

## Diş Hekimliğinde Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit: Fiziksel ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi

Muhammet Fidan<sup>1</sup>

Emirhan Yüksel<sup>2</sup>

Burcu Çakal<sup>3</sup>

### Özet

Diş hekimliğinde kullanılan biyomateryallerin etkinliği ve güvenliği, bu materyallerin hem fiziksel hem de biyolojik özelliklerine bağlıdır. Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit gibi antioksidan maddeler, oral sağlık uygulamalarında potansiyel faydaları nedeniyle ilgi çekmektedir. Trolox, E vitamini analogu olarak bilinir ve güçlü bir antioksidan aktiviteye sahiptir. N-asetilsistein ise mukolitik ve antioksidan özellikleri ile dikkat çekerken, Askorbik Asit kolajen sentezi ve bağışıklık fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri ile tanınır. Bu maddelerin diş hekimliğinde kullanımı, oral dokuların korunması, iyileşme süreçlerinin hızlandırılması ve inflamasyonun azaltılması gibi birçok fayda sağlayabilir. Bu çalışmada, Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit'in fiziksel ve biyolojik özelliklerinin detaylı bir şekilde incelenmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen kanıtlar, bu maddelerin diş hekimliğinde daha yaygın ve etkin bir şekilde kullanılmasına katkıda bulunabilir. Gelecekteki araştırmalar, bu maddelerin optimal dozları ve uygulama yöntemleri üzerine odaklanarak diş hekimliği pratiğinde daha fazla entegrasyonunu destekleyebilir.

- 1 Doç. Dr., Uşak Üniversitesi, muhammet.fidan@usak.edu.tr, 0000-0001-7869-4872
- 2 Diş Hekimliği Öğrencisi, Uşak Üniversitesi, 221101011@ogr.usak.edu.tr, 0009-0003-2737-319X
- 3 Diş Hekimliği Öğrencisi, Uşak Üniversitesi, 221101005@ogr.usak.edu.tr, 0009-0009-2274-6886

## GİRİŞ

Diş çürüğü dünya nüfusunun çoğunu etkileyen ağızdaki en yaygın patolojidir. Çürükler, diş yapısı ile yüzeyinde oldukça düzenli ve oluşmuş mikrobiyal biyofilm arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Demineralizasyon ve remineralizasyonun dönüşümlü fenomenleriyle karakterizedir (Coelho ve ark., 2021a). Remineralizasyonun yetersiz olduğu durumlarda diş çürüğünün tedavisi, enfekte dokunun çıkarılması ve ardından bir dizi restorasyon süreci ile tamamlanır (Coelho ve ark., 2021b). Ancak çürümüş dokunun çıkarılması sırasında kalan kavitede canlı bakterilerin kalma olasılığı vardır ve bu da tedavi başarısını tehlikeye atabilir ve tekrarlamının ortaya çıkmasına neden olabilir. Tedavi başarısızlığı diş ve/veya restorasyon kırığı ve genellikle restoratif materyal ile dentin arasındaki arayüzde oluşan sekonder çürüklerle ilişkili olabilir (Coelho ve ark., 2021a).

Başarılı bir restoratif tedavinin amacı, çürük uzaklaştırıldıktan sonra kavitenin sızdırmaz bir restorasyonunu sağlamak ve çiğneme fonksiyonunu yeniden kazandırmaktır. Günümüzde adeziv sistemler geliştirilmesine rağmen zamanla hibrit tabakanın bozunmaya uğradığı, bağlanma direncinin kaybına neden olduğu ve bunun da restorasyonların ömrünü etkilediği bilinmektedir. Bağlanma arayüzünün bozulması, yerinde bulunan oral sıvılar ve bakteriler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir ve polimerlerin ve diğer organik bileşenlerin bozulmasına yol açar (Bin-Shuwaish, 2016).

Bu çalışmada restoratif diş hekimliğinde kullanılan antioksidan moleküllerle ilgili terapötik yaklaşımların etkileri hakkında mevcut literatürü gözden geçirerek bilgi sağlamak ve diş hekimlerine bu materyallerin kullanımına ilişkin klinik kararlar vermelerinde yardımcı olmayı hedeflemektedir. Ağız-diş sağlığının korunması ve yeniden kazanılmasında, antioksidan moleküllerle ilgili terapötik yaklaşımlar son zamanlarda önem kazanan konular arasındadır. Bu çalışmada; Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit'in fiziksel ve biyolojik özelliklerinin bilimsel kanıtlarla detaylı bir şekilde incelenmesi amaçlanmaktadır.

### N-asetilsistein

N-asetilsistein (NA), çeşitli ilişkili sağlık yararları olan temel olmayan bir amino asittir. NA, bilinen bir antioksidan olan glutatyonun öncüsüdür. NA ile ilişkilendirilen birincil sağlık yararı, antioksidan aktivitesidir (Countryman ve ark., 2022). Ancak çalışmalar NA'nın diş pulpası stromal hücrelerinin farklılaşmasına yardımcı olabileceğini ve bu hücrelerin apoptoza uğramasını önlediğini göstermiştir (Paranjpe ve ark., 2007). Önceki çalışmada, NA'nın diş pulpası stromal hücreleri üzerindeki yararlı etkilerini gösterdiğine dair

kanıtlar vardır (Martacic ve ark., 2018). NA'nın ayrıca anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu ve sitotoksik ajan 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) veya poli metil metakrilat (PMMA) rezinine maruz kalan diş pulpası hücrelerinde apoptozu önlediği gösterilmiştir (Paranjpe ve ark., 2008; Yamada ve ark., 2008). NA'nın yanı sıra Matriksmetalloproteinaz (MMP)'lerini ve HEMA sitotoksitesini inhibe etmede protein olmayan tiyollerin de (NPSH) (%2 Glutasyon, %2 Klorheksidin) MMP'nin üzerindeki inhibitör etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Nassar ve ark., 2014). NA, Triethylene glycol dimethacrylate (TEGDMA) rezininin üçüncü azı dişlerinden alınan pulpa dokularından izole edilen diş pulpası kök hücreleri üzerinde enflamatuar etkisini engellediği belirtilmiştir. NA orta ve yüksek konsantrasyonlarda TEGDMA'ya maruz kalan veya önceden maruz bırakılan hücreleri kurtarır ve büyüme durmalarının üstesinden gelir, mikrodokuları yapısal bozulmadan korur (Kaufman & Skrtic, 2020).

HEMA ile işlem yapılan üçüncü molar dişlerin dental pulpasından alınan mezenkimal kök hücre büyüme ortamı içeren bir kültürde yetiştirilmiş diş pulpa kök hücrelerinde (hDPSC) antiinflamatuar yol ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde Askorbik Asitin rolünün değerlendirildiği bir çalışmada, 50 µg/mL Askorbik Asitin, dokuya özgü bir hücre popülasyonu olan hDPSC'lerde 2 mM HEMA tarafından indüklenen inflamatuvar durumu etkileyip etkilemediğini incelendi. HEMA ve Askorbik Asit varlığı Askorbik Asitin HEMA'nın neden olduğu ROS artışını etkili bir şekilde bloke ettiği görüldü. HEMA+NA kompleksinin de ROS üretimini tamamen olmasa da önleyebileceği görülmüştür (Diomedea ve ark., 2019). NA'nın HPLC kullanılarak 3T3-Fibroblastlar üzerinde HEMA'nın neden olduğu sitotoksitesinin korunmasında doğrudan bağlı olabileceği ve 10 mmol/L NA konsantrasyonunda sitotoksisiteyle birlikte hem hücre içi hem hücre dışı HEMA'nın konsantrasyonlarının büyük ölçüde azaltıldığı tespit edilmiştir. Ek olarak, NA'nın HEMA'nın neden olduğu hücre hasarına karşı in vitro detoksifikasyon yeteneğinin oluşmasını göstermektedir (Nocca ve ark., 2010). Başka bir çalışmada dental monomerlerin intrinsik mitokondriyal apoptozu hücrelerde hDPSC'lerde apoptozu indüklediği belirtilmiştir. Ancak 10mM NA kullanımı, monomerlerin apoptotik etkilerini engellediği bunun yanında oksidatif stresi azalttığı belirtilmektedir (Jiao ve ark., 2016).

Ortodontik primerlerin (0-0,25 mg/ml) doza bağlı olarak uygulanmasıyla ROS üretimindeki artışa bağlı olarak hücre canlılığının azalmasına karşı NA'nın (10mM) insan diş eti fibroblastlarında (HGF) NA ile inkübasyonu ROS üretimini önemli ölçüde azalttı ve hücre hasarını, hücre hasarının neden olduğu sitotoksisiteyi azalttı (D'Antò ve ark., 2011). NA içeren polimetilmetakrilat rezinin antiapoptotik ve antijenotoksik etkilerinin

araştırıldığı bir çalışmada insan diş pulpası hücresi (hDPC) kültürlerinin PMMA rezinine (Unifast Trad<sup>™</sup>) maruz bırakılması bir saatten başlayarak reaktif oksijen türlerinin seviyesinde hızlı bir artışa ve zamana bağlı belirgin bir ölüme yol açtı. PMMA rezinin neden olduğu oksidatif stres, hücre apoptozu ve DNA hasarı NA (%0.15 ve %0.30) eklenmesiyle neredeyse işlenmemiş kontrol grupların seviyesine kadar geri kazanıldı (Zhang ve ark., 2019).

N-Asetilsistein'in diş pulpası ve mine dokusu üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesiyle birlikte dişin yapısal diğer elemanları üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir. Bu yapılarda meydana gelen çoğu hasarı NA'nın önleyebildiği bilinmektedir. NA'nın kök rezorpsiyonu sonucunda uygulanmasının (5mM,10mM) odontoklast sayısını azaltarak kök rezorpsiyonunu engellediği görülmüştür (Nishimi ve ark., 2020). N-asetilsistein'in osteoblastlara karşı oksidatif stresi kontrol etmek için kemik iliğinden ekstrakte edilen osteoblastik hücrelerin kültür ortamına bırakıldığı ve daha sonra H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele edilen bazı kültürler NA 2,5 veya 5 mM tabii tutuldu. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (100umol) eklenmesi hücre sayısının kültürlerinin sayısını %50 düşürmüştür. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kültürlerine 5mM NA eklenmesi hücre sayısında doza bağlı bir artışa neden olmuştur. Sonuç olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin neden olduğu oksidatif stres, osteoblastların proliferasyonunun farklılaşmasını ve mineralizasyonunu önemli ölçüde bozmaktadır. Kültüre NA eklenmesinin bu özellikleri geri kazandırdığı rapor edilmiştir (Ueno ve ark., 2011). Başka bir çalışmada, sıçanların üst kesici dişlerinden ekstrakte edilen diş pulpa hücrelerinde odontoblast benzeri hücre fenotipinde farklı konantrasyonlarda (%0.15,%0.40,%0.60) NA'nın PMMA rezinine dahil edilmesiyle rezinin hücreler üzerindeki %45 oranındaki nekrotizan etkisi %27'ye düşürülmüştür (Kojima ve ark., 2008). N-asetilsisteinin insan diş pulpası hücrelerinde PMMA dental rezinlerin mekanik özellikleri üzerindeki etkilerinin araştırılmasının sonucunda ise %0.15 NA ilavesi, mekanik ve fiziksel özelliklerinde herhangi bir olumsuzluk yaratmadan PMMA rezinin biyouyumluluğunu önemli ölçüde geliştirmiştir (Jiao ve ark., 2015). Farelerin osteoblastik hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada 4-Meta/MMA bazlı rezinin (Superbond C&B) Prostaglandin E2 (PGE2) ve ROS üretimini tetiklediği gösterilmiş ve NA'nın bu durumu önleyip önleyemeyeceği araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları NA'nın (20mM) bu etkileri hafiflettiğini ve proinflatuar sitokin mRNA ekspresyonunu azalttığını göstermiştir (Nakamura ve ark., 2021).

NA'nın restoratif biyomateryallerin toksisitesi üzerine yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Dört farklı kaynaktan ayrıştırılan 8 dental restoratif biyomateryal türleri Glass Ionomer Cement / Cam İyonomer

Siman (GIC) (GIC:Ketac Fil ve Fuji II), Resin-Modified Glass Ionomer Cement / Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman (RMGIC) (RM-GIC:Fuji II LC ve Photac Fil), Kompozit (Z100MP ve Tetric Flow) ve kompomer (Compoglass F ve F2000) kültürlenmiş kültürlerdeki glutasyon içeriği ile ilişkili olarak sitotoksik özellikler açısından incelenmiştir. Z100 MP hariç tüm biyomateryaller, biyomateryal eluatlarına bağlı olarak değişkenlik gösteren hücresel glutasyonun (GSH) tükenmesine neden olmuştur. Tüm biyomateryallerin neden olduğu ilaç sitotoksik etkileri, antioksidan N-asetilsistein ile hücre tedavisi ile önlenmiştir (Stanislawski ve ark., 2000). Ayrıca N-Asetilsistein'in (3mM) kompozit eluatların insan diş eti keratinositlerine eklenmesiyle İnvolutrin ve Filaggrin'in floresan yoğunluğunun ve protein miktarlarının artmasıyla farklılaşmanın arttığı gözlenmiştir (Siemer ve ark., 2021). Rezin modifiye cam iyonomer siman üzerinde bir aminoasit türevi olan N-asetilsistein'in (15,25,35mM) sitotoksitesiyi azaltıcı etki göstermesi kanıtlanmış olup belirli konsantrasyonlarında ise NA destekli RMGI'de hücre yayılması proliferatif aktivite ve odontoblastla ilişkili genlerin ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı belirtilmiştir (Minamikawa ve ark., 2010). Restoratif tedavide kullanılan bazı kompozit materyallerin neden olduğu toksik etkileri önleyebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Rezin materyallerinin 8 haftalık Sprague-Dawley sıçanlarının gruplara ayrılarak kompozit materyallerin kullanımında NA'nın (20mM) pulpa hücreleri üzerindeki toksik etkisinin grupların karşılaştırılması sonucunda elde edilen bulgulara göre inhibe edildiği sonucuna varılmıştır. Klinik olarak anlamlı seviyedeki materyallerin neden olduğu hasar hem fare hem de insan model sistemlerinde onarıcı N-Asetisistein'in öncesinde veya eş zamanlı eklenmesi ile önlenebileceği de belirtilmiştir (Paranjpe ve ark., 2008). Ek olarak aynı çalışmada, NA'nın etkili bir kemoprotektif olduğu pulpa ve dokuyu korumak için güvenli kullanılabileceği çevre dokuları dental restoratif ve endodontik materyalin olumsuz etkilerinden koruduğu sonuca varılmıştır. NA kullanımının kaide materyallerinde ve adeziv ajanlarla birlikte kullanımının hücredeki ROS miktarlarındaki değişim ve hücrede gen ekspresyonu ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. İnsan periodontal kök hücrelerinde Ketac GIC, Nexus RMGIC ve RelyX RC'nin hücre toksisitesini ve biyolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada Ketac GIC, Nexus RMGIC ve RelyX RC'nin PDSC'ler üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. NA ile ön tedavi Nexus RMGIC ve RelyX RC tarafından indüklenen hücre toksisitesinin ve ROS oluşumunun baskılandığı doğrulanmıştır (Park & Lee, 2023). Bir çalışmada NA'nın (%1 ve %3) adeziv ajanlara (Prime&Bond NT, Adper, Single Bond ve Dentin Cement) maruz bırakılmasıyla dentin siyalofosfoprotein geninin ALP aktivitesini ve mRNA ekspresyonunu artırırken dentin bağlama ajanlarının

ekstraktları ALP aktivitesinin indüksiyonunu inhibe ettiği bildirildi. Kültür ortamındaki NA, adeziv ajanların sitotoksitesini diğer çalışmalarda olduğu gibi azalttığını göstermiştir (Kim ve ark., 2010).

Mikroorganizmaların ve bunların yan ürünlerinin ortadan kaldırılması kök kanal sistemini korunması endodontik tedavinin önemli bir hedefi ve zorluğudur (Ulusoy ve ark., 2016). Başarılı bir endodontik tedavi için kök kanal sisteminin dezenfeksiyonu şarttır. Kök kanalları genellikle birden fazla bakteri tarafından enfekte edilir. Bu bakterilerden *E. Faecalis* ve *S. Mutans* devam eden kök kanal patolojilerinde önemli role neden olan ana türlerdir (Singh Senior Resident ve ark., 2019). *E. Faecalis*'in biyofilm oluşturma ve antimikrobiallere karşı direnç gösterme yeteneği bu bakterinin kök kanalından ve dentinden elimine edilmesindeki zorluğun temel nedenidir (Ulusoy ve ark., 2016). Kök kanallarında kalan bu tür mikrobiyolojik enfeksiyonları ortadan kaldırmak ve biyofilmleri parçalamak için kanal içi ilaçların kullanılması önerilmiştir (Hasna ve ark., 2020). %2 klorheksidin (CHX) ve NA irrigasyon solüsyonlarının *E. Faecalis* ve *S. Mutans*'a karşı antimikrobiyal etkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada 60 adet yeni çekilmiş çürüksüz daimi üst kesici diş seçilmiştir. Seçilen dişler 3 gruba ayrılarak mikroorganizmaların karışık kültürünün mikrobiyal süspansiyonu hazırlanan kök kanallarına yerleştirilmiştir. Gruplarda kullanılan solüsyonlar %2 Klorheksidin, 200 mg/mL NAC ve steril distile sudur. Aynı çalışmada 48 saat boyunca kontrol edilen gruplar değerlendirilerek elde edilen sonuca göre NA bakteri büyümesini engellemiştir ve *E.Faecalis*'in biyofilmini yok etmiştir. NA *E. Faecalis* ve *S. Mutans* kolonilerine karşı olağanüstü etkili olduğu görülmüştür (Singh Senior Resident ve ark., 2019). N-Asetilsistein'in kimi antioksidanlarla birlikte *E.Faecalis*'in planktonik ve biyofilm formu üzerinde etkinlikleri değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Bu durumda NA ve Tauruludinin *E.Faecalis*'in planktonik ve biyofilm formu üzerindeki önleyici davranışının  $\text{Ca(OH)}_2$ 'ten daha etkili olduğu görülmüştür (Ulusoy ve ark., 2016). Bulgular baskın bir mikroorganizma olan *E.Faecalis*'in neden olduğu kalıcı endodontik enfeksiyonlarda NA'nın etkili bir kanal içi ilaç olarak potansiyeli desteklenmiştir (Quah ve ark., 2012). Belirtildiği üzere NA'nın çoğu materyalin sitotoksik etkisini azalttığı ve bu durumun çoğu hücrenin canlılığını geri kazandırdığı gösterilmiştir (Ma ve ark., 2013). Son zamanlarda iyi bilinen bir antioksidan olan NA, hücreleri dental monomer ile ilişkili sitotoksitesiteye karşı korumada etkili bulunmuştur (Jiao ve ark., 2015).

## Askorbik Asit

Askorbik Asit (AA) veya C vitamini, yıllar içinde biyolojik işlevsel özelliklerin bir yelpazesini sergileyerek diğerlerinden ayrılarak önem kazanan suda çözünen bir vitamindir. C vitamini, birincil veya doğal antioksidanlar grubu altında sınıflandırılan bir diyet antioksidanıdır. Vitamini kendi kendine sentezleme yeteneğine sahip olan alt omurgalılar, maymunlar ve insanlar, substratlar olan d -glikoz veya d -galaktozdan l -Askorbik Asit sentezinin son adımını katalize eden gulonolakton oksidaz enziminin eksikliği nedeniyle askorbik asidi sentezleyemezler. Askorbik asidin kimyasal adı 2-okso- l -treo-hekseno-1,4-lakton-2,3-enediol'dür ve iki ana diyet formunda bulunur: l -Askorbik Asit, indirgenmiş form ve dehidroaskorbik Asit (DHA), oksitlenmiş form. Askorbik Asit bağırsakta aktif taşıma ile kolayca emilir. 75 mg/gün alımı ile vücut 1,2-2,0 g Askorbik Asit havuzunu korur. Yetişkin insanda ortalama yarı ömrü yaklaşık 10-20 gündür. Başlıca eliminasyon yolu idrardır ve başlıca metabolitleri DHA, 2,3-ketogulonik asit ve oksalik asittir (Putchala ve ark., 2013).

Antioksidatif vitaminlerin HEMA ve TEGDMA'nın toksisitesinin litre başına 500 mikromol C vitamini veya 250 mmol/l E vitamini ile test edilen hücre hatlarında toksisitesinin çoğunlukla azaltılabildiği gösterilmiştir (Walther ve ark., 2004). Rezin materyallerinin neden olduğu toksisitenin diş eti mezenkimal/kök progenitör hücrelerinde (G-MSC) inflamasyona neden olduğu söylenebilir. GMSC'lerin rezin materyalleri karşısında bu durumunun Askorbik Asit ve Retinol'ün hücresel inflamasyona karşı bir etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Bu etkinin izlenebilmesi amacıyla STRO-1 (mezenkimal kök hücre işaretçisi) immunomanyetik olarak sınıflandırılmış G-MSC'ler temel ortamda (kontrol grubu), IL-1beta (1ng/ml), TNF-a (10ng/ml) ve temel ortamda kültürlendi. Daha sonra ortama IFN-y (100ng/ml), inflamatuvar ortam, Askorbik Asit (250 umol/l), retinol (20 umol/l) eklenerek bazik bir ortam oluşturulmuştur ve Askorbik Asit ve Retinol'ün etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda AA/retinolün varlığı inflamasyonun neden olduğu hücresel yaşlanmayı önleyebilir ve GMSC'lerin klonojenik yeteneklerini koruyabilir (Fawzy El-Sayed ve ark., 2021).

Askorbik asidin toksisiteyi ve hücresel inflamasyonu önleyebilmesinin yanı sıra prooksidan aktivite göstermesi üzerine hücrede antioksidan etkinliğinin hidroksil radikali açığa çıkarması ve fenton reaksiyonu gerçekleştirilmesi gözlemlenmiştir. Askorbat (0.125, 0.25, 0.5mM konsantrasyonlarında) dental materyal eluatlarının (Z100MP ve Tetric Flow (kompozitler)) hücre içi glutatyon tükenmesini (%17 ve %24 oranında) arttırmıştır. Diş malzemesi

eluatlarındaki metal iyonlarının niceliği sırasıyla GC Fuji II> photac fil>GC Fuji II LC> F2000'de önemli miktarlarda alüminyum ve demirin varlığı gösterilmiştir. Mekanizmada bu artan sitotoksitenin nedeninin demir (geçiş metali iyonları) ve/veya alüminyum varlığında askorbatın pro-oksidan etkisinden kaynaklanan fenton reaksiyonundan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (Soheili Majd ve ark., 2003). Askorbik asidin oto-oksidasyonu ve Cr (VI)'nın Askorbik Asit ile reaksiyonunda ise hidroksil radikali oluşumu gözlenmiştir. Askorbik asidin yanı sıra diğer bir kavite dezenfektanı olan Trolox'un da Cr(VI) ile reaksiyonu sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ilavesiyle de hidrojen radikalleri açığa çıktığı görülmüştür (Poljšak & Raspor, 2008). Askorbik Asit yalnızca hidrojen radikalleri açığa çıkmasını sağlamaz ayrıca serbest radikalleri (ROS ve RNS) temizleme yeteneğine de sahip indirgeyici bir maddedir. Çalışmalar farmakolojik Askorbik Asitin pro-oksidan aktivitesinin doza bağlı çift modlu aktivitesinin bir parçası olduğunu ve önerilen fenton mekanizmasının bir sonucu olduğu gösterilmiştir. Farmakolojik AA'nın in vitro hayvan ve ex-vivo çalışmaları C vitaminin normal hücreler üzerinde zararlı etkisi olmayan oral neoplastik hücrelere karşı etkili bir sitotoksik ajan olduğunu kanıtlayan önemli sonuçlar vermiştir (Putchala ve ark., 2013).

Fizyolojik bir antioksidan olan Askorbik Asitin bir mineral tuzu olan Sodyum Askorbatında kompozit rezin üzerinde pek çok etkinliği incelenmiştir. İntrakoronal beyazlatma ardından Sodyum Askorbat tamponlayıcı bir madde olan kalsiyum hidroksit ile birlikte bağlanma mukavemetini etkileyebileceğine dair bulgular mevcuttur. Yapılan bir çalışmada Sodyum askorbat uygulaması, kompozit rezinin beyazlatılmış dentine bağlanma dayanımını önemli ölçüde artırabilirken, kalsiyum hidroksit kullanımı bağlanma dayanımını etkilememiştir (Feiz ve ark., 2011). Ayrıca çeşitli beyazlatma maddelerinin de Sodyum Askorbatın bağlanma mukavemeti üzerindeki etkisini değiştirebileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine yapılan çalışmalardan birinde %10 CP (Karbamid Peroksit) ve %35 HP (Hidrojen Peroksit) kullanılarak yapılan diş beyazlatma hibrit tabaka oluşumuna zarar vermektedir ancak CP ile ağartmanın ardından Sodyum Askorbat uygulandığında daha iyi bir hibrit katman kalınlığı ve rezin tag uzunluğu gelişmektedir. Bu durumda mikrogerilme bağlanma mukavemeti değerlerinde iyileşme meydana gelmiştir. %35 HP ile ağartma sonrasında durumun böyle olmadığı görülmüştür (Briso ve ark., 2014). Buna ek olarak %35 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile beyazlatmanın hemen ardından dişlerin restorasyonu dentin içinde 2-3 hafta kalacak ve kompozit rezinin bağlanmasını tehlikeye atacak serbest radikal kalıntıları nedeniyle kontrendikedir (Kamizar ve ark., 2014). Mikrogerilme bağ dayanımı üzerine yapılan çalışmalarda pek çok farklı türde antioksidan ajan kullanılmıştır. Canlı olmayan ve beyazlatılmış dişlerde



(%38 hidrojen peroksit) antioksidan ön tedavisi sonrası kırılma mukavemeti hibrit tabaka kalınlığı ve bağlanma performansının değerlendirilmesi için 3 teste ayrılmak üzere 180 adet dentin örneği elde edildi. Gruplarda kullanılan antioksidanlar %10 Sodyum Askorbat %10 alfa-tokoferol solüsyonu %5 kızcılık çözeltisi ve % 0.0025 kapsaisin çözeltisidir. Gruplardan elde edilen sonuçlara göre %10 Sodyum Askorbat, %10 alfatokoferol, %5 kızcılık ve %0,0025 kapsaisin uygulanması beyazlatılan dentinin kırılma direnci, hibrit tabaka kalınlığı veya bağlanma mukavemeti üzerinde etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (Silva ve ark., 2023). Buna benzer yapılan bir çalışmada kapsaisin dışında yeşil çay ekstraktı kullanılmış ve çalışma aynı amaçla gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak kullanılan %10 yeşil çay ekstraktının da kesme bağ dayanımı üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca çalışmada kullanılan %10 alfa tokoferol, %10 Sodyum Askorbat, %10 yeşil çay ekstraktı kullanılarak oluşturulan kesme bağ mukavemetindeki iyileşme %6 kızcılıktan önemli ölçüde daha fazla olduğu gözlenmiştir (Attia, 2021). Klorheksidin (%2), hyaluronik asit (%1), C vitamini (%10) ve yeşil çay (%1) ile tedavi edilen dentinin bağlanma mukavemetinin değerlendirildiği bir çalışmada asitle ağartmanın ardından ön tedavi olarak klorheksidin, yeşil çay, hyaluronik asit veya C vitamini kullanımı asitle demineralize edilmiş dentin kollajen ajanlarının iki aşamalı aşındırma ve durulama adezivinin dentine mikrogerilme anında bağlanma mukavemeti üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı önceki çalışmalarda olduğu gibi aynı sonuca varılmıştır (Fonseca ve ark., 2013).

AA hücre düzeyinde etkilerinin yanı sıra birçok restorasyon uygulamasında kompozit rezinler ve adeziv ajanlarıyla birlikte kullanılmıştır. Bu maddelerden 4-META/MMA-TBB adeziv ajanlarıyla Askorbik Asit ve ferrik klorürden oluşan deneysel bir dentin düzenleyicinin mikro-gerilme bağlanma mukavemeti (mTBS) açısından etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada 5 deneysel çözelti hazırlanmış ve değerlendirilmiştir: %10 AA ve %5 Fe; %10 AA ve %0 Fe; %0 AA ve %5 Fe; %10 Sitrik Asit ve %3 Ferrik klorür; %0 AA ve %0 Fe; düzleştirilmiş dentin yüzeyler deneysel solüsyonların her biriyle tedavi edildi. Uygulanan tedaviler sonunda %10 AA ve %5 Ferrik klorürden oluşan deneysel bir uygulamanın 4-META/MMA-TBB rezinin dentine bağlanmasını %10 sitrik asit ve %3 ferrik klorür içeren orijinal uygulamaya göre önemli ölçüde daha güçlü bir şekilde desteklediği görülmüştür (Soeno ve ark., 2008). Beyazlatmadan hemen sonra mineye olan zayıf bağlanmanın tersine çevrilmesi amacıyla Sodyum Askorbat ve aseton içeren deneysel solüsyonun uygulanması için 60 adet çekilmiş insan küçük azı dişlerinin bukkal yüzeyleri beyazlatılmıştır. Dişler daha sonra adeziv işlem uygulanmadan ön tedavinin türüne göre gruplara ayrılmıştır.

Gruplardan elde edilen verilere göre bonding prosedürlerinden önce asetonu solüsyonunda %10 Sodyum Askorbatın uygulanması, bozulmuş mine bağlanma mukavemetinin klinik olarak kabul edilebilir 1 dakikalık bir sürede ağartılmamış durumuna geri getirebildiği görülmüştür (Boruziniat ve ark., 2017).

Fiber postlar kabul edilebilir estetik, dentine yapışma ve fonksiyonel streslerin uygun dağılımını sağlar. Retansiyonu arttırmak için post yüzeylerinin özel işlemlere tabi tutulması gerektiği öne sürülmüştür. AA, etanol (%70) ve asetonun (%70) hidrojen peroksit ile ayrı ayrı ön işleme tabi tutulmuş fiber postlar ve kompozit rezin çekirdekleri arasındaki mikrogerilme bağ mukavemeti üzerindeki etkisi gruplar üzerinde kıyaslanmıştır. Antioksidan ajanların uygulanması hidrojen peroksit ile işlenmiş fiber postlar ve kompozit çekirdekler arasındaki mikrogerilme bağ mukavemetini arttırabilir. Sonuç olarak aseton, bağ kuvvetini Askorbik Asit ve etanolden daha fazla arttırmıştır (Zahra & Reza, 2012).

### **Trolox**

Trolox, E vitamininin suda çözünen bir analogudur ve aynı zamanda reaktif oksijen türlerini temizleyen bir tür radikal tutucu antioksidandır. Trolox, artesunat kaynaklı baş ve boyun kanseri hücrelerinde ferroptozu engellemek için ROS ve lipid peroksidleri ortadan kaldırır (Ma ve ark., 2022). Sadece bir antioksidan veya radikal temizleyici olarak hareket etmekle kalmaz, aynı zamanda hücre zarlarını da stabilize eder. Birçok çalışma, lipofilik antioksidan E vitamininin arterioskleroz, katarakt, kanser, yaşlanma öncesi belirtileri ve genel olarak diğer dejeneratif süreçler gibi metabolik ve patofizyolojik değişikliklere karşı koruyucu etkisi hakkında rapor vermektedir (Soheili Majd ve ark., 2003).

Antimikrobiyal fotodinamik terapi (aPDT)'nin kullanıldığı in vitro bir çalışmada seksen adet yeni çekilmiş insan üçüncü azı dişi kullanılarak oluşturulan kök kanalları E.Faecalis ile inkübe edilmiş ve ardından ICG (250,500,1000 ug/mL) yakın kızılötesi lazer ışığı (NIR 808nm) kullanılarak antimikrobiyal fotodinamik terapiye (aPDT) tabi tutulmuştur. Ek olarak 6mM konsantrasyonda Trolox<sup>TM</sup> uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak %3 NaOCl ile irrigasyon kullanıldı, aPDT sonrasında kök kanalları manuel olarak genişletildi ve toplanan dentin kalıntıları mikrobiyal kültür analizine tabi tutuldu. İlave Trolox<sup>TM</sup> uygulaması ICG 500ug/mL ile aPDT'nin aktivitesinin artmasına neden oldu sonuç olarak ICG E.Faecalis'i önemli ölçüde baskıladığı rapor edilmiştir (Heyder ve ark., 2023). Trolox'un kök kanallarında antibakteriyel özellikler göstermesinin yanı

sıra ayrıca hücre döngüsü üzerine olumsuz etkileri olduğunun gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Antioksidan Trolox'un BEAS-2B hücrelerinde 2-Hidrosetilmetakrilat (HEMA) tarafından Chk2, H2AXV ve p53 dahil DNA hasarıyla ilişkili sinyal proteinlerinin gözlenen fosforilasyonu, hücre döngüsünün durması ve apoptoz üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada HEMA'nın neden olduğu hücre döngüsü durmasını Trolox engellememiştir. Bu durum DNA hasarının oksidatif olmayan bir kökene sahip olduğunu göstermiştir (Ansteinsson ve ark., 2011).

Bir rezin materyalinin içeriğinde bulunan TEGDMA'nın hücre ölümüne katkıda bulunan lipid peroksidasyonunu ve mitokondriyal hasarı indüklediği ve buna karşı tokoferolün çözünür bir türevi olan Trolox'un ATP'yi zayıf bir şekilde önlediği ancak GSH tükenmesini engellemediği; hücrelerde lipid peroksidasyonuna (MMP) ve hücre ölümüne karşı tamamen koruduğu sonucuna varılmıştır (Lefevre ve ark., 2005). TEGDMA'nın ROS oluşumunda yer alan moleküler olayların hala açıklığa kavuşturulması gerekirken mevcut kanıtlar Trolox (0.01mM), askorbat (0.2mM) ve NA (5mM) gibi antioksidanlar dış restoratif biyomateryallerin neden olduğu hücre hasara karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir (Stanislawski ve ark., 2003). Doku üzerinde yalnızca TEGDMA ve HEMA gibi rezin bazlı biyomateryaller toksik etki göstermemektedir bunlara ek olarak kanal patlarının da toksik etki gösterebileceğine dair bulgular vardır ve kavite dezenfektanlarının bu toksisiteye karşı etkisi de gözlemlenmiştir. Kök kanal patlarının (Sealapex, AH26 ve N2 Universal) sitotoksik mekanizmaları MC3T3-E1 osteoblastik hücrelerle in vitro olarak incelenmiştir. MC3T3-E1 hücreleri kök kanal patları ve antioksidanlar (N-Asetilsistein, Askorbik Asit, Trolox) ile birlikte tedavi edildi ve hücre içi glutasyon (GSH) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) konsantrasyonları ölçüldü. Bunun sonucunda N-Asetilsistein, N2 Universal ve AH26'nın neden olduğu sitotoksitesileri önlemiştir ancak Askorbik Asit ve Trolox patların sitotoksitesini etkilememiştir (Lee ve ark., 2007).

Antioksidan Trolox'un ağartma maddesi olan hidrojen peroksidin toksisitesine karşı hücre üzerindeki koruyucu potansiyel etkileri de gözlemlenmiştir. E vitamini alfa tokoferol (a-T) izomerinin diş pulpası hücrelerine uygulanan hidrojen peroksit toksisitesine karşı potansiyel koruyucu etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada odontoblast benzeri MDPC-23 hücreleri farklı zamanlarda 1, 4, 8 ve 24 saat farklı konsantrasyonlarda a-T (1,3,5,10 mM) işlendi. Sonra 30 dakika boyunca %0.0018 HP'lik bir çözeltiye maruz bırakıldı. Pulpa hücre canlılığının en yüksek değerleri 24 saat boyunca 1 ve 3 mM a-T konsantrasyonları ile ön tedaviden sonra ardından HP'ye maruz bırakıldıktan sonra elde edildi,

test edilen koşullar altında HP'nin sitotoksik etkilerine karşı en etkili hücre koruması 24 saat boyunca uygulanan en düşük a-T konsantrasyonları ile sağlanmıştır (Da Silveira Vargas ve ark., 2014).

## **SONUÇ**

Bu çalışmada Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit'in diş hekimliğinde kullanım potansiyelleri incelenmiştir. Elde edilen bulgular, bu maddelerin hem fiziksel hem de biyolojik açıdan çeşitli avantajlar sunduğunu ortaya koymaktadır. Bu antioksidanlar, oral dokuların korunmasına, iyileşme süreçlerinin hızlandırılmasına ve inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olabilir. Dolayısıyla Trolox, N-asetilsistein ve Askorbik Asit'in diş hekimliğinde daha yaygın ve etkin bir şekilde kullanılmasının teşvik edilmesi, klinik uygulamalarda önemli gelişmeler sağlayabilir. Gelecekteki araştırmalar, bu maddelerin optimal dozları ve uygulama yöntemleri üzerine odaklanarak, diş hekimliği pratiğinde daha fazla entegrasyonunu destekleyebilir.

## Referanslar

- Ansteinsson, V., Solhaug, A., Samuelsen, J. T., Holme, J. A., & Dahl, J. E. (2011). DNA-damage, cell-cycle arrest and apoptosis induced in BEAS-2B cells by 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA). *Mutation Research*, 723(2), 158–164. <https://doi.org/10.1016/J.MRGENTOX.2011.04.011>
- Attia, R. (2021). Reversal of deleterious effect of extracoronal in- office bleaching on shear bond strength of composite resin to bleached enamel: Effect of delayed restoration and different antioxidants application - in vitro study. *Egyptian Dental Journal*, 67(1), 843–856. <https://doi.org/10.21608/EDJ.2021.49934.1347>
- Bin-Shuwaish, M. S. (2016). Effects and effectiveness of cavity disinfectants in operative dentistry: A literature review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 17(10), 867–879. <https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10024-1946>
- Boruziniat, A., Manafi, S., & Cehreli, Z. C. (2017). Synergistic effects of sodium ascorbate and acetone to restore compromised bond strength after enamel bleaching. *International Journal of Esthetic Dentistry*, 12(1), 86–94.
- Briso, A. L. F., Rahal, V., Sundfeld, R. H., Dos Santos, P. H., & Alexandre, R. S. (2014). Effect of sodium ascorbate on dentin bonding after two bleaching techniques. *Operative Dentistry*, 39(2), 195–203. <https://doi.org/10.2341/12-054-L>
- Coelho, A., Amaro, I., Apolônio, A., Paula, A., Saraiva, J., Ferreira, M. M., Marto, C. M., & Carrilho, E. (2021a). Effect of cavity disinfectants on adhesion to primary teeth—A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4398. <https://doi.org/10.3390/IJMS22094398>
- Coelho, A., Amaro, I., Rascão, B., Marcelino, I., Paula, A., Saraiva, J., Spagnuolo, G., Ferreira, M. M., Marto, C. M., & Carrilho, E. (2021b). Effect of cavity disinfectants on dentin bond strength and clinical success of composite restorations—A systematic review of in vitro, in situ and clinical studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 1–27. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010353>
- Countryman, K., Chen, Y. W., Johnson, J. D., & Paranjpe, A. (2022). N-Acetylcysteine protects the stem cells of the apical papilla. *Frontiers in Dental Medicine*, 3, 848081. <https://doi.org/10.3389/FDMED.2022.848081/BIBTEX>
- D'Antò, V., Spagnuolo, G., Schweikl, H., Rengo, S., Ambrosio, L., Martina, R., & Valletta, R. (2011). Effect of N-acetyl cysteine on orthodontic primers cytotoxicity. *Dental Materials*, 27(2), 180–186. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2010.10.011>

- Da Silveira Vargas, F., Soares, D. G., Basso, F. G., Hebling, J., & De Souza Costa, C. A. (2014). Dose-response and time-course of  $\alpha$ -tocopherol mediating the cytoprotection of dental pulp cells against hydrogen peroxide. *Brazilian Dental Journal*, *25*(5), 367–371. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201302434>
- Dental restorative biomaterials induce glutathione depletion in cultured human gingival fibroblast: protective effect of N-acetyl cysteine. (2000). *Journal of Biomedical Materials Research*, *51*(3), 469–474.
- Diomede, F., Marconi, G. D., Guarnieri, S., D'Attilio, M., Cavalcanti, M. F. X. B., Marigliò, M. A., Pizzicannella, J., & Trubiani, O. (2019). A novel role of ascorbic acid in anti-inflammatory pathway and ROS generation in HEMA treated dental pulp stem cells. *Materials (Basel, Switzerland)*, *13*(1), 130. <https://doi.org/10.3390/MA13010130>
- Fawzy El-Sayed, K. M., Bittner, A., Schlicht, K., Mekhemar, M., Enthammer, K., Höppner, M., Es-Souni, M., Schulz, J., Laudes, M., Graetz, C., Dörfer, C. E., & Schulte, D. M. (2021). Ascorbic acid/retinol and/or inflammatory stimuli's effect on proliferation/differentiation properties and transcriptomics of gingival stem/progenitor cells. *Cells*, *10*(12). <https://doi.org/10.3390/CELLS10123310>
- Feiz, A., Khoroushi, M., & Gheisarifar, M. (2011). Bond strength of composite resin to bleached dentin: effect of using antioxidant versus buffering agent. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, *8*(2), 60–66.
- Fonseca, B. M. da, Pleffken, P. R., Balducci, I., Tay, F., Pucci, C. R., & Araujo, M. A. M. (2013). New trends in dentin bonding: treatment with chlorhexidine, hyaluronic acid, vitamin C and green tea. *Brazilian Dental Science*, *16*(3), 56–62. <https://doi.org/10.14295/BDS.2013.V16I3.876>
- Hasna, A. A., Khoury, R. D., Toia, C. C., De Andrade, F. B., Goncalves, G. B., Ribeiro Camargo, C. H., Talge Carvalho, C. A., & Valera, M. C. (2020). In vitro evaluation of the antimicrobial effect of N-acetylcysteine and photodynamic therapy on root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *Iranian Endodontic Journal*, *15*(4), 236–245. <https://doi.org/10.22037/IEJ.V15I4.26865>
- Heyder, M., Reise, M., Burchardt, J., Guellmar, A., Beck, J., Schulze-Späte, U., Sigusch, B., & Kranz, S. (2023). Photodynamic suppression of *Enterococcus Faecalis* in infected root canals with indocyanine green, Trolox<sup>TM</sup> and near-infrared light. *Pharmaceutics* *2023*, *15*(11), 2572. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS15112572>
- Jiao, Y., Ma, S., Li, J., Shan, L., Yang, Y., Li, M., & Chen, J. (2015). The influences of N-acetyl cysteine (NAC) on the cytotoxicity and mechanical properties of Poly-methylmethacrylate (PMMA)-based dental resin. *PeerJ*, *3*(3), 1–16. <https://doi.org/10.7717/PEERJ.868>

- Jiao, Y., Ma, S., Wang, Y., Li, J., Shan, L., Liu, Q., Liu, Y., Song, Q., Yu, F., Yu, H., Liu, H., Huang, L., & Chen, J. (2016). N-acetyl cysteine depletes reactive oxygen species and prevents dental monomer-induced intrinsic mitochondrial apoptosis in vitro in human dental pulp cells. *PLoS ONE*, *11*(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0147858>
- Kamizar, K., Suprastiwi, E., & Heptorina, Y. (2014). Application of 10% ascorbic acid improves resin shear bond strength in bleached dentin. *Journal of Dentistry Indonesia*, *21*(1). <https://doi.org/10.14693/JDI.V21I1.206>
- Kaufman, G., & Skrtic, D. (2020). N-Acetyl cysteine modulates the inflammatory and oxidative stress responses of rescued growth-arrested dental pulp microtissues exposed to TEGDMA in ECM. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(19), 1–28. <https://doi.org/10.3390/IJMS21197318>
- Kim, N. R., Park, H. C., Kim, I., Lim, B. S., & Yang, H. C. (2010). In vitro cytocompatibility of N-acetylcysteine-supplemented dentin bonding agents. *Journal of Endodontics*, *36*(11), 1844–1850. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.08.005>
- Kojima, N., Yamada, M., Paranjpe, A., Tsukimura, N., Kubo, K., Jewett, A., & Ogawa, T. (2008). Restored viability and function of dental pulp cells on poly-methylmethacrylate (PMMA)-based dental resin supplemented with N-acetyl cysteine (NAC). *Dental Materials*, *24*(12), 1686–1693. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2008.04.008>
- Lee, D. H., Lim, B. S., Lee, Y. K., & Yang, H. C. (2007). Mechanisms of root canal sealers cytotoxicity on osteoblastic cell line MC3T3-E1. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *104*(5), 717–721. <https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2007.05.018>
- Lefevre, M., Amjaad, W., Goldberg, M., & Stanislawski, L. (2005). TEGDMA induces mitochondrial damage and oxidative stress in human gingival fibroblasts. *Biomaterials*, *26*(25), 5130–5137. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2005.01.014>
- Ma, S., Imazato, S., Takahashi, Y., Kiba, W., Takeda, K., Izutani, N., Kitagawa, H., & Chen, J. (2013). Mechanism of detoxification of the cationic antibacterial monomer 12-methacryloyloxydodecylpyridiniumbromide (MDPB) by N-acetyl cysteine. *Dental Materials*, *29*(12), 1219–1227. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2013.09.008>
- Ma, T. L., Chen, J. X., Zhu, P., Zhang, C. Bin, Zhou, Y., & Duan, J. X. (2022). Focus on ferroptosis regulation: Exploring novel mechanisms and applications of ferroptosis regulator. *Life Sciences*, *307*, 120868. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2022.120868>
- Martacic, J., Filipovic, M. K., Borozan, S., Cvetkovic, Z., Popovic, T., Arsic, A., Takic, M., Vucic, V., & Glibetic, M. (2018). N-acetyl-L-cysteine protects dental tissue stem cells against oxidative stress in vitro.

*Clinical Oral Investigations*, 22(8), 2897–2903. <https://doi.org/10.1007/S00784-018-2377-2>

Minamikawa, H., Yamada, M., Iwasa, F., Ueno, T., Deyama, Y., Suzuki, K., Yawaka, Y., & Ogawa, T. (2010). Amino acid derivative-mediated detoxification and functionalization of dual cure dental restorative material for dental pulp cell mineralization. *Biomaterials*, 31(28), 7213–7225. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2010.06.018>

Nakamura, K., Minamikawa, H., Takahashi, S., Yoshimura, Y., & Yawaka, Y. (2021). N-acetylcysteine attenuates PGE2 and ROS production stimulated by 4-META/MMA-based resin in murine osteoblastic cells. *Dental Materials Journal*, 40(3), 808–812. <https://doi.org/10.4012/DMJ.2020-275>

Nassar, M., Hiraishi, N., Shimokawa, H., Tamura, Y., Otsuki, M., Kasugai, S., Ohya, K., & Tagami, J. (2014). The inhibition effect of non-protein thiols on dentinal matrix metalloproteinase activity and HEMA cytotoxicity. *Journal of Dentistry*, 42(3), 312–318. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2013.11.023>

Nishimi, M., Nakamura, K., Hisada, A., Endo, K., Ushimura, S., Yoshimura, Y., & Yawaka, Y. (2020). Effects of N-acetylcysteine on root resorption after tooth replantation. *Pediatric Dental Journal*, 30(2), 72–79. <https://doi.org/10.1016/J.PDJ.2020.05.002>

Nocca, G., D'Antò, V., Desiderio, C., Rossetti, D. V., Valletta, R., Baqualla, A. M., Schweikl, H., Lupi, A., Rengo, S., & Spagnuolo, G. (2010). N-acetyl cysteine directed detoxification of 2-hydroxyethyl methacrylate by adduct formation. *Biomaterials*, 31(9), 2508–2516. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2009.12.015>

Paranjpe, A., Cacalano, N. A., Hume, W. R., & Jewett, A. (2007). N-acetyl cysteine protects dental pulp stromal cells from HEMA-induced apoptosis by inducing differentiation of the cells. *Free Radical Biology & Medicine*, 43(10), 1394. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2007.07.011>

Paranjpe, A., Cacalano, N. A., Hume, W. R., & Jewett, A. (2008). Mechanisms of N-acetyl cysteine-mediated protection from 2-hydroxyethyl methacrylate-induced apoptosis. *Journal of Endodontics*, 34(10), 1191–1197. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.06.011>

Paranjpe, A., Sung, E. C., Cacalano, N. A., Hume, W. R., & Jewett, A. (2008). N-acetyl cysteine protects pulp cells from resin toxins in vivo. *Journal of Dental Research*, 87(6), 537–541. <https://doi.org/10.1177/154405910808700603>

Park, S. Y., & Lee, K. H. (2023). Comparison of cytotoxicity and genotoxicity in three types of indirect restorative materials on human periodontal



- stem cells. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 21, 243–250. <https://doi.org/10.3290/J.OHPD.B4211055>
- Poljšak, B., & Raspor, P. (2008). The antioxidant and pro-oxidant activity of vitamin C and trolox in vitro: a comparative study. *Journal of Applied Toxicology : JAT*, 28(2), 183–188. <https://doi.org/10.1002/JAT.1264>
- Putchala, M. C., Ramani, P., Sherlin, H. J., Premkumar, P., & Natesan, A. (2013). Ascorbic acid and its pro-oxidant activity as a therapy for tumours of oral cavity – A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 58(6), 563–574. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2013.01.016>
- Quah, S. Y., Wu, S., Lui, J. N., Sum, C. P., & Tan, K. S. (2012). N-acetylcysteine inhibits growth and eradicates biofilm of *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics*, 38(1), 81–85. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.10.004>
- Siemer, K., Husari, A., Vach, K., Tomakidi, P., Hellwig, E., Schulz, S. D., & Polydorou, O. (2021). N-Acetylcysteine modulates the effects of composites on human gingival keratinocytes. *Dental Materials*, 37(4), 597–611. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2021.01.011>
- Silva, A. M., Zaniboni, J. F., Alencar, C. de M., De Campos, E. A., Dantas, A. A. R., & Kuga, M. C. (2023). Fracture resistance and bonding performance after antioxidants pre-treatment in non-vital and bleached teeth. *Brazilian Dental Journal*, 34(4), 62–71. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202305553>
- Singh Senior Resident, P., Singh Sohi Reader, K., Kartar Singh, S., Singh, P., & Singh Sohi, K. (2019). Relative assessment of antimicrobial effects of two root canal irrigating solutions against *E. faecalis* and *S. mutans*: An in vitro study. *International Journal of Applied Dental Sciences*, 5(4), 145–148.
- Soeno, K., Taira, Y., Jimbo, R., & Sawase, T. (2008). Surface treatment with ascorbic acid and ferric chloride improves the micro-tensile bond strength of 4-META/MMA-TBB resin to dentin. *Journal of Dentistry*, 36(11), 940–944. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2008.07.010>
- Soheili Majd, E., Goldberg, M., & Stanislawski, L. (2003). In vitro effects of ascorbate and Trolox on the biocompatibility of dental restorative materials. *Biomaterials*, 24(1), 3–9. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00221-1](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00221-1)
- Stanislawski, L., Lefevre, M., Bourd, K., Soheili-Majd, E., Goldberg, M., & Périanin, A. (2003). TEGDMA-induced toxicity in human fibroblasts is associated with early and drastic glutathione depletion with subsequent production of oxygen reactive species. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 66(3), 476–482. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.10600>

- Ueno, T., Yamada, M., Igarashi, Y., & Ogawa, T. (2011). N-acetyl cysteine protects osteoblastic function from oxidative stress. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 99(4), 523–531. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.33211>
- Ulusoy, A. T., Kalyoncuoğlu, E., Reis, A., & Cehreli, Z. C. (2016). Antibacterial effect of N-acetylcysteine and taurolidine on planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis*. *Dental Traumatology*, 32(3), 212–218. <https://doi.org/10.1111/EDT.12237>
- Walther, U. I., Siagian, I. I., Walther, S. C., Reichl, F. X., & Hickel, R. (2004). Antioxidative vitamins decrease cytotoxicity of HEMA and TEGDMA in cultured cell lines. *Archives of Oral Biology*, 49(2), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2003.08.008>
- Yamada, M., Kojima, N., Paranjpe, A., Att, W., Aita, H., Jewett, A., & Ogawa, T. (2008). N-acetyl cysteine (NAC)-assisted detoxification of PMMA resin. *Journal of Dental Research*, 87(4), 372–377. <https://doi.org/10.1177/154405910808700417>
- Zahra, K., & Reza, T. (2012). Effect of ascorbic acid, ethanol and acetone on adhesion between the treated fiber posts and composite resin cores. *The Journal of Advanced Prosthodontics*, 4(4), 187. <https://doi.org/10.4047/JAP.2012.4.4.187>
- Zhang, Y., Xiao, J. F., Yang, H. F., Jiao, Y., Cao, W. W., Shi, H. M., Cun, J. F., Tay, F. R., Ping, J., & Xiao, Y. H. (2019). N-acetyl cysteine as a novel polymethyl methacrylate resin component: protection against cell apoptosis and genotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1301736>