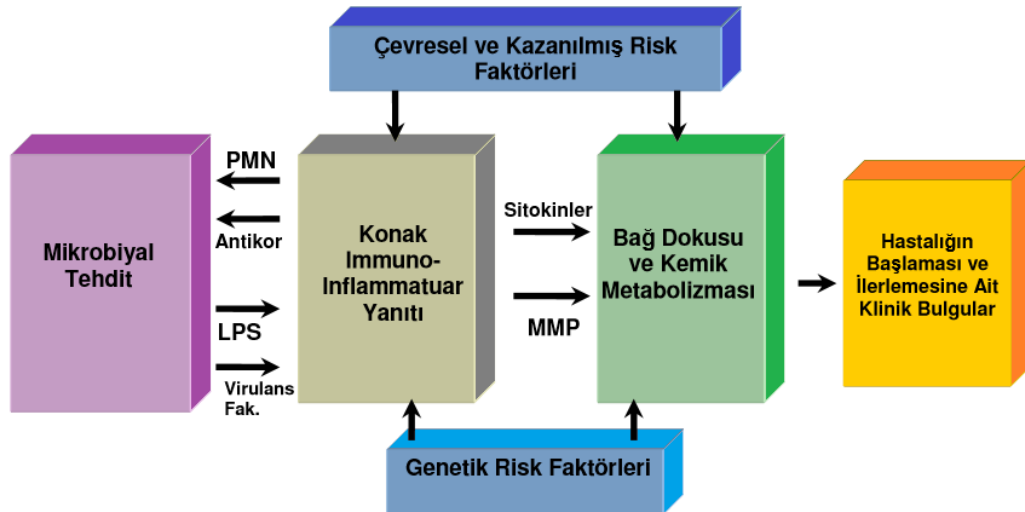
Agresif periodontitiste çok hızlı ilerleyen ataşman ve kemik kaybı varlığı, periodontitis dışında sistemik olarak sağlıklı bireylerde gözlenmesi, MDP ve diş taşı birikiminin beklenen oranda olmaması, kesinlikle ailesel geçişi düşündürmesi kronik periodontitisten ayıran özellikleridir. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*) miktarlarında artış vardır. PMNL'de migrasyon ve antibakteriyel etkinliklerinde azalma, makrofajlarda fagosit fonksiyon bozuklukları vardır. Lokalize tipi ergenlik döneminde başlar. Birinci büyük azı ve keser dişlerde lokalizasyon gösterirken; biri birinci büyük azı olmak üzere en az iki sürekli dişte

interproksimal bölgede ataşman kaybı vardır. Birinci büyük azı ve kesiciler dışında en çok iki diş etkilenmiştir. Generalize tipi genellikle 30 yaş altındaki bireylerde görülür. Enfeksiyon ajanına zayıf antikor yanıtı verildiği gözlenir (Carranza 2012 pp.43).

2.1.5. Periodontal Sağlık, Gingival Hastalıklar ve Sınıflamasına Göre Periodontitis

Hastalığın evreleri, hastalık şiddeti interdental klinik ataşman kaybı, radyografik olarak kemik kaybının görülmesine; hastalığın tedavisinin zorluk derecesine sondalama derinliği, kemik kaybı şekli, furkasyonda lezyon varlığı, kayıp diş sayısı, dişlerin mobilite derecesi faktörlerine göre sınıflanmıştır. Hastalık, başlangıç seviyesi, orta, diş kaybı riski ile ileri ve total dişsizlik riski ile ileri seviye olmak üzere dört farklı evrede incelenir. Yayılımına göre lokalize ve generalize olarak ayrılırken, ilerleme riski ve tedaviye verilen cevaba göre ise hızlı, orta ve yavaş olarak ayrılmaktadır.

2.2. Periodontitisin Etiyolojisi ve Patolojisi



Şekil 2-1: Periodontal hastalık oluşumuna yol açan faktörler ve hastalığın ilerleyişi (Lindhe 1984).

MDP, uzun bir süre boyunca diş yüzeyinde biriken yumuşak, inatçı film tabakasıdır. Bu tabaka, bileşim(biyo) ve yapının(film) tam bir tanımı olarak biyofilm olarak adlandırılmaktadır (Marsh 2006). Biyofilm tabakası mikroorganizmalar, mikroorganizmalar tarafından üretilen ürünler, hücreler arası matriks sıvısı ve sudan oluşmaktadır. Biyofilm tabakası besin artıklarının üstüne tutunmaktadır; fırsatçı mikroorganizmalarının gelişigüzel birikimiyle değil oldukça organize ve sıralı olaylar sonucu oluşmaktadır (Welch ve ark. 2016). MDP'nin oluşumu üç fazda meydana gelmektedir. Birinci faz 0-2 gün arasında oluşur. Fırçalamadan hemen sonra pelikül film tabakası üzerine ilk yerleşen bakteriler streptokoklardır. İkinci faz 3-4. günler arasında

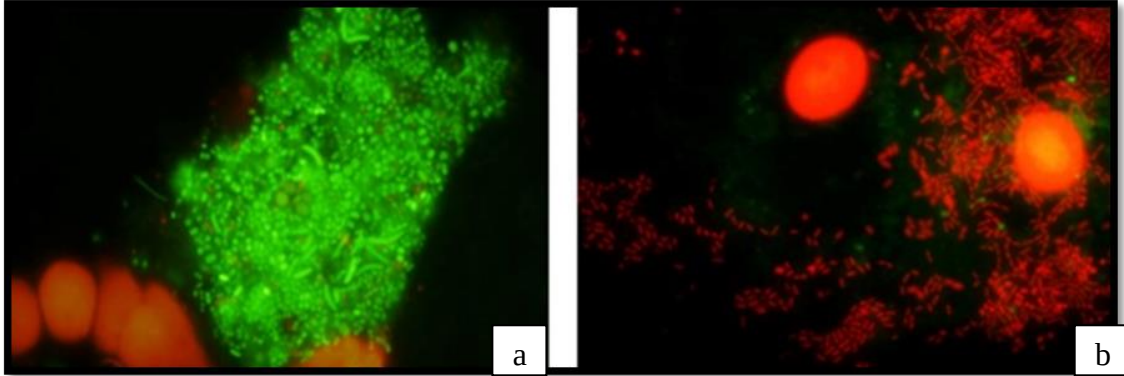
gerçekleşir. İlk yapışan bakterilerin arasında ve üzerinde anaeroblaşan alanlara gram pozitif ve gram negatif türler yerleşirler. Filamentöz organizmalara streptokokların yapışması ile “mısır koçanı” ya da gram negatif çomakların yapışmasıyla “test tüp fırçası” gibi oluşumlar görülür. Üçüncü faz 4-9. günler arasında gerçekleşir. Bakteriler diş eti oluşu içine girerler. Anaerob gram negatif çomak ve spiroket türlerin arttığı dönemdir. Diş eti kenarında PMNL birikimi gözlenir. Bu durum sonucunda, diş etinde kanama ve diş eti iltihabı gözlenir (Külekçi ve ark. 1999). Klinik olarak gingivitisin başlangıç safhasının gözlenmesi ardından periodontitis oluşumunda nötrofillerin aktive olmasıyla konak doku savunmasındaki yetersizlik sonucu, mikroorganizmalar ve ürünleri giderek dokuların daha derin bölgelerine ilerler; subgingival bölgede MDP artışı gözlenir (Slots 1979).

Löe (1970) yaptığı deneyde açıkça gingivitis oluşumunda MDP birikiminin rolünü göstermiş, gingivitis oluşumu ile MDP birikimi ve MDP olgunlaşmasının zamanla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Periodontitis, MDP içindeki mikroorganizmaların virülans faktörlerinin ile konak savunma mekanizmaları arasındaki etkileşimlerinin sonucunda kronik enflamatuvar bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. Oral biyofilm içinde 700’den fazla mikroorganizma türü belirlenmiştir. Ağızda bulunan birçok mikroorganizma doğada ağızdan başka bir yerde bulunmaz. Bu mikroorganizmalar ağız içinde yüzerler, tükürükle sıklıkla yıkanır veya yutulurlar. Mikroorganizmaların ağız içinde varlıklarını sürdürebilmeleri dişlerin yüzeyine tutunma kabiliyetlerine bağlıdır (Simón-Soro ve ark.2013). Periodontal hastalık oluşumuna yol açan başlıca mikroorganizma türleri *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*) ve *Treponema denticola* (*T.denticola*)’dır. İkincil sırada sayılabilecek mikroorganizmalar ise *Prevotella intermedia* (*P.intemedia*), *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*), *Eikenella corrodens* (*E.corrodens*), *Campylobacter rectus* (*C.rectus*), *Eubacterium nodatum* (*E.nodatum*) ve *Peptostreptococcus micros* (*P.micros*)’tur (Slots 1979).

Patojen bakteriler temel etiyolojik faktör olsalar da tek başlarına erişkin periodontitise sebep olmak için yetersizdirler. Çevresel ve genetik risk faktörleri ile konak dokunun cevabı diğer önemli faktörlerdir. Sigara ve diyabet, periodontitis risk faktörlerinden olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, stres faktörü de artan periodontal hastalık

şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Birçok araştırmacı periodontal hastalıkların, en azından kısmen genetik olarak geçtiğini kabul etmiştir (Kang ve ark. 2003).

2.3. Periodontal Tedavinin Amacı



Şekil 2-2: Patojen mikroorganizmaların kimyasal plak kontrol ajanlarının uygulanması öncesi (a) ve sonrası (b) konfokal mikroskop altında görüntüsü. Canlılar yeşil, cansızlar kırmızı boyanıyor (Garcia-Caballero ve ark. 2013).

Profesyonel diş bakımı MDP'yi kontrol altına alarak, çürük ve periodontal hastalık oluşumunu kontrol altına almayı amaçlamaktadır. Organik materyal ve mikroorganizmaların tümünün diş yüzeyinden kaldırılmasının hemen ardından yeni organik materyal birikimi olur. Pelikül olarak adlandırılan, hücre içermeyen organik film 2 saat içinde temizlenen tüm yüzeyi kaplar. Pelikül içeriğindeki enzimler sebebiyle antibakteriyel etkinlik göstermesine rağmen, mikroorganizma kolonizasyonunu kolaylaştıran bir fonksiyonu da vardır (Hannig ve ark. 2005). MDP, esas olarak mikroorganizmalardan oluşur. Bir gram plak (ıslak ağırlık) yaklaşık 10^{11} bakteri içermektedir. Tek bir diş yüzeyindeki supragingival plaktaki bakteri sayısı 10^9 üstünde olabilirken; periodontal cep içinde sayı 10^3 - 10^9 arasında değişebilir. MDP, gingival marjine olan konumuna göre supragingival ve subgingival plak olarak ayrılmaktadır. Supragingival plak tipik olarak, bakteriyel morfolojilerin çok tabakalı birikimi şeklinde görülür. Gram-pozitif koklar ve kısa rodler diş yüzeyinde baskın tür olarak gözlenirken, gram-negatif rodler, filamentler ve spiroketler olgun plağın diş yüzeyinde baskın tür olarak gözlenmektedir. Subgingival plak ise kan ürünlerine sınırlı ulaşım ve düşük redüksiyon-oksidasyon potansiyeline sahip olması sebebiyle anaerobik karakterlidir (Carranza 2012 pp. 241). Temel etiyolojik sebebinin MDP olduğu bilinen periodontal hastalıkların tedavisinde patolojik bakterilerin varlığını ortadan kaldırmak, supra- ve sub-gingival alanda patojenik bakteri mikroflorasının birikimini en aza indirmek temel amaçtır. MDP'nin uzaklaştırılması tedavinin temel amacı olmasıyla birlikte ayrıca var olan periodontal hastalığın ilerlemesini durdurarak, kayıp dokuları mümkün olduğu

kadar yerine getirmek ve ideal dental fonksiyonu sağlamak bir diğer amaçtır (Bollen ve ark. 1998).

2.4. Mikrobiyal Dental Plak Kontrolü

Kötü oral hijyen, oral hastalıklar için temel risk faktörüdür. Biyofilmin, florlu diş macunuyla fırçalanarak ve diş ipi uygulaması ile günlük olarak kaldırılması çürük ve periodontal hastalık oluşumunu önlemek için hastaların yapabileceği en iyi uygulamadır. Loe (1971) supragingival MDP'nin gingivitisin etiyolojik ajanı olduğunu belirlemiştir. Uzun süredir devam eden gingivitis, epitelyal ataşmanın yıkımına daha ileri seviyede periodontal hastalık oluşumuna sebep olabilir (Ritter 2019 pp.79). Fırçalama ve diş ipi kullanımı ile mekanik olarak biyofilmin uzaklaştırılması normal oral florayı ortadan kaldırma avantajına sahiptir. Topikal antibiyotikler oral biyofilmi kontrol altına alabilir, fakat uzun süreli kullanımları konağı antibiyotiğe dirençli patojenler tarafından oluşturulan enfeksiyonlara açık hale getirir. Mekanik olarak biyofilmin sık sık ortadan kaldırılması, fırsatçı mikroorganizmaların enfeksiyon riskini ortaya çıkarmaz, aksine öncü organizmaların biyofilm içinde bileşimini ve potansiyel patojenlere cevabını iyileştirir (Ritter 2019 pp.79)

Diş fırçası, diş ipi, macun, jel, gargara ve sakız kullanarak sağlanan düzenli ağız bakımı iyi hijyenin devamı için esastır. (Addy 2008, Gunsolley, 2010, Junior 2015, Lemos-Júnior ve Villoria, 2008, Wessel 2016, Wilder ve Bray 2016). MDP kontrolü mekanik ve kimyasal yöntemlerle yapılabilir (Axelsson 1993). Mekanik plak kontrolü, bireyin kendisinin yaptığı günlük diş fırçalanması ve diş ipi kullanılması veya hekim tarafından yapılan profesyonel diş taşı temizliği, kök yüzeyi düzenleme işlemlerini kapsar. Kimyasal MDP kontrolü ise gargaralar ile sağlanmaktadır. Gargaralar, plak birikimini azaltarak diş fırçalama etkinliğini arttıırırlar (Addy 2008, Franklin 2014, Gunsolley 2010, Haps ve ark. 2008, Latimer ve ark. 2015, Pan ve ark. 2010, Sreenivasan 2013, Van der Weijden ve ark. 2015, Wilder ve Bray 2016). Klinik çalışmalar, antiseptik ağız gargaralarının kullanımıyla ağız kokularının kontrolünün; dental implantların çevresinin irrigasyonu ile gingival sağlığın; ortodontik hastalarda plak ve diş eti iltihabında azalmasının; tedavi öncesi kullanıldığında tükürükte ve dental aerosollerdeki bakteri sayısında azalmasının; gingival flep cerrahisinden sonra erken iyileşmenin desteklenmesinin sağlandığını göstermiştir (Brightman ve ark. 1991, Ciancio ve ark 1989, De Boever ve Loesche 1995, Fine ve ark. 1993).

Ağız sağlığının sağlanması genel sağlığa da katkıda bulunur. Son yıllarda yapılan periodontolojik araştırmalardan elde edilen bulgular, zayıf ağız hijyeninin bazı duyarlı bireylerde disbiyozu indüklediğini ve sistemik hastalıkların nedenleri arasında olabilecek enflamasyon durumuyla sonuçlandığını göstermektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, solunum yolu enfeksiyonları ve nörodejeneratif hastalıklar bunlardan birkaçıdır (Kumar 2016).

2.5. Kimyasal Plak Kontrol Ajanları

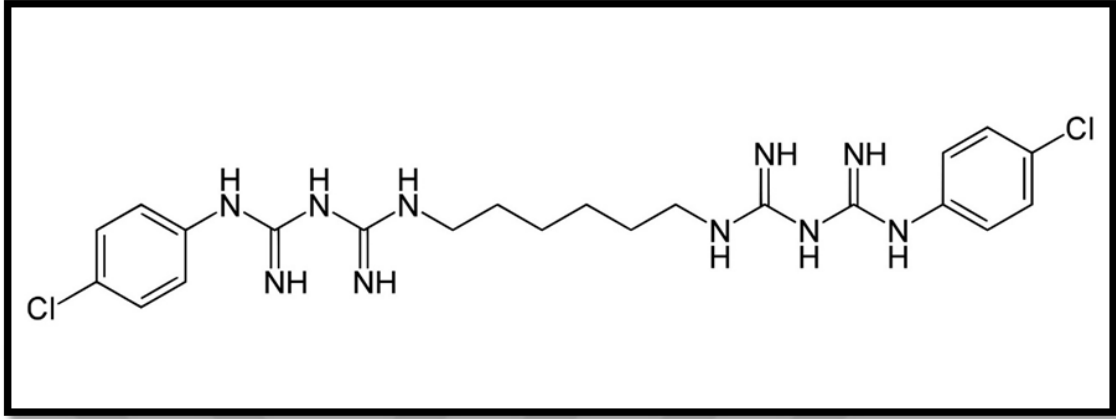
Dişlerin farklı anatomik yapıya sahip olmaları, ulaşılması güç interproksimal bölgelerin bulunması, derin periodontal ceplerin varlığı ve cerrahi işlem sonrası dönem mekanik plak kontrolünün ideal olarak yapılmasını zorlaştırabilir. Bu durum kimyasal plak kontrol ajanlarının antimikrobiyal ve antiseptik etkinliğini kullanmayı zorunlu hale getirir. Kimyasal plak kontrol ajanlarının sayısı ve çeşitliliği oldukça fazladır, ancak çoğu antiseptik veya antimikrobiyal etkiye sahiptir; başarıları son derece değişkendir. olmuştur. Bu ajanlar, bireyin kendisi tarafından uygulanabileceği gibi profesyonel olarak ta yapılabilir. Lokal olarak supragingival bölgeye antimikrobiyal ajan uygulamaları ağız gargaraları yoluyla uygulama ve pulslu irrigasyon olarak iki farklı şekilde yapılmaktadır (Wennström 1997). Kimyasal plak kontrol ajanı olan gargaralarda bulunan moleküller antiseptik, dezenfektan ve koruyucu özelliktedirler. Aktif kimyasal maddeler, gargara formülasyonlarında kullanılmak üzere genel olarak kombine edilir ve bu kombinasyonların aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekmektedir:

- Hastalık üreten mikroorganizmaların yapışmasını ve kolonizasyonunu engellemelidirler.
- Hastalık üreten mikroorganizmaların metabolik etkilerine karşı aktif olmalıdırlar.
- Normal, sağlıklı oral florayı bozmadan MDP'nin metabolizmasını etkileyerek bozmalıdırlar.
- İnsan ve çevre için kullanımları güvenli olmalı, yutulduğunda toksik etkiler oluşturmamalıdırlar.
- Tadları hoş olmalı ve istenmeyen yan etkileri olmamalıdır (Tartaglia ve ark. 2016).

Antimikrobiyal ajanlara dayanan formülasyonların, terapötik etkinlikten çok koruyucu etkinliğe sahip olduğunu vurgulamak önemlidir. Anti-adeziv ajanların mevcut

olduğu yerde benzer şekilde terapötik etkilerden ziyade koruyucu etki sağlaması beklenir. Diğer taraftan, plak uzaklaştıran maddelerin hem koruyucu hem de terapötik olması beklenir (Axelsson ve Lindhe 1987).

2.5.1. Klorheksidin



Şekil 2-3: Klorheksidin molekülünün yapısal formülü (Doğan 2009).

Günümüzde oral kavitede en iyi antiseptik etkinlik gösteren molekül klorheksidindir. Bisbiguanid antiseptiktir; hem bakteriostatik hem bakterisit etki gösterir ve sporların gelişimini önler (Wilder ve Bray 2016, Gunsolley 2010, Van der Weijden ve ark. 2015, De Araujo ve Cintra 2007). Düşük konsantrasyonlarda, sitoplazma organizasyonunun bozulmasına sebep olarak bakteriyostatik; yüksek konsantrasyonlarda sitoplazma içeriğinin koagüle olmasına sebep olarak bakterisit etki gösterir. Nötr pH'da pozitif yüklü klorheksidin molekülü, negatif yüklü olan bakteri hücre duvarına bağlanarak bakteri hücre zarı taşıma sistemini bozar (Addy 1986, Kornman 1986).

Gingivitis tedavisinde, plak oluşumunu engelleyici ajan özelliğiyle profilaktik olarak, oral hijyeninin sağlanması ve idamesinde yetersiz olan hastalarda periodontal iyileşmenin sağlanmasında kullanılır. Klorheksidin içerikli gargaraların %0,12-0,2'lik konsantrasyonları günlük olarak 10-15 ml ölçeğinde günde 2 kere kullanılır. Diş macunu içeriğindeki negatif yüklü moleküllerle etkileşmemesi için fırçalamadan hemen sonra kullanılmamalıdır (Van Winkelhoff ve Rams 1996). Klorheksidin, plak oluşumunu engelleyici aktivitesi oral kaviteye tutunma ve kavitede uzun süre kalabilme özelliklerine bağlıdır (Addy 1986, Kornman 1986). Klorheksidin mukoza, diş yüzeyleri, tükürük ve pelikula bağlanabilmesi sebebiyle antibakteriyel etkinliğini saatlerce sürdürür. *Streptokok mutans* (*S.mutans*), *Actinomyces* türleri, mayalar, mantarlar ve

fakültatif anaeroblar gibi gram pozitif bakteriler dahil olmak üzere birçok mikroorganizmaya karşı etkilidir (Rolla ve Mensen 1975).

Gargaralar üzerine yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda klorheksidin “altın standart” olarak kullanılmaktadır. Ağız içi klorheksidin konsantrasyonu zamanla azaldıkça, bakteriyostatik etkisi artar ve bu uzun süre kalıcı bakteriyostatik etki klorheksidine altın standart olma özelliğini verir. En etkili supragingival antimikrobiyal ajandır (Addy 1986). Bulgu olarak %0.2’lik klorheksidin ağız gargarasının, deneysel gingivitis çalışma modeli kullanılarak; diğer oral hijyen prosedürleri yokluğunda klinik pratikte antimikrobiyal ağız gargaraları için olası plak ve gingivitisten etkin bir şekilde koruduğu görülmüştür (Löe ve Schiott 1970). Klorheksidinin dünyada kullanılan standart konsantrasyonu %0.2’liktir, ancak araştırmacılar %0.12’lik konsantrasyonun da klinik olarak etkin olduğunu belirlemişlerdir (Berchier ve ark. 2010).

Dişlerde ve lingual mukozada kahverengi/siyah renklenmeler yapması, supragingival diş taşı oluşumunu arttırması, restorasyonlarda renklenmeye yüzey pürüzlülüğünde artışa sebep olması gibi yan etkileri vardır (Addy 2008). Solüsyonun bir kısmı istemeden yutulursa çok az absorbe olur ve yutulan dozun hemen hemen hepsi salgıyla atılır. Sistemik toksisite ya da teratojeniteye sebep olmaz. Ancak, düşük konsantrasyonlarda bile, gingival fibroblastlar üstüne toksik etki göstererek kollajen üretimini azaltır (Addy 1986, Mariotti ve ark.1999, Quirynen ve ark. 2002). Oktenidin ve aleksidin gibi diğer bisbiguanidler, klorheksidinle daha az veya benzer aktiviteye sahiptir, ancak lokal yan etkileri yoktur ve daha az toksisiteye sahiptirler (Axelsson ve Lindhe 1987).

2.5.2. Florid Bileşikleri

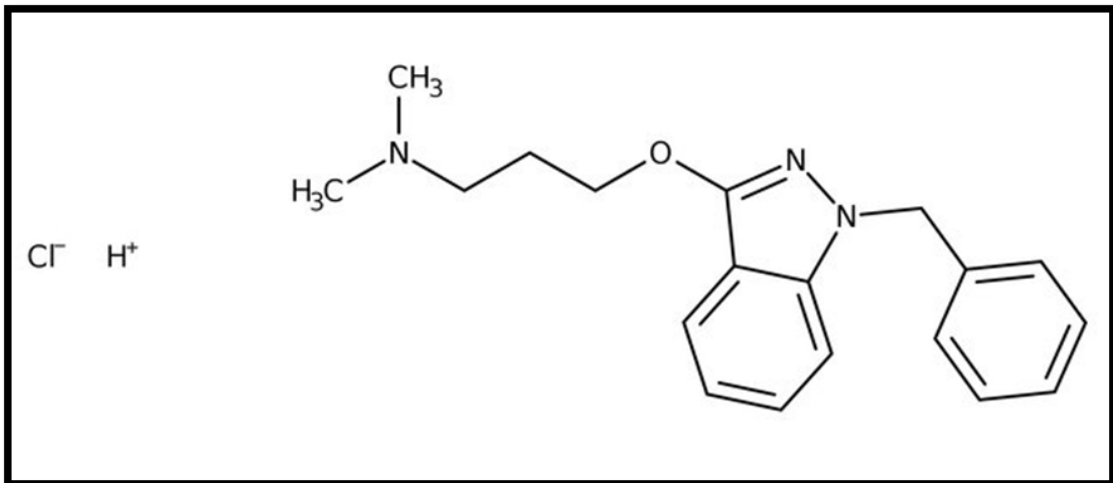
Florid bileşikleri, bakterilerin asit metabolizması üstüne etkinlik göstermeleri sebebiyle 1940 yılından beri geniş alanda kullanılmaktadırlar. Tükürük ve MDP içinde yoğun konsantrasyonda bulunan florid, mineyi bakterilerin demineralize edici etkisinden korur, bakterilerin asit üretimini engeller ve patojen MDP bakterileri üstüne bakterisit etkinlik gösterir. Bu durum diş eti sağlığını olumlu etkiler. Topikal uygulamaları kolaylaştırmak ve yararlanımı arttırmak amacıyla florürlü ağız gargaraları geliştirilmiştir (Camosci ve Tinanoff 1984, Brambilla 2001). Florürlü ağız gargaraları tükürükteki serbest flor seviyesini arttırarak belli bir seviyede tutarlar (Peterson 1993). NaF (sodyum florür) ve SnF₂ (kalay florür) gargaralarda sıklıkla kullanılan florid formülasyonlarıdır. Özellikle, SnF₂ plak virulansını ciddi miktarda azaltmaktadır

(Camosci ve Tinanoff 1984). Bu formülasyonlar dışında amin florür ve amonyum florür bileşikleri de tercih edilebilmektedir (Ekstrand ve ark. 1988).

Flor konsantrasyonu bakımından gargalar %0,05'lik (230 ppm) düşük ve %0,2'lik (900 ppm) yüksek konsantrasyonlu NaF içerenler olarak iki grupta toplanabilirler. Düşük konsantrasyonlu olanlar günlük, yüksek olanlar ise haftalık kullanım içindir (Clarkson ve Mcloughlin 2000). Günümüzde sıklıkla kullanılan düşük konsantrasyonlu nötr pH'lı, % 0,05'lik NaF içerenlerdir (Winston ve Bhaskar 1998). %0,05'lik NaF gargara ile çalkalama yapılması tükürükteki flor konsantrasyonunu 2-4 saat, plaktaki konsantrasyonunu ise daha da uzun bir süre arttırmaktadırlar (Featherstone 1999).

Florlu gargaların kullanımı yeterince mekanik temizlik yapamayan bireylere, radyoterapi gören, sjögren sendromlu, antikolinerjik ilaç kullanan tükürük akışı azalmış ve ortodontik tedavi gören hastalara önerilmektedir (Clarkson ve Mcloughlin 2000). Florlu gargara kullanımı akut veya kronik flor toksisitesine sebep olabilir. Ancak yetişkinlerde ve yetişkin kontrolündeki çocuklarda bu durumun kontrolü çok kolaydır, uygun kullanıldığında güvenli ve zararsızdır. Ancak toksik bir madde olması nedeniyle sistemik alımları sınırlandırılmalıdır. Bu nedenle florlu dental ürünlerdeki (diş macunu, tablet, gargara şişesi) flor konsantrasyonunun ve toksik doz miktarını bilinmesi şarttır (Axelsson 1999).

2.5.3. Benzidamin Hidroklorür



Şekil 2-4: Benzidamin hidroklorür molekülünün yapısal formülü (Doğan 2009).

Benzidamin hidroklorür antienflamatuvar, analjezik, antipiretik ve lokal anesteziye etkinlik gösteren nonsteroid antienflamatuvar maddedir. Antihelmintik ve belli bir dereceye kadar da antibakteriyel, antifungal etkisi bulunmaktadır. Benzidamin

hidroklorürün antienflamatuvar etki mekanizması belirli koşullarda prostaglandin sentezini inhibe etmesine dayanır. Diğer nonsteroid antienflamatuvarlardan farklı olarak alkalik pH'ya sahiptir. Alkali olması sebebiyle dolaşım sistemine geçmesinden itibaren iltihaplı dokularda belli bir yoğunluğa ulaşmaya başlar (Özkan E 2008, Özkan C 2003). Sistemik ve topikal uygulamalardan sonra kanda ve normal dokularda konsantrasyonu düşük, iltihaplı dokularda yüksektir.

İltihaplanma oluşumunda rol oynayan fagositlerin önemli bir cevabı da degranülasyon sonucu yıkıcı enzimlerin salınımına yol açmalarıdır ki benzydamin bu cevabı önleyebilir. Granüllerin ve yıkıcı enzimlerin salınmasının engellenmesi hücre zarının daha kararlı hale gelmesine neden olur (Doğan 2009). Diğer nonsteroid antiinflamatuvarların aksine benzydamin hidroklorür siklooksijenazı (COXs) inhibe etmez, lokal anestezi ile sonuçlanan membran stabilizasyonuna yol açar. Bu da proenflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu inhibe eder (Erciyas ve ark. 2010).

Benzidamin hidroklorür diş hekimliğinde cerrahi işlemlerden sonra oluşan ağrı ve enflamasyonun azaltılmasında kullanılmaktadır. Ayrıca ağız içi enfeksiyonların, aftöz ülser ve gingivitis gibi iltihapsal olayların semptomatik olarak, dental plak oluşumunu önlemede profilaktik olarak, paradental hastalıklar ve aşırı zorlanmaya bağlı paradentozların tedavisinde kullanılmaktadır (Catanese ve ark. 1988, Özkan 2008, Doğan 2009).

2.5.4. Setilpiridinyum Klorür

Setilpiridinyum klorür, pozitif yükü ile negatif yüklü bakteriyel yüzeylere bağlanmayı kolaylaştırılan antimikrobiyal aktiviteye sahip bir amfifilik kuaterner amonyum bileşiğidir. Ayrıca tüm yüzeylere bakteriyel adezyonu azaltır (Garcia-Godoy ve ark., 2014, Sreenivasan ve ark. 2013, Williams 2011). Genellikle %0.05'lik konsantrasyonda kullanılmaktadır (Lindhe 1966).

2.5.5. Esansiyel Yağlar

Esansiyel yağları içeren gargaralar timol, ökaliptol, mentol ve metil salisilatın alkol çözeltisinde karışımından oluşmaktadır (Mouchrek Junior ve ark. 2015, Van der Weijden ve ark. 2015). Esansiyel yağlar gram-pozitif, gram-negatif bakteriler ve mayalara etki edecek geniş spektruma sahiptirler. Bakterilerin hücre duvarını etkiler, enzimatik aktivitelerini düşürürler. Antimikrobiyal ve antienflamatuvar aktiviteye sahiptirler, klorheksidine en iyi alternatif oldukları düşünülür (Martin 2016). Ayrıca,

gingivitis önlemede klorheksidin kadar etkilidir (Van der Weijden 2015). Yoğun tadının bazı hastalarda kullanımda sınırlamalara sebep olacağı düşünülmese de yan etkileri bulunmamaktadır (Addy 2008).

2.5.6. Alkol

Alkol, gargara içindeki bileşenlerin formülasyonlarını koruması ve aktif maddelerin çözünmesini sağladığı için birçok gargara da bulunmaktadır. Yüksek antimikrobiyal etkinliği sebebiyle ürünün kontaminasyon riskini azaltır. Kısa süreli kullanımlarında yan etkilere sebep olmazken uzun süreli kullanımlarda dokuların patolojilerinde değişikliklere sebep olabilirler (Lemos ve Villoria 2008, Van der Weijden 2015). Alkol içeren ve içermeyen gargara ların karşılaştırılmasıyla ilgili yeterli bilgi yoktur. Birçok çalışma alkol içermeyen gargara ların plak oluşumunu inhibe etmesinin alkol içerenlerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (Leyes Borrajo 2002, Van Strydonck ve ark. 2005, Papaioannou ve ark. 2015, Todkar ve ark. 2012).

2.5.7. Triklosan

Antienflamatuvar etkinlik gösteren antibakteriyel, antifungal bis-fenol ajandır. Suda çözünürlüğünün düşük olması ve ağız boşluğunda retansiyonunun zayıf olması gibi dezavantajları etkinliğini ve uygulanmasını sınırlamaktadır. Bir antimikrobiyal ajan olarak etkinliği ve hormonal gelişmeyi etkilemede olası rolü tartışmalıdır (Russell ve Day 1993). Önceleri macun ve gargara lar, sodyum lauril sülfatın yan etkilerini azaltmak için ekleniyordu (Barkvoll ve Rolla 1994, Waaler ve ark.1993). Genellikle insan ve çevreye zararlı olmadığı düşünülmese de kullanımı sınırlandırılmıştır.

2.5.8. Oktenidin

Sık kullanılan antiseptik ajanlarla karşılaştırıldığında bakteri, mantar ve mayalara karşı benzer etkilere sahiptir. MDP birikimini engeller. Hoş olmayan tadı sebebiyle gargara formülasyonlarında kullanımı tercih edilmemektedir (Welk ve ark. 2015).

2.5.9. Povidon İyodin

Çok güçlü ve geniş kullanım alanına sahip, hızlı etkinlik gösteren antiseptik ajandır. Ağız içi %10'luk konsantrasyonu topikal olarak uygulanabilmektedir kullanılmaktadır, periodontal patojenler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Periodontitisin tedavisinde oldukça etkilidir ve sistemik toksisiteye sebep olmaz (Hoang ve ark. 2003).

2.5.10. Hyaluronik Asit

Birçok dokuda ekstrasellüler matriksin ana bileşenidir, tükürükte kayganlaştırıcı olarak görev yapmaktadır (Cho ve ark. 2013, Dahiya ve Kamal 2013, Park ve ark. 2010). Akut ve kronik lezyonların özellikle periodontal doku hastalıklarının iyileşmesinde önemli rolü vardır (Eick ve ark. 2013, Lodi 2012, Dahiya ve Kamal 2013, Koray ve ark.2012). Oral mukoza üstünde film oluşturarak dokuları korur (Lopez-Jornet ve ark. 2010). *In vitro* çalışmalar tükürüğe benzer iyi viskoelastik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Park ve ark. 2010). Plak oluşumunu inhibe edici etkisi klorheksidinle karşılaştırılabilir düzeydedir (Rodrigues 2010).

2.5.11. Doğal Bileşikler

Antimikrobiyal ve antiviral özelliklere sahip bitki, mantar, mikroorganizma, hayvan ve deniz ekstrakt metabolitleri günümüzde gargaralara sıklıkla katılmaktadır. Ek olarak, antienflamatuvar anti-oksidan aktiviteler de gösterirler. Dişlere ve restorasyonlara bakteriyel adezyonu engelledikleri gibi oksidatif etkinlik te gösterirler (Chen 2014, Dhingra ve Vandana 2016).

2.6. Biyouyumluluk

Biyouyumluluk, bir materyalin belirli bir durumda uygun konak yanıtı gerçekleştirebilme yeteneğidir (Wright 1989). Materyalin biyoyuyumlu olabilmesi için konak, materyal ve materyalin beklenen fonksiyonları uyum içinde olması gerekir (Wataha 2001).

Biyomateryaller vücudun herhangi bir dokusunu, organını veya fonksiyonunu değerlendirmek, tedavi etmek, güçlendirmek veya değiştirmek üzere biyolojik sistemlerle temasta olan malzemelerdir (Schmalz ve Bindslev 2009). Biyomateryaller doku etkileşimlerine göre üç grupta incelenebilirler; inert, rezorbe olabilen ve biyoaktif materyaller (Cakan ve ark. 2018, Günal 2018). Biyoyumlu bir biyomateryal tıbbi tedaviye göre istenen fonksiyonları yerine getirmelidir. Lokal veya sistemik etki oluşturmamalı, yararlı hücresel veya dokusal yanıt üretmeli ve tedavinin klinik olarak performansını optimize etmelidir (Williams 2008).

Biyomateryalin etkisiz olması hiçbir etkileşimin görülmemesi anlamına gelir. Vücuda tamamen etkisiz bir materyal yoktur (Lemons 1990). Biyomateryallerin

çözünmesiyle bileşenleri ortaya çıkabilir, yayılabilir, hücrelere direkt ya da indirekt olarak zarar verebilirler.

Bir materyalin vücuda kimyasal yolla zarar vermesine toksisite denir. Diş hekimliği materyalleri ağızda mukozal dokularla direk temas halindedir. Bu bileşenler kan yoluyla ağızdan organlara kadar taşınabilir. Yeterli yoğunluğa ulaşırlarsa organın fonksiyonu bozarak sistemik toksisiteye yol açabilirler. Literatürde diş hekimliği materyallerinin kronik sağlık problemleri ile bağlantılı olduğunu gösteren çok az çalışma vardır. Kullanılan materyaller ayrıca ağız bölgesinde pulpa, diş eti, kemik ve mukoza ile etkileşime girerek enflamasyon, apoptoz veya nekroza yol açarak bölgesel toksisiteye sebep olabilirler. Bu etkiler dışında alerjik, genotoksik, mutajenik, karsinogenik ve teratojenik değişiklikler gözlenebilir (Schmalz ve Bindlev 2009).

Materyaller piyasaya sürülüp uygulanmadan önce olası tüm biyolojik cevapları araştırılmalıdır. Yapılacak analizler materyallerden salınan bileşenleri, farklı dokularla lokal ve sistemik etkileşimleri kapsamalıdır (Schmalz ve ark. 1994). Bir materyal geliştirildiğinde tüm özellikleri yanında biyoyumluluk; üretici, hekim ve hasta için göz önünde bulundurulması gereken çok önemli özelliktir (Sakaguchi ve Powers 2018).

Biyoyumluluğun Değerlendirilmesi

Dental materyaller biyolojik olarak üç yöntemle incelenmektedir:

- *In vitro* deneyler (birincil ya da eleme testleri)
- *In vivo* hayvan deneyleri (ikincil testler)
- İnsanlarda klinik çalışmalar

2.6.1. *In Vitro* Deneyler (Birincil/Eleme Testleri)

In vitro testler test tüplerinde, hücre kültür plakalarında ve hücreler üzerinde gerçekleştirilir (Wataha 2001). Hücrelerle kontak doğrudan veya dolaylı olarak sağlanabilir. Doğrudan testler hücreler ile materyaller veya materyallerden hazırlanan ekstraktlar ile hücrelerin muamelesiyle yapılır (Sakaguchi ve Powers 2018). Materyalin etkisi genellikle hücre sayısı, büyüme miktarı, hücrenin metabolik fonksiyonu veya genetik materyaline etki ölçümleri ile değerlendirilerek yapılır (Wataha 2001, Sakaguchi ve Powers 2018).

Hayvan hakları göz önüne alındığında hücre kültürü çalışmaları bazı hayvan çalışmalarının yapılmasını gereksiz hale getirecek bir araştırma türüdür (Akbaba ve Sunay 2000). Hücre kültürü ortamında fizikokimyasal ve fizyolojik koşulları daha iyi kontrol edilebilmektedir. Sıcaklık, pH, ozmotik basınç, O₂ ve CO₂ kısmi basınçları gibi

koşullar hücre kültüründe kolay sağlanırken, canlı vücudunda bu koşulları standardize ederek testleri yapmak zordur (Tanrıkulu 2006). Hücre kültürü yöntemi kullanılmasıyla tam olarak polimerize olmamış materyallerin test hücreleri ile immunolojik etkileşim olmadan teması, gerçek akut kimyasal toksisitenin belirlenmesinde yararlı olmaktadır (Browne 1988).

In vitro testler kontrol ve tekrar edilebilmeleri kolay, sonuçlar hücreler üzerindeki etki doğrudan doğruya gözlemlendiği için daha kısa sürede elde edilebilen, ekonomik bir test yöntemidir. *In vivo* yöntemlerde test için organizmaya verilen maddenin bir kısmı dışarıya atılırken, bir kısmı ise organizmanın immün sistemince yok edilir. Bu durumda canlı bir organizmada, verilen maddenin ancak %10'una bir cevap alabilirken, hücre kültürlerinde bu oran %90'a kadar çıkabilmektedir (Tanrıkulu 2006). Kimyasal maddelerin etkileri her cins doku ya da hücrelerde ayrı ayrı araştırılabilir. Organizmadaki karşılıklı etkileşimler nedeniyle yapılamayan araştırmalar *in vitro* da yapılabilir. İstatistik olarak hayvan deneyleriyle karşılaştırılamayacak kadar fazla hücre kullanılabilir. Hücre soyları kolayca taşınabilir. Karantina gibi bir sorun olmadığından birbirlerinden uzak ülkelerde de deneyler ve uygulamalar aynı şartlarda yapılabilir (Özkan 2008, Helfrich ve Ralston 2003).

Hücre kültürü yöntemi ile materyallerin hücreler üzerine karmaşık etkileri incelenemez. Hücreler kendilerini koruyacak bir immün sistemden yoksun olduklarından çok titiz ve steril bir laboratuvar çalışması gerektiren bir yöntemdir. Normal dokulardan elde edilen hücre soyları yavaş yavaş çoğalma potansiyellerini kaybederler. Primer kültür ile başlanıldığında birbirini izleyen pasajlarda hücreler farklılaşır ve bir miktar ölüm her zaman gerçekleşir ve her zaman istenen saflıkta hücreler elde edilemeyebilir (Özkan 2008, Tanrıkulu 2006, Doyle ve Griffiths 1998, Davis 1994).

Hayvan veya insan hücrelerinden elde edilen izole hücreler, kültür plakalarında büyütülüp ardından biyouyumluluk testlerinde kullanılır. Bugün, başlıca sürekli olarak büyüyen hücreler (sürekli hücre dizileri) bu amaçla kullanılmaktadır; çünkü bu hücreler kolay çoğaltılabilir, davranışları iyi bilinir, nispeten tutarlı ve sürekli. Sık sık, sürekli fare fibroblastları (L929, 3T3) veya insan epitelyal hücreleri kullanılır (HeLa). Fakat gingiva ve pulpa fibroblastları gibi doğrudan hedef dokuların eksplantlarından büyütülen birincil kültürler de kullanılabilir (Schmalz ve Bindslev 2009).

Diş hekimliğinde hücre kültürü çalışmaları kendisine birçok uygulama alanı bulmasına rağmen literatürler incelendiğinde hücre kültürü daha fazla olarak dental materyallerin biyolojik uyumlarının tespitinde sıklıkla başvuru kaynağı olmuştur (Özkan 2008).

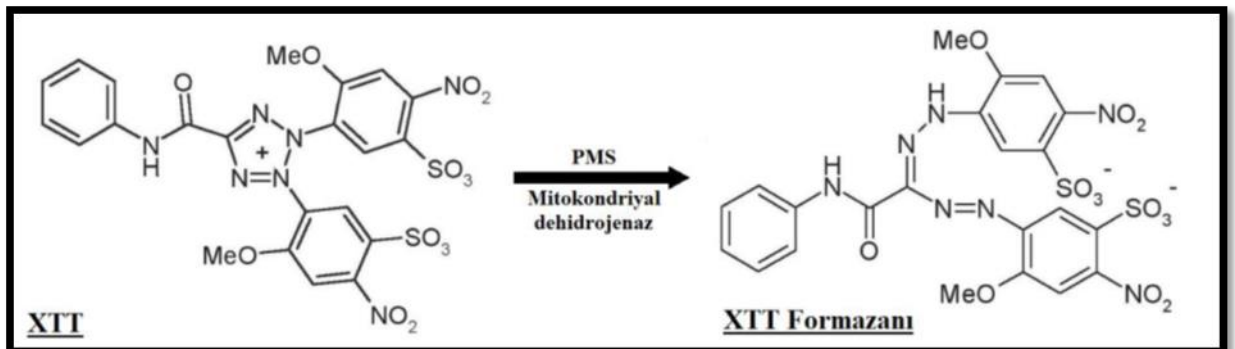
Sitotoksite Testleri

Materyalin veya ekstraktının sitotoksik etkileri hücrelerin enzim aktivitelerinin, membran geçirgenliğinin, metabolizmasının, ışık veya elektron mikroskopuyla hücre morfolojisinin incelenmesi gibi yöntemlerle değerlendirilir (Heil ve ark. 1996, Schweikl ve ark. 2005). Sitotoksite testleri, uygulama sonrası ölen hücre sayılarının belirlenmesi veya hücrelerin gelişiminin değerlendirilmesi şeklinde yapılır (Sakaguchi ve Powers 2018).

Hücre Metabolizması ve Fonksiyonu Testleri

Ökaryotik hücrelerin canlılığını ölçmek için yapılan bazı *in vitro* testler, hücrelerin biyosentetik veya enzimatik aktiviteleri ölçülerek yapılır. Sıklıkla kullanılan enzimatik testler; MTT ([3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide]), NBT (Nitro blue tetrazolium, chloride), XTT ([2,3-Bis-(2-Methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide, disodium]) ve WST ([2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium]) testleridir. Bu renksel ölçüm testlerinin hepsi farklı tetrazolyum tuzları içerir (Sittampalam ve ark. 2004).

MTT testinde sarı renkli tetrazolyum tuzu mitokondriyal dehidrojenaz enzimi ile mor formazan bileşiğine dönüşür ve ölçüm yapılabilmesi için formazanın çözünebilmesi gerekir. Çözünen formazanın 540 nm dalga boyunda fotospektrometrik yöntemlerle ölçümü yapılır. Tetrazolyum bileşiklerinin indirilmesi sonucu formazan bileşiğine dönüşümleri mitokondriyal aktivite ile olur. Bu nedenle sözü edilen reaksiyon yalnızca canlı hücrelerde gerçekleşebilir (Parboosing ve ark. 2017).



Şekil 2-5: Sarı bir tetrazolyum olan XTT canlı hücrelerde PMS (Fenazin metosülfat) yardımıyla mitokondriyal dehidrojenaz aktivitesi sonucu turuncu renkli formazan bileşiğine indirgenir (Altman 1976).

XTT testinin MTT testinden farkı ek bir çözündürme aşamasının ortadan kalkmasıdır. Testin uygulanabilirliği ve hassasiyeti arttırılmış olur. Daha uzun inkübasyon süresinde daha çok renk oluşmasını sağlayabilir (Parboosing ve ark 2017).

Gerçek Zamanlı Hücre Analizi

Hücre varlığı, elektrotlar arasında elektron geçişini etkileyerek empedans olarak adlandırılan direncin alternatif akımdaki karşılığını elektrotlar arasında artırır. Gerçek zamanlı hücre analizinde, mikro elektrotlarla hücre kültür plakalarından empedans ölçümü alınarak hücre canlılığı invaziv olmayan yöntemle belirlenir. Ölçülen empedans hücre endeksi (Cell Index, CI) değeri olarak verilir. Elektronik empedans ölçümü hücre sayısı, morfolojisi ve hareketi gibi hücrelerin biyolojik durumu hakkında da bilgi verir (ACEA-Biosciences 2013, Özdemir ve ark. 2013).



Şekil 2-6: Gerçek zamanlı hücre analizi deneyi için e-plaklardan veri alınması (ACEA-Biosciences 2013).

Hücre endeksi parametresi, hücre empedansına göre farklı değerlerde üretilir. Hücreler yoksa hücre endeksi değeri de sıfırdır. Elektrotlara daha fazla hücre yapışırsa hücre endeksi değeri de yükselir. Hücrelerin morfolojisinde, adezyonunda veya canlılığındaki değişiklik hücre endeksi değerini değiştirir (ACEA-Biosciences 2013).

2.6.2. In Vivo Hayvan Deneyleri (İkincil Testler)

Hayvan testleri *in vitro* testlerden çok farklıdır; başta memeliler olmak test materyali hayvanlara yerleştirilerek yapılmaktadır. Test materyali fare, köpek, kedi, koyun, keçi veya maymun dişlerine implante edilir (Wataha 2001). Hayvan testleri

genellikle fare, sıçan, hamster ve gine domuzu gibi memeliler üstünde yapılır (Sakaguchi ve Powers 2018).

Test materyalinin hayvanlara yerleştirilmesiyle biyolojik çevre ve materyal arasında kompleks ilişkiler meydana gelir, biyolojik sistem bütünüyle gerçekleşir. Bu nedenle *in vitro* testlerden elde edilen cevaplara göre daha kapsamlıdır. Fakat biyolojik cevapların çok karmaşık olması nedeniyle niceliğini değerlendirmek zordur. Testleri yorumlamanın ve kontrol etmenin zor olması, yapımının pahalı olması, zaman alıcı olması, sık sık etik açısından problemlerin ortaya çıkması hayvan testlerinin zorluklarıdır. Ayrıca materyalin *in vivo* test edilmesinin ardından insanlarda kullanım uygunluğu karşılaştırması açık değildir (Wataha 2001, Sakaguchi ve Powers 2018). Biyoyumumluluğu belirlemede mukoz membran irritasyon, deri duyarlılık ve implantasyon testi gibi yöntemler de vardır (Sakaguchi ve Powers 2018).

2.6.3. Klinik Testler

Klinik testler insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılmaktadır. Hayvan testlerinden farklı olarak, uygulama testlerinde materyallerin klinik kullanım koşulları bütünüyle aynı taklit edilmelidir. Uygulama testlerinde genelde insanlarla benzer oral çevreye sahip daha büyük hayvanlar tercih edilir. Yapılan testlerde insanlar kullanıldıysa testin adı klinik deneme (*clinical trial*) olur. Test materyalinin istenen final kullanımını test etmek için, materyal gönüllülere yerleştirilir. Bu testler altın standarttır, materyalin biyoyumlu ve klinik kullanıma uygun olup olmadığının kesin sonucunu verirler. Bununla birlikte klinik testlerin birçok dezavantajı bulunmaktadır. Bu test uygulamaları pahalıdır, uzun sürerler, etik ve yasal açıdan sorun oluşturabilirler, kontrolleri, yorumlanmaları diğer testlere göre daha zordur, katılımcılara zarar verebilirler ve istatistiksel analizleri çok zordur. Diş hekimliğinde uygulama testlerinde pulpa, periyodonsiyum, gingival ve mukozal dokular esas hedeflerdir (Wataha 2001, Sakaguchi ve Powers 2018).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılmıştır.

Araştırmamız, İstanbul Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.06.2017 tarihinde ve 185 no'lu kararıyla uygun bulunmuş olup Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP) tarafından 30847 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Çalışmada Kloroben (Drogsan, Ankara, Türkiye), Curasept ADS 205 (Curaden AG, Kriens, İsviçre), Curasept ADS 212 (Curaden AG, Kriens, İsviçre), Curasept ADS 220 (Curaden AG, Kriens, İsviçre), Klorhex (Drogsan, Ankara, Türkiye) ve Andorex (Delta Vital, Türkiye) ağız gargaralarının sitotoksik etkileri XTT ve gerçek zamanlı hücre analizi yöntemleri ile iki aşamada değerlendirilmiştir.

3.1. L929 Hücre Kültürlerinin Hazırlanması

L929 hücreleri (Şekil 3-1) %10 Fetal Bovine Serum (FBS, Gibco Invitrogen, Karlsruhe, Almanya) ve %1 penisilin/streptomisin (Gibco Invitrogen, Karlsruhe, Almanya) içeren Dulbecco's Modified Eagle's (DMEM, Biochrom GmBh, Berlin, Almanya)(Şekil 3-2) kültür ortamında 37°C'de ve %5'lik CO₂ içeren nemli havada kültüre edildi. Hücreler 100X büyütmede mikroskop (Şekil 3-3) altında incelendi. Deneyler için %75-80 konfluense ulaşmış ekspanansiyel büyüme fazındaki L929 hücreleri (Şekil 3-4) kullanıldı.



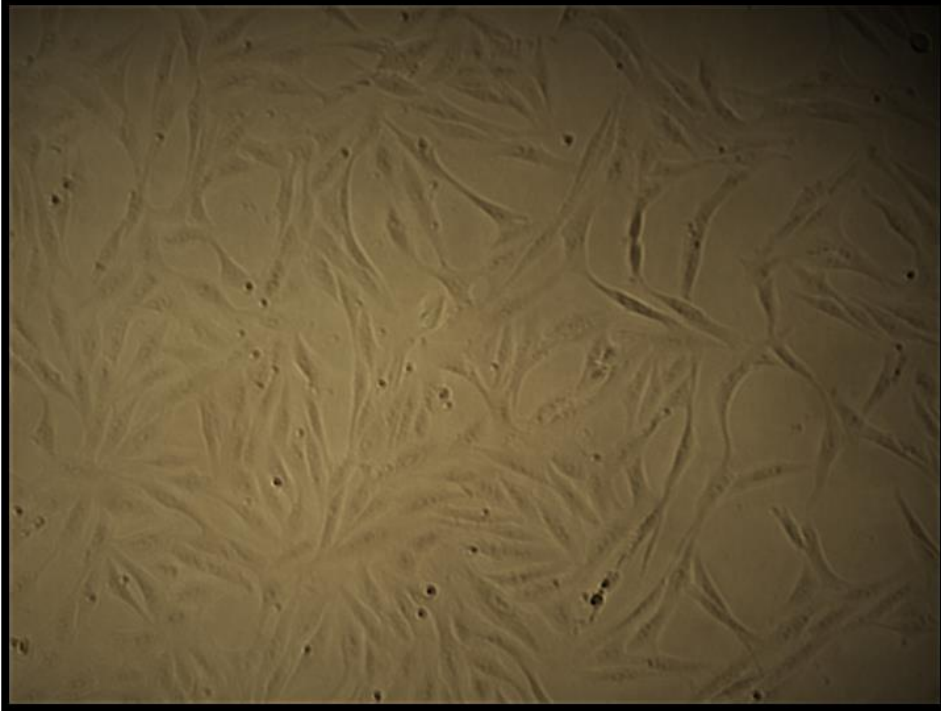
Şekil 3-1: Hücre kültürü kabı.



Şekil 3-2: L929 hücrelerinin hazırlanmasında kullanılan Dulbecco's Modified Eagle's kültür ortamı.



Şekil 3-3: Hücre incelenmesinde kullanılan mikroskop (Leica microsystems, Almanya).



Şekil 3-4: L929 hücrelerinin mikroskop altında görüntüsü (100X).

3.2. XTT ve Gerçek Zamanlı Hücre Analizi Deneyleri için Materyal Ekstraktlarının Hazırlanması

Araştırmada değerlendirilmek üzere materyallerden elde edilecek olan ekstraktlar Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'ndeki laboratuvarlarda güvenlik kabini içerisinde hazırlandı (NuAire LabGard ESNU-425 Sınıf II Tip A2 Biyogüvenlik Kabini)(Şekil 3-5).



Şekil 3-5: Materyal örneklerinin ve hücre kültürünün hazırlandığı güvenlik kabini.

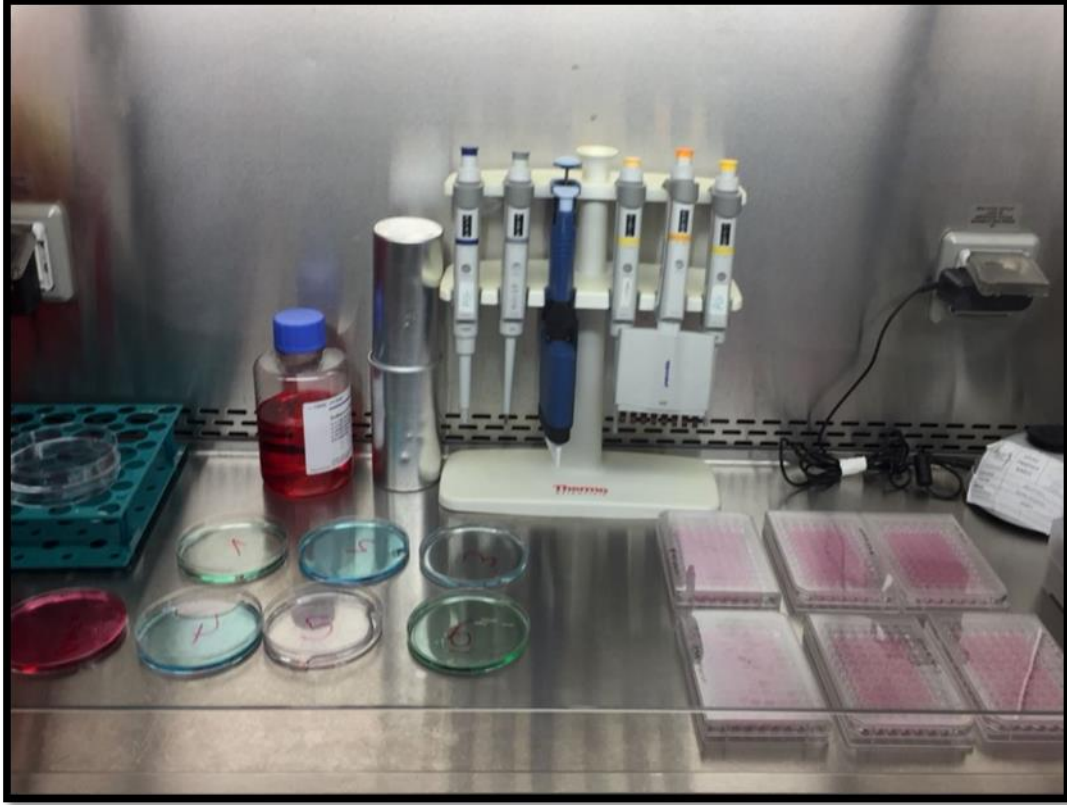
Çalışmada kullanılan ağız gargaraları, üretici firmaları ve içerikleri ile beraber (Tablo 3-1) belirtilmiştir.

Tablo 3-1: Test edilen ağız gargaralarının üretim numaraları, üretici firmaları ve içerikleri

Ağız gargaraları	İçerik	Üretici firma
Kloroben® 	Klorheksidin glukonat %0.12, Benzidamin hidroklorür %0.15, Lutrol, F68, Sorbitol %70, Etanol, Nane ve limon esansı	Drogsan Türkiye
Curasept ADS® 220 	Klorheksidin diglukonat %0.05, Sodyum florid % 0.05, Sodyum benzoat, Sodyum metabisülfid, Sodyum sitrat, Saf su, Ksilitol, Propilen glikol, Poloxamer 407, PEG	Curaden AG Kriens, İsviçre
Curasept ADS® 205 	Klorheksidin diglukonat %0.05, Sodyum florid % 0.05, Sodyum benzoat, Sodyum metabisülfid, Sodyum sitrat, Saf su, Ksilitol, Propilen glikol, Poloxamer 407, PEG	Curaden AG Kriens, İsviçre

Curasept ADS® 212 	Klorheksidin diglukonat %0.12, Sodyum benzoat, Sodyum metabisülfid, Sodyum sitrat, Saf su, Ksilitol, Propilen glikol, Poloxamer 407, PEG-40, Hidrojenlenmiş hintyağı, L-askorbik asit, Cl.42090, Aroma	Curaden AG Kriens, İsviçre
Klorhex® 	Klorheksidin glukonat %0.2, Gliserin, Saf su, Nane ve limon esansı	Drogsan Türkiye
Andorex® 	Klorheksidin diglukonat 0.12%, Benzidamin hidroklorür 0.15%, Sakkarin, Etanol, Metil paraben, Kinolin sarısı, Patent mavisi ve nane esansı	Delta Vital Türkiye

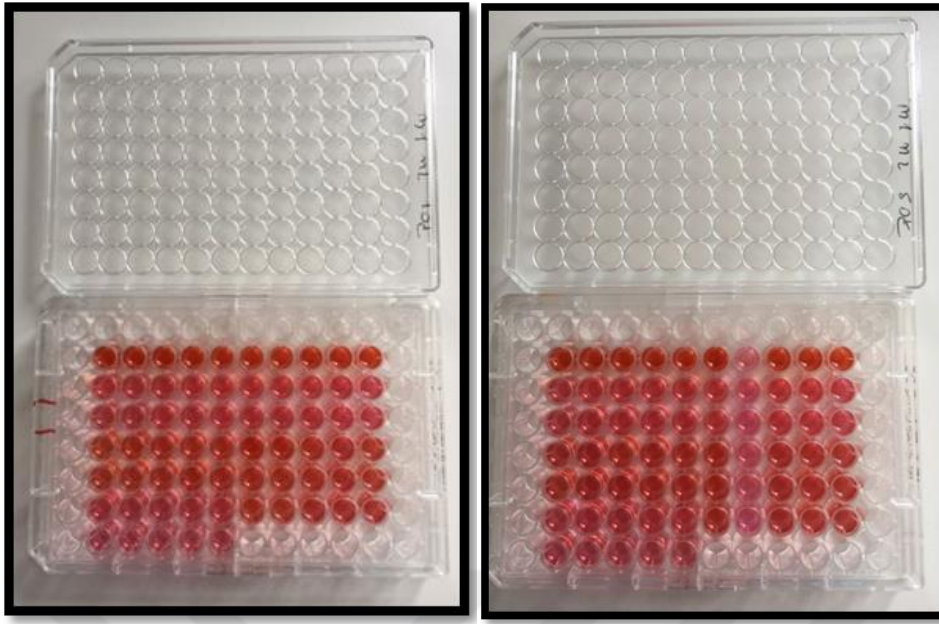
Çalışmamızda test edilen 6 farklı gargara materyali Dulbecco's Modified Eagle's (DMEM, Biochrom GmbH, Berlin, Almanya) solüsyonu ile seyreltilip %5, %10 ve %20'lik 3'er farklı konsantrasyonda (Şekil 3-6) XTT; %5'lik konsantrasyonda gerçek zamanlı hücre analizi deneyleri için hazırlanmıştır.



Şekil 3-6: Gargara materyallerinin %5, 10 ve 20'lik konsantrasyonlarının hazırlanması.

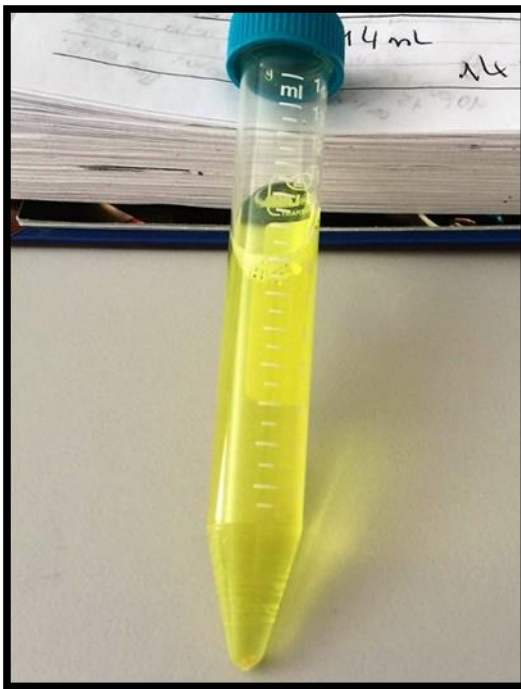
3.3. XTT Deneyinin Uygulanması

XTT deneyi için 96 kuyucuklu plakanın (655180 - Greiner Bio-One) her kuyucuğuna 10^4 yoğunlukta olacak şekilde hücre ekimi yapıldı ve 24 saat boyunca 37°C 'de inkübe edildi. Her deneyde bir materyal konsantrasyonu için 4 kuyucuk kullanıldı ve her deney 3 kez tekrar edildi ($n=12$). Hücre kültürü $200\mu\text{L}$ 'lik kültür ortamı %5, %10 ve %20 lik konsantrasyonlar oluşturacak şekilde 10, 20, 40 μL gargara ekstraktları ile beraber 1 dakika, 5 dakika ve 24 saat boyunca maruz bırakıldı (Şekil 3-7). Bu ortam geri çekilerek hücreler tekrar $200\mu\text{L}$ 'lik kültür ortamına 12 saat boyunca maruz bırakıldı. Bu işlem, 1 hafta boyunca 1 ve 5 dakika uygulamaları için 12 saatte bir, 24 saat uygulaması için ise günde bir olmak üzere bir hafta boyunca uygulandı. Hücre kültürü negatif kontrol olarak kültür ortamına 37°C 'de 24 saat boyunca maruz bırakıldı.

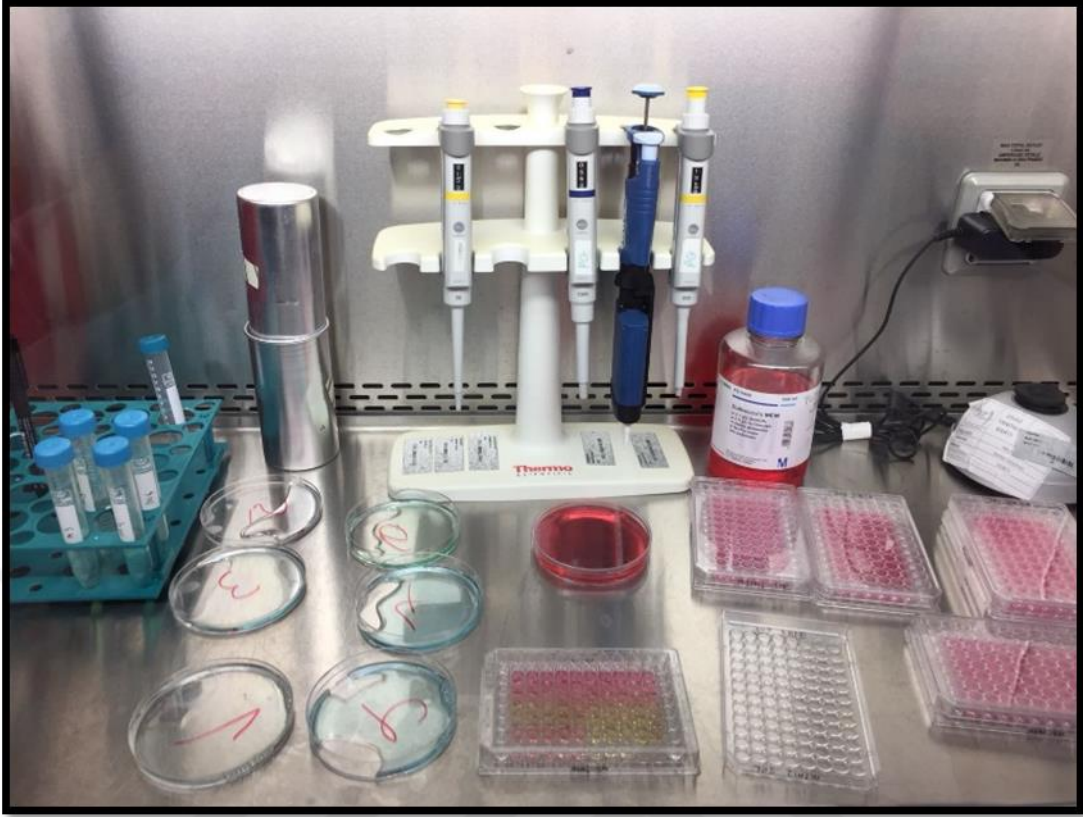


Şekil 3-7: L929 hücrelerinin materyal ekstraktlarına maruz bırakılması.

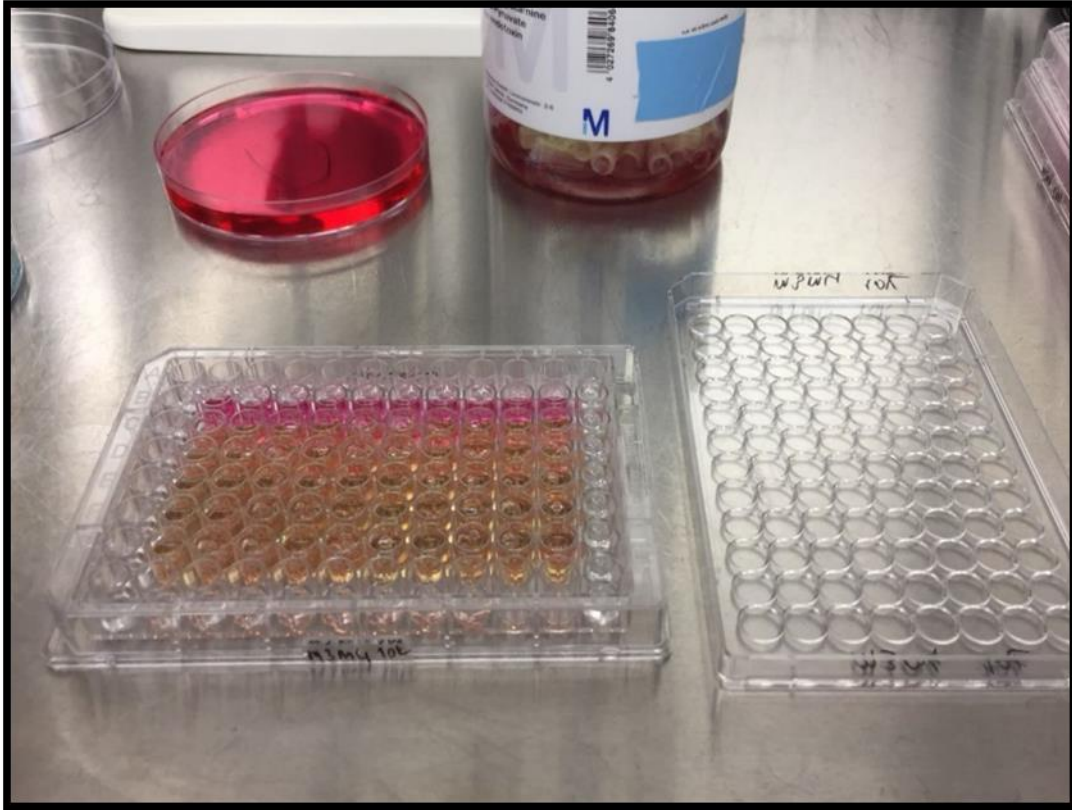
5 ml 2,3-Bis-(2-Methoxy-4-nitro-5-sulphohexyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide disodium (XTT, Biological Industries)(Şekil 3-8) solüsyonuna 100 μ L aktivatör eklenerek hazırlanan taze karışımdan 50 μ L her kuyucuğa eklenerek 4 saat boyunca 37°C’de bekletildi (Şekil 3-9). Renk değişimi gözlemlendi (Şekil 3-10). Spektrofotometre cihazıyla (Epoch, BioTek Instruments, ABD) 460 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı (Şekil 3-11). Her bir plaka ayrı ayrı değerlendirilerek veriler elde edildi.



Şekil 3-8: XTT Solüsyonu.



Şekil 3-9: Materyal ekstraktlarına maruz bırakılan L929 hücrelerinin XTT solüsyonu ile muamele edilmesi.



Şekil 3-10: XTT solüsyonuna maruz bırakılan kuyucuklardaki renk değişimi.

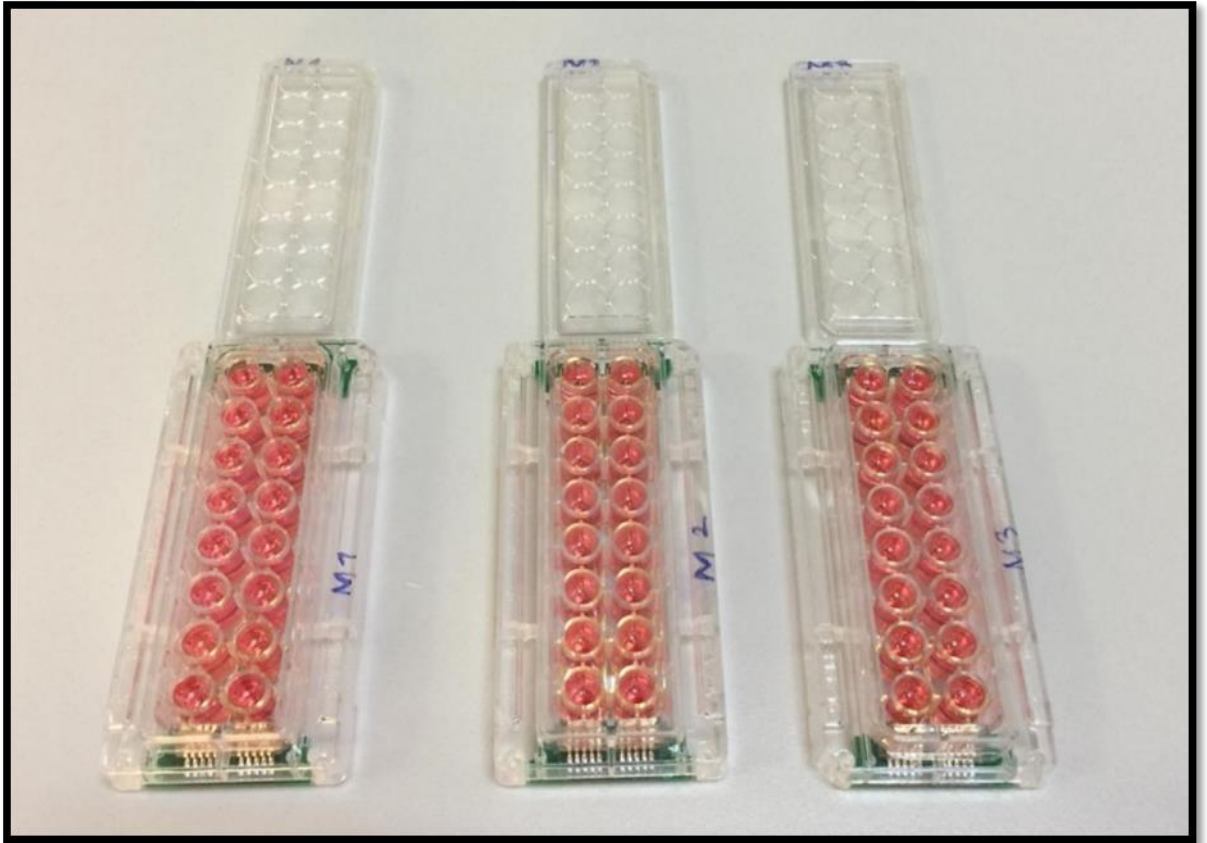


Şekil 3-11: Spektrofotometre cihazı (Epoch, BioTek Instruments, ABD).

3.4. Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sisteminde Deneyin Uygulanması

Gerçek zamanlı hücre analizi deneyi için hücre ekimi öncesi her bir e-plak (electronic plate, elektronik hücre kültür kabı) kuyusuna 50 µl DMEM kültür ortamı koyuldu. Ardından plaklar güvenlik kabini içinde 30 dakika bekletildi. 30 dakika sonunda e-plaklar gerçek zamanlı hücre analiz istasyonuna yerleştirilerek arka plan okuması (Step 1) yapıldı. 10^4 hücre/ml olacak şekilde hücre süspansiyonu hazırlanarak, kültür kontrol ve madde kontrol kuyuları hariç diğer tüm kuyulara 100 µl hücre süspansiyonu eklendi. Hücrelerin kuyu tabanına yapışabilmeleri için e-plaklar kabin içinde 30-60 dakika süreyle bekletildi. Plaklar gerçek zamanlı hücre analiz istasyonuna yerleştirildi ve saatte bir empedans ölçümü alındı (Step 2). Yaklaşık 24 saat boyunca 37 °C’de %5’lik CO₂ içeren inkübatörün içinde hücreler plak tabanlarına yapıştı ve proliferasyon oldu. Kuyularda ölçülen hücre endeks (CI: Cell index) değerleri yaklaşık 1 değerine ulaşınca hücrelere verilecek materyal ekstraktları hazırlandı. Bu çalışmada kullanılan gargaraların orijinal ekstraktı ve %5,10 ve 20’lik konsantrasyonlarının L929 hücrelerinin canlılığına etkisinin XTT yöntemiyle değerlendirilmesinin yüzde olarak sonuçları karşılaştırılmasının ardından materyallerin yüksek toksisite değerleri göz önünde bulundurularak %5’lik konsantrasyonun toksisitesinin gerçek zamanlı hücre

analizi yöntemiyle değerlendirilmesine karar verilmiştir. Madde eklemeden önce Step 2 durdurularak plaklar gerçek zamanlı hücre analiz istasyonundan çıkarıldı. Hücreler ekstraktlara maruz bırakılmadan önce kuyulardaki kültür ortamı aspire edildi. Kuyulardaki final hacim 150 μ l olarak seçildi. Kuyucuklara 150 μ l FBS içermeyen DMEM eklendi. Madde kontrol kuyularına 150 μ l maksimum doz materyal süspansiyonu, diğer kuyulara ise belirlenen konsantrasyonda 150 μ l hacimde solüsyon eklendi. Her bir materyal bir plakta (n=12) çalışıldı. Madde ekleme işlemi tamamlandıktan sonra e-plaklar istasyona geri koyuldu ve yaklaşık 125 saat boyunca her 15 dakikada bir ölçüm alınacak şekilde cihaz programlandı (Step 3) (Şekil 3-12). Sonuçlar RTCA 2.0 programı ile analiz edildi.



Şekil 3-12: Her bir test materyalinin farklı bir e-plak hücre kültür içinde hazırlanması.

3.5. İstatiksel Analiz

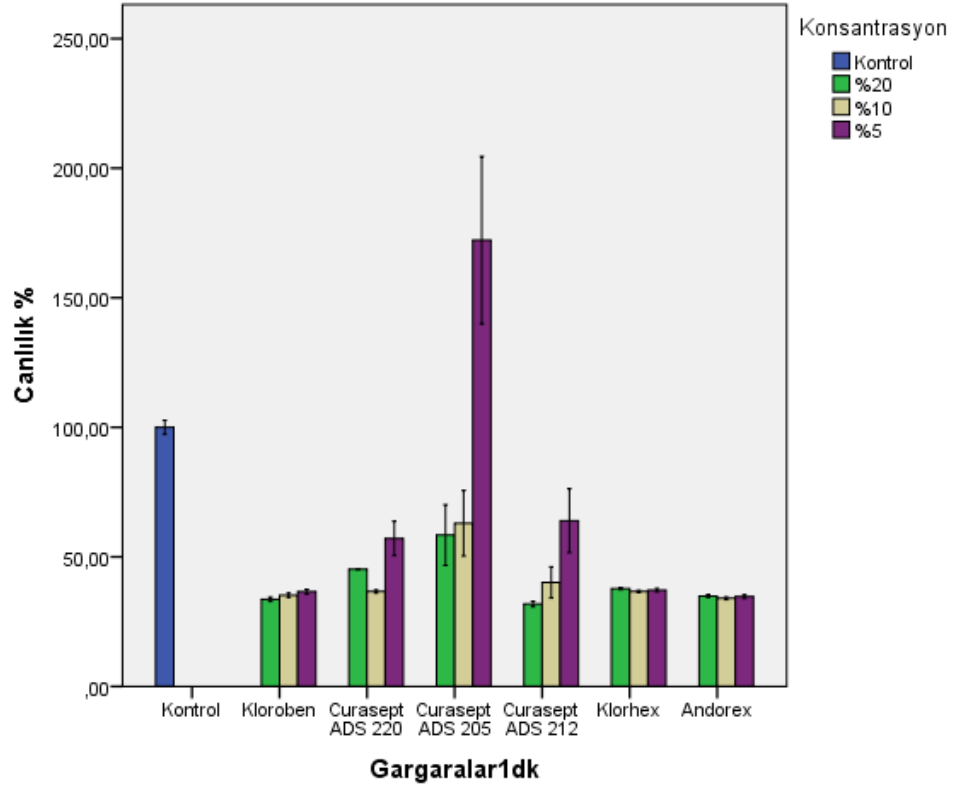
İstatiksel analiz IBM SPSS Statistics (versiyon 25, 64 bit sürüm) programı ile yapıldı. Verilerin homojenitesi Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Pozitif kontrol grubunun canlılık yüzdesi %100'e eşitlenerek, diğer grupların canlılıkları, kontrol grubunun canlılığına göre yüzdesel olarak oranlanarak belirlendi. Sonuçlar one-way ANOVA ve post hoc Tukey's HSD testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. XTT Deneyi Bulguları

4.1.1. Gargaraların 1 Dakika Uygulama Sonrası Etkileri



Şekil 4-1: Farklı konsantrasyonlarda 1 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde canlılık yüzdeleri.

Bu çalışmada kullanılan gargaraların orijinal ekstraktı ve %5,10 ve 20'lik konsantrasyonlarının 7 gün boyunca 12 saatte bir 1 dakika boyunca ekspoz süresi sonunda L929 hücrelerinin canlılığına etkisinin XTT yöntemiyle değerlendirilmesinin yüzde olarak sonuçları karşılaştırıldı. Deneylerde farklı derecelerde sitotoksikite bulguları tespit edildi. Bu bulgulara göre elde edilen grafik şekildeki gibidir (Şekil 4-1).

Kloroben materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 1 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %36,58
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %35,21
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %33,61

Curasept ADS 220 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 1 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %57,12
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %36,64
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %37,83

Curasept ADS 205 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 1 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %172,20
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %62,98
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %58,42

Curasept ADS 212 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 1 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %63,96
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %40,14
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %31,82

Klorhex materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 1 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %37,14
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %36,69
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %37,72

Andorex materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 1 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %34,87
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %34
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %34,67

İstatistiksel değerlendirme sonucu Curasept ADS 205 materyalinin %5'lik konsantrasyonu hariç tüm materyallerin 1 dakikalık uygulama süresi sonunda oluşturduğu farkın anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4-1: %20'lik konsantrasyonda 1 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	FY	0,003	FY	FY	FY
Curasept ADS 220	FY	×	FY	FY	FY	FY
Curasept ADS 205	0,003	FY	×	0,001	0,039	0,007
Curasept ADS 212	FY	FY	0,001	×	FY	FY
Klorhex	FY	FY	0,039	FY	×	FY
Andorex	FY	FY	0,007	FY	FY	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %20'lik konsantrasyonlarının 1 dakika uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Kloroben ile Curasept ADS 205,
- Curasept ADS 205 ile Kloroben, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 212 ile Curasept ADS 205,
- Klorhex ile Curasept ADS 205,
- Andorex ile Curasept ADS 205 materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4-2: %10'luk konsantrasyonda 1 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	FY	0,000	FY	FY	FY
Curasept ADS 220	FY	×	0,001	FY	FY	FY
Curasept ADS 205	0,000	0,001	×	0,011	0,001	0,000
Curasept ADS 212	FY	FY	0,011	×	FY	FY
Klorhex	FY	FY	0,001	FY	×	FY
Andorex	FY	FY	0,000	FY	FY	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %10'luk konsantrasyonlarının 1 dakika uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Kloroben ile Curasept ADS 205,
- Curasept ADS 220 ile Curasept ADS 205,
- Curasept ADS 205 ile Kloroben, Curasept ADS 220, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 212 ile Curasept 205,
- Klorhex ile Curasept ADS 205,
- Andorex ile Curasept ADS 205 materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

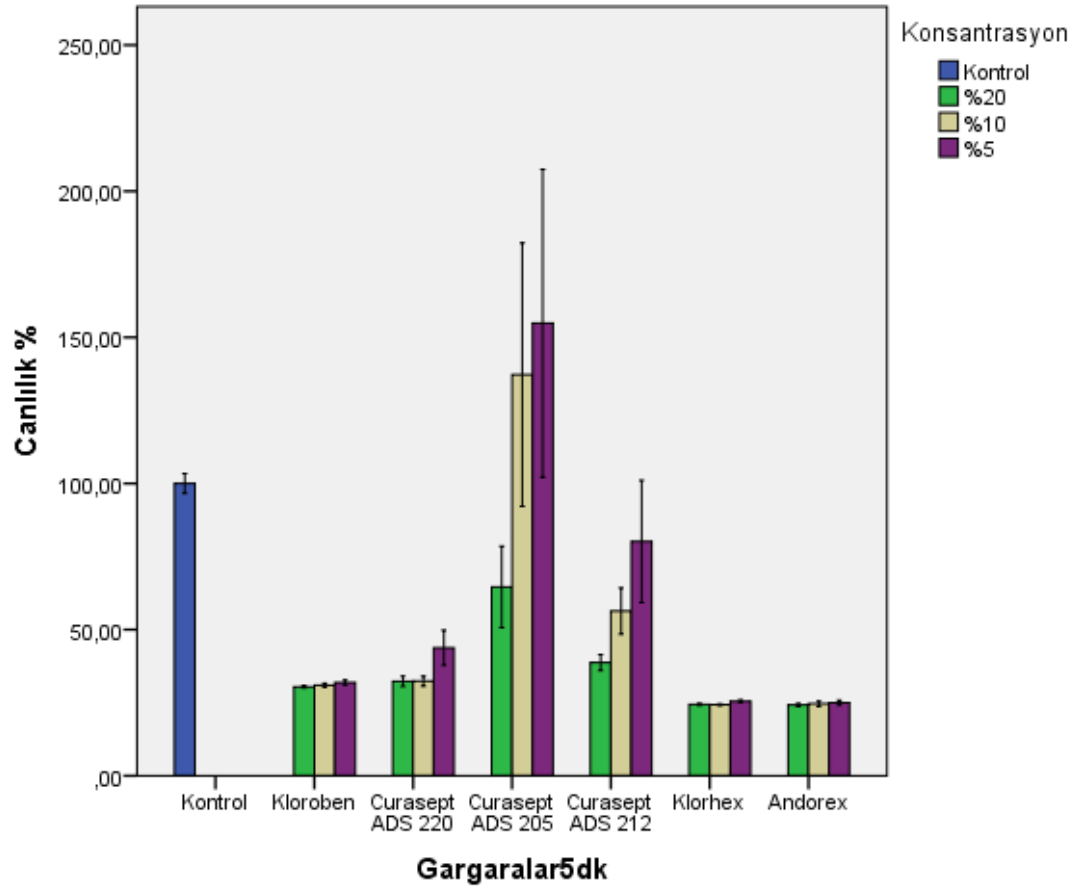
Tablo 4-3: %5’lik konsantrasyonda 1 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	0,043	0,000	0,000	FY	FY
Curasept ADS 220	0,043	×	0,000	FY	FY	0,014
Curasept ADS 205	0,000	0,000	×	0,000	0,000	0,000
Curasept ADS 212	0,000	FY	0,000	×	0,001	0,000
Klorhex	FY	FY	0,000	0,001	×	FY
Andorex	FY	0,014	0,000	0,000	FY	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %5’lik konsantrasyonlarının 1 dakika uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Kloroben ile Curasept ADS 220, Curasept ADS 205 ve Curasept ADS 212,
- Curasept ADS 220 ile Kloroben, Curasept ADS 205 ve Andorex,
- Curasept ADS 205 ile Kloroben, Curasept ADS 220, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 212 ile Kloroben, Curasept 205, Klorhex ve Andorex,
- Klorhex ile Curasept ADS 205 ve Curasept ADS 212,
- Andorex ile Curasept ADS 220, Curasept ADS 205 ve Curasept ADS 212 materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

4.1.2. Gargaraların 5 Dakika Uygulama Sonrası Etkileri



Şekil 4-2: Farklı konsantrasyonlarda 5 dakika boyunca uygulanan gargaların L929 hücreleri üstünde canlılık yüzdeleri.

Bu çalışmada kullanılan gargaların orijinal ekstraktı ve %5,10 ve 20'lik konsantrasyonlarının 7 gün boyunca 12 saatte bir 5 dakika boyunca ekspoz süresi sonunda L929 hücrelerinin canlılığına etkisinin XTT yöntemiyle değerlendirilmesinin yüzde olarak sonuçları karşılaştırıldı. Deneylerde farklı derecelerde sitotoksikite bulguları tespit edildi. Bu bulgulara göre elde edilen grafik şekildeki gibidir (Şekil 4-2).

Kloroben materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 5 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %31,90
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %30,99
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %30,44

Curasept ADS 220 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 5 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %43,78
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %32,36
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %32,29

Curasept ADS 205 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 5 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %154,83
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %137,22
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %64,59

Curasept ADS 212 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 5 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %80,17
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %56,39
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %38,72

Klorhex materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 5 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %25,49
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %24,30
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %24,38

Andorex materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 12 saatte bir 5 dakika maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %24,97
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %24,64
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %24,21

İstatistiksel değerlendirme sonucu Curasept ADS 205 materyalinin %5'lik ve 10'luk konsantrasyonları hariç tüm materyallerin 5 dakikalık uygulama süresi sonunda oluşturduğu farkın anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4-4: %20'lik konsantrasyonda 5 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	FY	FY	FY	FY	FY
Curasept ADS 220	FY	×	FY	FY	FY	FY
Curasept ADS 205	FY	FY	×	FY	0,021	0,020
Curasept ADS 212	FY	FY	FY	×	FY	FY
Klorhex	FY	FY	0,021	FY	×	FY
Andorex	FY	FY	0,020	FY	FY	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %20'lik konsantrasyonlarının 5 dakika uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Curasept ADS 205 ile Klorhex ve Andorex,
- Klorhex ile Curasept ADS 205,
- Andorex ile Curasept ADS 205 materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4-5: %10'luk konsantrasyonda 5 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	FY	0,000	FY	FY	FY
Curasept ADS 220	FY	×	0,000	FY	FY	FY
Curasept ADS 205	0,000	0,000	×	0,000	0,000	0,000
Curasept ADS 212	FY	FY	0,000	×	FY	FY
Klorhex	FY	FY	0,000	FY	×	FY
Andorex	FY	FY	0,000	FY	FY	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %10'luk konsantrasyonlarının 5 dakika uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Kloroben ile Curasept ADS 205,
- Curasept ADS 220 ile Curasept ADS 205,
- Curasept ADS 205 ile Kloroben, Curasept ADS 220, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 212 ile Curasept ADS 205,
- Klorhex ile Curasept ADS 205,
- Andorex ile Curasept ADS 205 materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

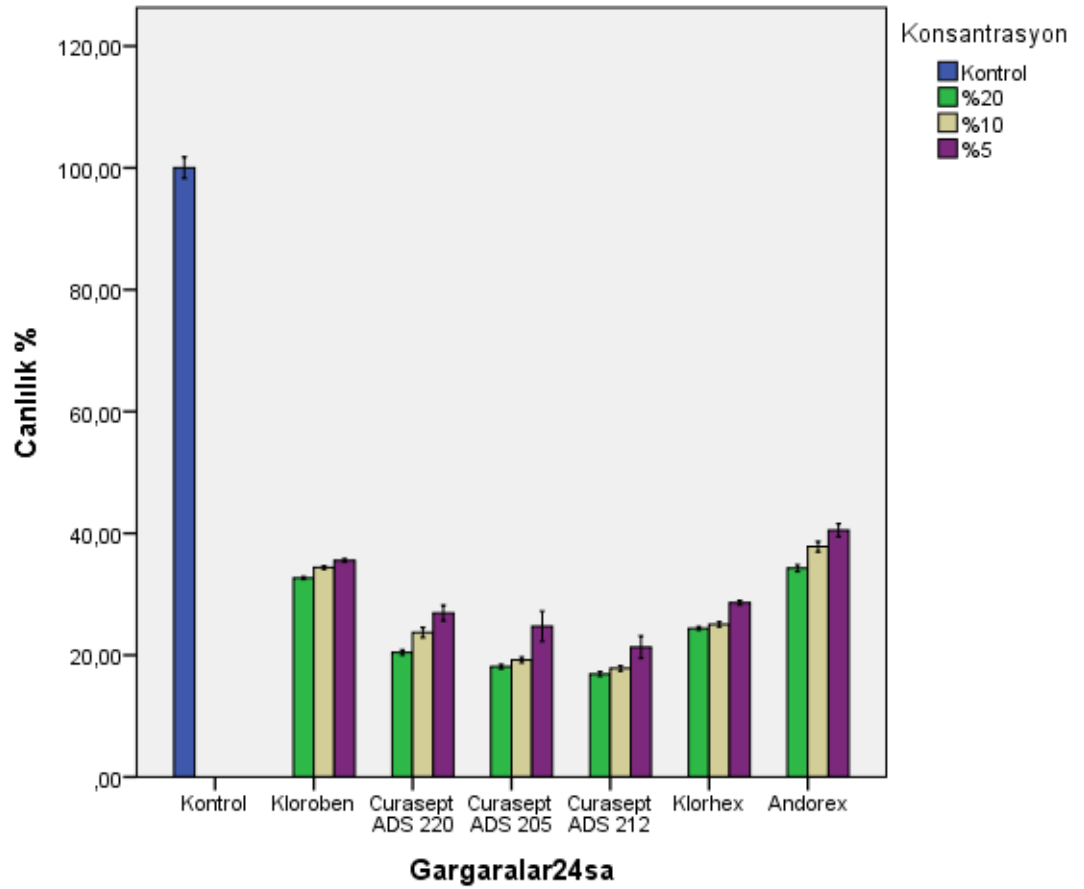
Tablo 4-6: %5'lik konsantrasyonda 5 dakika boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	FY	0,000	0,001	FY	FY
Curasept ADS 220	FY	×	0,000	FY	FY	FY
Curasept ADS 205	0,000	0,000	×	0,000	0,000	0,000
Curasept ADS 212	0,001	FY	0,000	×	0,000	0,000
Klorhex	FY	FY	0,000	0,000	×	FY
Andorex	FY	FY	0,000	0,000	FY	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %5'lik konsantrasyonlarının 5 dakika uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Kloroben ile Curasept ADS 205 ve Curasept ADS 212,
- Curasept ADS 220 ile Curasept ADS 205,
- Curasept ADS 205 ile Kloroben, Curasept ADS 220, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 212 ile Kloroben, Curasept ADS 205, Klorhex ve Andorex,
- Klorhex ile Curasept ADS 205 ve Curasept ADS 212,
- Andorex ile Curasept ADS 205 ve Curasept ADS 212 materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

4.1.3. Gargaraların 24 saat Uygulama Sonrası Etkileri



Şekil 4-3: Farklı konsantrasyonlarda 24 saat boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde canlılık yüzdeleri.

Bu çalışmada kullanılan gargaraların orijinal ekstraktı ve %5,10 ve 20'lik konsantrasyonlarının 7 gün boyunca 24 saatte bir ekspoz süresi sonunda L929 hücrelerinin canlılığına etkisinin XTT yöntemiyle değerlendirilmesinin yüzde olarak sonuçları karşılaştırıldı. Deneylerde farklı derecelerde sitotoksosite bulguları tespit edildi. Bu bulgulara göre elde edilen grafik şekildeki gibidir (Şekil 4-3).

Kloroben materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 24 saatte bir maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %35,54
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %34,40
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %32,65

Curasept ADS 220 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 24 saatte bir maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %26,91
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %23,71
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %20,43

Curasept ADS 205 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 24 saatte bir maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %24,73
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %19,21
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %18,09

Curasept ADS 212 materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 24 saatte bir maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %21,32
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %17,83
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %16,90

Klorhex materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 24 saatte bir maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %28,60
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %25,04
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %24,39

Andorex materyalinin ekstraktlarının konsantrasyonlarına 7 gün boyunca 24 saatte bir maruz kalan L929 hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla;

- %5'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %40,51
- %10'luk konsantrasyonda hazırlanan grupta %37,81
- %20'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %34,26

İstatistiksel değerlendirme sonucu tüm materyallerin 24 saatlik uygulama süresi sonunda oluşturduğu farkın anlamlı olduğu bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 4-7: %20'lik konsantrasyonda 24 saat boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	0,000	0,000	0,000	0,000	FY
Curasept ADS 220	0,000	×	FY	FY	0,015	0,000
Curasept ADS 205	0,000	FY	×	FY	0,000	0,000
Curasept ADS 212	0,000	FY	FY	×	0,000	FY
Klorhex	0,000	0,015	0,000	0,000	×	0,000
Andorex	FY	0,000	0,000	FY	0,000	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %20'lik konsantrasyonlarının 24 saat uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Kloroben ile Curasept ADS 220, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Klorhex,
- Curasept ADS 220 ile Kloroben, Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 205 ile Kloroben, Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 212 ile Kloroben ve Klorhex,
- Klorhex ile Kloroben, Curasept ADS 220, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Andorex,
- Andorex ile Curasept ADS 220, Curasept ADS 205 ve Klorhex materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4-8: %10'luk konsantrasyonda 24 saat boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	0,000	0,000	0,000	0,000	FY
Curasept ADS 220	0,000	×	0,000	0,000	FY	0,000
Curasept ADS 205	0,000	0,002	×	FY	0,000	FY
Curasept ADS 212	0,000	0,000	FY	×	0,000	0,000
Klorhex	0,000	FY	0,000	0,000	×	0,000
Andorex	FY	0,000	FY	0,000	0,000	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %10'luk konsantrasyonlarının 24 saat uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Kloroben ile Curasept ADS 220, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Klorhex,
- Curasept ADS 220 ile Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Kloroben ve Andorex,
- Curasept ADS 205 ile Kloroben, Curasept ADS 220 ve Klorhex,
- Curasept ADS 212 ile Kloroben, Curasept ADS 220, Klorhex ve Andorex,
- Klorhex ile Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Andorex,
- Andorex ile Curasept ADS 220, Curasept ADS 212 ve Klorhex materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4-9: %5'lik konsantrasyonda 24 saat boyunca uygulanan gargaraların L929 hücreleri üstünde sitotoksik etkilerinin birbiri ile karşılaştırılması (FY=Fark Yok).

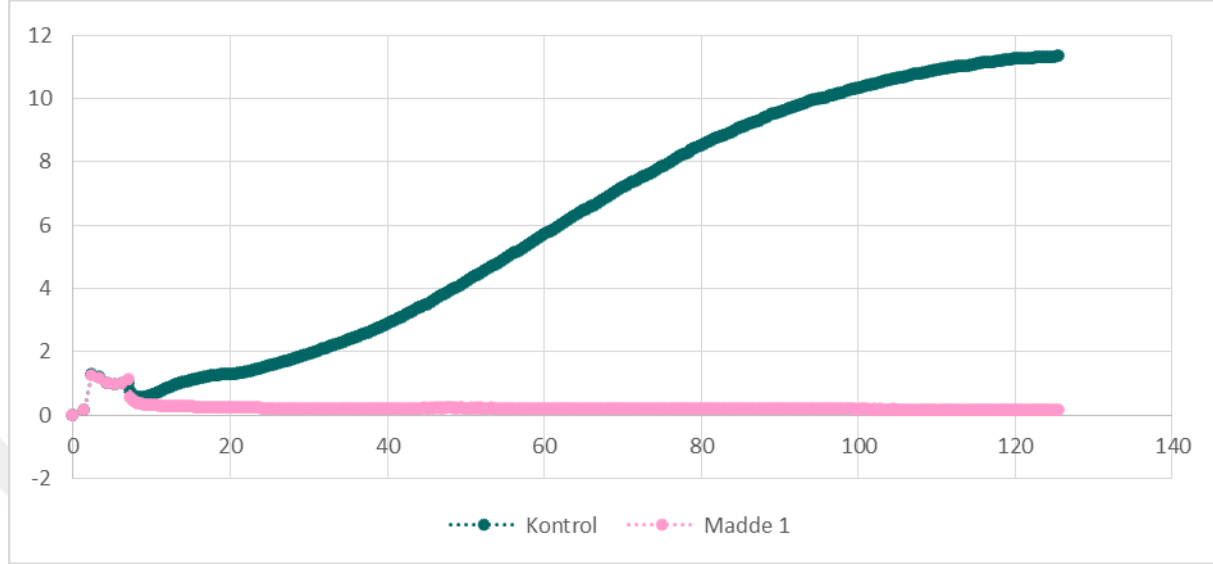
	Kloroben	Curasept ADS 220	Curasept ADS 205	Curasept ADS 212	Klorhex	Andorex
Kloroben	×	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Curasept ADS 220	0,000	×	FY	0,000	FY	0,000
Curasept ADS 205	0,000	0,000	×	FY	0,020	0,000
Curasept ADS 212	0,000	0,000	FY	×	0,000	0,000
Klorhex	0,000	FY	0,020	0,000	×	0,000
Andorex	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	×

L929 hücreleri üstünde gargaraların %5'lik konsantrasyonlarının 24 saat uygulama süresi sonunda sitotoksik etkileri birbiri ile karşılaştırıldığında;

- Kloroben ile Curasept ADS 220, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 220 ile Kloroben, Curasept ADS 212 ve Andorex,
- Curasept ADS 205 ile Kloroben, Curasept ADS 220 ve Klorhex ve Andorex,
- Curasept ADS 212 ile Kloroben, Curasept ADS 220, Klorhex ve Andorex,
- Klorhex ile Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Andorex,
- Andorex ile Kloroben, Curasept ADS 220, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Klorhex materyal grupları arasında farklılık bulunmuştur ($p<0.05$).

4.2. Gerçek Zamanlı Hücre Analizi Bulguları

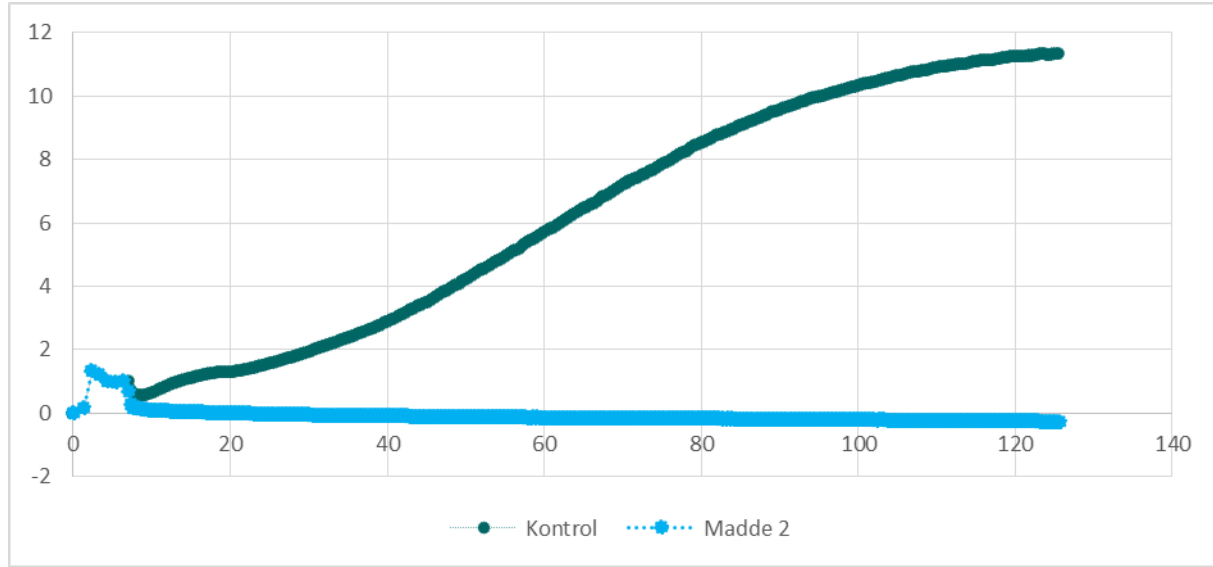
Gerçek zamanlı hücre analiz deneyi sonuçlarına göre materyal ekstraktlarının L929 hücrelerinin canlılığını etkilediği gözlenmiştir.



Şekil 4-4: Kloroben'in gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.

Kloroben materyalinin %5'lik konsantrasyonunun L929 hücre kültürlerine eklendikten sonra kültürlerdeki hücre canlılıkları zamana göre değerlendirilirse;

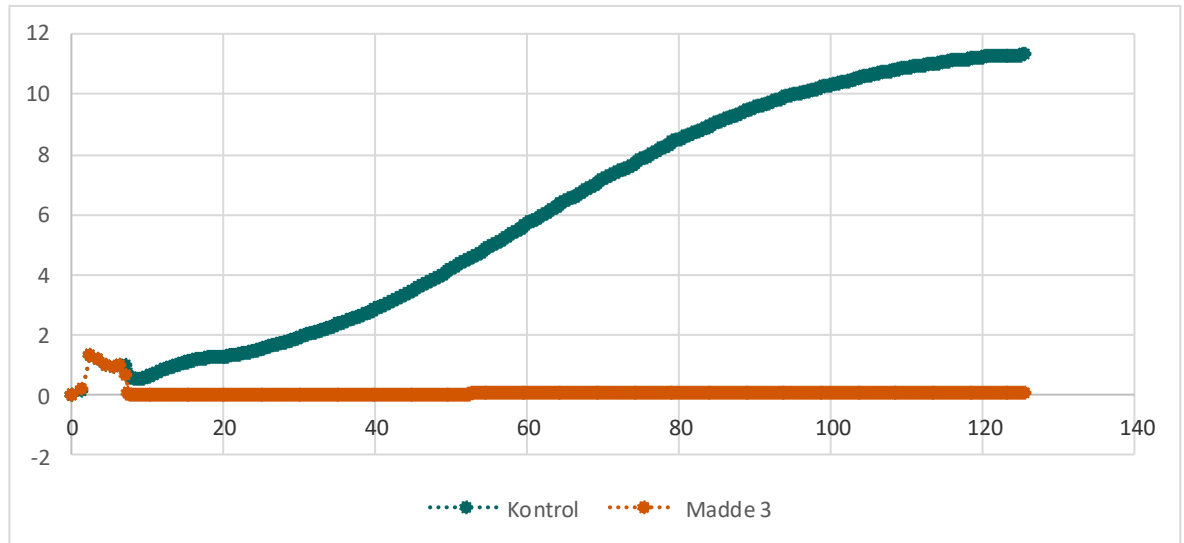
- Eklendikten 2 saat sonra 1,26 birime düşmüş,
- 8.saatte daha da azalarak 0,41 birime düşmüş,
- Deney süresi olan 125 saat sonunda 0 değerine çok yaklaşılarak 0,14 değerine kadar inmiştir (Şekil 4-4).



Şekil 4-5: Curasept ADS 220'nin gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.

Curasept ADS 220 materyalinin %5'lik konsantrasyonunun L929 hücre kültürlerine eklendikten sonra kültürlerdeki hücre canlılıkları zamana göre değerlendirilirse;

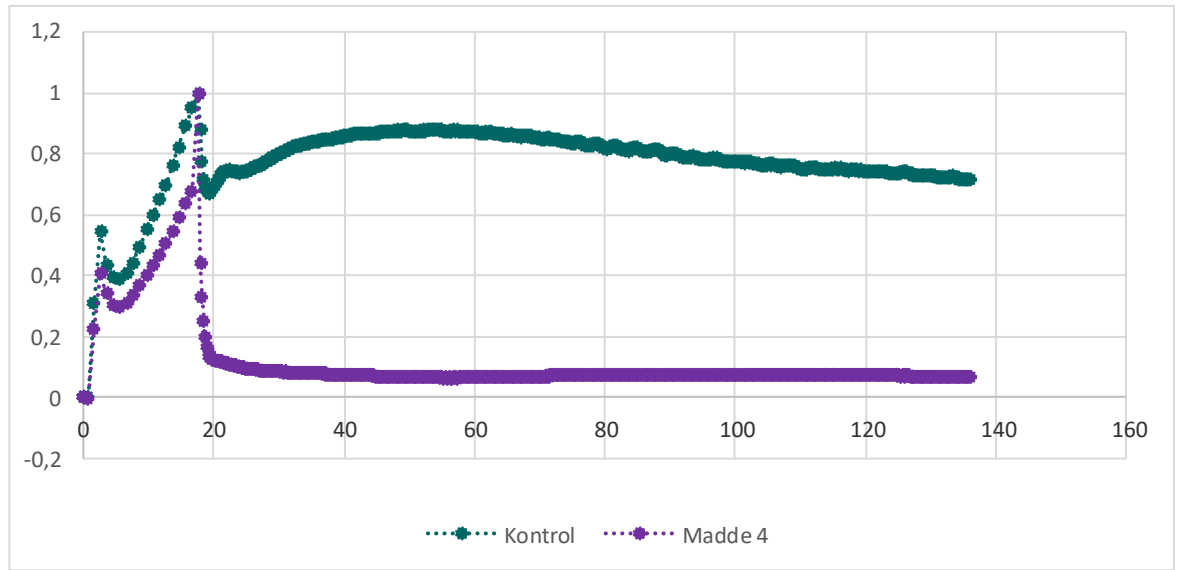
- Eklendikten 2 saat sonra 1,33 birime düşmüş,
- 8.saatte daha da azalarak 0,14 birime düşmüş,
- 20.saatte azalarak 0 değerine yaklaşp ardından -0,0002 değerine düşmüş,
- Deney süresi olan 125 saat sonunda -0,26 değerine kadar inmiştir (Şekil 4-5).



Şekil 4-6: Curasept ADS 205'in gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.

Curasept ADS 205 materyalinin %5'lik konsantrasyonunun L929 hücre kültürlerine eklendikten sonra kültürlerdeki hücre canlılıkları zamana göre değerlendirilirse;

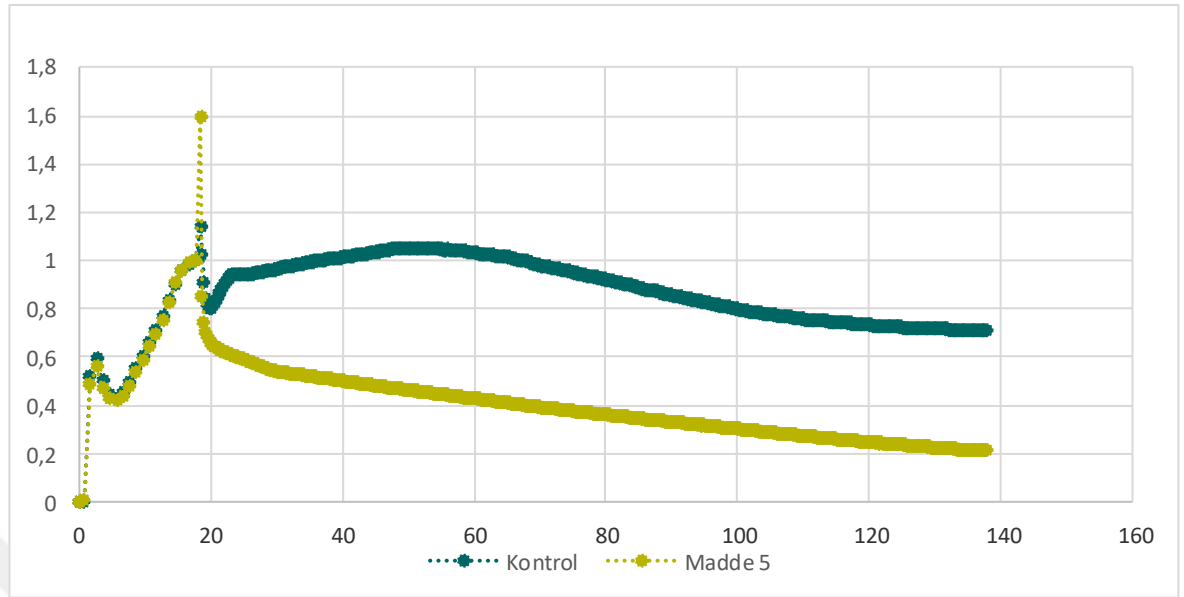
- Eklendikten 2 saat sonra 1,32 birime düşmüş,
- 7.saatte daha da azalarak 0,04 birime düşmüş,
- 21.saatte azalarak 0 değerine düşmüş,
- Deney süresi olan 125 saat sonunda 0,07 değerinde tamamlamıştır (Şekil 4-6).



Şekil 4-7: Curasept ADS 212'nin gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.

Curasept ADS 212 materyalinin %5'lik konsantrasyonunun L929 hücre kültürlerine eklendikten sonra kültürlerdeki hücre canlılıkları zamana göre değerlendirilirse;

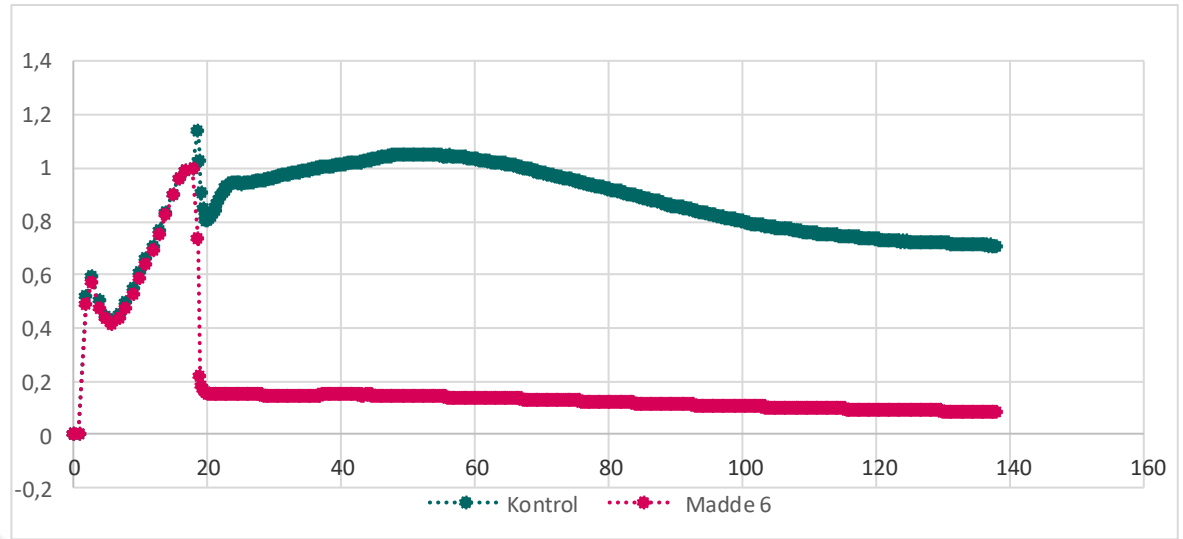
- Eklendikten 3 saat sonra 0,4 birime düşmüş,
- 7.saatte daha da azalarak 0,3 birime düşmüş,
- 18.saatte artarak 1 birime ulaşmış,
- 20.saatte tekrar azalarak 0,12 birime düşmüş,
- Deney süresi olan 125 saat sonunda 0,06 değerine kadar inmiştir (Şekil 4-7).



Şekil 4-8: Klorhex' in gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.

Klorhex materyalinin %5'lik konsantrasyonunun L929 hücre kültürlerine eklendikten sonra kültürlerdeki hücre canlılıkları zamana göre değerlendirilirse;

- Eklendikten 3 saat sonra 0,56 birime düşmüş,
- 6.saatte daha da azalarak 0,41 birime düşmüş,
- 18.saatte artarak 1,5 birime ulaşmış,
- 20.saatte tekrar azalarak 0,6 birime düşmüş,
- Deney süresi olan 125 saat sonunda 0,21 değerine kadar inmiştir (Şekil 4-8).



Şekil 4-9: Andorex' in gerçek zamanlı hücre analizinde elde edilen canlılık verilerinin zamana bağlı grafiği.

Andorex materyalinin %5'lik konsantrasyonunun L929 hücre kültürlerine eklendikten sonra kültürlerdeki hücre canlılıkları zamana göre değerlendirilirse;

- Eklendikten 3 saat sonra 0,57 birime düşmüş,
- 18.saatte artarak 1 birime ulaşmış,
- 20.saatte tekrar azalarak 0,16 birime düşmüş,
- Deney süresi olan 125 saat sonunda 0,08 değerine kadar inmiştir (Şekil 4-9).

Gerçek zamanlı hücre analizi bulguları değerlendirildiğinde 125 saat deney süresi sonunda hücre canlılık değerlerinin Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex materyallerinde 0 değerine çok yaklaştığı; Curasept ADS 220 materyalinde 0 değerinin altına indiği görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Oral biyofilmde bulunan bakteriler, periodontal hastalıkların ana etkenlerindendir. Periodontal hastalıkların önlenmesinde esas önlem patojenler ile konak arasında bir engel oluşturmaktır; ikincil önlem patojenler konağa ulaştıktan sonra hastalığın ilerleyişini durdurmak ve kaybedilen sağlıklı dokuları zarar vermeden yerine getirmek; üçüncül önlem ise hastalığın ilerleyişini sınırlandırarak fonksiyonel hasarlara rağmen kaybedilen dokuları yerine getirmeye çalışmaktır (Lindhe 2015 p.717). Bu önlemler mekanik ve kimyasal plak kontrol ajanlarının kullanımıyla gerçekleştirilir. Kimyasal plak kontrolü, özellikle supragingival biyofilmi mekanik olarak uzaklaştıramayan bireyler için kullanışlıdır. Aynı zamanda kimyasal plak kontrolü amacı ile kullanılan ajanlar, tek başlarına kullanıldıklarında biyofilmin sadece dış tabakalarında etkili olmaktadır bu nedenle mekanik plak kontrolü amacı ile kullanılan ajanlar ile birlikte kullanılmalıdırlar. Mekanik ajanlar, biyofilmin miktarını azaltıp yapısını bozarak kimyasal ajanların etkinliklerini artırırlar (Lindhe 2015 p.718). Gargaralar kimyasal plak kontrolü etkinliğini sağlarken ağız içi tüm dokularla (dişler, diş eti ve ağız mukozası) biyoyumlu olmalıdırlar. Bu tez çalışmasında, periodontal tedavide sıklıkla kullanılan ağız gargaralarının sitotoksitesi test edilmiştir. Sitotoksite testleri için 6 farklı ağız gargarası ve 2 yöntem kullanılmıştır. Sıfır hipotezimiz, çalışma sonucunda elde edilen verilere göre reddedilmiştir. Test edilen tüm grupların kullanılan 2 yöntemde de L929 hücreleri üzerine toksik etkileri olduğu görülmüştür.

Biyoyumluluk, materyallerin yaşayan hücrelere zarar vermeden onlarla birlikte varlığını sürdürebilmesidir (Geurtsen 2000). Gargaraların biyoyumluluğunu değerlendirmek son derece önemlidir çünkü kullanımları sırasında periodontal dokular ve alveol kemiğiyle sürekli temas halindedirler. Gargarlardan salınan maddeler, oral mukoza, diş eti veya alveol kemiği gibi komşu dokularda reaksiyona (iltihaplanma veya nekroz) sebep olabilirler. Ulusal ve uluslararası düzenlemelere göre, dental materyaller hastalara uygulanmadan önce biyolojik uyumluluk açısından değerlendirilmelidir. Bu amaçla, hayvan deneyleri veya hücre kültürü testleri mevcuttur. Dental materyallerin sitotoksitesini test etmek için yapılan hayvan deneyleri; çok uzun sürede tamamlanabilen, yüksek maliyetli ve etik açıdan tartışmalı testlerdir. *In vitro* sitotoksite testleri ise *in vivo* deneyler yapılırken sıklıkla soruna yol açan deneysel

faktörlerin kolay kontrolü gibi büyük bir avantaja sahiptir. Ayrıca tekrarlanabilir, uygun maliyetli ve dental materyallerin temel biyolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde uygun testlerdir (Schmalz 1994). Biyomateryaller vücudun herhangi bir dokusunu, organını veya fonksiyonunu değerlendirmek, tedavi etmek, güçlendirmek veya değiştirmek üzere biyolojik sistemlerle temasta olan malzemelerdir (Schmalz ve Bindslev 2009). Diş hekimliği materyalleri biyomateryaller sınıfında yer almaktadır. Biyomateryallerin kullanımı insan sağlığı ile direkt ilişkili olduğu için kullanımları birçok ülkede yasal olarak düzenlenmiştir. Bu nedenle bu çalışmada ISO ‘Diş hekimliğinde kullanılan tıbbi materyallerin biyoyumluluk değerlendirme yöntemleri’ bölümü dikkate alınarak (ISO 2008), gargaraların L929 hücreleri üstüne sitotoksik etkileri *in vitro* test metodu ile değerlendirilmiştir.

MTT testi, kolorimetrik yöntemle ile hücre topluluğundaki canlı/ölü hücrelerin oranını saptayabilmektedir. Canlı hücrelerin mitokondriyel enzimleri MTT boyasının tetrazolyum halkasını parçalayabilmektedir. Bu parçalanma sonucu canlı hücreler mor renkte boyanırken, ölü hücreler boyanmamaktadır. MTT testi, hücrelerin MTT boyası ile inkübe edilmesi, reaksiyon ürününün çözünür hale getirilmesi ve kolorimetrik ölçüm basamaklarından oluşmaktadır. Optik yoğunluk ölçülerek formazan oluşumu saptanırken, alternatif olarak ışık veya elektron mikroskobu da kullanılabilir. MTT testi basit, güvenilir ve uygulaması kolay ayrıca küçük kültür hacimlerinde sitotoksosite değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir (Malkoc ve ark. 2010). XTT testi uygulamasında ise MTT testinden farklı olarak formazan çözündürme basamağı yoktur. Böylece test daha hızlı ve kolay yapılabilir hale gelir (Stevens ve Olsen 1993, Parboosing ve ark. 2017).

xCELLigence, gerçek zamanlı hücre analizi yapan sistemi ile belirlenen zaman dilimi içerisinde belirlenen aralıklarla hücre canlılıklarını tespit eden bir test yöntemidir. Belirlenen zaman aralıklarında hücrelerin gözlemlenebilmesi en önemli avantajıdır. Bu testte, uygulamanın kolay olmasıyla birlikte hassas ve fizyolojik bir ölçüm yapılır. Analiz sonuçlarının sürekli takip edilebilmesiyle kapsamlı veriler alınır. Testlerin avantajları düşünülerek, çalışmamızda materyallerin sitotoksosite yönünden değerlendirmek amacıyla XTT testi ile gerçek zamanlı hücre analizi yöntemi kullanılmış böylece çalışmanın güvenilirliğinin artırılması amaçlanmıştır.

MDP, mikroorganizmaların fenotipik heterojenlik gösteren birçok türünün oluşturduğu biyofilmlerin oral bölgede sert ve yumuşak dokular üstünde yüzeyin

bütünlüğünü etkileyebilecek yan ürünlerin (asitler gibi) salındığı bir ekosistem olarak gelişmesiyle oluşur. MDP'nin uzaklaştırılması oral sağlığın devamı ile çürük, diş eti iltihabı ve kronik periodontitis etiyolojisinde kritik bir faktör olarak tanımlanmaktadır (Löe 1966, Timmerman ve Van der Weijden, 2006). Florür içeren diş macunu ile günlük diş fırçalama ve diş ipi kullanımı, supragingival plağı uzaklaştırmak için en sık önerilen yöntemlerdir (Wilkins 2004). Bununla birlikte hastaların oral hijyenlerini sağlamak için sarf ettikleri çaba genellikle yetersiz beceri, zayıf motivasyon ve uyumsuzluğun yanı sıra, ulaşılması zor alanların varlığından etkilenir. Bu nedenle, antimikrobiyal gargaralar oral hijyenin sağlanmasında mekanik yöntemlerin yanında MDP'nin uzaklaştırılmasında ek olarak kullanılmaktadır (Barnett 2003, Paraskevas ve Van der Weijden 2006). Ayrıca, postoperatif dönemde hastaların kendileri tarafından yapılan oral hijyen uygulamaları oluşan ağrı sebebiyle mümkün olmamaktadır. Bu durumda hekim tarafından uygulanan diş yüzey temizliği uygulamaları daha etkin olmaktadır. Ancak diş yüzey temizliği subgingival bakterilerin rekolonizasyonuna sebebiyet verebilmektedirler. Antimikrobiyal ağız gargaraları oral biyofilm idaresinin desteklenmesine yardım eder. Kimyasal plak kontrol ajanlarının birçoğu değerlendirilmiş, ancak çoğunun antiseptik veya antimikrobiyal etkilere sahip olduğu ve başarılarının son derece değişken olduğu görülmüştür (Lindhe 2015 p.789). Antiseptikler, topikal uygulama sonrası mikroorganizma gelişimini ortadan kaldıran veya inhibe eden antienfektif maddelerdir. Uygulandıklarında biyofilm oluşumunu ve patojenik bakterilerin çoğalmasını önler veya yavaşlatırlar (Cummins ve Creeth 1992). Bu ajanların oral kavitede yan etkilere sebep olmadan son derece yüksek etkinlik göstermeleri beklenir (Müller ve Kramer 2008, McDonnell ve Russell 1999, Schulman 1993). İdeal olarak, bu ajanlar diş ve diş eti dokularına zarar vermemeli, iyileşmelerine yardımcı olmalı, MDP oluşumunu azaltmalı, gram pozitif ve negatif anaerobik bakteriler arasındaki mevcut dengeyi değiştirmeden mikroorganizmaların aktivitesini bloke etmelidir (Addy 2008, Haps ve ark. 2008). Antimikrobiyal ajanların, terapötik etkiden daha çok koruyucu etkinlik sağlaması beklenmektedir. En etkili ajanlar, plak oluşumu ve diş eti iltihabı gelişimini engellemektedir ancak bu etki sınırlı ve yavaştır (Lindhe p.789). Ağız sağlığı, genel sağlığa katkı sağlamaktadır ve genel sağlığın önemli bir bileşenidir. Oral yumuşak ve sert dokuların bakımının devamlılığı mevcut diş hekimliğinin temel taşıdır (Kumar 2016).

Gargaralar oral bölgede zararlı mikroorganizma sayısını azaltırken, etkinliklerini uzun bir süre devam ettirebilmelidirler (Cummins ve Creeth 1992). Ağız içinde antimikrobiyal etkinliğini sağlayabilecek kadar süre durabilmeli ve bu süre aynı zamanda toksik etkiler açığa çıkaracak kadar uzun olmamalıdır. Kullanma talimatlarına uygun olarak, klorheksidin içeren gargaralar 10-15 ml ölçeğinde seyreltilmeden en az 30 saniye süre ile ağızda tutularak günde 2 kez kullanılmaktadır. Oral hijyen uygulamalarına ek olarak, MDP ve enflamasyon oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılıyorsa 30 saniye; alternatif olarak kullanılıyorsa 1 dakika boyunca ağızda tutularak kullanımı önerilmektedir. Bazı yan etkileri olmasına karşın kullanımı kolaydır, bireyler kullanmaya hemen uyum sağlarlar (Lindhe 2015 p.789). 30 saniye-1 dakika süresince kullanımıyla oral mukozadaki hücreler üzerine gargaraların uzun maruz bırakma etki süresi oluşur. Gargaraların ağızda kalma süresi uygulama süresinden çok daha uzundur. Bu nedenle uzun maruz kalma etki süresi ardından, aşırı maruz kalma etki süresi (5 ve 15 dakika) başlar (Alleyn ve ark. 1991, Park ve ark. 2014, Chen ve ark. 2014).

Klorheksidin içeren gargaraların, farklı maruz bırakma sürelerinin hücrelerde apoptoz veya nekroza sebep olup olmadığı yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda bu sürelerden daha da uzun maruz bırakma sürelerinin uygulanması gerektiği düşünülmüştür, çünkü özellikle klorheksidinin kullanılması durumunda ağızda kalma süresi uygulama süresinden çok daha uzun olduğu görülmüştür. Birçok araştırmacı maruz bırakma süresinin 1 dakikadan fazla olması gerektiğini ifade etmiştir (Alleyn ve ark. 1991, Park ve ark. 2014, Chen ve ark. 2014). Yapılan başka bir çalışmada farklı gargaraların insan primer diş eti ve insan primer epitel hücreleri üstüne hücre metabolizması, sayısı ve canlılığı test edilerek sitotoksik etkilerine bakılmış tüm bu değerler uygulama süresine göre değişiklik göstermiş ve en uzun uygulama süresinde en yüksek toksik değerler gözlenmiştir (Schmidta ve ark. 2018). Ayrıca bu çalışmada gargaraların insan primer fibroblastlarının ve insan primer nazal epitel hücrelerinin nekrozu ile insan primer nazal epitel hücrelerinin apoptozuna sebep olurken bu etkinin temas süresinden etkilenmediğini göstermiştir (Schmidta ve ark. 2018). Mariotti ve Rumpf (1999), hücrelerin 1 dakika klorheksidine maruz bırakılmasından sonra hücresel çoğalmayı ID₅₀ ölçümü kullanarak değerlendirmişler, toksik dozun % 0.02 konsantrasyonu olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışma ayrıca,

klorheksidinin insan diş eti fibroblastları üzerindeki etkilerinin hızla ortaya çıktığını göstermiştir, çünkü 1 dakikalık maruz bırakmanın hücre çoğalmasını geciktirme etkisi 15 dakika maruz kalma kadar etkili olmuştur. Oliviera ve ark. (2018) yaptıkları bir çalışmada gargaların uygulamadan 24 saat sonra diş eti fibroblastlarının canlılığına etkisini MTT testi ile değerlendirilmişlerdir. Hücreler üretici firmanın talimatları doğrultusunda T1 (30 veya 60) ve iki katı T2 (60 veya 120) olmak üzere 2 farklı süre boyunca gargalara maruz bırakılmışlardır. İki farklı uygulama süresinde de hücreler üzerine yüksek sitotoksik aktivite gözlenmiştir.

Tez çalışmamızda XTT testinde L929 hücreleri gargaların klinik kullanımlarının tamamen taklit edilmesi amacıyla günde 2 kere olmak üzere 12 saat aralıklarla 7 gün boyunca; gargaların ağızda tutma süresi ve bu süre sonrasında da hücrelerin uzun bir süre materyalin etkisi altında kaldığı düşünülerek 1 dakika, 5 dakika ve 24 saat boyunca materyal ekstraktlarına maruz bırakılmıştır. Gerçek zamanlı hücre analizi testinde ise 125 saat boyunca her 15 dakikada bir ölçüm alınmıştır. XTT testinde en düşük hücre canlılık değerleri, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Curasept ADS 220 materyal gruplarında 24 saat uygulama süresi sonunda gözlenmiştir. Klorhex materyalinde 5 dakika ve 24 saat uygulama sürelerinde daha düşük canlılık değerleri görülürken, Kloroben ve Andorex gruplarında farklı uygulama süreleri arasında hiçbir fark görülmemiştir. Gerçek zamanlı hücre analizi testinde ise Curasept ADS 205 grubunda deneyin 21.saati, Curasept ADS 220 grubunda ise deneyin 20. saatinde hücre canlılık değeri 0 değerine inmiştir. Curasept 220 materyali deneyi 0 değerinin altında tamamlarken; Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex gruplarının 125 saat sonunda hücre canlılığını oldukça azalttıkları görülmüştür.

Klorheksidinin kullanım konsantrasyonu (%0,05-0,2), hacmi (10-15 ml), çalkalama süresi (30 - 60 saniye) ve kullanım süresi (kısa:1-2 hafta; orta:4 ila 8 hafta; uzun:8 haftadan fazla) birçok klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Klorheksidinin nadir yan etkilerinden biri olmakla beraber epitel hücrelerin yüzeyindeki antiseptik etkisiyle mukozal erozyonlara sebep olabilir. Deskuamatif yumuşak doku lezyonlarının, %0.2'lik konsantrasyonların üstünde veya uzamış kullanım süresinde (3 haftayı geçen) olduğu gözlenmiştir (Gagari ve Kabani 1995). Klorheksidin içeren gargalar, mekanik yöntemlerin yanında MDP'nin uzaklaştırılması ve postoperatif dönemde oral hijyenin

sağlanması için sıklıkla kısa kullanım süresinde (1-2 hafta) reçete edilirler. Çalışmamızda gargaların 1 hafta (7 gün) süresince etkisi değerlendirilmiştir.

Biyomateriyallerin özelliklerinin araştırılması ve test sonuçlarının karşılaştırılması için uygulanacak test yöntemlerinin standardize edilmesi gerekmektedir (Schmalz 1994, Schmalz ve ark. 1996). *American Society for Testing and Materials (ASTM)*, *International Organization for Standardisation (ISO)*, *Council on Dental Materials* ve *Instruments and Equipment of the American Dental Association* gibi kuruluşlar materyallere uygulanacak test yöntemleri uygulamalarını standardize etmişlerdir. Materyalin hücrelerle temasta olan yüzey alanı ve kültür ortamının hacmi klinik koşullara yakın, hedef dokulara uygun olmalıdır (ISO 2008). Antiseptikler dışarıdan uygulanırlar ve genellikle bakterileri öldüren minimal konsantrasyondan daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılırlar (Russell ve McDonnell 2000). İdeal olarak, antiseptikler geniş spektrumlu olmalı, etkinlikleri hızlı başlamalı ve uzun süreli güçlü etki göstermelidirler. Biyouyumlu antimikrobiyaller üretilirken topikal antimikrobiyallerin hücresel ve bakteriyel toksisiteleri karakterize edilmeye çalışılır (Schulmann 1993). Bu çalışmada kullanılan *in vitro* ekstraksiyon testleri ISO 7405:2008 ve ISO 10993-5:2008 maddelerine göre standardize edilerek kullanılmıştır.

Tükürük ağız sürekli yıkar, bakterileri ve besinleri uzaklaştırarak plak oluşumunu engeller. Fizyolojik koşullar altında orofasiyal bölge içinde ve çevresinde yer alan birçok tükürük bezinden ağız boşluğuna akar. Bu bezlerden sulu (seröz) ve az miktarda yapışkan (mukoza) karakterde olmak üzere farklı karakterde salgılar üretilir. Ağza girdikten hemen sonra bu salgılar dökülmüş mukozal hücreler, besin artıkları, büyük miktarlarda bakteri ve diş eti iltihabı varlığına bağlı olarak diş eti oluşu sıvıları ile karışır. Parotid tükürük bezinden salgılanan tükürük ağza besin alımı ile artar ve diğer bezlerden salgılananın aksine seröz karakterlidir. Tükürük salgılanması için en güçlü mekanik uyarıcı çiğneme yapmak ve tat duyusudur (kimyasal uyarıcı). Tat uyarıcı, her bir tadın tükürük salgısını ne kadar uyardığına göre azalan şekilde ekşi, tuzlu, acı, tatlı şeklinde sıralanabilir. Ekşi tat, tüm tad uyarıcılarına ve hatta çiğnemeye göre çok daha fazla tükürük salınımını uyarır. Tat uyarıcı dil papillasında, tonsiller, epiglottis, farangeal duvar ve özafagus bölgelerinde bulunan birçok kemoreseptörü uyarır (Fejerskov 2015 p.86-87). Gargaraların içeriğinde tatlandırıcı olarak birçok farklı aroma bulunmaktadır. Hastalar klorheksidin içerikli gargaların ağza alınma anında

aldıkları acı tadın hoş olmadığını ve tekrarlanan kullanımlarında tad alım duyularında birkaç saat sürebilen değişikliklere yol açtığını düşünmektedirler (Flötra 1971, Lang ve Brex 1986). Gargaralar ağza alındıklarında kemoreseptörleri uyarak tükürük salınımını arttırmaları, dolayısıyla ağız içi dokularla temas halinde olan konsantrasyonları azalmış olur. Bu durum, sitotoksikite testlerinde klinik koşulları test etmek amacıyla test edilecek konsantrasyona karar verilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüze kadar yapılan *in vitro* sitotoksikite çalışmalarında farklı hücreler üzerine gargaraların çok farklı konsantrasyonlarının etkileri değerlendirilmiştir (Cline ve Layman 1992, Faria ve ark.2009, Flemingson ve ark. 2008, Mariotti ve Rumpf 1999, Pucher ve Daniel 1992). Balloni ve ark. (2016)'nın farklı ağız gargaralarının diş eti fibroblastları ve keratinosit hücrelerinin, yapışma ve çoğalma mekanizmalarına etkilerini değerlendirdiği çalışmada hücre ayrılması olmadan kullanılabilecek en yüksek dozun %30'luk olduğu belirlenerek; gargaraların %10 ve %30'luk konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Yüksek konsantrasyonda hücre ölümünün daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Tsourounakis ve ark. (2013) ise, test edilen gargara konsantrasyonlarının % 25' in üzerinde olduğunda (maruz kalma süresi 60 saniye) hücrelerin tamamının öldüğünü tespit etmişlerdir. Bu konsantrasyondan daha düşüğe de morfolojik değişikliklere, canlılığın azalmasına ve hücre fonksiyon kaybına neden olmuşlardır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar doğrultusunda çalışmamızda, L929 hücreleri materyallerin %5, 10 ve 20'lik materyal ekstraktı içeren kültür ortamına maruz bırakılmıştır. XTT testiyle değerlendirildiğinde, materyallerin yüksek konsantrasyonlarında daha düşük hücre canlılık değerleri gözlenmiştir. Materyallerin yüksek toksik değerleri göz önünde bulundurulduğunda en düşük konsantrasyon olan %5'lik konsantrasyonlarının, gerçek zamanlı hücre analizi ile değerlendirilmesinde karar verilmiş; bu test sonucunda hücre canlılık değerlerinin Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex materyallerinde oldukça azaldığı, Curasept ADS 220 materyalinde 0 değerinin altına indiği görülmektedir.

Diş eti fibroblastları, diş eti bağ dokusunun ana hücreleridir ve periodontal hastalıklarda enflamasyon oluşumunda önemli rol oynarlar. Epitel hücreleri ile birlikte, diş eti mukozasını oluştururlar. Bölgesel mikrobiyal ataklara karşı oluşturulan hücresel reaksiyonlar enflamasyona sebep olabilir. Enflamasyonda, epitelde bütünlük kaybı oluşarak altındaki bağ doku ortaya çıkabilir (Wang ve ark. 2003, Merchant 2012).

Hücre kültürü testlerinde, oral doku kaynaklı birincil hücreler veya hücre dizileri kullanılmaktadır (Ratanasathien ve ark. 1995, Geurtsen ve ark. 1998, 1999). Hücre dizileri uzun bir süre boyunca kültüre edilebilirler, homojen morfolojik ve fizyolojik özelliklere sahiptirler. Tam tersine, birincil hücreler direkt hedef dokulardan elde edilirler, sınırlı bir ömre ve heterojen özelliklere sahiptirler (Hanks ve ark. 1988, Schmalz ve ark. 1999). Birincil hücrelerin sınırlı ömre sahip olmalarının sebebi *in vitro* olarak art arda birkaç kez kültüre edildikten sonra yaşlanmalarıdır (Hayflick ve Moorhead 1961). Yaşlanmaları hücrelerin üreme hızlarının azalması, sitoplazma miktarının artması ve en sonunda bu durumun hücre ölümüyle sonlanması anlamına gelmektedir (Shay ve ark. 1991). L929 hücre dizileri, Balb/3T3 ve WI38 gibi hücre tipleriyle birlikte *in vitro* testlerde kullanılması önerilen hücrelerden biridir. Bu gibi devamlı hücre dizileri kolay üretilir olmaları, uygun biyolojik cevap oluşturmaları ve hücre kültürünün kontrol edilmesini kolaylaştırmaları sebebiyle dental materyallerin sitotoksik özelliklerinin test edilmesi için sıklıkla kullanılmaktadırlar (ISO 2008). Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre birincil hücreler ve devamlı hücre dizileri kullanılarak yapılan testler benzer sonuçları vermektedir. Devamlı hücre dizilerinin, birincil hücrelere göre çok daha duyarlı cevaplar oluşturduğu gözlenmiştir (Schmalz ve ark. 1997). Diş eti fibroblastları, dental materyallerden salınan kimyasal bileşenlerin hedefidir. Çalışmamızda L929 fibroblast hücreleri elde edilebilirliği, sıklıkla *in vitro* testlerde kullanılması ve hızlı çoğaltılabilmesi sebebiyle kullanılmıştır (Kaga ve ark. 2001, Saw ve ark.2005). Sonuç olarak, L929 fibroblastları dental materyallerin *in vitro* toksisite testi için yararlı bir tarama modeli yapar. Mükemmel tekrarlanabilirliği nedeniyle, L929 hücre dizisinin kullanımı birincil diş eti fibroblastlarına tercih edilmiştir (Jonke ve ark. 2008).

Gargaraların içeriğinde bulunan moleküller (sentetik veya doğal) mikroorganizmaların gelişimini, enzimatik reaksiyonlarını engellerler ve biyofilm kontrolünde etkili rol oynarlar; antiseptik, dezenfektan ve koruyucu özelliklere sahiptirler (Saad ve ark. 2011). Gargaralarda kullanılan aktif kimyasal ajanlar farklı şekillerde karıştırılırlar ve bazı önemli özelliklere sahiptirler; hastalık yaratan mikroorganizmalara ve hastalık yaratan alışkanlıkların lokal etkilerine karşı etkindirler; normal sağlıklı oral florayı bozmadan MDP'nin etkilerini bozarlar; kullanımları insan ve çevre için güvenlidir; minimum, geri dönüşümlü yan etkileri ve hoş bir tatları vardır

(Tartaglia ve ark. 2016). Gargaraların içeriğinde en yaygın bulunan moleküller klorheksidin, esansiyel yağlar, setil piridinyum klorür, triklosan, oktenidin, delmopinol, polivinilpirrolidon, hiyalüronik asit ve doğal bileşiklerdir.

Klorheksidin, gram pozitif ve gram negatif bakterilere, fakültatif anaeroblara ve aeroblara, küflere, mayalara ve virüslere karşı aktif bir bisbiguanid antiseptiktir. Klorheksidin içerikli ağız gargaraları dental plak oluşumunu azaltmada, diş eti iltihabı (Rosin ve ark. 2002) ve diş çürüğü (Sreenivasan ve Gaffar 2002) oluşumunu kontrol etmede etkili olmuşlardır. Uygulanan periodontal cerrahi tedavi hemen ardından kullanılmamak koşuluyla, klorheksidinin % 0.12'lik konsantrasyonu diş eti iltihabı oluşumunu önlemek için profesyonel dental tedavide seanslar arası reçete edilir. Klorheksidin, düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında bakteriyel hücre membranına güçlü bir şekilde bağlanarak hücre içi bileşenlerin sızmasıyla geçirgenliğinin artmasına sebep olurken; yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında bakteriyel sitoplazmanın çökmesiyle hücrenin direk ölümüne sebep olmaktadır. Günümüzde oral antiseptik tedavide % 0.2'lik klorheksidin hala altın standart olarak kabul edilen ağız gargarasıdır (Quirynen ve ark. 2005, Giannelli ve ark. 2008). Aynı zamanda, %0.12'lik klorheksidinin plak oluşumunu engellemede yeterli olduğu kanıtlanmıştır (Gunsolley 2006). Bu durum ajanın ağız içindeki antibakteriyel etkinliğinin uzun süreli olmasından kaynaklanmaktadır (Jenkins ve ark. 1994). Çalışmamızda kullanılan gargaraların tamamı farklı konsantrasyonlarda klorheksidin içermektedirler.

Klorheksidin içerikli gargaralar diş eti morfolojisini, canlılığını ve fonksiyonunu etkileyen diş eti fibroblastları üzerinde zararlı etkilere yol açabilirler. Bir çalışmada, klorheksidinin fibroblastların hücre morfolojisini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (Cline ve Layman 1992). Bu çalışmada hücreler % 0.2'lik konsantrasyona maruz bırakıldığında diş köklerinden hücrelerin çekildiği, % 2'lik konsantrasyona maruz bırakıldığında hücrelerin köpüklü bir görünüm almış ve sitoplazmalarının çoğunu kaybetmiş oldukları görülmektedir. Sonuç olarak hücrelerdeki morfolojik değişimlerin konsantrasyona bağlı olduğu görülmüştür (Pucher 1992). Klorheksidinin fibroblastlardan başka epitel ve kök hücreler dahil olmak üzere birçok hücre üzerine de toksik etkileri olduğu görülmüştür (Eick ve ark. 2011, Millhouse ve ark. 2014, Park ve ark. 2014). Klorheksidin, hücre proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde azaltır. % 0.12'lik konsantrasyona maruz bırakılan hücrelerin, proliferasyonun % 100 inhibe ettiği rapor edilmiştir (Cline ve Layman 1992). Hatta % 0.002 kadar düşük dilüsyonlarda bile

hücre bölünmesini inhibe ettiği görülmüştür (Pucher 1992). Mariotti ve ark.(1999) ise hücre proliferasyonunu %0.01'lik klorheksidinin hücre proliferasyonunu %50 azalttığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda kullanılan Curasept ADS 205 %0.05'lik; Kloroben, Andorex ve Curasept ADS 212 gargaraları %0.12'lik; Curasept ADS 220 ve Klorhex %0.2'lik KHG konsantrasyonu içermektedir. Gargaraların 5 dakikalık uygulama süresi sonunda sitotoksitelerinin XTT testiyle değerlendirilmesi sonucu en düşük hücre canlılığı gözlenen gruplar Klorhex (%24,38) ve Andorex (%24,21) olmuştur.

Eren ve ark. (2002) klorheksidini tek hücreli jel elektroforezi (SCGE) yöntemiyle değerlendirmiş klorheksidin uygulamasından sonra hasar görmüş bukkal ve kan hücreleri sayısında istatistiksel bir artış gözlendiğini ileri sürmüşlerdir. Hidalgo ve Dominguez (2001), klorheksidinin mitokondriyal aktiviteyi, protein ve DNA sentezini, ATP tükenmesi ile hücre ölümüne neden olan hücre çoğalmasını inhibe ettiğini öne sürmüşlerdir. Faria ve ark. (2009), klorheksidine maruz kalan hücrelerde Grp 78 gen ekspresyonunun arttığını; flow sitometri, hücre iskeleti ve endoplazmik retikulum floresan görselleştirme ile tarama ve transmisyon elektron mikroskopisinin sonuçlarının, klorheksidinin endoplazmik retikulumda (ER) aşırı yüklenme, stres, nekroz veya apoptozise bağlı hücre ölümüne neden olan protein birikimine yol açtığını bulmuşlardır. Klorheksidin, fibronektine fibroblast yapışmasını ve fibroblastların dişlerin kök yüzeylerine yapışma kabiliyetini azaltmaktadır. Fibronektin, doku rejenerasyonu ile ilişkili önemli bir hücre dışı matriks proteindir (Alleyn ve ark. 1991). Diş eti fibroblastlarının %0.12'lik klorheksidine 60 saniye boyunca maruz bırakılması sonucu, kolajen ve kolajen olmayan protein sentezinde neredeyse tamamen azalma gözlenmiştir (Mariotti ve Rumpf 1999). Çalışmamızda XTT ve gerçek zamanlı hücre analizi yöntemleriyle değerlendirilen, farklı konsantrasyonlarda klorheksidin içeren gargaraların girişim gözlenen Curasept ADS 205'in 3 konsantrasyonu hariç tamamında L929 fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiştir.

Florürler, diş çürüğünün oluşumunu önleyici birçok mekanizma içinde yer alan, çok sayıda dental üründe yaygın olarak kullanılan inorganik ve organik yapıda bileşiklerdir (Griffin ve ark. 2007, Lee ve ark. 2010). MDP oluşumunda, minedeki hidroksiapatit kristallerinin yüzeyine proteinlerin yapışmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Proteinlerin karboksilik grupları kalsiyumla, amino grupları ise fosfatlarla yüzeylere tutunurlar. Florun kalsiyuma olan ilgisi çok fazla olduğu için

protein bağlanmasını engeller. Ayrıca, diş yüzeyinin nemliliğini etkileyip yüzey enerjisini azaltmaktadır. Nemlenen yüzeyde MDP oluşumu zorlaşır (Dawes ve Veatherell 1999, Yotis ve Brennan 1983). Flor; sodyum, bakır, kalay, alüminyum ve titanyum gibi katyonlarla beraber kullanıldığı zaman antimikrobiyal etkinliğinde artış görülür. Katyonik florür bileşikler kısa dönemde plak oluşumunu azaltabilmektedir (Skartveit ve ark. 1990). Gargaralarda en yaygın kullanılan florür bileşiği formülasyonu sodyum florürdür (Horowitz 1973). Optimal dozlarda uzun süreli flor sistemik herhangi bir zarara yol açmazken, tek seferde ve yüksek dozda flor alımı ile “akut flor toksisitesi”; optimal dozdan biraz yüksek fakat uzun süre boyunca flor alınması ile de, “kronik flor toksisitesi” tabloları ortaya çıkmaktadır (Mellberg ve ark. 1983). Bir çalışmanın bulgularına göre, kronik olarak belli bir konsantrasyonun üstünde florür bileşiklerine maruz kalan kök hücrelerinde embriyogenezin hücre farklılaşması basamağının bozularak apoptotik hücre ölümü görülmüştür (Fu ve ark. 2016). Bodo ve ark. (2010)’nın yaptığı bir çalışmada florür içeren %30 konsantrasyonu test edilen bir gargaranın sübat yapışmasını diğer gargaralara göre daha az azalttığı görülmüştür. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında özellikle düşük konsantrasyonlarda bu gargaranın hücre büyümesini uyardığı ve diğerlerine göre çok daha az hücre kaybına sebep olduğuysa yapışma verileri ile gösterilmiştir. Bazı *in vitro* çalışmalarda, bazı potansiyel toksik maddelerin sıklıkla telafi edici bir mekanizma nedeniyle hücre çoğalmasında artışa neden olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda kullanılan Curasept ADS 205 gargarası %0.05’lik sodyum florür bileşiği içermektedir. Curasept ADS 205 grubunun sitotoksitesi XTT yöntemiyle değerlendirildiğinde üç farklı uygulama süresinde tüm konsantrasyonlarda hücreler üzerinde toksik etkiler gösterdiği görülmüştür. Yalnızca %5’lik (%172,20) konsantrasyonun 1 dakikalık, %5’lik (%154,83) ve %10’luk (%137,22) konsantrasyonların 5 dakikalık uygulama süresinde materyalin içsel özelliklerinden XTT kiti ile girişim yaptığı gözlenmiştir. Gerçek zamanlı hücre analizi yöntemi kullanılarak bu sonuç desteklenmiştir. İki yöntemde de toksik etkiler gözlenmesi nedeniyle hücre sayısındaki artış olmadığı, materyal ile xtt arasında girişim sebebiyle olduğu düşünülmüştür.

Benzidamin hidroklorür, yapısal olarak steroid grubuyla ilgisi olmayan eşsiz bir enflamatuvar analjezik ajandır, fakat aynı zamanda bir asit yerine bir baz olması bakımından kimyasal olarak diğer steroid olmayan antienflamatuvar ajanlardan da

farklıdır. Kortikosteroidlere benzer şekilde, enflamatuvar süreci başlatan araşidonik asidin salınımını önleyen hücre zarını stabilize eder (Matthews 1987). Wilken ve ark. (2001), % 0.2'lik KHG ve % 0.15'lik benzidamin hidroklorürün tüm insan diş eti fibroblastlarının yüzeyine anında tutunduğunu görmüşler. Gargaraların içeriğindeki aktif maddelerin gargaraların sitotoksitesinin insan diş eti fibroblastları için çok yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Kloroben ve Andorex gargaraları % 0.12 KHG ve %0.15 benzidamin hidroklorür içermektedir. Çalışmamızda bu gruplar iki test yönteminde de toksik etkiler göstermişlerdir. Benzidamin hidroklorür fare gingival fibroblast hücreleri üzerinde zararlı etkilere neden olabilir.

Alkol ve saf su gargaralarda birer çözücü olarak bulunmaktadır. Alkol, esansiyel yağlar ve su arasında bir çözücü olarak kullanılmaktadır. Gargaralarda alkolün varlığı kısa vadede olumsuz yan etkilere sebep olmazken, uzun süreli kullanımda patolojik değişikliklere sebep olabilir (ağız kanseri, mukozit gibi). Antimikrobiyal aktivitesi fazladır ve üründe bakteriyel kontaminasyon riskini azaltır. Hücre içi metabolizmasını değiştirerek hücreleri karsinojenik etkilere daha duyarlı hale getirebilir (Herrera 2003). Fibroblastlar ve kök hücreler üzerine sitotoksik etkileri olduğu görülmüştür (Eick ve ark. 2011). Çalışmamızda test edilen tüm gargaralarda alkol bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında kullanılan Curasept ADS 205 ve Curasept ADS 212 materyalleri koruyucu madde olarak sodyum benzoat içermektedirler. Sodyum benzoat, asidik koşullar altında bakteriyostatik ve fungistatiktir (Pongsavee 2015). Ishidate ve ark. (1984) sodyum benzoatın hamster fibroblast hücre dizilerinde kromozom sapmalarına neden olduğunu bildirmişlerdir. *In vitro* bir çalışmada, sıçan karaciğer hepatositlerinin mitokondri ve sitozolündeki biyomarkernlerden olan ornitin transkarbamilaz ve tirozin aminotransferaz sentezinin sodyum benzoatın 500 µg/mL' nin üzerinde olduğu konsantrasyonlarda açıkça bastırılmış, 100 µg/mL üzerinde konsantrasyonlarda ise inhibe edilmiş olduğunu göstermektedir. Oyanagi ve ark.(1987) ile Mpountoukas ve ark. (2008) insan periferel kan hücrelerinde sodyum benzoatın genotoksik, sitostatik ve sitotoksik potansiyelini incelemişlerdir. Koruyucuların düşük konsantrasyonlarda genotoksik etkileri olmayacağı sonucuna varmışlardır. Türkoğlu ve Zengin 20 ila 100 ppm'lik sodyum benzoat konsantrasyonlarını 5, 10 ve 20 saat boyunca Alliumcepa'nın kök uçlarına uygulamışlar zamanla mitotik indeks değerlerinin azaldığını, artan konsantrasyonlar ve uzun tedavi süresi ile kromozom sapmalarının arttığını görmüşlerdir (Türkoğlu 2008, Zengin ve ark. 2011).

Klorheksidinin en belirgin yan etkilerinden biri uzun süre kullanıldığında dişleri boyamasıdır. Dişlerde bu tür lekelenmelerin ortaya çıkması hastanın düzenli kullanımını engelleyerek motivasyonunu bozabilir. Klorheksidinin boyama yan etkisi, üç olası mekanizmayla açıklanabilir: (1) Maillard reaksiyonu, (2) pigmentli metal sülfürlerin oluşumu ve (3) yiyecek ve içeceklerdeki tanenler ve klorheksidindeki polifenoller arasında oluşan reaksiyonlar. Maillard reaksiyonu, biyofilmdeki şekerler ve proteinler arasında gerçekleşir. Bu reaksiyon klorheksidin ve bir dizi polimerizasyon reaksiyonu ile katalizlenir. Sonuç olarak, “melanoidinler” olarak da bilinen renkli pigmentler oluşur. Üretici firmaya göre bir ADS'nin (Anti Discolouration System) bileşenlerinden biri diketosamin ile reaksiyona girer. Diketosamin çıkarılarak, melanoidin oluşumu önlenir. Diğer renk değişim mekanizmaları, klorheksidinin oluşturduğu protein denatürasyonu ile ilgilidir. Bu, tükürükteki demir ile hidrojen ve sülfür birleşimi arasındaki reaksiyonla organik sarı-kahverengi ferrik sülfürlerin oluşumuna yol açar. Bu reaksiyon, ADS'nin bir bileşeni ile inhibe edilir, demir seviyesi azalır (Eriksen ve ark. 1985). ADS içeriği formüle edilmiş bir sistemdir ve bu formül iki aktif molekül sodyum metabisülfid ve askorbik asit içermektedir (Bernardi ve ark.2004). Üretici firmaya göre ADS eklenmesi klorheksidin antiseptik ve antiplak etkinliğini etkilememektedir (Curasept, Curaden, İsviçre).

Poloksamer 407 molekülünün, ilacın aktivitesinin korunması, organizmanın ilacı iyi tolere etmesi ve uygulamayı kolaylaştırması gibi sebeplerle taşıyıcı sistem gibi görev yapması açısından gargaralarda kullanımı önerilmektedir (Veyries ve ark. 1999). Hokett ve ark. (2000), Poloksamer 407' nin düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında insan diş eti fibroblast hücrelerde yapışmasında ve büyümesinde artış sağladığını, erken yara iyileşmesini hızlandırabileceğini düşünmüşlerdir. Diğer yandan, Abe ve ark. (1990), yüksek dozlarda Poloksamer 407'ye maruz kalan fare ve tavşanlarda renal toksisite gözlemlendiğini bildirmiştir.

PEG-40 ve hidrojenlenmiş hint yağı molekülleri emülsiyonların termodinamik stabilizasyonlarını sağlamak için katılan yüzey aktif maddelerdir. Farklı hücre dizilerinin kullanıldığı bir çalışmada sitotoksikite testine ek olarak, 5000 mg / kg madde 14 gün boyunca günde bir kez webster farelerine oral olarak verilmiştir. *In vitro* ve *in vivo* veriler değerlendirildiğinde yüksek miktarda PEG-40 hidrojene hint yağı içeren nanoemülsiyonun oral yoldan verilmesinin kabul edilebilir olduğu görülmüştür (Rachmawati ve ark. 2017). Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Curasept 220

gargara materyalleri Poloxamer 407, PEG-40, L-askorbik asit, sodyum metabisülfid ve sodyum sitrat moleküllerini içermektedirler. Bu gruplarda iki yöntemle değerlendirildiğinde de toksik etkiler görülmüştür.

Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda Kloroben, Curasept ADS 220, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex materyallerinin tüm konsantrasyonlarının L929 hücrelerinin canlılığına etkisi kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde toksik olduğu görülmüştür ($p<0.05$). XTT testinde, materyallerin 1 dakika boyunca uygulanması sonucunda edinilen bulgulara göre Curasept ADS 212 grubunun %20'lik konsantrasyonunda (%31,82); 5 dakika boyunca uygulanmasında Klorhex (%24,38) ve Andorex gruplarının %20'lik konsantrasyonlarında (%24,21); 24 saat boyunca uygulanmasında ise Curasept ADS 212 grubunun %20'lik konsantrasyonunda en düşük hücre canlılık değerleri görülmüştür (%16,90). Sadece Curasept ADS 205 materyalinin %5'lik (%172,20) konsantrasyonun 1 dakikalık, %5'lik (%154,83) ve %10'luk (%137,22) konsantrasyonların 5 dakikalık uygulama süresinde yüksek konsantrasyonda XTT kiti ile girişim yaptığı için hücre canlılığı değerlendirilememiştir.

Gerçek zamanlı hücre analizi bulgularına göre hücre canlılık değerleri Curasept ADS 205 grubunda deneyin 21.saati, Curasept ADS 220 grubunda ise 20.saatinde 0 değerine ulaşmıştır. Kloroben, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex gruplarının 125 saat sonunda hücre canlılık değerlerinin 0 değerine çok yaklaştığı, Curasept ADS 220 grubunda 0 değerinin altına indiği görülmüştür. Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex materyallerinin canlılık grafikleri kontrol grubuyla benzer doğrultuda ilerlemiştir.

SONUÇLAR

Kloroben, Curasept ADS 220, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex gargaralarının farklı konsantrasyonlarının, farklı uygulama sürelerinde iki yöntemle değerlendirildiği bu *in vitro* araştırmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- XTT testinde, çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda materyallerin tüm konsantrasyonlarının, 1 dakika, 5 dakika ve 24 saat uygulama sürelerinde L929 hücrelerinin canlılığına etkisi kontrol grubuna göre değerlendirildiğinde toksik oldukları görülmüştür ($p<0.05$).
- Materyallerin 1 dakika boyunca uygulanması sonucunda edinilen bulgulara göre Curasept ADS 212 grubunun %20'lik konsantrasyonunda (%31,82); 5 dakika boyunca uygulanmasında Klorhex (%24,38) ve Andorex gruplarının %20'lik konsantrasyonlarında (%24,21); 24 saat boyunca uygulanmasında ise Curasept ADS 212 grubunun %20'lik konsantrasyonunda en düşük hücre canlılık değerleri görülmüştür (%16,90).
- Materyallerin yüksek konsantrasyonlarında daha düşük hücre canlılık değerleri görülmüştür. Bu durum göz önünde bulundurularak en düşük konsantrasyon olan %5'lik konsantrasyonlarının, gerçek zamanlı hücre analizi ile değerlendirilmesine karar verilmiştir.
- Curasept ADS 205 materyalinin %5'lik (%172,20) konsantrasyonun 1 dakikalık, %5'lik (%154,83) ve %10'luk (%137,22) konsantrasyonların 5 dakikalık uygulama süresinde yüksek konsantrasyonda XTT kiti ile girişim yaptığı için hücre canlılığı değerlendirilememiştir. Bu nedenle gerçek zamanlı hücre analizi yöntemi kullanılarak bu sorun aşılmış; deneyin sonunda materyalin hücre canlılığını oldukça azalttığı görülmüştür.
- XTT testinde en düşük hücre canlılık değerleri, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212 ve Curasept ADS 220 materyal gruplarında 24 saat uygulama süresi sonunda gözlenmiştir. Klorhex materyalinde 5 dakika ve 24 saat uygulama sürelerinde daha düşük canlılık değerleri görülürken, Kloroben ve Andorex gruplarında farklı uygulama süreleri arasında hiçbir fark görülmemiştir.

- Gerçek zamanlı hücre analizi testinde, Curasept ADS 205 materyalinde deneyin 21.saatı, Curasept ADS 220 materyalinde ise 20.saatinde hücre canlılık değeri 0 değerine inmiştir. Kloroben, Curasept ADS 205, Curasept ADS 212, Klorhex ve Andorex materyallerinde 125 saat sonunda hücre canlılığını oldukça azalttıkları görülmüştür. Curasept ADS 220 materyali ise deneyi 0 değerinin altında tamamlamıştır.
- Gargaralardan beklenen yüksek antimikrobiyal etkinliği sağlamaları için içeriklerindeki biyolojik aktif maddeler yüksek konsantrasyonlarda ilave edilir. Bu durum materyallerin daha toksik olmasına sebep oluyor olabilir.
- Gargaralar, fibroblastlar üzerinde sitotoksik etkilere sahip olabilirler bu nedenle enflamasyon varlığında ve postoperatif dönemde hastaya reçete edilirken dikkatli seçilmelidirler.
- Gargaralar üretici firma talimatları doğrultusunda önerilen miktar, konsantrasyon ve süre boyunca kullanılmalıdır.
- Bu çalışmada veriler 2 boyutlu *in vitro* hücre kültürü testleri yapılarak elde edilmiştir. Kliniğe daha yakın veriler elde edebilmek için 3 boyutlu hücre kültürü testleri ve *in vivo* çalışmalar da yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abe, T., Sasaki, M., Nakajima, H., Ogita, M., Naitou, H., Nagase, A., Taguchi, K., ve Miyazaki, S. (1990). Evaluation of pluronic F127 as a base for gradual release of anticancer drug. *GanTo Kagaku Ryoho.*,17(8): 15546–1550.
- ACEA-Biosciences (2013). xCELLigence RTCA SP and MP Instruments Broşürü.
- Addy, M. (1986). Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. *J Clin Periodontol.*, 13: 957-964.
- Addy, M. (2008). Oral hygiene products: potential for harm to oral and systemic health? *Periodontology 2000* 48, 1, 54-65.
- Akbaba, G. ve Sunay., Ç. (2000). Hayvan deneyleri yararsız ve acımasız çalışmalar mı, sağlığımız için önemli bir gereksinim mi?, *Bilim ve Teknik*.
- Altman, FP. (1976).Tetrazolium salts and formazans. *Prog Histochem Cytochem*, 9(3),1-56.
- American Academy of Periodontology. (1999). International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions *Annals of Periodontology*, 4(1), 40.
- Auschill, T.M., Hein, N., Hellwig, E., Follo, M., Sculean, A. ve Arweiler, N.B. (2005). Effect of two antimicrobial agents on early in situ biofilm formation. *J Clin Periodontol* 32(2),147-52.
- Axelsson, P. (1993). Current role of pharmaceuticals in prevention of caries and periodontal disease. *Int Dent J* 43(59), 473-482.
- Axelsson, P. (1999) Other caries-preventive factors. In: An Introduction to risk prediction and preventive dentistry. *Quintessence Publishing Co, Inc.*, Illinois, Chapter 7.
- Axelsson, P., Lindhe, J. (1987). Efficacy of mouthrinses in inhibiting dental plaque and gingivitis in man. *J Clin Periodontol*,14(4), 205-12.
- Balloni, S., Locci, P., Lumare, A. ve Marinucci, L. (2016). Cytotoxicity of three commercial mouthrinses on extracellular matrix metabolism and human gingival cell behaviour. *Toxicol In Vitro*, 34, 88-96.
- Barkvoll, P. ve Rolla, G. (1994). Triclosan protects the skin against dermatitis caused by sodium lauryl sulphate exposure. *J Clin Periodontol*, 21, 717–719.
- Barnett, M.L. (2003). The role of therapeutic antimicrobial mouthwashes in clinical practice; control of supragingival plaque and gingivitis. *J Am Dent Assoc*, 134, 699–701.
- Berchier, C.E., Slot DE ve Van der Weijden, G.A. (2010). The efficacy of 0.12% chlorhexidine mouthrinse compared with 0.2% on plaque accumulation and periodontal parameters: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 37, 829-839.

- Bernardi, F., Pincelli, M.R., Carloni, S., Gatto, M.R. ve Montebugnoli, L. (2004) Chlorhexidine with an anti discoloration system: A comparative study. *Int J Dent Hygiene* 2, 122–126.
- Block, S.S. (2001). Disinfection, Sterilization, and Preservation. *Lippincott Williams & Wilkins*, 19-28.
- Bodo, M., Balloni, S., Lumare, E., Bacci, M., Calvitti, M., Dell Omo, M., Murgia, N. ve Marinucci, L. (2010). Effects of sub-toxic Cadmium concentrations on bone gene expression program: results of an in vitro study. *Toxicol in Vitro* 24, 1670–1680.
- Bollen, C.M., Mongardini, C., Papaioannou, W., Van Steenberghe, D. ve Quirynen, M. (1998). The effect of a one-stage full-mouth disinfection on different intra-oral niches. Clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* 25(1), 56-66.
- Brambilla, E. (2001). Fluoride-is it capable of fighting old and new dental diseases? *Caries Res.*, 35: 6-9.
- Brightman, L.J., Terezhalmay, G.T., Greenwell, H., Jacobs, M. ve Enlow, D.H. (1991). The effects of a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse on orthodontic patients aged 11 through 17 with established gingivitis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 100, 4, 324-9.
- Browne, R.M. (1988). The in vitro assessment of the cytotoxicity of dental materials does it have a role? *Int Endod J*, 21(2), 50-58.
- Cakan, E.F., Eren, M.M. ve Günal, Ş. (2018). Restoratif diş hekimliğinde biyoaktif materyaller. *Türkiye Klinikleri Journal of Restorative Dentistry-Special Topics*, 4, 1, 46-52.
- Camosci, D.A. ve Tinanoff, N. (1984). Anti-bacterial determinants of stannous fluoride. *J Dent Res*, 63, 1121-1125.
- Catanese, B., Lagana, A., Curini, L., Del Bosco, M. ve Colloca, A. (1988) Bioequivalence study of two liquid formulations of benzydamine. *Biopharm Drug Dispos*, 9(1): 113-118.
- Caton, G., Armitage, G., Berglundh, T. (2018) A new classification scheme for changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*.
- Chen, Y., Wong, R.W. ve McGrath, C. (2014). Natural compounds containing mouthrinses in the management of dental plaque and gingivitis: a systematic review. *Clin Oral Investig*, 18, 1-16.
- Cho, M.A., Kim, Y.Y. ve Chang, J.Y. (2013). Interactions between hyaluronic acid, lysozyme, and the glucose oxidase-mediated lactoperoxidase system in enzymatic and candidacidal activities. *Arch Oral Biol*, 58, 1349-1356.
- Ciancio, S.G., Mather, M.L., Zambón, J.J. ve Reynolds, H.S. (1989). Effect of a chemotherapeutic agent delivered by an oral irrigation device on plaque, gingivitis, and subgingival microflora. *Journal of Periodontology*, 60, 6, 310-5.
- Clarkson, J.J., McLoughlin, J. (2000). Role of fluoride in oral health promotion. *Int Dent J.*, 50:119-128.

Cline, N.V. ve Layman D.L. (1992). The effects of chlorhexidine on the attachment and growth of cultured human periodontal cells. *J Periodontol* 63, 598-602.

Cummins, D. ve Creeth, J.E. (1992). A review of the concept of biocompatibility. *Kidney Int* 41, 209-212.

Cummins, D. ve Creeth, J.E. (1992). Delivery of antiplaque agents from dentifrices, gels, and mouthwashes. *J Dent Res* 71, 1439-1449.

Cytotoxicities of sodium benzoate in primary culture of hepatocytes from adult rat liver. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 152, 47–51.

Dahiya, P. ve Kamal, R. (2013). Hyaluronic Acid: A boon in periodontal therapy. *N Am J Med Sci*, 5, 309-315.

Davis, J. (1994). Basic cell culture. *Oxford Uni Press*.

Dawes, C. ve VVeatherell, J.A.(1990) Kinetics of fluoride in the oral fluids. *J Dent Res.*, 69, 638–44.

De Araujo Nobre, M. ve Cintra, N. (2007). Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *Int J Dent Hyg*, 5, 87-94.

De Boever, E.H. ve Loesche, W.J. (1995). Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor. *The Journal of the American Dental Association*, 126, 10, 1384-93.

De Oliveira, J.R., Belato, K.K., De Oliveira, F.E., Jorge, A.O.C., Camargo, S.E.A. ve De Oliveira, L.D. (2018). Mouthwashes: an in vitro study of their action on microbial biofilms and cytotoxicity to gingival fibroblasts. *Gen Dent*, 66(2), 28-34.

Dhingra, K. ve Vandana, K.L. (2016). Effectiveness of Azadirachta indica (neem) mouthrinse in plaque and gingivitis control: a systematic review. *Int J Dent Hyg*, 14, 1-12.

Doğan, A. (2009). Klorheksidin glukonat ve Benzidamin HCL karışımının farmasötik preparattan analizi için yüksek performanslı sıvı kromatografik ve spektrofotometrik yöntemlerin geliştirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. Ankara.

Doyle, A. ve Griffiths, J.B. (1998). Cell and tissue culture laboratory procedures in biotechnology. John Wiley & Sons Ltd., İngiltere.

Eick, S., Goltz, S. ve Nietzsche, S. (2011). Efficacy of chlorhexidine digluconate-containing formulations and other mouthrinses against periodontopathogenic microorganisms. *Quintessence Int* 42, 687–700.

Eick, S., Renatus, A. ve Heinicke, M. (2013). Hyaluronic Acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. *J Periodontol*, 84, 941-949.

Ekstrand, J., Fejerskov, O., Silverstone, L.M. (1988). Fluoride in Dentistry. 1st Ed. Munksgaard. 45-51.

Erciyas, A.F., Erciyas, K. Sarıkaya, R. (2010). Genotoxicity of two mouthwash products in the Drosophila Wing-Spot Test. *Food and Chemical Toxicology* 48(10): 2577– 2580.

Eren, K., Ozmeric, N ve Sardas, S. (2002). Monitoring of buccal epithelial cells by alkaline comet assay (single cell gel electrophoresis technique) in cytogenetic evaluation of chlorhexidine. *Clin Oral Invest*, vol. 6, 150-154.

Eriksen, H.M., Nordbo, H., Kantanen, H. ve Ellingsen, J. (1985). Chemical plaque control and extrinsic tooth discolouration. A review of possible

Faria, G., Cardoso, C.R., Larson, R.E., Silva, J.S. ve Rossi, M.A. (2009). Chlorhexidine-induced apoptosis or necrosis in L929 fibroblasts: A role for endoplasmic reticulum stress. *Toxicol Appl Pharmacol*.

Featherstone, J.D. (1999). Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol.*, 27: 31-40.

Fejerskov, O., Nyvad, B. ve Kidd, E. (2015). Dental Caries: Diseases and its clinical management third edition. *Wiley&Sons*.

Fine, D.H., Yip, J., Furgang, D., Barnett, M.L., Olshan, A.M. ve Vincent, J. (1993). Reducing bacteria in dental aerosols: Pre procedural use of an antiseptic mouthrinse. *The Journal of the American Dental Association*, 124, 5, 56-8.

Flemingson, Emmadi, P., Ambalavanan, N., Ramakrishnan, T. ve Vijayalakshmi, R. (2008). Effect of three commercial mouth rinses on cultured human gingival fibroblast: an in vitro study. *Indian J. Dent. Res.*, 19, 29–35.

Flötra, L., Gjermo, P., Rolla, G. ve Waerhaug, J. (1971). Side effects of chlorhexidine mouthwashes. *Scand J Dent Res*, 1979, 79, 119-125.

Franklin, G.G., Klukowska, M.A. ve Zhang, Y.H.(2014). Comparative bioavailability and antimicrobial activity of cetylpyridinium chloride mouthrinses in vitro and in vivo. *American Journal of Dentistry*, 27, 4.

Fu, X., Xie, F.N., Dong, P., Li, Q.C., Yu, G.Y. ve Xiao, R. (2016). high-dose fluoride impairs the properties of human embryonic stem cells via JNK. *PLoS One*.

Gagari, E. ve Kabani, S. (1995). Adverse effects of mouthwash use: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 80, 432-439.

Garcia-Caballero, L., Quintas, V., Prada-Lopez, I., Seoane, J., Donos, N.,ve Tomas, I. (2013). Chlorhexidine Substantivity on Salivary Flora and Plaque-Like Biofilm: An In Situ Model, *PLoS ONE*, 8(12).

Garcia-Godoy, F., Klukowska, M.A. ve Zhang, Y.H. (2014). Comparative bioavailability and antimicrobial activity of cetylpyridinium chloride mouthrinses in vitro and in vivo. *Am J Dent*, 27, 185-190.

Giannelli, M., Chellini, F., Margheri, M., Tonelli, P. ve Tani, A. (2008) Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: a molecular and ultrastructural investigation. *Toxicol In Vitro*, 22(2), 308-17.

Griffin, S.O., Regnier, E., Griffin, P.M. ve Huntley, V. (2007). Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *J Dent Res.*, 86, 410.

Gunsolley J.C. (2010). Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. *J Dent 38 Suppl 1*, 6-10.

Gunsolley J.C.(2006). A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *J Am Dent Assoc.* 137,1649-1657.

Günel, Ş. (2018). Biyomateriyaller ve biyouyumluluğa genel bakış. *Türkiye Klinikleri Journal of Restorative Dentistry-Special Topics*, 4, 1, 1-7.

Hannig, C., Hannig, M. ve Attin, T. (2005). Enzymes in the acquired enamel pellicle. *Eur J Oral Sci*,113(1), 2-13.

Haps, S., Slot, D., Berchier, C. ve Van der Weijden, G. (2008). The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: A systematic review. *International Journal of Dental Hygiene*, 6, 4, 290-303.

Haps, S., Slot, D., Berchier, C. ve Van der Weijden, G. (2008). The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: A systematic review.

Heil, J., Reifferscheid, G., Waldmann, P., Leyhausen, G. ve Geurtsen, W. (1996). Genotoxicity of dental materials. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 368, 181-94.

Helfrich, M.H. ve Ralston, S.H. (2003). Bone research protocols. *Human Press Inc., Totowa*.

Herrera, D., Roldan, S. ve Santacruz, I. (2003). Differences in antimicrobial activity of four commercial 0.12% chlorhexidine mouthrinse formulations: An in vitro contact test and salivary bacterial counts study. *J Clin Periodontol*, 30, 307-314.

Hidalgo, E. ve Dominguez, C. (2001). Mechanisms underlying chlorhexidine induced cytotoxicity” *Toxicol in vitro*, vol. 15, 271-276.

Hoang, T., Jorgensen, M.G., Keim, R.G., Pattison, A.M. ve Slots, J.(2003) Povidine-iodine as a periodontal pocket disinfectant. *J Periodont Res.* 38: 311–7,

Hokett, S.D., Cuenin, M.F., Neal, R.B.O., Brennan, W.A., Strong, S.L., Runner, R.R., McPherson, J.C. ve Van Dyke, T.E. (2000). Pluronic polyol effects on human gingival fibroblast attachmentand growth. *J Periodontol.*, 71(5): 803–9.

Horowitz, H.S. (1973). A review of systemic and topical fluorides for the prevention of dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol. International Journal Of Dental Hygiene*, 4, 290-303.

ISO 7405 (2008). Dentistry- Evaluation of biocompatibility of medical devices used indentistry.

Jenkins, S., Addy, M., Wade, W. ve Newcombe, R.G. (1994). The magnitude and duration of the effects of some mouthrinse products on salivary bacterial counts. *J Clin Periodontol* 21, 397-401.

Kaga, M., Noda, M., Ferracane, J.L., Nakamura, W., Oguchi, H. ve Sano, H. (2001). The in vitro cytotoxicity of eluates from dentin bonding resins and their effect on tyrosine phosphorylation of L929 cells. *Dental Materials*, 17, 4, 333–339.

Kang B.Y., Choi, Y.K., Choi, W.H., Kim, K.T., Choi, S.S., Kim, K. ve Ha, N.J. (2003). Two polymorphisms of interleukin-4 gene in Korean adult periodontitis. *Arch Pharm Res*, 26, 482-486.

Koray, M., Ofluoglu, D. ve Onal, E.A. (2014). Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 43, 1399-1403.

Kornman, K.S. (1986). The role of supragingival plaque in the prevention and treatment of periodontal diseases. *J. Periodont. Res.*, 21: 5-22.

Kumar, P.S. (2016). From focal sepsis to periodontal medicine: A century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *The Journal of Physiology*.

Külekçi, G., Çintan, S. ve Dülger, O. (1999). Diş Hekimliğinde antimikrobiyal ağız gargaralarının kullanılması. *ANKEM* 13(3), 208-213.

Lang, N.P. ve Brecx, M.C. (1986). Chlorhexidine digluconate – An agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. *J Periodontal Res.*, 74-89.

Lang, N.P. ve Lindhe, J. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set*, John Wiley & Sons, p.

Latimer, J., Munday, J.L., Buzza, K.M., Forbes, S., Sreenivasan, P.K. ve McBain, A.J.(2015). Antibacterial and anti-biofilm activity of mouthrinses containing cetylpyridinium chloride and sodium fluoride. *BMC Microbiology*, 15, 1, 169.

Lee, Y.E., Baek, H.J., Choi, Y.H., Jeong, S.H., Park, Y.D. ve Song, K.B. (2010). Comparison of remineralization effect of three topical fluoride regimens on enamel initial carious lesions. *J Dent.*, 38, 166.

Lemons, J.E. (1990). Dental implant biomaterials. *The Journal of the American Dental Association*, 121, 6, 716-9.

Lemos-Júnior, C.A. ve Villoria, GEM., 2008. Reviewed evidence about the safety of the daily use of alcohol-based mouthrinses. *Brazilian Oral Research*, 22, 24-31.

Leyes Borrajo, J.L., Garcia, V.L. ve Lopez, C.G. (2002). Efficacy of chlorhexidine mouthrinses with and without alcohol: a clinical study. *J Periodontol*, 73, 317-321.

Lindhe, J. ve Nyman, S. (1975). The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A

longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease, *J Clin Periodontol*, 2(2), 67-79.

Lindhe, J. ve Nyman, S. (1984). Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Periodontol*, 11(8), 504-14.

Lindhe, J., Koch, G. ve Mansson, U. (1966). The effect of supervised oral hygiene on the gingiva of children. Effect of mouthrinsings. *J Periodontal Res*, 1, 268-275.

Lodi, G., Figini, L. ve Sardella, A. (2012). Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 3.

Lopez-Jornet, P., Camacho-Alonso, F. ve Martinez-Canovas, A. (2010). Clinical evaluation of polyvinylpyrrolidone sodium hyaluronate gel and 0.2% chlorhexidine gel for pain after oral mucosa biopsy: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg*, 68, 2159-2163.

Löe, H. (1971). Human research model for the production and prevention of gingivitis. *J Dent Res* 50, 256.

Löe, H. ve Schiott, C.R. (1970). The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodontal Res* 5(2): 79-83.

Löe, H., Theilade, E. ve Jensen, S.B. (1966). Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, vol:36, 177-187.

Malkoc, S., Corekci, B., Ulker, H.E., Yalçın, M. ve Sengun A (2010). Cytotoxic effects of orthodontic composites. *The Angle orthodontist.*, 759-64.

Mariotti, A.J. ve Rumpf, D.A. (1999) Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *J Periodontol*. 1999,70,1443-1448.

Alleyn, C.D., O'Neal, R.B., Strong, S.L., Scheidt, M.J., Van Dyke, T.E. ve McPherson, J.C. (1991) The effect of chlorhexidine treatment of root surfaces on the attachment of human gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 62, 434-438.

Mariotti, A.J., Rumph, D.A. (1999). Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *J. Periodontol.*, 70: 1443-1448.

Mark Welch, J.L., Rossetti, B.J., Rieken, C.W., Dewhirst, F.E. ve Borisy, G.G. (2016). Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad*, 113(6), 791-800.

Marsh, P.D. (2006). Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health* 15, 14.

Martin, B.J., Campbell, P.M. ve Rees, T.D.A. (2016). randomized controlled trial evaluating antioxidant-essential oil gel as a treatment for gingivitis in orthodontic patients. *Angle Orthod* 86, 407-412.

Matthews, R.W., Scully, C.M., Levers, B.G. ve Hislop, W.S. (1987). Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 63, 189-191.

McDonell, G. ve Russell, A.D. (1999). Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*, 12, 147-79.

Mellberg, J.R., Ripa, L.W. ve Leske, G.S. (1983). Fluoride in preventive dentistry-theory and clinical applications. *Quintessence Publishing Co*, 123-45.

Merchant AT. (2012). Periodontitis and dental caries occur together. *J Evid Based Dent Pract.*, 18-19.

Millhouse, E., Jose, A. ve Sherry, L., (2014). Development of an in vitro periodontal biofilm model for assessing antimicrobial and host modulatory effects of bioactive molecules. *BMC Oral Health* 14, 80.

Mounchrek Junior, J.C.(2015). Effectiveness of oral antiseptics on tooth biofilm: A study in vivo. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 16, 8, 674-8.

Mpountoukas, P., Vantarakis, A., Sivridis, E. ve Lialiaris, T. (2008). Cytogenetic study in cultured human lymphocytes treated with three commonly used preservatives. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 2390-2393.

Müller, G. ve Kramer, A. (2008). Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 61, 1281-1287.

Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R. ve Carranza, F.A. (2012). Classification and epidemiology of periodontal diseases. *Carranza's clinical periodontology-11.th edition*. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company.

Oliver, R.C., Brown, L.J. ve Loe, H. (1998). Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol* 69(2), 269-278.

Oyanagi, K., Kuniya, Y., Nagao, M., Tsuchiyama, A. ve Nakao, T. (1987). Periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key mechanisms. *J Clin Periodontol*, 12, 345-350.

Özdemir, A. ve Ark, M. (2013). xCELLigence real time cell analysis system: a new method for cell proliferation and cytotoxicity. *Niche*, 2, 2.

Özkan, C.K. (2003). Sürekli etkili bir preparat geliştirilmesi. Eczacılık Bilimleri Merkezi Yüksek Lisans Tezi. GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.

Özkan, E.A. (2008). Ağrı kontrolünde kullanılan benzydamin hcl'ün osteoblast hücreleri üzerindeki etkilerinin hücre kültürü çalışmaları ile değerlendirilmesi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü. Doktora Tezi.

Pan, P.C., Harper, S., Ricci-Nittel, D., Lux, R. ve Shi, W. (2010). In-vitro evidence for efficacy of antimicrobial mouthrinses. *Journal of Dentistry*, 38, 16-20.

Papaioannou, W., Vassilopoulos, S. ve Vrotsos, I. (2015). A comparison of a new alcohol-free 0.2% chlorhexidine oral rinse to an established 0.2%

chlorhexidine rinse with alcohol for the control of dental plaque accumulation. *Int J Dent Hyg*.

Paraskevas, S. ve Van der Weijden, G.A. (2006). A review of the effects of stannous fluoride on gingivitis. *J Clin Periodontol*, 33, 1-13.

Parboosing, R., Mzobe, G., Chonco, L. ve Moodley, I. (2017). Cell-based assays for assessing toxicity: A basic guide. *Medicinal Chemistry*, 13, 1, 13-21.

Park, J., Lee, G. ve Yun, B.G. (2014). Comparative effects of chlorhexidine and essential oils containing mouth rinse on stem cells cultured on a titanium surface. *Mol Med Rep* 9, 1249–1253.

Park, M.S., Chang, J.Y. ve Kang, J.H. (2010). Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida. *Oral Dis*, 16, 382-387.

Petersson, L.G. (1993). Fluoride mouthrinses and fluoride varnishes. *Caries Res.*, 27: 35-42.

Pongsavee, M. (2015). Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and ala40thr superoxide dismutase gene mutation in lymphocytes. *Biomed Res Int*.

Pucher J.J. ve Daniel, J.C. (1992). The effects of chlorhexidine digluconate on human fibroblasts in vitro. *J Periodontol* 63, 526-532.

Quirynen, M., Soers, C., Desnyder, M., Dekeyser, C., Pauwels, M. ve Van Steenberghe, D. (2005) A 0.05% cetyl pyridinium chloride/0.05% chlorhexidine mouth rinse during maintenance phase after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, 32(4), 390-400.

Quirynen, M., Teughels, W., De Soete, M., Van Steenberghe, D. (2002). Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis; microbiological aspects. *Periodontol 2000.*, 28: 72-90.

Rachmawati, H., Miranti Anggraeni Novel, M., Ayu, S., Berlian, G., Mayasari Tandrasasmita, O., Rubianto Tjandrawinata, R. ve Anggadiredja, K. (2017). The in vitro–in vivo safety confirmation of PEG-40 Hydrogenated Castor Oil as a surfactant for oral nanoemulsion formulation. *Scientia Pharmaceutica*.

Ritter, A.V., Boushell L.W. ve Walter R. (2019). Sturdevant's art and science of operative dentistry-7.th edition. Elsevier.

Rodrigues, S.V., Acharya, A.B. ve Bhadbhade, S. (2010). Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent. *Oral Health Prev Dent*, 8, 389-394.

Rolla, G., Mensen, B. (1975). On the mechanism of the plaque inhibition of chlorhexidine. *J Dent Res.*, 54: 57-62.

Rosin, M., Welk, A., Kocher, T., Majic-Todt, A., Kramer, A. ve Pitten, F.A. (2002). The effect of a polyhexamethylene biguanide mouthrinse compared to an essential oil rinse and a chlorhexidine rinse on bacterial counts and 4-day plaque regrowth. *J Clin Periodontol*, vol.29, 392-399.

Russell, A.D. ve Day, M.J. (1993). Antibacterial activity of chlorhexidine. *J Hosp Infect*, 25, 229-238.

Russell, A.D. ve McDonnell, G. (2000). Concentration: a major factor in studying bicidal action. *J Hosp Infect* 2000, 44, 1-3.

Saad, S., Greenman, J. ve Shaw, H.(2011) Comparative effects of various commercially available mouthrinse formulations on oral malodor. *Oral.*, 17(2):180-186.

Sakaguchi, R.L., Ferracane, J. ve Powers, J.M. (2018). *Craig's Restorative Dental Materials*, Elsevier Health Sciences.

Sanz, M., Newman, M., Anderson, L., Matoska, W., Otomo-Corgel, J. ve Saltini, C.(1989). Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. *Journal of Periodontology*, 60, 10, 570-6.

Saw, T.Y., Cao, T., Yap, A.U.J. ve Ng M.M.L. (2005). Tooth slice organ culture and established cell line culture models for cytotoxicity assessment of dental materials. *Toxicology In Vitro*, 19, 1, 145-154.

Schmalz, G. (1994). Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials advantages and limitations. *Journal of Dentistry*, 22, 6–11.

Schmalz, G. ve Bindselev, D.A. (2009). Biocompatibility of dental materials, *Springer*.

Schmalz, G., Hiller, K.A. ve Dörter Aslan F. (1994). New developments in the filter test system for cytotoxicity testing. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 5, 1, 43-51.

Schmidt, J., Zyba, V., Jung, K., Rinke, S., Haak, R. ve Mausberg, R.F.,(2106) Cytotoxic effects of octenidine mouth rinse on human fibroblasts and epithelial cells-an in vitro study, *Drug Chem Toxicol* 39(3), 322-30.

Schmidta, V., Zybab, K., Jungc, S., Rinked, R., Haaka, R.F., Mausbergb, D. ve Ziebolz, D. (2018). Effects of octenidine mouth rinse on apoptosis and necrosis of human fibroblasts and epithelial cells-an in vitro study, *Drug Chem Toxicol* 41(2), 182-187.

Schulman G. (1993). Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 12, 147-179.

Schulmann G. (1993) A review of the concept of biocompatibility. *Kidney Int* 43, 209-12.

Schweikl, H., Hiller, K.A., Bolay, C., Kreissl, M., Kreismann, W., Nusser, A., Steinhäuser, S., Wiczorek, J., Vasold, R. ve Schmalz, G. (2005). Cytotoxic and mutagenic effects of dental composite materials. *Biomaterials*, 26, 14, 1713-9.

Simón-Soro, A., Tomás, I., Cabrera-Rubio, R., Catalan M.D., Nyvad B. ve Mira A. (2013). Microbial geography of the oral cavity. *J Dent Res*. 92(7), 616-21.

Sittampalam, G.S., Coussens, N.P., Brimacombe, K., Grossman, A., Arkin, M., Auld, D., Austin, C., Baell, J., Bejcek, B. ve Chung, T. (2004). Assay guidance manual.

Skartveit, L., Selvig, K.A., Myklebust, S. ve Tveit, B. (1990). Effect of TiF₄ solutions on bacterial growth in vitro and on tooth surfaces. *Acta Odontol Scand.*, 48, 169–74.

Slots J. (1979). Subgingival microflora and periodontal disease. *J Clin Periodontol*.

Sreenivasan, P. ve Gaffar A. (2002). Antiplaque biocides and bacterial resistance: A review” *J Clin Periodontol*, vol.29, 965-974.

Sreenivasan, P., Haraszthy, V. ve Zambon, J.(2013). Antimicrobial efficacy of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthrinses. *Letters in Applied Microbiology*, 56, 1, 14-20.

Stevens, M.G. ve Olsen, S.C. (1993). Comparative analysis of using MTT and XTT in colorimetric assays for quantitating bovine neutrophil bactericidal activity. *Journal of Immunological Methods*, 157, 225-31.

Tanrikulu, Ş.H. (2006). Demineralize sığır kemiği grefti(bbp®) ile B-tricalsiyum fosfat kemik greftinin (fortos® resorb) osteoblast hücre kültürü üzerine etkilerinin in vitro incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. İstanbul.

Tartaglia, G.M., Kumar, S., Fornari, C.D., Corti, E. ve Connelly, S.T. (2016) Mouthwashes in the 21st century: A narrative review about active molecules and effectiveness on the periodontal outcomes. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 1-10.

Timmerman, M.F. ve Van der Weijden, G.A. (2006). Risk factors of periodontitis. *Int J Dent Hygiene*, 4, 2–7.

Todkar, R., Sheikh, S. ve Byakod, G. (2012). Efficacy of chlorhexidine mouthrinses with and without alcohol-a clinical study. *Oral Health Prev Dent*, 10, 291-296.

Tsourounakis, I., Palaiologou, A., Stoute, D., Maney,P. ve Lallier,T.E (2013) Effect of essential oil and chlorhexidine mouthwashes on gingival fibroblast survival and migration. *J Periodontol* 84(8), 1211-20.

Türkoğlu, S. (2008). Evaluation of genotoxic effects of sodium propionate, calcium propionate and potassium propionate on the root meristem cells of *Allium cepa*. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 6, 2035–2041.

Uygur, C. (2002) Agresif periodontitisli bireylerin genetik özelliklerinin araştırılması-Doktora tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Anabilim Dalı. İstanbul.

Van der Weijden, F.A., Van der Sluijs, E., Ciancio, S.G. ve Slot, D.E. (2015). Can chemical mouthwash agents achieve plaque/gingivitis control? *Dental clinics of North America*, 59, 4, 799-829.

Van Strydonck, D.A., Timmerman, M.F. ve Van der Velden, U. (2005). Plaque inhibition of two commercially available chlorhexidine mouthrinses. *J Clin Periodontol*, 32, 305-309.

Van Winkelhoff, A.J., Rams, T.E. (1996). Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000., 10: 45-78.

- Veyries, M.L., Couarraze, G., Geiger, S., Agnely, F., Massias, L., Kunzli, B., Faurisson, F. ve Rouveix, B. (1999). Controlled release of vancomycin from poloxamer 407 gels. *Int J Pharm.*, 192(2): 183–93.
- Waalder, S.M., Rolla, G. ve Skjorland, K.K. (1993). Effects of oral rinsing with triclosan and sodium lauryl sulfate on dental plaque formation: A pilot study. *Scand J Dent Res*, 101, 192–195.
- Wang, P.L., Ohura, K. ve Fujii, T(2003). DNA microarray analysis of human gingival fibroblasts from healthy and inflammatory gingival tissues. *Biochem Biophys Res Commun.*, 305(4):970-973.
- Wataha, J.C. (2001). Principles of biocompatibility for dental practitioners. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 86, 2, 203-9.
- Welk, A., Zahedani, M. ve Beyer, C. (2015). Antibacterial and antiplaque efficacy of a commercially available octenidine-containing mouthrinse. *Clin Oral Investig.*
- Wennström, J.L. (1996). Rinsing, irrigation and sustain local delivery. *Proceedings of the second European workshop on periodontology*, 131-151.
- Wessel, S.W., Van der Mei, H.C., Maitra, A., Dodds, M.W. ve Busscher, H.J., (2016). Potential benefits of chewing gum for the delivery of oral therapeutics and its possible role in oral healthcare. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 13, 10, 1421-31.
- Wilder, R.S. ve Bray K.S. (2016). Improving periodontal outcomes: merging clinical and behavioral science. *Periodontol 2000*, 71, 65-81.
- Wilken, R., Botha, S.J., Grobler, A. ve Germishuys, P.J. (2001). In vitro cytotoxicity of chlorhexidine gluconate, benzydamine-HCl and povidone iodine mouthrinses on human gingival fibroblasts. *SADJ*, 56, 455-460.
- Wilkins, E.M.(2004). Clinical practice of the dental hygienist ninth edition. *Lippincott Williams & Wilkins*, Philadelphia USA.
- Williams, C., McBride, S. ve Mostler, K.(1998). Efficacy of a dentifrice containing zinc citrate for the control of plaque and gingivitis: A 6-month clinical study in adults. *Compend Contin Educ Dent*, 19, 4-15.
- Williams, D.F. (2008). On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, 29, 20, 2941-53.
- Williams, M.I. (2011). The antibacterial and antiplaque effectiveness of mouthwashes containing cetylpyridinium chloride with and without alcohol in improving gingival health. *J Clin Dent* 22, 179-182.
- Winston, A.E., Bhaskar, S.N. (1998). Caries prevention in the 21st century. *J Am Dent Assoc.*, 129:1579-1587.
- Wright, T.W. (1989). Definitions in Biomaterials. *Journal of Biomechanics*, 22, 1, 79.
- Yotis, W.W. ve Brennan, P.C.(1983). Binding of fluoride by oral bacteria. *Car Res.*, 17, 444–54.

Zengin, N., Yüzbaşıoğlu, D., Unal, F., Yılmaz, S. ve Aksoy H. (2011). The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 4, 763–769.



HAM VERILER

MATERYALLERİN CANLILIKLARININ XTT YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ (1 DK)

Dependent Variable: Canlılık

Tukey HSD

		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
(I) Materyal1dk	(J) Materyal1dk				Lower Bound	Upper Bound
0	1	66,38830*	4,64569	,000	49,8599	82,9167
	2	64,79004*	4,64569	,000	48,2617	81,3184
	3	63,41540*	4,64569	,000	46,8870	79,9438
	4	54,77952*	4,64569	,000	38,2512	71,3079
	5	63,36278*	4,64569	,000	46,8344	79,8911
	6	42,88133*	4,64569	,000	26,3530	59,4097
	7	41,57791*	4,64569	,000	25,0496	58,1063
	8	37,01664*	4,64569	,000	20,4883	53,5450
	9	-72,19912*	4,64569	,000	-88,7275	-55,6708
	10	68,18119*	4,64569	,000	51,6528	84,7095
	11	59,86029*	4,64569	,000	43,3319	76,3886
	12	36,04100*	4,64569	,000	19,5126	52,5694
	13	62,27536*	4,64569	,000	45,7470	78,8037
	14	63,31345*	4,64569	,000	46,7851	79,8418
	15	62,85526*	4,64569	,000	46,3269	79,3836
	16	65,12473*	4,64569	,000	48,5964	81,6531
	17	65,99816*	4,64569	,000	49,4698	82,5265
	18	65,33235*	4,64569	,000	48,8040	81,8607
1	0	-66,38830*	4,64569	,000	-82,9167	-49,8599
	2	-1,59826	5,68979	1,000	-21,8413	18,6448
	3	-2,97290	5,68979	1,000	-23,2159	17,2701
	4	-11,60879	5,68979	,865	-31,8518	8,6342
	5	-3,02552	5,68979	1,000	-23,2685	17,2175
	6	-23,50697*	5,68979	,007	-43,7500	-3,2640
	7	-24,81039*	5,68979	,003	-45,0534	-4,5674
	8	-29,37167*	5,68979	,000	-49,6147	-9,1286
	9	-138,58743*	5,68979	,000	-158,8304	-118,3444
	10	1,79289	5,68979	1,000	-18,4501	22,0359
	11	-6,52802	5,68979	1,000	-26,7710	13,7150

	12	-30,34731*	5,68979	,000	-50,5903	-10,1043
	13	-4,11294	5,68979	1,000	-24,3560	16,1301
	14	-3,07485	5,68979	1,000	-23,3179	17,1682
	15	-3,53304	5,68979	1,000	-23,7761	16,7100
	16	-1,26357	5,68979	1,000	-21,5066	18,9794
	17	-,39015	5,68979	1,000	-20,6332	19,8529
	18	-1,05595	5,68979	1,000	-21,2990	19,1871
2	0	-64,79004*	4,64569	,000	-81,3184	-48,2617
	1	1,59826	5,68979	1,000	-18,6448	21,8413
	3	-1,37464	5,68979	1,000	-21,6177	18,8684
	4	-10,01052	5,68979	,961	-30,2535	10,2325
	5	-1,42726	5,68979	1,000	-21,6703	18,8158
	6	-21,90871*	5,68979	,019	-42,1517	-1,6657
	7	-23,21213*	5,68979	,008	-43,4552	-2,9691
	8	-27,77340*	5,68979	,000	-48,0164	-7,5304
	9	-136,98916*	5,68979	,000	-157,2322	-116,7461
	10	3,39115	5,68979	1,000	-16,8519	23,6342
	11	-4,92975	5,68979	1,000	-25,1728	15,3133
	12	-28,74904*	5,68979	,000	-48,9921	-8,5060
	13	-2,51468	5,68979	1,000	-22,7577	17,7283
	14	-1,47659	5,68979	1,000	-21,7196	18,7664
	15	-1,93478	5,68979	1,000	-22,1778	18,3082
	16	,33469	5,68979	1,000	-19,9083	20,5777
	17	1,20812	5,68979	1,000	-19,0349	21,4511
	18	,54231	5,68979	1,000	-19,7007	20,7853
3	0	-63,41540*	4,64569	,000	-79,9438	-46,8870
	1	2,97290	5,68979	1,000	-17,2701	23,2159
	2	1,37464	5,68979	1,000	-18,8684	21,6177
	4	-8,63589	5,68979	,991	-28,8789	11,6071
	5	-,05262	5,68979	1,000	-20,2956	20,1904
	6	-20,53407*	5,68979	,043	-40,7771	-,2910
	7	-21,83749*	5,68979	,020	-42,0805	-1,5945
	8	-26,39876*	5,68979	,001	-46,6418	-6,1557
	9	-135,61452*	5,68979	,000	-155,8575	-115,3715
	10	4,76579	5,68979	1,000	-15,4772	25,0088
	11	-3,55512	5,68979	1,000	-23,7981	16,6879
	12	-27,37440*	5,68979	,000	-47,6174	-7,1314
	13	-1,14004	5,68979	1,000	-21,3831	19,1030
	14	-,10195	5,68979	1,000	-20,3450	20,1411
	15	-,56014	5,68979	1,000	-20,8032	19,6829

	16	1,70933	5,68979	1,000	-18,5337	21,9524
	17	2,58276	5,68979	1,000	-17,6603	22,8258
	18	1,91695	5,68979	1,000	-18,3261	22,1600
4	0	-54,77952*	4,64569	,000	-71,3079	-38,2512
	1	11,60879	5,68979	,865	-8,6342	31,8518
	2	10,01052	5,68979	,961	-10,2325	30,2535
	3	8,63589	5,68979	,991	-11,6071	28,8789
	5	8,58327	5,68979	,992	-11,6598	28,8263
	6	-11,89818	5,68979	,840	-32,1412	8,3448
	7	-13,20161	5,68979	,694	-33,4446	7,0414
	8	-17,76288	5,68979	,169	-38,0059	2,4801
	9	-126,97864*	5,68979	,000	-147,2217	-106,7356
	10	13,40167	5,68979	,669	-6,8413	33,6447
	11	5,08077	5,68979	1,000	-15,1623	25,3238
	12	-18,73852	5,68979	,108	-38,9815	1,5045
	13	7,49585	5,68979	,998	-12,7472	27,7389
	14	8,53393	5,68979	,993	-11,7091	28,7770
	15	8,07574	5,68979	,996	-12,1673	28,3188
	16	10,34522	5,68979	,947	-9,8978	30,5882
	17	11,21864	5,68979	,896	-9,0244	31,4617
	18	10,55283	5,68979	,937	-9,6902	30,7959
5	0	-63,36278*	4,64569	,000	-79,8911	-46,8344
	1	3,02552	5,68979	1,000	-17,2175	23,2685
	2	1,42726	5,68979	1,000	-18,8158	21,6703
	3	,05262	5,68979	1,000	-20,1904	20,2956
	4	-8,58327	5,68979	,992	-28,8263	11,6598
	6	-20,48145*	5,68979	,044	-40,7245	-,2384
	7	-21,78487*	5,68979	,021	-42,0279	-1,5419
	8	-26,34615*	5,68979	,001	-46,5892	-6,1031
	9	-135,56191*	5,68979	,000	-155,8049	-115,3189
	10	4,81841	5,68979	1,000	-15,4246	25,0614
	11	-3,50250	5,68979	1,000	-23,7455	16,7405
	12	-27,32179*	5,68979	,000	-47,5648	-7,0788
	13	-1,08742	5,68979	1,000	-21,3304	19,1556
	14	-,04933	5,68979	1,000	-20,2924	20,1937
	15	-,50752	5,68979	1,000	-20,7505	19,7355
	16	1,76195	5,68979	1,000	-18,4811	22,0050
	17	2,63537	5,68979	1,000	-17,6076	22,8784
	18	1,96957	5,68979	1,000	-18,2735	22,2126
6	0	-42,88133*	4,64569	,000	-59,4097	-26,3530

	1	23,50697*	5,68979	,007	3,2640	43,7500
	2	21,90871*	5,68979	,019	1,6657	42,1517
	3	20,53407*	5,68979	,043	,2910	40,7771
	4	11,89818	5,68979	,840	-8,3448	32,1412
	5	20,48145*	5,68979	,044	,2384	40,7245
	7	-1,30342	5,68979	1,000	-21,5464	18,9396
	8	-5,86469	5,68979	1,000	-26,1077	14,3783
	9	-115,08045*	5,68979	,000	-135,3235	-94,8374
	10	25,29986*	5,68979	,002	5,0568	45,5429
	11	16,97895	5,68979	,233	-3,2641	37,2220
	12	-6,84033	5,68979	1,000	-27,0834	13,4027
	13	19,39403	5,68979	,078	-,8490	39,6371
	14	20,43212*	5,68979	,045	,1891	40,6751
	15	19,97393	5,68979	,058	-,2691	40,2169
	16	22,24340*	5,68979	,016	2,0004	42,4864
	17	23,11683*	5,68979	,009	2,8738	43,3598
	18	22,45102*	5,68979	,014	2,2080	42,6940
7	0	-41,57791*	4,64569	,000	-58,1063	-25,0496
	1	24,81039*	5,68979	,003	4,5674	45,0534
	2	23,21213*	5,68979	,008	2,9691	43,4552
	3	21,83749*	5,68979	,020	1,5945	42,0805
	4	13,20161	5,68979	,694	-7,0414	33,4446
	5	21,78487*	5,68979	,021	1,5419	42,0279
	6	1,30342	5,68979	1,000	-18,9396	21,5464
	8	-4,56127	5,68979	1,000	-24,8043	15,6817
	9	-113,77703*	5,68979	,000	-134,0201	-93,5340
	10	26,60328*	5,68979	,001	6,3603	46,8463
	11	18,28238	5,68979	,134	-1,9606	38,5254
	12	-5,53691	5,68979	1,000	-25,7799	14,7061
	13	20,69745*	5,68979	,039	,4544	40,9405
	14	21,73554*	5,68979	,021	1,4925	41,9786
	15	21,27735*	5,68979	,028	1,0343	41,5204
	16	23,54682*	5,68979	,007	3,3038	43,7898
	17	24,42025*	5,68979	,004	4,1772	44,6633
	18	23,75444*	5,68979	,006	3,5114	43,9975
8	0	-37,01664*	4,64569	,000	-53,5450	-20,4883
	1	29,37167*	5,68979	,000	9,1286	49,6147
	2	27,77340*	5,68979	,000	7,5304	48,0164
	3	26,39876*	5,68979	,001	6,1557	46,6418
	4	17,76288	5,68979	,169	-2,4801	38,0059

	5	26,34615*	5,68979	,001	6,1031	46,5892
	6	5,86469	5,68979	1,000	-14,3783	26,1077
	7	4,56127	5,68979	1,000	-15,6817	24,8043
	9	-109,21576*	5,68979	,000	-129,4588	-88,9727
	10	31,16455*	5,68979	,000	10,9215	51,4076
	11	22,84365*	5,68979	,011	2,6006	43,0867
	12	-,97564	5,68979	1,000	-21,2187	19,2674
	13	25,25872*	5,68979	,002	5,0157	45,5017
	14	26,29681*	5,68979	,001	6,0538	46,5398
	15	25,83862*	5,68979	,001	5,5956	46,0816
	16	28,10809*	5,68979	,000	7,8651	48,3511
	17	28,98152*	5,68979	,000	8,7385	49,2245
	18	28,31571*	5,68979	,000	8,0727	48,5587
9	0	72,19912*	4,64569	,000	55,6708	88,7275
	1	138,58743*	5,68979	,000	118,3444	158,8304
	2	136,98916*	5,68979	,000	116,7461	157,2322
	3	135,61452*	5,68979	,000	115,3715	155,8575
	4	126,97864*	5,68979	,000	106,7356	147,2217
	5	135,56191*	5,68979	,000	115,3189	155,8049
	6	115,08045*	5,68979	,000	94,8374	135,3235
	7	113,77703*	5,68979	,000	93,5340	134,0201
	8	109,21576*	5,68979	,000	88,9727	129,4588
	10	140,38031*	5,68979	,000	120,1373	160,6233
	11	132,05941*	5,68979	,000	111,8164	152,3024
	12	108,24012*	5,68979	,000	87,9971	128,4831
	13	134,47448*	5,68979	,000	114,2315	154,7175
	14	135,51257*	5,68979	,000	115,2696	155,7556
	15	135,05438*	5,68979	,000	114,8114	155,2974
	16	137,32385*	5,68979	,000	117,0808	157,5669
	17	138,19728*	5,68979	,000	117,9543	158,4403
	18	137,53147*	5,68979	,000	117,2885	157,7745
10	0	-68,18119*	4,64569	,000	-84,7095	-51,6528
	1	-1,79289	5,68979	1,000	-22,0359	18,4501
	2	-3,39115	5,68979	1,000	-23,6342	16,8519
	3	-4,76579	5,68979	1,000	-25,0088	15,4772
	4	-13,40167	5,68979	,669	-33,6447	6,8413
	5	-4,81841	5,68979	1,000	-25,0614	15,4246
	6	-25,29986*	5,68979	,002	-45,5429	-5,0568
	7	-26,60328*	5,68979	,001	-46,8463	-6,3603
	8	-31,16455*	5,68979	,000	-51,4076	-10,9215

	9	-140,38031*	5,68979	,000	-160,6233	-120,1373
	11	-8,32090	5,68979	,994	-28,5639	11,9221
	12	-32,14019*	5,68979	,000	-52,3832	-11,8972
	13	-5,90583	5,68979	1,000	-26,1488	14,3372
	14	-4,86774	5,68979	1,000	-25,1108	15,3753
	15	-5,32593	5,68979	1,000	-25,5690	14,9171
	16	-3,05646	5,68979	1,000	-23,2995	17,1866
	17	-2,18303	5,68979	1,000	-22,4261	18,0600
	18	-2,84884	5,68979	1,000	-23,0919	17,3942
11	0	-59,86029*	4,64569	,000	-76,3886	-43,3319
	1	6,52802	5,68979	1,000	-13,7150	26,7710
	2	4,92975	5,68979	1,000	-15,3133	25,1728
	3	3,55512	5,68979	1,000	-16,6879	23,7981
	4	-5,08077	5,68979	1,000	-25,3238	15,1623
	5	3,50250	5,68979	1,000	-16,7405	23,7455
	6	-16,97895	5,68979	,233	-37,2220	3,2641
	7	-18,28238	5,68979	,134	-38,5254	1,9606
	8	-22,84365*	5,68979	,011	-43,0867	-2,6006
	9	-132,05941*	5,68979	,000	-152,3024	-111,8164
	10	8,32090	5,68979	,994	-11,9221	28,5639
	12	-23,81929*	5,68979	,006	-44,0623	-3,5763
	13	2,41508	5,68979	1,000	-17,8279	22,6581
	14	3,45316	5,68979	1,000	-16,7899	23,6962
	15	2,99497	5,68979	1,000	-17,2480	23,2380
	16	5,26445	5,68979	1,000	-14,9786	25,5075
	17	6,13787	5,68979	1,000	-14,1051	26,3809
	18	5,47206	5,68979	1,000	-14,7710	25,7151
12	0	-36,04100*	4,64569	,000	-52,5694	-19,5126
	1	30,34731*	5,68979	,000	10,1043	50,5903
	2	28,74904*	5,68979	,000	8,5060	48,9921
	3	27,37440*	5,68979	,000	7,1314	47,6174
	4	18,73852	5,68979	,108	-1,5045	38,9815
	5	27,32179*	5,68979	,000	7,0788	47,5648
	6	6,84033	5,68979	1,000	-13,4027	27,0834
	7	5,53691	5,68979	1,000	-14,7061	25,7799
	8	,97564	5,68979	1,000	-19,2674	21,2187
	9	-108,24012*	5,68979	,000	-128,4831	-87,9971
	10	32,14019*	5,68979	,000	11,8972	52,3832
	11	23,81929*	5,68979	,006	3,5763	44,0623
	13	26,23437*	5,68979	,001	5,9913	46,4774

	14	27,27245*	5,68979	,000	7,0294	47,5155
	15	26,81426*	5,68979	,001	6,5712	47,0573
	16	29,08374*	5,68979	,000	8,8407	49,3268
	17	29,95716*	5,68979	,000	9,7141	50,2002
	18	29,29135*	5,68979	,000	9,0483	49,5344
13	0	-62,27536*	4,64569	,000	-78,8037	-45,7470
	1	4,11294	5,68979	1,000	-16,1301	24,3560
	2	2,51468	5,68979	1,000	-17,7283	22,7577
	3	1,14004	5,68979	1,000	-19,1030	21,3831
	4	-7,49585	5,68979	,998	-27,7389	12,7472
	5	1,08742	5,68979	1,000	-19,1556	21,3304
	6	-19,39403	5,68979	,078	-39,6371	,8490
	7	-20,69745*	5,68979	,039	-40,9405	-,4544
	8	-25,25872*	5,68979	,002	-45,5017	-5,0157
	9	-134,47448*	5,68979	,000	-154,7175	-114,2315
	10	5,90583	5,68979	1,000	-14,3372	26,1488
	11	-2,41508	5,68979	1,000	-22,6581	17,8279
	12	-26,23437*	5,68979	,001	-46,4774	-5,9913
	14	1,03809	5,68979	1,000	-19,2049	21,2811
	15	,57990	5,68979	1,000	-19,6631	20,8229
	16	2,84937	5,68979	1,000	-17,3937	23,0924
	17	3,72279	5,68979	1,000	-16,5202	23,9658
	18	3,05699	5,68979	1,000	-17,1860	23,3000
14	0	-63,31345*	4,64569	,000	-79,8418	-46,7851
	1	3,07485	5,68979	1,000	-17,1682	23,3179
	2	1,47659	5,68979	1,000	-18,7664	21,7196
	3	,10195	5,68979	1,000	-20,1411	20,3450
	4	-8,53393	5,68979	,993	-28,7770	11,7091
	5	,04933	5,68979	1,000	-20,1937	20,2924
	6	-20,43212*	5,68979	,045	-40,6751	-,1891
	7	-21,73554*	5,68979	,021	-41,9786	-1,4925
	8	-26,29681*	5,68979	,001	-46,5398	-6,0538
	9	-135,51257*	5,68979	,000	-155,7556	-115,2696
	10	4,86774	5,68979	1,000	-15,3753	25,1108
	11	-3,45316	5,68979	1,000	-23,6962	16,7899
	12	-27,27245*	5,68979	,000	-47,5155	-7,0294
	13	-1,03809	5,68979	1,000	-21,2811	19,2049
	15	-,45819	5,68979	1,000	-20,7012	19,7848
	16	1,81128	5,68979	1,000	-18,4317	22,0543
	17	2,68471	5,68979	1,000	-17,5583	22,9277

	18	2,01890	5,68979	1,000	-18,2241	22,2619
15	0	-62,85526*	4,64569	,000	-79,3836	-46,3269
	1	3,53304	5,68979	1,000	-16,7100	23,7761
	2	1,93478	5,68979	1,000	-18,3082	22,1778
	3	,56014	5,68979	1,000	-19,6829	20,8032
	4	-8,07574	5,68979	,996	-28,3188	12,1673
	5	,50752	5,68979	1,000	-19,7355	20,7505
	6	-19,97393	5,68979	,058	-40,2169	,2691
	7	-21,27735*	5,68979	,028	-41,5204	-1,0343
	8	-25,83862*	5,68979	,001	-46,0816	-5,5956
	9	-135,05438*	5,68979	,000	-155,2974	-114,8114
	10	5,32593	5,68979	1,000	-14,9171	25,5690
	11	-2,99497	5,68979	1,000	-23,2380	17,2480
	12	-26,81426*	5,68979	,001	-47,0573	-6,5712
	13	-,57990	5,68979	1,000	-20,8229	19,6631
	14	,45819	5,68979	1,000	-19,7848	20,7012
	16	2,26947	5,68979	1,000	-17,9735	22,5125
	17	3,14290	5,68979	1,000	-17,1001	23,3859
	18	2,47709	5,68979	1,000	-17,7659	22,7201
16	0	-65,12473*	4,64569	,000	-81,6531	-48,5964
	1	1,26357	5,68979	1,000	-18,9794	21,5066
	2	-,33469	5,68979	1,000	-20,5777	19,9083
	3	-1,70933	5,68979	1,000	-21,9524	18,5337
	4	-10,34522	5,68979	,947	-30,5882	9,8978
	5	-1,76195	5,68979	1,000	-22,0050	18,4811
	6	-22,24340*	5,68979	,016	-42,4864	-2,0004
	7	-23,54682*	5,68979	,007	-43,7898	-3,3038
	8	-28,10809*	5,68979	,000	-48,3511	-7,8651
	9	-137,32385*	5,68979	,000	-157,5669	-117,0808
	10	3,05646	5,68979	1,000	-17,1866	23,2995
	11	-5,26445	5,68979	1,000	-25,5075	14,9786
	12	-29,08374*	5,68979	,000	-49,3268	-8,8407
	13	-2,84937	5,68979	1,000	-23,0924	17,3937
	14	-1,81128	5,68979	1,000	-22,0543	18,4317
	15	-2,26947	5,68979	1,000	-22,5125	17,9735
	17	,87342	5,68979	1,000	-19,3696	21,1164
	18	,20762	5,68979	1,000	-20,0354	20,4506
17	0	-65,99816*	4,64569	,000	-82,5265	-49,4698
	1	,39015	5,68979	1,000	-19,8529	20,6332
	2	-1,20812	5,68979	1,000	-21,4511	19,0349

	3	-2,58276	5,68979	1,000	-22,8258	17,6603
	4	-11,21864	5,68979	,896	-31,4617	9,0244
	5	-2,63537	5,68979	1,000	-22,8784	17,6076
	6	-23,11683*	5,68979	,009	-43,3598	-2,8738
	7	-24,42025*	5,68979	,004	-44,6633	-4,1772
	8	-28,98152*	5,68979	,000	-49,2245	-8,7385
	9	-138,19728*	5,68979	,000	-158,4403	-117,9543
	10	2,18303	5,68979	1,000	-18,0600	22,4261
	11	-6,13787	5,68979	1,000	-26,3809	14,1051
	12	-29,95716*	5,68979	,000	-50,2002	-9,7141
	13	-3,72279	5,68979	1,000	-23,9658	16,5202
	14	-2,68471	5,68979	1,000	-22,9277	17,5583
	15	-3,14290	5,68979	1,000	-23,3859	17,1001
	16	-,87342	5,68979	1,000	-21,1164	19,3696
	18	-,66581	5,68979	1,000	-20,9088	19,5772
18	0	-65,33235*	4,64569	,000	-81,8607	-48,8040
	1	1,05595	5,68979	1,000	-19,1871	21,2990
	2	-,54231	5,68979	1,000	-20,7853	19,7007
	3	-1,91695	5,68979	1,000	-22,1600	18,3261
	4	-10,55283	5,68979	,937	-30,7959	9,6902
	5	-1,96957	5,68979	1,000	-22,2126	18,2735
	6	-22,45102*	5,68979	,014	-42,6940	-2,2080
	7	-23,75444*	5,68979	,006	-43,9975	-3,5114
	8	-28,31571*	5,68979	,000	-48,5587	-8,0727
	9	-137,53147*	5,68979	,000	-157,7745	-117,2885
	10	2,84884	5,68979	1,000	-17,3942	23,0919
	11	-5,47206	5,68979	1,000	-25,7151	14,7710
	12	-29,29135*	5,68979	,000	-49,5344	-9,0483
	13	-3,05699	5,68979	1,000	-23,3000	17,1860
	14	-2,01890	5,68979	1,000	-22,2619	18,2241
	15	-2,47709	5,68979	1,000	-22,7201	17,7659
	16	-,20762	5,68979	1,000	-20,4506	20,0354
	17	,66581	5,68979	1,000	-19,5772	20,9088

**MATERYALLERİN CANLILIKLARININ XTT YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ (5 DK)**

Dependent Variable: Canlılık

Tukey HSD

(I) Materyal5k	(J) Materyal5k	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	69,56186*	8,59208	,000	38,9931	100,1306
	2	69,01361*	8,59208	,000	38,4449	99,5823
	3	68,09792*	8,59208	,000	37,5292	98,6666
	4	67,71299*	8,59208	,000	37,1443	98,2817
	5	67,64300*	8,59208	,000	37,0743	98,2117
	6	56,22316*	8,59208	,000	25,6544	86,7919
	7	35,41459*	8,59208	,007	4,8459	65,9833
	8	-37,22104*	8,59208	,003	-67,7898	-6,6523
	9	-54,82330*	8,59208	,000	-85,3920	-24,2546
	10	61,27766*	8,59208	,000	30,7089	91,8464
	11	43,61012*	8,59208	,000	13,0414	74,1788
	12	19,83582	8,59208	,702	-10,7329	50,4045
	13	75,62617*	8,59208	,000	45,0574	106,1949
	14	75,70065*	8,59208	,000	45,1319	106,2694
	15	74,50885*	8,59208	,000	43,9401	105,0776
	16	75,79376*	8,59208	,000	45,2250	106,3625
	17	75,36546*	8,59208	,000	44,7967	105,9342
	18	75,03026*	8,59208	,000	44,4615	105,5990
1	0	-69,56186*	8,59208	,000	-100,1306	-38,9931
	2	-,54825	10,52310	1,000	-37,9871	36,8906
	3	-1,46393	10,52310	1,000	-38,9028	35,9749
	4	-1,84887	10,52310	1,000	-39,2878	35,5900
	5	-1,91886	10,52310	1,000	-39,3577	35,5200
	6	-13,33870	10,52310	,999	-50,7776	24,1002
	7	-34,14727	10,52310	,123	-71,5862	3,2916
	8	-106,78290*	10,52310	,000	-144,2218	-69,3440
	9	-124,38516*	10,52310	,000	-161,8240	-86,9463
	10	-8,28420	10,52310	1,000	-45,7231	29,1547
	11	-25,95174	10,52310	,585	-63,3906	11,4871
	12	-49,72603*	10,52310	,001	-87,1649	-12,2872
	13	6,06431	10,52310	1,000	-31,3746	43,5032
	14	6,13880	10,52310	1,000	-31,3001	43,5777
	15	4,94699	10,52310	1,000	-32,4919	42,3859

	16	6,23191	10,52310	1,000	-31,2070	43,6708
	17	5,80360	10,52310	1,000	-31,6353	43,2425
	18	5,46841	10,52310	1,000	-31,9705	42,9073
2	0	-69,01361*	8,59208	,000	-99,5823	-38,4449
	1	,54825	10,52310	1,000	-36,8906	37,9871
	3	-,91569	10,52310	1,000	-38,3546	36,5232
	4	-1,30063	10,52310	1,000	-38,7395	36,1383
	5	-1,37061	10,52310	1,000	-38,8095	36,0683
	6	-12,79045	10,52310	,999	-50,2293	24,6484
	7	-33,59902	10,52310	,141	-71,0379	3,8399
	8	-106,23465*	10,52310	,000	-143,6735	-68,7958
	9	-123,83691*	10,52310	,000	-161,2758	-86,3980
	10	-7,73596	10,52310	1,000	-45,1748	29,7029
	11	-25,40349	10,52310	,625	-62,8424	12,0354
	12	-49,17779*	10,52310	,001	-86,6167	-11,7389
	13	6,61256	10,52310	1,000	-30,8263	44,0514
	14	6,68704	10,52310	1,000	-30,7518	44,1259
	15	5,49524	10,52310	1,000	-31,9436	42,9341
	16	6,78015	10,52310	1,000	-30,6587	44,2190
	17	6,35185	10,52310	1,000	-31,0870	43,7907
	18	6,01665	10,52310	1,000	-31,4222	43,4555
3	0	-68,09792*	8,59208	,000	-98,6666	-37,5292
	1	1,46393	10,52310	1,000	-35,9749	38,9028
	2	,91569	10,52310	1,000	-36,5232	38,3546
	4	-,38494	10,52310	1,000	-37,8238	37,0539
	5	-,45493	10,52310	1,000	-37,8938	36,9840
	6	-11,87477	10,52310	1,000	-49,3136	25,5641
	7	-32,68334	10,52310	,175	-70,1222	4,7555
	8	-105,31896*	10,52310	,000	-142,7578	-67,8801
	9	-122,92123*	10,52310	,000	-160,3601	-85,4823
	10	-6,82027	10,52310	1,000	-44,2592	30,6186
	11	-24,48781	10,52310	,689	-61,9267	12,9511
	12	-48,26210*	10,52310	,001	-85,7010	-10,8232
	13	7,52824	10,52310	1,000	-29,9106	44,9671
	14	7,60273	10,52310	1,000	-29,8362	45,0416
	15	6,41092	10,52310	1,000	-31,0280	43,8498
	16	7,69584	10,52310	1,000	-29,7430	45,1347
	17	7,26753	10,52310	1,000	-30,1713	44,7064
	18	6,93234	10,52310	1,000	-30,5065	44,3712
4	0	-67,71299*	8,59208	,000	-98,2817	-37,1443

	1	1,84887	10,52310	1,000	-35,5900	39,2878
	2	1,30063	10,52310	1,000	-36,1383	38,7395
	3	,38494	10,52310	1,000	-37,0539	37,8238
	5	-,06999	10,52310	1,000	-37,5089	37,3689
	6	-11,48983	10,52310	1,000	-48,9287	25,9491
	7	-32,29840	10,52310	,192	-69,7373	5,1405
	8	-104,93402*	10,52310	,000	-142,3729	-67,4951
	9	-122,53629*	10,52310	,000	-159,9752	-85,0974
	10	-6,43533	10,52310	1,000	-43,8742	31,0036
	11	-24,10287	10,52310	,715	-61,5417	13,3360
	12	-47,87716*	10,52310	,001	-85,3160	-10,4383
	13	7,91318	10,52310	1,000	-29,5257	45,3521
	14	7,98767	10,52310	1,000	-29,4512	45,4266
	15	6,79586	10,52310	1,000	-30,6430	44,2347
	16	8,08078	10,52310	1,000	-29,3581	45,5197
	17	7,65247	10,52310	1,000	-29,7864	45,0914
	18	7,31728	10,52310	1,000	-30,1216	44,7562
5	0	-67,64300*	8,59208	,000	-98,2117	-37,0743
	1	1,91886	10,52310	1,000	-35,5200	39,3577
	2	1,37061	10,52310	1,000	-36,0683	38,8095
	3	,45493	10,52310	1,000	-36,9840	37,8938
	4	,06999	10,52310	1,000	-37,3689	37,5089
	6	-11,41984	10,52310	1,000	-48,8587	26,0190
	7	-32,22841	10,52310	,195	-69,6673	5,2105
	8	-104,86404*	10,52310	,000	-142,3029	-67,4252
	9	-122,46630*	10,52310	,000	-159,9052	-85,0274
	10	-6,36534	10,52310	1,000	-43,8042	31,0735
	11	-24,03288	10,52310	,720	-61,4718	13,4060
	12	-47,80717*	10,52310	,001	-85,2461	-10,3683
	13	7,98317	10,52310	1,000	-29,4557	45,4221
	14	8,05766	10,52310	1,000	-29,3812	45,4965
	15	6,86585	10,52310	1,000	-30,5730	44,3047
	16	8,15077	10,52310	1,000	-29,2881	45,5896
	17	7,72246	10,52310	1,000	-29,7164	45,1613
	18	7,38727	10,52310	1,000	-30,0516	44,8261
6	0	-56,22316*	8,59208	,000	-86,7919	-25,6544
	1	13,33870	10,52310	,999	-24,1002	50,7776
	2	12,79045	10,52310	,999	-24,6484	50,2293
	3	11,87477	10,52310	1,000	-25,5641	49,3136
	4	11,48983	10,52310	1,000	-25,9491	48,9287

	5	11,41984	10,52310	1,000	-26,0190	48,8587
	7	-20,80857	10,52310	,894	-58,2475	16,6303
	8	-93,44420*	10,52310	,000	-130,8831	-56,0053
	9	-111,04646*	10,52310	,000	-148,4853	-73,6076
	10	5,05450	10,52310	1,000	-32,3844	42,4934
	11	-12,61304	10,52310	1,000	-50,0519	24,8258
	12	-36,38734	10,52310	,068	-73,8262	1,0515
	13	19,40301	10,52310	,940	-18,0359	56,8419
	14	19,47750	10,52310	,938	-17,9614	56,9164
	15	18,28569	10,52310	,965	-19,1532	55,7246
	16	19,57061	10,52310	,936	-17,8683	57,0095
	17	19,14230	10,52310	,947	-18,2966	56,5812
	18	18,80711	10,52310	,955	-18,6318	56,2460
7	0	-35,41459*	8,59208	,007	-65,9833	-4,8459
	1	34,14727	10,52310	,123	-3,2916	71,5862
	2	33,59902	10,52310	,141	-3,8399	71,0379
	3	32,68334	10,52310	,175	-4,7555	70,1222
	4	32,29840	10,52310	,192	-5,1405	69,7373
	5	32,22841	10,52310	,195	-5,2105	69,6673
	6	20,80857	10,52310	,894	-16,6303	58,2475
	8	-72,63563*	10,52310	,000	-110,0745	-35,1967
	9	-90,23789*	10,52310	,000	-127,6768	-52,7990
	10	25,86307	10,52310	,592	-11,5758	63,3020
	11	8,19553	10,52310	1,000	-29,2433	45,6344
	12	-15,57876	10,52310	,994	-53,0176	21,8601
	13	40,21158*	10,52310	,021	2,7727	77,6505
	14	40,28607*	10,52310	,021	2,8472	77,7250
	15	39,09426*	10,52310	,030	1,6554	76,5331
	16	40,37918*	10,52310	,020	2,9403	77,8181
	17	39,95087*	10,52310	,023	2,5120	77,3898
	18	39,61568*	10,52310	,026	2,1768	77,0546
8	0	37,22104*	8,59208	,003	6,6523	67,7898
	1	106,78290*	10,52310	,000	69,3440	144,2218
	2	106,23465*	10,52310	,000	68,7958	143,6735
	3	105,31896*	10,52310	,000	67,8801	142,7578
	4	104,93402*	10,52310	,000	67,4951	142,3729
	5	104,86404*	10,52310	,000	67,4252	142,3029
	6	93,44420*	10,52310	,000	56,0053	130,8831
	7	72,63563*	10,52310	,000	35,1967	110,0745
	9	-17,60226	10,52310	,976	-55,0411	19,8366

	10	98,49869*	10,52310	,000	61,0598	135,9376
	11	80,83116*	10,52310	,000	43,3923	118,2700
	12	57,05686*	10,52310	,000	19,6180	94,4957
	13	112,84721*	10,52310	,000	75,4083	150,2861
	14	112,92169*	10,52310	,000	75,4828	150,3606
	15	111,72989*	10,52310	,000	74,2910	149,1688
	16	113,01480*	10,52310	,000	75,5759	150,4537
	17	112,58650*	10,52310	,000	75,1476	150,0254
	18	112,25130*	10,52310	,000	74,8124	149,6902
9	0	54,82330*	8,59208	,000	24,2546	85,3920
	1	124,38516*	10,52310	,000	86,9463	161,8240
	2	123,83691*	10,52310	,000	86,3980	161,2758
	3	122,92123*	10,52310	,000	85,4823	160,3601
	4	122,53629*	10,52310	,000	85,0974	159,9752
	5	122,46630*	10,52310	,000	85,0274	159,9052
	6	111,04646*	10,52310	,000	73,6076	148,4853
	7	90,23789*	10,52310	,000	52,7990	127,6768
	8	17,60226	10,52310	,976	-19,8366	55,0411
	10	116,10096*	10,52310	,000	78,6621	153,5398
	11	98,43342*	10,52310	,000	60,9945	135,8723
	12	74,65912*	10,52310	,000	37,2202	112,0980
	13	130,44947*	10,52310	,000	93,0106	167,8884
	14	130,52396*	10,52310	,000	93,0851	167,9628
	15	129,33215*	10,52310	,000	91,8933	166,7710
	16	130,61707*	10,52310	,000	93,1782	168,0559
	17	130,18876*	10,52310	,000	92,7499	167,6276
	18	129,85356*	10,52310	,000	92,4147	167,2924
10	0	-61,27766*	8,59208	,000	-91,8464	-30,7089
	1	8,28420	10,52310	1,000	-29,1547	45,7231
	2	7,73596	10,52310	1,000	-29,7029	45,1748
	3	6,82027	10,52310	1,000	-30,6186	44,2592
	4	6,43533	10,52310	1,000	-31,0036	43,8742
	5	6,36534	10,52310	1,000	-31,0735	43,8042
	6	-5,05450	10,52310	1,000	-42,4934	32,3844
	7	-25,86307	10,52310	,592	-63,3020	11,5758
	8	-98,49869*	10,52310	,000	-135,9376	-61,0598
	9	-116,10096*	10,52310	,000	-153,5398	-78,6621
	11	-17,66754	10,52310	,975	-55,1064	19,7713
	12	-41,44183*	10,52310	,014	-78,8807	-4,0030
	13	14,34851	10,52310	,998	-23,0904	51,7874

	14	14,42300	10,52310	,997	-23,0159	51,8619
	15	13,23119	10,52310	,999	-24,2077	50,6701
	16	14,51611	10,52310	,997	-22,9228	51,9550
	17	14,08780	10,52310	,998	-23,3511	51,5267
	18	13,75261	10,52310	,999	-23,6863	51,1915
11	0	-43,61012*	8,59208	,000	-74,1788	-13,0414
	1	25,95174	10,52310	,585	-11,4871	63,3906
	2	25,40349	10,52310	,625	-12,0354	62,8424
	3	24,48781	10,52310	,689	-12,9511	61,9267
	4	24,10287	10,52310	,715	-13,3360	61,5417
	5	24,03288	10,52310	,720	-13,4060	61,4718
	6	12,61304	10,52310	1,000	-24,8258	50,0519
	7	-8,19553	10,52310	1,000	-45,6344	29,2433
	8	-80,83116*	10,52310	,000	-118,2700	-43,3923
	9	-98,43342*	10,52310	,000	-135,8723	-60,9945
	10	17,66754	10,52310	,975	-19,7713	55,1064
	12	-23,77430	10,52310	,737	-61,2132	13,6646
	13	32,01605	10,52310	,204	-5,4228	69,4549
	14	32,09054	10,52310	,201	-5,3483	69,5294
	15	30,89873	10,52310	,259	-6,5402	68,3376
	16	32,18365	10,52310	,197	-5,2552	69,6225
	17	31,75534	10,52310	,216	-5,6835	69,1942
	18	31,42014	10,52310	,232	-6,0187	68,8590
12	0	-19,83582	8,59208	,702	-50,4045	10,7329
	1	49,72603*	10,52310	,001	12,2872	87,1649
	2	49,17779*	10,52310	,001	11,7389	86,6167
	3	48,26210*	10,52310	,001	10,8232	85,7010
	4	47,87716*	10,52310	,001	10,4383	85,3160
	5	47,80717*	10,52310	,001	10,3683	85,2461
	6	36,38734	10,52310	,068	-1,0515	73,8262
	7	15,57876	10,52310	,994	-21,8601	53,0176
	8	-57,05686*	10,52310	,000	-94,4957	-19,6180
	9	-74,65912*	10,52310	,000	-112,0980	-37,2202
	10	41,44183*	10,52310	,014	4,0030	78,8807
	11	23,77430	10,52310	,737	-13,6646	61,2132
	13	55,79034*	10,52310	,000	18,3515	93,2292
	14	55,86483*	10,52310	,000	18,4259	93,3037
	15	54,67303*	10,52310	,000	17,2341	92,1119
	16	55,95794*	10,52310	,000	18,5191	93,3968
	17	55,52964*	10,52310	,000	18,0908	92,9685

	18	55,19444*	10,52310	,000	17,7556	92,6333
13	0	-75,62617*	8,59208	,000	-106,1949	-45,0574
	1	-6,06431	10,52310	1,000	-43,5032	31,3746
	2	-6,61256	10,52310	1,000	-44,0514	30,8263
	3	-7,52824	10,52310	1,000	-44,9671	29,9106
	4	-7,91318	10,52310	1,000	-45,3521	29,5257
	5	-7,98317	10,52310	1,000	-45,4221	29,4557
	6	-19,40301	10,52310	,940	-56,8419	18,0359
	7	-40,21158*	10,52310	,021	-77,6505	-2,7727
	8	-112,84721*	10,52310	,000	-150,2861	-75,4083
	9	-130,44947*	10,52310	,000	-167,8884	-93,0106
	10	-14,34851	10,52310	,998	-51,7874	23,0904
	11	-32,01605	10,52310	,204	-69,4549	5,4228
	12	-55,79034*	10,52310	,000	-93,2292	-18,3515
	14	,07449	10,52310	1,000	-37,3644	37,5134
	15	-1,11732	10,52310	1,000	-38,5562	36,3216
	16	,16760	10,52310	1,000	-37,2713	37,6065
	17	-,26071	10,52310	1,000	-37,6996	37,1782
	18	-,59590	10,52310	1,000	-38,0348	36,8430
14	0	-75,70065*	8,59208	,000	-106,2694	-45,1319
	1	-6,13880	10,52310	1,000	-43,5777	31,3001
	2	-6,68704	10,52310	1,000	-44,1259	30,7518
	3	-7,60273	10,52310	1,000	-45,0416	29,8362
	4	-7,98767	10,52310	1,000	-45,4266	29,4512
	5	-8,05766	10,52310	1,000	-45,4965	29,3812
	6	-19,47750	10,52310	,938	-56,9164	17,9614
	7	-40,28607*	10,52310	,021	-77,7250	-2,8472
	8	-112,92169*	10,52310	,000	-150,3606	-75,4828
	9	-130,52396*	10,52310	,000	-167,9628	-93,0851
	10	-14,42300	10,52310	,997	-51,8619	23,0159
	11	-32,09054	10,52310	,201	-69,5294	5,3483
	12	-55,86483*	10,52310	,000	-93,3037	-18,4259
	13	-,07449	10,52310	1,000	-37,5134	37,3644
	15	-1,19181	10,52310	1,000	-38,6307	36,2471
	16	,09311	10,52310	1,000	-37,3458	37,5320
	17	-,33520	10,52310	1,000	-37,7741	37,1037
	18	-,67039	10,52310	1,000	-38,1093	36,7685
15	0	-74,50885*	8,59208	,000	-105,0776	-43,9401
	1	-4,94699	10,52310	1,000	-42,3859	32,4919
	2	-5,49524	10,52310	1,000	-42,9341	31,9436

	3	-6,41092	10,52310	1,000	-43,8498	31,0280
	4	-6,79586	10,52310	1,000	-44,2347	30,6430
	5	-6,86585	10,52310	1,000	-44,3047	30,5730
	6	-18,28569	10,52310	,965	-55,7246	19,1532
	7	-39,09426*	10,52310	,030	-76,5331	-1,6554
	8	-111,72989*	10,52310	,000	-149,1688	-74,2910
	9	-129,33215*	10,52310	,000	-166,7710	-91,8933
	10	-13,23119	10,52310	,999	-50,6701	24,2077
	11	-30,89873	10,52310	,259	-68,3376	6,5402
	12	-54,67303*	10,52310	,000	-92,1119	-17,2341
	13	1,11732	10,52310	1,000	-36,3216	38,5562
	14	1,19181	10,52310	1,000	-36,2471	38,6307
	16	1,28492	10,52310	1,000	-36,1540	38,7238
	17	,85661	10,52310	1,000	-36,5823	38,2955
	18	,52142	10,52310	1,000	-36,9175	37,9603
16	0	-75,79376*	8,59208	,000	-106,3625	-45,2250
	1	-6,23191	10,52310	1,000	-43,6708	31,2070
	2	-6,78015	10,52310	1,000	-44,2190	30,6587
	3	-7,69584	10,52310	1,000	-45,1347	29,7430
	4	-8,08078	10,52310	1,000	-45,5197	29,3581
	5	-8,15077	10,52310	1,000	-45,5896	29,2881
	6	-19,57061	10,52310	,936	-57,0095	17,8683
	7	-40,37918*	10,52310	,020	-77,8181	-2,9403
	8	-113,01480*	10,52310	,000	-150,4537	-75,5759
	9	-130,61707*	10,52310	,000	-168,0559	-93,1782
	10	-14,51611	10,52310	,997	-51,9550	22,9228
	11	-32,18365	10,52310	,197	-69,6225	5,2552
	12	-55,95794*	10,52310	,000	-93,3968	-18,5191
	13	-,16760	10,52310	1,000	-37,6065	37,2713
	14	-,09311	10,52310	1,000	-37,5320	37,3458
	15	-1,28492	10,52310	1,000	-38,7238	36,1540
	17	-,42831	10,52310	1,000	-37,8672	37,0106
	18	-,76350	10,52310	1,000	-38,2024	36,6754
17	0	-75,36546*	8,59208	,000	-105,9342	-44,7967
	1	-5,80360	10,52310	1,000	-43,2425	31,6353
	2	-6,35185	10,52310	1,000	-43,7907	31,0870
	3	-7,26753	10,52310	1,000	-44,7064	30,1713
	4	-7,65247	10,52310	1,000	-45,0914	29,7864
	5	-7,72246	10,52310	1,000	-45,1613	29,7164
	6	-19,14230	10,52310	,947	-56,5812	18,2966

	7	-39,95087*	10,52310	,023	-77,3898	-2,5120
	8	-112,58650*	10,52310	,000	-150,0254	-75,1476
	9	-130,18876*	10,52310	,000	-167,6276	-92,7499
	10	-14,08780	10,52310	,998	-51,5267	23,3511
	11	-31,75534	10,52310	,216	-69,1942	5,6835
	12	-55,52964*	10,52310	,000	-92,9685	-18,0908
	13	,26071	10,52310	1,000	-37,1782	37,6996
	14	,33520	10,52310	1,000	-37,1037	37,7741
	15	-,85661	10,52310	1,000	-38,2955	36,5823
	16	,42831	10,52310	1,000	-37,0106	37,8672
	18	-,33520	10,52310	1,000	-37,7741	37,1037
18	0	-75,03026*	8,59208	,000	-105,5990	-44,4615
	1	-5,46841	10,52310	1,000	-42,9073	31,9705
	2	-6,01665	10,52310	1,000	-43,4555	31,4222
	3	-6,93234	10,52310	1,000	-44,3712	30,5065
	4	-7,31728	10,52310	1,000	-44,7562	30,1216
	5	-7,38727	10,52310	1,000	-44,8261	30,0516
	6	-18,80711	10,52310	,955	-56,2460	18,6318
	7	-39,61568*	10,52310	,026	-77,0546	-2,1768
	8	-112,25130*	10,52310	,000	-149,6902	-74,8124
	9	-129,85356*	10,52310	,000	-167,2924	-92,4147
	10	-13,75261	10,52310	,999	-51,1915	23,6863
	11	-31,42014	10,52310	,232	-68,8590	6,0187
	12	-55,19444*	10,52310	,000	-92,6333	-17,7556
	13	,59590	10,52310	1,000	-36,8430	38,0348
	14	,67039	10,52310	1,000	-36,7685	38,1093
	15	-,52142	10,52310	1,000	-37,9603	36,9175
	16	,76350	10,52310	1,000	-36,6754	38,2024
	17	,33520	10,52310	1,000	-37,1037	37,7741

**MATERYALLERİN CANLILIKLARININ XTT YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ (24 SAAT)**

Dependent Variable: Canlılık

Tukey HSD

(I) Materyal24sa	(J) Materyal24sa	Mean	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
		Difference (I-J)			Lower Bound	Upper Bound
0	1	67,37761*	,82961	,000	64,4436	70,3116
	2	65,63230*	,82961	,000	62,6983	68,5663
	3	64,48951*	,82961	,000	61,5555	67,4235

	4	79,60106*	,82961	,000	76,6671	82,5351
	5	76,31593*	,82961	,000	73,3819	79,2499
	6	73,11982*	,82961	,000	70,1858	76,0538
	7	81,93824*	,82961	,000	79,0042	84,8722
	8	80,81929*	,82961	,000	77,8853	83,7533
	9	75,30419*	,82961	,000	72,3702	78,2382
	10	83,12981*	,82961	,000	80,1958	86,0638
	11	82,19606*	,82961	,000	79,2621	85,1301
	12	78,71210*	,82961	,000	75,7781	81,6461
	13	75,64329*	,82961	,000	72,7093	78,5773
	14	74,98572*	,82961	,000	72,0517	77,9197
	15	71,42951*	,82961	,000	68,4955	74,3635
	16	65,76675*	,82961	,000	62,8328	68,7007
	17	62,22071*	,82961	,000	59,2867	65,1547
	18	59,51933*	,82961	,000	56,5853	62,4533
1	0	-67,37761*	,82961	,000	-70,3116	-64,4436
	2	-1,74530	1,01606	,970	-5,3387	1,8481
	3	-2,88810	1,01606	,310	-6,4815	,7053
	4	12,22346*	1,01606	,000	8,6301	15,8168
	5	8,93832*	1,01606	,000	5,3449	12,5317
	6	5,74222*	1,01606	,000	2,1488	9,3356
	7	14,56063*	1,01606	,000	10,9672	18,1540
	8	13,44168*	1,01606	,000	9,8483	17,0351
	9	7,92658*	1,01606	,000	4,3332	11,5200
	10	15,75220*	1,01606	,000	12,1588	19,3456
	11	14,81845*	1,01606	,000	11,2251	18,4118
	12	11,33449*	1,01606	,000	7,7411	14,9279
	13	8,26568*	1,01606	,000	4,6723	11,8591
	14	7,60811*	1,01606	,000	4,0147	11,2015
	15	4,05190*	1,01606	,010	,4585	7,6453
	16	-1,61085	1,01606	,987	-5,2042	1,9825
	17	-5,15690*	1,01606	,000	-8,7503	-1,5635
	18	-7,85828*	1,01606	,000	-11,4517	-4,2649
2	0	-65,63230*	,82961	,000	-68,5663	-62,6983
	1	1,74530	1,01606	,970	-1,8481	5,3387
	3	-1,14279	1,01606	1,000	-4,7362	2,4506
	4	13,96876*	1,01606	,000	10,3754	17,5622
	5	10,68363*	1,01606	,000	7,0902	14,2770
	6	7,48752*	1,01606	,000	3,8941	11,0809

	7	16,30593*	1,01606	,000	12,7125	19,8993
	8	15,18698*	1,01606	,000	11,5936	18,7804
	9	9,67189*	1,01606	,000	6,0785	13,2653
	10	17,49751*	1,01606	,000	13,9041	21,0909
	11	16,56376*	1,01606	,000	12,9704	20,1571
	12	13,07979*	1,01606	,000	9,4864	16,6732
	13	10,01099*	1,01606	,000	6,4176	13,6044
	14	9,35342*	1,01606	,000	5,7600	12,9468
	15	5,79720*	1,01606	,000	2,2038	9,3906
	16	,13445	1,01606	1,000	-3,4589	3,7278
	17	-3,41159	1,01606	,086	-7,0050	,1818
	18	-6,11297*	1,01606	,000	-9,7064	-2,5196
3	0	-64,48951*	,82961	,000	-67,4235	-61,5555
	1	2,88810	1,01606	,310	-,7053	6,4815
	2	1,14279	1,01606	1,000	-2,4506	4,7362
	4	15,11155*	1,01606	,000	11,5182	18,7049
	5	11,82642*	1,01606	,000	8,2330	15,4198
	6	8,63031*	1,01606	,000	5,0369	12,2237
	7	17,44873*	1,01606	,000	13,8553	21,0421
	8	16,32978*	1,01606	,000	12,7364	19,9232
	9	10,81468*	1,01606	,000	7,2213	14,4081
	10	18,64030*	1,01606	,000	15,0469	22,2337
	11	17,70655*	1,01606	,000	14,1132	21,2999
	12	14,22259*	1,01606	,000	10,6292	17,8160
	13	11,15378*	1,01606	,000	7,5604	14,7472
	14	10,49621*	1,01606	,000	6,9028	14,0896
	15	6,94000*	1,01606	,000	3,3466	10,5334
	16	1,27724	1,01606	,999	-2,3161	4,8706
	17	-2,26880	1,01606	,756	-5,8622	1,3246
	18	-4,97018*	1,01606	,000	-8,5636	-1,3768
4	0	-79,60106*	,82961	,000	-82,5351	-76,6671
	1	-12,22346*	1,01606	,000	-15,8168	-8,6301
	2	-13,96876*	1,01606	,000	-17,5622	-10,3754
	3	-15,11155*	1,01606	,000	-18,7049	-11,5182
	5	-3,28513	1,01606	,122	-6,8785	,3083
	6	-6,48124*	1,01606	,000	-10,0746	-2,8879
	7	2,33717	1,01606	,709	-1,2562	5,9306
	8	1,21822	1,01606	1,000	-2,3752	4,8116
	9	-4,29687*	1,01606	,004	-7,8903	-,7035
	10	3,52875	1,01606	,061	-,0646	7,1221

	11	2,59500	1,01606	,517	-,9984	6,1884
	12	-,88897	1,01606	1,000	-4,4824	2,7044
	13	-3,95777*	1,01606	,015	-7,5512	-,3644
	14	-4,61534*	1,01606	,001	-8,2087	-1,0220
	15	-8,17156*	1,01606	,000	-11,7649	-4,5782
	16	-13,83431*	1,01606	,000	-17,4277	-10,2409
	17	-17,38035*	1,01606	,000	-20,9737	-13,7870
	18	-20,08173*	1,01606	,000	-23,6751	-16,4883
5	0	-76,31593*	,82961	,000	-79,2499	-73,3819
	1	-8,93832*	1,01606	,000	-12,5317	-5,3449
	2	-10,68363*	1,01606	,000	-14,2770	-7,0902
	3	-11,82642*	1,01606	,000	-15,4198	-8,2330
	4	3,28513	1,01606	,122	-,3083	6,8785
	6	-3,19611	1,01606	,154	-6,7895	,3973
	7	5,62230*	1,01606	,000	2,0289	9,2157
	8	4,50335*	1,01606	,002	,9100	8,0967
	9	-1,01174	1,01606	1,000	-4,6051	2,5816
	10	6,81388*	1,01606	,000	3,2205	10,4073
	11	5,88013*	1,01606	,000	2,2867	9,4735
	12	2,39617	1,01606	,667	-1,1972	5,9896
	13	-,67264	1,01606	1,000	-4,2660	2,9207
	14	-1,33021	1,01606	,999	-4,9236	2,2632
	15	-4,88642*	1,01606	,000	-8,4798	-1,2930
	16	-10,54918*	1,01606	,000	-14,1426	-6,9558
	17	-14,09522*	1,01606	,000	-17,6886	-10,5018
	18	-16,79660*	1,01606	,000	-20,3900	-13,2032
6	0	-73,11982*	,82961	,000	-76,0538	-70,1858
	1	-5,74222*	1,01606	,000	-9,3356	-2,1488
	2	-7,48752*	1,01606	,000	-11,0809	-3,8941
	3	-8,63031*	1,01606	,000	-12,2237	-5,0369
	4	6,48124*	1,01606	,000	2,8879	10,0746
	5	3,19611	1,01606	,154	-,3973	6,7895
	7	8,81841*	1,01606	,000	5,2250	12,4118
	8	7,69946*	1,01606	,000	4,1061	11,2929
	9	2,18437	1,01606	,808	-1,4090	5,7778
	10	10,00999*	1,01606	,000	6,4166	13,6034
	11	9,07624*	1,01606	,000	5,4828	12,6696
	12	5,59227*	1,01606	,000	1,9989	9,1857
	13	2,52347	1,01606	,571	-1,0699	6,1169
	14	1,86590	1,01606	,944	-1,7275	5,4593

	15	-1,69032	1,01606	,978	-5,2837	1,9031
	16	-7,35307*	1,01606	,000	-10,9465	-3,7597
	17	-10,89911*	1,01606	,000	-14,4925	-7,3057
	18	-13,60049*	1,01606	,000	-17,1939	-10,0071
7	0	-81,93824*	,82961	,000	-84,8722	-79,0042
	1	-14,56063*	1,01606	,000	-18,1540	-10,9672
	2	-16,30593*	1,01606	,000	-19,8993	-12,7125
	3	-17,44873*	1,01606	,000	-21,0421	-13,8553
	4	-2,33717	1,01606	,709	-5,9306	1,2562
	5	-5,62230*	1,01606	,000	-9,2157	-2,0289
	6	-8,81841*	1,01606	,000	-12,4118	-5,2250
	8	-1,11895	1,01606	1,000	-4,7123	2,4744
	9	-6,63405*	1,01606	,000	-10,2274	-3,0407
	10	1,19158	1,01606	1,000	-2,4018	4,7850
	11	,25782	1,01606	1,000	-3,3356	3,8512
	12	-3,22614	1,01606	,143	-6,8195	,3673
	13	-6,29495*	1,01606	,000	-9,8883	-2,7016
	14	-6,95252*	1,01606	,000	-10,5459	-3,3591
	15	-10,50873*	1,01606	,000	-14,1021	-6,9153
	16	-16,17148*	1,01606	,000	-19,7649	-12,5781
	17	-19,71753*	1,01606	,000	-23,3109	-16,1241
	18	-22,41891*	1,01606	,000	-26,0123	-18,8255
8	0	-80,81929*	,82961	,000	-83,7533	-77,8853
	1	-13,44168*	1,01606	,000	-17,0351	-9,8483
	2	-15,18698*	1,01606	,000	-18,7804	-11,5936
	3	-16,32978*	1,01606	,000	-19,9232	-12,7364
	4	-1,21822	1,01606	1,000	-4,8116	2,3752
	5	-4,50335*	1,01606	,002	-8,0967	-,9100
	6	-7,69946*	1,01606	,000	-11,2929	-4,1061
	7	1,11895	1,01606	1,000	-2,4744	4,7123
	9	-5,51510*	1,01606	,000	-9,1085	-1,9217
	10	2,31053	1,01606	,728	-1,2829	5,9039
	11	1,37677	1,01606	,998	-2,2166	4,9702
	12	-2,10719	1,01606	,850	-5,7006	1,4862
	13	-5,17600*	1,01606	,000	-8,7694	-1,5826
	14	-5,83357*	1,01606	,000	-9,4270	-2,2402
	15	-9,38978*	1,01606	,000	-12,9832	-5,7964
	16	-15,05253*	1,01606	,000	-18,6459	-11,4591
	17	-18,59858*	1,01606	,000	-22,1920	-15,0052
	18	-21,29996*	1,01606	,000	-24,8933	-17,7066

9	0	-75,30419*	,82961	,000	-78,2382	-72,3702
	1	-7,92658*	1,01606	,000	-11,5200	-4,3332
	2	-9,67189*	1,01606	,000	-13,2653	-6,0785
	3	-10,81468*	1,01606	,000	-14,4081	-7,2213
	4	4,29687*	1,01606	,004	,7035	7,8903
	5	1,01174	1,01606	1,000	-2,5816	4,6051
	6	-2,18437	1,01606	,808	-5,7778	1,4090
	7	6,63405*	1,01606	,000	3,0407	10,2274
	8	5,51510*	1,01606	,000	1,9217	9,1085
	10	7,82562*	1,01606	,000	4,2322	11,4190
	11	6,89187*	1,01606	,000	3,2985	10,4853
	12	3,40791	1,01606	,087	-,1855	7,0013
	13	,33910	1,01606	1,000	-3,2543	3,9325
	14	-,31847	1,01606	1,000	-3,9119	3,2749
	15	-3,87468*	1,01606	,020	-7,4681	-,2813
	16	-9,53744*	1,01606	,000	-13,1308	-5,9440
	17	-13,08348*	1,01606	,000	-16,6769	-9,4901
	18	-15,78486*	1,01606	,000	-19,3783	-12,1915
10	0	-83,12981*	,82961	,000	-86,0638	-80,1958
	1	-15,75220*	1,01606	,000	-19,3456	-12,1588
	2	-17,49751*	1,01606	,000	-21,0909	-13,9041
	3	-18,64030*	1,01606	,000	-22,2337	-15,0469
	4	-3,52875	1,01606	,061	-7,1221	,0646
	5	-6,81388*	1,01606	,000	-10,4073	-3,2205
	6	-10,00999*	1,01606	,000	-13,6034	-6,4166
	7	-1,19158	1,01606	1,000	-4,7850	2,4018
	8	-2,31053	1,01606	,728	-5,9039	1,2829
	9	-7,82562*	1,01606	,000	-11,4190	-4,2322
	11	-,93375	1,01606	1,000	-4,5271	2,6596
	12	-4,41771*	1,01606	,002	-8,0111	-,8243
	13	-7,48652*	1,01606	,000	-11,0799	-3,8931
	14	-8,14409*	1,01606	,000	-11,7375	-4,5507
	15	-11,70030*	1,01606	,000	-15,2937	-8,1069
	16	-17,36306*	1,01606	,000	-20,9564	-13,7697
	17	-20,90910*	1,01606	,000	-24,5025	-17,3157
	18	-23,61048*	1,01606	,000	-27,2039	-20,0171
11	0	-82,19606*	,82961	,000	-85,1301	-79,2621
	1	-14,81845*	1,01606	,000	-18,4118	-11,2251
	2	-16,56376*	1,01606	,000	-20,1571	-12,9704
	3	-17,70655*	1,01606	,000	-21,2999	-14,1132

	4	-2,59500	1,01606	,517	-6,1884	,9984
	5	-5,88013*	1,01606	,000	-9,4735	-2,2867
	6	-9,07624*	1,01606	,000	-12,6696	-5,4828
	7	-,25782	1,01606	1,000	-3,8512	3,3356
	8	-1,37677	1,01606	,998	-4,9702	2,2166
	9	-6,89187*	1,01606	,000	-10,4853	-3,2985
	10	,93375	1,01606	1,000	-2,6596	4,5271
	12	-3,48396	1,01606	,070	-7,0774	,1094
	13	-6,55277*	1,01606	,000	-10,1462	-2,9594
	14	-7,21034*	1,01606	,000	-10,8037	-3,6170
	15	-10,76655*	1,01606	,000	-14,3599	-7,1732
	16	-16,42931*	1,01606	,000	-20,0227	-12,8359
	17	-19,97535*	1,01606	,000	-23,5687	-16,3820
	18	-22,67673*	1,01606	,000	-26,2701	-19,0833
12	0	-78,71210*	,82961	,000	-81,6461	-75,7781
	1	-11,33449*	1,01606	,000	-14,9279	-7,7411
	2	-13,07979*	1,01606	,000	-16,6732	-9,4864
	3	-14,22259*	1,01606	,000	-17,8160	-10,6292
	4	,88897	1,01606	1,000	-2,7044	4,4824
	5	-2,39617	1,01606	,667	-5,9896	1,1972
	6	-5,59227*	1,01606	,000	-9,1857	-1,9989
	7	3,22614	1,01606	,143	-,3673	6,8195
	8	2,10719	1,01606	,850	-1,4862	5,7006
	9	-3,40791	1,01606	,087	-7,0013	,1855
	10	4,41771*	1,01606	,002	,8243	8,0111
	11	3,48396	1,01606	,070	-,1094	7,0774
	13	-3,06881	1,01606	,210	-6,6622	,5246
	14	-3,72638*	1,01606	,033	-7,3198	-,1330
	15	-7,28259*	1,01606	,000	-10,8760	-3,6892
	16	-12,94534*	1,01606	,000	-16,5387	-9,3520
	17	-16,49139*	1,01606	,000	-20,0848	-12,8980
	18	-19,19277*	1,01606	,000	-22,7862	-15,5994
13	0	-75,64329*	,82961	,000	-78,5773	-72,7093
	1	-8,26568*	1,01606	,000	-11,8591	-4,6723
	2	-10,01099*	1,01606	,000	-13,6044	-6,4176
	3	-11,15378*	1,01606	,000	-14,7472	-7,5604
	4	3,95777*	1,01606	,015	,3644	7,5512
	5	,67264	1,01606	1,000	-2,9207	4,2660
	6	-2,52347	1,01606	,571	-6,1169	1,0699
	7	6,29495*	1,01606	,000	2,7016	9,8883

	8	5,17600*	1,01606	,000	1,5826	8,7694
	9	-,33910	1,01606	1,000	-3,9325	3,2543
	10	7,48652*	1,01606	,000	3,8931	11,0799
	11	6,55277*	1,01606	,000	2,9594	10,1462
	12	3,06881	1,01606	,210	-,5246	6,6622
	14	-,65757	1,01606	1,000	-4,2510	2,9358
	15	-4,21378*	1,01606	,006	-7,8072	-,6204
	16	-9,87654*	1,01606	,000	-13,4699	-6,2831
	17	-13,42258*	1,01606	,000	-17,0160	-9,8292
	18	-16,12396*	1,01606	,000	-19,7174	-12,5306
14	0	-74,98572*	,82961	,000	-77,9197	-72,0517
	1	-7,60811*	1,01606	,000	-11,2015	-4,0147
	2	-9,35342*	1,01606	,000	-12,9468	-5,7600
	3	-10,49621*	1,01606	,000	-14,0896	-6,9028
	4	4,61534*	1,01606	,001	1,0220	8,2087
	5	1,33021	1,01606	,999	-2,2632	4,9236
	6	-1,86590	1,01606	,944	-5,4593	1,7275
	7	6,95252*	1,01606	,000	3,3591	10,5459
	8	5,83357*	1,01606	,000	2,2402	9,4270
	9	,31847	1,01606	1,000	-3,2749	3,9119
	10	8,14409*	1,01606	,000	4,5507	11,7375
	11	7,21034*	1,01606	,000	3,6170	10,8037
	12	3,72638*	1,01606	,033	,1330	7,3198
	13	,65757	1,01606	1,000	-2,9358	4,2510
	15	-3,55621	1,01606	,056	-7,1496	,0372
	16	-9,21897*	1,01606	,000	-12,8124	-5,6256
	17	-12,76501*	1,01606	,000	-16,3584	-9,1716
	18	-15,46639*	1,01606	,000	-19,0598	-11,8730
15	0	-71,42951*	,82961	,000	-74,3635	-68,4955
	1	-4,05190*	1,01606	,010	-7,6453	-,4585
	2	-5,79720*	1,01606	,000	-9,3906	-2,2038
	3	-6,94000*	1,01606	,000	-10,5334	-3,3466
	4	8,17156*	1,01606	,000	4,5782	11,7649
	5	4,88642*	1,01606	,000	1,2930	8,4798
	6	1,69032	1,01606	,978	-1,9031	5,2837
	7	10,50873*	1,01606	,000	6,9153	14,1021
	8	9,38978*	1,01606	,000	5,7964	12,9832
	9	3,87468*	1,01606	,020	,2813	7,4681
	10	11,70030*	1,01606	,000	8,1069	15,2937
	11	10,76655*	1,01606	,000	7,1732	14,3599

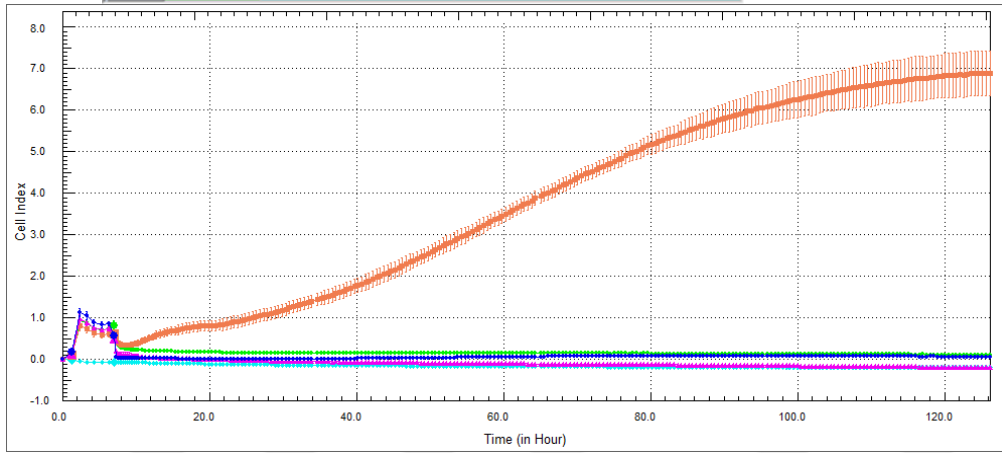
	12	7,28259*	1,01606	,000	3,6892	10,8760
	13	4,21378*	1,01606	,006	,6204	7,8072
	14	3,55621	1,01606	,056	-,0372	7,1496
	16	-5,66275*	1,01606	,000	-9,2561	-2,0694
	17	-9,20880*	1,01606	,000	-12,8022	-5,6154
	18	-11,91018*	1,01606	,000	-15,5036	-8,3168
16	0	-65,76675*	,82961	,000	-68,7007	-62,8328
	1	1,61085	1,01606	,987	-1,9825	5,2042
	2	-,13445	1,01606	1,000	-3,7278	3,4589
	3	-1,27724	1,01606	,999	-4,8706	2,3161
	4	13,83431*	1,01606	,000	10,2409	17,4277
	5	10,54918*	1,01606	,000	6,9558	14,1426
	6	7,35307*	1,01606	,000	3,7597	10,9465
	7	16,17148*	1,01606	,000	12,5781	19,7649
	8	15,05253*	1,01606	,000	11,4591	18,6459
	9	9,53744*	1,01606	,000	5,9440	13,1308
	10	17,36306*	1,01606	,000	13,7697	20,9564
	11	16,42931*	1,01606	,000	12,8359	20,0227
	12	12,94534*	1,01606	,000	9,3520	16,5387
	13	9,87654*	1,01606	,000	6,2831	13,4699
	14	9,21897*	1,01606	,000	5,6256	12,8124
	15	5,66275*	1,01606	,000	2,0694	9,2561
	17	-3,54604	1,01606	,058	-7,1394	,0473
	18	-6,24742*	1,01606	,000	-9,8408	-2,6540
17	0	-62,22071*	,82961	,000	-65,1547	-59,2867
	1	5,15690*	1,01606	,000	1,5635	8,7503
	2	3,41159	1,01606	,086	-,1818	7,0050
	3	2,26880	1,01606	,756	-1,3246	5,8622
	4	17,38035*	1,01606	,000	13,7870	20,9737
	5	14,09522*	1,01606	,000	10,5018	17,6886
	6	10,89911*	1,01606	,000	7,3057	14,4925
	7	19,71753*	1,01606	,000	16,1241	23,3109
	8	18,59858*	1,01606	,000	15,0052	22,1920
	9	13,08348*	1,01606	,000	9,4901	16,6769
	10	20,90910*	1,01606	,000	17,3157	24,5025
	11	19,97535*	1,01606	,000	16,3820	23,5687
	12	16,49139*	1,01606	,000	12,8980	20,0848
	13	13,42258*	1,01606	,000	9,8292	17,0160
	14	12,76501*	1,01606	,000	9,1716	16,3584
	15	9,20880*	1,01606	,000	5,6154	12,8022

	16	3,54604	1,01606	,058	-,0473	7,1394
	18	-2,70138	1,01606	,437	-6,2948	,8920
18	0	-59,51933*	,82961	,000	-62,4533	-56,5853
	1	7,85828*	1,01606	,000	4,2649	11,4517
	2	6,11297*	1,01606	,000	2,5196	9,7064
	3	4,97018*	1,01606	,000	1,3768	8,5636
	4	20,08173*	1,01606	,000	16,4883	23,6751
	5	16,79660*	1,01606	,000	13,2032	20,3900
	6	13,60049*	1,01606	,000	10,0071	17,1939
	7	22,41891*	1,01606	,000	18,8255	26,0123
	8	21,29996*	1,01606	,000	17,7066	24,8933
	9	15,78486*	1,01606	,000	12,1915	19,3783
	10	23,61048*	1,01606	,000	20,0171	27,2039
	11	22,67673*	1,01606	,000	19,0833	26,2701
	12	19,19277*	1,01606	,000	15,5994	22,7862
	13	16,12396*	1,01606	,000	12,5306	19,7174
	14	15,46639*	1,01606	,000	11,8730	19,0598
	15	11,91018*	1,01606	,000	8,3168	15,5036
	16	6,24742*	1,01606	,000	2,6540	9,8408
	17	2,70138	1,01606	,437	-,8920	6,2948

GERÇEK ZAMANLI HÜCRE ANALİZİ E-PLATE VERİ OKUMASI

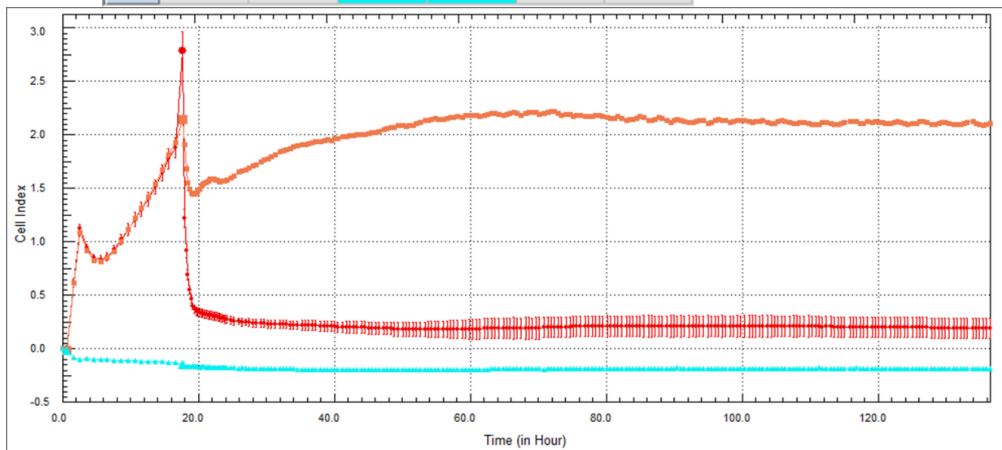
MATERYAL 1-2-3

	1	2	3	4	5	6
A						
B						
C						
D						
E						
F						
G						
H						



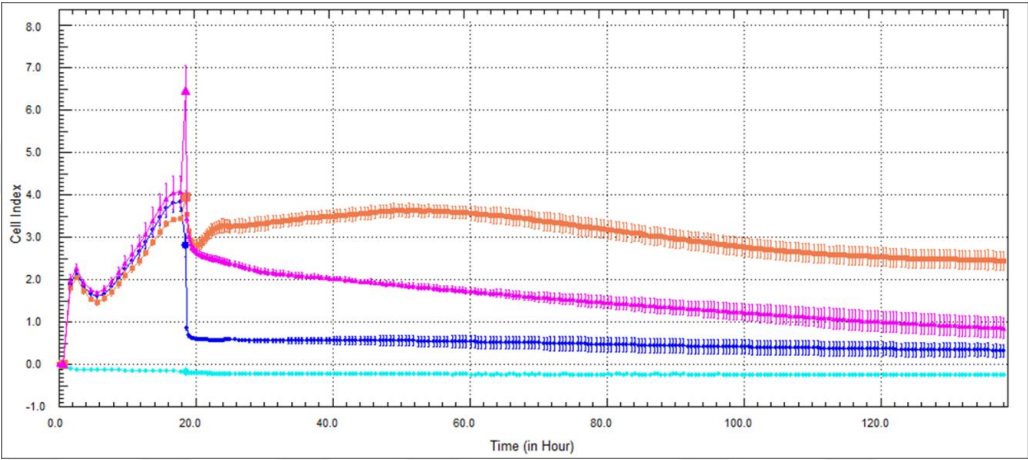
MATERYAL 4

	1	2	3	4	5	6
A						
B						
C						
D						
E						
F						
G						
H						



MATERYAL 5-6

	1	2	3	4	5	6
A						
B						
C						
D						
E						
F						
G						
H						



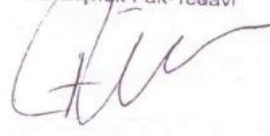
FORMLAR

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü' ne,

İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı doktora öğrencisi
Canberk Çelik 'Sık Kullanılan Ağız Gargaralarının Biyouyumluluğunun Değerlendirilmesi' isimli doktora
tezinin uygulama aşamasını Selçuk Üniversitesi İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde
gerçekleştirecektir.

Gereğini arz ederim.

Uzman Dr. Emine YAVUZ


Doç. Dr. Hayriye Esra ÜLKER
Dip. Tez. No: 24412
SÜ Dişhek Fak-Tedavi


Yrd. Doç. Dr. Pınar ARPAÇI


Prof. Dr. Fazıl M. NEDARÖĞLÜ
İ.Ü. Selçuk
Klinik Araştırma ve Uygulama Başkanı


Prof. Dr. Gülşim AK
DEKAN


ASLI GİBİDİR

Tarih ve Sayı: 29/05/2018-195222



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğü



Sayı :44424668-948.02.02-
 Konu :Analiz ve Değerlendirme

Sayın Prof. Dr. Serdar ÇİNTAN

Merkez Araştırma Laboratuvarımız dan istediğiniz "in vitro ortamda hücre canlılık (sitotoksite)" analizi birimimizde yapılamamaktadır.
 Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
 Prof. Dr. Erol İNCE
 Merkez Müdürü

EK :
 1 sayfa

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEKVCMDN6>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Aptullah Ömer YAYLA Dahili : 17772

İÜ Avcılar Yerleşkesi Teknokent Binası 1. Kat 34320 Avcılar / İSTANBUL

Tel : 0 212 440 00 00 Faks : 0 212 473 72 50

e-posta : ttm@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr



ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sık Kullanılan Ağız Gargaralarının Biyoyumculuğunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/33

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09.06.2017	2017/33	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		Anabilim Dalı Başkanlığından Üst yazı ve Akademik Kurul Kararı, izin yazısı, literatür özeti, tasdihtname, özgeçmiş, cd
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:185	Tarih: 16.06.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuruya dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. FARUK HAZNEDAROĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Faruk Haznedaroğlu	Endodonti	I.U. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Gamze Aren	Periodonti	I.U. Diş Hekimliği Fakültesi(BAŞKAN Y.)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Levent Ertuğrul	Fizyoloji	I.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mustafa Demirci	Restoratif Diş Tedavisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. İlknur Özcan	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Funda Yalçın	Periodontoloji	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nil Cura	Ortodonti	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Fatma Gülbahar Işık	Protetik Diş Tedavisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Yusuf Emes	Ağız, Diş-Çene Hastalıkları Cerrahisi	I.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Op. Dr. Ahmet Kocakuzuk	Genel Cerrah	S.B. Haseki Eğitim	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Y.Doç.Dr. Penbe Çağatay	Biyoistatistik	I.Ü. Sağlık Hizmetleri Mes.Yük Okulu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

Prof. Dr. Gamze Aren

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

SIK KULLANILAN AĞIZ GARGARALARININ BİYOUYUMLULUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 13	% 11	% 2	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 7
2	www.mein-laden.ch İnternet Kaynağı	% 1
3	dergi.cumhuriyet.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
5	www.halksagligi.org İnternet Kaynağı	<% 1
6	ankaferd.ro İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Mersin Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
8	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Canberk	Soyadı	Çelik
Doğ. Yeri	Çorlu/Tekirdağ	Doğ. Tar.	21.08.1990
Email	canberk.celik19@gmail.com	Uyruğu	T.C

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı	2019
Yük.Lis.	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2013
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2013
Lise	İstanbul Bahçelievler Adnan Menderes Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Diş Hekimi	Özel Çelik Ağız Diş Polikliniği	2013-2019 (devam etmekte)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	ÜDS Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	75,00000

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	76,01280	77,03008	68,56216

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word	İyi
Excel	İyi
Powerpoint	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):