

ÇİĞDEM TAVUSKER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2015



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

(DOKTORA TEZİ)

**APİKAL REZEKSİYON OPERASYONLARINDA
KULLANILAN FARKLI İÇERİKLİ RETROGRAD DOLGU
MATERYALLERİNİN BİYUYUMLULUKLARININ,
SIÇANLARDA OLUŞTURULAN KEMİK İÇİ
DEFEKTLERDE HİSTOPATOLOJİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

ÇİĞDEM TAVUSKER

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. MELİKE ORDULU SÜBAY**

**AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
DOKTORA PROGRAMI**




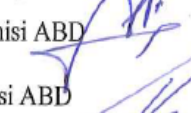
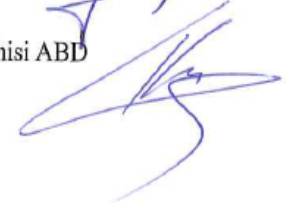
İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programında Çiğdem Tavusker tarafından hazırlanan "Apikal rezeksiyon operasyonlarında kullanılan farklı içerikli retrograd dolgu materyallerinin biyouyumluluklarının, sıçanlarda oluşturulan kemik içi defektlerde histopatolojik olarak karşılaştırılması" başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

18 / 12 / 2015

Tez Sınav Jürisi

- | <u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u> | <u>İmzası</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Doç. Dr. Melike Ordulu Sübay İst. Üni. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD |  |
| 2.Prof. Dr. Mehmet Yaltırık İst. Üni. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD |  |
| 3.Doç. Dr. Vakur Olgaç İst. Üni. Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı |  |
| 4.Prof. Dr. Kamil Göker Marmara Üni. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD |  |
| 5.Doç. Dr. Hasan Garip Marmara Üni. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD |  |

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 çalışmayla 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.

ÇİĞDEM TAVUSKER

İTHAF

Anneme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım boyunca hem mesleki hem de hayatla ilgili tecrübelerini benimle paylaşan ve bana daima anlayışla yaklaşarak, desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışmanım Sayın Doç.Dr. Melike Ordulu Sübay'a,

Eğitimim boyunca mesleki birikimlerinden yararlandığım başta Sayın Prof.Dr. Çetin Kasapoğlu, Sayın Prof.Dr. Cengizhan Keskin, Sayın Prof.Dr. Nevin Büyükakyüz olmak üzere tüm Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı mensubu saygıdeğer hocalarıma,

Doktora sürecimde klinik ve akademik tecrübelerini benden esirgemeyen Doç.Dr. Yusuf Emes, Doç.Dr. Cem Tanyel, Doç.Dr. Yiğit Şirin, Doç.Dr. Cemil İşler, Doç.Dr. Mustafa Ramazanoğlu ve Dr. Uğur Meriç'e,

Doktora sürecinde birlikte yol aldığımız asistan arkadaşlarıma,

Doktora tezimin yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Mehmet Yalıtık ve Doç.Dr. Vakur Olgaç'a,

Deneysel çalışmalarım esnasında yardımcı olan arkadaşlarım Dt. Şebnem Bilici ve Dr. Nazar Al-Badri'ye,

Doktora eğitimim boyunca maddi desteğini gördüğüm TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na,

Hayatını benim üzerime kuran, daima benim iyiliğimi düşünen ve bunun için çabalayan fedakar anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 25688

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Apikal Kök Rezeksiyonu.....	3
2.1.1. Periapikal Cerrahinin Endike Olduğu Durumlar.....	3
2.1.2. Periapikal Cerrahinin Kontrendike Olduğu Durumlar.....	4
2.1.3. Operasyon Aşamaları.....	4
2.1.3.1. Cerrahi Uygulama.....	5
2.2. Apikal Rezeksiyon Operasyonlarında Kullanılan Retrograd Dolgu Materyalleri	15
2.2.1. Kompozit.....	17
2.2.2. Polikarboksilat Siman.....	18
2.2.3. Gütta Perka.....	18
2.2.4. Kavite.....	19
2.2.5. Altın Yaprak.....	19
2.2.6. Diaket.....	19
2.2.7. Cam İyonomer Siman.....	20
2.2.8. Mineral Trioksit Agregat (MTA).....	21
2.2.8.1. MTA' nın Kimyasal İçeriği.....	21
2.2.8.2. Fiziksel Özellikler.....	22
2.2.8.3. Sertleşme Zamanı.....	22

2.2.8.4. MTA' nın Hazırlanma ve Uygulama Tekniği.....	22
2.2.8.5. Sitotoksisite Özelliği.....	23
2.2.8.6. Etki Mekanizması.....	24
2.2.9. Çinko Oksit Öjenol Siman.....	25
2.2.10. IBC Bioaggregate	28
2.2.11. iRoot BP Plus.....	31
2.2.12. Amalgam.....	33
2.3. Biyouyumluluk.....	34
2.3.1. Diş Hekimliği'nde Kullanılan Materyallerin Biyolojik Olarak Değerlendirilmesi.....	35
2.3.1.1. Birinci Seviye Testleri.....	36
2.3.1.2. İkinci Seviye Testleri.....	36
2.3.1.3. Üçüncü Seviye Testleri.....	37
2.3.2. Sitotoksik Değerlendirme.....	38
2.3.3. Cilt ve Kas İçine İmplantasyon.....	39
2.3.4. Kemik İçine İmplantasyon.....	40
2.3.5. Kök Çevresi Dokularda Oluşan Reaksiyonların In Vivo İncelenmesi....	41
2.4. Kemik Dokusu ve Özellikleri.....	41
2.4.1. Kemik Histolojisi.....	41
2.4.1.1. Kortikal Kemik.....	41
2.4.1.2. Spongios Kemik (Süngerimsi, Trabeküler).....	42
2.4.2. Kemik Matriksi.....	42
2.4.2.1. Organik Matriks.....	42
2.4.2.2. İnorganik Matriks.....	43
2.4.3. Hücresel Biyoloji.....	43
2.4.3.1. Osteoblastlar.....	43
2.4.3.2. Osteositler.....	44
2.4.3.3. Osteoklastlar.....	44
2.4.3.4. Osteoprogenitör Hücreler.....	45
2.4.3.5. Kemik Yüzeyini Döşeyen Hücreler.....	45
2.4.4. Kemik İyileşmesi.....	45
2.4.4.1. Kemik Oluşumundaki Aşamalar.....	46
2.4.5. Kemik İyileşmesi Tipleri.....	49

2.4.5.1. İnflamasyon Fazı.....	50
2.4.5.2. Granülasyon Dokusu Fazı.....	51
2.4.5.3. Kallus Fazı.....	51
2.4.5.4. Yeniden Yapılanma Fazı.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Gereç.....	53
3.2. Yöntem.....	54
3.2.1. Retrograd Dolgu Materyallerinin ve Kemik İçine Yerleştirilecek Olan İmplantların Hazırlanması.....	54
3.2.2. Deneysel Hayvan Modelinin Hazırlanması.....	56
3.2.3. Histopatolojik İşlemler.....	61
3.2.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	61
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	62
4. BULGULAR.....	63
4.1. Deney Gruplarına ait Histopatolojik Bulgular.....	63
4.1.1. IBC Bioaggregate Grubunun Histopatolojik Verileri.....	63
4.1.1.1. IBC Bioaggregate Grubu Kısa Dönem (28±2 gün).....	63
4.1.1.2. IBC Bioaggregate Grubu Uzun Dönem (90±2 gün).....	64
4.1.2. Iroot BP Plus Grubunun Histopatolojik Verileri.....	64
4.1.2.1. Iroot BP Plus Grubu Kısa Dönem (28±2 gün).....	64
4.1.2.2. Iroot BP Plus Grubu Uzun Dönem (90±2 gün).....	64
4.1.3. IRM Grubunun Histopatolojik Verileri.....	65
4.1.3.1. IRM Grubu Kısa Dönem (28±2 gün).....	65
4.1.3.2. IRM Grubu Uzun Dönem (90±2 gün).....	65
4.1.4. Amalgam Grubunun Histopatolojik Verileri.....	65
4.1.4.1. Amalgam Grubu Kısa Dönem (28±2 gün).....	65
4.1.4.2. Amalgam Grubu Uzun Dönem (90±2 gün).....	65
4.1.5. Boş Polietilen Tüplere ait Histopatolojik Veriler.....	66
4.1.5.1. Kısa Dönem (28±2 gün).....	66
4.1.5.2. Uzun Dönem (90±2 gün).....	66

4.2. İstatistiksel Bulgular.....	74
4.2.1. İltihapsal Bulgular.....	74
4.2.2. Nekroz Bulguları.....	77
4.2.3. Fibrozis Bulguları	80
4.2.4. Yabancı Cisim Reaksiyonu Bulguları.....	84
4.2.5. Yeni Kemik Oluşumu Bulguları.....	87
5. TARTIŞMA.....	92
6. KAYNAKLAR	105
ETİK KURUL KARARI.....	121
ÖZGEÇMİŞ	122



TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Geçmişten günümüze kullanılmış ya da kullanılmakta olan retrograd dolgu materyalleri.....	16
Tablo-2: BA ve MTA içeriklerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo-3: Polietilen tüp olarak kullanılabilen kateterlerin çapları.....	57
Tablo-4: Çalışmamıza ait deney grupları ve içerdikleri hayvan sayıları.....	58
Tablo-5: Histopatolojik değerlendirme skalası.....	62
Tablo-6: İltihap parametresine ait istatistiksel bulgular.....	75
Tablo-7: İltihap parametresine ait skor grafiği.....	76
Tablo-8: Nekroz parametresine ait istatistiksel bulgular.....	78
Tablo-9: Nekroz parametresine ait skor grafiği.....	79
Tablo-10: Fibrozis parametresine ait istatistiksel bulgular.....	82
Tablo-11: Fibrozis parametresine ait skor grafiği.....	83
Tablo-12: Yabancı cisim reaksiyonu parametresine ait istatistiksel bulgular.....	85
Tablo-13: Yabancı cisim reaksiyonu parametresine ait skor grafiği.....	86
Tablo-14: Yeni kemik oluşumu parametresine ait istatistiksel bulgular.....	89
Tablo-15: Yeni kemik oluşumu parametresine ait skor grafiği.....	90
Tablo-16: Boş polietilen tüplere ait histopatolojik verilerin parametrelere göre dağılımı.....	91

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1 : Apikal rezeksiyon operasyonlarında sıklıkla kullanılan flep dizaynları.....	8
Şekil-2: Apikal rezeksiyon operasyonu aşamaları.....	14
Şekil-3: iRoot BP Plus'ın piyasadaki değişik formları.....	32
Şekil-4: Çalışmamıza dahil edilmiş retrograd dolgu materyalleri.....	55
Şekil-5: Boş ve dolu polietilen tüpler ile materyallerin tüplere yerleştirilmesi.....	57
Şekil-6: Deney materyallerinin yerleştirilme hazırlıkları.....	59
Şekil-7: Deney materyallerinin yerleştirilmesi ve operasyon sahasının kapatılması.....	60
Şekil-8: 30. gün boş tüp grubunda tüpün içine doğru gelişen yeni kemik trabekülleri...	67
Şekil-9: 30. gün boş tüp grubunda tüp çevresinde oluşan yeni kemik dokusunu remodele eden osteoklastlar.....	67
Şekil-10: 30. gün amalgam grubunda tüpün açık ucunu kapatmayan yönelik yeni kemik yapımı.....	68
Şekil-11: 30. gün amalgam grubunda, tüpün açık ucunda, materyal çevresinde fibrozis ve yabancı cisim dev hücresi.....	68
Şekil-12: 30. gün IRM grubunda, tüpün ucunda, materyal ile kontakt halinde kemik yapımı ve fibröz kapsül oluşumu.....	69
Şekil-13: 30. gün iRoot BP Plus grubunda, tüpün ucunda, materyal çevresinde, kanama, fibrin toplulukları ve yeni kemik dokusu.....	69
Şekil-14: 30. gün BA grubunda, tüpün ucunu büyük ölçüde kapatan yeni kemik dokusu.....	70
Şekil-15: 90. gün boş tüp grubunda, tüpün ucunu yarıdan fazla kapatan yeni kemik dokusu.....	70
Şekil-16: 90. gün IRM grubunda, tüpün açık ucunu hemen hemen tümüyle kapatan yeni kemik dokusu.....	71
Şekil-17: 90. gün IRM grubunda, tüp ucunu %50 oranında kapatan yeni kemik yapımı.....	71
Şekil-18: 90. gün amalgam grubunda, tüpün ucunu %60'tan fazla kapatan, ince bant biçiminde yeni kemik yapımı.....	72

Şekil-19: 90. gün iRoot BP Plus grubunda, tüpün ucunu büyük ölçüde kapatan, bant biçiminde yeni kemik yapımı.....72

Şekil-20: 90. gün BA grubunda, tüpün ucunu tümüyle kapatan yeni kemik dokusu.....73



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BA	: IBC Bioaggregate
IRM	: İntermediate Restorative Material
Super EBA	: Etoksibenzoik Asit Simanı
MTA	: Mineral Trioksit Agregat
FDI	: World Dental Federation
ISO	: International Organization for Standardization



ÖZET

Tavusker Ç. Apikal rezeksiyon operasyonlarında kullanılan farklı içerikli retrograd dolgu materyallerinin biyouyumluluklarının, sıçanlarda oluşturulan kemik içi defektlerde histopatolojik olarak karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş - Çene Cerrahisi AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2015.

Kök ucu rezeksiyonu (apikal rezeksiyon, apikoektomi, apikektomi), diş kökünün etkilenmiş olan parçasının kesilerek bölgeden uzaklaştırılması ve periapikaldeki tüm nekrotik ve iltihaplı dokunun küretajını içerir. Retrograd dolgu maddesinin yerleştirilmesinin amacı ise kök kanalındaki potansiyel iritanların periradiküler dokulara sızmasını engelleyen tıkamayı sağlamaktır. Diş hekimliğinde günümüze kadar retrograd dolgu materyali olarak çeşitli maddeler kullanılmıştır. Bunların birbirlerine göre birçok avantaj ve dezavantajları vardır.

Çalışmamızın, değişik içerikli ve üzerinde az çalışılmış retrograd dolgu materyallerinin biyouyumluluk ve meydana getirdikleri kemik reaksiyonlarını kısa ve uzun dönemde inceleyerek , üzerinde fazla sayıda çalışılmış retrograd dolgu materyalleri ile kıyaslamayı ve günümüzde rutin olarak kullanılan MTA Angelus ya da amalgam gibi materyallere alternatif olabilecek yeni retrograd dolgu materyalleri seçenekleri oluşturmada, oral cerrahide kullanımlarının yaygınlaştırılmasında katkısı olacaktır.

Araştırmamızın deneysel aşaması ISO 7405 (2008) standartları ölçüsünde planlanarak uygulanmıştır. 56 adet 3-4 aylık wistar albino cinsi 270 ± 30 gram ağırlığındaki sıçanlar zamana göre 2 gruba ayrılmıştır. Birinci grubun kısa dönemde (28 ± 2 gün) 28 deney hayvanı, ikinci grubun ise uzun dönemde (90 ± 2 gün) 28 deney hayvanı olması kararlaştırılmıştır. Her bir zaman dönemi için IBC Bioaggregate, iRoot BP Plus, IRM ve amalgam içeren polietilen tüpler hayvanların sağ tibialarında oluşturulan kemik defektlerine yerleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak boş polietilen tüpler bütün hayvanların sol tibialarında oluşturulan kemik defektlerine yerleştirilmiştir.

Histopatolojik incelemeler sonucu elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde kullanılan materyallerin hepsi biyouyumlu bulunmuştur. Ancak, deney grupları biyouyumluluk açısından sıralandığında, sıralamanın BA, amalgam, IRM ve iRoot BP Plus şeklinde olabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler : periapikal doku, kemik dokusu, retrograd tıkama, biyouyumluluk testleri, kemik içi implantasyon.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 25688

ABSTRACT

Tavusker, Ç. (2015). Biocompatibility evaluation of the retrograde filling materials used in apical resection operations by endosseous defects created in rats. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral Surgery. Ph.D. Thesis. İstanbul. 2015.

Root end resection (apical resection, apicoectomy), is the procedure that the affected piece of the root is cut and the inflamed periapical necrotic tissue is curetted. The purpose of the placement of retrograde filling material to prevent the leakage of potential irritants to periradicular tissues. In dentistry, various retrograde filling materials are used to date. All have advantages and disadvantages relative to each other.

In our study, different and less studied retrograde filling materials' short - long term bone effects are studied and compared with the other materials that are more studied once. Thus, we have contributed to create alternative materials and expanding their usage in oral surgery.

56 wistar albino rats weighing 270 ± 30 grams are divided up into 2 groups according to time. The first group has 28 experimental animals in short term (28 ± 2 days) and the second group has the remaining 28 experimental animals in long term (90 ± 2 days). For each time period, polyethylene tubes containing IBC Bioaggregate, iRoot BP Plus, IRM and amalgam are placed in bone defects created on the right tibias of animals. As a control group, empty polyethylene tubes are placed in bone defects created on the left tibias of animals.

Statistical evaluation of the data obtained from histopathological examination results of all the materials revealed that all of them are found to be biocompatible. However, when ranked in terms of biocompatibility, they are ordered to be BA, amalgam, IRM and iRoot BP Plus.

Key Words: Periapikal tissue, bone tissue, retrograde obturation, biocompatibility testing, endosseous implantation.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No: 25688.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kök ucu rezeksiyonu (apikal rezeksiyon, apikoektomi, apikektomi), klasik olarak diş kökünün etkilenmiş olan parçasının kesilerek bölgeden uzaklaştırılması ve periapikaldeki tüm nekrotik ve iltihaplı dokunun küretajını içerir (1,2). Tekniğe, genellikle geleneksel endodontik tedavinin başarısız veya yetersiz olduğu durumlarda başvurulur. Eğer endodontik tedavi sonucunda herhangi bir şekilde dişin çevre dokularında lamina dura ve periodontal ligament oluşumu ile birlikte tam bir kemik rejenerasyonu sağlanamaz ve sağlıklı periapikal kemik oluşumu gerçekleşmezse, iyileşme meydana gelmez ve bu, fibröz kemik defektinin oluşumuyla sonuçlanır (2).

Kök ucunun kesilmesi işlemi apikal cerrahide sıklıkla uygulanan bir işlemdir. İlk önce lezyon üzerindeki kemik kısım kaldırılarak kök ucunun açık bir şekilde görülmesi sağlanır. Gerekli bölgeler kürete edildikten sonra serum fizyolojik irigasyonu altında kök ucu kesilir. Kök ucunun ne kadar miktarda kesileceği kökün ucundaki yan kanallara ve apikal dallanmalara bağlıdır. 3 mm'lik kök ucu kesimi başarısızlığa neden olan çoğu potansiyel anatomik girişleri ortadan kaldırmaktadır (3).

Retrograd dolgu maddesinin yerleştirilmesinin amacı ise, kök kanalındaki potansiyel iritanların periradiküler dokulara sızmasını engelleyen tıkamayı sağlamaktır. Diş hekimliğinde günümüze kadar retrograd dolgu materyali olarak çeşitli maddeler kullanılmıştır. Amalgam, cam iyonomer siman, kompozit, çinko oksit öjenol, intermediate restorative material (IRM) , etoksibenzoik asit simanı (Süper EBA), mineral trioksit agregat (MTA) , polikarboksilat siman, diaket, kavite, guttaperka ve altın yaprak bu maddeler arasında sayılabilir. Bunların birbirlerine göre birçok avantaj ve dezavantajları vardır (2,4). Retrograd dolgu yapılmış bir diş ile ilgili olan mikrosızıntı, mikroorganizmaların ve/veya doku sıvılarının ya retrograd dolgu materyali ile dentin duvarları arasından ya da dolgu materyalinin kendi içerisinden hareketidir. Bu bakımdan retrograd dolgu materyallerinin özellikleri önem arz etmektedir. Retrograd dolgu materyali, apikal tıkaçlamayı, hiçbir sızıntı oluşturmayacak şekilde sağlamalıdır. Apikal cerrahinin başarısındaki bilinen en önemli faktör apikal tıkaçlamanın ideal bir şekilde yapılmış olmasıdır (4,5).

Çalışmamızda, değişik içerikli ve üzerinde az çalışılmış retrograd dolgu materyallerinin biyouyumluluk ve meydana getirdikleri kemik reaksiyonlarını, üzerinde fazla sayıda çalışılmış retrograd dolgu materyalleri ile kıyaslamayı ve günümüzde rutin olarak kullanılan MTA Angelus ya da amalgam gibi materyallere alternatif olabilecek yeni retrograd dolgu materyalleri üzerinde çalışmayı amaçladık. Çalışmamızın, alternatif retrograd dolgu materyallerinin oral cerrahide kullanımlarının yaygınlaşmasında katkısı olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Apikal Kök Rezeksiyonu

Kök kanallarının ortograd yolla tedavisinin mümkün olmadığı durumlarda ya da geleneksel endodontik tedaviler sırasında gelişen komplikasyonlar sonucu oluşan geniş apikal lezyonların tedavisi için periapikal cerrahi işleme gereksinim duyulur (1,6,7).

Periapikal cerrahi, ilk kez 1500 yıl önce Yunanlı Aetius'un akut apikal apseyi bir bıçak ile insize etmesiyle yapılmıştır. Günümüz modern diş hekimliğinde kullanılan periapikal cerrahi ise, 1884 yılında Farrar ve 1897 yılında Ash ve Rhein tarafından alveolar apselerin tedavisi için uygulanmaya başlanmıştır. Retrograd dolgunun uygulandığı apikal cerrahinin ise Amerika'da 1915 yılında Dr.Ottesen tarafından yapıldığı bildirilmiştir. Bunu izleyen yıllarda ise çoğunlukla periapikal cerrahi endikasyonları ve cerrahi prensipleri ile ilgilenilmiştir. Apikal cerrahinin hangi durumlarda uygulanması gerektiğini belirleyebilmek için endikasyon ve kontrendikasyonlarının iyi bilinmesi gereklidir (3,7).

2.1.1. Periapikal Cerrahinin Endike Olduğu Durumlar

- 1- Kalsifiye kanallar
- 2- Kanal tedavisi sırasındaki başarısızlıklar
 - a- Kökte konservatif yöntemle iyileşmeyen perforasyonlar
 - b- Apikalden taşan alet kırılması
 - c- Aşılamayan basamak oluşumu
 - d- Taşkın genişletme sonucu apikal yapının bozulması
 - e- Semptomatik taşkın dolgu
- 3- Periapikal patolojinin tipi (Kist-granülom)
- 4- Biyopsi
- 5- İyileşmeyen kök kırığı
- 6- Yenilenen kanal tedavisinin başarısızlığı
- 7- Anker ve köprü varlığı (3,6,7).

2.1.2. Periapikal Cerrahinin Kontrendike Olduğu Durumlar

- 1- Hastanın genel sağlık durumu ile ilgili kontrendikasyonlar
- 2- Dişe ait olan kontrendikasyonlar
 - a- Kökün kısa olması
 - b- Endo-periodontal kombine lezyonlar
 - c- Kökün anatomik komşulukları (4,7,8)

2.1.3. Operasyon Aşamaları

Oral cerrahide farklı tedavi seçeneklerinden biri olan ve kanaldan uzaklaştırılmamış endodontik patojenleri elimine etmek ve apikal lezyonun tedavisi amacıyla uygulanan periradiküler cerrahi, dört basamakta uygulanır :

- 1) Patolojik hale gelen periradiküler dokunun cerrahi olarak uzaklaştırılması
- 2) Kök ucunun rezeksiyonu (apisektomi)
- 3) Retrograd dolgu materyalinin yerleştirilmesi için kök ucu kavitesinin hazırlanması (retropreparasyon)
- 4) Retrograd kök kanal dolgusunun yerleştirilmesi (4,7).

Kök ucunun kesilmesi işlemi apikal cerrahide sıklıkla uygulanan bir işlemdir. İlk önce lezyon üzerindeki kemik dokusu kaldırılarak kök ucunun açık bir şekilde görülmesi sağlanır. Gerekli bölgeler kürete edildikten sonra serum fizyolojik irigasyonu altında kök ucu kesilir. Kök ucunun ne kadar miktarda kesileceği kökün ucundaki yan kanallara ve apikal dallanmalara bağlıdır. 3 mm'lik kök ucu kesiminin, başarısızlığa neden olan çoğu potansiyel anatomik girişleri ortadan kaldırdığı kabul edilmektedir (2,6). Çalışmalar göstermiştir ki, kök ucunun 3 mm'si rezeke edildiği zaman lateral kanalların %93'ü ve apikal dallanmaların % 98'inde azalma görülmektedir (7,9).

Apikal rezeksiyon sonrası retrograd dolgu materyalinin ideal bir şekilde yerleştirilebilmesi için retrograd kavite preparasyonunun uygun form ve boyutlarda hazırlanmış olması gereklidir. Kök kanal sistemiyle rezeke edilen kök ucu arasında sızdırmazlık elde edilebilmesi için, oluşturulan retrograd kavitenin ideal derinliğinin 2-4 mm arasında olması gerektiği bildirilmiştir (6,10). Kök ucu kavitesi, kökün uzun aksıyla uyumlu , anatomik olarak kökün dış hatlarına paralel ve yeterli retansiyon formunda olmalıdır. Kavite preparasyonunun en son şeklini kanal anatomisi belirlemelidir (1,10).

2.1.3.1. Cerrahi Uygulama

- 1) Flep tasarımı
- 2) Operasyon sahasının ortaya çıkarılması
 - a) Ensizyon
 - b) Flep kaldırılması
 - c) Flep retraksiyonu
 - d) Osteotomi
- 3) Küretaj ve biyopsi
- 4) Apisektomi
- 5) Kanal dolgusu ve retrograd kavite preparasyonu
- 6) Retrograd dolgu
- 7) Flebin kapatılması (7,8,11).

1) Flep Tasarımı

Apikal rezeksiyon işleminde ilk adım, flebin doğru bir şekilde kaldırılarak, görüş alanının genişletilmesi ve kullanılan aletlerin çevre dokulara zarar vermesinin önlenmesidir. Flebin serbest uçlarının operasyon sonrasında uç uca getirilerek operasyon sahasının primer olarak kapatılabilmesi için flep tasarımı iyi yapılmalıdır. kemik dokusunun üstü yeniden kapatılır (12,13).

A) Flep Tasarımında Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

- Bölgenin anatomik yapısı, vestibül derinliği, köklerdeki çıkıntılı alanlar, frenulum şekli ve bağlantısı önemlidir. Köklerdeki çıkıntılı alanlar üzerinde dişeti ince olup laserasyonlar oluşabilir.

- Retraksiyonun kolaylıkla yapılabilmesi ve dokularda gerilme ve yırtılmaların önlenmesi için flepler genellikle lateral yönde bir ya da iki diş boyunca uzatılır.

- İnsizyonun vertikal uzantısı, apeksi iyice açığa çıkararak retraktörün sağlam kemik üzerine yerleşmesine olanak sağlayacak şekilde gerçekleştirilmelidir.

- Flebin kanlanması bozulmaması için flep tabanının insize edilen kenardan daha geniş olması gerekir.

- Kemik defektiyle insizyon hattı arasında 5 mm'lik bir mesafenin bulunması tercih edilmelidir. Flep uçları sağlam kemik üzerinde karşı karşıya gelebilmelidir.

- Tam kalınlıklı (mukoperiostal) flep kaldırılarak periostun zedelenmesi önlenmelidir (11,12,13,14).

B) Sıklıkla Kullanılan Flep Dizaynları

Apikal rezeksiyon operasyonlarında triangular, rektangular, submarjinal ve semilunar flep dizaynları sıklıkla kullanılmaktadır (Şekil-1).

- **Triangular Flep** : En azından bir dişin mezial ve distalinden üçgensel flep oluşturan tek serbestleyici dikey insizyonla birleşen ilgili alana kadar uzanan yatay bir insizyon içerir. Genellikle serbestleştirici insizyon flebin mezialinde gerçekleştirilir. Özellikle servikal kök rezorpsiyonlu, perforasyonlu vakalarda kullanılır. Temel avantajı hareketli dokulara giden kan desteğinin minimum bozulması ve yara kenarlarının kolay repoze edilmesidir (12,13,15).

- **Rektangular ve Trapezoidal Flep** : Üçgensel flebin ikinci bir serbestleştirici insizyonla uzatılmasıdır. Rektangular ve trapezoidal flep arasındaki fark serbestleştirici insizyonların ayrılma derecesidir. Rektangular flepler apikal cerrahide en sık kullanılan fleplerdir. Her iki flep de apikal alana mükemmel giriş sağlamaktadır. Kan damarları apikalden krunale doğru dişlerin uzun aksına paralel seyrettiği için, bir düşünce de vasküler yapıların en az oranda zarar görmesidir (13,15,16,17).

- **Submarjinal Flep** : İlk kez Ochsenbein ve Luebke tarafından kullanılmış olan flep dizaynidir. İki dikey serbestleştirici insizyon bir skallop yatay insizyonla birleştirilmiştir. Bu flep sadece en az 2 mm genişlikte yapışık dişetinin varlığında kullanılabilir. Ayrıca, alttaki apikal lezyon flep marjinlerine kadar uzanmalıdır. Bu flep dizaynının marjinal dişetine dokunulmaması yönünden avantajı vardır ve de herhangi bir restorasyon marjinini açığa çıkartmamaktadır. Krestal kemik açıkta bırakılmadığından dolayı ataşman kaybı riski minimumdur. Nadir durumlarda yetersiz tedavi planlaması ve zayıf cerrahi teknik yüzünden doku nekrozu meydana gelebilir. Olası skar oluşumu da submarjinal flebin bir diğer dezavantajıdır (13,15,16).

- **Semilunar Flep** : Alveolar mukozadan kemiğe kadar uzanan düz ya da eğimli yatay bir insizyon semilunar flebi oluşturur. Bu flep dizaynı ile dişeti çekilmelerinin önüne geçilse de, cerrahi alana sınırlı bir girişim sağlanır. Ayrıca bu insizyonun iyi planlanarak sağlam kemik üzerinde yapılması gerekmektedir (13,15,16,17).



Rektangular Flep



Triangular Flep



Submarjinal Flep



Semilunar Flep

Şekil-1 : Apikal rezeksiyon operasyonlarında sıklıkla kullanılan flep dizaynları.

2) Operasyon Sahasının Ortaya Çıkarılması

Bir spanç parçası katlanarak hastanın ısıracağı şekilde hem çalışma bölgesinde hem de karşı sahada hastanın dişleri arasına yerleştirilir. İşlem süresince ağız bu kapalı pozisyonda tutulduğunda, hasta normal şekilde yutkunacak ve çene hareketleri minimum olacaktır. Ayrıca, çalışma bölgesinin her iki tarafına lateral olarak yerleştirilen bu spançlar, hemoraji izolasyonunu ve aşırı tükürük salgısının anında aspire edilmesini sağlar (13).

a) Ensizyon

Operasyon için flep tipinin seçiminden sonra sıra yumuşak dokunun ensize edilerek apeksin ortaya çıkarılmasına gelir. 15 numaralı Bord-Parker bistürisi, apikal rezeksiyon operasyonu için idealdir. Öncelikle operasyon sahası 1/50000 epinefrin içeren lidokain gibi bir lokal anestetikle uyuşturulur. Kanama minimum düzeyde tutulur. Böylece işlem süresince operasyon bölgesi daha rahat görülebilir (13).

Bistüri ile doku üzerinden kesin bir hareketle tek hamlede ensizyon yapılarak tasarlanan flep tarzı uygulanır. Ender istisnalar dışında apikal cerrahide kullanılan flepler tam kalınlıklıdır. Ensizyon mukoperiostal olarak yapılır; mukoza, bağ dokusu ve periostu içine alır (14,17).

b) Flep Kaldırma

Bir periost elevatörü yardımıyla yumuşak dokunun kemik üzerinden kaldırılmasıdır. Tam kalınlıklı flepler için en iyisi çift uçlu bir periost elevatörüdür. İnterdental papillanın ya da dikey ensizyonların kaldırılmasında elevatörün keskin ucu kullanılır (13).

Bu işlemler yapılırken periost elevatörü periostla kemik arasında zorlanmamalıdır. Flebin kaldırılma ve retrakte edilme safhaları sırasında uygulanan aşırı travma, dokuda şişlik ve renk değişikliğine sebep olan enflamatuar ajanların serbestlenmesine yol açacaktır (12,13). Mental damar sinir paketi gibi önemli anatomik yapılar etrafında çok dikkatli davranılmalıdır (13).

c) Flebin Retraksiyonu

Flep retraksiyonunun başarılı olması flebin iyi kaldırılmış olmasıyla alakalıdır. Flebin istenilen pozisyonda tutulabilmesi için seçilen retraktörün boyutları ve şeklinin flebin büyüklüğüne ve alet ile doku arasındaki açığa uygun olması gerekir. Çok küçük bir retraktör dokunun eski pozisyonuna gelerek görüş alanının kapanmasına neden olabilir. Çok geniş bir retraktör ise çevre dokuları travmatize eder. Retraktörün sağlam kemik üzerinde olması, çalışma sahasından uzakta olması, diğer aletlerin çalışmasını ve görüş alanını engellememesi önem taşır (13,17).

d) Osteotomi

Flebin kaldırılmasını takiben apeksin yeri tam olarak saptanır. Maksiller arkta olduğu gibi kemik ince ise, kortikal tabaka enfeksiyon nedeniyle sıklıkla zarar görmüş olur ve alttaki kronik enflamasyonlu doku kolaylıkla görülür. Diğer olgularda keskin bir aletle sondlama yapılması zayıf ve kırılğan olan kortikal tabakanın delinmesine yol açar. Kemik tabakasının bütünlüğü bozulmamışsa 6 ya da 8 numaralı bir tungsten karbid frezle pencere açılır. Birikintilerin uzaklaştırılması ve bölgenin soğutulması için serum fizyolojik ile operasyon sahasının irigasyonu yapılır. Kemiğin kaldırılması sırasında oluşan ısı, frezin tasarımı, dönüş hızı ve basıncına bağlıdır. Isı 56 ° C yi aştığında irreversibl kemik nekrozu görülür (13,14,17).

3) Küretaj ve Biyopsi

Apeksin yeri doğru bir şekilde saptandıktan sonra kemiğe açılan pencere yeterince genişletilir. Keskin bir küret yardımıyla enflamatuar dokular kürete edilir ve bölgeden uzaklaştırılır (Şekil-2). Tedbiren kürete edilen yumuşak dokunun patolojik tetkikinin yapılması uygundur (13,17).

4) Apisektomi (Kök Ucunun Kesilmesi)

Apikal bölgedeki iyileşmeyi geciktirecek nekrotik sement, iltihaba zemin hazırlayan doldurulmamış bölgeler ve temizlenmemiş lateral kanalların ortadan kaldırılması amacıyla diş kökünün apikal kısmının kesilmesi işlemine apisektomi denir. Bu işlem iltihaplı dokunun kökün lateralinde ya da palatinalinde olmasına göre değişiklik gösterir (18,19).

Bu uygulamada kök ucunun ne kadar uzunlukta ve hangi açıyla kesileceği göz önünde bulundurularak işlem yapılır. Kök ucunun ne kadar miktarda kesileceği kökün ucundaki yan kanallara ve apikal dallanmalara bağlıdır. 3 mm'lik kök ucu kesimi başarısızlığa neden olan çoğu potansiyel anatomik girişleri ortadan kaldırmaktadır. Kök ucunda kesim mümkün olduğunca kökün uzun eksenine dik açı oluşturacak şekilde olmalıdır (8,19).

Bu şekilde en düşük eğim açısıyla yapılan kesim işlemi bazı avantajlar sağlamaktadır:

1. Kökün bukkal bölgesinde en az seviyede kemik kaldırılır. Sonuçta daha sabit bir diş elde edilir ve kaldırılan kemik dokusu daha hızlı iyileşir,
2. Daha az dentinal tübüleri ortaya çıkarak sızıntı geçişi ve kontaminasyon engellenir,
3. Potansiyel endodontal ve periodontal kontaminasyon engellenmiş olur (2,18,20) .

5) Kanal Dolgusu Ve Retrograd Kavite Preparasyonu

Opere edilen dişin kök kanalı preparasyonu ve dolgusu, operasyondan önce ya da operasyon esnasında yapılabilir (21). Retrograd kavite preparasyonu için ise, yüzyılın başından beri farklı kavite şekilleri uygulanmaktadır. Bu yöntemler daha çok eldeki enstrümanların karşılaştıkları engelleri aşabilmelerine ve kök ucunun farklı anatomik yapıda olabilmelerine göre geliştirilmiştir. Kök ucu kavite dizaynı daha çok hekimin deneyimine bağlıdır (19,21).

Üç farklı tip retrograd kavite preparasyonu vardır (2,22,23,24) ;

1. Geleneksel sınıf I kavite
2. Slot kavite
3. Funnel kavite

Kök ucu kesildikten sonra, kökün dış hatları genelde oval veya 8 rakamı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ancak sıklıkla kökün dış hatlarında oluşan yapı, hafif irregüler oval biçiminde ve merkeze doğru daha küçük oval bir kanal şeklindedir. Bu tarz bir yapıda karşımıza çıkan kanalın ideal retrograd kavite preparasyonlarından biri minyatür Black sınıf I kavitesidir. Bu kavite preparasyonu genellikle tersine konik frezle hazırlanır (19). Kavite, frezin kanala en az 1mm tercihen 2-3 mm girmesiyle şekillendirilir. Frez kökün uzun aksı boyunca ve kanal preparasyonuna uyum gösterecek şekilde yönlendirilmelidir (2,10).

Diğer bir kavite hazırlama şekli de slot tip kavite preparasyonudur. Bu preparasyon cerrahi giriş yolunun çok sınırlı olduğu vakalarda kullanılır. Bu kavitede yivler fissür frezlerle açılır. Frez dişin uzun aksı boyunca konumlandırılarak tutulur, daha az diş yapısı ve periapikal kemik kaldırılır. Sonuçta yeterli miktarda kuron/kök oranı kaldığı için komşu yapılara gelebilecek herhangi bir zararın önüne geçilmiş olunur (2,10).

Üçüncü kavite hazırlama şekli ise funnel tipi kavite preparasyonudur. Bu preparasyon tekniğinde paslanmaz çelik ront frezlerden yararlanır. Frez dişin eksenine boyunca hareket ettirilerek kanal içerisinde istenilen seviyede kavite hazırlanır. Bu teknikteki dikkat edilecek en önemli husus frezin hareketinin kökün uzun eksenine paralel olarak yöneliminin korunmasıdır (2,10,19).

Retrograd kavite hazırlanması aşamasındaki bir diğer konu da kavitenin ne kadar derinlikte olacağıdır. Yapılan araştırmalar, etkili bir apikal tıkaçlama sağlayabilmek için ideal retrograd kavitenin 3 mm'lik bir derinliğe sahip olması gerektiği sonucunu desteklemektedir. 3 mm'den daha fazla yapılan preparasyonlarda mükemmel bir tıkaçlama oluşturulmadığı gibi 3 mm'den daha kısa yapılan hazırlıkta da apikal tıkaçlamada uzun dönemde başarı sağlanamamaktadır (21,22,23).

Kök ucunda yapılan dolgunun başarılı olabilmesi için gerekli olan şartlardan biri de bu bölgedeki dentinin aşırı miktarda kaldırmamasıdır. Bazı retrograd dolgu materyalleri için retansiyon oluşturulması istenilmektedir. Dentin duvarını fazla inceltmeden bu retansiyon alanları sağlanabilir. Kavite hazırlanırken dentini mümkün olduğunca korumak gerekmektedir (19,24).

6) Retrograd Dolgu

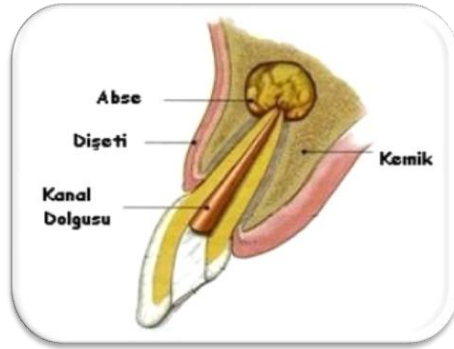
Retrograd dolgu maddesinin yerleştirilmesi ile kök kanalındaki potansiyel iritanların periradiküler dokulara sızmasını engellenmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede apikal giriş yolu kapatılmış ve mikrobiyal ürünlerin kök kanalından periapikal dokulara, periapikal dokulardan da kök kanalına geçişi önlenmiş olur. Bu da doku tamirinin sağlıklı bir şekilde meydana gelmesine izin verir (2,20,25) .

Retrograd dolgu materyali, apikal tıkaçlamayı, hiçbir sızıntı oluşturmayacak şekilde sağlamalıdır. Apikal cerrahinin başarısında bilinen en önemli faktör apikal tıkaçlamanın ideal bir şekilde yapılmış olmasıdır (6,7).

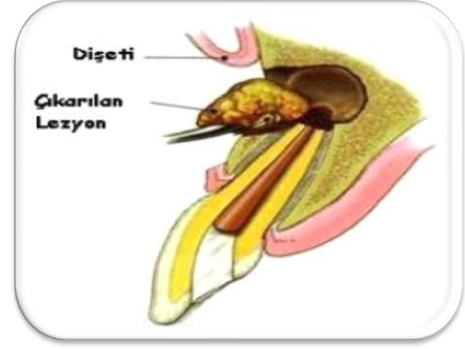
İdeal bir tıkaçlamanın oluşabilmesi için retrograd dolgu materyalinde bulunması gereken biyouyumlu olması, yeterli çalışma süresi sağlaması ve nemden etkilenmemesi gibi birçok önemli özellik mevcuttur (2,20,26).

7) Flebin Kapatılması

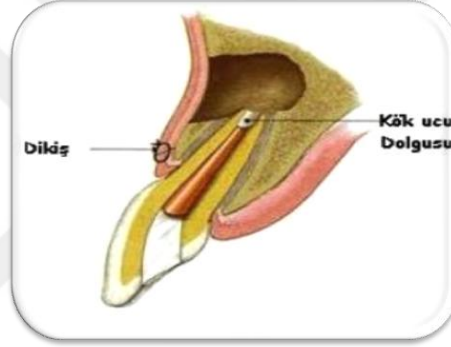
Cerrahi operasyonun son adımı operasyon sahasının temizlenerek flebin tekrar eski yerine oturtulması işlemleridir. Retrograd dolgu yerleştirilmesini takiben operasyon sahası irrigé edilerek dolgu parçaları, kemik ya da enflamatuar artıkların uzaklaştırılması sağlanır. Dikiş atmadan önce hematomu engellemek için kanama kontrol altına alınmalıdır. Dikiş öncelikle flebin köşe noktalarından başlanarak primer kapatma sağlanır. Optimal bir iyileşme için ensize edilen doku parçalarının birbirleriyle çok yakın ilişkide olması, parçaların tam ve doğru birleştirilmesi istenir (11,25).



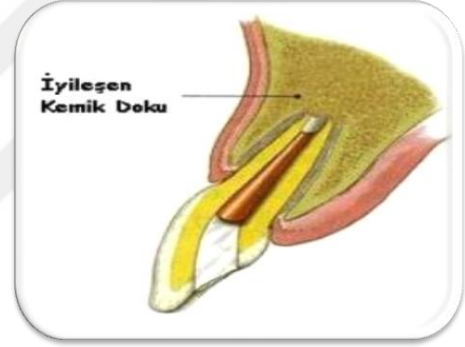
Operasyon Öncesi
Durum



Operasyonda Lezyonun
Çıkarılması



Kök Ucu Dolgusu
ve Dikiş



İyileşmiş
Kemik Dokusu

Şekil-2: Apikal rezeksiyon operasyonu aşamaları.

2.2. Apikal Rezeksiyon Operasyonlarında Kullanılan Retrograd Dolgu Materyalleri

Retrograd dolgu uygulamasının ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde 1915 yılında Dr. Ottesen tarafından yapıldığı bildirilmiştir. Kök kanallarının ortograd yolla tedavisinin mümkün olmadığı ya da geleneksel endodontik tedaviler sırasındaki komplikasyonlar sonucu yetersizliğin olduğu durumlarda, kök kanalı retrograd yolla doldurularak iyileşme sağlanabilir. Apikal cerrahi işlem sırasında küretajı takiben kök ucu kesilir, kesilen yüzeyde kavite hazırlanarak retrograd dolgu materyali ile kapatılır (27).

Retrograd dolgu maddesinin kullanımının amacı apikalde kanal boşluğunu doldurarak sızdırmazlığı sağlamak ve kök kanalı içindeki mikrobiyal ürünlerin periapikal dokulara geçişini önlemektir. Böylelikle, periapikal bölgenin iyileşmesi için gerekli ortam oluşturulur. Retrograd dolgu materyalleri kök ucunda kavite hazırlanarak uygulanırlar. Kök ucunda kavite hazırlamanın amacı, rezeksiyon sonucu apikal daralımı ortadan kaldırılmış olan kökün, apekteki kanal ağızlarını birleştirmek ve kanal dolgu patı ile sıkı bir şekilde tıkaçlanamayacak olan kök apeksinde daha sonra yerleştirilecek retrograd dolgu materyali için yer hazırlamaktır (28,29,30).

Geçmişten günümüze retrograd dolgu materyali olarak amalgam, çinko fosfat, güta perka, kompozit (Retroplast), cam iyonomer, polikarboksilat simanlar, diaket, kavite, güta perka, altın yaprak, güçlendirilmiş çinko oksit öjenol [Süper EBA ve Intermediate Restorative Material (IRM)] ve MTA gibi materyaller kullanılmıştır (31,32,33) (Tablo-1). Retrograd dolgu materyallerinde bulunması istenen özellikler şu şekilde sıralanabilir (28,32,34,35) ;

- Periapikal dokular tarafından iyi bir şekilde tolere edilebilmelidir.
- Karsinojen etkisi bulunmamalıdır,
- Bakteriyosit ve bakteriyostatik olmalıdır,
- İyileşmeyi teşvik eder özellikte biyoaktif olmalıdır,
- Periapikal dokuları ve dişi boyamamalıdır,

- Retrograd kavitenin duvarına tutunabilmelidir,
- Sementogenesizi desteklemeli,
- Boyutsal değişime uğramamalıdır,
- Çözünmeye karşı dirençli olmalıdır,
- Elektrokimyasal olarak inaktif olmalıdır,
- Nemli ortamlardan etkilenmemelidir,
- Radyopak olmalıdır,
- Kolayca hazırlanabilmeli ve uygulanabilmelidir,
- Yeterli çalışma ve uygulama süresi olmalıdır,
- Kolay ulaşılabilir ve ucuz olmalıdır.

Amalgam
Cam İyonomer Simanlar
Kompozitler
Çinko oksit öjenol Simanlar *Süper EBA *IRM
MTA
Polikarboksilat Simanlar
Diaket
Kavit
Güta Perka
Altın Yaprak

Tablo-1: Geçmişten günümüze kullanılmış ya da kullanılmakta olan retrograd dolgu materyalleri.

2.2.1. Kompozit

Kompozit materyali, en az iki farklı materyalin üç boyutlu karışımı olarak tanımlanmaktadır. Kompozit rezinler üç ayrı fazdan oluşmaktadır. Bunlar organik polimer matriks fazı, inorganik faz ve bu iki fazın birbirine bağlanmasını sağlayan ara faz (36).

Ara faz, silisyum bileşiği olan silanlardan oluşur. Silan bir taraftan inorganik partiküllerin hidrosil gruplarının suyunu kondanse eder, diğer taraftan organik matriksin doymamış çift bağları ile bağlantıyı sağlar. Günümüz kompozitlerinde silika partiküllerinin yüzeyi silan bağlama ajanlarıyla önceden kaplanmıştır. Organik faz içerisinde yer alan başlatıcı inisiyator, kimyasal ve/veya fiziksel aktivasyon yoluyla monomerin çift bağlarıyla reaksiyona giren enerjiden zengin serbest radikallerin oluşmasına, bu sayede polimer zincirlerinin meydana gelmesine neden olurlar. Organik matriksin fiziksel ve mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi için inorganik partiküller ilave edilir. İnorganik partiküller cam, kuartz, silikat, seramik ve/veya silika partiküllerini içerir. Farklı renklerin oluşması için de kompozitlerin içerisine ayrıca çeşitli organik ve inorganik pigmentler ilave edilir (36,37).

Kompozitler organik matriksin özelliklerine göre üç başlık altında sınıflandırılırlar (32,36,37).

1- İki pat sistemi

- Kimyasal sertleşen kompozit,
- Kendi kendine sertleşen kompozit.

2- Işık ile sertleşen kompozit

- Işık ile polimerize olan kompozit,
- Görünür ışık ile sertleşen kompozit.

3- İkili polimerize olan kompozit

- Işık ile sertleşme + kendi kendine sertleşme.

1960 yılından beri diş hekimliğinde dentin bonding ajanlarıyla birlikte kullanılan kompozit rezinler, restoratif diş hekimliğinden sonra apikal cerrahiye adapte edilen bir başka retrograd dolgu materyalidir (36,38).

Kompozitler her ne kadar retrograd dolgu materyali olarak kullanılabilir olsa da özellikle polimerizasyon büzülmesi sonucu oluşan boşluklar nedeniyle sızıntının fazla olacağı düşüncesi ve materyalin sertleşmesini olumsuz olarak etkileyen neme karşı olan hassasiyeti dolayısıyla kullanımı yaygınlaşmamıştır (39).

2.2.2. Polikarboksilat Siman

Diş hekimliğinde kaide maddesi, geçici dolgu maddesi, yapıştırıcı siman ve fissür örtücü olarak kullanılan polikarboksilat simanlar toz ve likitten oluşmaktadır. Tozu sinterize edilmiş çinko oksit, likidi ise sulandırılmış poliakrilik asittir. Likit ve toz karıştırıldığında karboksil grupları birleşerek çapraz bağlantılar yaparak polimerize olurlar. Ayrıca likitte bulunan karboksilat gruplarının bir kısmı diş sert dokularındaki kalsiyum atomları ile reaksiyona girerek diş sert dokularına kimyasal olarak bağlanabilirler. Bu özellikleri sayesinde retrograd dolgu materyali olarak da kullanılmışlardır (40,41) .

2.2.3. Gütta Perka

Gütta perka, Güney Afrika'da bulunan Isonandra percha ağacının sadeleştirilerek kurutulmuş öz suyundan elde edilen doğal bir organik polimer moleküldür. Ana bileşenlerini %66 oranında çinko oksit, % 20 oranında gütta perka, % 11 oranında radyoopasitesini sağlayan metal sülfat ve % 3 oranında da pigmentler, iz elementer, rezin ve mum oluşturmaktadır. Gütta perka temel olarak α fazındadır ve termoplastikkök kanal dolgu yönteminde kullanılmaktadır. Geleneksel gütta perka konlar ise β fazındadır ve yaklaşık 47°C 'de α fazına dönüşürler. Alfa ve beta fazlardaki gütta perkanın mekanik özelliklerinde belirgin bir farklılık gözlenmezken termal ve hacimsel farklılıkları olduğu belirtilmiştir. Klinik uygulamalarda meydana gelen bu faz değişimi hacim kaybına, dolayısıyla da mikrosızıntının artmasına neden olmaktadır (29,42).

Gütta perka ile yapılan retrograd dolgularda ilk üç haftada başarı sağlanmasına rağmen 1,2 ve 3 aylık period sonunda sızıntının arttığı tespit edilmiştir. Gütta perka kök kanal sistemini doldurmada başarıyla kullanılmasına rağmen, retrograd dolgu materyali olarak tavsiye edilmemektedir (43).

2.2.4. Kavıt

Kavıt, kalsiyum sülfat ve çinkooksit içerikli geçici dolgu materyalidir. Uygulamasının kolay olması, herhangi bir karıştırma ya da manipulasyon gerektirmemesinden dolayı yıllarca retrograd dolgu materyali olarak kullanılmıştır. Kavitin sertleşmesi için neme gereksinimi vardır. Donma reaksiyonunda genişirler ve su emerler. Ağız içi sıvılarında erirlikleri yüksektir. Bunun sonucu olarak kavitin retrograd dolgu materyali olarak uygulandığı çalışmalarda, parçalanıp örtülenme yeteneğini yitirdiği ve sızıntı oluşturduğu gözlemlenmiştir (40,43).

2.2.5. Altın Yaprak

Diş hekimliğinde altın, restorasyon materyali olarak sıklıkla kullanılmaktadır ve en iyi restorasyon materyallerinden biridir. Ancak özel teknik ve beceri gerektirmesi ve pahalı olması kullanımını sınırlı bırakmış, yerini zaman bağı olarak diğer dolgu maddeleri almıştır (44).

2.2.6. Diaket

Başlangıçta bir kök kanal patı olarak kullanılmak üzere tasarlanmış olan Diaket (3M ESPE, Seefeld, Almanya) çinko oksit ve diketon arasında oluşan güçlendirilmiş bir polivinil rezin şelat olarak tanımlanır. Toz ve likit olmak üzere iki komponentten oluşan materyal, kalın bir kıvam için toz:likit oranı 2:1 olacak şekilde karıştırıldığında kök ucu dolgu materyali olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (45).

2.2.7. Cam İyonomer Siman

1970'li yılların başlarında Wilson ve Kent tarafından geliştirilmiş olan cam iyonomer simanlar, 1974 yılında ise Mc Lean ve Wilson tarafından piyasaya sürülen ilk ticari şekliyle (Alumino-Silikat Poli-Akrilat-1) klinik olarak test edilmiştir (46).

Diş hekimliği pratiğinde, servikal abrazyon ve erozyon defektlerinin tamirinde, süt dişlerinin kavitelerinde, koruyucu olarak fissür örtülenmesinde ve son zamanlarda da retrograd dolgu materyali olarak kullanılmaktadır (47).

İlk dönemlerdeki geleneksel cam iyonomer simanlar son derece hassas uygulama tekniğine, yavaş sertleşme süresine ve oldukça opak renge sahiptiler. Sertleşme süresi boyunca neme ve kurumaya karşı da hassastılar. Bu özellikler materyalin erken kaybolmasına neden oluyordu. Tüm bu problemler yeni materyallerin geliştirilmesiyle en az seviyeye indirilmiştir. Modern cam iyonomer simanların sertleşme süreleri kısaltılmış, daha estetik duruma getirilmiş, neme ve kurumaya karşı olan hassasiyetleri de belirli bir seviyede sınırlandırılmıştır (47,48).

1994 yılında McLean ve arkadaşları cam iyonomer simanları setleşme reaksiyonlarına göre 3 sınıf altında toplamıştır (48).

1. Geleneksel Cam İyonomer Simanlar
2. Resin Modifiye Cam İyonomer Simanlar
3. Poliasit Modifiye Kompozit Resinler

2.2.8. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

MTA, Loma Linda Üniversitesi'nden Mahmoud Torabinejad tarafından 1993 yılında diş hekimliğine tanıtılmıştır (49). 1998 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından onaylanması ile hem deneysel hem de klinik olarak geniş çaplı kullanım alanı bulmuştur (50). MTA üzerine yapılan çalışmalar, iyi bir sızdırmazlık yeteneği olduğunu, uzun vadede mükemmel bir prognoz sunduğunu, göreceli olarak kolay bir manüplasyonu olduğunu ve biyouyumluluğunun yüksek olmasının yanı sıra aynı zamanda doku rejenerasyonunu teşvik ettiğini ortaya koymuştur. MTA, ticari olarak farklı isimlerde bulunmaktadır: ProRoot MTA (Dentsply), White ProRoot MTA (Dentsply), MTA-Angelus (Solucos Odontologicas), MTA- Angelus Blanco (Solucos Odontologicas), MTA Bio (Solucos Odontologicas) (51,52) .

MTA klinik uygulamalarda (53);

- Vital pulpa tedavilerinde kuafaj ve pulpotomi materyali olarak,
- Apeksifikasyon materyali olarak,
- İyatrojenik perforasyonlarda tamir materyali olarak,
- İnternal resorpsiyon tedavisinde dolgu materyali olarak ,
- Kanal tedavili dişlerde uygulanan beyazlatma işleminde bariyer materyali olarak,
- Retrograd dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır.

2.2.8.1. MTA'nın Kimyasal İçeriği

MTA, portland çimentosunun modifiye bir formudur. MTA'nın ağırlıkça %75'ini portland çimentosu oluşturur. İçeriğinde portland çimentosundan farklı olarak bizmut oksit bulunur ve partikülleri daha küçük ve uniformdur. Temel bileşenleri; trikalsiyum silikat ($3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$), trikalsiyum aluminat ($3\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$), dikalsiyum silikat ($2\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$), kalsiyum sülfat dihidrat ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, alçıtaşı), tetra kalsiyum aluminaferit ($4\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) ve materyale radyoopak özellik veren %20 oranında bizmut oksittir (Bi_2O_3) (52,54).

Bu bileşim ince hidrofilik partiküllerden oluşan bir tozdur ve bileşenlerin su ile reaksiyona girmesiyle yaklaşık 3 saat içerisinde katılaşıp sert bir yapıya dönüşen kolloid jel halini alır. Hidratlaşma reaksiyonunun ana ürünleri kalsiyum silikat hidrat ve kalsiyum hidroksittir (55).

MTA, piyasada Beyaz MTA ve Gri MTA olmak üzere iki farklı formda bulunur. Beyaz ve Gri MTA içerik bakımından benzerlik gösterirler. Renkleşme problemlerini ortadan kaldırmak için 2002 yılında piyasaya sürülen beyaz MTA'nın yapısında tetra kalsiyum aluminaferit daha düşük oranda bulunur (56).

2.2.8.2. Fiziksel Özellikler

MTA, 3:1 toz/likit oranında steril distile suyla karıştırılarak kullanıma hazırlanır. Uygulamadan sonra materyale direk temas edecek şekilde geçici olarak nemli pamuk pelet yerleştirilmesi önerilmektedir. MTA, yaklaşık 3-4 saatte koloidal jel formundan katı bir yapıya dönüşmektedir. Çevre dokudan gelen nem bu sertleşme reaksiyonuna yardımcı olmaktadır (54).

Su ile karıştırılan MTA'nın ilk pH değeri 10,2 olarak bildirilmiştir. Bu değer yükselerek 3 saat sonunda 12,5'e çıkar ve sabit kalır. Bu değerler, kalsiyum hidroksitin pH'sı ile benzerlik gösterir. MTA ve kalsiyum hidroksit materyallerinin benzer alkali pH derecelerine sahip olması, her iki materyalin de sert doku oluşumunu indüklemeye özelliğini artırmakta ve materyallere antimikrobiyal özellikler kazandırmaktadır (50).

2.2.8.3. Sertleşme Zamanı

MTA'nın ortalama sertleşme süresi 165 ± 5 dakikadır, bu süre amalgam, Süper EBA ve IRM'ye göre daha uzundur. Gri MTA, beyaz MTA'ya göre daha uzun başlangıç ve son sertleşme süresi göstermektedir (51).

2.2.8.4. MTA'nın Hazırlanma ve Uygulama Tekniği

MTA, uygulama tekniği hassas bir materyal olarak tanımlanmıştır (57). Kullanılmadan hemen önce karıştırılmalıdır. Tozun steril suyla 3:1 oranında karıştırıldığı çalışma süresi yaklaşık 5 dakika, ortalama donma süresi 165 ± 5 dakikadır.

Bu süre amalgam, Super EBA ve IRM ile karşılaştırıldığında daha uzundur (53). Bir materyal ne kadar hızlı katılaşırsa, boyut değişimi de o kadar fazla olacağından MTA'nın diğer materyallere kıyasla daha uzun sürede katılaşması, mikrosızıntıyı önlemede materyalin lehine olarak yorumlanmıştır.

Buna karşın uzun sertleşme süresi materyalin en önemli dezavantajı olarak kabul edilmektedir. Araştırmacılar tarafından sertleşme süresinin kısaltılması için sodyum fosfat ve kalsiyum klorür kullanılması önerilmektedir (51).

Karıştırma işlemi kağıt veya cam bir yüzeyde plastik ya da metal spatül kullanılarak gerçekleştirilebilir. Karıştırma işleminin 4 dakikadan fazla olmaması gerektiği, uzayan karıştırma sürelerinde karışımın dehidrate olduğu bildirilmiştir (58). Daha sonra karışım metal ya da plastik bir taşıyıcı ile uygulanacak bölgeye taşınır. Materyalin adaptasyonunda ise kağıt konlar, el aletleri veya özel tepiciler kullanılabilir. Tüm irrigasyon işlemleri, MTA yerleştirilmeden önce tamamlanmalıdır. Çünkü materyal yerleştirildikten sonra, yapılacak en ufak irrigasyon materyalin akıp gitmesine neden olabilir (51).

Uygulama ve kullanım kolaylığı için 1 gram tek kullanımlık ambalajları mevcuttur. Kullanım sonrası artan materyal, su ve hava geçirmez bir kap içerisinde 4 haftaya kadar saklanabilir (59).

2.2.8.5. Sitotoksitesite Özelliği

MTA'nın toksisitesini araştıran ex vivo çalışmaların çoğunda amalgam, IRM, Süper EBA gibi retrograd dolgu maddeleri ile karşılaştırmalı değerlendirmelerin yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmaların bir çoğunda MTA daha başarılı sonuçlar vermiş ve sitotoksitesitesi daha düşük bulunmuştur (51). Bu durumun, MTA materyalinin diş sert dokularına benzer içeriğinden ve materyalin hidrasyonu sonucu oluşan Ca(OH)_2 'den kaynaklandığı düşünülmektedir (55).

2.2.8.6. Etki Mekanizması

MTA'nın etki mekanizmasının genel olarak kalsiyum hidroksit ile benzerlik sergilediği; örtücülük, biyouyumluluk, alkalinite ve materyale özgü diğer özelliklerin kombinasyonunun, mevcut etkilerin ortaya çıkmasında rol oynadığı belirtilmektedir. (60). Kalsiyum hidroksit, uzun yıllar boyunca sert doku oluşumunu indüklemesi ve mükemmel biyouyumluluğu nedeniyle, klinik kullanımda tercih edilen materyal olmuştur. Kalsiyum hidroksit'in en önemli özelliği, alkalen fosfatazı aktive edebilmesidir. Bu enzim, fosforik esterleri parçalayarak ortama fosfat iyonları serbestler ve serbestleşen fosfat iyonları, kan damarlarından gelen kalsiyum iyonlarıyla reaksiyona girerek organik matrikste kalsiyum fosfat çökeltisi oluşturur (61) .

MTA kemik, dentin ve sement dokularının oluşumunu uyarır ve periapikal dokularda rejenerasyon potansiyeline sahiptir. Osteokondüktif, osteoindüktif ve sementojenik özellikleri taşır (51). Zarar görmüş sementin tamiri, rejenerasyonu ve periapikal kemik defektlerinin iyileşmesi için gerekli olan lenfokinlerin, kemik bağlayıcı faktörlerin immün hücrelerden salınımı uyarır (62). Periodontal ligament fibroblastlarını, osteojenik fenotip sergilemesi ve ekstrasellüler matriks proteinleri olan osteonektin, osteopontin, osteonidojen üretmesi için uyarır (63).

In-vitro araştırmaların birçoğu MTA'nın, sert doku iyileşmesi sürecinde gerekli olan sitokin ve sinyal moleküllerinin üretimini teşvik ettiği konusunda hemfikirdir. MTA'nın ortamda bulunması, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, osteokalsin, alkalen fosfataz, kemik sialoproteini, osteopontin ve BMP-2 gibi birçok sitokinin üretimine neden olduğu çeşitli hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir (51).

2.2.9. Çinko Oksit Öjenol Siman

Çinko oksit öjenol simanı, çinko oksit tozu ile öjenol likidinden oluşmaktadır. Bu pat öjenolün su ile yer değiştirmesiyle sertleşir. Su emme eğiliminden dolayı, retrograd dolgusu olarak kullanıldığı zaman, uzun dönemde simanın bütünlüğünün bozulmasına ve dağılmasına neden olur. Çinko oksit öjenol su veya doku sıvılarıyla temasa geçtiğinde çinko hidroksit ve öjenole hidrolize olur. Serbest kalan öjenol, konsantrasyonuna bağlı olarak istenilmeyen etkiler gösterebilir. Öjenol, prostaglandin sentezini inhibe edebilir ve yine öjenol, sinirsel aktiviteyi ve mitokondriyal respirasyonu engeller, oral mikroorganizma florasını bozar ve allerjen olabilir. Orijinal çinko oksit öjenol siman zayıftır ve uzun sürede sertleşir (64) .

Bu problemlerin üstesinden gelinebilmesi ve çinkooksit öjenolün retrograd dolgu materyali olarak kullanılabilmesi için modifiye edilmesi ve çözünürlüğü ve öjenol serbestlemesinin de azaltılması önerilmektedir (36,43).

İki türlü yaklaşımla ZOE simanların fiziksel özellikleri geliştirilmiştir. Likidine bir miktar öjenol yerine etoksibenzoik asit, tozuna kuartz ya da alüminyum oksit eklenerek **EBA simanı** oluşturulmuş; tozuna polimetilmetakrilat eklenerek ise, **Intermediate Restoratif Material (IRM)** elde edilmiştir. Ayrıca likidine polistiren eklenerek Kalzinol oluşturulmuştur. Super EBA ve IRM, güçlendirilmiş çinko oksit öjenol yapıları materyaller olup çinko oksit öjenol simanların dayanıklılığını arttırmak ve sertleşme sürelerini azaltmak için geliştirilmiştir (65).

Öjenol bağ dokusu için sitotoksik etkiye sahiptir. Aynı zamanda nörotoksik etkisi de bulunmaktadır . Siman karıştırıldıktan sonra sitotoksik etkisi azalmaktadır. Süper EBA' nın öjenol salınımı %2 , IRM de bu oran %4, geleneksel ZOE simanında %50 civarındadır. Düşük miktarda öjenolün antibakteriyel etkisinin olduğu ve fibroblast formasyonunu da stimüle ettiği bildirilmiştir (32).

Süper EBA, toz ve likit olmak üzere iki ayrı komponentten meydana gelmektedir. Tozu; %60 oranında çinko oksit, %34 oranında alumina ve %6 oranında natural resinden oluşur. Likidi ise %37,5 oranında öjenol, %62,5 oranında EBA meydana gelir (32, 66,67) .

Super EBA, IRM nin içerdiği öjenolün yaklaşık olarak üçte birini içerir ve nemli ortamda diş yapısına yapışır. Aynı zamanda kendi kendine yapışma özelliği de iyidir ve gerek duyulduğunda arttırılabilir. Bu materyal radyografide radyopak bir görünüme sahiptir ve rezorbsiyona karşı direnci yüksektir (67).

Süper EBA simanı ilk defa Oynick ve Oynick (1978) tarafından retrograd dolgu materyali olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Geleneksel ZOE simanının EBA ile güçlendirilmesi ile simanın sertleşme zamanı ve kuvvetlere karşı dayanımı geliştirilmiş ve ortaya Süper EBA simanı çıkmıştır. Süper EBA geleneksel ZOE simanına kıyasla daha iyi fiziksel özelliklere sahiptir. Nötral pH'a ve düşük çözünürlüğe sahip olduğu, ayrıca aşırı gerilme ve basınç kuvvetlerine karşı direnç gösterdiği bildirilmiştir. Simanın nem varlığında bile dentine tutunma özelliğinin olduğu da bildirilmektedir. Kondansasyon gerektirmemesi ve yerleştiği bölgenin şeklini alabilmesi önemli özelliklerindedir (68).

Süper EBA, gerektiği gibi karıştırıldığında uygun bir sızdırmazlık ve minimal doku toksisitesi sağlar ve klinik olarak uygulanması kolaydır. Ancak Süper EBA'nın karıştırılması zordur ve diğer simanlara kıyasla daha çok çaba gerektirmektedir (66,69).

Süper EBA, IRM nin içerdiği öjenolün yaklaşık olarak üçte birini içerir ve nemli ortamda diş yapısına tutunabilir. Aynı zamanda kendi kendine yapışma özelliği de iyidir ve gerek duyulduğunda arttırılabilir. Materyal radyopak bir görünüme sahiptir ve rezorbsiyona karşı direnci yüksektir (68).

Çalışmamızda kullanmayı tercih ettiğimiz retrograde dolgu materyallerinden biri olan **IRM** ise , toz ve likit olmak üzere iki komponentten meydana gelmektedir. Materyalin tozu % 80 oranında çinko oksit, % 20 oranında polimetilmetakrilattan oluşur. Likidi ise % 99 oranında öjenol, % 1 oranında asetik asitten meydana gelir. IRM, çinko oksit öjenolün toz ağırlığının %20 oranında polimetil metil metakrilat ilavesi ile modifiye edilmiş şeklidir. Bu güçlendirme materyalin sıkıştırma dayanımını, abrazyon direncini ve sertliğini geliştirmiştir (67)

IRM, ilk defa 1978 yılında Oynick ve Oynick tarafından retrograd dolgu materyali olarak klinik bir çalışmada kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bunu takiben pek çok araştırmacı IRM'yi retrograd dolgu materyali olarak kullanmıştır (67,69).

IRM ve Süper-EBA'nın çinko ve öjenol salınımı yönünden değerlendirildiği bir çalışmada, IRM'den öjenol salınımının Süper EBA'dan önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve bunun da IRM'nin daha fazla öjenol içeriğinden kaynaklandığı rapor edilmiştir (70).

Doku tolerans çalışmalarında IRM, 90 gün sonrasında çok az veya hiç enflamasyon göstermemiştir. Yine IRM biyouyumlu özellikte olduğu tespit edilmiş ve sıklıkla retrograd dolgu uygulamalarında kullanılmıştır. Maher ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IRM'nin enfeksiyona karşı dirençli olduğunu ve iyileşme potansiyelinin yavaş bir şekilde gerçekleştiğini belirtmişlerdir (43).

Dorn ve Gartner klinik ortamda 488 hastada retrograd dolgu materyali olarak IRM, super EBA ve amalgam kullanmışlar ve başarı oranın radyografik olarak incelemişler. Sonuçta IRM uygulanan vakalarda % 91, super EBA uygulanan vakalarda % 95 ve amalgam uygulanan vakalarda ise % 75 oranında başarı elde etmişler, IRM ile super EBA arasında istatistiksel olarak bir fark olamamakla birlikte amalgama göre daha başarılı olduğunu göstermişlerdir . Ayrıca Modifiye edilmemiş IRM'nin parçalanmadan stabil kalabileceği tespit edilmiş ve retrograd dolgu materyali olarak kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir (71).

2.2.10. IBC Bioaggregate

Geçtiğimiz on yıl içinde, retrograd dolgu materyallerinde yeni gelişmeler görülmektedir. Bu gelişmeler arasında, biyoseramik teknolojisinin birçok klinik uygulama alanı ile birlikte kullanıma sunulması önemli bir yer teşkil eder. Son nanoteknolojik gelişmeler sayesinde biyoseramikler, sağladığı tüm faydalarla birlikte kök kanal tamirinde, apikal retrograd dolgularda, apeksifikasyon ve vital pulpa tedavilerinde kullanılabildiği gibi, kök kanal dolgu patı olarak da kullanımları mümkün olmuştur. Bu faydalardan en önemlileri biyoseramiklerin fiziksel özellikleri ile ilgilidir. Biyoseramikler biyolojik olarak son derece uyumludurlar, toksik değildir, kullanımları sonrasında büzülme göstermezler ve kimyasal olarak stabillerdir (72,73).

Deneylerimizde kullandığımız bir diğer retrograd dolgu materyali olan Bioagregat, MTA'nın birtakım özelliklerini iyileştirmek üzere geliştirilen yeni biyoseramik kök tamir ve kök ucu dolgu materyalidir. Vital pulpa kuafajı, perforasyon tamiri, retrograd dolgu uygulaması ve apeksifikasyon gibi prosedürler Bioagregat'ın kullanım endikasyonları arasında yer almaktadır. Üretici firmaya göre materyalin toz kısmı; trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, tantalyum pentoksit, tek bazlı kalsiyum fosfat ve amorföz silikon oksit içerirken, likit kısmını deiyonize su oluşturur (74).

BA, Innovative BioCeramix Inc. laboratuvarlarında geliştirilen kalsiyum-silikat-fosfat bazlı, biyouyumlu seramik nano partiküllerden oluşan bir materyaldir (75). Üretici firma dokular için toksik etkilerini azaltmak amacıyla alüminyum içermediğini iddia etmektedir (76).

Kullanım endikasyonları beyaz MTA ile aynıdır (77). Beyaz MTA ile benzer teknolojik özellikler ve kompozisyona sahip olmakla birlikte en büyük farklılığı içeriğinde alüminyum olmamasıdır. Ayrıca maddeye radyopak özellik kazandırmak için bizmut oksit yerine tantal oksit kullanılmıştır ve biyolojik olarak aktif olan hidroksiapatit içerir (78) (Tablo-2).

BA'nın mezenkimal insan hücreleri ile temasında beyaz ProRoot MTA ile benzer biyouyumluluk gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca hidrofilik tozunun sementogenezisi uyardığı ve kök kanalı içinde iyi bir sızdırmazlık sağladığı iddia edilmektedir (73,75,79). Osteoblast hücrelerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, BA'nın fare osteoblast hücrelerinde mineralizasyon süreciyle ilişkili olan genlerin ekspresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Bu yeteneğinin yapısında bulunan hidroksiapatit molekülüne bağlı olabileceği öne sürülmüştür (80).

BİLEŞEN	BİOAGGREGATE	MTA	FONKSİYON VE ÖZELLİKLER
Kalsiyum Silikat Hidrat	Var	Var	Yapısal ana bileşendir. Dayanıklılık, sertlik, sızdırmazlık sağlar.
Kalsiyum Aluminat Hidrat	Yok	Var	Sertleşmeyi hızlandırır. Çözünür formdaki alüminyum iyonu toksiktir.
Kalsiyum Hidroksit	Var (MTA'dan az)	Var	Kalsiyum silikatın hidrasyon ürünüdür. Yapısal olarak zayıftır.
Hidroksiapatit	Var	Yok	Hidrate olmuş kalsiyum silikattan kalsiyum hidroksiti ayırır. Dağınık çözeltilisi kalsiyum silikat hidrojele dayanıklılık sağlar.
Kalsiyum Sülfat	Yok	Var	Sertleşme zamanını ayarlar.
Bizmut Oksit	Yok	Var	Radyoopasite sağlar.
Tantal Oksit	Var	Yok	Radyoopasite sağlar.
Amorf Silikon Oksit	Var	Yok	Hidrate olmuş kalsiyum silikattan kalsiyum hidroksiti ayırır.

Tablo-2: BA ve MTA içeriklerinin karşılaştırılması.

BA'nın ticari preparatı, tek kullanımlık toz (1g'lık paket) ve likitlerden (0,38ml'lik kapsül) oluşur. Toz ve likit ince krem kıvamında bir karışım elde edinceye kadar yaklaşık 2 dakika karıştırılır ve uygulanacak alana hemen yerleştirilmelidir. Çalışma süresi 5 dakikadır. Materyal karışımdan 5 dakika sonra dehidrate olup kurumaya başlar. Sertleşme süresi ise 4-72 saattir. Üretici firma BA'nın kullanım alanlarını şu şekilde sıralamıştır (78);

- Kök perforasyonlarının tamiri
- Kök rezorpsiyonlarının tamiri
- Apeksifikasyon
- Kuafaj
- Kök Ucu Dolgusu

BA'nın antimikrobiyal etkinliği MTA ile benzerdir. *Enterococcus fecalis*'e karşı güçlü bir antibakteriyel özellik gösterir (81). *Candida albicans*'a karşı uygulandığı ilk gün etkisiz olduğu ancak 24 saat sonra antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir (82).

BA'nın sızdırmazlık yeteneğinin araştırıldığı bir çalışmada glukoz sızıntı modeli kullanılmış ve MTA ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (78).

2.2.11. iRoot BP Plus

Çalışmamızda kullandığımız materyallerden olan iRoot BP Plus (Innovative BioCeramix, Vancouver, Kanada), tamamen laboratuarda sentezlenen su bazlı biyoseramik bir simandır. Kullanıma hazır, beyaz, hidrolik, önceden karıştırılmış formülü dolayısıyla üretici firma tarafından uygun bir tamir materyali olduğu iddia edilmektedir (71).

İroot, üretici firma tarafından İroot SP enjekte edilebilir kanal dolgu patı (sealer), İroot BP enjekte edilebilir kök kanalı tamir materyali ve İroot BP Plus pasta kıvamlı kök kanalı tamir materyali olmak üzere 3 formda piyasaya sürülmüştür. Son zamanlarda sertleşme süresi kısaltılmış olan İroot FS piyasaya çıkmıştır. İroot BP Plus koyu kıvamlı olması nedeniyle retrograd dolgu materyali olarak kullanıldığında manipülasyonu açısından kolaylık sağlamaktadır (71) (Şekil-3).

iRoot BP Plus, daimi kök kanal dolgu ve tamir uygulamaları için geliştirilmiştir ve esas işlevi koyu kıvamından kaynaklanır. Ayrıca iRoot BP Plus sertleşme esnasında büzülmemektedir. Radyopak ve alüminyum içermeyen bir materyaldir (83,84,85).

iRoot BP Plus, nem varlığında sertleşen, kalsiyum silikat bazlı bir bileşimdir. Büyük oranda kalsiyum silikatlar, zirkonyum oksit, tantalyum pentoksit ve kalsiyum fosfattan oluşur. Likit ve toz şeklinde olmayıp, kullanıma hazır, pasta kıvamında oluşu kullanım açısından büyük bir avantaj sağlar. Sertleşme reaksiyonu pat nem ile temas ettiği anda başlar. Çalışma süresi 30 dakikadan uzundur (71,79,84). Materyal, sertleşme reaksiyonu sırasında dentinden ya da periapikal dokudan kaynaklanan herhangi bir sıvıyla temas ettiğinde, içeriğindeki kalsiyum silikat, kalsiyum silikat hidrojel ve kalsiyum hidroksit oluşturur.(42,84) Ayrıca yapılan çalışmalarda, biyoseramik materyallerin osteoblastlarla temasının, interlökinler ve tümör nekrozis faktör gibi bazı sitokinlerin üretimine neden olduğu ortaya konmuştur. Kemik rezorpsiyonunda görevli bu tür sitokinlerin ekspresyonunun artışı, kemik oluşumu üzerinde yararlı bir etki oluşturmaktadır. Bu da biyoseramik esaslı materyallerin kök kanalı tamirinde başarılı olabileceklerini göstermektedir. Reperatif özellikleri ve kullanım kolaylığıyla MTA alternatifi olabileceği yönünde araştırmalar devam etmektedir (85).

Kullanım endikasyonları arasında;

- Vital pulpa tedavileri
- Rezorpsiyon vakaları
- Apeksifikasyon tedavisi
- Kök kanalı perforasyonlarının tamiri
- Retrograd dolgu materyali olarak kullanımı sayılabilir (35,42,85).

iRoot BP'nin biyoyumluluğunu araştıran çalışmalarda, iRoot BP ve MTA'nın biyoyumlu olduğu ve kritik sitotoksik etki sergilemediği, ayrıca BA ve iRoot BP'nin toksik olmadığı ve mineralizasyonu indüklediği gibi sonuçların rapor edilmesiyle, iRoot BP Plus'ın kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (79,83).



Şekil-3: iRoot BP Plus'ın piyasadaki değişik formları.

2.2.12. Amalgam

Civanın diğer metallerle birlikte meydana getirdiği bir alaşım olan amalgam, diş hekimliğinde kullanılan dolgu maddeleri arasında büyük bir yere sahiptir. Sıklıkla kullanılması nedeniyle, deneylerimizde kullanmayı seçtiğimiz bir retrograde dolgu materyalidir. İlk olarak 1800'lü yıllarda Greene Vardiman Black tarafından uygulanan amalgam, 1 kısım kalay, 3 kısım gümüş ve cıva içermektedir. Bu 1. kuşak amalgamları oluşturmaktadır. Daha sonra bu alaşıma bakır ve çinko ilave edilerek 2. Kuşak amalgamlar geliştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda bu formüle altın, platin gibi soy metaller ilave edilse de bunlar amalgam özellikleri üzerinde büyük bir etki yapmamıştır.

Amalgam tozu içerisinde bazı reaksiyonlar meydana gelmektedir. Bunlar;

- Gama fazı (δ fazı) : Gümüş (Ag) / Kalay (Sn)
- Gama 1 fazı (δ_1 fazı) : Gümüş(Ag) / Cıva (Hg)
- Gama 2 fazı (δ_2 fazı) : Kalay (Sn) / Cıva (Hg)

Gama 2 fazının en az dayanıklı faz olması, korozyon oluşturması ve bu korozyon sonucu dolgu üzerinde kalay oksitlerinin meydana gelmesi nedeniyle gama 2 fazını azaltma yoluna gidilmiştir. Bu amaçla 1963 yılında klasik amalgam tozları içerisine %30-35 oranında ötektik gümüş/bakır (Ag_3Cu) kürecikleri ilave edilmiştir. Bu sayede bakır kalayı bağlayarak gama 2 fazı engellenmiş olmaktadır. Bu değişimlerle 3. kuşak amalgamlar ortaya çıkmıştır ve düşük bakır amalgamları olarak adlandırılmaktadır (36,43).

Son zamanlara kadar amalgam en popüler ve en yaygın kullanılan retrograd dolgu maddesiydi. Pratikte kolaylıkla bulunması, ucuz olması, kolay manipüle edilebilmesi, radyopak olması, dokular tarafından iyi tolare edilebilmesi gibi avantajlara sahip olmasından dolayı tercih edilmiştir. Ancak bununla birlikte amalgam pek çok da dezavantaja sahiptir (43). Bunlar;

- Yavaş sertleşmesi,
- Boyutsal olarak stabil olmaması,
- Uygulama esnasında kolayca dağılabilmesi,

- Başlangıç sızıntısı olması,
- Dokulara cıva salması,
- Korozyona uğraması ve galvanik etkileşim oluşturması,
- Köklerde mikro çatlaklara sebep olması,
- Dokuda renk değişikliğine neden olması,
- Kavite preparasyonlarında ekstra andırkatlara ihtiyaç duymasındır (78,79).

Tüm bu dezavantajlar göz önünde bulundurulduğunda amalgamın retrograd dolgu maddesi olarak kullanımı zaman içerisinde terk edilmektedir (40).

2.3. Biyouyumluluk

Biyouyumluluk, yabancı bir materyalin canlı bir organizmada, doku yada organlarla temas halinde iken fizyolojik sınırlar içinde kabul görme kapasitesidir (86).

Bir materyal, tıbbi rehabilitasyon amacıyla insan vücuduna dışardan temas edecek şekilde ya da vücut içine yerleştirildiğinde biyomateryal olarak adlandırılır. Biyomateryaller, biyolojik sistemle etkileşim halinde olan cansız materyaller olarak tanımlanırlar (87)

Günümüzde, biyomateryaller geliştirilirken dayanıklılık, estetik ve fonksiyonel özellikler gibi biyouyumluluğu da göz önüne alınmaktadır. Biyouyumluluğun ölçümü in vitro ve in vivo testleri kapsayan kompleks bir süreçtir (86). Bir materyalin biyolojik olarak uyumlu kabul edilebilmesi için biyolojik çevrede tahrip edici etkisi olmamalıdır (87).

Bir materyalin biyouyumluluğuna etki eden materyalin fiziksel ve kimyasal yapısı, dokunun özellikleri, doku ile temasının şekli ve yeri gibi birçok faktör vardır. Ayrıca genotoksisite, mutajenite, karsinojenite, sitotoksisite ve mikrobiyal özellikler etkendir (88).

Biyomateryallerin biyouyumluluğunu test etmek için bir takım test yöntemleri kullanılmaktadır. İSO 10993 Medikal Cihaz Test Yönetmeliği'nde biyouyumluluk test yöntemleri birkaç başlık altında toplanmıştır. Bunlar genel olarak genotoksisite, karsinojenite, üreme toksisitesi, materyalin kan ile uyumluluğunu, in vitro sitotoksitesini, implantasyon sonrası lokal etkilerini, etilen oksit sterilizasyonu sonrası kalıntıları, materyalin iritasyon özelliklerini, sistemik toksisiteyi, polimer yapılı materyallerin degradasyon ürünlerini belirlemek üzere tasarlanmışlardır (89).

İSO'ya göre kan dolaşımı ile doğrudan veya dolaylı yoldan teması olan maddelerin biyolojik açıdan incelenmesi bir gerekliliktir. Standardizasyona göre, periradiküler dokular ve kemik gibi canlı dokularla temas edecek her maddenin, biyolojik uyumluluk açısından araştırılması, şart koşulmuştur. Bu nedenle, retrograd dolgu maddelerinin periradiküler dokularda oluşturabileceği reaksiyonlar, bu maddelerin deney hayvanlarının cilt altına veya kemik içine implante edilmesi metoduyla araştırılmaktadır (89,90).

2.3.1. Diş Hekimliği'nde Kullanılan Materyallerin Biyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Diş hekimliği materyallerinin biyolojik değerlendirmesi üç seviyede yapılır. Birinci seviyede akut sistemik toksisite, tahriş edici etki ve karsinojenik etki incelenir. İkinci seviyede hayvan testleri uygulanır. Eğer birinci ve ikinci seviyede uygulanan testler tatminkar sonuç veriyorsa, üçüncü seviye testler yapılır. Bu seviye kontrollü klinik deneylerdir; gönüllüler üzerinde uygulama yapılır (90).

Langeland K ve Cotton WR' nin FDI standartlarında teklif ettiği ve 1984 yılı İSO Teknik Raporu 7405'e de adapte edilen test yöntemleri şöyledir (90,91,92) ;

2.3.1.1. Birinci Seviye Testleri

Materyallerin genel toksisitelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmaktadır. Bunlar sistemik toksisite, inhalasyon, hemoliz, sitotoksisite ve karsinojenik etki testleridir (93,94).

- Kısa dönem sistemik toksisite testleri: Oral yolla
- Akut sistemik toksisite testleri: İntravenöz yolla
- Hemoliz testi
- Ames' mutajenisite testi
- Styles' hücre transformasyon testi
- Dominant letal test
- Sitotoksisite testi (kromium salınımı)
- Sitotoksisite testi (moleküler filtre)
- Sitotoksisite testi (agar besiyeri)

2.3.1.2. İkinci Seviye Testleri

Lokal toksisite testleridir. Materyalin klinikteki kullanımını taklit eden şartlarda deney hayvanlarında geliştirilen testlerdir. Bunlar subkutanöz implantasyon, kemik içi implantasyon, sensitizasyon ve oral müköz membran irritasyon testleridir (93,94).

- Ciltaltı implant testi
- Kemik implant testi
- Sensitizasyon testi
- Oral müköz membran irritasyon testi

2.3.1.3. Üçüncü Seviye Testleri

Kullanım testleridir. Materyaller deney hayvanlarının dişlerinin tedavilerinde kullanılmaktadır. Bunlar, restoratif materyaller için pulpa ve dentin testleri, pulpa kuafajı ve pulpotomi materyalleri, endodontik materyaller ve kemik içi implant materyalleridir (93,94).

- Oral müköz membran irritasyon testi
- Pulpa ve dentin testi
- Pulpa kuafajı ve pulpotomi testi
- Endodontik kullanım testi
- Kemik implant kullanım testi

Dental materyallerin biyouyumluluklarının değerlendirilmesi için en uygun yöntemlerden birisi, lokal toksisite testlerinden biri olan, materyallerin deney hayvanlarına subkutanöz implantasyonudur (95).

İkinci seviye testleri kullanılarak test edilen materyaller, önceleri deney hayvanlarının yumuşak dokularına bir enjektör yardımıyla direkt olarak yerleştirilmekteydi (96). Ancak bu yöntemin en büyük dezavantajı, doku ile temas eden irritan özellikteki materyalin geniş bir alana yayılmasının önlenememesi ve buna bağlı olarak ilk reaksiyonun çok şiddetli olmasıdır. Ayrıca bu yöntemde, kullanılan madde miktarı da standardize edilememektedir (97). Daha sonraları materyallerin biyouyumluluklarının subkutanöz implantasyon yöntemi ile değerlendirilmesi için, maddelerin deney hayvanlarına kök kanalını taklit eden tüpler içerisinde uygulanması yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde materyalin doku ile teması tüpün açık ucundan sağlanmaktadır (98).

Materyallerinin deney hayvanlarına dentin tüpleri, silikon veya politetrafloroetilen (teflon) tüplerle uygulanmasının avantajları şu şekilde sıralanabilir;

- Materyallerin tüp içerisinde uygulanışı, kök kanalındaki klinik uygulamalara benzemektedir.
- Tüp içerisinde uygulanan implant materyalindeki bileşikler çevre dokulara yavaşça yayılacaklardır.
- Materyal ile doku arasındaki kontakt sahası standardize edilmiş olacaktır.
- Tüplerin kenarlarındaki reaksiyon, cerrahi travmanın derecesi hakkında kontrol olarak gözlenebilecektir (95).

Ingle ise endodontik materyallerin toksik etkilerinin ve doku yanıtlarının bilimsel olarak değerlendirilmesinde kullanılan yöntemleri dört grupta toplamıştır (93) ;

- Sitotoksik değerlendirmeler
- Ciltaltı veya kas içine implantasyonlar
- Kemik içi implantasyonlar
- Kök çevresi dokularda oluşan reaksiyonların in vivo incelenmesi

2.3.2. Sitotoksik Değerlendirme

In vitro değerlendirme metodlarından biri olan sitotoksisite testleri, materyallerin yerleştirildikleri dokulardaki hücrelere olan etkilerin incelenmesinde kullanılmaktadırlar. Günümüzde bu test yönteminde farklı metodlar uygulanmaktadır.

- Boyden kabında lökosit migrasyonu,
- Maddelerin fibroblast veya 'HeLa' hücre kültürlerinde, hücreler üzerindeki etkileri,
- Radyoaktif maddelerle işaretlenmiş hücre kültürleri ,
- Agar ile kaplanmış doku kültürleri
- Milipor filtreler üzerinde tek tabakalı fibroblast kültürleri gibi (99,100,101).

Materyalin biyouyumluluğunun değerlendirilmesinde lokal doku cevabının en önemli ölçüt olduğu görülmüştür. Cilt altı bağ dokusu ve kemik içi implantasyon testlerinin hücre kültürü testlerine oranla bir üstünlüğünün de iltihabi ve immünolojik yanıtların gözlemlenebilmesine olanak sağlamasıdır (102).

Yapılan bazı çalışmalarda ise implantasyon testleri ile hücre kültürü testleri arasında korelasyon olup olmadığı incelenmiş ve sonuçta böyle bir bağlantının olmadığı bildirilmiştir. Bunun nedenini implantasyon sonrası cerrahi işlemler sonucunda oluşan doku reaksiyonunun hücre kültürü testlerinde olmayışına bağlamışlardır (103).

2.3.3. Cilt ve Kas İçine İmplantasyon

Yapılan çeşitli çalışmalarda guinea piglerin, tavşanların veya sıçanların cilt altı bağ dokularına implantasyon metodu kullanılarak materyallerin biyolojik uyumlulukları test edilmiştir (104,105,106). Bu yöntem kolay ve basit bir cerrahi teknikle uygulandığından dolayı tercih edilmektedir. Cilt altı bağ dokusuna implantasyonlarda deney materyali bir taşıyıcı içinde cerrahi insizyonla ya da hipodermik iğneler aracılığıyla doğrudan doku içine uygulanabilmektedir. İmplantlar sıklıkla küçük laboratuvar hayvanlarının sırtlarında cilt altı bağ dokusuna uygulanır. Kasın hareketliliği nedeniyle doku içinde mekanik iritasyona sebep olarak deney sonuçlarını etkileyebileceğinden dolayı, uzun dönemde kas içine implantasyon tercih edilmemektedir (107).

İmplantasyon bölgesinin periapikal dokulardan oldukça farklı olduğunun, cilt altı bağ dokusuna yerleştirilen implantların tamamen yumuşak doku ile çevrili olduğunun, buna karşın periodontal ligamentin dar bir bant şeklinde seyrettiğinin ve her iki taraftan kalsifiye doku ile çevrili olduğunun bildirilmesiyle, cilt altı bağ dokusu implantasyonlarının, materyale karşı oluşan reaksiyonların tamamının değerlendirilmesinde yetersiz olduğu ancak bu deney yönteminin materyallerin bazı biyolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini savunulmuştur (108).

2.3.4. Kemik İçine İmplantasyon

Dental materyallerin biyolojik değerlendirilmelerinde kullanılan çeşitli metodlardan biri de, kemik içi implantasyon metodudur. Dental materyallerin en eski kemik içi test metodu, endodontik olarak tedavi edilmiş insan dişi koklerinin, köpek çenelerine implantasyonudur (109). Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda farklı hayvanların mandibula, femur, tibia gibi farklı kemik bölgelerini kullanmışlar ve en uygun implantasyon modelini geliştirmeye çalışmışlardır (110,111,112,113).

Kemik içi implantlar uzun yıllardır uygulanmaktadır. Genelde incelenecek olan madde bir taşıyıcı kullanılarak kemiğe yerleştirilir. Taşıyıcı içine materyal yerleştirilirken taşırılmamasına ve diş yüzeye bulaşmamasına dikkat edilmelidir. Ancak taşıyıcı kullanılmaksızın kemik dokusuna uygulamaların yapıldığı çalışmalar da mevcuttur (114). Pertot ve ark., kemik içi implantasyonların taşıyıcı ile yapılmasını, taşıyıcının mobilitesine bağlı olarak oluşabilecek iltihabi reaksiyonları engellediğinden dolayı tercih edilebileceklerini, çünkü kemikte açılan kaviteye yerleştirilen taşıyıcının buraya tam oturduğunu ve stabilizasyonun sağlanabileceğini savunmuşlardır. İmplant edilen materyalin stabil olması aynı zamanda standart bir materyal - doku kontağı sağlanmasına da olanak tanımaktadır. Böylelikle materyal sadece belli miktardaki doku ile temasta olacak ve doku cevabı daha net bir biçimde değerlendirilebilecektir (110).

Cilt altına ve kemiğe yapılan implantasyonlar karşılaştırıldığında gerek uygulanmaları, gerekse değerlendirilme aşamalarında farklı üstünlük ve sakıncalara sahip oldukları görülmüştür. Kemik içi implantasyonlarda kemik kavitesinin hazırlanması, cilt altı bağ dokusuna implantasyonlara oranla daha fazla doku zararına sebep olacaktır ve uygulanan cerrahi prosedür daha zordur. Bunun yanında bağ dokusu implantasyonları ile karşılaştırıldığında, kemik içi implantasyonlarda stabilitenin sağlanabilir oluşu bir avantajdır (110).

Femur ve tibia, materyallerin kemik iliğine yerleştirilebilmesine ve kortikal kemikle temasta olmasına olanak tanır, mandibula ise alveolar kemiğe ve kemik iligine teması sağlar.

Bununla birlikte uzun kemiklerin mandibulaya göre farklı strüktürleri (daha az trabekül ve daha fazla kırmızı kemik iliği) vardır ve bu nedenle iyileşme reaksiyonları farklı olabilir. Tassery ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, femur ile mandibulaya yerleştirilmiş olan materyallerin kemik iyileşmesi karşılaştırılmış ve mandibuladaki reaksiyonların çok daha hafif olduğu gösterilmiştir. Çalışmada kemik iyileşmesi mandibula grubunda daha iyi bulunmuştur (114).

2.3.5. Kök Çevresi Dokularda Oluşan Reaksiyonların In Vivo İncelenmesi

Bu yöntemde test edilecek olan madde, canlı organizma üzerinde denir. Kullanım testleri olarak da adlandırılan ve materyallerin klinikte kullanıldıkları şekilde uygulanmalarını içeren bu metod üzerine tartışmalar devam etmektedir. Oldukça sık kullanılan bir metod olan kullanım testleri, Spangberg tarafından materyalin biyolojik özellikleri hakkında bilgi edinmede tartışmalı bir metod olarak tanımlanmaktadır. Yine aynı araştırmacı, kullanım testlerinin materyalin pratikte kullanım özellikleri hakkında bilgi edinmede yararlı olsalar da, materyalin biyolojik açıdan değerlendirilmesinde yeterli olmadıklarını bildirmiştir. Araştırmacılar, diş hekimliğinde kullanılan materyallerin biyolojik etkilerinin tespitinde implantasyon deneylerinin uygun yöntemler olduklarına inanmaktadır (107,115).

2.4. Kemik Dokusu ve Özellikleri

Kemik dokusu, yapısında bulundurduğu farklı hücrelerin ve ara maddelerin üzerine organik ve inorganik tuzların çökelediği, bu sayede sağlamlık ve esneklik gibi fiziksel özellikler kazanmış olan ileri derecede özelleşmiş bir bağ dokusudur (116).

2.4.1. Kemik Histolojisi

2.4.1.1. Kortikal Kemik

Osteonlar ya da arterioller, venüller, kapillerler, sinirler ve olasılıkla lenfatik kanalları içeren haversiyan (veya Volkmann) kanallarıyla bağlı haversiyan sistemlerinden oluşur. İskeletin %80' ini oluşturur.

Osteonlar arasında intersitisyel lamellalar mevcuttur. Sement hatları osteonun dış sınırını belirler. Besin kaynağı intraosseoz dolaşımdır (117).

2.4.1.2. Spongioz Kemik (Süngerimsi, Trabeküler)

Spongioz kemik, uzun kemiklerin uçlarında ve vertebralarda bulunur. Yoğunluğu daha azdır ve stres çizgilerine bağlı olarak daha fazla yeniden şekillenme meydana gelir (Wolff kanunu). Daha yüksek bir dönüşüm hızı vardır. Young modülüsü daha küçüktür, bu nedenle kortikal kemikten daha elastiktir (117). Trabeküler kemiğin plaklar halinde, birbiri ile bağlantılı, üç boyutlu dantele benzer yapı oluşturması, yüksek yüzey/alan oranı oluşturarak yüksek metabolik aktivite işlevi görür, aynı zamanda kemiğe yansıyan çeşitli yüklere (özellikle kompresif) karşı kemiğin dayanma gücünü de artırır (118).

2.4.2. Kemik Matriksi

Kemik matriksi organik (%20) ve inorganik (%65) matriksten oluşur (119,120). Kalan ağırlığın %10'unu su ve %5'ini ise diğer organik moleküller ve amorf inorganik tuzlar oluşturur. Organik ve inorganik matriks birbirleriyle ilişki halindedir (121).

2.4.2.1. Organik Matriks

Organik matriksin %90'lık büyük bir bölümü kollajenden oluşup kemiğin gerilim direncini oluşturur. Kalan % 10'luk kısmı ise kollajen dışı proteinlerden oluşmaktadır (4,6). Kollajen içeriğinin büyük çoğunluğu Tip I kollajen oluşturur. Daha az oranda da Tip III, V, VI, XI, XII kollajen bulunur (119).

Tip I kollajen içeriğindeki aminoasitlerin özellikle de hidrosilizin ve hidrosiprolinin sayesinde tensil kuvvetlere karşı daha dayanıklı bir hal kazanır. Bu aminoasitlerdeki bir azalma veya yapısında bozulma olması kemik kırılma riskini artırır (121). Tropokollajen moleküllerinin birleşme yerlerinde 400 Å^o çapında gözenekler oluşur. Bu gözeneklere hidroksiapatit kristalleri depolanır (119).

2.4.2.2. İnorganik Matriks (Mineral Faz)

Kemiğin kuru ağırlığının 2/3'ünü kemik minerali oluşturur (122). Kemik mineralleri kalsiyum, fosfat, karbonat, sodyum, potasyum, manganez ve floridden oluşur (119). Bu mineraller kollajen fibrillerinin arasında ve içinde iğne, plak, çubuk, şeklinde küçük kristaller oluştururlar. Bu kristal yapısı kalsiyum hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] olarak isimlendirilir. Hidroksiapatit içinde bazen fosfat grubu yerine karbonat, hidroksil grubu yerine de klor ve flor bulunabilir. Bu değişimler kristalin çözünebilirlik gibi fiziksel özelliklerini değiştirebilir. Hidroksiapatit yüzeyindeki iyonlar suya doyurulduğu için kristalin etrafında su ve iyonlardan oluşmuş bir tabaka bulunur. Hidrasyon kabuğu denilen bu tabaka ile vücut sıvıları ile iyon dengesi sağlanır (123). İnorganik komponent kemiğin kompresif yüklere direncini sağlar (119).

2.4.3. Hücresel Biyoloji

2.4.3.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden gelişirler. Ortalama 1-10 hafta yaşarlar. 20-30 μm büyüklüğünde olup kemiğin yüzeyinde tabaka halinde bulunurlar. Osteoblastlar, osteosit ve ekstrasellüler matriks ile olan iletişimi transmembran proteinler ve integrinler vasıtasıyla sağlarlar. Kemik matriksindeki kollajen ve kollajen dışı protein senteziyle beraber, ekstrasellüler matriks fibrillerinin düzenini ve osteoid materyalin mineralizasyonunu sağlamakla görevlidir. ALP (alkalenfosfataz) enzimi sayesinde içerdikleri adenozintrifosfatazın ortama saldıgı Ca^{+} iyonu ile bu mineralizasyonu sağlarlar. Sentezlediği çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler sayesinde osteoklastların rezorbsiyonuna aracılık ederler. Sialoprotein, osteonektin, osteopontin ve ALP sentezlerler. Osteoklastların kemik yüzeyinde yerleşmesine PTH etkisiyle aracılık ederler. Bir kısmı matriks sentezleyen osteosite dönüşür. Diğer bir kısmı da apoptozis ile ortamdaki kaybolur (121,124).

2.4.3.2. Osteositler

Osteositler kemiğin iç haberleşmesinden ve yeniden yapılanmadan sorumlu hücrelerdir. Kemiğe uygulanan fiziksel kuvvetlerin yorumlanması ve uygun cevabın verilmesini sağlarlar. (125). Osteoblastlarca sentezlenen osteoid, kalsifikasyona uğrayıp hidroksiapatit kristallerini oluştururken bazı osteoblastlar kemik içinde kalarak organellerinden çoğunu kaybeder ve osteosite dönüşürler. Osteositlerin ömrü birkaç yıl kadardır (126). Kronik kortikosteroid kullanımı, östrojen miktarında azalma, yaşlanma, kuvvete maruz kalma, osteosit ölümünü artırır. Osteositlerin zamanla matriks üretme özellikleri kaybolur ve boyutları küçülür. Çevrelerindeki matriksi rezorbe ederek osteositik lakünleri oluştururlar. Oluşan her bir lakünde bir osteosit bulunur (127). Kemiğin sert yapısı içinde yerleşmiş osteositler, lakünler sayesinde vücut sıvılarıyla ve diğer osteositlerle bağlantı halindedir. Osteositler gelişmiş sitoplazmik uzantılarıyla gerekli iyon ve metabolitlerin transferini sağlarlar. (125,126)

2.4.3.3. Osteoklastlar

Hematopoetik mononükleer / fagositik seri hücrelerinden gelişen öncü hücreler, kemik yüzeyinde füzyona uğrayarak osteoklast olarak bilinen 10-12 çekirdekli dev hücrelere dönüşürler. Makrofajlardan farklı olarak kıvrımlı sınırları, mitokondri ve vakuolden zengin sitoplazması, kalsitonin reseptörleri vardır ve asit fosfataz üretirler (128). Osteoklast gelişimi için osteoblastik aktiviteye ihtiyaç vardır. Osteoblastlar tarafından salınan makrofaj koloni uyarıcı faktör, osteoklast farklılaşma faktörü, kalsitrol, PTH, interlökin 1, 3, 6 ve 11, TNF α (tümör nekroze edici faktör alfa), prostoglandin E₂ osteoklastları aktive ederken; osteoblast kaynaklı osteoprotogenin (osteoklast inhibe edici faktör) , interferon γ , interlökin 4, 13, 18 inhibe eder. Osteoklastın trabeküler kemik yüzeyinde oluşturduğu rezorpsiyon kavitesine Howship lakünü denir. Bu kavite kortikal kemikte Haversiyen kanalını oluşturur. Osteoklastın aktivitesini bifosfanat, kalsitonin, östrojen hormonu, TGF β (Transforme edici büyüme faktör β) azaltırken, PTH, D vitamini ve tiroksin artırır (121,128).

2.4.3.4. Osteoprogenitör Hücreler

Mezenkim kaynaklı ana hücrelerin alt grubudur ve elektron mikroskobu ile çalışmalar sonucu 2 tipi belirlenmiştir. Birincisi endoplazmik retikulum ve az gelişmiş golgi cisimciği bulunan preosteoblastlardır. Bu hücrelerden osteoblastlar gelişir. İkinci ise osteoklastlara öncülük eden, belirgin mitokondri ve serbest ribozomları ile tanınan hücrelerdir. Özelleşmiş kemik hücreleri kemiğin oluşumundan, rezorbsiyonundan ve kemik yapısının devamlılığını sağlamaktan sorumludur. Osteoprogenitör hücrelerin her zaman mitoz bölünme özelliği ve kondroblast, osteoblast ve osteoklastlara farklılaşma yetenekleri vardır. (126)

2.4.3.5. Kemik Yüzeyini Döşeyen Hücreler

Osteoblastlar, kemik yüzeyinde aktif olmadıkları zamanlarda ince uzun sitoplazmaları ile istirahat halinde bulunurlar. Görevleri arasında; kemik ve çevresi arasında bariyer oluşturması, yeni kemik oluşumu ya da yıkım bölgesinin tayin edilmesi vardır (123,127).

2.4.4. Kemik İyileşmesi

Kemik iyileşmesi, skar dokusu oluşmasına neden olan yumuşak doku iyileşmesinin aksine, kemik anatomisinin ve fonksiyonun tam olarak geri dönmesi nedeniyle ilgi çekicidir. Kemik fibröz skar dokusu oluşturmadan iyileşebilen bir dokudur. Kemik iyileşmesi sitokinler ve sinyal proteinlerinin belli bir düzen içinde hücreler elemanları aktive ve kontrol etmesi sonucu oluşan karmaşık bir süreçtir.(129,130) Kemik iyileşmesi daha çok biyofiziksel çevresel etkilere bağlı olarak farklı mekanizmalar ile gerçekleşir. Her ne kadar kemik sentezi her zaman için mezenkimal veya yüzeyi döşeyen osteoblastların woven yada lameller matriks oluşturması ile sağlansa da farklı iyileşme modellerinde farklı hücreler ve dokular görev alır. (131)

2.4.4.1. Kemik Oluşumundaki Aşamalar

1- Kan Pıhtısının Oluşumu

Yaralanmadan hemen sonra kesilmiş kılcal damarlardaki kan kaviteyi doldurur. Damarlardan gelen proteinler ve hasar görmüş hücreler fibrini meydana getirir. Plateletler agrege olur. Oluşan pıhtı hasar görmüş kılcalları tıkar ve kanamayı durdurur. Kan pıhtısı hücrel hareketi yönlendiren fiziksel matriks gibi davranır. Aynı zamanda iyileşme süreci için gerekli olan maddeleri de bünyesinde barındırır. Pıhtının içerdiği maddeler mezenkimal ve inflamatuvar hücrelere etki eder. Bu maddeler değişik tipteki hücrelerin proliferasyon, farklılaşma ve sentetik aktivitesini tetikler. Kan pıhtısı iyileşmenin bu ilk fazında çok kritik olduğu gibi ortadan kaybolması da yeni dokunun oluşumu açısından gereklidir. Yaralanmadan birkaç gün sonra kan pıhtısı yıkılır. Fibrinolizis başlar (132,133,134).

2- Yaranın Temizlenmesi

Nötrofiller ve makrofajlar yara bölgesine göç eder. Doku formasyonu başlamadan yara bölgesini temizler. Sahneye ilk çıkan nötrofiller yerini makrofajlara bırakır. Makrofajlar sadece yaranın temizlenmesinde rol oynamazlar. Bunun yanında pek çok büyüme hormonu ve sitokinler makrofajlar tarafından ortama salınır. Ortama salınan bu maddeler daha sonra mezenkimal hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve farklılaşmasını tetikler. Debris uzaklaştırıldıktan sonra nötrofiller programlı hücre ölümüne uğrarlar. Nekrotik dokular makrofajlar tarafından ortamdan uzaklaştırılırlar. Bu görevden sonra makrofajlar yara alanında azalmaya başlar. Yara yüzeyindeki travmatize kemiğin bir kısmı nekroze olarak osteoklastlar tarafından ortamdan uzaklaştırılır. Bu bakımdan osteoklastlar yara iyileşmesinin temizleme fazında da görev alır. (132,133)

3- Doku Formasyonu

Kemik iliğinden yaraya göç eden mezenkimal ve fibroblast benzeri hücreler hücre dışı konumda matriks komponentlerini proliferere ve depo ederler. Bu durumda yeni bir doku (granülasyon dokusu) kan pıhtısı ile yer değiştirir (135).

Granülasyon dokusu iki bölüme ayrılır: erken granülasyon dokusu ve geç granülasyon dokusu. Erken granülasyon dokusu çok sayıda makrofaj, az miktarda mezenşimal hücre, küçük miktarlarda kollajen lifler ve yeni filizlenen kılcallardan meydana gelir. Geç granülasyon dokusu ise az miktarda makrofaj, çok miktarda fibroblast benzeri hücre ve konnektif matriks içindeki yeni oluşan kan damarlarını içerir. Fibroblast benzeri hücreler büyüme faktörleri salmaya, proliferere olmaya ve yeni hücre dışı matriks depolamaya devam eder. Bu matriks yeni hücrelerin içine büyümesine ve dokunun farklılaşmasına rehberlik eder. Yeni oluşan damarlar, yeni dokudaki hücrelerin sayısının artması için gerekli olan oksijen ve besinleri sağlar. Bu mezenşimal hücreler tarafından oluşturulan yoğun matriks komponenti sentezine fibroplazi; yeni damarların meydana gelmesine anjiogenezis denir. Fibroplazi ve anjiyogenezis ile geçici bağ dokusu yapılmış olur (132,136).

Geçici bağ dokusunun kemik dokusuna dönüşmesi vasküler yapılar sayesinde olur. Osteoprogenitör hücreler (perisitler) kılcalların çevresine göç ederek burada toplanırlar. Osteoblastlara farklılaştıktan sonra kollajen lif matriksi oluştururlar. Bu süreç sonucunda örgü kemik oluşur. Osteoidler oluştuktan sonra matriksin merkezinde mineralizasyon süreci başlar. Osteoblastlar osteoidler üzerinde sıralanmaya devam ederler. Matrikse gömülen hücreler osteositlere dönüşür. Bu noktada yeni oluşan kemiğe “woven (örgü) kemik” denir. Örgü kemik yeni oluşan kılcak damarlar boyunca parmaklı yapılar şeklinde görülür. Örgü kemiğin trabekülü kılcak damarları çevreleyecek şekilde oluşur. Yeni örgü kemik yapıldıkça trabekül kalınlaşmaya başlar ve primer osteonlar meydana gelir. Depozisyonla birlikte örgü kemik yüke dirençli hale gelmeye başlar. Oluşan bu yeni yapıya “paralel lifli kemik” adı verilir (132,134).

4- Modeling ve Remodeling

Kemik oluşumu sırasında yeni mineralize doku, rezorpsiyon ve apozisyon süreçleri ile yeniden şekillenerek oluşur. Şekillenme oluşan ilk kemik yapısının değişmesine olanak sağlayan süreci ifade eder. Yük gibi eksternal kuvvetlerin kemik dokudaki şekillenmeyi başlattığı öne sürülmektedir. Yeniden şekillenme ise doku yapısında herhangi bir değişiklik olmaksızın mineralize kemiğin değişmesi sürecidir. Yeniden şekillenme özellikle kemik oluşumunda eski kemik ile yeni kemik yer değiştirdiğinde önemlidir. Kemik oluşumu sırasında düşük yük taşıma kapasitesine sahip primer kemik (örgü kemik) ile yüke direnci yüksek lameller kemiğin yer değiştirmesi sürecini yeniden şekillenme sağlar (133,136).

Örgü kemik primer osteonları ile birlikte kademeli olarak lameller kemik ve kemik iliği ile yer değiştirir. Yeniden şekillenme prosesinde primer osteonlar sekonder osteonlara dönüşür. Örgü kemik osteoklastik aktivite ile belli bir seviyeye kadar rezorbe olur. Bu rezorpsiyon seviyesine “geri dönüşüm çizgisi (reversal line)” denir. Bu çizgi aynı zamanda sekonder osteonların yapılması ile yeni kemiğin oluşmaya başladığı yerdir. Şekillenme ve yeniden şekillenme prosedürleri erken başlayabileceği gibi örgü kemiğin kemik iliği ve lameller kemikle yer değiştirmesi aylar sürebilir (133,134,136).

Kemik yeniden şekillenmesi mekanizması temelde iki süreçten oluşur: Bunlar kemik rezorpsiyonu ve kemik apozisyonudur. Bu birbirinden ayrılmaz iki süreç kemik çok hücreli ünitesini oluşturur (134,135,136).

Kemik çok çekirdekli ünitesi yeni oluşan kemik yüzeyi çevresinde osteoklastlar (rezorpsiyon bölümü), damar ve perisitlerden oluşan bölüm ve yeni oluşan organik matriks üzerinde osteoblast tabakası (depozisyon bölümü)’dan oluşur. Lokal uyarın olarak paratiroid hormon, büyüme hormonu, leptin ve kalsitonin gibi hormonların salınımı kemik yeniden şekillenmesinin kontrolünde rol oynar. Şekillenme ve yeniden şekillenme hayat boyu devam ederek kemiğin iç ve dış gereksinimlere adapte olmasını sağlar (132,135,136).

2.4.5. Kemik İyileşmesi Tipleri

Kemik iyileşmesi, orjinal kemik yapı ve fonksiyonunu geri kazandırabilmek için kompleks rejeneratif süreçler barındıran fizyolojik olaylar dizisidir. Kemik yapılanması iki ayrı mekanizmayla gerçekleşir: Endokondral ve membranöz kemik yapımları (137).

Endokondral kemikleşme uzun kemiklerin epifizyal yüzeyi ve mandibulanın kondil başında meydana gelir ve kemik uzamasında rol oynar (138,139). Endokondral kemikleşme sırasında mezenkim doku, kemiğin hiyalin kıkırdak modelini oluşturur ve bu kıkırdak model rezorbe olarak yerini yeni kemiğe bırakır. Bu olay doğum öncesi başlar ve büyüme tamamlanıncaya kadar devam eder (140,141,142).

Membranöz kemik formasyonu ya da primer kemik iyileşmesi, mezenkimal hücrelerin osteoidi üreten osteoblastlara farklılaşması ile gerçekleşir. Bu osteoid daha sonra kemik formu oluşturmak üzere mineralize olur (141). Mandibula (koronoid prosesin bir bölümü ve midsemfiz bölgesi dışında), kranyum kubbesi (supraperiostal sırttan oksipital perotubetantia'ya kadar), parietal kemikler, oksipital ve temporal kemiklerin squamaz kısımları, squama frontalis, sfenoidin büyük kanadının bir kısmı, ilium, skapula ve klavikula intramembranoz kemikleşme geçirir. 7. haftaya kadar klavikula intrauterin hayatta mineralize olan ilk kemiktir ve hemen bunun ardından mandibula mineralize olur (140,141).

Kemiklerde meydana gelen kırıklar 2 yolla iyileşir:

1- Primer kırık iyileşmesinde, kırık bölgesinde herhangi bir dış kallus yapısı oluşmaz ve eksiklik intramembranoz kemikle dolar.

2- Sekonder kırık iyileşmesinde, organizma kırık bölgesini dışarıdan saran bir kallus oluşumu ile hareketsizliği sağlar ve kırık bölgesini endokondral kemikleşme ile tamir eder (143,144).

Sekonder kırık iyileşmesi 4 evreden oluşur:

- 1- İnflamasyon fazı
- 2- Granulasyon dokusu fazı
- 3- Kallus fazı
- 4- Remodelasyon fazı (144)

2.4.5.1. İnflamasyon Fazı

Bir kemik kırığında travmanın şiddetine bağlı olarak periost ve endostta yırtıklar ve kırık kemik uçlarında yer değişimi meydana gelir. Kırık uçlarını karşılıklı çaprazlayan kan ve lenf damarlarının yaralanmasıyla bu uçlar arasındaki kemik iliğinde ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna bağlı olarak, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut inflamasyon hücreleri, ödemli bölgeye doğru göç eder. Ortama interlekin-1 (IL-1), IL-6 gibi iltihapsal sitokinler ve TGF- β , PGDF gibi iyileşmeyi ve hücre sel yanıtı düzenlediği düşünölen büyüme faktörlerinden oluş an sinyal molekülleri salgılanır (140,145).

Taş an kan, selluler debris ve doku fragmanları kırık sahasını bir hematom içine sarar. Hematomun basıncı, kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Oluş an hematom, çevre yumuşak doku sahalarıyla sınırlanmış hipoksik asidik bir oluşumdur. Kanamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombosit ve trombotik faktörler yaralanma bölgesine salınır. Trombositler hızla hasarlı damarları tıkar ve hematom içinde nekrotik pıhtı oluşturmak üzere fibrin depo edilir (144,145).

Pıhtı, önce akut inflamasyon hücreleri ile, bir kaç gün içinde de kronik enfeksiyon hücreleri ve makrofajlar ile dolar. Toplanan mezenkim hücreleri pıhtıyı organize ettikten hemen sonra, içe doğru büyüyen kapillerler ile birlikte pıhtı 3 ya da 4 gün içinde reperatif fibrovasküler granulasyon dokusu ile yer değiştirir (145).

2.4.5.2. Granülasyon Dokusu Fazı

Lokal uyarılara cevap veren öncü hücreler yeni damar, fibroblast, hücrelerarası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşarak, oluşmuş olan hemotomu organize etmeye başlarlar. Öncü hücrelerin organizasyonu ve ayırışmasıyla oluşan yumuşak granülasyon dokusu kırık bölgesinde bir miktar stabilite temin eder. Bu evrede kırık bölgesi pH'ı asidiktir (145).

Tamir sürecinde rol oynayan hücrelerin mezenkimal kaynaklı olduğu ve bunların kollajen, kıkırdak ve kemik dokusunu yaptığı bilinmektedir. Büyük bir kısmı granülasyon bölgesinden, periostun yeni kemik oluşturma yeteneğine sahip tabakasından ve endosttan salgılanır. Fibroblastlar kollajen, kondroblastlar kollajen ve glikoaminoglikanları, osteoblastlar ise osteoid maddeyi salgırlarlar. Kallus adı verilen ve yara bölgesini bir zarf gibi çevreleyip, bölgenin hareket etmemesini sağlayarak iyileşmeye yardımcı olduğu düşünülen bu yapı; fibröz doku, kıkırdak ve olgunlaşmamış kemik dokusundan oluşur (137,145).

2.4.5.3. Kallus Fazı

Kallus fazında osteoid doku ve kıkırdak matriksin mineralizasyonu gerçekleşir. Osteoid doku mineralizasyonu osteoblastlar tarafından başlatılıp devam ettirilir. Kalsifiye doku içinde kalan osteoblastlar osteositlere dönüşerek dağınık trabeküler kemik ağını yaparlar. Osteoblastlar, tropokollajen salgılayarak kollajen liflerin dizilimini düzenlerler. Bunların üzerine kalsiyum iyonlarının çökelmeye başlamasıyla sert kallus oluşur (134,145).

Kıkırdak dokuda alkalın fosfataz salgılanarak kıkırdak matriks kalsifiye olmaya başlar. Kalsifiye doku içinde kalan kondrositler difüzyonla beslendiklerinden ölmeye başlarlar ve buldukları yerlerde lakünalar meydana gelir. Rezorbe olan kalsifiye kıkırdak matriks yerinde osteoblastlar tarafından osteoid doku ve yeni kemik yapımı sürecine bağılı olarak kıkırdak doku ile kemik dokusu yer değıştirir. Yaralanmadan sonra kallus mineralizasyonu için 4 -16 hafta arasında zaman gerektirir (141,145).

2.4.5.4. Yeniden Yapılanma Fazı

Kemik iyileşmesinin en uzun süren fazı olup, mekanik olarak kuvvetli fakat mikroskobik olarak düzensiz kallus, normal kemiğin lameller içeriği ile değişir. Kemik iliğinin bulunduğu bölgedeki kallus dokusu osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve kemik dokusu olağan görünümünü kazanır (122,145).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Araştırmada;

- 1) 56 adet, 270 ± 30 gram ağırlığındaki 3-4 aylık Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar
- 2) IBC Bioaggregate®*
- 3) iRoot® BP Plus**
- 4) IRM®***
- 5) Kapsül Amalgam Non Gamma-2****
- 6) IV kanül 16 G*****
- 7) Mikrotom Bıçağı*****
- 8) Ketamol® Flakon (Ketamin HCL)
- 9) Rompun %2 enjeksiyonluk çözelti
- 10) Ameliyat seti
- 11) Tur motoru ve piyasemen
- 12) 1 mm çapında yuvarlak uçlu paslanmaz çelik frez
- 13) %10'luk tamponlanmış formol solüsyonu
- 14) 3/0 ipek dikiş materyali*****

kullanıldı.

*Verio Dental Co. Ltd. Vancouver, Canada

**Innovative BioCeramix Inc. Vancouver, Canada

***Dentsply Int. Inc. Milford, USA

****Cavex Holland BV Haarlem, Nederland

*****Vasofix Braunüle, Braun, Melsungen, Germany

*****Feather S35, PFM Medikal, Köln, Germany

*****Doğsan, İstanbul, Türkiye

3.2. Yöntem

Araştırmamız İstanbul Üniversitesi'nin Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda ve Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırmada İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nün deney hayvanlarının araştırılmasında uyulması istenen etik kural ve ilkelerine uygun olarak çalışılmıştır.

Araştırmamızın deneysel aşaması ISO 7405 (2008) standartları ölçüsünde planlanarak uygulanmıştır. 56 adet 3-4 aylık wistar albino cinsi 270 ± 30 gram ağırlığındaki sıçanlar zamana göre 2 gruba ayrılmıştır. Birinci grubun kısa dönemde (28 ± 2 gün) 28 deney hayvanı, ikinci grubun ise uzun dönemde (90 ± 2 gün) 28 deney hayvanı olması kararlaştırılmıştır. Her bir zaman dönemi için IBC Bioaggregate, iRoot BP Plus, IRM ve amalgam içeren polietilen tüpler hayvanların sağ tibialarında oluşturulan kemik defektlerine yerleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak boş polietilen tüpler bütün hayvanların sol tibialarında oluşturulan kemik defektlerine yerleştirilmiştir. Araştırma için gerekli olan etik kurul onayı için İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'na başvurularak onay alınmıştır (2012/52).

3.2.1. Retrograd Dolgu Materyallerinin ve Kemik İçine Yerleştirilecek Olan İmplantların Hazırlanması

Toz/likit formunda bulunan IBC Bioaggregate ve IRM, üretici firmaların önerdikleri doğrultuda, otoklavda steril edilmiş cam üzerinde steril siman spatülleri ile karıştırılarak hazırlandı. Pat kıvamındaki iRoot BP Plus, üretici firmanın hazırladığı şekliyle kullanıldı. Kapsül amalgamlar ise üretici firmanın önerdiği süre amalgamatörde karıştırıldı. Materyaller, karıştırma işleminden hemen sonra, kök kanalına benzeyen ve materyal ile doku arasındaki temas sahasını standardize eden içi boş steril olarak üretilmiş 1.7×50 mm boyutlarında polietilen tüpler içine içlerinde hiç hava kabarcığı kalmayacak şekilde steril enjektörler yada fulvarlar yardımıyla yerleştirildi (Tablo-3).

İçlerinde deney materyallerinin bulunduğu polietilen tüpler, otoklavda steril edilmiş bir cam üzerinde, steril bir bistüri aracılığıyla uzunluğu 5 mm olacak şekilde kesildi. Negatif kontrol grubundaki tüpler ise boş olarak kesildi. Her bir denek için deney materyalleri taze olarak karıştırılıp, implantlar hazırlanmış ve implantasyonlar yapılmıştır (Şekil-4).



IRM



IBC Bioaggregate



Iroot Bp plus



Amalgam

Şekil-4: Çalışmamıza dahil edilmiş retrograd dolgu materyalleri.

3.2.2. Deneysel Hayvan Modelinin Hazırlanması

Çalışmada 56 adet 3-4 aylık Wistar Albino cinsi 270 ± 30 gram ağırlığındaki erkek sıçanlar kullanılmıştır. Denekler deney süresi boyunca $21 \pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklıkta, bağıl nem oranı %40-60, ışık periyodu 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık standardını sağlayacak şekilde otomatize edilmiş olan ortamda, cerrahi operasyondan sonraki ilk hafta her kafeste 1 hayvan, takip eden günlerde her kafeste 4 hayvan olacak şekilde metal kafesler içerisinde tutulmuştur. Denekler İstanbul Yem Sanayi tarafından hazırlanan %21 oranında protein içeren yem ve su ile beslendi.

İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu'na da onaylanan yöntemde gereksiz deney hayvanı kullanımını önlemek amacıyla sıçanların her iki tibialarına implantasyon yapıldı. Denekler zamana göre 2 gruba ayrılacaktır. Birinci grup kısa dönemde (28 ± 2 gün) 28 deney hayvanını, ikinci grup ise uzun dönemde (90 ± 2 gün) 28 deney hayvanını içermektedir. Her bir zaman dönemi deney materyali içeren polietilen tüpler hayvanların sağ tibialarında oluşturulan kemik defektlerine, kontrol grubu olarak boş teflon tüpler bütün hayvanların sol tibialarında oluşturulan kemik defektlerine yerleştirilmiştir (Tablo-4).

Polietilen tüpler, deney materyalleri ile tüpün kemik dokusunda oluşturduğu doku yanıtının histopatolojik olarak karşılaştırılabilmesi amacıyla boş olarak da kısa ve uzun dönem zaman aralıklarında deneklere yerleştirilmiştir (Şekil-5).



Deney materyali yerleştirilen ve boş bırakılan polietilen tüplere ait örnekler



Materyallerin tüplere yerleştirilmesi

Şekil-5: Boş ve dolu polietilen tüpler ile materyallerin tüplere yerleştirilmesi.

Gauge	Renk	Kateterin İç-Dış Çapı (mm)	Kateterin Uzunluğu
14G	Turuncu	1.6-2.1	45
16G	Gri	1.3-1.7	45
18G	Yeşil	0.9-1.3	45
20G	Pembe	0.8-1.1	32
22G	Mavi	0.6-0.9	25
24G	Sarı	0.5-0.7	19
26G	Mor	0.4-0.6	19

Tablo-3: Polietilen tüp olarak kullanılabilen kateterlerin çapları.

Çalışmamızda gri renkli kateterlerden yararlanılmıştır.

DENEY GRUPLARI	HAYVAN ADEDİ
Kısa Dönem (28±2 gün) : IBC Bioaggregate	7
Uzun Dönem (90±2 gün) : IBC Bioaggregate	7
Kısa Dönem (28±2 gün) : iRoot® BP Plus	7
Uzun Dönem (90±2 gün) : iRoot® BP Plus	7
Kısa Dönem (28±2 gün) : IRM	7
Uzun Dönem (90±2 gün) : IRM	7
Kısa Dönem (28±2 gün) : Amalgam (Negatif Kontrol)	7
Uzun Dönem (90±2 gün) : Amalgam (Negatif Kontrol)	7

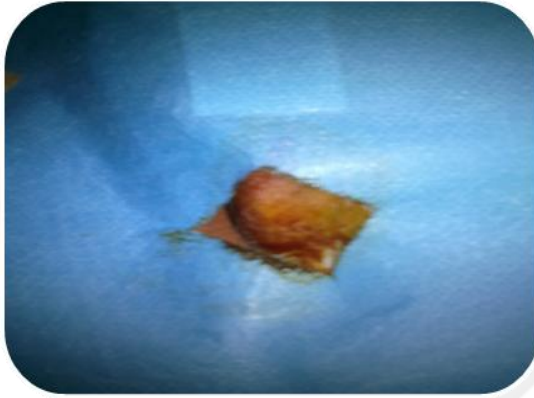
Tablo-4: Çalışmamıza ait deney grupları ve içerdikleri hayvan sayıları.

Cerrahi operasyon için denekler, 60 mg/kg Ketamin HCl ve 5 mg/kg Ksilazin HCl ile genel anestezi altına alındı. Bacak derisi medial yüzeylerindeki kıllar traşlandı. Bu yüzeyler %5'lik iodine solüsyonu ile dezenfekte edildi. Deney hayvanları steril örtü üzerine bacaklarından ve kollarından flaster kullanılarak sabitlendi (Şekil-6).

Her deneğin sağ ve sol bacakları fleksiyona getirilerek tibiaların medial yüzeylerine ulaşmak için 15 numaralı steril bistüri ile yaklaşık 2 cm uzunluğunda longitudinal cilt insizyonu yapıldı. Künt diseksiyon ile kemik dokusu açığa çıkarıldıktan sonra, fizyodispenser piyasemenine takılı 1 mm çapındaki yuvarlak uçlu cerrahi frez ile serum fizyolojik irigasyonu altında yaklaşık 6 mm uzunluğunda ve 2 mm genişliğinde, korteksten medullaya ulaşan oluklar açıldı. Her bir deneğe, her zaman dilimi için polietilen taşıyıcı içinde IBC Bioaggregate, iRoot BP Plus, IRM ve amalgam materyalleri sağ tibialarına, boş polietilen tüpler sol tibialarına yerleştirildi (Şekil-7).

İmplantasyonu takiben kas ve cilt tabakaları suture edildi. Dikiş bölgesi tekrar %5'lik iodine solüsyonu ile silindi. Denekler kontrol edilip yara bakımı yapıldıktan sonra kafeslere yerleştirildi.

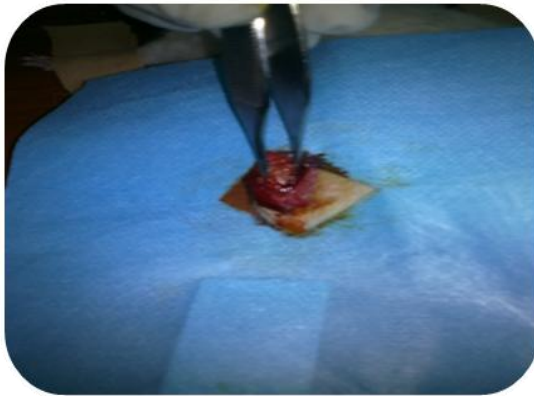
Kısa ve uzun dönem deney sürelerinin bitimini takiben, yüksek dozda anestezik solüsyon enjekte edilerek deneklerin sakrifikasyonu gerçekleştirildi. Bacak derisi traş edildikten sonra polietilen tüpleri içeren tibialar dezartiküle edilip üzerlerindeki doku temizlenerek %10'luk formolin solüsyonu içine konuldu. Daha sonra histopatolojik incelemeler için hazırlık işlemlerine geçildi.



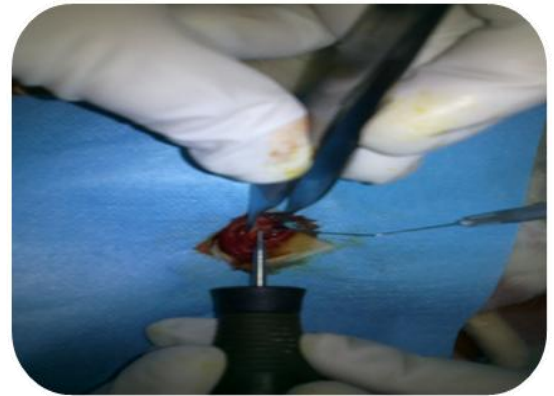
Operasyon sahası dezenfekte edildi.



Tibianın medial yüzünde insizyon yapıldı.



Tibianın medial yüzeyi açığa çıkarılarak sabitlendi.



Piyasemenine takılı 1 mm çapındaki yuvarlak uçlu cerrahi frez ile serum fizyolojik irrigasyonu altında yaklaşık 6 mm uzunluğunda ve 2 mm genişliğinde, korteksten medullaya ulaşan oluklar açıldı.

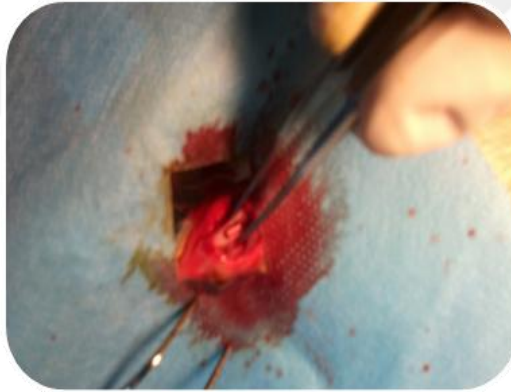
Şekil-6: Deney materyallerinin yerleştirilme hazırlıkları.



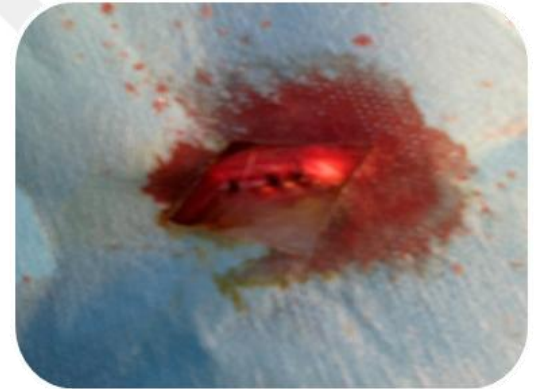
Yaklaşık 6 mm uzunluğunda ve 2 mm genişliğinde, korteksten medullaya ulaşan oluklar açıldı.



Her bir deneğe, her zaman dilimi için polietilen taşıyıcı içinde implantasyonlar yapıldı.



İmplantasyonlar taşıyıcı, açılan yuva içine tam yerleşir halde yapıldı.



İmplantasyonu takiben kas ve cilt tabakaları suture edildi.

Şekil-7: Deney materyallerinin yerleştirilmesi ve operasyon sahasının kapatılması.

3.2.3. Histopatolojik İşlemler

Histopatolojik inceleme işlemleri İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi ve Onkolojik Sitoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Elde edilen örnekler %10'luk tamponlanmış formalinde 1 hafta süre ile fiske edildi. Ardından dekalsifikasyon için asit çözeltilisine alındı. Tüm materyal %50'lik formik asit ve %20'lik sodyum sitrat çözeltilerinden birer ölçek alınarak hazırlanan solüsyonda dekalsifiye edildi. İki gün ara ile asit solüsyonu yenilendi. Kemikteki dekalsifikasyon tamamlandığında defekt bölgesinden uzunlamasına geçen kesitlerle tibiaların diseksiyonu yapıldı. Rutin doku takibinden geçirilen tibialar parafin bloklara gömüldü. Bu bloklardan 5-7 mikron kalınlığında kesitler alınarak lam üzerine yerleştirildi ve 70°C sıcaklıktaki etüvde deparafinize edildi.

Kesitlerin tümü Hematoksilen-Eosin ile boyandı. Tüm preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. İmplantasyon alanının tümü küçük, orta ve büyük büyütme ile tarandı. Objektif değerlendirme için preparatların hangi gruba ait oldukları göz ardı edilerek inceleme yapıldı.

3.2.4. Histopatolojik Değerlendirme

Değerlendirmelerin tümü kantitatif yapıldı. Deney materyallerinin ve polietilen maddesinin yerleştirildiği kemik dokusunda oluşturdukları etkiler ile dokunun bunlara yanıtını değerlendirmek için kısa ve uzun dönemlere ait örneklerde polietilen tüpün açık uçlarında iltihap, nekroz, fibrozis, ve yabancı cisim reaksiyonu göz önünde bulundurularak yeni kemik yapımının kapladığı alanlar hesaplandı. Bu bulgulara bir büyük büyütme alanında kapladıkları bölgenin yüzdesine göre 0 (-), %1-30 (+), %30-60 (++) ve >%60 (+++) olmak üzere değerler verildi. Kemik yapımı değerlendirmesinde tüpün açık ucunda hiç kemik yapımı yoksa 0, açık ucun %5-30'u kemik ile kapanmışsa (+), %30-60'ı kemik ile kapanmışsa (++) , >%60'ı kemik ile kapanmışsa (+++) değer verildi (Tablo-5).

DERECE	İLTİHAP (Alan %)	NEKROZ (Alan %)	FİBROZİS (Alan %)	YABANCI CİSİM REAKSİYONU (Alan %)	YENİ KEMİK OLUŞUMU (Alan %)
0	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
1	%1-30	%1-30	%1-30	%1-30	%1-30
2	%30-60	%30-60	%30-60	%30-60	%30-60
3	%60-100	%60-100	%60-100	%60-100	%60-100

Tablo-5: Histopatolojik değerlendirme skalası.

3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Değerlendirmelerde öncelikle değişkenlerin data seti çerçevesinde tanımlayıcı istatistikleri ile her grubun kendine ait derecelerinin frekans dağılımları ve medyan değerleri sunulmuştur.

Data setinin uygunluğu doğrultusunda gerekli karşılaştırmalar non-parametrik yöntemler ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis Testi ile yapılmış ve test sonucu anlamlı olduğunda yani gruplar arası anlamlı farklar bulunduğu takdirde grupların ikili karşılaştırmaları için Dunn's çoklu karşılaştırma testleri yapılmıştır. 30. gün ve 90. gün gibi bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U Testi kullanılmıştır.

Bahsi geçen analizler için Statistical Package for the Social Science programı 15. sürümü (SPSS-15) kullanılarak, güven aralığı %95 düzeyinde tutularak analiz sonuçları $p < 0,05$ düzeyi ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda farklı kimyasal içerikli retrograd dolgu materyalleri olan Bioaggregate, iRoot BP Plus, IRM ve amalgamın biyoyumluluk dereceleri ve kemik dokusunda oluşturdukları etkiler, klinik kullanımlarına en yakın ortamı sağlayabilmek amacıyla, in vivo kemik içi implantasyon metodu ile test edilmiştir. Böylelikle hem materyallerin biyoyumluluk düzeyleri hem de kemik dokusu üzerinde yarattıkları etkiler izlenebilmektedir. Kemik içi implantasyon metodu kullanılarak yapılan çalışmamızda, materyallerin histolojik incelemelerinde iltihap, nekroz, fibrozis, yeni kemik oluşumu ve yabancı cisim reaksiyonu parametreleri değerlendirilerek, gözlem periyotlarımız olan 30. gün ve 90. gün değerleri istatistiksel karşılaştırmalara tabi tutulmuştur.

Çalışma verilerinin güvenilirliği için boş polietilen tüplere karşı oluşan doku yanıtının da tespit edilebilmesi gerekmektedir. Bu nedenle boş taşıyıcılar da kemik dokusuna implante edilerek histopatolojik incelemeye tabi tutulmuş ancak retrograd dolgu materyali olarak kullanılmadıkları için istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmamışlardır.

4.1. Deney Gruplarına ait Histopatolojik Bulgular

Yedişer adet sıçandan oluşan deney grupları, 30 ve 90 günlük zaman dilimleri dahilinde histopatolojik olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

4.1.1. IBC Bioaggregate Grubunun Histopatolojik Verileri

4.1.1.1. IBC Bioaggregate Grubu Kısa Dönem (28±2 gün)

İncelenen kesitlerin hiçbirinde iltihap hücresi infiltrasyonu, nekroz ya da yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmazken, özellikle yeni kemik oluşumu bakımından sonuçlar dikkat çekicidir. Örneklerin dört tanesi 1. derece, üç tanesi de 2. derece yeni kemik oluşumu göstermiştir.

Yeni kemik oluşumu özellikle taşıyıcı tüpün ağzını kapatır halde, materyalle temasta tespit edilmiştir. Örneklerin birisi haricinde taşıyıcı tüp çevresinde 1. derece fibröz kapsül izlenmiştir.

4.1.1.2. IBC Bioaggregate Grubu Uzun Dönem (90±2 gün)

İncelenen örneklerin ikisinde 1. derece iltihap hücresi infiltrasyonu görülmüştür. Örneklerin hemen hepsinde yoğun yeni kemik yapım alanları tespit edilmiştir. Taşıyıcı tüpün ağzını örten 3. derece yeni kemik yapımı dört örnekte görülürken, üç örnekte 2. derece yeni kemik yapım alanlarına rastlanmıştır. Örneklerin hiçbirinde nekroz, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmamıştır.

4.1.2. Iroot BP Plus Grubunun Histopatolojik Verileri

4.1.2.1. Iroot BP Plus Grubu Kısa Dönem (28±2 gün)

Bu gruptaki örneklerin tüp çevresinde fibröz kapsülün yer yer kalınlaştığı görülmüştür. Örneklerin sadece birinde fibrozise rastlanmazken, iki örnekte 2. derece, dört örnekte 1. derece fibrozis görülmüştür. Kapsül içinde ve özellikle materyalle bağ dokusunun temas halinde olduğu tüpün açık uçlarında iltihap hücresi infiltrasyonu saptanmıştır. Dört doku örneğinde iltihap izlenmemiştir.

İki doku örneğinde 1. derece, bir örnekte de 2. derece iltihap görülmüştür. Dört örnekte materyale ait kalıntıların çevresinde çok çekirdekli yabancı cisim dev hücreleri içeren 1. derece yabancı cisim reaksiyonu tespit edilmiştir. İki örnekte 1. derece nekroz odaklarına rastlanmıştır. Yeni kemik oluşumu bakımından bir örnek orta düzeyde iken altı örnek 1. derece yeni kemik oluşumu göstermektedir.

4.1.2.2. Iroot BP Plus Grubu Uzun Dönem (90±2 gün)

Bu grupta sadece bir örnekte 1. Derece iltihap ve yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmış olup kesitlerin hiçbirinde nekroz tespit edilmemiştir. Tüp çevresinde 30. güne nazaran daha ince bir fibröz kapsül görülmüş olup üç örnekte fibrozise rastlanmamıştır. Yeni kemik oluşumu özellikle taşıyıcı tüpün ağzında göze çarpmaktadır. Beş örnekte 2. derece, iki örnekte 3. derece yeni kemik oluşumu izlenmiştir.

4.1.3. IRM Grubunun Histopatolojik Verileri

4.1.3.1. IRM Grubu Kısa Dönem (28±2 gün)

Bu gruptaki örneklerin dördünde tüp çevresinde 1. derecede iltihap hücresi infiltrasyonu görülmüştür. Beş örnekte ince fibröz kapsül izlenirken, kalan örneklerde orta kalınlıkta fibröz kapsül görülmüştür. Örneklerde yabancı cisim reaksiyonu ya da nekroz izlenmemiştir. Dört örnekte 1. derece, üç örnekte de materyal ile temas halinde orta seviyede yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir.

4.1.3.2. IRM Grubu Uzun Dönem (90±2 gün)

Örneklerin üçünde tüp çevresinde ince bir fibröz kapsül ve 1. derece iltihap hücresi infiltrasyonu izlenmiştir. Örneklerin hiçbirinde nekroz ya da yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmamıştır. Bir örnekte yoğun olmak üzere altı örnekte 2. derece yeni kemik oluşumu tespit edilmiştir. Yeni kemik oluşumu taşıyıcı tüpün ağzını tamamen ya da kısmen kapatır şekildedir.

4.1.4. Amalgam Grubunun Histopatolojik Verileri

4.1.4.1. Amalgam Grubu Kısa Dönem (28±2 gün)

Örneklerin biri hariç tümünde taşıyıcı tüp çevresinde ince, yer yer kalınlaşan fibröz kapsül ile görülen fibrozis tespit edilmiştir. Örneklerin üçünde 1. derece yabancı cisim reaksiyonu görülürken iltihap hücresi infiltrasyonu ya da nekroz odaklarına rastlanılmamıştır. Örneklerin tümünde taşıyıcı tüp ağzında 1. derece yeni kemik oluşumu izlenmiştir.

4.1.4.2. Amalgam Grubu Uzun Dönem (90±2 gün)

Uzun dönem örneklerinde fibrozis ve nekroz odaklarına rastlanmazken, sadece birer örnekte iltihap ve yabancı cisim reaksiyonu izlenmiştir. Yeni kemik oluşumu bir örnekte yoğun iken, altı örnekte 2. derece olarak tespit edilmiştir.

4.1.5. Boş Polietilen Tüplere ait Histopatolojik Veriler

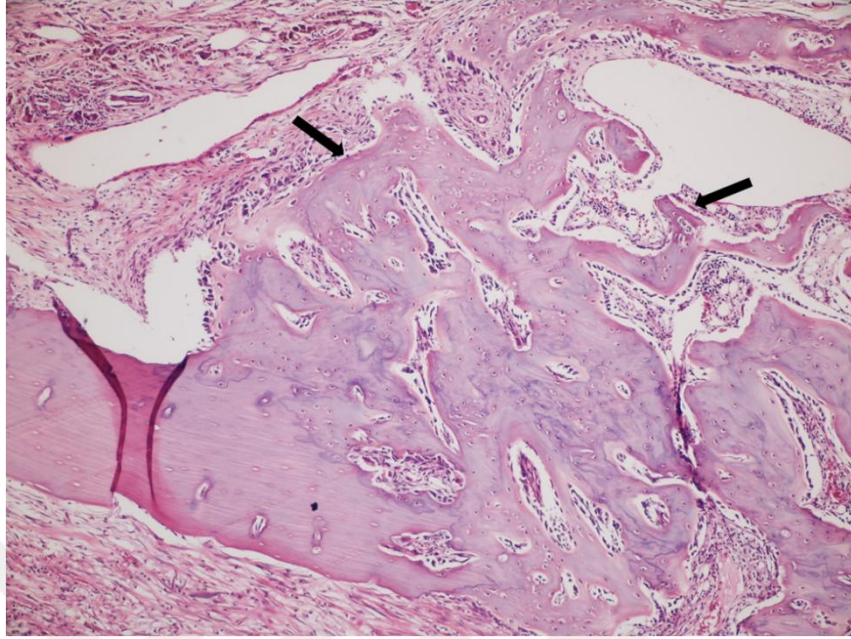
4.1.5.1. Kısa Dönem (28±2 gün)

İncelenen kesitlerde, boş tüplerin çevresinde 1. derece fibrozis izlenirken, örneklerin hiçbirinde yabancı cisim reaksiyonu görülmemiştir. Birer örnekte iltihap hücresi infiltrasyonu ve nekroz odaklarına rastlanmıştır. Yeni kemik yapımı implantasyon alanlarının dördünde 1. derece, üçünde 2. derece olarak gözlemlendi.

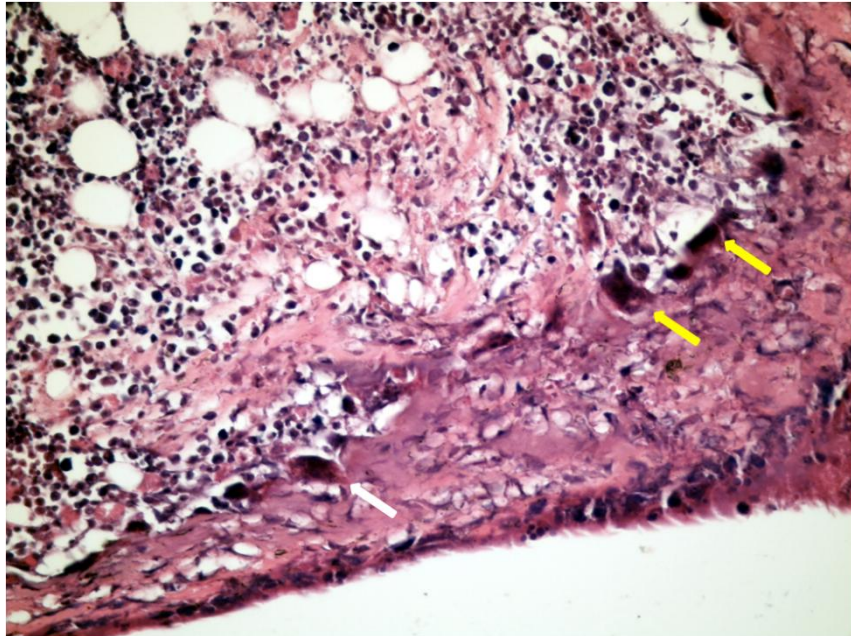
30. günde boş tüp grubunda sadece bir örnekte düşük düzeyde iltihap gözlemlenmiş, diğer örneklerde iltihap hücreleri eser miktarda görülerek 0 skoruyla derecelendirilmiştir. Bu da 30. günde materyal gruplarında izlenen iltihap reaksiyonlarının materyal kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

4.1.5.2. Uzun Dönem (90±2 gün)

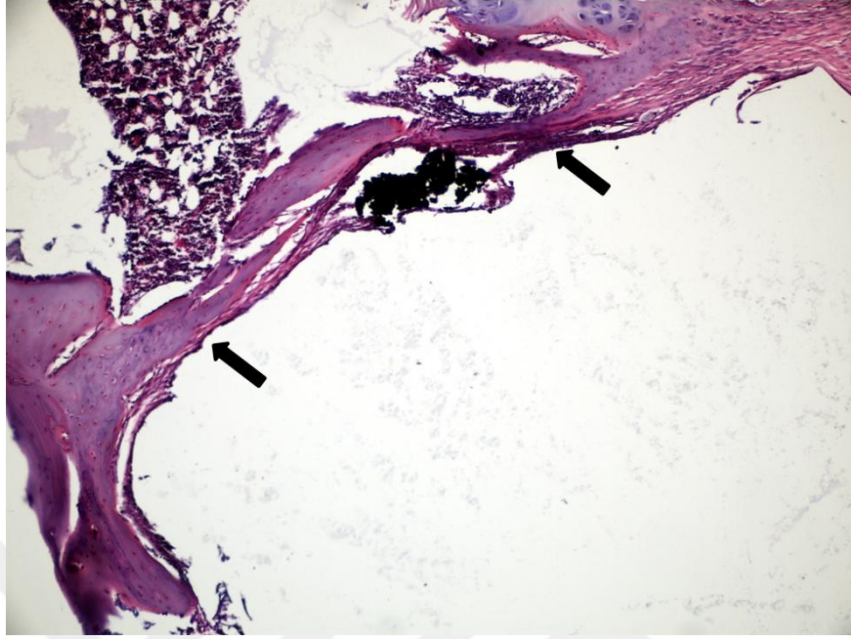
Uzun dönem örneklerinin hiçbirinde iltihap, nekroz, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu bulgularına rastlanmamıştır. Örneklerin birinde 3. derece, birinde 2. derece, dördünde de 1. derece yeni kemik yapım alanları izlenmiştir (Şekil 8-20: Tüm materyallere ve boş tüp grubuna ait histopatolojik bulgular sıralanmıştır) .



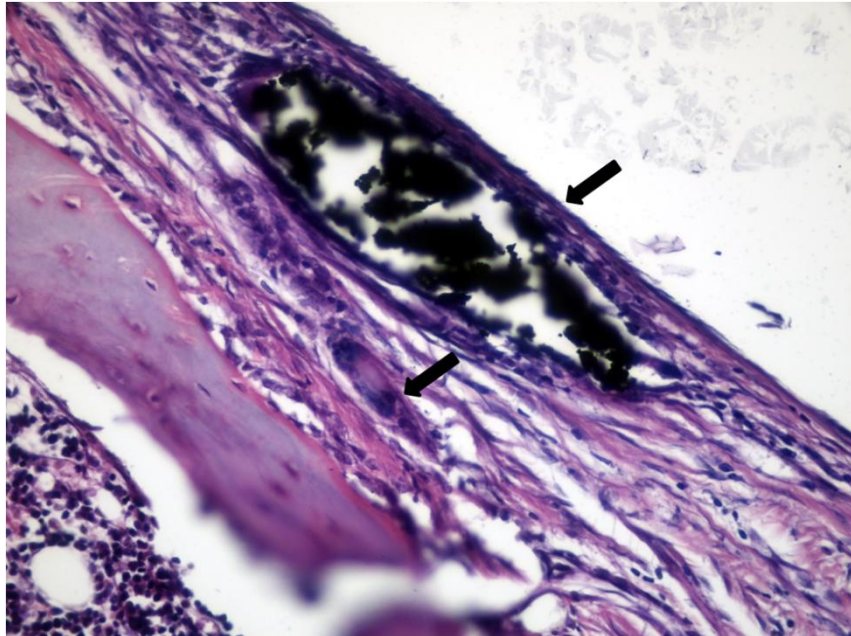
Şekil-8: 30. gün boş tüp grubunda tüpün içine doğru gelişen yeni kemik trabekülleri (H&E X400).



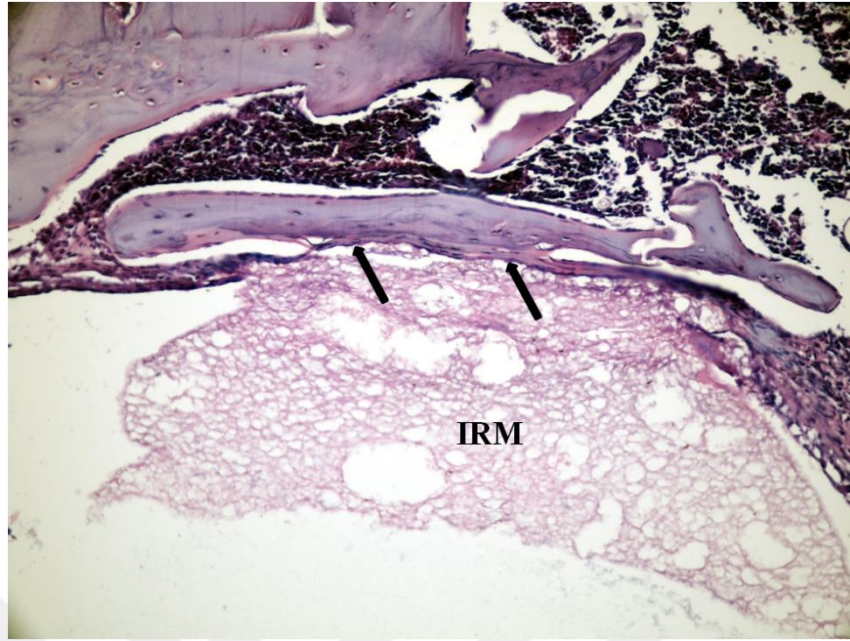
Şekil-9: 30. gün boş tüp grubunda tüp çevresinde oluşan yeni kemik dokusunu remodele eden osteoklastlar (H&E X400).



Şekil-10: 30. gün amalgam grubunda tüpün açık ucunu kapatmayan yönelik yeni kemik yapımı (H&E X 200).



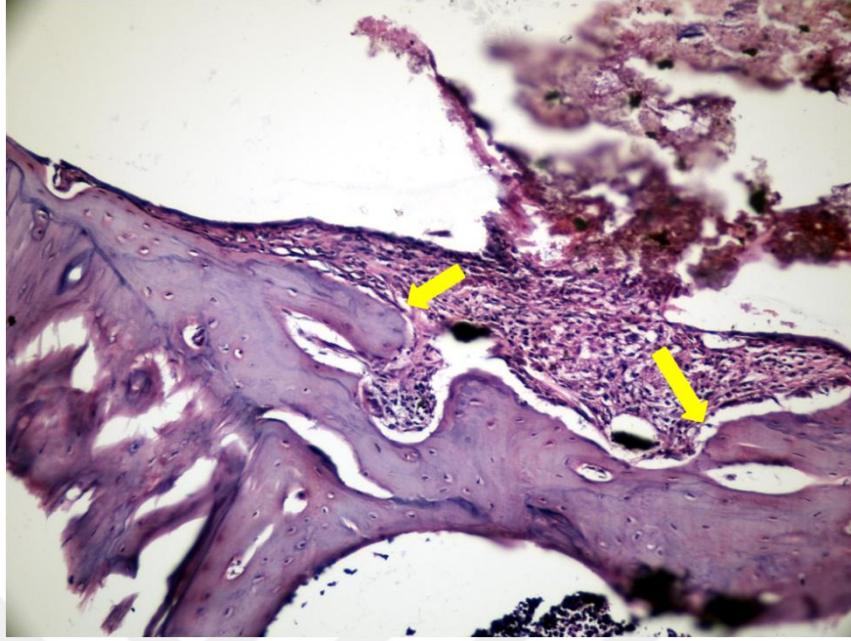
Şekil-11: 30. gün amalgam grubunda, tüpün açık ucunda, materyal çevresinde fibrozis ve yabancı cisim dev hücresi (H&E X400).



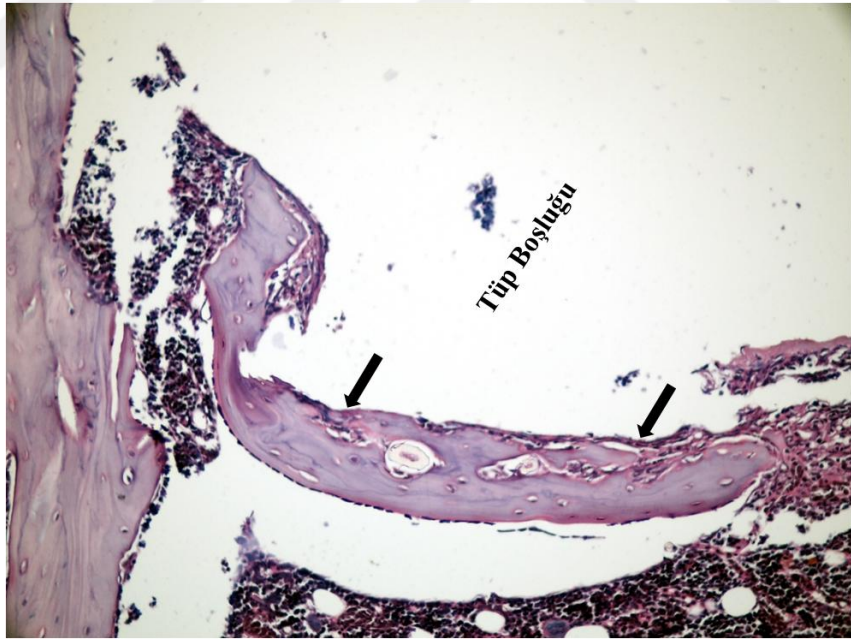
Şekil-12: 30. gün IRM grubunda, tüpün ucunda, materyal ile kontakt halinde kemik yapımı ve fibröz kapsül oluşumu (H&E X 200).



Şekil-13: 30. gün iRoot BP Plus grubunda, tüpün ucunda, materyal çevresinde, kanama, fibrin toplulukları ve yeni kemik dokusu (H&E X 200).



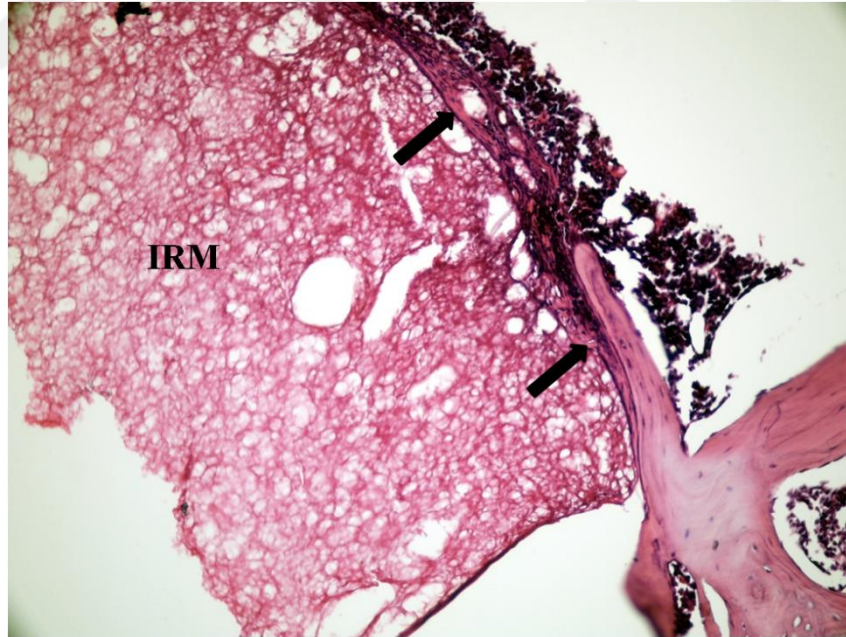
Şekil-14: 30. gün BA grubunda, tüpün ucunu büyük ölçüde kapatan yeni kemik dokusu (H&E X 100).



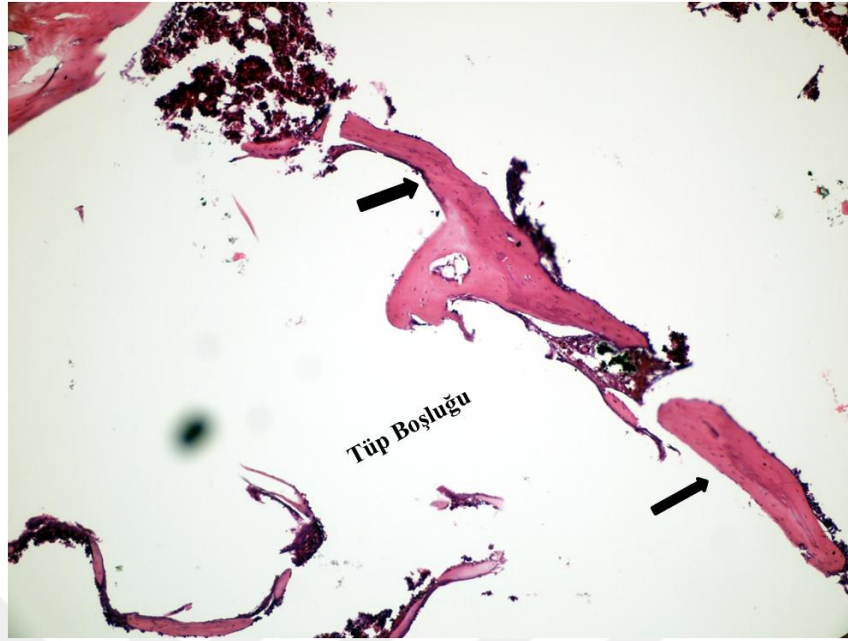
Şekil-15: 90. gün boş tüp grubunda, tüpün ucunu yarıdan fazla kapatan yeni kemik dokusu (H&E X 200).



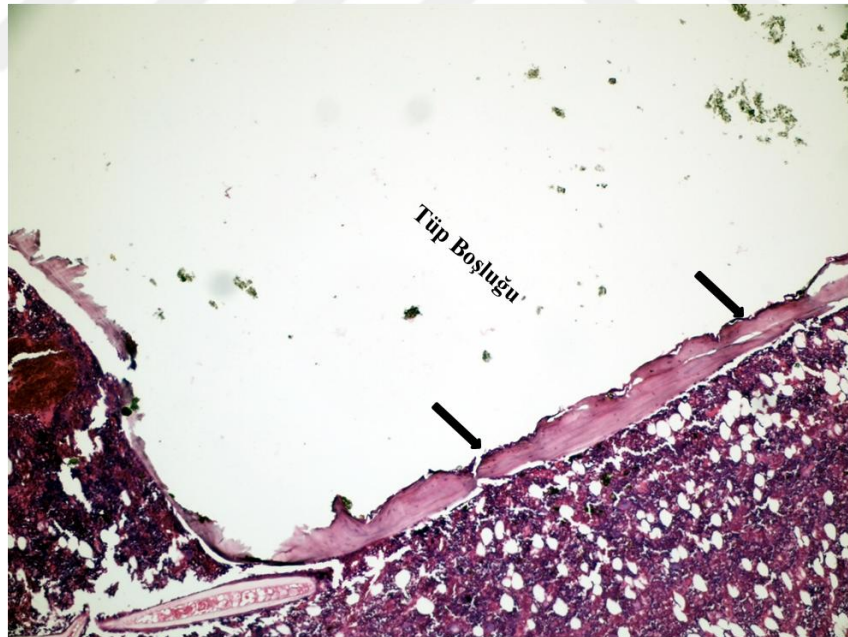
Şekil-16: 90. gün IRM grubunda, tüpün açık ucunu hemen hemen tümüyle kapatan yeni kemik dokusu (H&E X 100).



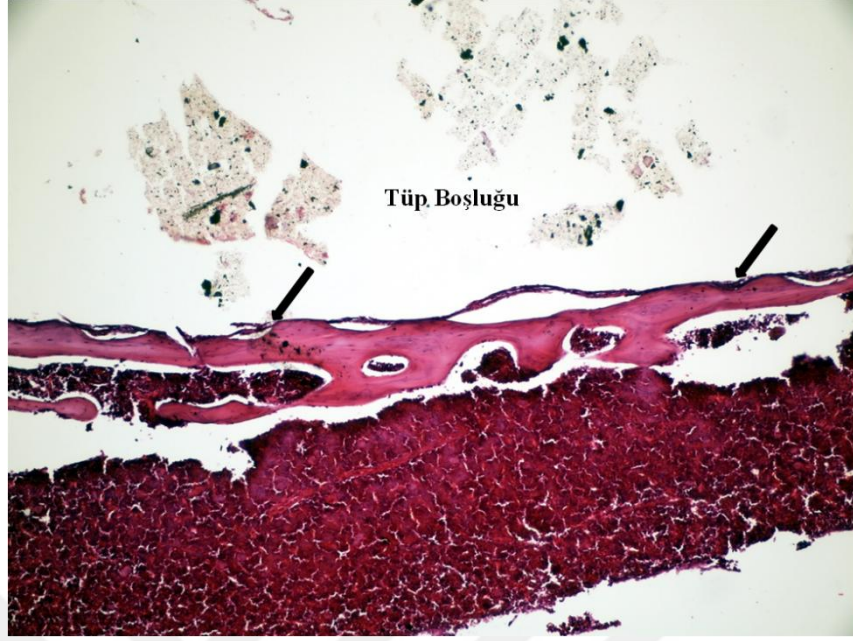
Şekil-17: 90. gün IRM grubunda, tüp ucunu %50 oranında kapatan yeni kemik yapımı (H&E X 200).



Şekil-18: 90. gün amalgam grubunda, tüpün ucunu %60'tan fazla kapatan, ince bant biçiminde yeni kemik yapımı (H&E X 100).



Şekil-19: 90. gün iRoot BP Plus grubunda, tüpün ucunu büyük ölçüde kapatan, bant biçiminde yeni kemik yapımı (H&E X 200).



Şekil-20: 90. gün BA grubunda, tüpün ucunu tümüyle kapatan yeni kemik dokusu (H&E X100).

4.2. İstatistiksel Bulgular

4.2.1. İltihapsal Bulgular

IBC Bioaggregate, Iroot BP Plus, IRM ve amalgam deney grupları arasında, iltihap parametresi açısından 30. ve 90. günlere ait elde edilen veriler ile Kruskal Wallis Testi yapılmış, anlamlı bulunan sonuçlar açısından da Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi uygulanmıştır. Bulgular tabloda özetlenmiştir (Tablo-6 ve 7).

Kruskal Wallis Testi ile elde edilen bulgularda 30. güne ait iltihap değerleri bakımından 4 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,028<0,05$). Yapılan Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi ile ikili gruplar halinde yapılan karşılaştırmalar sonucunda Amalgam ile IRM grupları ve IRM ile IBC Bioaggregate grupları arasında anlamlı farklar olduğu gözlenmiştir.

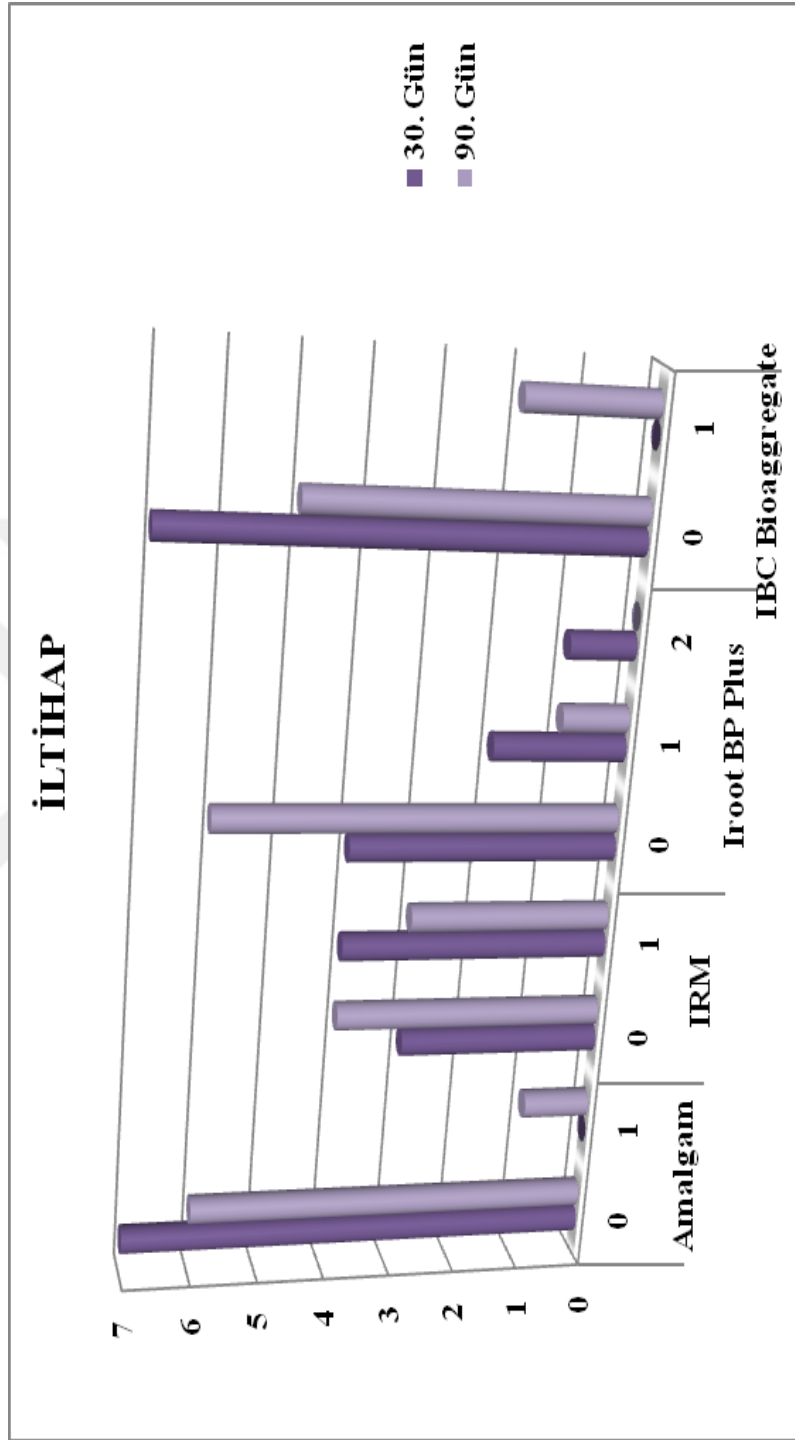
30. günde, amalgam ve Bioaggregate gruplarında mevcut tüm örneklerin iltihap parametresi açısından 0 skoruyla derecelendirilmesi dikkat çekicidir. IRM grubunda incelenen yedi örnekten dördünde 1. derece iltihap tespit edilmiştir. 30. gün iltihap parametresi açısından, amalgam – IRM ve IRM – Bioaggregate grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna rağmen söz konusu materyallerin 90. güne ait iltihap bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Yine her bir retrograd dolgu materyalinden 30. ve 90. günlerde elde edilen iltihapsal bulgular karşılaştırıldığında, periyotlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülememiştir. ($p>0,05$).

30. günde iRoot BP Plus grubunda sadece bir örnekte orta derecede iltihap tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

IRM grubunda, 30. günde dört örnekte 1. derece olan iltihabi reaksiyonlar, 90. günde üç örnekte 1. derece olacak şekilde gerileme göstermiştir. Ancak diğer materyallerle kıyaslandığında ve boş tüp grubunda tüm örneklerde 0 derece iltihap mevcutken halen 1. derece iltihabın devam etmesi materyalin biyouyumluluğu açısından şüpheli görülmüştür. Yine de bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

	Derece	30.gün		90.gün		Mann Whitney U Testi
		Örnek Sayısı	% Değeri	Örnek Sayısı	% Değeri	
Amalgam	0	7	100	6	86	U=21,000 p=0,317
	1	0	0	1	14	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
IRM	Medyan	0		0		U=21,000 p=0,606
	0	3	43	4	57	
	1	4	57	3	43	
	2	0	0	0	0	
Iroot BP Plus	3	0	0	0	0	U=17,000 p=0,227
	Medyan	1		0		
	0	4	57	6	86	
	1	2	29	1	14	
IBC Bioaggregate	2	1	14	0	0	U=17,500 p=0,141
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
	0	7	100	5	71	
Kruskal Wallis Testi	1	0	0	2	29	KW=9,095 p=0,028*
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi		KW=2,020 p=0,568				-
		Amalgam-IRM IRM – IBC Bioaggregate				

Tablo-6: İltihap parametresine ait istatistiksel bulgular.



Tablo-7: İltihap parametresine ait skor grafiği.

4.2.2. Nekroz Bulguları

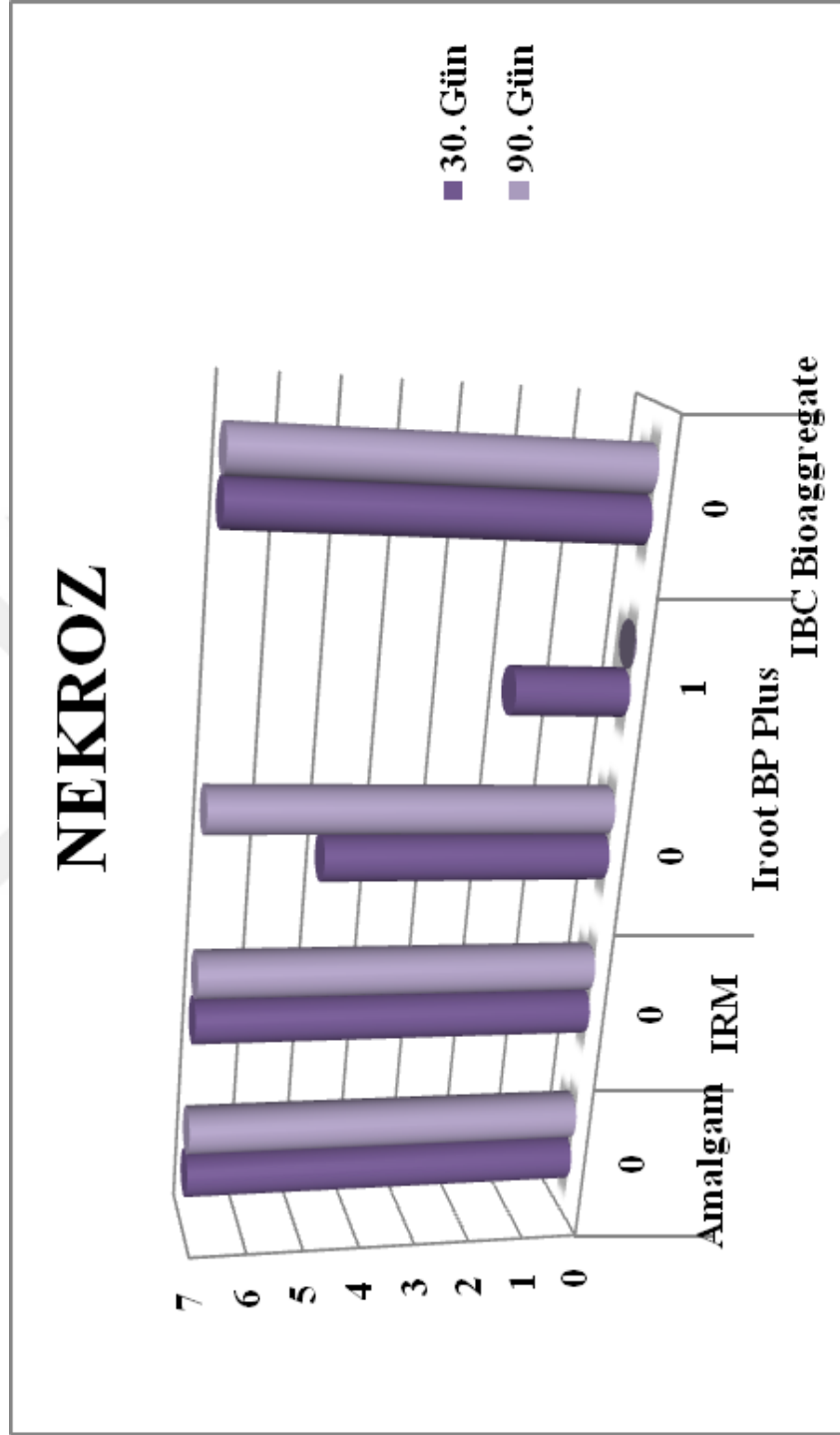
IBC Bioaggregate, Iroot BP Plus, IRM ve amalgam deney grupları arasında, nekroz parametresi açısından 30. ve 90. günlere ait elde edilen veriler ile Kruskal Wallis Testi yapılmıştır. Bulgular tabloda özetlenmiştir (Tablo-8 ve 9).

Kruskal Wallis Testi ile elde edilen bulgularda 30. ve 90. günlere ait nekroz değerleri bakımından 4 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

30. güne nekroz parametresine ait sonuçlar incelendiğinde, boş tüp grubunda sadece bir örnekte 1. derece nekrotik odak izlenirken, iRoot BP Plus grubunda iki örnekte 1. derece nekroz görülmüştür. Diğer deney materyallerinde nekroz tespit edilmezken, iRoot BP Plus grubunda iki örnekte izlenen 1. derece nekroz düşündürücüdür. 90. günde ise, boş tüp grubu dahil hiçbir deney grubunda nekroz tespit edilmemiştir. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir.

	Derece	30.gün		90.gün		Mann Whitney U Testi
		Örnek Sayısı	% Değeri	Örnek Sayısı	% Değeri	
Amalgam	0	7	100	7	100	U=24,500 p=1,000
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
IRM	0	7	100	7	100	U=24,500 p=1,000
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
Iroot BP Plus	0	5	72	7	100	U=17,500 p=0,141
	1	2	28	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
IBC Bioaggregate	0	7	100	7	100	U=24,500 p=1,000
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
Kruskal Wallis Testi		KW=6,231 p=0,101		KW=0,000 p=1,000		
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi		-		-		

Tablo-8: Nekroz parametresine ait istatistiksel bulgular.



Tablo-9: Nekroz parametresine ait skor grafiği.

4.2.3. Fibrozis Bulguları

IBC Bioaggregate, Iroot BP Plus, IRM ve amalgam deney grupları arasında, fibrozis parametresi açısından 30. ve 90. günlere ait elde edilen veriler ile Kruskal Wallis Testi yapılmış, anlamlı bulunan sonuçlar açısından da Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi uygulanmıştır. Bulgular tabloda özetlenmiştir (Tablo-10 ve 11).

30. güne ait fibrozis değerleri incelendiğinde, boş tüp grubu da dahil tüm deney gruplarında değişik oranlarda fibrozise rastlandığı görülmektedir. Boş tüp grubunda tüm örneklerde 1. derece, amalgam grubunda bir örnekte 2., bir örnekte 0, diğer beş örnekte 1. derece, IRM grubunda iki örnekte 2., diğer örneklerde 1. derece, iRoot BP Plus grubunda iki örnekte 2., bir örnekte 0, diğer örneklerde 1. derece, Bioaggregate grubunda ise bir örnekte 0, diğer örneklerde 1. derece fibrozis tespit edilmiştir. Bioaggregate grubunda elde edilen sonuçların boş tüp grubuyla benzerlik göstermesi, materyalin lokal iritasyonunun 30. günde azaldığını ya da yok olduğunu düşündürmektedir.

Kruskal Wallis Testi ile elde edilen bulgularda 30. güne ait fibrozis değerleri bakımından 4 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

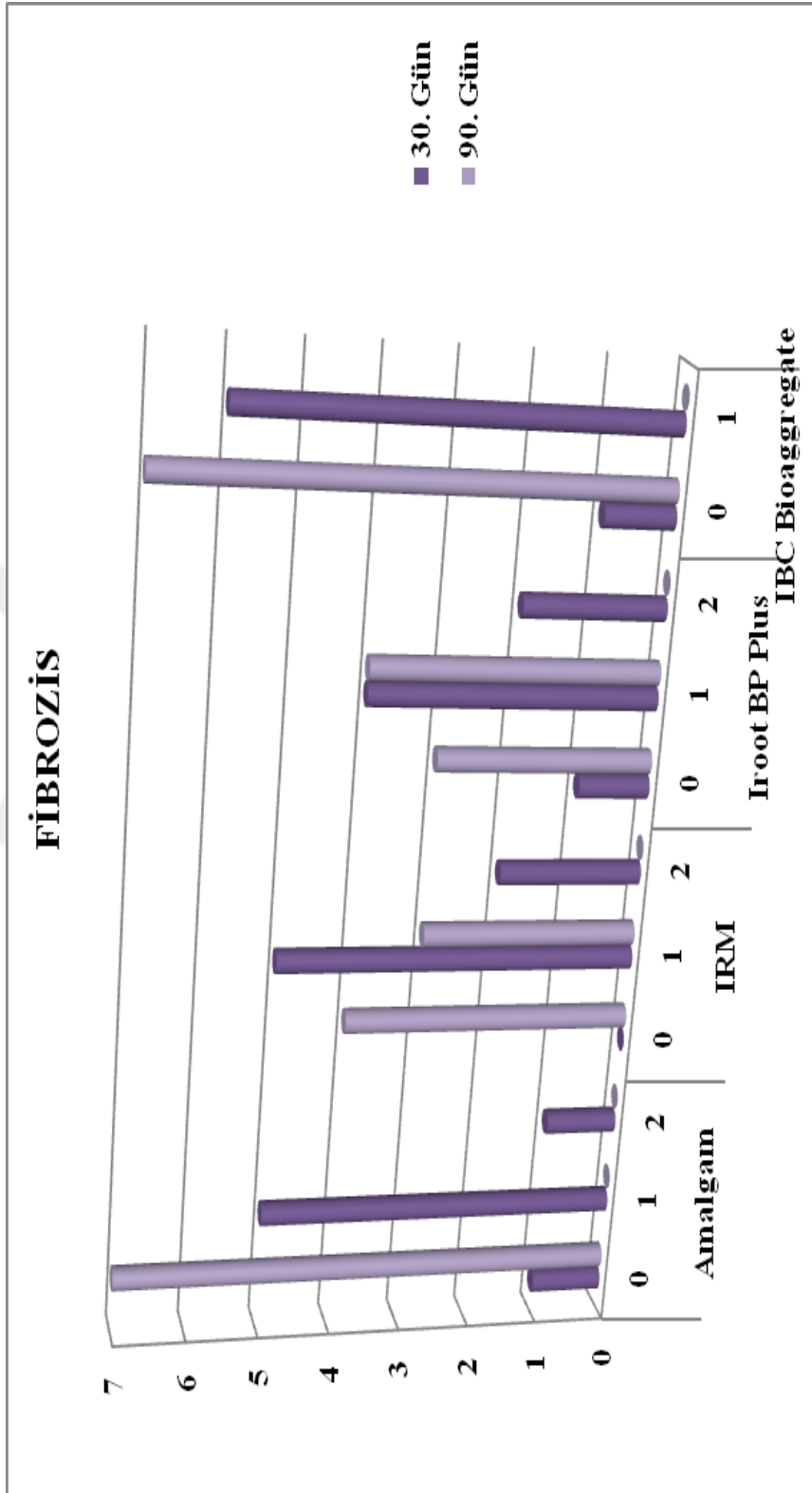
90. günde ise boş tüp, amalgam ve Bioaggregate gruplarında fibrozise rastlanmazken, IRM grubunda üç, iRoot BP Plus grubunda dört örnekte 1. derece fibrozisin devam ettiği görülmüştür. 90 gün tüm kemik iyileşmesi reaksiyonlarının sona ermesi için fazlasıyla yeterli bir süre iken bu örneklerde fibrozisin düşük düzeyde de olsa devam etmesi, materyalin biyouyumluluğu ve kemik iyileşmesine katkıları açısından düşündürücü bulunmuştur.

90. güne ait fibrozis değerleri bakımından 4 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,025<0,05$). Yapılan Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile ikili gruplar halinde yapılan karşılaştırmalar sonucunda Amalgam ile Iroot BP Plus grupları ve Iroot BP Plus ile IBC Bioaggregate grupları arasında anlamlı farklar olduğu gözlenmiştir.

Mann Whitney U Testi ile her bir grup için 30. ve 90. gün karşılaştırmaları sonucu fibrozis parametresi bakımından amalgam grubunda 30. ve 90. günler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002<0,05$), IRM grubunda 30. ve 90. gün değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,015<0,05$), IBC Bioaggregate grubunda 30. ve 90. gün değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002<0,05$). Amalgam grubunda 30. günde beş örnekte 1. derece, bir örnekte 2. derece izlenen fibrozis, 90. günde sıfırlanmıştır. Bioaggregate grubunda 30. günde altı örnekte izlenen 1. derece fibrozis, aynı şekilde 90. günde sıfırlanmıştır. IRM grubunda ise, iki örnekte 2. derece, beş örnekte 1. derece izlenen fibrozis, 90. günde üç örnekte 1. derece olacak şekilde azalmıştır.

	Derece	30.gün		90.gün		Mann Whitney U Testi
		Örnek Sayısı	% Değeri	Örnek Sayısı	% Değeri	
Amalgam	0	1	14	7	100	$U=3,500$ $p=0,002^*$
	1	5	72	0	0	
	2	1	14	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	1		0		
IRM	0	0	0	4	57	$U=7,500$ $p=0,015^*$
	1	5	71	3	43	
	2	2	29	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	1		0		
Iroot BP Plus	0	1	14	3	43	$U=13,500$ $p=0,114$
	1	4	57	4	57	
	2	2	29	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	1		1		
IBC Bioaggregate	0	1	14	7	100	$U=3,500$ $p=0,002^*$
	1	6	86	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	1		0		
Kruskal Wallis Testi		$KW=2,497$ $p=0,476$		$KW=9,367$ $p=0,025^*$		
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi		-		Amalgam - Iroot BP Plus Iroot BP Plus - IBC Bioaggregate		

Tablo-10: Fibrozis parametresine ait istatistiksel bulgular.



Tablo-11: Fibrozis parametresine ait skor grafiği.

4.2.4. Yabancı Cisim Reaksiyonu Bulguları

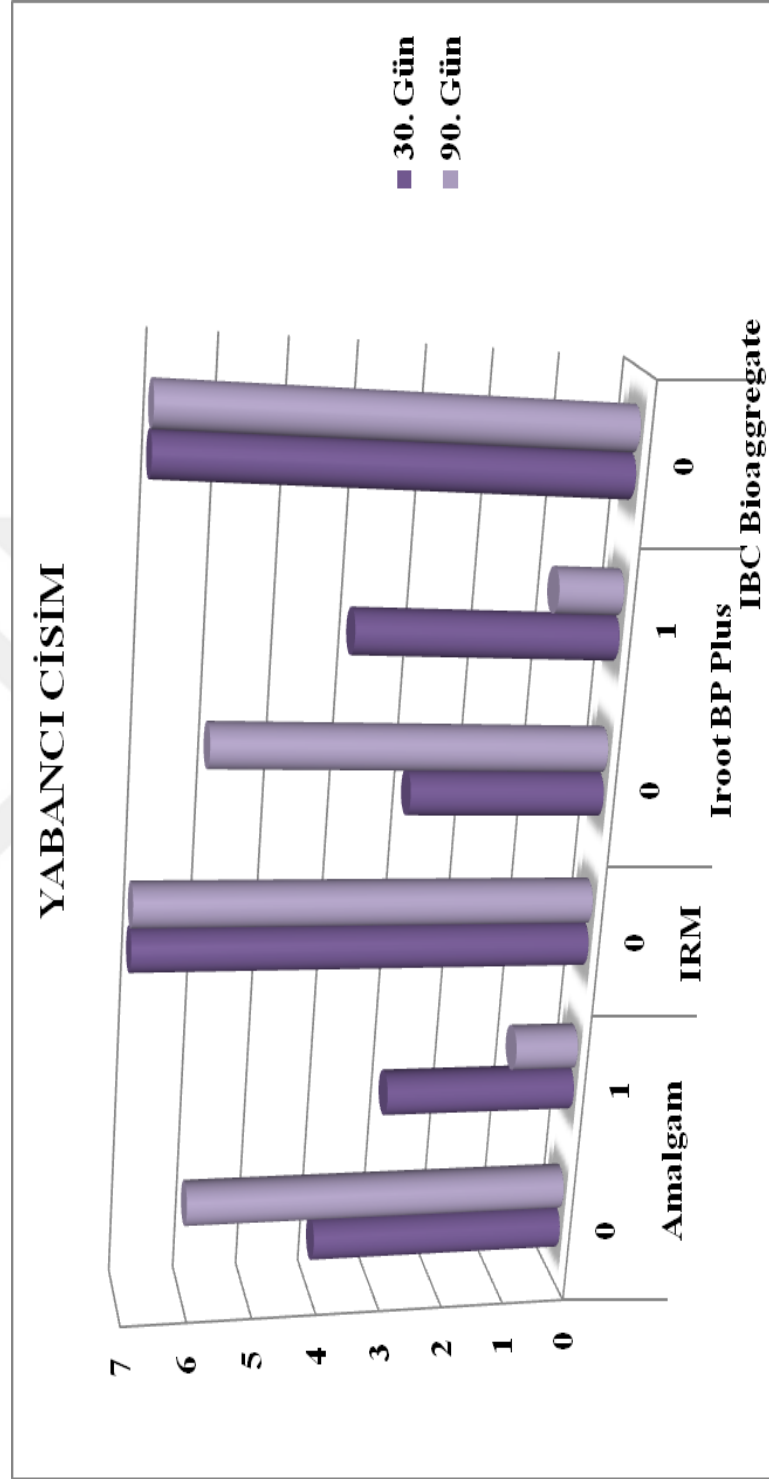
IBC Bioaggregate, Iroot BP Plus, IRM ve amalgam deney grupları arasında, yabancı cisim reaksiyonu parametresi açısından 30. ve 90. günlere ait elde edilen veriler ile Kruskal Wallis Testi yapılmış, anlamlı bulunan sonuçlar açısından da Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi uygulanmıştır. Bulgular tabloda özetlenmiştir (Tablo-12 ve 13).

30. güne ait yabancı cisim reaksiyonu değerleri bakımından 4 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,025<0,05$). Yapılan Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile ikili gruplar halinde yapılan karşılaştırmalar sonucunda IRM - Iroot BP Plus grupları ve Iroot BP Plus – IBC Bioaggregate grupları arasında anlamlı farklar olduğu gözlenmiştir.

Yabancı cisim reaksiyonu parametresinin 30. ve 90. günlere ait sonuçlarında amalgam ve iRoot BP Plus grupları öne çıkmaktadır. Diğer tüm gruplara ait örneklerde yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmazken, amalgam grubunda 30. günde üç örnekte 1. derece, 90. günde bir örnekte 1. derece ; iRoot BP Plus grubunda 30. günde dört örnekte 1. derece, 90. günde bir örnekte 1. derece yabancı cisim reaksiyonu izlenmiştir. 30. güne ait yabancı cisim reaksiyonu sonuçlarında, IRM – iRoot BP Plus ile iRoot BP Plus – Bioaggregate grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Amalgam grubunda mevcut olan yabancı cisim reaksiyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

	Derece	30.gün		90.gün		Mann Whitney U Testi
		Örnek Sayısı	% Değeri	Örnek Sayısı	% Değeri	
Amalgam	0	4	57	6	86	U=17,500 p=0,254
	1	3	43	1	14	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
IRM	0	7	100	7	100	U=24,500 p=1,000
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
IrootBP Plus	0	3	43	6	86	U=14,000 p=0,107
	1	4	57	1	14	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	1		0		
IBC Bioaggregate	0	7	100	7	100	U=24,500 p=1,000
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	Medyan	0		0		
KruskalWallis Testi		KW=9,367 p=0,025*		KW=2,077 p=0,557		
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi		IRM - Iroot BP Plus IrootBP Plus - IBC Bioaggregate		-		

Tablo-12: Yabancı cisim reaksiyonu parametresine ait istatistiksel bulgular.



Tablo-13: Yabancı cisim reaksiyonu parametresine ait skor grafiği.

4.2.5. Yeni Kemik Oluşumu Bulguları

IBC Bioaggregate, Iroot BP Plus, IRM ve amalgam deney grupları arasında, yeni kemik oluşumu parametresi açısından 30. ve 90. günlere ait elde edilen veriler ile Kruskal Wallis Testi yapılmış, anlamlı bulunan sonuçlar açısından da Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi uygulanmıştır. Bulgular tabloda özetlenmiştir (Tablo-14 ve 15).

Mann Whitney U Testi ile her bir grup için 30. ve 90. gün karşılaştırmaları sonucunda yeni kemik oluşumu bakımından amalgam grubunda 30. ve 90. gün değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001<0,05$), IRM grubunda 30. ve 90. gün değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,019<0,05$), Iroot BP Plus grubunda 30. ve 90. gün değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,002<0,05$), IBC Bioaggregate grubunda 30. ve 90. gün değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,006<0,05$).

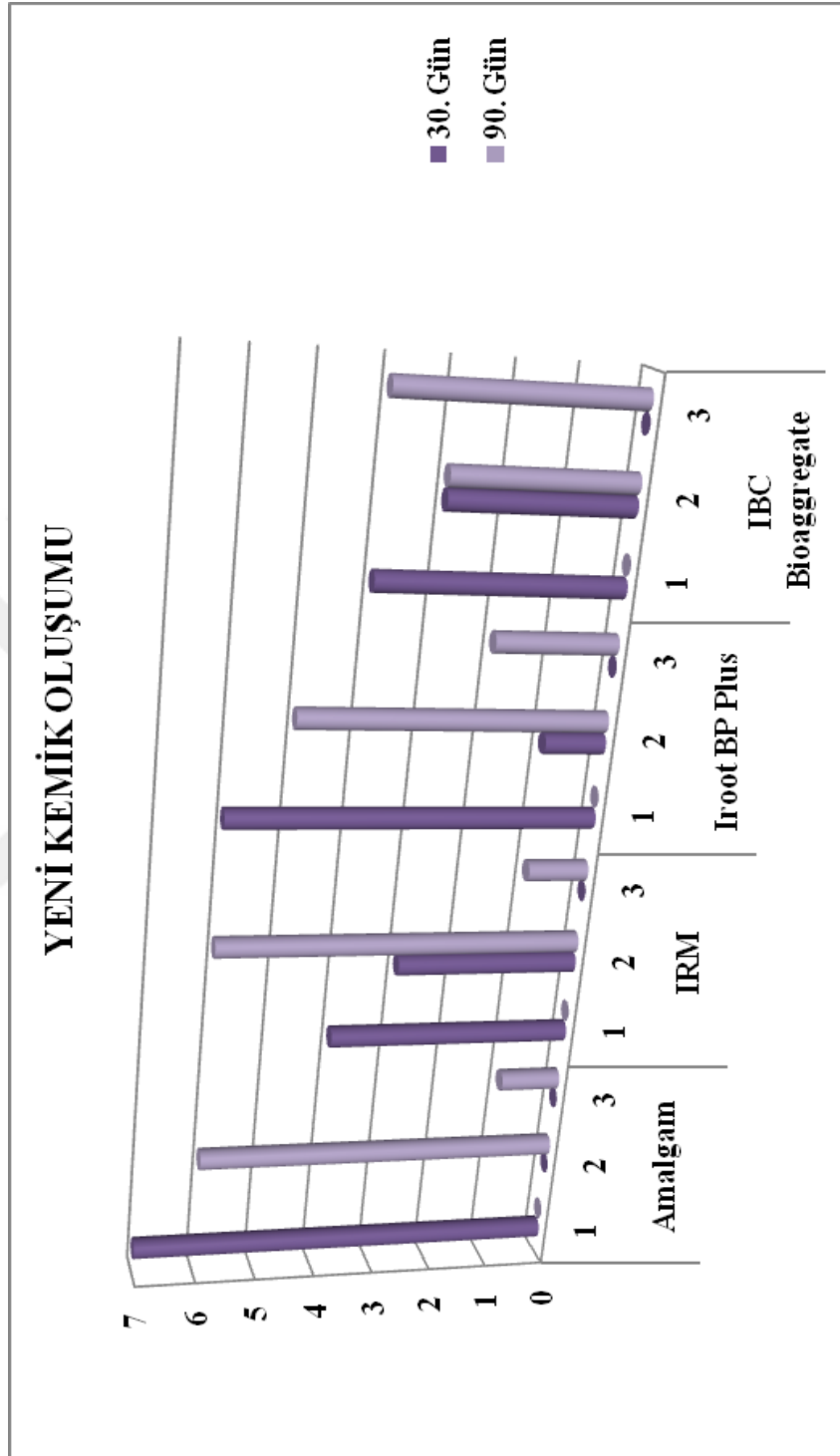
30. güne ait yeni kemik yapımı parametresine ait sonuçlar incelendiğinde, yeni kemik yapımı için yeterli sürenin geçtiği izlenimi alınmaktadır. Boş tüp grubunda üç örnekte 2. derece, dört örnekte 1. derece yeni kemik yapımı, amalgam grubunda tüm örneklerde 1. derece yeni kemik yapımı, IRM grubunda üç örnekte 2. derece, dört örnekte 1. derece yeni kemik yapımı, iRoot BP Plus grubunda bir örnekte 2. derece, diğer örneklerde 1. derece yeni kemik yapımı, Bioaggregate grubunda ise üç örnekte 2. derece, dört örnekte 1. derece yeni kemik yapımı görülmüştür. 30. günde yeni kemik yapımı açısından materyal grupları boş tüp grubuyla kıyaslandığında, amalgam grubunun boş tüp grubunun gerisinde kaldığı söylenebilir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir.

90. günde ise, yeni kemik yapım oranlarının deney materyallerinde artış gösterdiği görülmektedir. Boş tüp grubunda 30. güne ait yeni kemik yapımı neredeyse değişiklik göstermezken, deney gruplarında yeni kemik yapımının artışı materyallerin yeni kemik yapımı üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (Tablo-16). 90. günde boş tüp grubunda bir örnekte 3. derece, bir örnekte 2. derece, diğer örneklerde 1. derece yeni kemik yapımı, amalgam grubunda bir örnekte 3. derece, diğer örneklerde 2. derece yeni kemik yapımı, IRM grubunda yine bir örnekte 3. derece, diğer örneklerde 2. derece yeni kemik yapımı, iRoot BP Plus grubunda iki örnekte 3. derece, diğer örneklerde 2. derece yeni kemik yapımı, bioaggregate grubunda ise dört örnekte 3. derece, üç örnekte 2. derece yeni kemik yapımı izlenmiştir. Yeni kemik yapımı açısından grupların kendi içlerinde 30. ve 90. günler arasında gösterdiği farklılıklar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Sonuçlar değerlendirildiğinde, 90 gün yeni kemik yapımı açısından fazlasıyla yeterli olmasına rağmen, gruplar karşılaştırıldığında yeni kemik yapımının farklı derecelerde görülmesi, bazı materyallerin yeni kemik yapımını diğerlerine oranla daha fazla stimüle ettiğini düşündürmektedir. iRoot BP Plus ve Bioaggregate materyallerinin hem 30. günde iyi derecede yeni kemik yapımını stimüle ettiği hem de 90. günde 30. güne kıyasla yeni kemik yapımını daha çok arttırdığı söylenebilir. Amalgam grubunda 30. günde diğer gruplara oranla daha az yeni kemik yapımı görülürken, 90. günde elde edilen yeni kemik yapımı oranları tatmin edicidir.

	Derece	30.gün		90.gün		Mann Whitney U Testi
		Örnek Sayısı	% Değeri	Örnek Sayısı	% Değeri	
Amalgam	0	0	0	0	0	$U=0,000$ $p<0,001^*$
	1	7	100	0	0	
	2	0	0	6	86	
	3	0	0	1	14	
	Medyan	1		2		
IRM	0	0	0	0	0	$U=9,000$ $p=0,019^*$
	1	4	57	0	0	
	2	3	43	6	86	
	3	0	0	1	14	
	Medyan	1		2		
IrootBP Plus	0	0	0	0	0	$U=2,500$ $p=0,002^*$
	1	6	86	0	0	
	2	1	14	5	71	
	3	0	0	2	29	
	Medyan	1		2		
IBC Bioaggregate	0	0	0	0	0	$U=4,500$ $p=0,006^*$
	1	4	57	0	0	
	2	3	43	3	43	
	3	0	0	4	57	
	Medyan	1		3		
Kruskal Wallis Testi		$KW=4,959$ $p=0,175$		$KW=4,050$ $p=0,256$		
Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi		-		-		

Tablo-14: Yeni kemik oluşumu parametresine ait istatistiksel bulgular.



Tablo-15: Yeni kemik oluşumu parametresine ait skor grafiği.

	Derece	30.gün		90.gün	
		Örnek Sayısı	% Değeri	Örnek Sayısı	% Değeri
İltihap	0	6	86	7	100
	1	1	14	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	Medyan	0		0	
Nekroz	0	6	86	7	100
	1	1	14	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	Medyan	0		0	
Fibrozis	0	0	0	7	100
	1	7	100	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	Medyan	1		0	
Yeni Kemik Oluşumu	0	0	0	0	0
	1	4	57	5	72
	2	3	43	1	14
	3	0	0	1	14
	Medyan	1		1	
Yabancı Cisim Reaksiyonu	0	0	0	7	100
	1	7	100	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	Medyan	0		0	

Tablo-16: Boş polietilen tüplere ait histopatolojik verilerin parametrelere göre dağılımı.

5.TARTIŞMA

Periapikal cerrahi, ortograd yolla tedavisi mümkün olmayan ya da kontrendike olan periapikal lezyonlu dişlerin fonksiyonda tutulabilmeleri için gerekli olan bir tedavi yöntemidir. Periapikal cerrahi kök ucu rezeksiyonu, retrograd kavite preparasyonu ve retrograd dolgu işlemlerini içermektedir (146,147). Başarılı bir periapikal cerrahi işlem için kök ucu dolgu materyalinin seçimi önemlidir. Kök ucu dolgusu için seçilen materyalin mikrosızıntıyı engellemesi, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin stabil olması, nem varlığında sertleşebilmesi, radyopak olması ve en çok da biyoyumlu olması, işlemin başarılı olabilmesi için istenen önemli kriterlerdir. Hatta günümüzde bu özellikler de yeterli görülmeyip, osteokondüktif ya da osteoindüktif özellik taşıyan, doku rejenerasyonunu stimüle edebilen materyaller ön plana çıkmaktadır (148,149,150,151).

Retrograd dolgu materyali, cerrahi operasyonla yerleştirildikten sonra, periapikal bölgedeki canlı bağ dokusu ile uzun süre temas halinde kalacağı için biyoyumlu olmalıdır. Biyoyumlu olmayan materyaller, cerrahi operasyonu başarısız kılacak, doku iyileşmesinde gecikmelere hatta doku dejenerasyonlarına sebep olacaktır (152).

Retrograd dolgu materyallerinin biyoyumluluklarının test edilmesi için en etkili yöntemlerden biri, ikincil testler grubuna giren, materyalin deney hayvanlarına kemik içi implantasyonudur. Böylelikle hem materyalin klinik uygulama ortamına yakın bir deney sahası oluşturulmuş hem de iltihabi ve immünolojik doku yanıtları tespit edilebilmiş olmaktadır (153,154).

Günümüze dek amalgam, güta perka, çinko oksit öjenol simanlar, kompozitler, reçine ilave edilmiş cam iyonomerler ve kalsiyum silikat içerikli materyaller (örneğin iRoot BP ve MTA) gibi birçok ajan retrograd dolgu malzemesi olarak kullanılmıştır (146,155,156). Bu materyallerin, periapikal bölgedeki canlı bağ dokusuyla sürekli temas halinde olmalarından dolayı, periapikal doku iyileşmesini uyardıkları, dokularda irritasyona neden olmalarını, inert ve biyoyumlu olmaları istenir (157).

Piyasaya sürüldüğünden beri deneysel ve klinik olarak geniş çaplı kullanım alanı bulan MTA'nın biyoyumluluğunun yanı sıra, çözünürlüğünün ve sitotoksitesinin düşük olduğu ve mineralize doku oluşumunu stimüle ettiği bilinmektedir. Ancak uzun sertleşme süresine sahip olması, manipülasyonun zor olması, pahalı olması ve kural renkleşmeye neden olması gibi dezavantajları da mevcuttur (158,159,160,161). Bu nedenle farklı formülasyonları geliştirilmiş olup alternatif olabilecek bir materyal arayışı da devam etmektedir (160,162,163,164).

Son yıllarda retrograd dolgu materyali olarak kullanılmaya başlanan BioAggregate (BA), MTA ile benzer kimyasal yapısıyla öne çıkmaktadır. MTA'dan farklı olarak alüminyum içermemesinin materyalin toksik etkilerini minimize ettiği ve manipülasyon kolaylığına sahip olduğu bilinmektedir (154,165,166).

Mukhtar-Fayyad, BA ve iRoot BP Plus'ın insan periodontal ligament fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkilerini değerlendirmiş ve karşılaştırmıştır. Hücreler materyal içeren hücre kültürü ortamlarına ekilerek 24 saat, 72 saat ve 7 günlük periyotlarda hücre canlılığı gözlemlenmiştir. Her iki materyalin de biyoyumlu bulunduğu bildirilmiştir (167).

Yan ve ark., MTA ve BA'nın insan periodontal ligament fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, BA'nın toksik etki göstermediği ve fibroblast hücrelerinin farklılaşmalarını desteklediği sonucuna ulaşmışlardır (168).

De-Deus ve ark., BioAggregate'in biyoyumluluğunun in vitro olarak araştırdıkları hücre toksite çalışmalarında insan mezenkim hücrelerini kullanmış ve beyaz MTA ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (169).

Yuan ve ark. BA'nın osteoblast hücrelerine etkilerini hücre kültüründe 1.,2. ve 3. günlerde incelemişler ve BioAggregate'in fare osteoblast hücrelerinde mineralizasyon süreciyle ilişkili olan genlerin ekspresyonunu uyardığını göstermişlerdir. Materyalin bu özelliğinin içerdiği hidroksiapatit molekülüne bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Kültürün 2. ve 3. gününde kollagen tip 1, osteopontin ve osteokalsin gen ekspresyonunun MTA grubuna oranla belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir (170).

Khalil ve ark., BA ve MTA'nın organ düzeyinde etkilerini inceledikleri çalışmalarında, 7 ve 30 günlük periyotlarda materyallerin karaciğer ve böbrek üzerine sistemik toksik etkilerini karşılaştırmışlardır. Materyaller, teflon tüpler içinde 42 beyaz albino sıçanın sırt bölgesine subkütan olarak implante edilmiş, gözlem periyotları sonunda hematolojik ve histopatolojik inceleme yapılmıştır. 7. günde kontrol grubuna oranla materyal gruplarında daha şiddetli enflamatuvar reaksiyonlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak, MTA'nın organlar üzerinde BA'ya oranla daha ciddi yan etkiler oluşturduğu ancak kalıcı hasar yaratmadığı bildirilmiştir (171).

Saghiri ve ark., BA, ProRoot beyaz MTA, Angelus beyaz MTA ve Geristore'un biyoyumluluklarını kıyasladıkları çalışmalarında, materyalleri polietilen tüpler aracılığıyla 50 Sprague Dawley sıçanın sırt subkütan dokusu içine implante ederek, 7, 14, 28 ve 60 günlük gözlem periyotlarıyla değerlendirme yapmışlardır. Enflamatuvar reaksiyonlar en az ProRoot beyaz MTA grubunda gözlemlenirken, Angelus beyaz MTA ve BA gruplarında eşit bulunmuştur. En yüksek enflamatuvar yanıt ise Geristore grubunda bulunmuştur (172).

Batur ve ark., Proroot MTA ile BA materyallerini polietilen tüpler içinde 50 Sprague Dawley sıçanın sırt subkütan dokusu içine implante ederek, 7, 15, 30, 60 ve 90 günlük gözlem periyotlarıyla değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, 7. ve 15. günlerde her iki grupta da mevcut olan enflamatuvar reaksiyonların, BA grubunda zamanla azalırken, MTA grubunda tüm gözlem periyotlarında daha yüksek olduğunu, ayrıca. 60. ve 90. günlerde MTA grubunda daha şiddetli yabancı cisim reaksiyonu gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak, BA grubunun MTA grubuna oranla biyoyumluluk açısından daha üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir (173).

Kemik içi implantasyon metodu kullanılarak yaptığımız çalışmamızda, tüm bu çalışmalarla uyumlu olacak şekilde, BA'nın biyoyumlu olduğu sonucu elde edilmiştir. İltihabi ve fibrotik aktivitelerin zamanla yerini yeni kemik yapımına bıraktığı görülmüştür. Kemik dokusunun iyileşme siklusu göz önüne alındığında, cerrahi operasyonun meydana getirdiği ilk iltihabi reaksiyonların 30. günde sona erdiği bilinmektedir. Bu nedenle, tespit edilen iltihabi reaksiyonların büyük oranda implantasyon materyalinin iritasyonuna bağlı olduğu düşünülebilir. Materyallerin sertleşme süreleri ve bu süreçte ortama saldıkları ürünlerin toksik etkileri, ortaya çıkan ısı ile kemik dokusunda yarattıkları pH değişiklikleri, iyileşme sürecinde olumlu ya da olumsuz değişiklikler yaratabilmektedir (159,174,175).

Çalışmamızda, 30. gün iltihap parametresinde IRM ve BA grupları arasında, 90. gün fibrozis parametresinde iRoot ve BA grupları arasında ve fibrozis parametresinin 30. gün ile 90. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Yeni kemik oluşumu açısından BA, 30. gün ve 90. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. BA, hiçbir zaman diliminde yabancı cisim reaksiyonuna neden olmamıştır. 30. güne ait yabancı cisim reaksiyonu sonuçlarında iRoot ve BA grupları arasında, BA lehine, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. Enflamatuar reaksiyonlar zamanla azalırken, yabancı cisim reaksiyonu izlenmemiştir. Kemik içi uygulama yaptığımız bu çalışmada, BA'nın biyoyumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

Bir diğer deney materyalimiz olan iRoot BP Plus, tamamen laboratuarda sentezlenen su bazlı biyoseramik bir simandır. Kullanıma hazır, önceden karıştırılmış bir pasta kıvamına sahip olması, MTA'nın kullanım güçlüğüne karşısında bir üstünlüktür (176). Çalışmamıza da kullanım ve manipülasyon kolaylığı nedeniyle dahil edilmiştir.

De-Deus ve ark. 2012 yılında yaptıkları hücrel biyouyumluluk çalışmasında, 36 adet insan üst kesici dişi kullanmışlardır. Kanal dolguları yapılan ve kök ucu 3 mm kesilen dişlerin retrograd dolguları MTA ya da iRoot BP Plus ile yapılarak, her diş kökü 24 ve 48 saatlik periyotlarla hücre kültüründe bırakılmıştır. Her bir retrograd dolgu materyalinin hücre kültürü ortamına osteoblast hücreleri uygulanarak hücrelerin mitokondriyal aktiviteleri, membran geçirgenlikleri ve hücre yoğunlukları ölçümleri yapılmış, hücrelerin canlılık oranları tespit edilmiştir. Sonuçta, MTA ortamına maruz kalan hücrelerin canlılık oranı, hiçbir materyale maruz bırakılmamış hücrelerin oluşturduğu negatif kontrol grubuyla benzer olduğunu bildirmişlerdir. iRoot BP Plus grubunda ise hücreler, 48 saatlik periyotta MTA ve negatif kontrol grubuna oranla daha az canlılık göstermiştir. Buna rağmen, kontrol grubunda %70'inden daha fazla hücre canlılığı tespit edildiği için iRoot BP Plus'ın ciddi sitotoksik etki göstermediğini ve her iki materyalin de biyouyumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (176).

Zhang ve ark. Bioaggregate ve iRoot BP Plus'ın insan dental pulpa hücreleri üzerine sitotoksitelerinin ve bu hücrelerin proliferasyonu ve mineralizasyonuna olan etkilerinin tespit edilerek, bu etkilerin MTA ile kıyaslandığı bir çalışma yapmışlardır. Materyal ortamlarına hücre ekimlerini takiben 1,3,5 ve 7. günlerde hücre proliferasyon düzeyleri, farklılaşma potansiyellerinin tespiti için alkalen fosfataz seviyeleri ve odontoblastik farklılaşmayla ilişkili gen ekspresyonları incelenmiştir. Araştırmacılar, MTA grubunda hücre proliferasyonu baskılanırken, iRoot BP Plus ve Bioaggregate gruplarında önce yükselip, 3.-7. günlerde de düştüğünü gözlemlemişlerdir. Alkalen fosfataz düzeyinin, iRoot BP Plus grubunda MTA grubuna oranla daha yüksek bulunduğu, odontoblastik farklılaşmayla ilişkili gen ekspresyonlarının , iRoot BP Plus ve Bioaggregate gruplarında, MTA grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu verilere göre Bioaggregate ve iRoot BP Plus'ın toksik özellikte olmadığı, mineralizasyon ve hücre farklılaşmasını indükleme kapasitesine sahip oldukları bildirilmiştir (177).

Shi ve ark., iRoot BP Plus ile MTA'nın insan gingival fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini in vitro olarak araştırdıkları çalışmalarında, hücre kültürü ortamında materyallerin etkileri 1., 3. ve 7. günlerde değerlendirilmiş ve her iki materyalin de sitotoksik etkilerinin minimal seviyede olduğunu bildirmişlerdir (178).

Jiang ve ark., iRoot BP Plus, iRoot FS, ProRoot MTA ve Süper EBA materyallerinin fare osteoblast ve fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, Süper EBA haricinde diğer tüm deney materyallerinin kabul edilebilir sitotoksik etkiler gösterdiklerini bildirmişlerdir. En iyi hücresel adezyon kapasitesi iRoot FS grubunda bulunmuştur. Ayrıca materyallerin sertleşme süreleri iRoot BP Plus grubunda 7 gün, iRoot FS grubunda 1 saat, ProRoot MTA grubunda 4 saat ve Süper EBA grubunda 12 saat olarak tespit edilmiştir. iRoot BP Plus'ın üretici firma tarafından 2 saat olarak bildirilen sertleşme süresinin 7 gün olarak saptanmasının, nemden etkilenmesi nedeniyle olabileceğini bildirmişlerdir (179). Modareszadeh ve ark. da yaptıkları sitotoksikite çalışmalarında, iRoot BP Plus'ın sertleşme süresini 5 gün olarak tespit etmişlerdir (180).

Literatürde iRoot BP Plus ile ilgili olarak çoğunlukla hücre kültürü ve sızdırmazlık çalışmaları mevcuttur. Bu nedenle, materyalin kemik içi implantasyonu ile biyouyumluluğunun incelendiği çalışmamızın önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda iRoot BP Plus grubunda zamanla iltihabi reaksiyonlarda azalma izlenirken, fibrotik aktivitenin diğer deney materyallerine oranla daha yüksek oranda devam ettiğini gözlemledik. 90. günde fibrozis parametresinde iRoot BP Plus – Bioaggregate ve amalgam – iRoot BP Plus grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. 90. günde boş tüp, BA ve amalgam gruplarında fibrozis sıfırlanmışken, iRoot BP Plus grubunda aktivite bazı örneklerde devam etmektedir. 90 gün tüm kemik iyileşmesi reaksiyonlarının sona ermesi için fazlasıyla yeterli bir süre iken bu örneklerde fibrozisin düşük düzeyde de olsa devam etmesi, materyalin biyouyumluluğu açısından düşündürücü bulunmuştur. Sonuç, Jiang ve ark. ile Modareszadeh ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Dokunun materyale karşı gösterdiği reaksiyon ile aralarındaki temas alanı birbirleriyle bağlantılıdır. Temas yüzeyi ne kadar fazla olursa, materyale karşı verilen karşı doku yanıtının şiddeti de aynı oranda artar. Ayrıca temas eden materyalin sertleşmesindeki gecikme ve materyalin sitotoksik olan monomerlerinin polimerlere dönüşerek iritasyonlarını sonlandırmasının aksaması da doku yanıtını şiddetlendirmektedir (175,181). İroot BP Plus, toz ve likit halinde karıştırılan daha akışkan kıvamdaki diğer deney materyallerine oranla pasta şeklindeki koyu kıvamıyla doku temas alanını azaltmaktadır. Buna rağmen 30. günde iki örnekte izlenen nekrotik odakların materyalin içeriğine ya da sertleşme reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülebilir. Diğer deney materyallerinde nekroz tespit edilmezken, iRoot BP Plus grubunda iki örnekte izlenen 1. derece nekroz düşündürücüdür. Ayrıca, 30. günde yabancı cisim reaksiyonu parametresinde, IRM – iRoot BP Plus ile iRoot BP Plus – Bioaggregate grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. 30. günde yabancı cisim reaksiyonu sadece amalgam ve iRoot BP Plus gruplarında izlenmiştir. Bunun nedeninin de materyalin iritan özellikleri olabileceği kanısındayız.

iRoot BP Plus, her ne kadar diğer deney materyalleriyle kıyaslandığında daha yüksek düzeyde iltihap, fibrozis, nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu gösterse de, yeni kemik yapımı açısından diğer deney materyalleriyle benzer sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Diğer tüm gruplarda olduğu gibi, iRoot BP Plus grubunda da 30. ve 90. günler arasında, istatistiksel olarak anlamlı derecede yeni kemik yapımında artış tespit edilmiştir.

Kullanıma hazır paketlenmiş iRoot BP Plus'ın aksine, bir diğer deney materyalimiz olan IRM, toz ve likitten meydana gelen bir retrograd dolgu materyalidir. IRM, çinko oksit öjenolün toz ağırlığının %20 oranında polimetil metil metakrilat ilavesi ile modifiye edilmiş şeklidir (182). Öjenolün kemik dokusu üzerindeki etkilerinin tespit edilebilmesi için çalışmamıza dahil edilmiştir.

Wälivaara ve ark., denek olarak 6 melez köpek kullandıkları çalışmalarında, IRM, gutaperka, Süper EBA ve MTA'nın periapikal doku üzerine etkilerini araştırmışlardır.

Denekler, mandibular premolar dişlerine apikal rezeksiyon ve retrograd dolgu işlemleri yapılarak, 120 gün sonunda radyolojik ve histolojik incelemelere tabi tutulmuşlar ve IRM ve MTA gruplarında periapikal doku iyileşmesi daha başarılı bulunmuştur. Her iki grupta da iltihabi reaksiyonlar düşük düzeyde izlenmiştir. IRM ve MTA'nın kemik rejenerasyonu açısından başarılı olduğu bildirilmiştir (183).

Pittford ve ark., 21 adet maymun molar dişi kullanarak yaptıkları replantasyon çalışmasında çektikleri dişleri oral kavitede kontamine ettikten sonra rezeksiyonu takiben retrograd dolgu materyali olarak IRM ve amalgam kullanmışlardır. Dişlerin replantasyonunu takiben 8 haftalık gözlem periyodu sonucunda bakteri varlığı ve histopatolojik değişimleri değerlendirmişler; IRM grubunda amalgam grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bakteri varlığı ve sınırlı doku reaksiyonu tespit etmişlerdir (184).

Doku reaksiyonlarının sınırlı ve düşük düzeyde tespit edildiği bu iki çalışmanın aksine, IRM kullanarak yaptığımız çalışmamızda, orta derecede iltihabi reaksiyonlar tespit ettik. 30. günde amalgam ve BA grubuna ait örneklerin tümünde iltihap parametresi sıfır derece olarak izlenmişken, IRM'ye ait örneklerin dördünde 1. derece iltihap görülmektedir. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

Sümer ve ark., sıçanların sırt subkütan doku içine tüpler aracılığıyla yerleştirdikleri IRM, amalgam, MTA ve klorheksidinle karıştırılmış MTA implante ederek, 15, 30 ve 60. günlerde histolojik değerlendirme yapmışlardır. Tüm materyallerin fibröz bağ dokusuyla çevrelendiğini, dolayısıyla doku tarafından tolere edilebildiklerini bildirmişlerdir (185).

Çalışmamızda da IRM grubuna ait örneklerde, 30. günde orta derecede fibrozis görülürken, zamanla fibröz bağ dokusu kalınlığında azalma tespit edilmiş olup, fibrozis parametresine ait değerlerin zamanla azalması istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bulgularımız Sümer ve ark.'nın çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Bu durum IRM'nin doku dostu olduğu, doku tarafından iyi tolere edilebildiği şeklinde yorumlanabilir.

Olsen ve ark., amalgam, IRM ve Süper EBA simanını, polietilen tüpler içinde sıçan tibialarına yerleştirerek, 7, 14, 21, 56 ve 100 günlük periyotlarla histopatolojik inceleme gerçekleştirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda amalgam ve IRM gruplarında 56. günde tam bir iyileşme sağlanırken, Süper EBA grubunda iyileşme 100. gün sonunda tespit edilmiş olup, her iki çinko oksit öjenol materyali için de kabul edilebilir boyutlarda kemik iyileşmesi görüldüğünü bildirmişlerdir (186).

Maher ve ark., yetişkin erkek feretlerle yaptıkları çalışmada, deneklerin mandibular kanin dişlerine apikal rezeksiyon operasyonunu takiben retrograd dolgu materyali olarak IRM ve amalgam uygulamışlardır. 5, 10 ve 15 hafta gözlem periyotlarının ardından, deney materyali uygulanan dişler, çevre kemik bloğuyla alınarak, klinik, radyolojik ve histolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Klinik ve radyolojik incelemede her iki materyalin de dokular tarafından iyi tolere edildiğini gözlemlemişlerdir. Histolojik değerlendirmeler sonucunda amalgam grubunda enflamasyon ve fibröz kapsül oluşumunda zamanla azalma görülürken, IRM grubunda inatçı bir enflamasyon ile daha yavaş iyileşme potansiyeli tespit etmişlerdir (187).

Maher ve ark. IRM grubunda tespit ettikleri inatçı enflamasyon süreci Wälivaara ve ark.'nın çalışma sonuçlarıyla çelişse de çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla uyumludur. IRM grubuna ait örneklerdeki iltihabi reaksiyonların, tüm zaman dilimlerinde diğer deney gruplarıyla kıyaslandığında bariz bir şekilde devam ettiği görülmektedir. Buna rağmen yabancı cisim reaksiyonu hiçbir örnekte izlenmemiş ve zamanla yeni kemik yapımında artış tespit edilmiştir.

Civanın diğer bazı metallerle birlikte meydana getirdiği bir alaşım olan amalgam, diş hekimliğinde önemli bir yere sahiptir. Pratikte sıklıkla kullanılan amalgam, içerdiği civa nedeniyle hep gündemde kalmış ve tartışmalara konu olmuştur. Uzun zamandır kullanılan bir materyal olduğu için de üzerinde yapılmış birçok çalışma mevcuttur (174). Bu nedenle, çalışmamızda diğer deney materyallerinin biyouyumluluk verileri amalgam ile kıyaslanmıştır.

Amalgamın retrograd dolgu materyali olarak kullanıldığında sağladığı en önemli avantajlardan biri hızlıca sertleşerek, retrograd dolguda deformasyonlara fırsat vermemesidir. Torabinejad ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, amalgamın sertleşme zamanı 4 dakika, IRM' nin 6 dakika, Süper EBA' nın 9 dakika, MTA' nın sertleşme zamanı ise 2 saat 45 dakika olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya göre amalgamın en kısa sürede, MTA' nın en uzun sürede sertleşen materyal olduğu görülmektedir (174). Yapılan biyouyumluluk çalışmalarında yeni karıştırılan konvansiyonel gümüş amalgamların reaksiyona girmemiş civa dolayısıyla oldukça sitotoksik olduğu ve materyal sertleştikçe sitotoksitesinin hızlı bir şekilde azaldığı bulunmuştur. Bu çalışmalar ışığında, amalgamın erken dönemde zayıf biyouyumluluğa sahip olduğu ve uzun dönemde biyouyumluluğunun arttığı söylenebilir (188).

Baek ve ark., köpeklerin premolar ve molar dişlerinde MTA, amalgam ve Süper EBA retrograd dolgu materyallerini kullanarak, 5. Ayın sonunda periapikal doku reaksiyonlarını ve sement rejenerasyonunu değerlendirmişlerdir; araştırmacılar enflamasyon derecesi, enflamatuar hücre tipleri, fibröz kapsül kalınlığı, sement oluşumu, yeni kemik yapımı ve periodontal ligament kalınlığı incelendiğinde en başarılı materyalin MTA, en başarısız materyalin ise amalgam olduğu sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir (189).

Shahi ve ark., 45 Sprague Dawley sıçan kullandıkları çalışmalarında, gri MTA, beyaz MTA ve amalgamı polietilen tüpler içinde sıçanların sırt subkütan doku içine implante etmişlerdir. Sakrifikasyonlar 3. gün, 1. hafta ve 3. hafta olmak üzere gerçekleştirilmiştir. 3. günde beyaz MTA, 1. hafta sonunda ise gri MTA en biyouyumlu materyal olarak belirlenmiştir. 3. hafta sonunda ise, deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (190).

Yaltırık ve ark. yaptıkları çalışmalarında, Proroot MTA, amalgam ve yüksek bakır içerikli amalgamın (Oralloy, Coltene) biyouyumluluklarını incelemişlerdir. Deney materyalleri polietilen tüpler içinde Wistar albino cinsi sıçanların sırt subkütan bağ dokusu içine implante edilmiş, 7, 15, 30, 60 ve 90 günlük gözlem periyotları sonunda histolojik incelemeler yapılmıştır.

Tüm materyallerin 90. gün sonunda doku tarafından iyi tolere edilebildiği görülmüştür. Ayrıca MTA grubunda materyale komşu bağ dokusu içinde distrofik kalsifikasyon odakları izlenmiştir. Bu da MTA'nın sert doku oluşumunu indüklediği hipotezini destekler nitelikte bulunmuştur (106).

Maher ve ark., yetişkin erkek feretlerle yaptıkları çalışmada, deneklerin mandibular kanin dişlerine apikal rezeksiyon operasyonunu takiben retrograd dolgu materyali olarak IRM ve amalgam uygulamışlardır. 5, 10 ve 15 hafta gözlem periyotlarının ardından, deney materyali uygulanan dişler, çevre kemik bloğuyla alınarak, klinik, radyolojik ve histolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Histolojik değerlendirmeler sonucunda amalgam grubunda enflamasyon ve fibröz kapsül oluşumunda zamanla azalma olduğunu tespit etmişlerdir (187).

Çalışmamızda amalgam grubuna ait örneklerde, 30. günde iltihabi reaksiyonların sona erdiği, düşük düzeyde seyreden fibrozisin 90. günde sıfırlandığı, nekrotik odak izlenmediği ve zamanla yeni kemik yapımında artış görüldüğü tespit edilmiştir., Maher ve ark. çalışmalarına benzer şekilde (187), çalışmamızda söz konusu parametreler açısından amalgam başarılı bulunmuştur. Sadece 30. günde üç örnekte izlenen 1. derece yabancı cisim reaksiyonu düşündürücüdür ancak 90. günde yabancı cisim reaksiyonu bir örnekte 1. derece izlenecek kadar gerilemiştir. Amalgam grubunda mevcut olan yabancı cisim reaksiyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Herhangi bir yabancı materyal, bağ dokusu içine girdiğinde, fiziksel ve kimyasal irritasyona neden olarak, organizmada yabancı cisim reaksiyonunu tetikler. Materyaller dokuya yerleştirilmeleri sırasında ya da yerleştirildikten sonra doku sıvılarıyla çözünmelerine bağlı olarak doku içine partiküller halinde dağılabilir. Bu partiküller dokuda yabancı cisim reaksiyonunun artışına neden olabilir (181,191). Çalışmamızda yabancı cisim reaksiyonu parametresi incelendiğinde iRoot BP Plus grubuna ait örnekler ön plana çıkmaktadır. 30. günde IRM – iRoot BP Plus ve iRoot BP Plus – BA grupları arasında yabancı cisim reaksiyonu parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, yeni kemik yapımının farklı derecelerde görülmesi, bazı materyallerin yeni kemik yapımını diğerlerine oranla daha fazla stimüle ettiğini düşündürmektedir. iRoot BP Plus ve Bioaggregate materyallerinin hem 30. günde iyi derecede yeni kemik yapımını stimüle ettiği hem de 90. günde 30. güne kıyasla yeni kemik yapımını daha çok arttırdığı söylenebilir. Amalgam grubunda 30. günde diğer gruplara oranla daha az yeni kemik yapımı görülürken, 90. günde elde edilen yeni kemik yapımı oranları tatmin edicidir.

Çalışmamızdan elde edilen veriler sonucunda,

- 1) Çalışmaya dahil edilmiş tüm deney materyallerinin biyoyumlu olduğu,
- 2) Kontrol grubu olan amalgamın, zamanla gerileyen yabancı cisim reaksiyonu göstermesi sebebiyle biyolojik olarak giderek daha iyi tolere edilebildiği ve yeni kemik yapımına fırsat verdiği,
- 3) IRM grubunda tüm gözlem periyotlarında ısrarlı iltihabi ve fibrotik reaksiyonlar görüldüğü,
- 4) iRoot BP Plus grubu bulguları, diğer deney gruplarına ait bulgularla kıyaslandığında, iRoot BP Plus grubunda 30. günde nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu ile 90. günde ısrarlı fibrozis varlığı izlenebildiği,
- 5) Deney grupları biyoyumluluk açısından sıralandığında, sıralamanın BA, amalgam, IRM ve iRoot BP Plus şeklinde olduğu,

6) Manipülasyon kolaylığı yerine biyouyumluluk derecesi daha önemli olduğundan, iRoot BP Plus 'ın retrograd dolgu materyali olarak sadece pasta kıvamı ile kullanım kolaylığı sunması nedeniyle ilk seçenek olarak kullanılmaması gerektiği söylenebilir.

Çalışmamızla elde edilen sonuçların, ileride yapılacak klinik ve deneysel çalışmalara temel oluşturabileceğini düşünmekteyiz.



6. KAYNAKLAR

- 1- Ingle JI, Bakland LK. *Endodontics 5th ed.*. Hamilton London: BC Decker Inc.; 2002.
- 2- Kim S. Endodontic Microsurgery 8th edition. İçinde Cohen S, Burns RC, editor. *Pathway of the Pulp*. St Louis: Mosby Inc; 2002. pp. 683-725.
- 3- Çalışkan MK.. *Endodontik Cerrahi Tedavi*. İstanbul: İstanbul Nobel Tıp Kitap Evleri; 2006. pp.725-66.
- 4- Nixon CE, Lin L, Jandinski J. Evaluation of three silicone-based materials as potential retrograde fillings in surgical endodontics. *J Endod* 1991; **17(10)**: 479-482.
- 5- Ingle JI. Endodontic Surgery 4th edition. İçinde Taintoe I, editor. *Endodontics*. Philadelphia: Lea&Febiger; 1994. pp. 689-757.
- 6- Peñarrocha M, Martí E, García B, Gay C. Relationship of Periapical Lesion Radiologic Size, Apical Resection, and Retrograde Filling With the Prognosis of Periapical Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; **65**: 1526-1529.
- 7- Von Arx T. Apical surgery: A review of current techniques and outcome. *J Saudi Dent* 2011; **23**: 9–15.
- 8- Von Arx T, ALSaeed M. The use of regenerative techniques in apical surgery: A literature review. *J Saudi Dent* 2011; **23**: 113–127.
- 9- Kim S. Principles of endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am* 1997; **41(3)**: 481-497.
- 10- Kim S, Pecora G, Rubinstein RA. *Color Atlas of Microsurgery in Endodontics*. Philadelphia: W B Saunders; 2000. pp. 85-124.
- 11- Çakır Ö. Endodontik Cerrahi. Bitirme Tezi. Ege Üni. Diş Hek. Fak. Diş Hast. ve Tedavisi ABD. 2000.
- 12- Rocuzzo M, Bunino M, Needleman İ, Sanz M. Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions : a systematic review. *J Clin Periodontal* 2002; **29**: 178-194.
- 13- Caudill RF, Oringer RJ, Langer L, Langer B, Bahat O, Handelsman M. Periodontal Plastic Surgery. İçinde Wilson T, Kornmann K, editor. *Fundamentals of Periodontics*. Carol Stream, IL: Quintessence Publishing Co.; 2003. pp. 540-61.

- 14- Wadhvani KK, Garg A. Healing of soft tissue after different types of flap designs used in periapical surgery. *Endodontology* 2004; **16**: 19-23.
- 15- Rubinstein RA, Kim S. Long-term follow-up of cases considered healed one year after apical microsurgery. *J Endod* 2002; **28**: 378-83.
- 16- Belcher JM. A perspective on periodontal microsurgery. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; **21**: 191-6.
- 17- Vreeland DL, Tidwell E. Flap design for surgical endodontics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; **54**: 461-5.
- 18- Olcay Mehmet. Endodontik Tedaviler ve endikasyonları. Bitirme Tezi. Ege Üni. Diş Hek. Fak. Diş Hast. Ve Tedavisi ABD. 2007.
- 19- Stropko JJ, Doyon GE, Gutmann JL. Root-end management: resection, cavity preparation, and material placement. *Endodontic Topic*. 2005; **11**: 131-51.
- 20- Kim S, Kratchman S. Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *J Endod* 2006; **32(7)**: 601-623.
- 21- Carr GB. Ultrasonic root end preparation. *Dent Clin North Am* 1997; **41**: 541-4.
- 22- Gulabivala K, Sayed AA, Wilson M. The effect of retrograde cavity design on microleakage of amalgam fillings. *Int Endod J* 1995; **28(4)**: 204-12.
- 23- Sultan M, Pitt Ford TR. Ultrasonic preparation and obturation of root-end cavities. *Int Endod J* 1995; **28(5)**: 231-8.
- 24- Çalışkan MK. Prognosis of large cyst-like periapical lesions following nonsurgical root canal treatment: a clinical review. *Int Endod J* 2004; **37(6)**: 408-16.
- 25- Stropko JJ. Apical surgery: Parts V and VI: Retrofill materials, techniques, sutures and suturing techniques. *Endod Ther* 2003; **3**: 10-15.
- 26- Tanomaru-Filho B. et al. Evaluation of periapical repair following retrograde filling with different root-end filling materials in dog teeth with periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; **102**: 127-32.
- 27- Seltzer, S. Endodontology 2th edition : Biologic considerations in endodontic procedures. Philadelphia; Lea & Febiger: 1988.
- 28- Roberts, H.W., Toth, J.M., Berzins, D.W., Charlton, D.G. Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: a review of the literature. *Dent Mater* 2008; **24(2)**: 149-164.

- 29- Hwang, YC ve ark. Chemical constitution, physical properties, and biocompatibility of experimentally manufactured Portland cement. *J Endod* 2011; **37(1)**: 58-62.
- 30- Aminozaibian MG, Barati M, Salehi I, Mousavi SB. Biocompatibility of mineral trioxide aggregate and three new endodontic cements: An animal study. *Dent Res J* 2012; **9(1)**: 54-59.
- 31- Ferris DM, Baumgartner JC. Perforation repair comparing two types of mineral trioxide aggregate. *J Endod* 2004; **30**: 422-424.
- 32 - Bodrumlu, E. Biocompatibility of retrograde root filling materials: a review. *Aust Endod J* 2008; **34(1)**: 30-35.
- 33- Hammad HM, Hamadah MA, Al-Omari WM. (2011). Histological evaluation of rat tissue response to GMTA, Retroplast, and Geristore retrograde filling materials. *Aust Endod J* 2011; **37(1)**: 18-25.
- 34- Parirokh M, Mirsoltani B, Raoof M, Tabrizchi H, Haghdoost AA. Comparative study of subcutaneous tissue responses to a novel root-end filling material and white and grey mineral trioxide aggregate. *Int Endod J* 2011; **44(4)** : 283-289.
- 35- Zhang J, Zhu LX, Cheng X, Lin Y, Yan P, Peng B. Promotion of Dental Pulp Cell Migration and Pulp Repair by a Bioceramic Putty Involving FGFR-mediated Signaling Pathways. *J Dent Res* 2015; **27**: 1-10.
- 36- Önal B. Restoratif Diş Hekimliğinde Maddeler ve Uygulamaları. İzmir: Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları; 2004. pp. 4-123.
- 37- Türk Diş Hekimleri Birliği Dergisi-TDBD. 2002; 71.
- 38- Andreasen JO, Munksgaard EC, Fredebo L, Rud J. Periodontal tissue regeneration including cementogenesis adjacent to dentin-bonded retrograde composite fillings in humans. *J Endod* 1993; **19(3)**: 151-3.
- 39- Vignaroli PA, Anderson RW, Pashley DH. Longitudinal evaluation of the microleakage of dentin bonding agents used to seal resected root apices. *J Endod* 1995; **21(10)**: 509-12.
- 40- Pereira CL, Cenci MS, Demarco FF. Sealing ability of MTA, Super EBA, Vitremer and amalgam as root-end filling materials. *Braz Oral Res* 2004; **18(4)**: 317-21.
- 41- Alhadainy HA, Elsaed HY, Elbaghdady YM. An electrochemical study of the sealing ability of different retrofilling materials. *J Endod* 1993; **19(10)**: 508-11.

- 42- Damlar İ, Özcan E, Yula E, Yalçın M, Çelik S. Antimicrobial effects of several calcium silicate-based root-end filling materials. *Dent Mater J* 2014; **33(4)**: 453–457.
- 43- Kim S, Pecora G, Rubinstein RA. Color Atlas of Microsurgery in Endodontics. Philadelphia: W B Saunders; 2000. pp. 85-124.
- 44- Waikakul A, Punwutikorn J. Clinical study of retrograde filling with gold leaf: comparison with amalgam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; **71(2)**: 228-31.
- 45- Tetsch P. Wurzelspitzenresektionen. Munchen, Germany: Carl Hanser Verlag.; 1986. pp. 96-9.
- 46- DeGroot ME, Oguntebi BR, Cunningham CJ, Pink R. A comparison of tissue reactions to Ketac-Fil and amalgam. *J Endod* 1995; **21(2)**: 65-9.
- 47- Albers HF. Class Ionomers, Tooth-Colored Restoratives Principles and Techniques 9th edition. Hamilton, London: BC Decker Inc.; 2002. pp.42-55.
- 48- McLean JW, Nicholson JW, Wilson AD. Proposed nomenclature for glass-ionomer dental cements and related materials. *Quintessence Int.* 1994; **25(9)**: 587-9.
- 49- Lee SJ, Monsef M, Torabinejad M. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *Journal of Endodontics* 1993; **19(11)**: 541-544.
- 50- Schwartz RS, Mauger M, Clement DJ, Walker WA. Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics. *Journal of American Dental Association* 1999; **130(7)**: 967-975.
- 51- Parirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review--Part III: Clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *Journal of Endodontics* 2010; **36(3)**: 400-413.
- 52- Rao A, Shenoy R. Mineral trioxide aggregate--a review. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2009; **34(1)**: 1-7.
- 53- Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics* 1999; **25(3)**: 197-205.
- 54- Dammaschke T, Gerth HU, Züchner H, Schäfer E. Chemical and physical surface and bulk material characterization of white ProRoot MTA and two Portland cements. *Dental Materials* 2005; **21(8)**: 731-738.
- 55- Camilleri J. Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate. *International Endodontic Journal* 2008; **41(5)**: 408-417.

- 56- Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Brink F. Chemical differences between white and gray mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics* 2005; **31**: 101–103
- 57- Caicedo R, Abbott PV, Alongi DJ, Alarcon MY. Clinical, radiographic and histological analysis of the effects of mineral trioxide aggregate used in direct pulp capping and pulpotomies of primary teeth. *Australian Dental Journal* 2006; **51(4)**: 297-305.
- 58- Sluyk SR, Moon PC, Hartwell GR. Evaluation of setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material. *Journal of Endodontics* 1998; **24(11)**: 768-771.
- 59- Srinivasan V, Patchett CL, Waterhouse PJ. Is there life after Buckley's Formocresol? Part I -- a narrative review of alternative interventions and materials. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2006; **16(2)**: 117-127.
- 60- Moretton TR, Brown CE, Legan JJ, Kafrawy AH. Tissue reactions after subcutaneous and intraosseous implantation of mineral trioxide aggregate and ethoxybenzoic acid cement. *J Biomed Mater Res* 2000; **52(3)**: 528-33.
- 61- Estrela C, Holland R. Calcium hydroxide: study based on scientific evidences. *J Appl Oral Sci.* 2003; **11(4)**: 269-82.
- 62- Economides N, Pantelidou O, Kokkas A, Tziafas D. Short-term periradicular tissue response to mineral trioxide aggregate (MTA) as root-end filling material. *International Endodontic Journal* 2003; **36(1)**: 44-48.
- 63- Bonson S, Jeansonne BG, Lallier TE. Root-end filling materials alter fibroblast differentiation. *Journal of Dental Research* 2004; **83(5)**: 408-413.
- 64- Gartner AH, Dorn SO. Advances in endodontic surgery. *Dent Clin North Am* 1992; **36(2)**: 357-78.
- 65- Baker PS, Oguntebi BR. Effect of apical resections and reverse fillings on thermafil root canal obturations. *J Endod* 1990; **16(5)**: 227-9.
- 66- Yıldırım T. MTA ve Super-EBA materyallerinin bifurkasyon perforasyonlarındaki etkilerinin hisyopatolojik olarak incelenmesi. Marmara Üniversitesi Doktora Tezi. 2003.
- 67- Oynick J, Oynick T. A study of a new material for retrograde fillings. *J Endod* 1978; **4(7)**: 203-6.
- 68- Vesudev SK, Goel BR, Tyagi S. Root end filling materials. A review. *Endodontology* 2003; **15**: 12-18.

- 69- Johnson BR. Considerations in the selection of a root-end filling material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; **87(4)**: 398-404.
- 70- Al-Sa'eed OR, Al-Hiyasat AS, Darmani H. The effects of six root-end filling materials and their leachable components on cell viability. *J Endod* 2008; **34**: 1410-4.
- 71- Saxena P, Gupta SK, Newaskar V. Biocompatibility of root-end filling materials: recent update. *Restor Dent Endod* 2013; **38(3)**: 119-127.
- 72- Koch K. Bioceramic technology—a game changer in endodontic obturation. *Endodontic Practice US* 2009; **4**: 13-17.
- 73- Mukhtar-Fayyad D. Cytocompatibility of new bioceramic-based materials on human fibroblast cells (MRC-5). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics* 2011; **112(6)**: 137-142.
- 74- El Sayed M, Saeed M. In vitro comparative study of sealing ability of Diadent BioAggregate and other root-end filling materials. *J Conserv Dent* 2012; **15**: 249-52.
- 75- De-Deus G, Canabarro A, Alves G, Linhares A, Senne MI, Granjeiro JM. Optimal cytocompatibility of a bioceramic nanoparticulate cement in primary human mesenchymal cells. *Journal of Endodontics* 2009; **35(10)**: 1387-1390.
- 76- Park JW, Hong SH, Kim JH, Lee SJ, Shin SJ. X-Ray diffraction analysis of white ProRoot MTA and Diadent BioAggregate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics* 2010; **109(1)**: 155-158.
- 77- Leal F, De-Deus G, Brandaño C, Luna AS, Fidel SR, Souza EM. Comparison of the root-end seal provided by bioceramic repair cements and White MTA. *Int Endod J* 2011; **44**: 662-668.
- 78- Toraman M, Çelik I, Bala O. Amalgam Restorasyonların Değiştirilme Nedenlerinin In Vivo Olarak Araştırılması. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2004; **10**: 22-7.
- 79- De-Deus G, Canabarro A, Alves GG, Marins JR, Linhares ABR, Granjeiro JM. Cytocompatibility of the ready-to-use bioceramic putty repair cement iRoot BP Plus with primary human osteoblasts. *Int Endod J* 2012; **45**: 508-13.
- 80- Yuan Z, Peng B, Jiang H, Bian Z, Yan P. Effect of bioaggregate on mineral-associated gene expression in osteoblast cells. *Journal of Endodontics* 2010; **36(7)**: 1145-1148.

- 81- Zhang H, Pappen FG, Haapasalo M. Dentin enhances the antibacterial effect of mineral trioxide aggregate and bioaggregate. *Journal of Endodontics* 2009; **35(2)**: 221-224.
- 82- Dohaithem A, Al-Nasser A, Al-Badah A, Al-Nazhan S, Al-Maflehi N. An in vitro evaluation of antifungal activity of bioaggregate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics* 2011; **112(4)**: 27-30.
- 83- Zhang S, Yang X, Fan M. BioAggregate and iRoot BP Plus optimize the proliferation and mineralization ability of human dental pulp cells. *Int Endod J*. 2013; **46**: 923-9.
- 84- Leal F, De-Deus G, Brandão C, Luna A, Souza E, Fidel S. Similar Sealability Between Bioceramic Putty Ready-To-Use Repair Cement and White MTA. *Braz Dent J* 2013; **24(4)**: 362-6.
- 85- Jiang Y, Zheng Q, Zhou X, Gao Y, Huang D. A comparative study on root canal repair materials: a cytocompatibility assessment in L929 and MG63 cells. *Scientific World Journal*. 2014; **12**: 1-8.
- 86- Pătroi D ve ark. Assessing the biocompatibility of a dental composite product. *Rom J Morphol Embryol* 2013; **54(2)**: 321–326.
- 87- Wataha J. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent* 2001; **86**: 203-209.
- 88- Hauman CHJ, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy : a review. Part 1. Intracanal drug and substances. *Int Endod J* 2014; **36**: 75-85.
- 89- BS EN ISO 10993-1. Biological evaluation of medical devices. Part 1: evaluation and testing. 1998. pp. 1-10.
- 90- Gociu M ve ark. Biology and cytotoxicity of dental materials: an in vitro study. *Rom J Morphol Embryol* 2013; **54(2)**: 261-265.
- 91- Stanley HR. Biological evaluation of dental materials. *Int Endod J* 1992; **42 (1)**: 37-46.
- 92- Phillipps W. Biological consideration in use of dental materials. Indiana: W. B. Saunders Company.; 1991.

- 93- International Standards Organization. ISO 10993-6(F)-07-15: Biological evaluation of medical devices- part 6; test for local effects after implantation. Geneva: 1994. pp. 1-8
- 94- Ingle JI ve ark. Endodontics 5th edition. İçinde Bakland LK , editor. *Obturation of the radicular space*. London: BC Decker Inc.; 2002. pp. 572-657.
- 95- Kolokouris I, Economides N, Beltes P, Vlemmas I. In vivo comparison of the biocompatibility of two root canal sealers implanted into the subcutaneous connective tissue of rats. *J of Endodontics* 1998; **24**: 82-85.
- 96- Gulati N, Chandra S, Aggarwal PK, Jaiswal JN, Singh M. Cytotoxicity of eugenol in sealer containing zinc-oxide. *Endod Dent Traumatol* 1991; **7**: 181-5.
- 97- Peker D. Traitment Spad'ın klinik histopatolojik mikrobiyolojik ve apikal sızdırmazlık yönünden incelenmesi. Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara. 1990.
- 98- Erdemir A. Çözücüye daldırılarak şekillendirilmiş guta-perka" tekniğinde kullanılan kloroform ve halotanın, guta-perkanın biyolojik uyumluluğuna ve apikal sızdırmazlığına etkisi. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Konya. 2002.
- 99- Nayır E. *Diş Hekimliği Maddeler Bilgisi Yedinci Baskı*. İstanbul: İ.Ü. Basımevi; 1999. pp. 19, 64-89, 96-97, 156.
- 100- Mendes STO, Sobrinho APR, Carvalho AT, Cortes MIS, Vieira LQ. In vitro evaluation of the cytotoxicity of two root canal sealers on macrophage activity. *J Endod* 2003; **29(2)**: 95- 99.
- 101- Schwarze T, Leyhausen G, Geurtsen W. Long- term cytocompatibility of various endodontic sealers using a new root canal model. *J Endod* 2002; **28 (11)**: 749-753.
- 102- Tassery H, Pertot WJ, Camps J, Proust JP, Dejou J. Comparison of two implantation sites for testing intraosseous biocompatibility. *J Endod* 1989; **25 (9)**: 615-618.
- 103- Schmalz G. Materials science: Biological aspects. *J Dent Res* 2002; **81(10)**: 660-663.
- 104- Gençoğlu N, Türkmen C, Ahıskalı R. A new silicon- based root canal sealer (Roekoseal- Automix). *J Oral Rehabil* 2003; **30(7)**: 753-757.

- 105- Kaplan AE, Ormaechea MF, Picca M, Canzobre MC, Ubios AM. Rheological properties and biocompatibility of endodontic sealers. *Int Endod J* 2003; **36(8)**: 527-32.
- 106- Yaltırık M, Özbaş H, Bilgiç B, İşsever H. Reactions of connective tissue to mineral trioxide aggregate and amalgam. *J Endod* 2004; **30(2)**: 95-9.
- 107- Spangberg LSW, editor. *Experimental Endodontics*. Florida: CRC Press, Inc.; 1990. pp. 190-202.
- 108- Tagger M, Tagger E. Subcutaneous reactions to implantation of tubes with AH26 and Grossman's sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986 ; **62 (4)**: 434-440.
- 109- Olsson B, Sliwowski A, Langeland K. Intraosseous implantation for biological evaluation of endodontic materials. *J Endod* 1981; **7(6)**: 253-65.
- 110- Ogasawara T, Yoshimine Y, Yamamoto M, Akamine A. Biocompatibility of an experimental glass-ionomer cement sealer in rat mandibular bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003 ; **96 (4)**: 458-65.
- 111- Pissiotis E, Spangberg L. Reaction of bony tissue to implanted silver glass ionomer and a reinforced zinc oxide-eugenol cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; **89 (5)**: 623-9.
- 112- Zmener O, Banegas G, Pameijer CH. Bone tissue response to a methacrylate-based endodontic sealer: A histological and histometric study. *J Endod* 2005; **31(6)**: 457-459.
- 113- Dinçol ME. Çeşitli Endodontik Materyallerin Kemik içi implantasyonu ile Biyokompatibilitelerinin ve Doku Yanıtlarının Histopatolojik Olarak Araştırılması. Doktora Tezi. İstanbul. 2001.
- 114- Pertot WJ, Camps J, Remustat M, Proust JP. In vivo comparison of the biocompatibility of two root canal sealers implanted into the mandibular bone of rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; **73(5)**: 613-20.
- 115- Pitt Ford TR. Tissue reactions to two root canal sealers containing formaldehyde. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985 ; **60(6)**: 661-5.
- 116- Baron R. Anatomy and Structure of Bone- Chapter 1 4th edition. İçinde Arnold A., editor. *Disease of Bone and Calcium Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Co; 1999.
- 117- Yetkin H, Yazıcı M. *Miller'in Ortopedi Kitabı*. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi; 2006.

- 118- Kutsal YG. *Osteoporoz 2. Baskı*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. pp. 37-38
- 119- Hing KA. Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering?. *Phil.Trans.R.Soc.Lond.A* 2004; **362**: 2821-50
- 120- Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL. Bone and joint healing. İçinde Bucholz RW, Heckman JD, editor. *Fractures in Adults Vol 1.Fifth edition*. Philadelphia: Lippincott Co; 2001. pp. 245-71
- 121- Schenk RK. Biology of fracture repair. İçinde Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG, editor. *Skeletal Trauma Vol 1.Third edition*. Philadelphia: Saunders Co; 2003. pp.29-73.
- 122- Buser D, Dahlin C, Schenk RK. *Guided Tissue Regeneration in Implant Dentistry*. Chicago: Quintessence; 1984.
- 123- Cowin SC. *Bone Mechanics Handbook 2nd edition*. New York, Washington: CRC Press; 2001.
- 124- Gil FTH, Gracia MAA, Pingarron MC, Jerez LB. Physiological bases of bone regeneration I.Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; **11** : 47-51
- 125- Grant PR. *Oral Cells And Tissues*. USA: Quintessence Publishing Co. Inc. ; 2003. pp. 442-57
- 126- Junguiera LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji*. İstanbul: Barış Kitabevi Ltd.Şti.; 1998. pp. 132-151.
- 127- Marie PJ. Cellular and molecular alterations of osteoblasts in human disorders of bone formation. *Histol Histopathol* 1999; **14**: 525-27.
- 128- Puzas FJ, Lewis GD. Biology of osteoclasts and osteoblasts, in Orthopaedics. İçinde Bronner F, Worrell RV, editor. *Principles of Basic and Clinical Science*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999.
- 129- Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing . *Int J Care Injured* 2011: 551–555.
- 130- Lieberman I, Friedlander JR , Gary E. *Bone Regeneration and Repair Biology and Clinical Applications*. Totawa,NJ: Humana Press Inc.; 2005.
- 131- Petite H, Quarto R. *Engineered bone*. Georgetown, Austin: Landes Bioscience Eureka.com; 2005.

- 132- Görmez U. Dental implant çevresinde cerrahi olarak oluşturulan kemik defektlerinde sığır kaynaklı laktoferrinin kemik rejenerasyonuna etkisi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. 2008.
- 133- Smiler D, Soltan M. The bone-grafting decision tree: a systematic methodology for achieving new bone. *Implant Dent* 2006; **15(2)**: 122-8.
- 134- Akman AC. Periodontal doku mühendisliği uygulamaları için kitosan temelli doku iskelelerinin üretilmesi, kemik morfojenik protein-2 (BMP-2), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF), deksametazon (dex) salım kinetiklerinin ve in vitro etkinliklerinin tayini. Doktora tezi. Hacettepe Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara. 2007.
- 135- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2002; **84**: 1032.
- 136- Yamamoto M, Takahashi Y, Tabata Y. Enhanced bone regeneration at a segmental bone defect by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from a biodegradable hydrogel. *Tissue Eng* 2006; **12(5)**: 1305-11.
- 137- Oral O. L-Dopa'nın allojenik kemik grefti uygulanan ve uygulanmayan kemik defektlerinde iyileşme üzerindeki etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 2000.
- 138- Feinberg SE, Steinberg B, Helman J. Healing of traumatic injuries. İçinde Fonseca RJ, Walker RV, Betts NJ, Barber HD, editor. *Oral and maxillofacial trauma*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1997. pp. 13–59.
- 139- Gorski JP. Is all bone the same. Distinctive distributions and properties of non collagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; **9**: 201-223.
- 140- Çankaya AB. Deneysel olarak oluşturulan kemik defektlerinde iki farklı kriyojen madde olan sıvı nitrojen ve karbondioksit gazı uygulamasının kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. İstanbul. 2006.
- 141- Miloro M. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. Hamilton, London: BC Decker Inc.; 2004.
- 142- Radi Z, Khan K. Effects of Cyclooxygenase Inhibition on Bone, Tendon and Ligament Healing. *Inflammation Research Journ* 2005; **1**: 358-366.

- 143- Kılıçoğlu SS. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2002; **55**: 143-150.
- 144- Çakarer S. Sıçan tibialarında oluşturulan distraksiyon osteogenezisinde trombin peptidi (TP508) uygulamasının kemik üzerindeki histopatolojik etkilerinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. İstanbul. 2008.
- 145- Kabaca G. Diabetik Sıçanlarda Selenyumun Kemik İyileşmesi Üzerine Etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. İstanbul. 2007.
- 146- Damlar I, Ozcan E, Yula E, Yalcin M, Celik S. Antimicrobial effects of several calcium silicate-based root-end filling materials. *Dent Mater J*. 2014; **33(4)**: 453-7.
- 147- Wang N, Knight K, Dao T, Friedman S. Treatment outcome in endodontics- The Toronto Study. Phases I and II: apical surgery. *J Endod* 2004; **30**: 751-6.
- 148- Ma J, Shen Y, Stojicic S, Haapasalo M. Biocompatibility of two novel root repair materials. *Journal of Endodontics* 2011; **37**: 793–798.
- 149- Bergenholtz G, Hørsted-Bindslev P, Reit C. *Textbook of Endodontology*. Munksgaard, Denmark: Blackwell Publishing Company; 2010.
- 150- Desai S, Chandler N. Calcium hydroxide-based root canal sealers: a review. *Journal of Endodontics* 2009; **35**: 475–480.
- 151- Johnson BR, Fayad MI, Witherspoon DE. Periradicular surgery. İçinde Hargreaves KM, Cohen S, editor. *Cohen's Pathways of the pulp*. St. Louis: Mosby; 2011. pp.720-76.
- 152- Camargo SE, Rode Sde M, do Prado RF, Carvalho YR, Camargo CH. Subcutaneous tissue reaction to castor oil bean and calcium hydroxide in rats. *J Appl Oral Sci* 2010; **18**: 273-278.
- 153- Pătroi D, Gociu M, Prejmerean C, Colceriu L, Silaghi Dumitrescu L, Moldovan M, Naicu V. Assessing the biocompatibility of a dental composite product. *Rom J Morphol Embryol* 2013; **54(2)**: 321–326.
- 154- International Standard 7405. Dentistry- preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry-test methods for dental materials. Geneva, Switzerland. 1997.
- 155- Niederman R, Theodosopoulou JN. A systematic review of in vivo retrograde obturation materials. *Int Endod J* 2003; **36**: 577-585.

- 156- Eldeniz AU, Hadimli HH, Ataoğlu H, Orstavik D. Antibacterial effect of selected root-end filling materials. *J Endod* 2006; **32**: 345-349.
- 157- Tüloğlu N, Bayrak Ş, Erişgin Z. İki Farklı Kök Ucu Dolgu Materyali Tarafından Oluşturulan Bağ Doku Reaksiyonlarının Değerlendirilmesi. *J Dent Fac Atatürk Uni* 2012; **22(3)**: 264-271.
- 158- Camilleri J, Montesin FE, Di Silvio L, Pitt Ford TR. The chemical constitution and biocompatibility of accelerated Portland cement for endodontic use. *Int Endod J* 2005; **38**: 834-842.
- 159- Santos AD, Moraes JC, Araújo EB, Yukimitu K, Valério Filho WV. Physico-chemical properties of MTA and a novel experimental cement. *Int Endod J* 2005; **38**: 443-447.
- 160- Srinivasan V, Waterhouse P, Whitworth J. Mineral trioxide aggregate in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent* 2009; **19**: 34-47.
- 161- Moore A, Howley MF, O'Connell AC. Treatment of open apex teeth using two types of white mineral trioxide aggregate after initial dressing with calcium hydroxide in children. *Dent Traumatol* 2011; **27**: 166-173.
- 162- De Vasconcelos BC ve ark. Evaluation of pH and calcium ion release of new root-end filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; **108**: 135-139.
- 163- Vivian RR ve ark. Evaluation of the physical and chemical properties of two commercial and three experimental root-end filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; **110**: 250-256.
- 164- Antunes Bortoluzzi E, Juárez Broon N, Antonio Hungaro Duarte M, de Oliveira Demarchi AC, Monteiro Bramante C. The use of a setting accelerator and its effect on pH and calcium ion release of mineral trioxide aggregate and white Portland cement. *J Endod* 2006; **32**: 1194-1197.
- 165- Dohaitem A, Al-Nasser A, Al-Badah A, Al-Nazhan S, Al-Maflehi N. An in vitro evaluation of antifungal activity of bioaggregate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; **112**: 27-30.

- 166- Park JW, Hong SH, Kim JH, Lee SJ, Shin SJ. X-Ray diffraction analysis of white ProRoot MTA and Diadent BioAggregate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; **109**: 155-158.
- 167- Mukhtar-Fayyad D. Cytocompatibility of new bioceramic-based materials on human fibroblast cells (MRC-5). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; **112**: 137-142.
- 168- Yan P, Yuan Z, Jiang H, Peng B, Bian Z. Effect of bioaggregate on differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Int Endod J* 2010; **43**: 1116-1121.
- 169- De-Deus G, Canabarro A, Alves G, Linhares A, Senne MI, Granjeiro JM. Optimal cytocompatibility of a bioceramic nanoparticulate cement in primary human mesenchymal cells. *J Endod* 2009; **35**: 1387-1390.
- 170- Yuan Z, Peng B, Jiang H, Bian Z, Yan P. Effect of bioaggregate on mineral-associated gene expression in osteoblast cells. *Journal of Endodontics* 2010; **36(7)**: 1145-1148.
- 171- Khalil WA, Eid NF. Biocompatibility of BioAggregate and mineral trioxide aggregate on the liver and kidney. *Int Endod J*. 2013; **46(8)**: 730-7.
- 172- Saghiri MA, Tanideh N, Garcia-Godoy F, Lotfi M, Karamifar K, Amanat D. Subcutaneous connective tissue reactions to various endodontic biomaterials: an animal study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2013; **7(1)**: 15-21.
- 173- Batur YB, Acar G, Yalçın Y, Dindar S, Sancaklı H, Erdemir U. The cytotoxic evaluation of mineral trioxide aggregate and bioaggregate in the subcutaneous connective tissue of rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; **18(4)**: 745-51.
- 174- Torabinejad M, Hong CU, McDonald MF, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod* 1995; **21**: 349-53.
- 175- Saidon J, He J, Zhu Q, Safavi K, Spangberg LS. Cell and tissue reactions to mineral trioxide aggregate and Portland cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; **95(4)**: 483-9.
- 176- De-Deus G, Canabarro A, Alves GG, Marins JR, Linhares AB, Granjeiro JM. Cytocompatibility of the ready-to-use bioceramic putty repair cement iRoot BP Plus with primary human osteoblasts. *Int Endod J*. 2012; **45**: 508-13.

- 177- Zhang S, Yang X, Fan M. BioAggregate and iRoot BP Plus optimize the proliferation and mineralization ability of human dental pulp cells. *Int Endod J.* 2013; **46**: 923-9.
- 178- Shi S, Bao ZF, Chen X, Zhang DD. Cytotoxicity of a novel endodontic treatment material iRoot BP Plus to human gingival fibroblasts. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2014; **23(6)**: 681-4.
- 179- Jiang Y, Zheng Q, Zhou X, Gao Y, Huang D. A comparative study on root canal repair materials: a cytocompatibility assessment in L929 and MG63 cells. *Scientific World Journal.* 2014; **12**: 63-82.
- 180- Modareszadeh MR, Di Fiore PM, Tipton DA, Salamat N. Cytotoxicity and alkaline phosphatase activity evaluation of endosequence root repair material. *J Endod.* 2012; **38(8)**: 1101-5.
- 181- Zergeroğlu S. Doku Tamiri, Rejenerasyon, İyileşme ve Fibrozis. İçinde Mocan Kuzey G., editor. *Temel Patoloji.* İstanbul: Günes Kitabevi- Öncü Basımevi; 2007. pp. 63-73.
- 182- Dorn SO, Gartner AH. Retrograde filling materials: a retrospective success-failure study of amalgam, EBA, and IRM. *J Endod* 1990; **16(8)**: 391-3.
- 183- Wälivaara DÅ, Abrahamsson P, Isaksson S, Salata LA, Sennerby L, Dahlin C. Periapical tissue response after use of intermediate restorative material, gutta-percha, reinforced zinc oxide cement, and mineral trioxide aggregate as retrograde root-end filling materials: a histologic study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; **70(9)**: 2041-7.
- 184- Pitt Ford TR, Andreasen JO, Dorn SO, Kariyawasam SP. Effect of IRM root end fillings on healing after replantation. *J Endod* 1994; **20(8)**: 381-385.
- 185- Sümer M, Muğlalı M, Bodrumlu E, Güvenç T. Reactions of connective tissue to amalgam, IRM, MTA and MTA mixed with chlorhexidine. *J Endod.* 2006; **32(11)**: 1094-6.
- 186- Olsen FK, Austin BP, Walia H. Osseous reaction to implanted ZOE retrograde filling materials in the tibia of rats. *J Endod* 1994; **20(8)**: 389-394.
- 187- Maher WP, Johnson RL, Hess J, Steiman HR. Biocompatibility of retrograde filling materials in the ferret canine. Amalgam and IRM. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; **73(6)**: 738-745.

188- Gargallo Albiol J, Aguirre Urizar JM, Gay Escoda C. A comparative study of silver amalgam and compomer as retrograde filling materials in periapical surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008; **13**: E133-7.

189- Baek SH, Plenk H Jr, Kim S. Periapical tissue responses and cementum regeneration with amalgam, Super EBA, and MTA as root-end filling materials. *J Endod*. 2005; **31(6)**: 444-9.

190- Shahi S, Rahimi S, Lotfi M, Yavari H, Gaderian A. A comparative study of the biocompatibility of three root-end filling materials in rat connective tissue. *J Endod* 2006; **32**: 776-780.

191-Tahsinoğlu M, Çöloğlu AS, Erseven G. *Genel Patoloji*. İstanbul: İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları; 1984.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2012/ 52

26/04/2012

Sn: Doç. Dr. Melike Ordu Söbay
İstanbul Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi

Karar No : 2012/ 52
Başvuru : 17.04.2012

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen ve öğrenci Dr. Çiğdem Tavusker' ait "Apikal rezeksiyon operasyonlarında kullanılan farklı içerikli retrograd dolgu materyallerinin biyouyumluluklarının, sıçanlarda oluşturulan kemik içi defektlerde histopatolojik olarak karşılaştırılması" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	56
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	Mayıs/2012- Eylül/2013	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İ.Ü.HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIKIR
İ.Ü.HADYEK Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
Üye

Doç. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Mak. Yük. Müh. Dr. Burak OLGUN
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	ÇİĞDEM	Soyadı	TAVUSKER
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	13.10.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	44716375816
Email	dteigdemtavusker@hotmail.com	Tel	0536 255 86 30

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü. DİŞ HEK. FAK.	2009
Lisans		
Lise	BEYOĞLU ANADOLU LİSESİ	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. DOKTORA ÖĞRENCİSİ	İ.Ü. DİŞ HEK. FAK.	2009-2015

Yabancı Dilleri	Okuduğunuz Anlama*	Konuşma *	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	ÇOK İYİ	87,5	
FRANSIZCA	ZAYIF	ZAYIF	ZAYIF		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	92,5	91,4	89,8
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MİCROSOFT WORD	ÇOK İYİ
MİCROSOFT POWERPOİNT	ÇOK İYİ
MİCROSOFT EXCEL	İYİ

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Kitap okumak, sinema, tiyatro, fotoğraf çekmek.