

3 Farklı Dentin Hassasiyeti Giderici Diş Macununun Sitotoksitesinin Değerlendirilmesi

Ayşe Canan Tutku Çelik(0000-0001-6680-0236)^α, Türkay Kölüş(0000-0002-0840-7126)^β

Selcuk Dent J, 2021; 8: 460-466 (Doi: 10.15311/selcukdentj.696055)

Başvuru Tarihi: 01 Mart 2020
Yayına Kabul Tarihi: 11 Eylül 2020

ÖZ

3 Farklı Dentin Hassasiyeti Giderici Diş Macununun Sitotoksitesinin Değerlendirilmesi

Amaç: Hassasiyet giderici diş macunları uygulama süreleri boyunca dişler ve oral dokularla sürekli temas halindedirler. Macunların içindeki ajanlar ideal olarak oral dokulara zarar vermemeli, dokuların iyileşmelerine yardımcı olmalıdır. Bu çalışmanın amacı, dentin hassasiyeti gidermek için sıklıkla kullanılan üç farklı diş macununun L929 fare fibroblast hücrelerinin canlılıkları üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Test edilen macunların orijinal ekstraktı Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) kültür ortamı ile seyreltilerek üç farklı konsantrasyonu hazırlandı. L929 fare fibroblastı hücreleri macunların %25, %12, %6'lık üç farklı konsantrasyonuna maruz bırakıldı (n=12). Hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirildi. Kontrol grubunun hücre canlılığı %100'e eşitlendi, veriler istatistiksel olarak one-way ANOVA ve post-hocTukey's HSD testleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Test edilen macunların %25, %12, %6'lık üç farklı konsantrasyonun da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında L929 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiştir (p<0.05). Materyallerin hücre canlılık değerleri arasında yüzdesel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür (p<0.05).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre test edilen hassasiyet giderici diş macunlarının tümü farklı derecede sitotoksik etkiler göstermiştir. *In vitro* olarak tamamen tüm kompleks ağız ortamını taklit etmek mümkün olmadığı için elde edilen veriler sınırlıdır. Bu çalışmanın daha detaylı hücre kültür testleri ve klinik testlerle desteklenmesi gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER

Biyouyumluluk, Hassasiyet giderici macunlar, Sitotoksitesite

ABSTRACT

Cytotoxic Evaluation of Three Different Dentin Desensitizing Toothpastes

Background: Dentin desensitizing toothpastes are in constant contact with the teeth and oral tissues during their application time. Ideally, the agents in the toothpastes should not damage the oral tissues and help the healing of them. The aim of the study is to evaluate the effects of three different common used dentin desensitizing toothpastes on the viability of L929 mouse fibroblast cells.

Methods: Three different concentrations were prepared with the original extract of the tested toothpastes was diluted with Dulbecco's Modified Eagle Medium. L929 were exposed to three different concentrations of the 25%, 12%, 6% toothpastes (n=12). Cell viability was evaluated with XTT assay. The mean values of control groups were set to represent 100% viability. Data were statistically evaluated with one-way ANOVA and post-hocTukey's HSD tests.

Results: It was observed that the three different concentrations of 25%, 12%, 6% of the tested toothpastes had cytotoxic effects on L929 cells compared to the control group (p <0.05). It was observed that there was a significant difference between the cell viability values of the materials (p <0.05).

Conclusion: According to the results of this study, all of the tested desensitizing toothpastes have showed different degree of cytotoxic effects. Since it is not possible to completely mimic the entire complex oral environment *in vitro*, the data obtained were limited. This study should be supported by more detailed cell culture and clinical tests.

KEYWORDS

Biocompatibility, Cytotoxicity, Dentin desensitizing toothpastes

Dentin aşırı duyarlılığı olarak bilinen diş hassasiyeti, hafif rahatsızlıktan ciddi derecede bozulmuş yaşam kalitesine yol açabilecek kadar yaygın bir ağız-diş sağlığı sorunudur.¹ Dentin hassasiyeti, herhangi bir başka dental problemden kaynaklanmayan kimyasal ve fiziksel (tipik olarak evaporatif, taktıl veya osmotik) uyarılara maruz kalan dentinde ortaya çıkan kısa keskin süreli ağrıdır.² Sıklıkla 20-50 yaş aralığında yetişkin popülasyonda; hastanın seçim kriterine ve incelendiği zaman aralığı ile hastaya teşhis yaklaşımlarına bağlı olarak prevalansı %3-98 arasında değişmektedir.³⁻⁵ Dentin hassasiyetinin

oluşabilmesi için ilk olarak dentin dokusunun, mine dokusu kaybı ve/veya dişeti çekilmesi (sement dokusu kaybıyla birlikte) sonucu açığa çıkması gerekmektedir. Mine kaybı, akut travma dışında atrizyon, abrazyon, erozyon ve sıklıkla kombinasyonlarını içeren bir doku aşınma sürecidir. Abfraksiyon da servikal mineyi abrazyon veya erozyon oluşumuna daha yatkın hale getirebileceği için bu sınıfa dahil edilebilir.^{6,7}

Dentin hassasiyeti mekanizmasını açıklayan teorilerden en çok kabul göreni Branström ve arkadaşları tarafından ortaya atılan hidrodinamik teoridir. Bu teoriye göre açık

^α Serbest Uzman Diş Hekimi

^β Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Diş Hekimliği Fakültesi, Diş Hastalıkları ve Tedavisi AD, Karaman, Türkiye

dentin tübülü varlığında uygun uyarılar dentin sıvısının içe veya dışa doğru akışı ile pulpal mekano-reseptörlerin uyarılarak ağrı duyusunun oluşmasına sebep olurlar.⁸

Diş fırçalama; yanlış yapıldığında dentin hassasiyetinin etiyolojik faktörlerinden biri olabilirken, dental profesyonellerin önerileri doğrultularında uygun bir diş macunu ile uygulanırsa dentin hassasiyetini etkin bir şekilde azaltabilmektedir.⁹ Diş macunları kullanılarak dentin hassasiyetinin azaltılması iki farklı mekanizma ile sağlanabilmektedir. İlk yaklaşım tübüllerin tıkanmasının sağlanarak dış uyarılara karşı dentin geçirgenliğinin azaltılması ve dentin sıvısının hareketinin baskılanmasıdır.⁹⁻¹³ Bu tıkanma, diş macununa tübül tıkama ve örtme özelliği kazandıran çeşitli ajanların katılmasıyla sağlanır. Bu amaçla Pro-Argin teknolojisi, NovaMin teknolojisi, stronsiyum bileşikler, florid, okzalit tuzları, küçük abrazyon partikülleri, rezin örtücüler ve biyoaktif cam partikülleri kullanılmaktadır.¹⁴ İkinci yaklaşım, pulpa sinirlerin duyarsızlaştırılarak uyarıların ağrı duyusu oluşumuna engel olunmasıdır. Bu amaçla potasyum tuzları hassasiyet giderici diş macunlarına katılan aktif ajanlardır.¹⁵

Macunlar uygulama süreleri boyunca dişler ve oral dokularla sürekli temas halindedirler. Hassasiyet giderici diş macunları ise genellikle dişlerin servikal bölgelerinde etkinlik gösterdikleri için diş eti ve diş dokularıyla yakın ilişki içindedir. Macunların içindeki ajanlar ideal olarak oral dokulara zarar vermemeli, dokuların iyileşmelerine yardımcı olmalıdırlar. Hassasiyet giderici diş macunlarının klinik etkinlikleri, *in vitro* etkileri ve mekanizmaları üstüne birçok çalışma olmasına rağmen, biyoyumluluklarıyla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, dentin hassasiyeti tedavisine destek olarak kullanılan üç farklı diş macununun L929 fare fibroblast hücrelerinin canlılıkları üzerine etkilerini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada üç farklı dentin hassasiyeti giderici macunu Colgate Sensitive Pro-Relief (Colgate-Palmolive, New York, ABD), Sensodyne Hızlı Rahatlama (GlaxoSmithKline, Londra, İngiltere) ve ROCS Sensitive (Greinheim, Almanya) değerlendirilmiştir. Materyallerin içerikleri ve üretim numaraları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1.

Macunlar, içerikleri ve üretim numaraları

Macunlar	İçerikleri
Colgate Pro-Relief (CPR) 150618PL11E	L-arjinin, hidrate silika, kalsiyum karbonat, bikarbonat, sodyum bikarbonat, sodyum lauril sülfat, sodyum monoflorofosfat, tetrasodyum pirofosfat, sodyum sakarin, sorbitol, benzil alkol, gliserin, su, selüloz sakızı, ksantan sakızı, limon, aroma.
Sensodyne Hızlı Rahatlama (SHR) 088GG1	Sodyum florid, kalay florid, hidrate silika, titanyum dioksit, sodyum lauril sülfat, kokamidopropil betain, PEG-8, pentasodyum trifosfat, karbomer, sodyum sakarin, gliserin, limon, aroma.
ROCS Sensitive (RS) 30218	Kalsiyum hidroksiapatit, silika, titanyum dioksit, sodyum lauril sülfat, sodyum gliserofosfat, kalsiyum gliserofosfat, magnezyum klorit, sodyum sakarin, metilparaben, propilparaben, sitral, ksilitol, ksantan sakızı, tatlandırıcı, su, gliserin.

Test materyallerinin hazırlanması

Test edilen macunlar serum bulunmayan (%25 ağırlık/hacim) Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Biochrom GmbH, Berlin, Almanya) kültür ortamı ile seyreltildi, bir vibratör ile homojenize edildi. Her materyal için hazırlanan %100'lük orijinal konsantrasyon DMEM ile seyreltilerek %25, %12, ve %6'lık toplam 3 konsantrasyon hazırlandı.

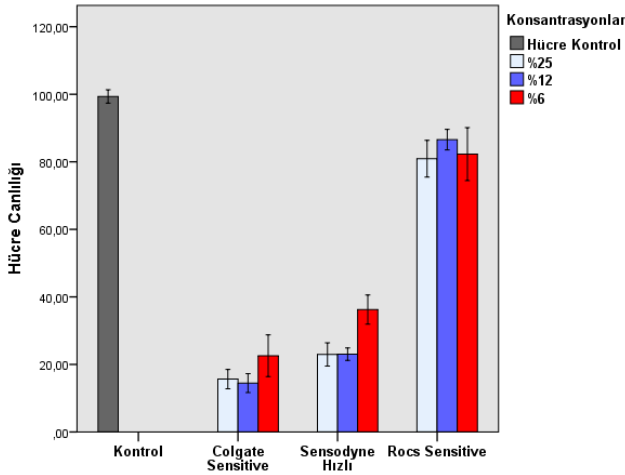
Hücre kültürü

L929 fare fibroblastı hücreleri %10 Fetal Bovine Serum (FBS, Gibco Invitrogen, Karlsruhe, Almanya) ve %1 penisilin/streptomisin (Gibco Invitrogen, Karlsruhe, Almanya) içeren DMEM kültür ortamında 37°C'de ve %5'lik CO₂ içeren nemli havada kültüre edildi. Deneyler için %75-80 konfluense ulaşılmış ekspanansiyel büyüme fazındaki L929 hücreleri kullanıldı. 96 kuyucuklu plakanın (655180- Greiner Bio-One) her kuyucuğuna 104 yoğunlukta olacak şekilde hücre ekimi yapıldı ve 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi.

XTT deneyi

Her deneyde bir materyal konsantrasyonu için 12 kuyucuk kullanıldı (n=12). Deney grubu hücre kültürlerine 100 µL seyreltilmemiş veya farklı oranlarda kültür ortamı ile seyreltilmiş materyal ekstraktlarına, kontrol grubu hücre kültürleri ise sadece kültür ortamına 2 dakika boyunca 37°C'de maruz bırakıldılar. Her kuyucuğa 50 µL XTT solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi belirlendi. Spektrofotometre cihazıyla (Epoch, BioTek Instruments, ABD) 460 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Shapiro-Wilk testi ile verilerin homojenitesi değerlendirildi. Kontrol grubunun canlılık yüzdesi %100'e eşitlendi. Deney grupları ile kontrol grubu canlılık yüzdeleri arasındaki farklar one-way Anova ve post hoc Tukey's HSD testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR



Grafik 1

Test edilen materyallerin %25, %12 ve %6'lık konsantrasyonlardaki hücre canlılık değeri ortalamaları

Test edilen macunların 3 farklı konsantrasyonu da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında L929 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). Materyallerin hücre canlılık değerleri arasında yüzdesel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Her materyal grubunun 3 farklı konsantrasyondaki hücre canlılık değeri ortalamaları ve standart sapma değerleri **Grafik 1**'de verilmiştir.

CPR materyaline maruz kalan L929 hücrelerinin sırasıyla canlılık yüzdelerinin;

- %25'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %15,65,
- %12'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %14,47,
- %6'lık konsantrasyonda hazırlanan grupta %26,54 oranında olduğu görülmüştür.

SHR materyaline maruz kalan L929 hücrelerinin sırasıyla canlılık yüzdelerinin;

- %25'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %22,96,
- %12'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %23,03,
- %6'lık konsantrasyonda hazırlanan grupta %36,25 oranında olduğu görülmüştür.

RS materyaline maruz kalan L929 hücrelerinin sırasıyla canlılık yüzdelerinin;

- %25'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %80,92,
- %12'lik konsantrasyonda hazırlanan grupta %86,58,
- %6'lık konsantrasyonda hazırlanan grupta %82,28 oranında olduğu görülmüştür.

En düşük hücre canlılık değerlerinin konsantrasyonlara göre CPR grubunda olduğu görülürken en yüksek değerler RS grubundadır.

TARTIŞMA

Diş macunları, diş fırçası ile beraber oral hijyenin devamını sağlamak için iki temel fonksiyon olan; mikrobiyal dental plağı uzaklaştırmak ve çürük oluşumu engellemek için kullanılır. Bu fonksiyonlara ek olarak diş eti sağlığı, beyazlatma, ağız kokusu ve hassasiyet giderme gibi özel amaçlı diş macunları da üretilmiştir.

Dentin hassasiyeti tedavisinde çok önemli bir yeri olan hassasiyet giderici diş macunlarının, klinikte hassasiyete sahip dişlerin servikal bölgelerine uygulanması sebebiyle bu macunlar diş eti dokusu ile yakın temas halindedirler. Ayrıca bu macunlar, açık dentin tübülllerinden pulpaya doğru hareket ederek pulpal hücreler üzerinde de toksik etkiler oluşturabilirler.¹⁹ *In vitro* sitotoksitesite çalışmalarında kullanılmak için seçilecek hücre tipi önemlidir. Hücre dizileri homojen morfolojiye sahiptir ve genellikle yıllarca kültüre edilebilirler, aksine, primer hücreler heterojendirler ve sınırlı bir ömre sahiptirler.²³ L929 fare fibroblastı gibi hücre dizileri dental materyallerin sitotoksik özelliklerini test etmek için rutin olarak kullanılmaktadırlar çünkü tekrar tekrar üretilebilirler ve uygun biyolojik cevap oluştururlar.²⁴

Çalışmamızda test edilen dentin hassasiyeti giderici macunların tüm konsantrasyonları da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında L929 hücreleri üzerine sitotoksik olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). XTT deneyi sonucunda tüm konsantrasyonlarda en düşük hücre canlılığı değerleri CPR materyal grubunda gözlenirken, RS grubunda en yüksek hücre canlılık değerleri gözlenmiştir.

Plağın uzaklaştırılması silika, alüminyum hidroksit ve kalsiyum karbonat gibi çözünmeyen abraziv partiküllerin, çürük oluşumunun engellenmesi ise florid gibi moleküllerin macunun çözünen kısmı içine eklenmesiyle sağlanır.¹⁶ Macunların klinik performanslarını ve faydalanımlarını arttırmak, yol açabilecekleri riskleri en aza indirmek amacıyla içeriklerine birçok madde katılmaktadır.¹⁷ Bir materyalin sitotoksitesitesinin içeriğiyle ilgili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.^{18,19} Diş macunlarının potansiyel zararlı içeriklerinden bazıları lokal ve sistemik yan etkilere sebep olabilirler. Lokal reaksiyonlar, oral mukoza irritasyonu ve deskuamasyonu (stomatit, glosisit, diş eti iltihabı, bukkal mukozit) içerirken, sistemik reaksiyonlar alerjik, akut veya kronik toksik etkilere sebep olabilirler.^{17,20-22}

Deterjanlar, kullanımlarındaki güvenlik endişesiyle beraber macunun köpürmesini ve yayılmasını sağlamak amacıyla katılırlar. Sodyum lauril sülfat (SLS) insan oral mukozasının *in vitro* ve *in vivo* bariyer özelliklerini değiştirebilecek, diş etindeki kan akışını azaltan bir deterjandır.^{25,26} SLS içeren diş macunlarının aftöz ülserlerle sıklıkla ilişkili olduğu, SLS içermeyenlerince ülser ve ağrı oluşumunu azalttığı görülmüştür.^{27,28} *In vitro* deneylerde SLS'in TERT-1 keratinosit, insan oral epitel ve fibroblast hücrelerinin hücre canlılıklarını azalttığı görülmüştür.²⁹ Bu nedenle SLS diş macunlarının toksisitesini belirlemede kritik bir faktördür. Kokamidopropil betain (KAPB), diş macunlarında sıklıkla kullanılan diğer deterjandır. KAPB içeren diş macunlarının oral mukozada daha az irrite edici olduğu ve ağız kuruluğunun semptomlarını azalttığı düşünülmektedir.³⁰ Yapılan *in vitro* bir çalışmada KAPB' in, SLS'ye maruz kalan insan keratinositlerinin canlılığını desteklediği görülürken, tam tersi bir sonuç olarak diğer çalışmalarda KAPB, SLS'ten daha toksik bulunmuştur.³¹ Cvikl ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada ise diş macunlarının içerdiği deterjan türünün *in vitro* hücre toksisitesindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği görülmüştür. Ayrıca SLS içermeyen fakat KAPB içeren Sensodyne F macununun toksik etkisi olmadığını görmüşlerdir.³² Çalışmamızda test edilen materyallerden CPR ve RS SLS; SHR ise SLS ve KAPB deterjanlarını içermeleri sebebiyle toksik bulunmuş olabilirler. SLS'nin potansiyel toksik etkisi uzunca bir dönemdir bilinmektedir.⁴⁹ Bununla beraber %2'nin altı konsantrasyonlarda kısa vadeli maruziyetin zararsız olduğu kabul edilmektedir.⁵⁰

Arjinin'in kalsiyum karbonat parçacıklarıyla etkileşime girerek pozitif yüklü bir partikül yüzeyi oluşmasına sebep olduğu varsayılmaktadır. Bu parçacıklar negatif yüklü dentin yüzeyine bağlanabilir ve açık dentin tübüllerini tıkayabilir. Hücrelerden konfokal mikroskop ve SEM ile alınan görüntülerde arjinin-kalsiyum karbonat moleküllerinin dentin tübüllerinde mükemmel tıkanmayı desteklediği görülmüştür. Ek olarak arjininin alkalik pH değeri tükürükten kalsiyum fosfat çökmesine yardım etmektedir.^{33,34} CPR materyali dentin duyalılığını gidermek amacıyla L-arjinin ve kalsiyum karbonat moleküllerini bir arada içermektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre en düşük hücre canlılık değerlerinin gözlemlendiği gruplardan biridir. Çalışmamızın aksine hassasiyet giderici ajanların sitotoksitesinin insan fibroblast hücreleri üzerinde test edildiği bir çalışmada CPR materyali diğer materyallere göre daha az sitotoksik bulunmuştur.³⁵ Benzer şekilde hassasiyet giderici diş macunlarının sitotoksitesinin insan fibroblast hücrelerinde MTT testi ile belirlendiği bir çalışmada CPR materyalinin hiçbir konsantrasyonunda toksik etki gözlenmediği, aksine düşük konsantrasyonlarda canlı hücrelerin çoğalmasında teşvik ettiği gözlenmiştir.³⁶

Hidroksiapatit (HA), kalsiyum fosfatın nanoskopik kristaller şeklinde içinde bulunduğu omurgaların kemik ve diş yapılarının temel mineralidir. Sentetik hidroksiapatit mükemmel biyoyuyumluk ve osteojenik kapasite özelliklerinden dolayı yıllardır biyomedikal uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.³⁷ Günümüzde hidroksiapatit nano-partikülleri dentin hassasiyetini tedavi etmek ve minenin remineralizasyonunu sağlamak amacıyla ağız bakım ürünlerine katılmaktadır. Nano-hidroksiapatitin dentin hassasiyetini gidermek için kullanılan ürünlere katılmasıyla tedavide iyi sonuçlar alınması, son yıllarda HA içerikli macun ve gargara sayısını oldukça arttırmıştır.³⁸⁻⁴¹ Epple kalsiyum fosfat partiküllerinin tek başlarına sitotoksik olmadıklarını, ancak çözündükten sonra kalsiyum iyonlarının salınarak hücreye zararlı olabileceğini belirtmiştir. Hücre kültüründe 100 mg/L (100 ppm) altındaki kalsiyum fosfat konsantrasyonlarının zararsız olduğu görülmektedir.⁴² Yapılan bir çalışmada bir nanopartiküllü HA süspansiyonunun sitotoksik potansiyeli diş fırçalama prosedürü taklit edilerek farklı maruz bırakma süreleri ve konsantrasyonlarında *in vitro* olarak değerlendirmiştir. Hücre canlılığı üstüne *in vitro*, F-aktin hücre iskeleti organizasyonu, mitokondri takibi, apoptotik indeks ve ROS oluşumu sonuçları nanopartiküllü HA'nın insan diş eti fibroblastlarına karşı yüksek derecede sito-uyumlu olduğunu kanıtlamıştır.⁴³ Çalışmamızda RS materyali dentin hassasiyetini gidermek amacıyla HA içeren bir diş macunudur ve test edilen üç materyal içerisinde L929 hücreleri üstüne en yüksek canlılık değerleri bu grubun üç konsantrasyonunda gözlenmiştir (%80,92; 86,58; 82,28).

Sodyum florid (NaF) dentin tübüllerine CaF₂ çökmesiyle bariyer oluşturarak dentin hassasiyetinin azalmasını destekler.⁴⁴ Kalay tuzu çözeltilerinin de dentin tübüllerini tıkayarak asit ataklarına karşı dirençli bir tabaka oluşturduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir.⁴⁵

NaF'nin insan hücrelerinde sitotoksik ve enflamatuvar cevaba sebep olduğu görülmüştür. Ayrıca, NaF'nin sert ve yumuşak dokuda birçok insan hücresinde apoptozu indüklediği *in vitro* olarak gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada insan diş eti hücrelerinin canlılığını artan doz ve zamana bağlı ters orantılı olarak azalttığı; kromatin kondansasyonu, DNA fragmentasyonunu içeren apoptotik morfolojik değişikliklere yol açtığı, hücre apoptozunu indüklediği bulunmuştur. Epitel hücrelerinde düşük konsantrasyonlarda hücre motilitesi, migrasyonu, invazyonu ve matriks üretimini indükleyebilir.⁴⁶⁻⁴⁸ SHR diş macunu dentin hassasiyetini önlemek amacıyla sodyum florid ve kalay florid içermektedir, L929 hücrelerine oldukça sitotoksik olduğu görülmüştür.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçlarına göre test edilen hassasiyet giderici diş macunlarının tümü sitotoksik etki göstermiştir. Bu diş macunlarının çalışmamızın limitasyonları dahilinde sitotoksitesilerini sıralamamız gerekirse ROCS Sensitive<Sensodyne Hızlı Rahatlama<Colgate Sensitive Pro-Relief olduğu söylenebilir. Hassasiyet giderici diş macunları diş eti ve mukozayla yakın temasta olduğu göze alındığında bu *in vitro* çalışma, daha detaylı hücre kültür testleri ve klinik testlerle desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bekes K, John MT, Schaller HG, Hirsch C. Oral health-related quality of life in patients seeking care for dentin hypersensitivity. *J. Oral Rehabil* 2009;36:45-51.
2. Canadian Advisory Board on Dentin Hypersensitivity. Consensus-based recommendations for the diagnosis and management of dentin hypersensitivity. *Journal of the Canadian Dental Association* 2003;69(4):221-226.
3. Li Y. Innovations for combating dentin hypersensitivity: Current state of the art. *Compend Contin Educ Dent*. 2012;33(special number 2):10-16.
4. Splieth CH, Tachou A. Epidemiology of dentin hypersensitivity. *Clin Oral Invest* 2013;17(1):3-8.
5. Taha S. The prevalence of Dentine Hypersensitivity in Dentine Hypersensitivity: Advances in Diagnosis, Management, and Treatment. Springer International Publishing 2015:41-47.
6. Holland GR, Nahri MN, Addy M, Gangarosa L, Orchardson R. Guidelines for the design and conduct of clinical trials on dentine hypersensitivity. *J Clin Periodontol* 1997;24: 808-813.
7. Grippo JO. Abfractions: A new classification of hard tissue lesions of teeth. *J Esthet Dent* 1991;3:14-19.
8. Branström M. Dentin sensitivity and aspiration of odontoblasts. *Journal of the American Dental Association* 1963;66:366-370.
9. Addy M, West NX. The role of toothpaste in the aetiology and treatment of dentine hypersensitivity. *Monogr Oral Sci* 2013;23:75-87.
10. Jacobsen PL, Bruce G. Clinical dentin hypersensitivity: Understanding the causes and prescribing a treatment. *J Contemp Dent Pract* 2001;2(1):1-12.
11. Cummins D. Advances in the clinical management of dentin hypersensitivity: A review of recent evidence for the efficacy of dentifrices in providing instant and lasting relief. *J Clin Dent* 2011;22(4):100-107.
12. Pashley DH. Dynamics of the pulpo-dentinal complex. *Crit Rev Oral Biol Med* 1996;7(2):104-133.
13. Irwin CR, McCusker P. Prevalence of dentine hypersensitivity in a general dental population. *J Ir Dent Assoc* 1997;43(1):7-9.
14. Hines D, Xu S, Stranick M, Lavender S, Pilch S, Zhang YP, Sullivan R, Montesani L, LR Mateo, Williams M, et al. Effect of a stannous fluoride toothpaste on dentinal hypersensitivity: In vitro and clinical evaluation. *J Am Dent Assoc* 2019;150:47-59.
15. Ajcharanukul O, Kraivaphan P, Wanachantararak S, Vongsavan V, Matthews B. Effects of potassium ions on dentine sensitivity in man. *Arch Oral Biol* 2007;52(7):625-663.
16. Lippert F. An introduction to toothpaste – its purpose, history and ingredients. *Monogr Oral Sci* 2013;23:1-14.
17. Van Loveren C. Toothpastes. *Monographs in Oral Science* 2014.
18. Chang HH, Guo MK, Kasten FH, Chang MC, Huang GF, Wang YL, Jeng JH, et al. Stimulation of glutathione depletion, ROS production and cell cycle arrest of dental pulp cells and gingival epithelial cells by HEMA. *Biomaterials* 2005;7:745-753.
19. Huang FM, Chang YC. Cytotoxicity of dentine bonding agents on human pulp cells in vitro. *Int Endod J* 2002;35(11):905-909.
20. Herlofson BB, Barkvoll P. The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 1996;54:150-153.
21. De Groot A. Contact allergy to (ingredients of) toothpastes. *Dermatitis* 2017;28:95-114.
22. Whitford GM. Acute and chronic fluoride toxicity. *J Dent Res* 1992;71:1249-54.
23. Schmalz G, Schuster U, Nuetzel K, Schweikl H. An in vitro pulp chamber with three-dimensional cell cultures. *Journal of Endodontics* 1999;25(1):24-9.
24. ISO B. 10993-5: Biological evaluation of medical devices. Tests for in vitro cytotoxicity 1999
25. Healy CM, Cruchley AT, Thornhill MH, Williams DM. The effect of sodium lauryl sulphate, triclosan and zinc on the permeability of normal oral mucosa. *Oral Dis* 2000;6:118-123.
26. Veys RJ, Baert JH, De Boever JA. Histological changes in the hamster cheek pouch epithelium induced by topical application of sodium lauryl sulphate. *Int J Exp Pathol* 1994;75(3):203-9.
27. Herlofson BB, Barkvoll P. Desquamative effect of sodium lauryl sulfate on oral mucosa: A preliminary study. *Acta Odontol Scand* 1993;51:39-43.
28. Shim YJ, Choi JH, Ahn HJ, Kwon JS. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A randomized controlled clinical trial. *Oral Dis* 2012;18:655-660.
29. Moore C, Addy M, Moran J. Toothpaste detergents: A potential source of oral soft tissue damage? *Int J Dent Hyg* 2008;6:193-198.
30. Rantanen I, Tenovuo J, Pienihakkinen K, Soderling E. Effects of a betaine-containing toothpaste on subjective symptoms of dry mouth: A randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2003;4:11-23.
31. Benassi L, Bertazzoni G, Magnoni C, Rinaldi M, Fontanesi C, Seidenari S. Decrease in toxic potential of mixed tensides maintained below the critical micelle concentration: An in vitro study. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:156-164.
32. Cviki B, Lussi A, Gruber R. The in vitro impact of toothpaste extracts on cell viability. *Eur J Oral Sci* 2015;123:179-185.
33. Cummins, D. Recent advances in dentin hypersensitivity: clinically proven treatments for instant and lasting sensitivity relief. *Am J Dent* 2010;23:3-13.
34. Petrou I, Heu R, Stranick M, Lavender S, Zaidel L, Cummins D. A breakthrough therapy for dentin hypersensitivity: How dental products containing 8% arginine and calcium carbonate work to deliver effective relief of sensitive teeth. *J Clin Dent* 2009;20:23-31.
35. GB Eyuboğlu, C Yesilyurt, M Ertürk. Evaluation of cytotoxicity of dentin desensitizing products. *Operative Dentistry* 2015;40-5:503-514.

36. Camargo SEA, Milhan NVM, Saraiva FO, Oliveira JR, Oliveira LD, Camargo CHR. Are desensitizing toothpastes equally biocompatible and effective against microorganisms? *Braz Dent J* 2017;28(5):604-611.
37. Sadat-Shojai M, Khorasani MT, Dinpanah-Khoshdargi E, Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomaterialia* 2013;9:7591-7621.
38. Vano M, Derchi G, Barone A, Pinna R, Usai P, Covani U. Reducing dentine hypersensitivity with nano-hydroxyapatite toothpaste: A double-blind randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations* 2018;22:313-320.
39. Jena A, Kala S, Shashirekha G. Comparing the effectiveness of four desensitizing toothpastes on dentinal tubule occlusion: A scanning electron microscope analysis. *Journal of Conservative Dentistry* 2017;20:269-272.
40. Low SB, Allen EP, Kontogiorgos ED. Reduction in dental hypersensitivity with nano-hydroxyapatite, potassium nitrate, sodium monofluorophosphate and antioxidants. *The Open Dentistry Journal* 2015:92-97.
41. Bossu M, Saccucci M, Salucci A, Di Giorgio G, Bruni E, Uccelletti D, Sarto MS, Familiari G, Relucanti M, Polimeni A, et al. Enamel remineralization and repair results of biomimetic hydroxyapatite toothpaste on deciduous teeth: An effective option to fluoride toothpaste. *Journal of Nanobiotechnology* 2019;17:17.
42. Epple M. Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate. *Acta Biomaterialia* 2018;77:1-14.
43. Coelho CC, Grenho L, Gomes PS, Quadros PA, Fernandes MH. Nano-hydroxyapatite in oral care cosmetics: Characterization and cytotoxicity assessment *Scientific Reports* 2019;9:11050.
44. Shiao HJ. Dentin hypersensitivity. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12:220-228.
45. Addy M, Mostafa P. Dentine hypersensitivity: Effects produced by the uptake in vitro of metal ions, fluoride and formaldehyde onto dentine. *J Oral Rehab* 1988; 15:575-585.
46. Lee JH, Jung JY, Jeong YJ. Involvement of both mitochondrial and death receptor-dependent apoptotic pathways regulated by Bcl-2 family in sodium fluoride-induced apoptosis of the human gingival fibroblasts. *Toxicology* 2008;243:340-347.
47. Qu WJ, Zhong DB, Wu PF. Sodium fluoride modulates caprine osteoblast proliferation and differentiation. *J Bone Miner Metab* 2008;26:328-334.
48. Arakawa Y, Bhawal UK, Ikoma T. Low concentration fluoride stimulates cell motility of epithelial cells in vitro. *Biomed Res* 2009;30:271-277.
49. Kitchin PC, Graham WC. Sodium alkyl sulfate as a detergent in toothpaste (1937) *J Am Dent Assoc* 24: 736-755
50. Schmalz G, Arenholt-Bindslev D. CHAPTER, In: *Biocompatibility of Dental Materials (Vol 1)*. Berlin: Springer; 2009, p. x

Yazışma Adresi:

Ayşe Canan Tutku ÇELİK
 Özel Çelik Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği
 Arnavutköy, İstanbul
 Tel : +90 507 954 50 54
 E Posta : aysecanantutku@gmail.com