

48998.

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı

**TİTANYUM DİOKSİT'İN SIÇANLARIN CİLTALTI
BAĞ DOKULARINDA OLUŞTURDUĞU REAKSİYONLARIN
KALSİYUM HİDROKSİT İLE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK
HİSTOPATOLOJİK YÖNDEN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

T 48998

Dt.Hakan ÖZBAŞ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr.Seçkin DİNDAR

İstanbul - 1995

Doktora tezimin hazırlanmasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm sayın hocam Doç.Dr.Seçkin Dindar'a, istatistiksel değerlendirmelerde yol gösteren sayın Doç.Dr.Rıyan Dişçi'ye, tezin yazılmasında büyük titizlik gösteren Ertaş Yazı Merkezi'ne ve tüm çalışma süresi boyunca desteğini sürdüren sevgili eşim Neşe Yüksel Özbaş'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
AMAÇ	17
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	24
TARTIŞMA	70
SONUÇLAR	84
ÖZET	86
SUMMARY	88
KAYNAKLAR	90
ÖZGEÇMİŞ	100

G İ R İ Ő

Endodontik tedavinin amacı çeşitli pulpa ve periapikal doku hastalıklarına sahip olan dişlerin çene kavisleri üzerinde devamlılığını sağlamaktır. Bu amaçla günümüze kadar birçok madde kullanılmıştır. Özellikle antiseptikli patlar, antibiyotikler ve kortizon gibi maddelerin bir süre kullanıldıktan sonra birtakım olumsuz özelliklerinin anlaşılmasıyla birlikte ara-yıŐlar yeni maddeler bulma doğrultusunda geliŐmiŐtir. Bunun yanında ilk kez 1930'larda canlı pulpa tedavisinde denenen kalsiyum hidroksit günümüzde de endodontik tedavilerde birçok amaçla kullanılmaktadır(49). Alkalin pH'ya sahip olan bu maddenin çeşitli durumlarda sert doku oluşumunu uyardığı ve hızlandırdığı gösterilmiştir(2, 10, 18-20, 30, 31, 36, 37, 41, 42, 45, 48, 52, 56, 58, 64,65, 72, 82, 88). Ancak bu biyolojik etkinin kesin mekanizması tam olarak açıklığa kavuŐmamıŐtır(41,57,66). Kalsiyum hidroksitle elde edilen başarılı sonuçların çoğunun olgu bildirileri ve klinik araştırmalar Şeklinde olduğu görölmekle beraber bu konudaki araştırmalarda birtakım uyumsuzluklar göze çarpmaktadır. Literatüre bakıldığında kalsiyum hidroksiti destekleyen birçok yayının yanında(2, 18-20, 30, 31, 39, 41, 42, 45, 48, 58, 69), birtakım tartışmaların da açıldığı görölmektedir(4,72). Bu tartışmaların benzer bir madde ile kıyaslamalı araştırmaların yetersizliğinden kaynaklandığı düşünölmektedir.

Kullanılan endodontik maddelerin başlangıç etkilerinden ziyade uzun dönemde zararlı etkilerinin olmaması, istenilen bir özellik olmasına

rağmen(3,14,47,54,59); pulpa kaplama maddesi olarak kalsiyum hidroksit kullanımını takiben oluşan iç rezorpsiyon ve distrofik kalsifikasyon olguları bildirilmiştir(64,72). Yapılan hücre kültürü çalışmalarında kalsiyum hidroksitin hücreler üzerine şiddetli toksik etki yaptığı gösterilmiştir(70). Bu etki, maddenin yüksek pH'sına bağlanmıştır. Halen en çok kullanılan ve iyileştirici özelliklerinden yararlanan madde olduğu halde canlı doku ile doğrudan temasta olduğunda olumsuz özellikleri de varolabilen bu maddeye(4,72) biyolojik uyumu daha yüksek bir seçenek materyal olmayışı, yeni arayışları gündeme getirmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1982'de(85) titanyum ve bileşimlerinin toksisitelerinin incelenmesine yönelik yürüttüğü araştırmalarda, titanyum bileşimlerinin fibrojenik özellikler gösterdiği fakat titanyum dioksitin bu yanıtı yol açmayan biyolojik olarak uyumlu bir madde olduğu belirtilmiştir. Titanyum dioksit bazı kanal dolgu maddeleri içinde boyayıcı madde olarak eser miktarda kullanılsa da, bir endodontik materyal olarak kullanılabilirliği ile ilgili literatürde daha önce yayımlanmış sadece bir çalışmaya rastlanmıştır(83). Uygun biyolojik özellikler gösterdiği belirtilen bu maddenin(7,12,16,21,25,44), kanımızca oluşturacağı doku reaksiyonlarının incelenmesi ve bazı ön çalışmalar doğrultusunda endodontik tedavilerde kullanılabilirliğinin araştırılması gerekmektedir.

GENEL BİLGİLER

1- DİŞHEKİMLİĞİNDE KULLANILAN MATERYALLERİN BİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANI- LAN TEST YÖNTEMLERİ⁽⁷¹⁾

Yeni ve alternatif olan tıbbi ve dişhekimliği materyallerinin biyolojik incelenmesi yanında kabul edilebilirliği için kullanılan üç türlü test yöntemi grubu vardır. Bunlar arasında başlangıç testleri, materyallerin genel toksisitesinin profilini belirlemede kullanılır. İkincil testler ile lokal toksik etkiler incelenir. Diğer test yöntemleri olan kullanım testlerinde materyal, üreticilerin yönlendirmesi doğrultusunda deney hayvanlarında tedavi amacıyla uygulanarak klinik öncesi kullanılabilirliği incelenir.

Materyallerin genel toksik etkilerini belirlemek için kullanılan başlangıç testleri arasında sitotoksosite testi, hemoliz testi, kanserojenlik testi, Ames testi, Style'in hücre değişimi testi, memelilerde baskın öldürücü mutasyon testi, ağız yoluyla akut genel toksisite testi (Oral LD₅₀), periton içine uygulama ile akut genel toksisite testi ve akut inhalasyon testi gibi test yöntemleri bulunmaktadır.

Materyallerin lokal toksik etkilerini belirlemek için kullanılan ikincil testler arasında müköz membran irkiltici etkiler testi, tavşanlarda deri toksisite testi, kobaylarda ciltaltı implantasyon testi, kobay kemiği içi-

ne implantasyon testi ve kobaylarda duyarlılaştırma testi gibi test yöntemleri bulunmaktadır.

Kobaylarda ciltaltı implantasyon testi: Birçok dişhekimliği materyalleri hayvanlarda denendiğinde değişen derecelerde lokal irkiltici etki gösterir. Yanıtlar bir veya iki haftada azalır veya oldukça uzun bir süre devam edebilirler. Uygulama çalışmalarına girişmeden önce test materyalinin ciltaltı implantasyonu ile lokal irkiltici etkilerinin bir profili belirlenebilir. Araştırmacılar kök kanalında kullanılan materyallerin uygulamasında karşı karşıya kalınan şartları mümkün olduğunca yakından takip edebilmek için çeşitli planlamalar yapmıştır. Torneck(78), bu tür bir deneysel modeli tasarlayan ilk kişidir. Araştırmacı sabit miktardaki test materyalinin bir kobayın cilt altına implante edilebileceği ve belli ölçüdeki açıklıktan çevre doku ile temasta olmasına izin verecek şekilde olabileceği 10 mm. uzunlukta polietilen tüpleri kullanmıştır. Bu yöntemde test materyali iç çapı 1.1 mm olan tüp içine doldurulur. Hayvanın sırt derisi traşlanıp dezenfekte edildikten sonra cilt insizyonla açılır ve tüpler cilt altında hazırlanan kanallara implante edilir. Bu teknik kullanıldığında boş tüpün etkisi mutlaka gözönüne alınmalıdır. Çünkü polivinil klorid yapısındaki tüpler implante edildiklerinde toksik bileşenler ortaya çıkardığı anlaşılmıştır. Ciltaltı implantasyon testlerinde tavsiye edilen tüpler politetrafloroetilen (teflon) veya polietilen tüplerdir(11). Tüpün yapıldığı madde çok az veya hiç reaksiyona yol açmaz ve içine konan madde ve ilaçlar tarafından etkilenmez.

Ciltaltı implantasyon testi endodontik materyallerin biyolojik değerlendirilmesi için uygun özelliklere sahiptir. Kullanılan tüpün çapının küçük oluşunun nedeni maddenin dışarıya çıkışını en aza indirmektir. Kısa süreli inceleme süresi 2 haftadır. Uzun süreli inceleme yapabilmek için en az 12 hafta beklenir. Kontrol olarak boş tüpün reaksiyonları incelenir. Değerlendirme histopatolojiktir.

Klinik öncesi kullanım testleri arasında ise; pulpa irkiltme testi, pulpa kaplama testi, kök kanal dolgusu testi ve dişhekimliği implantları tes-

ti gibi test yöntemleri bulunmaktadır.

2- TİTANYUM DİOKSİT İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.1- TİTANYUM DİOKSİTİN KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Titanyum dioksit (TiO_2) çok iyi kaplayıcı özelliği ve dayanıklılığı olan beyaz renkli bir pigment maddesidir. Molekül ağırlığı 79.9 g olup analitik formülü Ti % 59.05, O % 40.05 şeklindedir. Kimyasal olarak üç şekilde bulunur. Bunlar "anatas", "brookite" ve "rutil" yapılarıdır. X-ışınları ile iyice ayırdedilebilen "anatas" ve "rutil" "tetragonal", "brookite" ise "ortorombik" yapıdadır. "Anatas" ve "brookite" sıcaklığın artması ile belli oranda "rutil" yapısına dönüşür. Mineral içinde doğal olarak bulunması halinde "brookite" $650^{\circ}C$ 'nin üstünde "rutile" dönüşür. "Anatas" halinde bu dönüşüm $915 \pm 15^{\circ}C$ 'dedir. "Anatas" ve "rutil" kırılma indekslerinin yüksekliği ile tanınır(1,38,76).

TiO_2 , diğer beyaz pigmentlere nazaran yüksek opaklığa sahiptir. Alelde sıcaklıklarda bozulmaz. Suda, organik asitlerde, seyreltik alkalilerde ve birçok inorganik asitlerde çözünmez(38,79). Dindar ve ark.(24) tarafından nötr ve alkali pH seviyelerinde pat haline getirilmiş TiO_2 'in zamana bağlı pH değişimleri ve çözünürlüğünün incelendiği bir çalışmada, maddenin kimyasal olarak stabil özellik taşıdığı bunun yanında çözünmesinin saptama limitlerinin altında bulunduğu gösterilmiştir.

Hidratize titanyum dioksitin x-ışınları analizinde yapısı $TiO_2 \cdot xH_2O$ şeklindedir. Burada x, moleküle bağlı su sayısını göstermektedir. Değeri maddenin hazırlanışına göre değişir. Diğer bir isimlendirme "orto" veya "meta" titanik asit şeklindedir. "Ortotitanik asit" terimi hidratize TiO_2 'i anlatmak için kullanılır ancak burada su oldukça fazladır ve kuvvetli enerjiye sahiptir. Her molekül TiO_2 için 2 veya daha fazla su vardır. "Metatitanik asit" terimi daha az enerjili olanlar için kullanılır, her TiO_2 molekülü için 1 molekül su vardır(1,38). TiO_2 tozu distile su ile karıştırıldığında elde edilen patın pH'sı yaklaşık 7'dir. Titanyum dioksitin kimyasal ve fizik-

sel özellikleri kalsiyum hidroksitle karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : Titanyum dioksit ve kalsiyum hidroksitin kimyasal ve fiziksel özellikleri

Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri	titanyum dioksit	Kalsiyum hidroksit
Molekül ağırlığı	79.9 g	71.10 g
Analitik formülü	Ti % 59.05 O % 40.05	Ca % 54.09 H % 2.72 O % 43.19
Renk ve görünüş	Beyaz renkli toz halinde	Beyaz renkli toz halinde
Distile su ile karıştırıldığında pH'sı	7.1	12.2
Çözünürlük ve stabilite	Suda, organik asitlerde, seyreltik asitlerde ve birçok inorganik asitlerde çözünmez	1 lt. su içinde 1.69 g çözünür. Çözünürlüğü gliserin ve sakkaroz varlığında artar
Opaklık	Yüksek opaklığa sahiptir	Düşük opaklığa sahiptir

2.II- TİTANYUM DİOKSİT ÜRETİMİ(1,38,76)

TiO₂ üretim metodları üç grupta incelenebilir.

- a) Titanyum sülfat klorür veya nitrat çözeltilerinin termal hidrolizi
- b) Titanyum florür çözeltisinin amonyak ile nötralizasyonu
- c) Titanyum tetra klorürün buhar halinde oksijen içeren yüksek sıcaklıklarda reaksiyonu (buhar fazı oksidasyon reaksiyonu)

2.III-TİTANYUM DİOKSİTİN KULLANILIŞI VE KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

TiO₂ beyaz pigmentler içinde en çok kullanılanıdır. Beyaz boyaların, verniklerin ve mineli seramiklerin yapımında geniş uygulama alanı bulmuştur. Tipik bir beyaz boya % 15 TiO₂, % 25 ZnO, % 50 beyaz kurşun ve destekleyicilerden oluşur. Mineli seramiklerde % 10-20 oranında TiO₂ vardır. Yurdumuzda üretilen TiO₂'in yaklaşık % 75'i boya, vernik yapımında, % 15'i kağıt endüstrisinde kullanılmaktadır. "Rutil" minerali cam elyafı üretiminde katkı maddesidir(1,76).

TiO₂ besin endüstrisinde de beyazlatıcı katkı maddesi olarak yaygın kullanım alanı bulmuştur. Beyaz leblebi kabuğunda bulunmaktadır ve sütlü çikolataların imalatında, sakız yapımında ve bazı hayvan gıdalarının üretiminde kullanılmaktadır(1,38).

Bernard ve ark.nın(7) besin yolu ile alınan TiO₂'in kanserojen etkilerini saptamak amacıyla Fishcer 344 sıçanlarında yaptıkları çalışmalarında, erkek ve dişi deney hayvanları % 1, % 2 veya % 5 oranında TiO₂ kaplanmış dietler ile 130 hafta beslenmiş ve bu süre sonunda sıçanlarda kilo ile ilgili değişiklikler, hematolojik ve klinik parametreler, histopatolojik değişiklikler ve hayatta kalışları incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre % 5 konsantrasyonlara kadar arttırılmış TiO₂ kaplı dietlerle beslenen sıçanlarda toksikolojik ve kanserojenik bir değişim gözlenmemiştir.

Tıpta TiO₂ çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilacın içinde renk verici katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (örn; Biteral-Roche, Klacid-Abbott, Zikaral-Sanovel, Ketradol-Deva, Etol-Nobel, Sef-M.Nevzat). TiO₂ dişhekimliğinde bazı kök kanalı dolgusu ve pulpa kaplama maddeleri içinde katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır (Örn; Sealapex¹, Traitement SPAD², Dycal³, Life⁴)

1- Kerr, Division of Sybron Corporation, Michigan USA

2- SPAD, Quetigny, France

3- LD. Caulk CO., USA

4- Kerr Manufacturing Co., USA

Dişhekimliğinde son zamanlarda implantolojide titanyum implantların yapımında implant yüzeylerinin oksit bir yüzeyle kaplanmasına başlanmıştır(21,33,50,63,77).

Teorik olarak saf titanyumda çeşitli oksitler şekillenir (TiO , TiO_2 , Ti_2O_3). TiO_2 çok stabil ve dayanıklıdır(50,77). İmplant vücuda konulduğunda oksit ve biyolojik çevre arasında kompleks reaksiyonlar meydana gelir. İmplant metali okside ise fizyolojik şartlarda da oksit tabakası bozulmuyorsa metal pasif olarak veya pasifize edilmiş olarak düşünülür. Titanyumun hem saf metali hem de alaşımı kolaylıkla pasifize olur ve stabil TiO_2 yüzey tabakasının şekillenmesi metali korozyona dirençli yapar. Pasif durumda TiO_2 'in çözünme oranı son derece düşüktür(77).

Damen ve ark.(21), köpeklerin alt çenelerinde yaptıkları çalışmalarında, titanyum implantların TiO_2 ile kaplanmış yüzeylerine kalsiyum fosfat çökeltme kapasitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, TiO_2 gibi oksit yüzey tabakalarının kemik ve metal arasında kalsiyum fosfat çökeltmesini uyardığını ve bu tip implantların kemiğe bağlantısında çok önemli rol oynadıklarını belirtmişlerdir.

Gatti ve ark(33), oksit tabakaların kaplanmasıyla yeni şekil verilen bu tip implantların kemik tarafından çok iyi kabul edildiğini ve implant etrafında yeni kemik gelişiminin olduğunu bildirmişlerdir.

Satomi ve ark(63), dişhekimliği implantlarının yapımında kullanılan titanyum oksitlerinin ve hidroksil apatitin doku uyumunu değerlendirmek üzere bu materyallerle kaplı titanyum alaşımlarını sıçanların ciltaltı bağ dokularına implante ederek doku reaksiyonlarını histolojik olarak incelemişlerdir. Araştırmacılar, bu materyallerin doku uyumu bakımından uygun ve implant yapımında klinik kullanımı teşvik edici olduklarını bildirmişlerdir.

Özellikle endüstriyel alanlarda çalışanların soludukları havada çeşitli partiküller bulunmasından dolayı, TiO_2 partikülleri solunumunun etkileriyle ilgili bazı araştırmalar yapılmıştır.

Keeling ve ark.nın(44) solunan mineral partiküllerinin trake-bronşiyal epitel hücreleri tarafından tutulup tutulmadığını saptamak üzere sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, deney hayvanlarına çeşitli konsantrasyonlarda TiO_2 ve asbest solundurulmuştur. Araştırmacılar trake-bronş kültürlerinin incelenmesi sonucunda asbestin epitel hücrelerinde harabiyete yol açtığını fakat bu harabiyetin TiO_2 partikülleri ile oluşmadığını bildirmişlerdir.

Branchaud ve ark.(12), C57B 1/6 farelerin peritonları içine asbest ve TiO_2 partiküllerini enjekte edip toksik etkilerini inceledikleri çalışmalarında, asbest uygulanan farelerde enjeksiyon bölgesinde yoğun monositlerin ve iltihabi özellikte aktivite olmuş makrofajların görüldüğünü bildirmişlerdir. Toksik olmadığı belirtilen TiO_2 partiküllerinin bu etkiyi yapmadığı belirtilmiştir.

Brown ve ark.nın(16) sıçanlarda yaptıkları çalışmalarında deney hayvanlarına belli konsantrasyonlarda kuartz ve TiO_2 solundurulmuştur. Oluşan iltihabi cevap büyüklüğü bronko-alveolar lavaj sıvısındaki lökosit tiplerinin ve sayılarının belirlenmesiyle değerlendirilmiştir. Kuartz karşı şiddetli bir iltihabi lökosit artışı görülürken TiO_2 ciddi bir yanıt oluşturmamıştır.

Kuartz alveoler makrofajlardan türeyen sitokinlerin üretimini uyarmaktadır. Cytokinler akciğer hücrelerinin membranlarındaki adezyon moleküllerinin düzenlenmesinde önem taşır ki, böyle bir artış söz konusu olduğunda lökositlerin bu hücrelerle temasa geçmesi nedeniyle epitel harabiyet söz konusu olur ve sonuçta patolojik değişimler meydana gelir. TiO_2 'in böyle bir patolojik potansiyele sahip olmadığı bildirilmektedir(16,25).

3- KALSİYUM HİDROKSİT İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

3.1- KALSİYUM HİDROKSİTİN KİMYASAL VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ(76)

Molekül ağırlığı 74.10 g olup Ca % 54.09, H % 2.72, O % 43.19 oranlarındadır. Analitik formülü % 75.68 kalsiyum oksit, % 24.32 su şeklindedir. Çok ince toz halinde bulunan kalsiyum oksit (CaO) kalsiyum hidrok sitin (Ca(OH)₂) esas maddesidir. Bu toz halindeki CaO steril distile su ile karıştırılırsa yine beyaz renkte Ca(OH)₂ elde edilir. 1 lt. su içinde 1.69 g Ca(OH)₂ çözülebilir. Su içindeki çözünürlüğü gliserin ve sakkaroz gibi şekerlerin varlığında artar. Ca(OH)₂ için sönmüş kireç, hidrate kireç, kalsiyum hidrat tanımlamaları da yapılmaktadır. Sönmüş kireç Ca(OH)₂'in su içinde doyurulmuş çözeltisidir. Kireç enerjik bir bazdır.

Ca(OH)₂'in sıçanlarda ağız yoluyla LD₅₀'si 7.34 g/kg'dır. Ca(OH)₂ atmosferde bulunan karbondioksite hassastır ve kalsiyum karbonata (CaCO₃) dönüşür. Bu olaya "karbonasyon" adı verilir. Ca(OH)₂'e sürekli saf halde sahip olabilmek için plastik bir kap içinde havanın girme yeceği biçimde saklanması gerekir.

Ca(OH)₂ alkalen bir maddedir. Bir molekül Ca(OH)₂ iyonize olduğunda iki (OH)⁻ anyonuna ve bir Ca⁺⁺ katyonuna ayrılır. Maddenin alkali karakterinden (OH)⁻ iyonları sorumludur.

Ca(OH)₂ günümüze kadar saf veya birçok maddeyle karıştırılıp formüle edilerek kullanılmıştır. Distile su veya serum fizyolojik ile hazırlanmış Ca(OH)₂ patınının pH'sı 12.2'dir(8,10,52,56,82).

3.II- KALSİYUM HİDROKSİTİN KULLANILIŞI

İlk defa 1838'de Nygren tarafından kullanılan madde 1930 yılında Hermann tarafından pulpa kaplama maddesi olarak kullanıldığında dikkatleri üzerine toplamıştır(6,49). Günümüzde de çok yaygın olarak kullanılan Ca(OH)_2 'den tamir dentini yapımının uyarılmasında(18-20, 37, 48, 56, 64, 65, 72, 82) kök perfarasyonlarında kalsifiye set oluşumunun sağlanmasında(31), apeksi oluşmamış dişlerin apeksifikasyon olayının gerçekleştirilmesinde(29,30,45,88) iltihaplara bağlı kök rezorbsiyonlarının kontrol altına alınmasında(2,31,36,80), kök kanalının antisepsisinde(3,61), kök kanallarındaki eksüdanın durdurulmasında(39), kök kırıklarının tedavisinde(2) yararlanılmakla birlikte sürekli kanal dolgu maddesi şeklinde de kullanılmaktadır(5,40,42,58).

Mineralizasyonda kalsiyumun rolü:

Ca(OH)_2 uygulamasını takiben sert doku duvarının oluşumunu açıklamak birçok araştırma yapılmıştır(41,57,66). Bu olayda kalsiyum iyonlarının rolü iyi anlaşılammıştır. Kalsiyum için iyonları kan pıhtılaşması, hücre artışı ve mineralizasyon için gereklidir ve pulpa-periapikal doku iyileşmesinde meydana gelen immün reaksiyonların bütünlüğünde önem taşıdığı belirtilmektedir(36).

Sciaky ve Pisanti(66) ve Pisanti ve Sciaky'nin(57) köpek dişlerinde radyoaktif Ca^{45} kullanarak yaptıkları otoradyografi çalışmalarında, sert doku duvarının mineralizasyonunda rol alan kalsiyumun kullanılan Ca(OH)_2 'den değil dokudaki genel metabolizmadan geldiğini saptamışlardır. Bunun yanında kalsiyumun Ca(OH)_2 'den geldiğini savunan Holland ve ark.(41), köpek pulpalarında kalsiyum, baryum ve stronsiyum hidroksit kullanarak yaptıkları pulpotomi ardından pulpada oluşan granülasyon dokusunda kalsiyum, baryum ve stronsiyum karbonata rastladıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılara göre bu durum kalsiyumun Ca(OH)_2 'den geldiğini açıklamaktadır(41).

Torneck ve ark.(79), kalsiyum iyonlarının mineralizasyon olayında önemli olan adenozin trifosfatı (ATP) aktive etme kabiliyeti olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

3.III- KALSİYUM HİDROKSİTLE İLGİLİ SİTOTOKSİSİTE VE BİYUYUMLULUK ÇALIŞMALARI

Saf kalsiyum hidroksit ve kalsiyum hidroksit içeren endodontik materyallerin sitotoksitesisi ve biyoyumluluğu çeşitli araştırmacılar tarafından farklı inceleme yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır(9, 10, 15, 26, 27, 53, 81, 87, 89-91).

Binnie ve Mitchell(10), Wistar albino sıçanlarının ciltaltı bağ dokularında yaptıkları çalışmalarında Ca(OH)_2 , Paris alçısı ve magnezyum hidroksiti distile su ile karıştırıp doku reaksiyonlarını 2,4,8,16,32,64 günlük zaman aralıklarıyla incelemişlerdir. Çalışmanın 2'inci ve 4'üncü gününde her üç maddeye karşı akut iltihap ve nekroz olduğu ve 8'inci gününde fibröz kapsül oluşumunun başladığı bildirilmiştir. Araştırmacılar Ca(OH)_2 'e karşı başlangıçta ciddi bir iltihabi cevap gözlenirken bu reaksiyonun zamanla azaldığını, 8'inci günden itibaren bağ dokusunda mineralizasyon odaklarının görülüp 30 günde tamamlandığını fakat hafif derecede iltihabi infiltrasyonun tüm inceleme periyodlarında devam ettiğini belirtmişlerdir.

Transtad ve ark.(81) 1988 yılında yaptıkları araştırmada, Ca(OH)_2 içeren kök kanal patları olan Sealapex ve CRCS'ın biyoyumluluğunu ve stabilitelerini incelemişlerdir. Çalışmada, Sealapex ve CRCS teflon kaplar içine konarak köpeklerin mandibulalarında hazırlanmış deneysel kaviteleer içine implante edilmiş, kontrol amacıyla da fizyolojik serumla karıştırılmış Ca(OH)_2 ve çinkooksit ojenol (ZnOE) kullanılmıştır. 90 günlük süre sonunda CRCS ve Sealapex'in doku sıvıları ile temasta olduğunda farklı özellikler gösterdiği, CRCS'in daha stabil olup orta derecede bir iltihabi yanıt oluşturduğu belirtilmiştir. Sealapex'de meydana getirdiği makrofaj reaksiyonu yanında orta derecede iltihabi yanıt gösterdiği, bununla birlikte teflon kaplar içinde kısmen kaybolup bağ dokusu ile yerdeğiştirdiği

saptanmıştır. Kontrol maddesi olarak kullanılan Ca(OH)_2 'in bulunduğu teflon kaplar etrafında 90 gün sonunda iltihabın görülmediği ve tam bir iyileşme olduğu belirtilmiştir.

Zmener ve ark.(90) 1988 yılında yaptıkları araştırmada, Sealapex ve CRCS'ı Wistar sıçanlarının ciltaltı bağ dokularına implante ederek oluşturdukları doku reaksiyonlarını incelemişlerdir. Taze karıştırılmış materyaller silikon tüpler içinde uygulanmış ve tüp çevresinde oluşan doku reaksiyonları 7,30,90 gün sürelerle incelenmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgularda Sealapex ile temasta olan bağ dokusunda başlangıçta yabancı cisim dev hücreleri ve makrofajlar içeren granümatöz doku oluşumu saptanmış ve bu reaksiyonun 30 günden 90'uncü güne doğru arttığı bildirilmiştir. CRCS ile temasta olan dokuda akut iltihabi yanıt gözlenmiş, 30 gün süresince bu yanıt devam etmiş, 90 gün sonunda ise azaldığı görülmüştür. Araştırmacılar Sealapex'e karşı olan doku yanıtlarının materyalin içeriğindeki TiO_2 'e, CRCS'a karşı olan yanıtların ise ojenole bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir.

Zmener ve ark.(91) 1990 yılında yaptıkları çalışmada, formülünden TiO_2 çıkartılarak elde edilen Sealapex'i silikon tüpler içinde Wistar sıçanlarının ciltaltı bağ dokularına implante ederek doku reaksiyonlarını incelemişlerdir. Çalışmada 7,30,90 günlük inceleme periyodları kullanılmıştır. Araştırmada elde edilen sonuçlar, önceki araştırmadan elde edilen sonuçlara benzemektedir. Sealapex'e temasta olan bağ dokusunda yabancı cisim dev hücresi ve makrofaj içeren granülamatöz doku oluşumu saptanmıştır. Reaksiyon 90'uncü güne doğru artmıştır. Araştırmacılar formülden TiO_2 çıkarılmasının bu patin doku uyumun arttırmadığını bildirmişlerdir.

Bindslev ve Bindslev(9) tarafından 1989 yılında yapılan hücre kültürü çalışmasında çeşitli kök kanalı dolgu materyalleri (CRCS, AH26, N_2 , ZnOE, Kloroperka) teflon test tüplerine konarak insan dişeti fibroblastlarına toksik etkileri incelenmiştir. 5,10,15 günlük periyodlar sonunda hücre sayısı, test tüpleri etrafındaki hücresiz alan sayısı ve hücrelerdeki morfolojik değişiklikler incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, içinde

CRCS bulunan tüpler çevresinde hücresiz alan sayısı 15'inci güne doğru azalmış ve hücrelerde iyileşme görülmüştür. En belirgin, toksik etki N₂ ile saptanmıştır.

Zmener ve Cabrini(89), Ca(OH)₂ esaslı üç materyalin (Sealapex, CRCS, Dycal) insan kan monositleri ve lenfositleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. En fazla toksik etki Dycal ile gözlenmiştir. CRCS'ın toksik etkisi Sealapex'den fazla bulunmuş ve bu toksik etkinin materyalin içerdiği öjenole ve ökaliptole bağlı olabileceği belirtilmiştir. Materyaller arasındaki toksisite farklılıkları anlamlı bulunmuştur. Bu farklılıklar, sertleşen materyallerden Ca⁺⁺ ve (OH)⁻ iyonlarının çıkışlarındaki farklılık nedeniyle kültür ortamında farklı alkalin seviyeler oluşacağı ihtimaline dayandırılmıştır.

Yeşilsoy ve ark.(87), herbiri 0.3 ml olmak üzere CRCS, Sealapex, Hypocal, Grosman patı, Ökoperka, Endo-fill ve fizyolojik serum örneklerini 12 adet sıçanın sırt bölgelerinde ciltaltı dokularına enjekte ederek yaptıkları çalışmalarında 6,15,80 günlük çalışma periyodlarını kullanmışlardır. Doku reaksiyonları incelendiğinde Sealapex ve Endo-fill diğerlerine göre daha az iltihabi reaksiyon göstermiştir. CRCS, Hypocal ve Grosman patı 6 ve 15'inci günlerde ciddi iltihabi yanıt oluştururken, 80'inci günde yanıt hafiflemiştir. Her üç Ca(OH)₂ preparatı da (CRCS, Sealapex, Hypocal) yaygın kalsifikasyon oluşturmuşlardır. Klinik olarak sık ve başarıyla kullanıldıkları bildirilmesine rağmen CRCS ve Grossman patı ile elde edilen sonuçlar olumlu bulunmamıştır. CRCS'nin oluşturduğu reaksiyonlar materyalin öjenol ve ökaliptol içeriğine bağlanmıştır.

Briseno ve ark.(15), insan dişeti fibroblastları kullanarak dört ayrı Ca(OH)₂ perapatınının (Sealaxep, CRCS, Apexit, Endoflas FS) sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. 21 günlük inceleme süresinin ardından fibroblastların protein sentez potansiyelleri incelendiğinde Endoflas FS'in diğer materyallere göre oldukça yüksek sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır. Araştırmacılar Sealapex'in nispeten düşük toksisite gösterdiğini, CRCS'ın başlangıç fazında daha yüksek sitotoksik etki yaptığını fakat 3'ün-

cü günde toksik yanıtın azaldığını belirtmişlerdir. Apexit başlangıçta daha fazla toksik bulunurken 3'üncü günde fibroblastların sentez yapabilme kabiliyetlerinde artış saptanmıştır.

Molloy ve ark.(53), Spraque - Dawley sıçanlarının ciltaltı bağ dokularına Sealapex, Kerr patı, AH26 ve Roth simanını polietilen tüpler içinde implante ederek biouyumluluklarını incelemişlerdir. 3,10,20,30 ve 60 günlük inceleme periyodlarında elde edilen bulgulara göre materyaller arasında doku yanıtları bakımından önemli bir fark olmadığı ve Sealapex'in 60 günden sonra bağ dokusu tarafından oldukça iyi tolere edildiği saptanmıştır.

Erişen ve ark.(27), yaptıkları hücre kültürü çalışmasında "Lamb-Kitne" hücreleri kullanarak Dycal, Kals-in, Traitement SPAD ve N2 maddelerinin sitotoksitelerini incelemişlerdir. Çalışmada elde edilen bulgulara göre 10 gün süre ile her iki günlük kontrol süresince Dycal çok fazla toksik özellik gösterirken, Kals-in hafif derecede sitotoksite göstermiştir.

Erişen ve ark.(26), 1988'de yaptıkları çalışmada Endomethasone ve kalsiyum hidroksit esaslı maddeler olan Sealapex ve Kals-in'i 36 adet Wistar albino sıçanının sırt bölgelerinde ciltaltı bağ dokusuna şırınga yardımıyla uygulamışlar ve kontrol maddesi olarak serum fizyolojik kullanmışlardır. 48 saat, 2 ve 12 haftalık inceleme periyodları kullanılan çalışmada elde edilen bulgulara göre, başlangıçta her üç maddeye karşı iltihabi cevap gözlenmiş, Kals-in bu üç madde içinde en az irkiltici madde olarak tespit edilmiştir. 12 hafta sonunda Kals-in uygulanan grupta bağ dokusunda iyileşme görüldüğü halde, Sealapex'e karşı hâla yabancı cisim reaksiyonunun devam ettiği saptanmıştır.

Ca(OH)₂ içeren preparatlarla ilgili yapılan sitotoksite ve doku reaksiyonları çalışmalarında genellikle elde edilen bulguların birbirini desteklemediği gibi, köpek ve maymun dişlerinde Ca(OH)₂'e karşı periapikal doku yanıtlarının incelendiği çalışmalarda da bazı uyumsuzluklar göze çarp-

maktadır. Araştırcıların bir kısmı $\text{Ca}(\text{OH})_2$ kullanımını takiben uygun biyolojik cevaplar elde edildiğini bildirirken(42,58,69), $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ile apikal tıkanma sağlanamadığı gibi kronik iltihabi yanıtta yol ağtığını bildiren çalışmalar da vardır(68,81,84).



A M A Ç

Endodontik materyallerin doku reaksiyonları ve sitotoksik etkilerinin araştırılmasına yönelik çalışmalarda hemen tüm maddelerin çeşitli seviyelerde irkiltici etkiye sahip olduğu bildirilmekle beraber, kalsiyum hidroksit sert doku yapımını uyarmaya ve hızlandırmaya yönelik kabiliyeti nedeniyle klinik endodontide yaygın kullanım alanına sahiptir. Yapılan araştırmalarda kalsiyum hidroksit kullanımıyla oldukça başarılı sonuçlar elde edildiğinin bildirilmesi yanında, çalışmaların çoğunun olgu bildirileri ve klinik araştırmalar şeklinde olduğu görülmektedir. Birtakım olumsuz özellikleri de gösterilmiş olan maddenin(4,72) biyolojik etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır(41,57,66). Kalsiyum hidroksitin etkinliği konusunda çıkan tartışmaların, benzer bir madde ile kıyaslamalı araştırmaların yetersizliğinden ve buna seçenek oluşturabilecek bir maddenin olmayışından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Halen klinik uygulamalarda çok amaçlı kullanılıp iyileştirici özelliklerinden yararlandığı halde, canlı doku ile doğrudan temasında bazı beklenmeyen yanıtlar da oluşturabilen bu maddeye karşı titanyum dioksit ilk kez seçenek bir materyal olarak Dindar(22) tarafından düşünülmüştür. Dindar ve ark.(23,24) tarafından kimyasal stabilitesi ve antibakteri etkileri incelenen titanyum dioksitin, sitotoksitesi ve köpek dişlerinde kuafaj ve ampütasyon materyali olarak etkinliği ile ilgili çalışmalar hâla sürdürülmektedir. Çalışmamız, konuyla ilgili projenin kapsamında olan araştırma-

lar grubunun bir parçasıdır.

Değişik alanlarda yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar alındığı belirtilen titanyum dioksitin(12,16,21,25,33,44,63), aynı zamanda endodontide daha yaygın kullanılabilirliğinin de sınınanabilmesi amacıyla bir temel bilgi niteliğinde olabilecek bu çalışmadaki amaç; sıçanların ciltaltı bağ dokularında oluşturacağı reaksiyonları inceleyerek maddenin lokal irkiltici etkilerini gösteren bir profil saptamak ve kalsiyum hidroksitle karşılaştırmalı olarak histopatolojik yönden incelemektir. Buna ek olarak, elde edilen bulguların pH'ya bağlı olup olmadığı konusunda çıkan tartışmalara da açıklık getirmek düşüncesiyle her iki maddeyi nötral ve alkali pH'larda uygulayarak, pH'nın doku reaksiyonlarını ne şekilde etkileyeceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Merkezi'nde (DETAM) gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 150-200 g ağırlığında, 4-6 aylık 35 adet erkek Wistar albino sıçanı kullanılmıştır(10,35,43,51,52,90,91) Deney hayvanları araştırma süresince şehir suyu ve İstanbul Yem Sanayii tarafından hazırlanan % 21 oranında protein içeren yemlerle beslenmişlerdir. Beş ayrı süreçte inceleme yapmak üzere herbirinde yedi adet denek olacak şekilde beş grup oluşturulmuştur (Tablo 2).

Birinci grup: Beyaz toz halinde bulunan titanyum dioksit (Merck 805, West Point, PA, USA) distile su ile steril bir cam yüzey üzerinde spatül yardımıyla karıştırılarak pat haline getirilmiştir (pH: 7.1).

İkinci grup: Titanyum dioksiti alkale pH'da hazırlayabilmek için alkali bir çözelti olan sodyum hidroksit çözeltisi (10^{-2} M'luk NaOH)* ile steril bir cam yüzey üzerinde spatül yardımıyla karıştırılmış ve pat haline getirilmiştir (pH: 12).

Üçüncü Grup: Toz halindeki kalsiyum hidroksiti (GR Merck 2047, West Point, PA, USA) pH'sı nötral seviyede pat şeklinde hazırlayabilmek için sodyum primer fosfat-sodyum sekonder fosfat kombinasyonu olan fosfat tamponu ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 - \text{Na}_2\text{HPO}_4$)* ile steril bir cam yüzey üzerinde spatül yardımıyla karıştırılmıştır (pH:7).

* İ.Ü.Mühendislik Fakültesi Analitik Kimya A.B.D.'dan temin edilmiştir

Dördüncü grup: Plastik bir şişede üzerini kireç suyu örtecek şekilde distile su içinde bulunan kalsiyum hidroksit bir ağız spatülü yardımıyla alınıp steril bir gaz tampon içinde fazla suyu alınarak kullanılmıştır (pH:12.2).

Beşinci Grup: Kontrol grubudur.

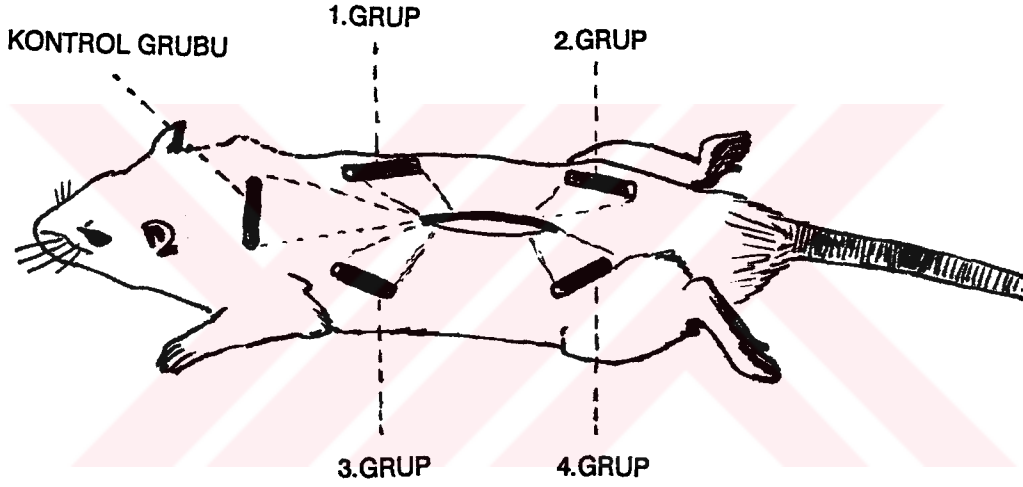
Tablo 2 : Test materyallerine ait denek sayısı ve inceleme süreleri

<i>Test materyalleri</i>	<i>İNCELEME SÜRELERİ</i>				
	<i>7 gün</i>	<i>15 gün</i>	<i>30 gün</i>	<i>60 gün</i>	<i>90 gün</i>
TiO ₂ + distile su (pH:7.1)	7	7	7	7	7
TiO ₂ patı (pH:12)	7	7	7	7	7
Ca(OH) ₂ patı (pH:7.1)	7	7	7	7	7
Ca(OH) ₂ + dis.su (pH:12.2)	7	7	7	7	7
Kontrol grubu (boş tüp)	7	7	7	7	7

DeneySEL grubu oluşturan pat şeklinde hazırlanmış materyaller otoklavda steril edilmiş iç çapı 1.1 mm, uzunluğu 10 mm olan polietilen tüpler (BARD, C.R. Bard Ireland Limited Parkmore Industrial Estate, Galway, Ireland) içine konarak implantasyon örnekleri hazırlanmıştır(51,53,74,75,78). Beşinci grup olan kontrol grubunda tüpler boş bırakılmıştır(32,51,53,55,60,74,75,90,91).

Eter sülfirik anestezi altında sıçanların sırt derileri tıraşlanıp % 5'lik iyot çözeltilisi ile sırt bölgesi dezenfekte edildikten sonra baş-kuyruk hizasında 2 cm uzunluğunda bir cilt insizyonu yapılmış ve cilt sıyrılarak künt disseksiyon ile ciltaltında kanallar açılmıştır(35,51,53,55,90,91).

Deney gruplarını oluşturan tüpler ön ve arka ekstremiteler hizasına gelecek biçimde uzanan kanallara, kontrol grubu olan boş tüp ise enseye yakın kısma hazırlanan kanala yerleştirilmiştir (Şekil 1). 5 ayrı bölgeye hazırlanan kanallara tüpleri yerleştirirken, uygulanan maddelerin oluşturacağı reaksiyonların birbirinden etkilenmemeleri amacıyla tüpler arasında en az 2 cm mesafe olmasına dikkat edilmiştir. İmplantasyon işlemlerinin ardından ciltaltı ve cilt 3/0 ipek dikişler ile kapatılmıştır.



Şekil 1 : Deneklere tüplerin yerleştirildiği bölgelerin şematik görüntüsü

Her gruptaki 7'şer denek 7,15,30,60 ve 90'ıncı günlerde(90,91) eter sülfirik yardımı ile öldürülmüş ve sırt derileri tekrar tıraşlanarak tüpü çevreleyen ciltaltı bağ dokusu tüple beraber kesilerek alınmıştır.

Histopatolojik değerlendirmeler için işlemler İ.Ü.Onkoloji Enstitüsü Patoloji biriminde yürütülmüştür. Deney hayvanlarından alınan örnekler % 10'luk formalin solüsyonu (formaldehit solüsyonu % 37-Merck) içinde iki hafta fikse edildikten sonra laboratuvar takibini yapmak üzere Histokinette cihazına (Citadel-1000, Shadon Inc, 171 Industry Drive, Pittsburgh USA) alınmıştır. Çalışma klipleri içinde bulunan örnekler Histokinette

cihazında otomatik olarak sırasıyla herbiri ayrı bölmede olan % 10'luk formalin solüsyonunda 120 dk., % 70'lik alkolde (etil alkol) 60 dk., % 90'lık alkolde 60 dk., % 100'lük (absolü) alkolde ardarda 120'şer dk., ardından xylol'da (Merck) 60 dk., tekrar xylolda 90 dk., ardından tekrar xylolda 90 dk. bekletildikten sonra erime derecesi 58°C olan sıvı parafinde (Merck) 120 dk. ve ardından tekrar ayrı bölmedeki sıvı parafinde 180 dk. bekletilmiştir. Daha sonra örnekler sıvı parafin donmadan hemen alınıp özel hazırlanmış kare bloklar içine tüpün açık olan ucuna bakan ciltaltı bağ dokusu, kesit alınacak yüzeye gelecek şekilde konulmuş ve üstüne etüvde 58°C'de bekleyen sıvı parafin dökülerek parafin bloklar hazırlanmıştır. Daha sonra mikrotoma (Reichert-Austria) alınan parafin bloklardan (535 type Goblades bıçağıyla) 5-6 μm 'lik kesitler alınıp Hematoksilin - Eosin (Merck) ile boyanmıştır. Değerlendirme ışık mikroskopunda x40, x100, x250, x400 büyütmelede yapılmıştır(10,35,52,53,55,60,90,91). İltihap hücreleri (lenfosit, plazma hücresi, polimorf nüveli lökositler PNL), makrofajlar, dev hücreleri ve fibroblastlarla fibrositlerin sayısal değerlendirmesi, her denekten elde edilen kesitlerin ayrı ayrı 10 değişik alanında x400 büyütmede (7.5 mm²'lik alan) yapılmıştır(90,91).

Sayma işlemi şu şekilde yapılmıştır;

Her 10 değişik alanda sayılan hücrelerin ortalamaları alınarak ($a = \text{lenfosit} + \text{plazma hücresi} + \text{PNL} + \text{Makrofaj} + \text{dev hücresi} / 5$) bu rakamların toplamından (Σa) bir ortalama değer elde edilmiştir ($A = \Sigma a / 10$). Sonuçta bu değer (A), o denekteki ilgili gruba ait hücre sayısını temsil etmektedir. Böylece her inceleme sürecinde her gruba ait 7 adet A sayısı bulunmuştur. Fibroblastlar ve fibrositlerin değerlendirmesi ayrı olarak yapılmıştır.

Gruplar arasında fark olup olmadığının ve varsa farklılıkların anlamlılık düzeylerini belirlemek amacıyla grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis tek yönlü Varyans analizi kullanılmıştır(73).

Her test materyali ve kontrol grubunda farklı inceleme süreçlerinde bağ dokusu reaksiyonlarında değişiklik olup olmadığını belirlemek

amacıyla günlerin karşılaştırılmasında yine Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır(73).

İncelenen kesitlerde test materyallerine karşı cilt altı bağ dokusundaki değişiklikleri gösteren iltihaba karışan hücreler ile fibroblast ve fibrositlerin dağılımı frekans olarak belirtilmiştir. Frekanslar hücrelerin yoğunluğuna göre verilmiştir(87):

0 veya tek-tük hücre(-), 25'den az(+), 25-125(++), 125 ve daha fazlası(+++).

Doku reaksiyonları hafiften şiddetliye doğru FDI'in(28) ciltaltı doku implantasyonlarının incelenmesi için öngördüğü kriterlere göre yok, hafif, orta derecede ve şiddetli şeklinde yorumlanmıştır.

B U L G U L A R

BİRİNCİ GRUBA AİT BULGULAR

TİTANYUM DİOKSİT + DİSTİLE SU (pH: 7.1)

Titanyum dioksit + distile su karışımı ile elde edilen pat (pH:7.1) uygulandıktan sonra 7, 15, 30, 60 ve 90'ıncı günlerde sıçanların sırt bölgesindeki ciltaltı bağ dokularından elde edilen histolojik kesitlere ilişkin bulgular inceleme süreci sırasına göre aşağıda belirtilmiştir. Bu bulgulara ait fotoğraflar Resim 1, 2, 3, 4 ve 5'de görülmektedir. Bağ dokusundaki iltahaba karışan hücrelerle fibroblast ve fibrositlerin dağılımını gösteren frekanslar Tablo 3'de, hücrelere ait sayısal veriler Tablo 4'de ve inceleme süreçleri arasındaki değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 5'de gösterilmiştir.

7.günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, bağ dokusunda makrofajların daha yoğun olduğu hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonu saptanmıştır (Resim 1). Tüp ucunun çevresinde ince fibröz bağ dokusu kapsülü görülmüştür.



Resim 1. Titanyum dioksit + distile su uygulanan ciltaltından 7'nci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Bağ dokusunda hafif lenfosit (L), plazma hücreleri (PH), nötrofil ve eozinofil polimorf (PNL) infiltrasyonu ile beraber test materyalini fagosite etmiş makrofajlar (M) ve dev hücreleri (DH) görülmektedir (x400, H+E).

15. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, bağ dokusunda yine makrofajların daha yoğun olduğu hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonu gözlenmiştir. Tüp ucunun çevresinde ince fibröz bağ dokusu kapsülü görülmüştür (Resim 2).



Resim 2. Titanyum dioksit + distile su uygulanan ciltaltından 15'inci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Yer yer makrofajların (M) daha yoğun olduğu hafif iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (x100, H+E). FK: Fibröz kapsül.

30. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucunda ince fibröz bağ dokusu kapsülü görülmüştür. Bağ dokusunda iltihabi hücrelere tek-tük rastlanmıştır (Resim 3).



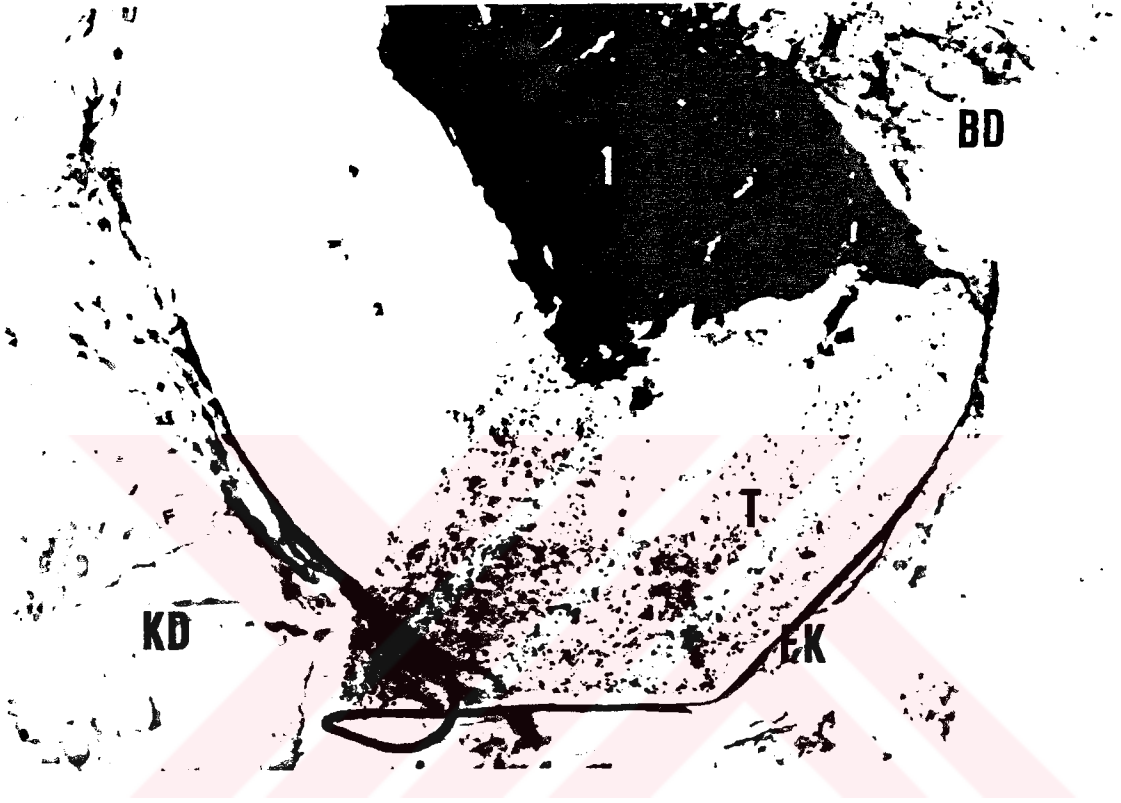
Resim 3. Titanyum dioksit + distile su uygulanan ciltaltından 30'uncu günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: İnce fibröz kapsül (FK) altındaki bağ dokusunda (BD) titanyum dioksit+distile su karışımı (1) ve tek-tük iltihap hücreleri görülmektedir (x40, H+E). Y: yağ dokusu, KD: kas dokusu.

60. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresinde ince fibröz bağ dokusu kapsülü görülmüştür. İltihap hücreleri tek-tükdür (Resim 4).



Resim 4. Titanyum dioksit + distile su uygulanan ciltaltından 60'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Titanyum dioksit + distile su karışımını (1) saran fibrosit ve fibroblastlardan zengin fibroz bağ dokusu (FK) ve arada tek-tük iltihap hücreleri görülmektedir (x250, H+E).

90.günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresinde ince fibröz bağ dokusu kapsülü görülmüştür (Resim 5).



Resim 5. Titanyum dioksit + distile su uygulanan ciltaltından 90'uncü günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Tüp (T) ve içindeki titanyum dioksit + distile su karışımını (1) çevreleyen ince fibröz kapsül (FK) ve çevrede doğal yapıda bağ dokusu (BD) görülmektedir (x40, H+E). KD: kas dokusu.

Tablo 3 : Frekanslar birinci gruptaki hücresel dağılımı göstermektedir

HÜCRE TİPİ	Birinci grup TİTANYUM DİOKSİT + DİSTİLE SU (pH 7.1)				
	7 gün	15 gün	30 gün	60 gün	90 gün
Lenfosit	+	+	-	-	-
Plazma hücresi	+	+	-	-	-
PNL (polimorf nüveli lökosit)	+	+	-	-	-
Makrofaj	++	++	-	-	-
Dev hücresi	+	+	-	-	-
Fibroblast ve fibrosit	++	++	++	++	+

0 veya tek-tük hücre (-), 25'den az (+), 25-125 (++), 125 ve daha fazlası (+++)

Birinci grupta bağ dokusu reaksiyonlarındaki değişikliklerin zamana göre karşılaştırılması:

Tablo 4 : Birinci gruptan elde edilen veriler

Günler	$\bar{x} \pm s$	n	Ortanca A
7	8.2±1.798	7	7.2
15	12.1±2.396	7	12.2
30	1.9±0.969	7	1.9
60	1.3±0.834	7	0.9
90	1.7±0.941	7	1.2

x: Deneklerin A değerleri ortalaması; s: Standart sapma; n: Denek sayısı

İnceleme süreçlerini oluşturan günlere ait ortancalar arasındaki farklar istatistikel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur. $H:26.440$, $p < 0.001$. Karşılaştırma sonuçları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5 : Birinci gruba ait çoklu karşılaştırma sonuçları

<i>Günler</i>	<i>7</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>
<i>7</i>		a.d	*	**	*
<i>15</i>			***	***	***
<i>30</i>				a.d	a.d
<i>60</i>					a.d
<i>90</i>					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

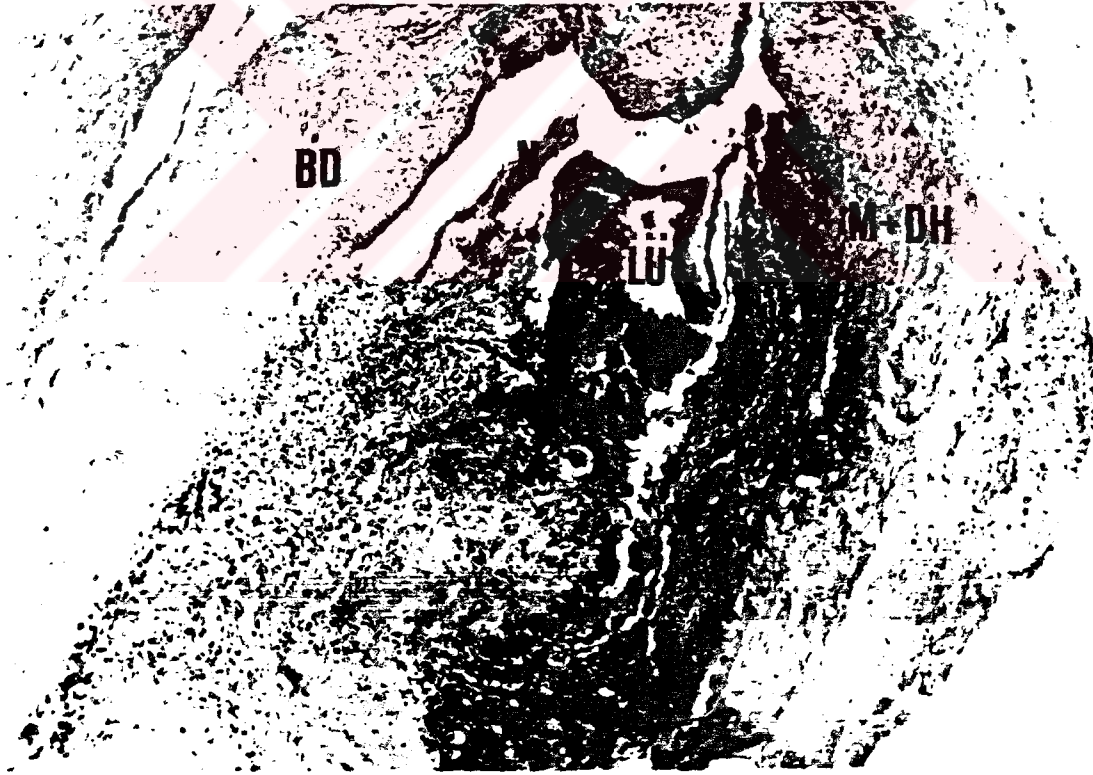
a.d. : Anlamlı değil

İKİNCİ GRUBA AİT BULGULAR

TİTANYUM DİOKSİT PATI (pH: 12)

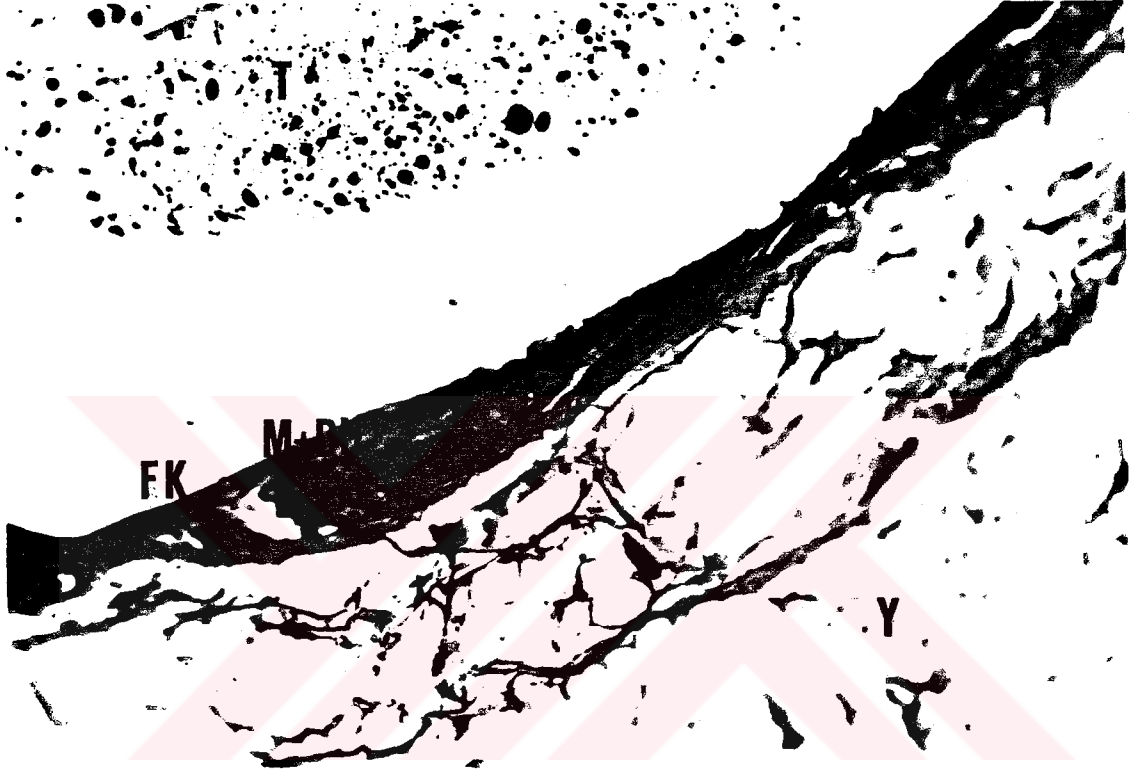
Titanyum dioksit patı (pH:12) uygulandıktan sonra 7, 15, 30, 60 ve 90'ıncı günlerde sıçanların sırt bölgesindeki ciltaltı bağ dokularından elde edilen histolojik kesitlere ilişkin bulgular inceleme süreci sırasına göre aşağıda belirtilmiştir. Bu bulgulara ait fotoğraflar Resim 6, 7, 8, 9 ve 10'da görülmektedir. Bağ dokusundaki iltihaba karışan hücrelerle fibroblast ve fibrositlerin dağılımını gösteren frekanslar Tablo 6'da, hücrelere ait sayısal veriler Tablo 7'de ve inceleme süreçleri arasındaki değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 8'de gösterilmiştir.

7.günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresinde fibröz bağ dokusu kapsülü ve makrofajların ön plana çıktığı yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu görülmüştür. Lümenin ortasında maddeyle temasta olan bağ dokusunda yer yer nekroz alanları saptanmıştır (Resim 6).



Resim 6. Titanyum dioksit patı (pH:12) uygulanan ciltaltından 7'inci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Bağ dokusunda (BD) bol damarlı, iltihap hücreleri, makrofaj (M) ve dev hücrelerinden (DH) zengin granülasyon dokusu izlenmektedir. Lümene (LÜ) yakın alanlarda yer yer küçük nekroz (N) alanları saptanmaktadır (x40, H+E).

15. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, makrofaj ve dev hücrelerinin daha yoğun olduğu iltihabi hücre infiltrasyonu ile birlikte tüp çevresinde fibröz bağ dokusu kapsülü görülmüştür (Resim 7).



Resim 7. Titanyum dioksit patı (pH:12) uygulanan ciltaltından 15'nci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Sol üstte tüp (T) ucu ve çevresinde makrofaj (M) ve dev hücrelerinden (DH) zengin iltihabi hücre infiltrasyonunu içeren fibröz kapsül (FK) görülmektedir (x250, H+E). Y: yağ dokusu.

30. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresinde fibröz bağ dokusu kapsülü ve kapsül içinde hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonu görülmüştür (Resim 8).



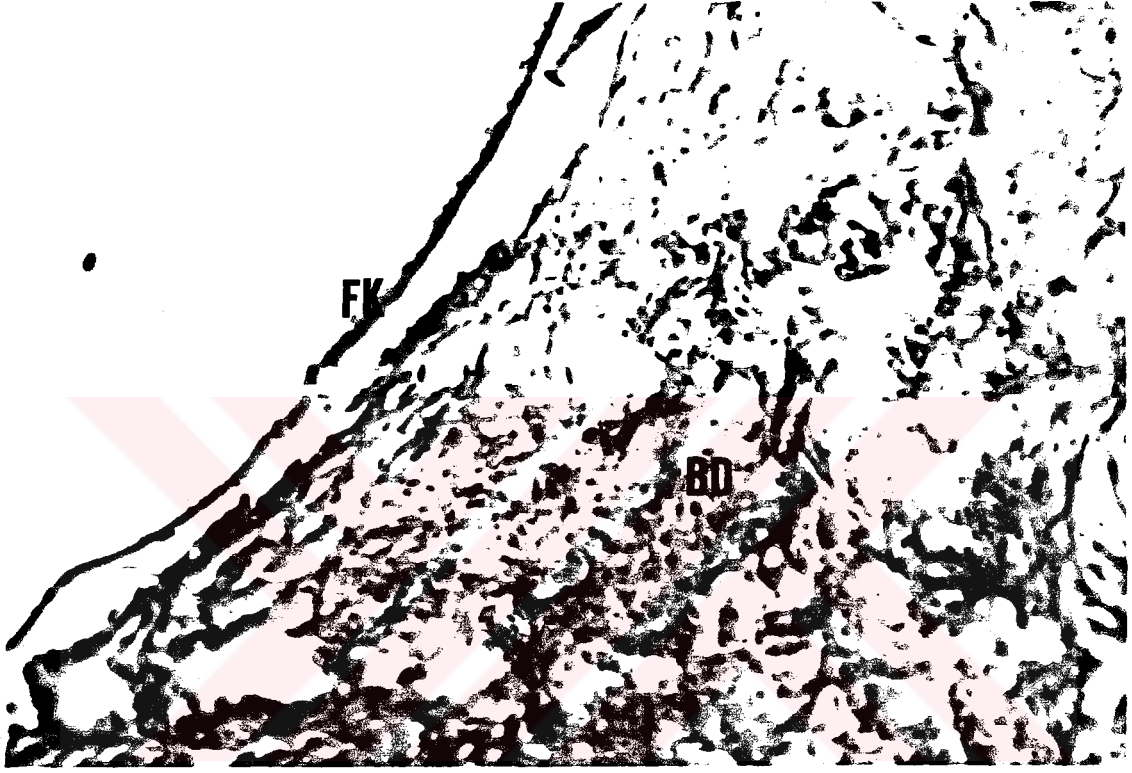
Resim 8. Titanyum dioksit patı (pH:12) uygulanan ciltaltından 30'uncu günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Tüp (T) ucu çevresinde az sayıda iltihap hücresi ve makrofaj (M) içeren fibröz kapsül (FK) ve derinde gevşek bağ (BD) ve yağ dokusu (Y) görülmektedir (x250, H+E).

60. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, fibröz bir kapsülün çevrelediği hafif kronik iltihap hücreleriyle infiltrate bağ dokusu görülmüştür (Resim 9).



Resim 9. Titanyum dioksit patı (pH:12) uygulanan ciltaltından 60'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Liftten zengin bağ dokusunda yer yer makrofajların (M) oluşturduğu odaklar ve hafif lenfosit (L) ve plazma hücresi (PH) infiltrasyonu görülmektedir (x250, H+E). BD: bağ dokusu, 2: titanyum dioksit (pH:12), FK: fibröz kapsül.

90. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresinde ince bir fibröz bağ dokusu kapsülü ve kapsül altında hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonu görülmüştür (Resim 10).



Resim 10. Titanyum dioksit patı (pH:12) uygulanan ciltaltından 90'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: İnce fibröz kapsül (FK) ve altında az sayıda iltihap hücreleri içeren bağ dokusu (BD) görülmektedir (x100, H+E).

Tablo 6 : Frekanslar ikinci gruptaki hücresele dağılımı göstermektedir

HÜCRE TİPİ	İkinci grup TİTANYUM DİOKSİT PATİ (pH:12)				
	7 gün	15 gün	30 gün	60 gün	90 gün
Lenfosit	++	+	+	+	+
Plazma hücresi	++	+	+	+	+
PNL (polimorf nüveli lökosit)	++	+	-	-	-
Makrofaj	+++	++	+	+	+
Dev hücresi	++	++	+	+	+
Fibroblast ve fibrosit	++	++	++	++	+

0 veya tek-tük hücre (-), 25'den az (+), 25-125 (++), 125 ve daha fazlası (+++)

İkinci grupta bağ dokusu reaksiyonlarındaki değişikliklerin zamana göre karşılaştırılması:

Tablo 7 : İkinci gruptan elde edilen veriler

Günler	$\bar{x} \pm s$	n	Ortanca A
7	31.01±9.412	7	31
15	11.9±2.562	7	13.1
30	9.4±2.325	7	9.1
60	8.5±2.349	7	9.1
90	7.1±1.516	7	7.1

x: Deneklerin A değerleri ortalaması; s: Standart sapma; n: Denek sayısı

İnceleme süreçlerini oluşturan günlere ait ortancalar arasındaki farklar istatistikel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur. $H:22.095$, $p < 0.001$. Karşılaştırma sonuçları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8 : İkinci gruba ait çoklu karşılaştırma sonuçları

<i>Günlere</i>	<i>7</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>
<i>7</i>		*	**	***	***
<i>15</i>			*	a.d	**
<i>30</i>				a.d	a.d
<i>60</i>					a.d
<i>90</i>					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

a.d. : Anlamlı değil

ÜÇÜNCÜ GRUBA AİT BULGULAR

KALSİYUM HİDROKSİT PATI (pH:7)

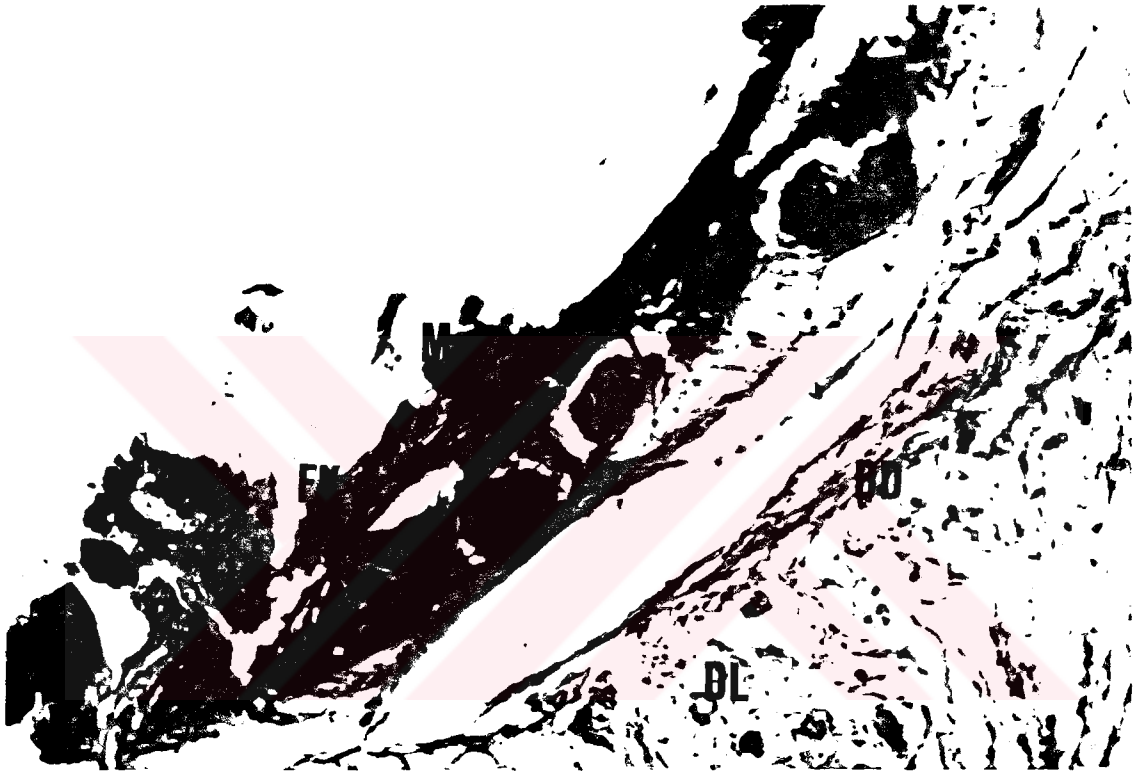
Kalsiyum hidroksit patı (pH:7) uygulandıktan sonra 7, 15, 30, 60 ve 90'uncü günlerde sıçanların sırt bölgesindeki ciltaltı bağ dokularından elde edilen histolojik kesitlere ilişkin bulgular inceleme süreci sırasına göre aşağıda belirtilmiştir. Bu bulgulara ait fotoğraflar Resim 11, 12, 13, 14 ve 15'de görülmektedir. Bağ dokusundaki iltihaba karışan hücrelerle fibroblast ve fibrositlerin dağılımını gösteren frekanslar Tablo 9'da, hücrelere ait sayısal veriler Tablo 10'da ve inceleme süreçleri arasındaki değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 11'de gösterilmiştir.

7.günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, fibröz bağ dokusu kapsülü içinde makrofajların yoğun olduğu hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonu görülmüştür (Resim 11).



Resim 11. Kalsiyum hidroksit patı (pH:7) uygulanan ciltaltından 7'ncü günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Ortada kalsiyum hidroksit - pH:7 (3) ve çevredeki fibröz bağ dokusu kapsülü (FK) içinde hafif iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (x100, H+E).

15.günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, fibröz bağ dokusu kapsülü içinde makrofajlar, dev hücreleri ve orta dereceli iltihabi hücre infiltrasyonu ile birlikte yer yer kalsifikasyon odakları görülmüştür (Resim 12).



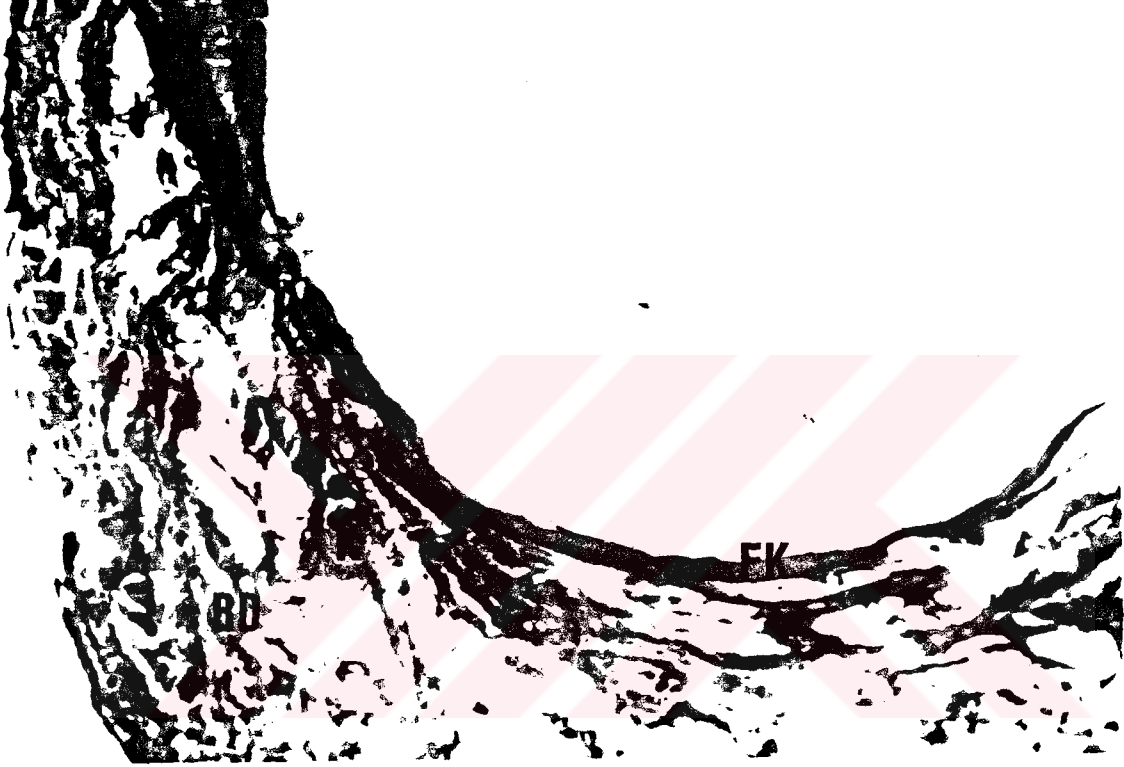
Resim 12. Kalsiyum hidroksit patı (pH:7) uygulanan ciltaltından 15'inci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Kalsifikasyon odakları (K) ile iltihap hücreleri ve makrofajları (M) içeren fibröz kapsül (FK) ve altında bol damarlı bağ dokusu (BD) görülmektedir (x250, H+E). DL: damar lümeni.

30. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, fibröz bağ dokusu kapsülü içinde hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonu görülmüş ve kalsifikasyon odaklarına rastlanmıştır (Resim 13).



Resim 13. Kalsiyum hidroksit patı (pH:7) uygulanan ciltaltından 30'unu günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Yaygın kalsifikasyon odakları (K) ve az sayıda iltihabi hücre infiltrasyonu içeren fibröz kapsül (FK) görülmektedir (x250, H+E).

60. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresinde ince fibröz bağ dokusu kapsülü ve az sayıda iltihabi hücre görülmekle beraber kalsifikasyon odaklarına rastlanmıştır (Resim 14).



Resim 14. Kalsiyum hidroksit patı (pH:7) uygulanan ciltaltından 60'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Fibröz kapsül (FK) altındaki bağ dokusunda (BD) yer yer kalsifikasyon odakları (K) ve az sayıda iltihap hücreleri görülmektedir (x100, H+E).

90. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, fibröz bağ dokusu kapsülü içinde hafif bir hücre infiltrasyonuna ve kalsifikasyon odaklarına rastlanmıştır (Resim 15).



Resim 15. Kalsiyum hidroksit patı (pH:7) uygulanan ciltaltından 90'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Fibröz bağ dokusu (BD) içinde az sayıda iltihabi hücre ile beraber yüzeye yakın alanlarda kalsifikasyon odakları (K) görülmektedir (x250, H+E). T: tüp.

Tablo 9 : Frekanslar üçüncü gruptaki hücresel dağılımı göstermektedir

HÜCRE TİPİ	Üçüncü grup KALSİYUM HİDROKSİT PATI (pH:7)				
	7 gün	15 gün	30 gün	60 gün	90 gün
Lenfosit	+	++	+	+	+
Plazma hücresi	+	++	+	+	+
PNL (polimorf nüveli lökosit)	+	+	-	-	-
Makrofaj	++	+	+	+	+
Dev hücresi	+	+	+	+	+
Fibroblast ve fibrosit	++	++	++	++	++

0 veya tek-tük hücre (-), 25'den az (+), 25-125 (++), 125 ve daha fazlası (+++)

Üçüncü grupta bağ dokusu reaksiyonlarındaki değişikliklerin zamana göre karşılaştırılması:

Tablo 10 : Üçüncü gruptan elde edilen veriler

Günler	$\bar{x} \pm s$	n	Ortanca A
7	7.05±2.993	7	6.6
15	24.4±8.115	7	23.8
30	11.1±3.922	7	9.8
60	10.3±4.128	7	9.1
90	8.3±3.196	7	8

x: Deneklerin A değerleri ortalaması; s: Standart sapma; n: Denek sayısı

İnceleme süreçlerini oluşturan günlere ait ortancalar arasındaki farklar istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur. $H:17.051$, $p < 0.01$. Karşılaştırma sonuçları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11 : Üçüncü gruba ait çoklu karşılaştırma sonuçları

<i>Günler</i>	<i>7</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>
<i>7</i>		***	a.d	a.d	a.d
<i>15</i>			***	*	*
<i>30</i>				a.d	a.d
<i>60</i>					a.d
<i>90</i>					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

a.d. : Anlamlı değil

DÖRDÜNCÜ GRUBA AİT BULGULAR

KALSİYUM HİDROKSİT + DİSTİLE SU (pH: 12.2)

Kalsiyum hidroksit + distile su karışımı (pH:12.2) uygulandıktan sonra 7, 15, 30, 60 ve 90'ıncı günlerde sıçanların sırt bölgesindeki ciltaltı bağ dokularından elde edilen histolojik kesitlere ilişkin bulgular inceleme süreci sırasına göre aşağıda belirtilmiştir. Bu bulgulara ait fotoğraflar Resim 16, 17, 18, 19 ve 20'de görülmektedir. Bağ dokusundaki iltihaba karışan hücrelerle fibroblast ve fibrositlerin dağılımını gösteren frekanslar Tablo 12'de, hücrelere ait sayısal veriler Tablo 13'de ve inceleme süreçleri arasındaki değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 14'de gösterilmiştir.

7.günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, yüzeyde yer yer görülen nekroz alanları altında yoğun iltihap hücreleri, makrofajlar, dev hücreleri ve fibroblastlardan zengin bol damarlı bir bağ dokusu görülmüştür (Resim 16).



Resim 16. Kalsiyum hidroksit + distile su uygulanan ciltaltında 7'nci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Yoğun iltihap hücreleri (L: lenfosit, PH: plazma hücresi, PNL: polimorf nüveli lökosit) makrofajlar (M), dev hücreleri (DH) ve bol damarlı bağ dokusu görülmektedir (x400, H+E).

15. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, fibröz bağ dokusu kapsülü içinde makrofajların biraz daha yoğun olduğu orta derecede iltihabi hücre infiltrasyonu yanında yer yer kalsifikasyon odakları tespit edilmiştir (Resim 17).



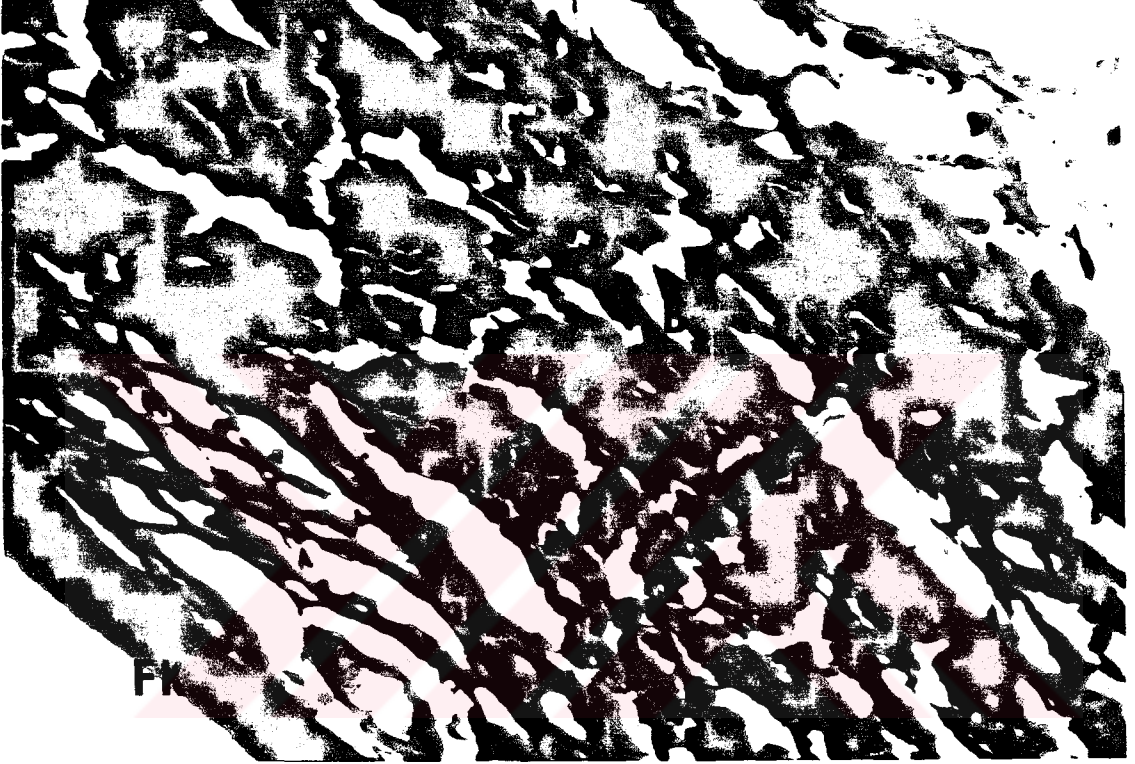
Resim 17. Kalsiyum hidroksit + distile su uygulanan ciltaltından 15'inci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Kalsifikasyon odakları (K) içeren fibröz kapsül (FK) ve altında makrofajlar (M) ile orta derecede iltihap hücreleriyle infiltrat olmuş gevşek yapıda bağ dokusu (BD) gözlenmektedir (x100, H+E).

30. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, fibröz bağ dokusu kapsülü içinde hafif makrofaj ve iltihabi hücre infiltrasyonu görülmekle beraber (Resim 18) kalsifikasyon odakları tespit edilmiştir.



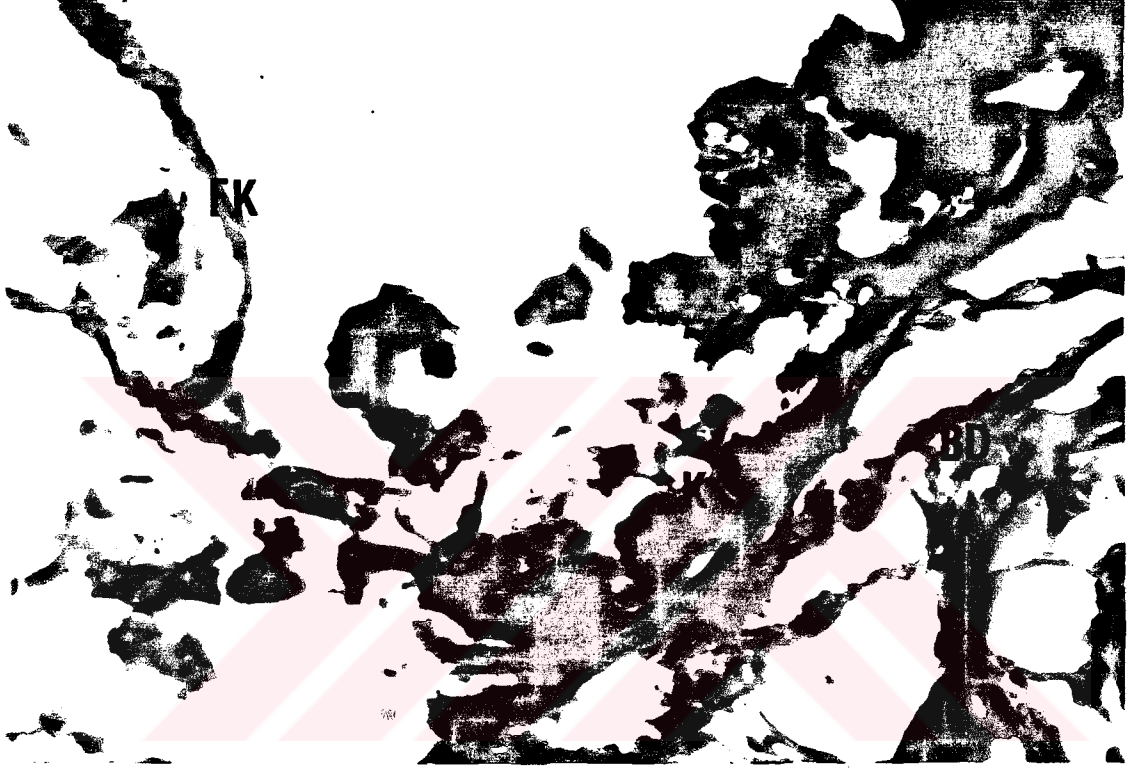
Resim 18. Kalsiyum hidroksit + distile su uygulanan ciltaltından 30'uncu günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Kalsiyum hidroksit + distile su karışımını (4) içeren tüp çevresindeki fibröz bağ dokusu kapsülü (FK) içinde hafif iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (x40, H+E). BD: bağ dokusu, DL: damar lümeni.

60. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresindeki fibröz bağ dokusu kapsülü içinde hafif makrofaj ve iltihabi hücre infiltrasyonu yanında kalsifikasyon odakları görülmüştür (Resim 19).



Resim 19. Kalsiyum hidroksit + distile su uygulanan ciltaltından 60'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Solda liften zengin, ince fibröz kapsül (FK), onun altında fibrosit ve fibroblastlardan (F) zengin, hafif makrofaj (M) ve iltihap hücreleriyle infiltre bağ dokusu (BD) ve kalsifikasyon odakları (K) görülmektedir (x250, H+E).

90. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, ince fibröz bağ dokusu kapsülü ve yoğun kalsifikasyon odakları görülmüştür (Resim 20).



Resim 20. Kalsiyum hidroksit + distile su uygulanan ciltaltından 90'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Yoğun kalsifikasyon odakları (K) ve liften zengin bağ dokusu (BD) görülmektedir (x400, H+E). FK: fibröz kapsül.

Tablo 12 : Frekanslar dördüncü gruptaki hücresel dağılımı göstermektedir

HÜCRE TİPİ	Dördüncü Grup KALSİYUM HİDROKSİT + DİSTİLE SU (pH 12.2)				
	7 gün	15 gün	30 gün	60 gün	90 gün
Lenfosit	+++	++	+	+	+
Plazma hücresi	++	+	+	+	+
PNL (polimorf nüveli lökosit)	++	+	-	-	-
Makrofaj	+++	++	+	+	-
Dev hücresi	++	+	+	+	-
Fibroblast ve fibrosit	++	++	++	+	+

0 veya tek-tük hücre (-), 25'den az (+), 25-125 (++), 125 ve daha fazlası (+++)

Dördüncü grupta bağ dokusu reaksiyonlarındaki değişikliklerin zamana göre karşılaştırılması:

Tablo 13 : Dördüncü grupta elde edilen veriler

Günler	$\bar{x} \pm s$	n	Ortanca A
7	49.6±12.274	7	49.4
15	14.9±3.415	7	14.2
30	9.9±2.669	7	8.3
60	9.8±3.742	7	8.1
90	7.9±2.321	7	7.6

x: Deneklerin A değerleri ortalaması; s: Standart sapma; n: Denek sayısı

İnceleme süreçlerini oluşturan günlere ait ortancalar arasındaki farklar istatistikel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur. H:21.359, $p < 0.001$. Karşılaştırma sonuçları Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14 : Dördüncü gruba ait çoklu karşılaştırma sonuçları

<i>Günler</i>	<i>7</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>
<i>7</i>		*	***	***	***
<i>15</i>			*	*	a.d
<i>30</i>				a.d	a.d
<i>60</i>					a.d
<i>90</i>					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

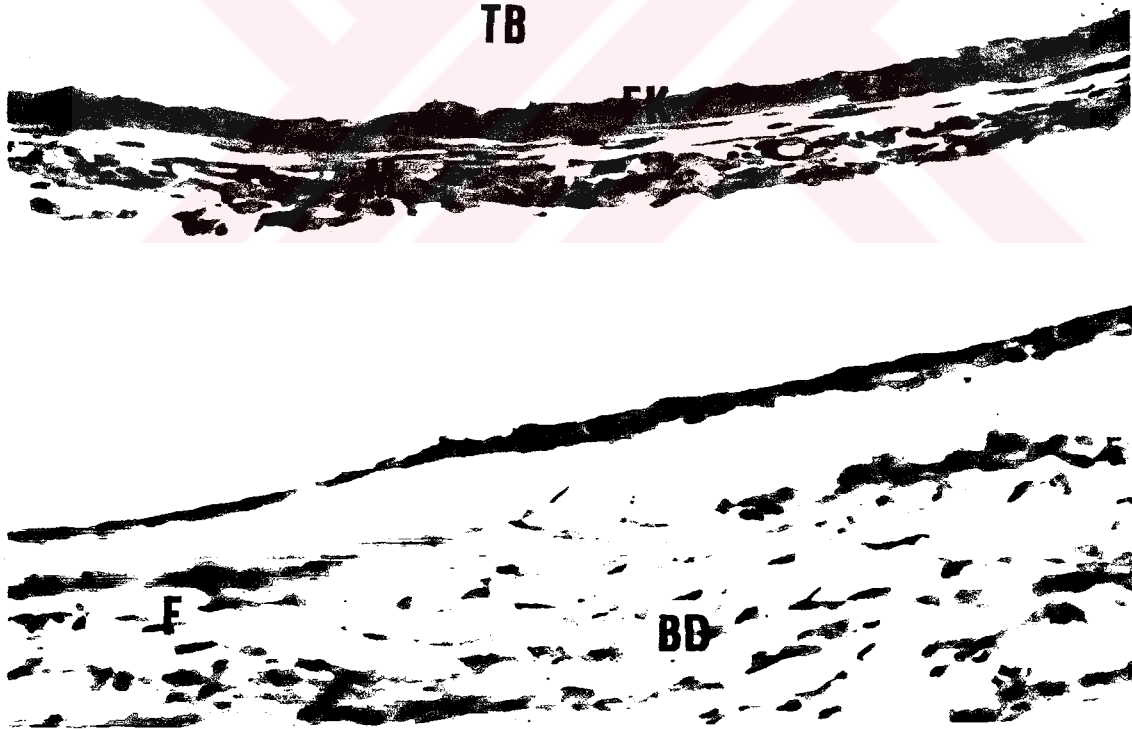
a.d. : Anlamlı değil

BEŞİNCİ GRUBA AİT BULGULAR

KONTROL GRUBU

Kontrol grubunu oluşturan boş tüpler uygulandıktan sonra 7, 15, 30, 60 ve 90'ıncı günlerde sıçanların sırt bölgesindeki ciltaltı bağ dokularından elde edilen histolojik kesitlere ilişkin bulgular inceleme süreci sırasına göre aşağıda belirtilmiştir. Bu bulgulara ait fotoğraflar Resim 21, 22, 23, 24 ve 25'de görülmektedir. Bağ dokusundaki iltihaba karışan hücrelerle fibroblast ve fibrositlerin dağılımını gösteren frekanslar Tablo 15'de, hücrelere ait sayısal veriler Tablo 16'da ve inceleme süreçleri arasındaki değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 17'de gösterilmiştir.

7.günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresinde ince fibröz bağ dokusu kapsülü ve yer yer iltihabi hücrelerin bulunduğu hiperemik, bol damarlı bağ dokusu tespit edilmiştir (Resim 21).



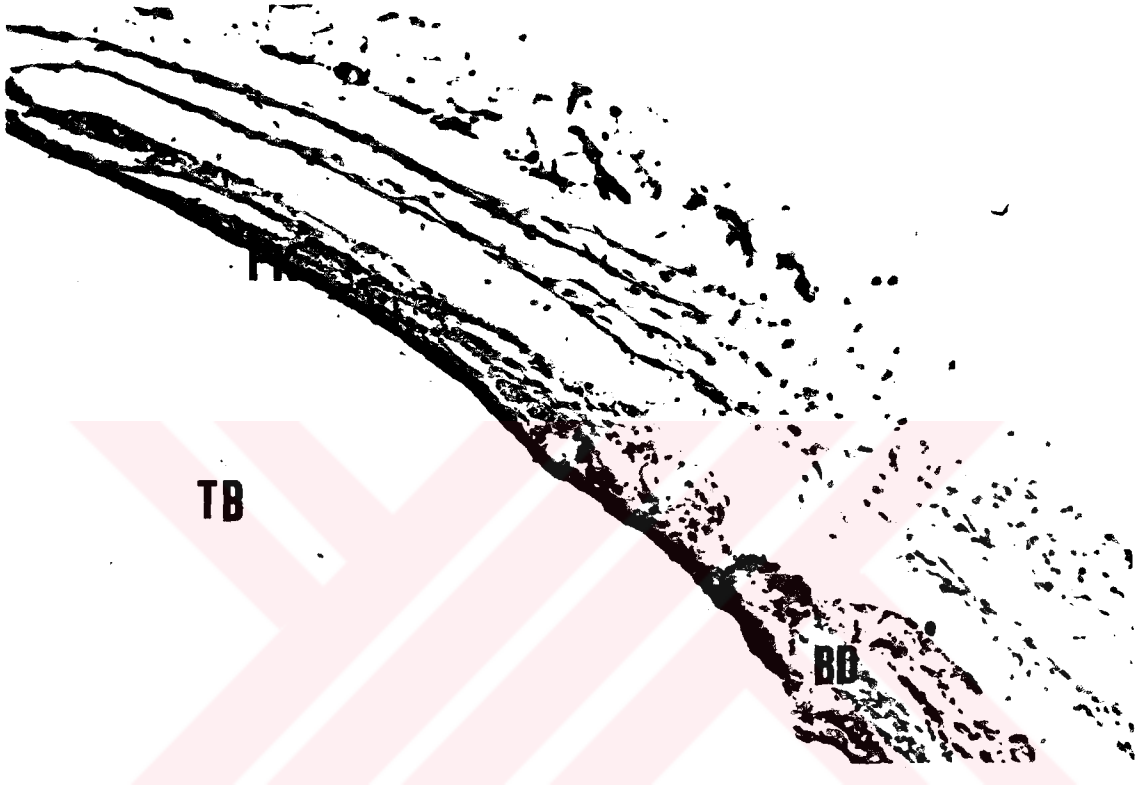
Resim 21. Boş tüp uygulanan ciltaltından 7'nci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: İnce fibröz bağ dokusu kapsülü (FK) ve hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (x400, H+E). TB: tüp boşluğu, M: makrofaj, BD: bağ dokusu, F: fibroblast.

15. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, ince fibröz bağ dokusu kapsülü ve yer yer iltihap hücreleri görülmüştür (Resim 22).



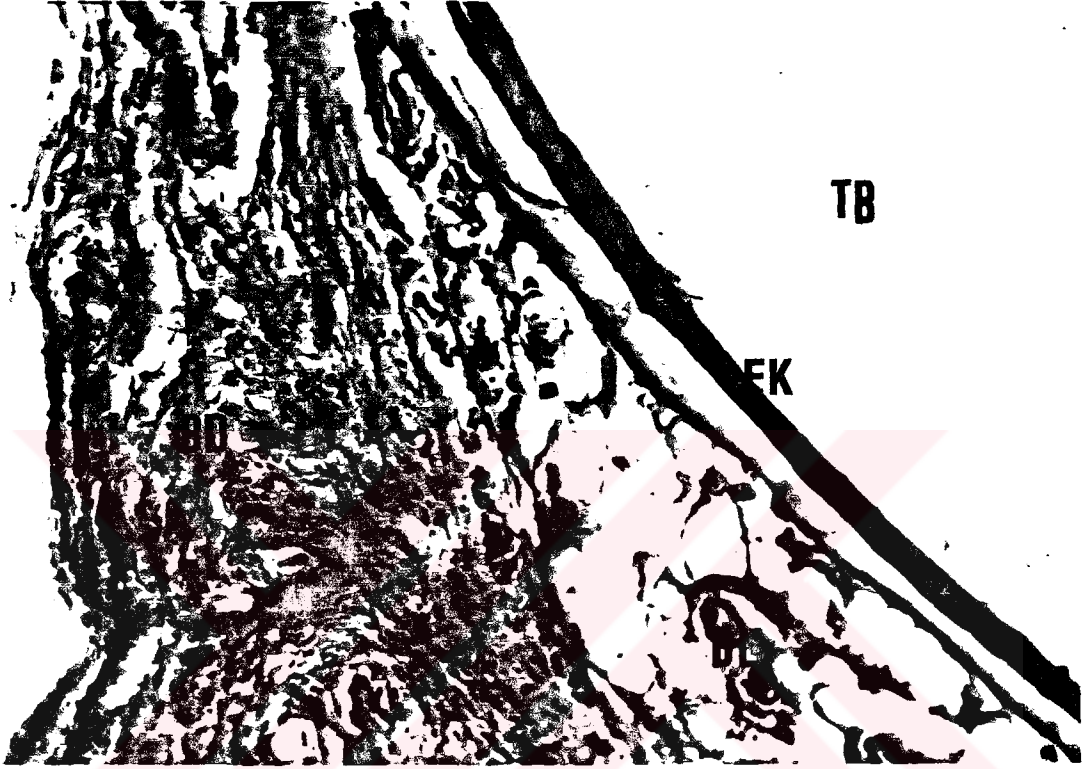
Resim 22. Boş tüp uygulanan ciltaltından 15'inci günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: İnce fibröz kapsül (FK) çevresinde liften zengin, yer yer bol damarlı ve az sayıda iltihap hücresiyle (L: lenfosit, PNL: polimorf nüveli lökosit) infiltre bağ dokusu (BD) görülmektedir (x100, H+E). TB: tüp boşluğu.

30. günde:Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, ince fibröz bağ dokusu kapsülü ve tek-tük iltihap hücresi görülmüştür (Resim 23).



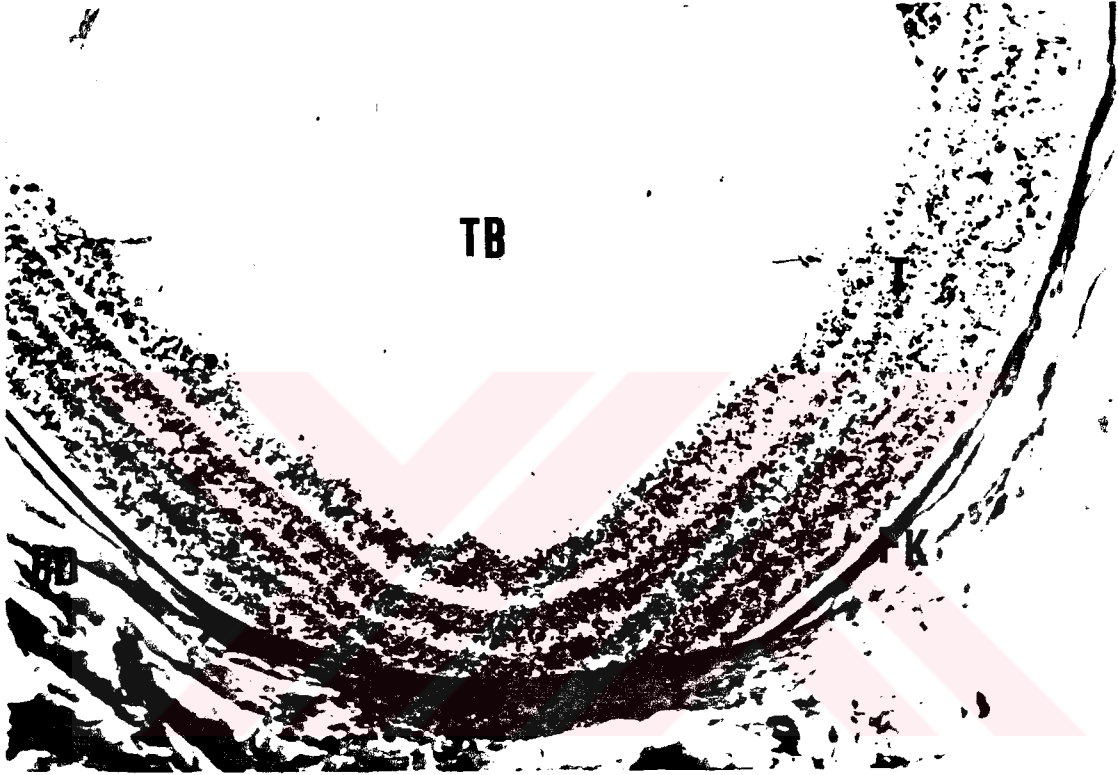
Resim 23. Boş tüp uygulanan ciltaltından 30'uncu günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: İnce fibröz bağ dokusu kapsülü (FK) ve tek-tük iltihabi hücre içeren bağ dokusu (BD) görülmektedir (x100, H+E). TB: tüp boşluğu.

60.günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, doğal yapıda ince fibröz bağ dokusu kapsülü görülmüştür (Resim 24).



Resim 24. Boş tüp uygulanan ciltaltından 60'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: İnce fibröz bağ dokusu kapsülü (FK) altında bol damarlı liften zengin bağ dokusu (BD) görülmektedir (x100, H+E). TB: tüp boşluğu, DL: damar lümeni.

90. günde: Bu örneklerden elde edilen kesitlerde, tüp ucu çevresinde ince fibröz bağ dokusu kapsülü görülmüştür (Resim 25).



Resim 25. Boş tüp uygulanan ciltaltından 90'ıncı günde elde edilen örneğin histolojik kesit fotoğrafı: Boş tüp (T) ve tüp ucu çevresinde fibröz bağ dokusu kapsülü (FK) görülmektedir (x100, H+E). TB: tüp boşluğu, BD: bağ dokusu.

Tablo 15 : Frekanslar beşinci gruptaki hücresele dağılımı göstermektedir

HÜCRE TİPİ	Beşinci Grup KONTROL GRUBU				
	7 gün	15 gün	30 gün	60 gün	90 gün
Lenfosit	+	+	-	-	-
Plazma hücresi	+	+	-	-	-
PNL (polimorf nüveli lökosit)	+	-	-	-	-
Makrofaj	-	-	-	-	-
Dev hücresi	-	-	-	-	-
Fibroblast ve fibrosit	+	+	+	+	+

0 veya tek-tük hücre (-), 25'den az (+), 25-125 (++) , 125 ve daha fazlası (+++)

Beşinci grupta bağ dokusu reaksiyonlarındaki değişikliklerin zamana göre karşılaştırılması:

Tablo 16 : Beşinci gruptan elde edilen veriler

Günler	$\bar{x} \pm s$	n	Ortanca A
7	4.9±2.740	7	3.4
15	4.05±2.612	7	3.9
30	2.7±1.411	7	2.3
60	1.1±0.411	7	1
90	1.07±0.434	7	0.9

x: Deneklerin A değerleri ortalaması; **s:** Standart sapma; **n:** Denek sayısı

İnceleme süreçlerini oluşturan günlere ait ortancalar arasındaki farklar istatistikel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur. H:23.201, $p < 0.001$. Karşılaştırma sonuçları Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17 : Kontrol grubuna ait çoklu karşılaştırma sonuçları

<i>Günler</i>	<i>7</i>	<i>15</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>
<i>7</i>		a.d	a.d	***	***
<i>15</i>			a.d	**	**
<i>30</i>				*	*
<i>60</i>					a.d
<i>90</i>					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

a.d. : Anlamlı değil

GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

7 GÜNLÜK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Her test materyali ve kontrol grubuna ait 7 günlük bulgular Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18 : 7 günlük bulgular

<i>Gruplar</i>	<i>x̄±s</i>	<i>n</i>	<i>Ortanca A</i>
1.grup: TiO ₂ + distile su (pH: 7.1)	8.2±1.798	7	7.2
2.grup: TiO ₂ patı (pH:12)	31.01±9.412	7	31
3. grup: Ca(OH) ₂ patı (pH:7)	7.05±2.993	7	6.6
4.grup: Ca(OH) ₂ + distile su (pH: 12.2)	49.6±12.274	7	49.4
5.grup: Kontrol grubu	4.9±2.740	7	3.4

x: Deneklerin A değerleri ortalaması

s: Standart sapma

n: Denek Sayısı

Grup ortancaları arasındaki farklar istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur, H: 28.149, p<0.001. Karşılaştırma sonuçları Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19 : 7 günlük çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup
1.grup		*	a.d	**	a.d
2.grup			*	a.d	***
3.grup				***	a.d
4.grup					***
5.grup					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

a.d. : Anlamlı değil

Tablo 19'da görüldüğü gibi 7 günlük bulgular karşılaştırıldığında;

TiO_2 + distile su (1.grup) ile TiO_2 patı - pH:12 (2.grup) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

$Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) arasındaki fark istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlıdır ($p < 0.001$).

TiO_2 + distile su (1.grup) ile $Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

15 GÜNLÜK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Her test materyali ve kontrol grubuna ait 15 günlük bulgular Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20 : 15 günlük bulgular

Gruplar	$\bar{x} \pm s$	n	Ortanca A
1.grup: TiO ₂ + distile su (pH: 7.1)	12.1±2.396	7	12.2
2.grup: TiO ₂ patı (pH:12)	11.9±2.562	7	13.1
3. grup: Ca(OH) ₂ patı (pH:7)	24.4±8.115	7	23.8
4.grup: Ca(OH) ₂ + distile su (pH: 12.2)	14.9±3.415	7	14.2
5.grup: Kontrol grubu	4.05±2.612	7	3.9

x: Deneklerin A değerleri ortalaması

s: Standart sapma

n: Denek Sayısı

Grup ortancaları arasındaki farklar istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur, H: 24.399, $p < 0.001$. Karşılaştırma sonuçları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21 : 15 günlük çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup
1.grup		a.d	*	a.d	*
2.grup			**	a.d	*
3.grup				a.d	***
4.grup					**
5.grup					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

a.d. : Anlamlı değil

Tablo 21'de görüldüğü gibi 15 günlük bulgular karşılaştırıldığında;

TiO_2 + distile su (1. grup) ile TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

$Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

TiO_2 + distile su (1.grup) ile $Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

30 GÜNLÜK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Her test materyali ve kontrol grubuna ait 30 günlük bulgular Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22 : 30 günlük bulgular

<i>Gruplar</i>	<i>$\bar{x} \pm s$</i>	<i>n</i>	<i>Ortanca A</i>
1.grup: TiO ₂ + distile su (pH: 7.1)	1.9±0.969	7	1.9
2.grup: TiO ₂ patı (pH:12)	9.4±2.325	7	9.1
3. grup: Ca(OH) ₂ patı (pH:7)	11.1±3.922	7	9.8
4.grup: Ca(OH) ₂ + distile su (pH: 12.2)	9.9±2.669	7	8.3
5.grup: Kontrol grubu	2.7±1.411	7	2.3

x: Deneklerin A değerleri ortalaması

s: Standart sapma

n: Denek Sayısı

Grup ortancaları arasındaki farklar istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur, H: 25.112, p<0.001. Karşılaştırma sonuçları Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23 : 30 günlük çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup
1.grup		***	***	***	a.d
2.grup			a.d	a.d	**
3.grup				a.d	*
4.grup					*
5.grup					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

a.d. : Anlamlı değil

Tablo 23'de görüldüğü gibi 30 günlük bulgular karşılaştırıldığında;

TiO_2 + distile su (1.grup) ile TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı fark vardır ($p < 0.001$).

$Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

TiO_2 + distile su (1.grup) ile $Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı fark vardır ($p < 0.001$).

TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

60 GÜNLÜK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Her test materyali ve kontrol grubuna ait 60 günlük bulgular Tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo 24 : 60 günlük bulgular

<i>Gruplar</i>	<i>$\bar{x} \pm s$</i>	<i>n</i>	<i>Ortanca A</i>
1.grup: TiO_2 + distile su (pH: 7.1)	1.3 \pm 0.834	7	0.9
2.grup: TiO_2 patı (pH:12)	8.5 \pm 2.349	7	9.1
3. grup: $Ca(OH)_2$ patı (pH:7)	10.3 \pm 4.128	7	9.1
4.grup: $Ca(OH)_2$ + distile su (pH: 12.2)	9.8 \pm 3.742	7	8.1
5.grup: Kontrol grubu	1.1 \pm 0.411	7	1

x: Deneklerin A değerleri ortalaması

s: Standart sapma

n: Denek Sayısı

Grup ortancaları arasındaki farklar istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur, H: 24.676, $p < 0.001$. Karşılaştırma sonuçları Tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 25 : 60 günlük çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup
1.grup		**	***	**	a.d
2.grup			a.d	a.d	**
3.grup				a.d	***
4.grup					**
5.grup					

* : $p < 0.05$ (anlamli)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamli)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamli)

a.d. : Anlamli değil

Tablo 25'de görüldüğü gibi 60 günlük bulgular karşılaştırıldığında;

TiO_2 + distile su (1.grup) ile TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamli fark vardır ($p < 0.01$).

$Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunamamıştır.

TiO_2 + distile su (1.grup) ile $Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamli fark vardır ($p < 0.001$).

TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) arasında istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunamamıştır.

90 GÜNLÜK SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Her test materyali ve kontrol grubuna ait 90 günlük bulgular Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26 : 90 günlük bulgular

<i>Gruplar</i>	<i>x\pms</i>	<i>n</i>	<i>Ortanca A</i>
1.grup: TiO ₂ + distile su (pH: 7.1)	1.7 \pm 0.941	7	1.2
2.grup: TiO ₂ patı (pH:12)	7.1 \pm 1.516	7	7.1
3. grup: Ca(OH) ₂ patı (pH:7)	8.3 \pm 3.196	7	8
4.grup: Ca(OH) ₂ + distile su (pH: 12.2)	7.9 \pm 2.321	7	7.6
5.grup: Kontrol grubu	1.07 \pm 0.434	7	0.9

x: Deneklerin A değerleri ortalaması

s: Standart sapma

n: Denek Sayısı

Grup ortancaları arasındaki farklar istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur, H: 27.441, p<0.001. Karşılaştırma sonuçları Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27 : 90 günlük çoklu karşılaştırma sonuçları

Gruplar	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup
1.grup		*	***	**	a.d
2.grup			a.d	a.d	**
3.grup				a.d	***
4.grup					**
5.grup					

* : $p < 0.05$ (anlamlı)

** : $p < 0.01$ (ileri derecede anlamlı)

*** : $p < 0.001$ (çok ileri derecede anlamlı)

a.d. : Anlamlı değil

Tablo 27'de görüldüğü gibi 90 günlük bulgular karşılaştırıldığında;

TiO_2 + distile su (1.grup) ile TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

$Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TiO_2 + distile su (1.grup) ile $Ca(OH)_2$ patı-pH:7 (3.grup) arasındaki fark istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlıdır ($p < 0.001$).

TiO_2 patı-pH:12 (2.grup) ile $Ca(OH)_2$ + distile su (4.grup) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

T A R T I Ő M A

60 yılı aşkın bir süredir klinik dişhekimliğinde pulpası canlı dişlerin derin kavitelerinde ve çeşitli pulpa-periapikal doku hastalıklarında kullanılan kalsiyum hidroksitin etkinliğini araştırmak için hâla birçok çalışma yapılmaktadır. Bununla birlikte bu konuda yapılan araştırmalarda birtakım uyumsuzluklar göze çarpmaktadır. Nitekim, literatüre bakıldığında kalsiyum hidroksiti destekleyen birçok yayının yanında(2, 18-20, 30, 31, 39, 41, 42, 45, 48, 58, 69), birtakım tartışmaların da açıldığı görülmektedir(4,68,72,81,84). Torneck(79), maddenin klinik kullanımının ampirik olduğu görüşündedir. Aslında alkalen pH'ya sahip olan maddenin sert doku yapımını uyarmaya ve hızlandırmaya yönelik bir kabiliyeti bulunmaktadır ve bu etkiden yararlanılarak klinik endodontide geniş kullanım alanına sahiptir(2, 10, 18-20, 30, 31, 36, 37, 41, 42, 45, 48, 52, 56, 58, 64, 65, 72, 82, 88). Bununla birlikte, bu biyolojik etkinin kesin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır(41,57,65,66). Bu konuda yapılan araştırmalarda araştırmacıların bir kısmı mineralize dokunun yapısında bulunan kalsiyumun kalsiyum hidroksitten değil, direkt olarak metabolizmadan geldiğini desteklerken(57,66); kalsiyumun direkt olarak uygulanan kalsiyum hidroksit preparatından geldiğinin savunulduğu da görülmektedir(41). Kalsiyum hidroksitin etkinliğinin yapısındaki (OH)⁻ iyonları ve yüksek pH'sıyla ilgili olduğu ileri sürülmekle beraber, diğer (OH)⁻ iyonu içerikli veya benzer pH'lı maddeler ile hayvan deneylerinde kalsiyum hidroksite benzer sonuç elde edilememiştir(83).

Kalsiyum hidroksit endikasyonu doğru konarak uygulandığında her zaman başarılı bir madde midir? Barker ve Locket(4), kalsiyum hidroksitle sert doku oluşumu sağlansa da, alttaki canlı dokunun sağlıklı durumunu ve bütünlüğünü her zaman devam ettiremeyeceğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar bunu kalsiyum hidroksitin yavaş fakat uzun süreli irkiltici etkisine bağlamışlardır. Pulpa kaplama maddesi olarak kullanıldığında iç rezorbsiyon ve distrofik kalsifikasyon görülebileceği de bildirilmiştir(64,72). Başlangıçta iyileştirici etkisinden yararlanmak amacıyla kullanılan bir maddenin uzun dönemde zararlı etkilerinin olmaması istenilen bir özellik olmasına rağmen(3,14,47,54,59), kalsiyum hidroksitin doğrudan canlı doku ile temas ettiği durumlarda beklenmeyen doku yanıtlarının ortaya çıkması madde hakkında birtakım kuşkuların duyulmasına yolaçmıştır(4,68,72,81,84).

Yapılan bazı hücre kültürü çalışmalarında da kalsiyum hidroksitle ilgili uyumsuzluklar göze çarpmaktadır. Spangberg(70), maddenin yüksek pH'sı nedeniyle hücreler üzerine şiddetli toksik etki yaptığını bildirirken; Torneck ve ark.(79), kalsiyum hidroksitin pulpa fibroblastlarının DNA sentezi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında fibroblastlardaki mitojenik aktiviteyi uyardığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak maddenin etkinliği ile ilgili karşılaştırmalı araştırmaların yetersizliği göze çarpmaktadır.

Klinik uygulamalarda halen çok amaçlı kullanılan ve iyileştirici özelliklerinden yararlanan bu maddeye benzer etki gösteren veya seçenek olabilecek bir madde bulunamamıştır. Bu yüzden kalsiyum hidroksit kullanımıyla elde edilen başarılı sonuçların sadece pH'ya bağlı olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir(17). Bütün bu bilgilerin ışığı altında bu araştırmanın planlanmasındaki düşünce, iyileştirici özellikleri olduğu halde canlı doku ile doğrudan temasta olduğunda olumsuz özellikleri de varolabilen bu maddeye karşı yeni arayışlar geliştirmektir.

Son yıllarda dişhekimliğinde özellikle implantolojide titanyum alaşımlarının doku uyumu, korozyona direnci ve biyolojik fonksiyonlara

uygun olmasından dolayı(13,67) dikkatleri üzerine toplaması ve bunun yanında yeni şekillendirilen implant yüzeylerinin oksit kaplamalarla güçlendirilip böylece doku uyumlarının daha da arttırılması(21,33,50,63,77) konuya ilgilerimizin yoğunlaşmasına sebep olmuştur. Bu oksit tabakaları içinde titanyum dioksit en yaygınca kullanılanıdır(50,77).

Damen ve ark.(21), 1991'de köpeklerin alt çenelerinde yaptıkları çalışmalarında titanyum implantların üzerinde titanyum dioksitle oluşturulan oksit tabakanın kemik ile metal arasında kalsiyum fosfat çökmesini uyardığını ve bu tip implantların kemiğe bağlantısında çok önemli rol oynadığını bildirmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1982'de(85) titanyum ve bileşimlerinin toksisitelerinin incelenmesine yönelik yürüttüğü araştırmalarda; birçok titanyum bileşimlerinin fibrojenik özellikler gösterdiği fakat titanyum dioksitin bu yanıtı yol açmayan biyolojik olarak uyumlu bir madde olduğu belirtilmiştir. Gerçekten titanyum dioksitin besin ve tıp endüstrisinde kullanım alanı(1,38,76) incelendiğinde maddeyle günlük hayatta ne kadar çok karşılaşıldığı ortaya çıkacaktır. Bununla birlikte biyolojik olarak oldukça iyi yanıtlar elde edildiği bildirilen ve esasta pigment olan bu madde, endodonti alanında sadece bazı kök kanalı dolgusu ve pulpa kaplama maddelerinin bileşimlerinde küçük dozlarda boyayıcı katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Bu maddenin katkı maddesi olarak değil, bizzat kendisinin endodontik tedavilerde kullanılabilirliğinin araştırılması ilk kez Dindar(22) tarafından düşünülmüştür. Bu çalışma bu amaçla tasarlanan projenin bir bölümüdür. Sonuçta, titanyum dioksitin sıçanların ciltaltı bağ dokusuna implante edilişiyle elde edilen bulgular ve diğer ön araştırmalar doğrultusunda klinik uygulamalar yapılmasına karar verilebilir. Aynı zamanda kalsiyum hidroksitin kullanıldığı tüm alanlarda karşılaştırma yapılmasıyla maddenin seçenek olabilirliği ortaya konacaktır.

Yeni ve alternatif olan tıbbi ve dişhekimliği materyallerinin test edilmesindeki ilk adımın hücre toksisitesinin in vitro testi ve canlı doku reaksiyonlarının incelenmesi olduğu kabul edildiğine göre, maddenin biyo-

uyumu üzerine yapılan çalışmalar kuşkusuz bu maddenin daha güvenilir ve daha etkin olarak kullanımına olanak tanıyacaktır(35, 47, 53, 55, 59, 60, 86, 87, 90, 91).

Literatüre bakıldığında materyallerin biyouyumluluklarını test etmek için birçok test yönteminin ileri sürüldüğü görülmektedir(71). Olsson ve ark.(55) ve Guttuso(35) materyalin lokal etkilerinin belirlenmesinde küçük test hayvanlarının ciltaltı bağ dokularına implante edilmesinin en uygun ikincil test yöntemi olduğunu belirtmişlerdir. Materyale karşı oluşan doku yanıtları, biyouyumluluğu hakkında bir ön bilgi kaynağı olacaktır. Araştırmacılara göre materyale karşı ciltaltı bağ dokusunda oluşabilecek toksik ve iltihabi reaksiyonlar tüm bağ dokuları için karakteristik özellik taşımaktadır. Bu yöntem diğer bağ dokuları için muhtemel olan küçük değişiklikler gözönüne alınarak geniş yoruma imkan vermektedir(35,55).

Bir materyalin genel irkiltici etkilerinin belirlenebilmesi için hücre kültürleriyle sitotoksitesinin incelenmesine de gerek vardır. Fakat çeşitli hücre tipleri kullanılarak yapılan hücre kültürü çalışmalarında ortak sonuç, hücre kültürleri yalnızca hücrelerde oluşan hasarları ve hayatta kalışları belirleyebilmektedir(9,27,62). Canlı dokuda oluşacak iltihabi yanıtın incelenmesine imkan vermez. Halbuki dokunun harabiyetinden sonra harap kısmın tamirinin de birlikte incelenmesi gerekmektedir. Bu yüzden in vitro sitotoksitesite verileri doğrudan in vivo şartlara uyarlanamaz.

Cilt altı doku reaksiyonlarının değerlendirilmesinde Wistar albino sıçanların laboratuvar incelemeleri için ideal test hayvanları olduğu bildirilmiştir(35,43,55,90,91). Ingle ve Griffith'e göre(43), bu sıçanlar diğer test hayvanlarına göre operasyon sonrası enfeksiyona yakalanma ihtimali en az olan hayvanlardır. Aseptik şartlara uyulup cerrahi operasyon dikkatlice yapıldığında hayvanlar enfeksiyondan etkilenmeden sağlıklı bir şekilde kalabilmektedir. Çalışmamızda, dişilerde olası hormonal siklus değişikliklerinin doku reaksiyonlarını değiştirebileceği ihtimalinden dolayı erkek sıçanların kullanımı tercih edilmiştir. Bunun yanında deney hayvanlarının iyileşmeleri ve doku reaksiyonlarında standardizasyon sağlayabilmek ama-

cıyla tümü 4-6 aylık olan sıçanlar kullanılmıştır. Normal bir sıçanın ortalama ömrü 40-45 aydır.

Bazı araştırmacılar materyallerin test edilmesinde, test hayvanlarının ciltaltı dokularına materyalin direkt olarak enjekte edilmesini savunmuşlardır(87). Diğer bazı araştırmacılar taze karıştırılmış materyallerin ciltaltı bağ dokusuna tüpler yardımıyla uygulanması gerektiği görüşündedirler. Bu amaçla materyali silikon tüpler(90,91), polietilen tüpler(51,53,74,75) veya politetrafloroetilen plastik tüpler (teflon)(32,55,60) içinde uygulama yoluna gidilmiştir. Bu çalışmalarda içinde deney materyali bulunan tüpler sıçanların sırt bölgelerinde cerrahi yolla deri boyunca yapılan insizyonu takiben hazırlanan cepler içine implant şeklinde(32,35,51,53,55,74,75,90,91) veya açılan bir delikten enjeksiyon şeklinde(60) uygulanmışlardır.

Friend ve Brown(32) materyallerin tüp içinde uygulamalarının avantajlarını şöyle özetlemişlerdir: Bu yöntem klinik duruma en çok benzeyen yöntemdir. Tüp sayesinde kök kanalına benzer bir model elde edilmektedir. Materyalin doğrudan uygulanışına göre daha stabil durumdadır. Tüp içinde uygulama taze karıştırılmış materyalin etrafa bulaşmadan implantasyonunu ve materyal ile dokunun temas halinde olduğu bölgenin standardizasyonunu sağlamaktadır. Bu sayelerle materyalin içeriklerinin etraftaki dokuya daha yavaş yayılması sağlanmaktadır. Tüpün ince çaplı seçilmesinin nedeni, materyalin tüp dışına doğru çıkışının en aza indirgenmesidir. Çalışmamızda bu amaçla beraber metodolojik problemleri de kaldırmak düşüncesiyle iç çapı 1.1 mm olan polietilen tüpler kullanılmış ve test materyalleri ciltaltı dokularına bu tüpler yardımıyla implante edilmiştir. Polietilen tüpün tercih edilmesindeki amacımız şudur; Tüpe karşı oluşabilecek iltihabi yanıt materyale karşı oluşacak reaksiyonu önemli ölçüde değiştirebilmektedir. Nitekim Lawrence ve ark(46), polivinil klorid yapısındaki tüplerin tavşan kas dokularına implante edildiklerinde toksik bileşenler ortaya çıkardığını göstermişlerdir. Oysa Torneck 1966'da(78), Makkes ve ark. 1977'de(51) polietilen tüplerin çok az veya hiç reaksiyona yol açmadığını

ve (-CH₂-CH₂-) yapısındaki bu maddenin toksik bileşenler ortaya çıkarmadığını bildirmişlerdir. Böylelikle tüpün etrafındaki reaksiyonlar doğrudan materyalin etkilerini gösterebilmektedir. Dişhekimliği materyallerinin biyolojik incelenmesinde tavsiye edilen tüpler politetrafloroetilen (teflon) veya polietilen tüplerdir(11). Çalışmamızda kontrol grubu olarak boş tüp kullanılmıştır(32,51,53,55,60,74,90,91). Böylelikle boş tüpün bulunduğu bölgede ilk dönemlerde oluşacak reaksiyon, implantasyon sırasında meydana getirilen travmaya karşı normal iltihabi yanıtı ortaya koymaktadır(51,78).

Test materyallerinin tüp içine uygulanması sırasında materyallerin tüpe ve tüpün ciltaltına yerleştirilmesi sırasında etraftaki dokuya bulaşmamasına özellikle dikkat edilmiştir. Aksi halde bu durum standardizasyonun ortadan kalkmasına ve reaksiyonun genişleyip farklılaşmasına sebebiyet verebilirdi.

FDI standartlarına göre(28), materyallerin ciltaltı bağ dokularına implante edilerek doku reaksiyonlarının kısa dönem incelemeleri için öngörülen süre 2 hafta, uzun dönem incelemeleri için 12 haftadır. Çalışmalarda 7,15,30,60 ve 90 günlük inceleme periyodları kullanılmasının amacı amaç kısa ve uzun dönem reaksiyonlarını birarada görmek ve zamanla birlikte reaksiyonlardaki azalış veya artışı saptayabilmektir.

Çalışmamızda reaksiyonların değerlendirilmesi ve yorumlanabilmesi için kantitatif bir değerlendirme yapmak gerekliliğine inandık. Çünkü sadece doku reaksiyonlarının genel görüntüsüne bakarak karşılaştırma yapmak imkansızdır.

Çalışmamızda pH faktörünün doku reaksiyonları üzerindeki önemini saptayabilmek amacıyla test materyalleri nötral ve alkali pH'larda hazırlanarak kullanılmıştır. Titanyum dioksit, distile su ile karıştırıldığında elde edilen patın pH'sı 7.1 iken, kalsiyum hidroksit + distile suyun pH'sı 12.2'dir(8,10,52,56,82). Bununla birlikte heriki test materyalinin karşılaştırılmasında standart oluşturabilmek amacıyla; kalsiyum hidroksitle pH'sı 7 olan bir pat, titanyum dioksitle pH'sı 12 olan bir pat hazırlanmıştır.

Değişik kalsiyum hidroksit içeren preparatlara karşı oluşan doku yanıtlarındaki değişiklikler farklı inceleme yöntemlerine, değişik seviyelerdeki pH'ya, değişik oranda (OH)⁻ ve Ca⁺⁺ serbestlenmesine ve maddenin diğer içeriklerine bağlanmaktadır. İlave içerikler değişik reaksiyonlara yol açıp doku reaksiyonlarını değiştirirler(65). Günümüzdeki kalsiyum hidroksit preparatları arasında özellikleri açısından büyük çeşitlilik vardır. Pereira ve ark.(56), kalsiyum hidroksitin katkı maddelerle zenginleştirilmiş halinden çok, saf şekilde kullanılmasını önermişler ve bu amaçla distile su veya fizyolojik serum ile kullanılmasının gerekliliğini savunmuşlardır. Çalışmamızda bu amaçlarla kalsiyum hidroksit saf halde kullanılmıştır. Titanyum dioksitin distile su ile kullanılmasındaki düşüncemizde aynıdır. İlk anda pH'larda benzerlik oluşturmak amacıyla kalsiyum hidroksiti fosfat tamponu ile, titanyum dioksiti sodyum hidroksit çözeltisi ile karıştırmak bu düşünceye ters gözükse de, buradaki amacımız test materyallerinin nötr ve alkali pH'lardaki etkilerini karşılaştırmaktır.

Elde ettiğimiz bulgularda 7 günlük sonuçlar incelendiğinde; titanyum dioksitin distile su ile karıştırıldığı birinci grupta lenfosit, plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositlerin bulunduğu iltihap hücreleriyle beraber daha yoğunca makrofaj ve dev hücrelerinden oluşan hafif bir hücre infiltrasyonu saptanmıştır. İkinci grup olan titanyum dioksit patına (pH:12) ait bu dönemdeki bulgularımızda, iltihap hücreleriyle birlikte dev hücrelerin ve makrofajların birinci gruba nazaran oldukça yoğun olduğu saptanmıştır. Her iki grup arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 19).

Üçüncü grup olan kalsiyum hidroksit patına (pH:7) karşı 7'inci günde bağ dokusunda birinci gruba benzer şekilde makrofajların biraz daha yoğun olduğu hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir. Bu dönemdeki kalsiyum hidroksit + distile su grubunda (Grup 4) ise yoğun iltihap hücreleri, makrofajlar ve dev hücreleri saptanmıştır. Üçüncü grup ve dördüncü grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$, Tablo 19).

pH'nin ~ 12 olduğu ikinci ve dördüncü grupta, pH'nın ~ 7 olduğu birinci ve üçüncü gruba nazaran doku yanıtlarının yüksek olması yüksek pH değerlerine bağlı olarak düşünülmüştür. Alkalen pH etkisiyle bağ dokusunda meydana gelen harabiyet daha fazladır. Tziafas(82), saf kalsiyum hidroksit + distile su karışımının pH'sının oldukça alkali olduğunu (pH: ~12) ve diğer kalsiyum hidroksit içeren daha düşük pH'lı kombinasyonlardan daha fazla kimyasal yaralanmaya neden olduğunu bildirmiştir. Stanley(72), düşük pH'lı kalsiyum hidroksit preparatları kullanılarak yapılan tedavilerle kimyasal yaralanmanın daha azaltılabileceğini bildirmektedir.

7 günlük bulgularda titanyum dioksit + distile su (Grup 1) ile kalsiyum hidroksit patı-pH:7 (Grup 3) arasında doku reaksiyonları bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Kalsiyum hidroksit + distile su (Grup 4) ve titanyum dioksit patı-pH:12 (Grup 2) ile elde edilen yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize doku yanıtları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 19).

Deney gruplarıyla elde edilen bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 7 günlük incelemelerdeki doku reaksiyonlarının sadece test materyallerine ait olduğu düşüncesi pek doğru olmayacaktır. Çünkü bu dönemde kontrol grubu olan boş tüp etrafında da lenfosit, plazma hücreleri ve polimorf nüveli lökositlerden oluşan hafif bir hücre infiltrasyonu görülmektedir. Kontrol grubundaki bu reaksiyon 15'inci günde azalarak devam etmekte ve daha sonraki dönemlerde tamamen ortadan kalkmaktadır. Kontrol grubu olan boş tüpe karşı elde edilen bulgularımız Torneck(78) ile Makkes ve ark.nın(51) bulgularıyla uyum sağlamaktadır. Araştırmacılar polietilen tüpe karşı implantasyonun 2'inci haftasına kadar iltihabın bazı belirtilerinin görüldüğünü; lenfosit, polimorf nüveli lökosit ve makrofajları içeren bu hafif iltihabi infiltrasyonun 3'üncü haftadan sonra yerini sadece fibroblastik aktiviteye bıraktığını belirtmişlerdir(51,78). Makkes ve ark.na(51) göre tüpün çevresinde oluşan bu reaksiyon tüpün implante edilişi sırasında meydana getirilen travmaya karşı normal bir iltihabi iyileşme reaksiyonudur. Nötral pH'da olan birinci ve üçüncü grup ile

kontrol grubu arasında 7 günlük bulgularda anlamlı bir fark yoktur. Bunun yanında alkali pH'larda olan ikinci ve dördüncü grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$, Tablo 19).

15'inci günde titanyum dioksit + distile su grubunda (Grup 1) 7'inci güne nazaran önemli bir değişme olmamış, hafif bir iltihabi hücre infiltrasyonunun devam ettiği saptanmıştır. Bunun yanında titanyum dioksit patına-pH:12 (Grup 2) karşı meydana gelen iltihabi reaksiyonda bir azalma tespit edilmiş ve yanıtta bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 8). Her iki titanyum dioksit grubu arasında 15 günlük bulgularda anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 21). Bu inceleme periyodunda, kalsiyum hidroksit patına-pH:7 (Grup 3) karşı oluşan iltihabi infiltrasyonda hafif bir artış olduğu saptanmıştır. Reaksiyondaki bu hafif artışın fosfat tamponundan dolayı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte kalsiyum hidroksit + distile su grubunda (Grup 4) iltihabi reaksiyonda bir azalma saptanmıştır. Her iki kalsiyum hidroksit grubu arasında 15 günlük bulgularda anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 21).

Titanyum dioksit ile kalsiyum hidroksit grupları karşılaştırıldığında ise nötral pH'ların bulunduğu birinci ve üçüncü gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Titanyum dioksit + distile suya (Grup 1) karşı devam eden doku yanıtları, kalsiyum hidroksit patına-pH:7 (Grup 3) kıyasla daha hafiftir. Alkali pH'larda olan ikinci ve dördüncü gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (Tablo 21).

15 günlük incelemelerde göze çarpan en önemli bulgu her iki kalsiyum hidroksit grubunun uygulandığı bağ dokusunda kalsifikasyon odaklarına rastlanmasıdır. Kalsiyum hidroksit + distile su (Grup 4) ve kalsiyum hidroksit patı-pH:7 (Grup 3) ile kalsifiye oluşumlara daha sonraki tüm inceleme periyodlarında da rastlanmıştır. Sert doku oluşumunun kalsiyum hidroksitin alkalalen pH'sı etkisiyle uyarıldığı belirtilmesine rağmen, pH 7'ye düşürüldüğünde benzer bulgu saptanması başlangıçta ilginç gibi gözükmektedir. Bunun yanında kalsiyum hidroksit + distile su (Grup 4) ile elde

edilen bulgular Mitchell ve Schankwalker(52), Binnie ve Mitchell(10) ile Bhaskar ve ark.nın(8) bulgularıyla uyum sağlamaktadır. Mitchell ve Schankwalker(52), Wistar albino sıçanlarının ciltaltı bağ dokularında kalsiyum hidroksitle beraber nötr ve alkali pH'larda birçok maddenin sert doku oluşturma potansiyellerini inceledikleri çalışmalarında, kalsiyum hidroksitin kalsifikasyon oluşumunu uyaran eşsiz bir potansiyel olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, çalışmalarında kalsiyum hidroksiti distile su ile kullanmış (pH:12.2), bunun yanında baryum hidroksit (pH:12.6), kalsiyum fosfat (pH:10.9), magnezyum oksit (pH:10.3), magnezyum hidroksit (pH:10.3), anorganik kemik (pH:8.5), Paris alçısı (pH:6.9), çinkooksit öjenol (pH:6.5), baryum sülfat (pH:6.1) gibi test materyallerini 2x2 mm'lik silindirler şeklinde uygulamışlardır. Elde edilen sonuçlara göre kalsiyum hidroksitin sıçanların ciltaltı bağ dokularına implante edildiğinde kalsifiye doku oluşumunu uyarma kabiliyetinin mükemmel olduğunu ve diğer maddeler arasında sadece Paris alçısı ve magnezyum hidroksitin olumlu sonuç gösterdiğini bildirmişlerdir(52).

Binnie ve Mitchell(10), kalsiyum hidroksit, Paris alçısı ve magnezyum hidroksiti kullanarak aynı amaçla tekrarladıkları çalışmalarında benzer bulguları saptamışlardır. Araştırmacılar bu çalışmalarında 2,4,8,16,32 ve 64 günlük inceleme periyodları kullanmışlar ve bu kalsifiye oluşumların 8'inci günden itibaren ayırdeyip sonraki tüm inceleme dönemlerinde görüldüğünü bildirmişlerdir. Bhaskar ve ark(8), bu granüler kalsifikasyonların yabancı cisim dev hücreleriyle çevrili olduklarını belirtmişlerdir. Schröder ve Granath(64), kalsiyum hidroksitle oluşan distrofik kalsifikasyonun yüksek pH nedeniyle oluştuğunu düşünseler de bu düşünce pH'sı 6.9 olan Paris alçısının ciltaltı dokusundaki distrofik kalsifikasyon oluşumunu açıklayamamaktadır. Mitchell ve Shankwalker(52), kalsiyum hidroksitin alkali pH'sı ile ciltaltında kalsifikasyon oluşumu arasında bağlantı kurmanın zor olduğunu bildirmişlerdir, çünkü magnezyum hidroksit dışında diğer yüksek pH'lı maddeler ile kalsifiye doku oluşumu görülmemiştir. Araştırmacıların bu düşüncesi, çalışmamızda kalsiyum hidroksit patı-pH:7 (Grup 3) ile görülen kalsifiye odakların oluşumunu, bunun yanında titanyum dioksit patı-pH:12 (Grup 2) ile aynı etkinin görülmemesini destekler niteliktedir.

Yeşilsoy ve ark.(87), 1988'de yaptıkları bir çalışmada 12 adet kobayın ciltaltı dokularına enjeksiyon yolu ile implante ettikleri 6 endodontik materyal arasında kalsiyum hidroksit içerikli preparatlar olan Sealapex, CRCS ve Hypocal'ın yaygın kalsifikasyon alanları oluşturduklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar Hypocal'ın pH'sının 11.5, Sealapex'in 7.5, CRCS'in 6.7 olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılara göre kalsiyum hidroksit ile kobayların ciltaltı bağ dokusunda kalsifiye doku alanlarının oluşumu, periapikal bölgede sert doku oluşmasından daha fazla önem taşımaktadır. Bunun sebebi şöyle özetlenmiştir: Kobayların ciltaltı bağ dokuları alelade bir kalsifikasyon oluşumu için periapikal bölge gibi müsait bir bölge değildir. Çünkü periapikal membran sert doku ile çevrilidir ve travma ya da dentin parçacıklarının etkisiyle dentin, sement, kemik, osteodentin, osteosement gibi sert doku yapımı görülebilmektedir. Bu düşünceye Holland ve ark.da(41) katılmaktadır. Yeşilsoy ve ark(87), travmanın ciltaltında kalsifikasyona sebep olamayacağını, çünkü kontrol maddesinin yerleştirilişi ile de aynı travma oluşturulacağından kontrol grubunda da aynı etkinin görülmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu yüzden ciltaltı bağ dokusunda görülen kalsifiye doku oluşumunun tamamen madde ile ilgili olduğu düşüncesindedirler(87).

Titanyum dioksit + distile su (Grup 1) grubunda, 15 güne kadar hafif şekilde devam eden iltihabi infiltrasyonun 30'uncu günlük inceleme periyodunda artık yerini fibroblastik aktiviteye bırakıp kaybolduğu tespit edilmiştir. 60 ve 90'uncü günlerde iltihabın herhangi bir belirtisi görülmemiştir. Titanyum dioksit patına-pH:12 (Grup 2) ait 30 günlük bulgular incelendiğinde; iltihabi yanıtın 15'inci güne nazaran daha da azaldığı, reaksiyonda daha sonraki dönemlerde belirgin bir fark olmayıp 60 ve 90 günlük inceleme periyodlarında ortamda yer yer kronik iltihap hücrelerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Her iki titanyum dioksit grubuna ait bulgular karşılaştırıldığında 90'uncü günde aralarında anlamlı bir fark olduğu ve titanyum dioksit + distile suyun (Grup 1) bağ dokusu tarafından daha iyi tolere edildiği görülmektedir ($p < 0.05$, Tablo 27).

Kalsiyum hidroksit patına-pH:7 (Grup 3) ait 30 günlük bulgular incelendiğinde; 15'inci günde hafifçe artmış olan iltihabi yanıtın, artık azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$, Tablo 11). Daha sonraki inceleme periyodlarında iyileşmeyle beraber ortamda yer yer kronik iltihap hücrelerinin bulunduğu görülmüştür. Kalsiyum hidroksit + distile su grubunda da (Grup 4) 15'inci günde iltihabi reaksiyonda tespit edilen azalmanın 30 günlük inceleme döneminde de devam ettiği saptanmış ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 14). 60 ve 90 günlük incelemelerde iyileşmeyle beraber ortamda yer yer kronik iltihap hücrelerinin bulunduğu görülmüştür. 30,60 ve 90 günlük bulgular arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 14). Kalsiyum hidroksit + distile su (Grup 4) ile elde ettiğimiz bu sonuçlar Binnie ve Mitchell(10) ile Bhaskar ve ark.'nın(8) sonuçlarıyla uyum sağlamaktadır. Binnie ve Mitchell(10) kalsiyum hidroksitin bağ dokusu tarafından iyi tolere edildiğini, bununla beraber 16 gün ve daha sonraki inceleme periyodlarında yer yer kronik iltihap hücrelerine ve çok çekirdekli dev hücrelere rastladıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda kalsiyum hidroksit + distile su (Grup 4) ile kalsiyum hidroksit patı-pH:7 (Grup 3) arasında 30,60 ve 90'uncü günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 23, 25, 27).

Titanyum dioksit + distile su (Grup 1) ile kalsiyum hidroksit patına-pH:7 (Grup 3) ait 30,60 ve 90 günlük bulgular karşılaştırıldığında her iki grup arasında çok ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$, Tablo 23, 25, 27). Titanyum dioksit + distile suya (Grup 1) karşı iltihabi reaksiyon 30'uncü günden itibaren kaybolurken, kalsiyum hidroksit patına-pH:7 (Grup 3) karşı hafif bir iltihabi hücre birikimi bu inceleme periyodlarında da devam etmektedir.

Titanyum dioksit patı-pH:12 (Grup 2) ve kalsiyum hidroksit + distile su grubuna (Grup 4) ait 30,60 ve 90 günlük bulgular incelendiğinde aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 23, 25, 27).

Dört deney grubu arasında en iyi sonuçlar titanyum dioksit + distile su ile elde edilmekle beraber dört test materyalinin de bağ dokusu tarafından tolere edildiği söylenebilir. Biyouyumluluk çalışmalarında, bir materyalin ancak irkiltici olmadığına, doku nekrozuna yol açmadığına ve dokuda en az iltihabi yanıtı neden olduğunda kullanılması gerektiği bildirilmektedir(3,14,54). Endodontik tedavide kullanımı bakımından yeni bir madde olarak araştırdığımız titanyum dioksitle ilgili yapılan bu histopatolojik çalışma, doku reaksiyonları bakımından birçok bilgileri ortaya koymuştur. Ancak klinik kullanıma karar vermek için sadece bu reaksiyonların incelenmesi yeterli değildir. Grosman'ın(34) bildirdiği gibi, bir endodontik materyalin taşınması gereken daha birçok özellik vardır.

Dindar ve ark.(24) tarafından nötr ve alkali pH seviyelerinde pat haline getirilmiş titanyum dioksitin zamana bağlı pH seviyeleri ve çözünürlüğünün incelendiği çalışmada, maddenin kimyasal olarak stabil özellik taşıdığı ve bunun yanında çözünmesinin oldukça sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Bu açıdan olumlu bulunan titanyum dioksitle ilgili Dindar ve ark.(23) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, anaerob ve aerob olmak üzere 17 bakteri suşu üzerine antibakteri etkileri agar diffüzyon yöntemi ile araştırılmış ve maddenin antibakteri etkisi olmadığı saptanmıştır. Bunlarla birlikte, ciltaltı bağ dokusunda özellikle distile su ile karıştırıldığında çok uygun biyolojik cevaplar elde ettiğimiz maddenin, bir endodontik materyalin taşınması gereken tüm özellikler yönünden test edilip kullanılabilirliğinin araştırılması gerekmektedir. Fakat tüm uygun özellikleri tek başına bünyesinde bulundurabilen bir maddenin olmadığı da gözardı edilemez. Bu duruma kalsiyum hidroksit iyi bir örnektir. Sert doku oluşumunun uyarılması amacıyla yaygın olarak kullanılan madde, örneğin kök kanalı dolgu materyali olarak saf halde kullanıldığında yeterli fiziksel özellikleri taşımamaktadır(42). Kalsiyum hidroksit materyalleri sadece periapikal dokular tarafından değil, aynı zamanda kök kanalı boşluğundan da absorbe olur ve tıkkama özellikleri yetersizdir(88). Bu nedenle ticari kalsiyum hidroksit preparatlarına birçok maddeler ilave edilmektedir. Kanımızca titanyum dioksitin de eksik yönlerinin tespit edilip endodontik materyal olarak daha yaygın şekilde kullanılması yönünde çalışmaların yoğunlaştırılması gerekmektedir.

Sonuç olarak şu sylenabilir; tek başına hişbir yöntem ile materyaller hakkında çok kesin değerlendirmeler elde edilememektedir(53). Her yöntemin üstünlükleri yanında kısıtlamaları da bulunmaktadır. Bu dşner doğrultusunda, titanyum dioksit ile ilgili hücre kültürü çalışmalarının yanında hayvan dişlerinde uzun dönem kullanım testlerinin de yapılması gerektiği inancındayız. Bu konudaki çalışmalar konuyla ilgili proje kapsamında halen yürütülmektedir. Bunun yanında Torneck'in(79) bildirdiği gibi, tedavi için uygun bir ortam sağlanması, iyileştirici etkisinden yararlanmak üzere kullanılan materyalden daha önemli olduğunu da unutmamak gereklidir.



S O N U Ç L A R

1- Titanyum dioksit + distile su (pH:7.1) uygulanan birinci grupta:

- 7'nci günde görülen hafif iltihabi yanıtın 15'inci günde devam ettiği ve 30'uncu günden itibaren kaybolduğu saptanmıştır.
- Madde bağ dokusu tarafından oldukça iyi tolere edilmiştir.

2- Titanyum dioksit patının (pH:12) uygulandığı ikinci grupta:

- 7'nci günde yoğun bir iltihabi yanıt oluşmuş ve bu yanıt 15'inci günde azalmaya başlamıştır.
- Daha sonraki inceleme periyodlarında ise; yer yer kronik iltihabi hücreler görülmekle beraber, bağ dokusu tarafından tolere edildiği saptanmıştır.

3- Titanyum dioksit + distile su (pH: 7.1) ile elde edilen sonuçlar, titanyum dioksit (pH: 12) patına göre daha olumlu bulunmuştur.

4- Kalsiyum hidroksitin fosfat tamponu yardımıyla pH: 7'de hazırlanması (Grup 3), 7 günlük incelemelerde doku yanıtlarını kalsiyum hidroksit + distile su grubuna - pH:12.2 (Grup 4) kıyasla azalttığı halde, daha sonraki inceleme periyodlarında doku reaksiyonlarında bir fark tespit edilememiştir.

5- Kalsiyum hidroksit + distile su (pH:12.2) uygulanan dördüncü grupta:

- 7'nci günde tespit edilen yoğun iltihabi yanıt daha sonraki inceleme periyodlarında azalmıştır.
- 90 günlük incelemelerden elde edilen bulgulara göre bağ dokusu tarafından tolere edildiği saptanmıştır.

6- Kalsiyum hidroksit + distile su - pH:12.2 (Grup 4) ve kalsiyum hidroksit patının - pH:7 (Grup 3) sıçanların ciltaltı bağ dokularında sert doku oluşumunu uyardığı saptanmıştır.

7- Titanyum dioksitin her iki grubunun uygulandığı bağ dokusunda sert doku oluşumlarına rastlanmamıştır.

8- Titanyum dioksit + distile su - pH: 7.1 (Grup 1), kalsiyum hidroksit patına-pH:7 (Grup 3) göre daha olumlu yanıtlar göstermiştir.

9- Kalsiyum hidroksit + distile su - pH: 12.2 (Grup 4) ile titanyum dioksit patı-pH12 (Grup 2) arasında tüm inceleme periyodlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

10- Tüm deney gruplarında ilk dönemlerde çeşitli düzeylerde görülen iltihabi yanıtlar zamanla azalıp tüm test materyalleri bağ dokusu tarafından tolere edilmiştir. En olumlu sonuçlar titanyum dioksit + distile su (pH: 7.1) uygulanan birinci grupta gözlenmiştir.

Ö Z E T

Titanyum dioksitin, endodontide daha yaygın kullanılabilirliğini sınavabilmek için bir temel bilgi oluşturma amacıyla planlanan bu çalışmada, titanyum dioksit nötral ve alkali pH'larda uygulanarak biyouyumluluğu araştırılmış ve doku reaksiyonları kalsiyum hidroksitle kıyaslanarak incelenmiştir.

Çalışmada 1.1 mm iç çapında, 10 mm uzunluğunda polietilen tüpler kullanılmış ve içlerine taze karıştırılmış titanyum dioksit + distile su (pH: 7.1), titanyum dioksit (pH:12) patı, kalsiyum hidroksit (pH:7) patı ve kalsiyum hidroksit + distile su (pH:12.2) konarak dört deneysel grup oluşturulmuştur. Kontrol grubu olarak boş tüp kullanılmıştır. Tüpler 150-200 g ağırlığında, 4-6 aylık 35 adet erkek Wistar albino sıçanlarının sırt bölgesindeki ciltaltı bağ dokularına implante edilmiştir. İmplantasyonun 7, 15, 30, 60 ve 90'ıncı günlerinde 7'şer deney hayvanı öldürülerek ciltaltı bağ dokusu örnekleri tüple beraber kesilerek alınmış ve doku reaksiyonları ışık mikroskobu altında histopatolojik olarak incelenmiştir. Bağ dokusunda oluşan değişikliklerin değerlendirilmesinden elde edilen bulgulara göre titanyum dioksit ve kalsiyum hidroksitin kıyaslaması yapılmıştır. 7 günlük incelemelerde nötral pH'da kullanılan materyallere karşı oluşan doku yanıtlarının, alkalin pH'lılara kıyasla daha hafif derecede olduğu saptanmıştır. En olumlu sonuçlar titanyum dioksit + distile su grubunda elde edilmekle beraber, deney gruplarında ilk dönemlerde çeşitli düzeylerde görülen iltihabi yanıt-

lar zamanla azalmış ve tüm test materyalleri bağ dokusu tarafından tolere edilmiştir. Bununla birlikte, ciltaltı bağ dokusunda her iki kalsiyum hidrok-sit patı etkisiyle sert doku oluşumlarına rastlanırken, titanyum dioksit uygulandığında aynı etki görülmemiştir.



S U M M A R Y

In this study which was planned to provide preliminary data to assess the bioavailability of titanium dioxide more extensively in endodontics, attempts were made to investigate the biocompatibility of titanium dioxide in neutral and alkali pH's, and to establish a comparable examination of tissue reactions of titanium dioxide with tissue reactions of calcium hydroxide.

In the study, polyethylene tubes 10 mm of length with an internal diameter of 1.1 mm were utilized, into which freshly mixed titanium dioxide + distilled water (pH: 7.1), titanium dioxide paste (pH: 12), calcium hydroxide paste (pH: 7) and calcium hydroxide + distilled water (pH: 12.2) were added, thus forming four experimental groups. Empty tubes were used as control groups. The tubes were implanted into the subcutaneous connective tissues of the back region of 35 male Wistar albino rats, each 4-6 months of age and weighing 150-200 g. The 7 experimental animals were sacrificed in each 7th, 15th, 30th, 60th and 90th days of implantation, subcutaneous connective tissue samples were resected and removed in combination with the tubes, and tissue reactions were examined histopathologically under the light microscope. A comparison of titanium dioxide and calcium hydroxide was effected on the basis of the findings obtained by evaluating the alterations in the connective tissues. It was concluded that tissue responses which were formed against materials used in neutral pH's at examinations of 7 days were milder than those in alkaline pH's. Although the best results were obtained in the group of titanium dioxide + distilled water, the

inflammatory responses observed at various levels during the early periods were decreased in the course of time and all test materials were tolerated by connective tissue. However, while hard tissue formations were encountered with in subcutaneous connective tissue due to the effect of both calcium hydroxide pastes, titanium dioxide was not observed to have the same effect.



KAYNAKLAR

- 1- Alsancak G: Yerli olanaklarla çeşitli Baryum ve Titanyum tuzlarının elde edilmeleri ve bu tuzlarda piezoelektrik özelliği gösteren sinterleme ürünlerinin araştırılması. Doktora tezi, AÜ Fen Fak, Ankara 1980.
- 2- Anderson JO: Traumatic injuries of the teeth. Copenhagen, Munsgaard, 1981.
- 3- Araki K, Suda H and Spangberg LSW: Indirect longitudinal cytotoxicity of root canal sealers on L929 cells and human periodontal ligament fibrosis. J Endod 1994; 20:67-70.
- 4- Barker BCW and Locket BC: An unusual response by dog pulp to calcium hydroxide. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1971; 32:785-94.
- 5- Bayırlı G: Kalsiyum hidroksit ile kanal tedavisi. İÜ Dişhek Fak Derg 1979; 13:302.
- 6- Bayırlı G, Tanalp J: Kalsiyum hidroksit uygulamaları. İÜ Dişhek Fak Derg 1991; 25:162-8.

- 7- Bernard BK, Osheroff MR, Hofmann A and Mennear JH: Toxicology and carcinogenesis studies of dietary titanium dioxide coated mica in male and female Fischer 344 rats. *J Toxicol Environ Health* 1990; 29:417-29.
- 8- Bhaskar SN, Cutright DE and Osder VV: Tissue response to cortisone containing and cortisone free calcium hydroxide. *J Dent Child* 1969; 31:193-7.
- 9- Bindslev DA and Bindslev PH: A simple model for evaluating relative toxicity of root filling materials in cultures of human oral fibroblasts. *Endod Dent Traumatol* 1989; 5:219-26.
- 10- Binnie WH and Mitchell DF: Induced calcification in the subdermal tissue of the rat. *J Dent Res* 1973; 52:1087-91.
- 11- Biological evaluation of dental materials. ISO-Tech Rep 1984; 7405:35.
- 12- Branchaud RM, Garant LJ and Kane AB: Pathogenesis of mesothelial reactions to asbestos fibers. Monocyte recruitment and macrophage activation. *Pathobiology* 1993; 61:154-63.
- 13- Breme J: Titanium and titanium alloys, biomaterials of preference. *Memories et Etudes Scientifiques, Revue de Metallurgie* 1989; Oct 625-38.
- 14- Briseno BM and Willershausen B: Root canal sealer cytotoxicity on human gingival fibroblasts: II. silicone -and resin- based sealers. *J Endod* 1991; 17:537-40.
- 15- Briseno BM and Willershausen B: Root canal sealer cytotoxicity on human gingival fibroblasts: III silicone -and resin- based sealers. *J Endod* 1992; 18:110-3.

- 16- Brown GM, Brown DM and Donaldson K: Persistent inflammation and impaired chemotaxis of alveolar macrophages on cessation of dust exposure. *Environ Health Perspect* 1992; 97:91-4.
- 17- Concoran JF, Ellison RL, Zillich MR, Jeffrey LA, La Turno SAL: *Endodontics II*. The University of Michigan Dental Publication 1986; p:24.
- 18- Çalışkan MK: Success of pulpotomy in the management of hyperplastic pulpitis. *Int Endod J* 1993; 26:142-8.
- 19- Çalışkan MK, Sepetçioğlu F: Partial pulpotomy in crown-fractured permanent incisor with hyperplastic pulpitis: a case report. *Endod Dent Traumatol* 1993; 9:171-3.
- 20- Çalışkan MK: Clinical reliability of the dentine bridge formed after pulpotomy: A case report. *Int Endod J* 1994; 27:52-5.
- 21- Damen JJ, Cate T and Ellingsen JE: Induction of calcium phosphate precipitation by titanium dioxide. *J Dent Res* 1991; 70:1346-9.
- 22- Dindar S: Kişisel görüşmelerden, 1992.
- 23- Dindar S, Külekçi G, Turan F, Özbaş H: Comparison of antibacterial effectiveness of titanium dioxide and calcium hydroxide. Sixth Biennial Congress, London, UK, November 1993.
- 24- Dindar S, Erçağ E, Özbaş H, Turan F: Comparison of chemical stability of titanium dioxide and calcium hydroxide. Sixth Biennial Congress, London, UK, November 1993.

- 25- Donaldson K, Brown GM, Brown DM, Slight J and Li XY: Epithelial and extracellular matrix injury in Quartz-inflamed lung: role of the alveolar macrophage. *Environ Health Perspect* 1992; 97:221-4.
- 26- Erişen R, Alatlı M, Bayırlı G, Gürel A: Çeşitli kanal patlarının bağ dokusu reaksiyonlarının histopatolojik olarak incelenmesi. İstanbul 5. Uluslararası Dişhekimliği Haftası Tebliği, İstanbul, 4-9 Eylül 1988.
- 27- Erişen R, Bayırlı G, Aşçı S, Küçükay S ve Altınel C: Kök kanalı dolgu maddelerinin hücre kültürleri ile sitotoksitelerinin incelenmesi. İÜ Diş Hek Fak Der.ne 1989'da verildi (Baskıda).
- 28- Federation Dentaire Internationale (FDI): Recommended standart practices for biological evaluation of dental materials. Part 4.11: Subcutaneous implantation test. *Int Dent J* 1980; 30:173-4.
- 29- Feiglin B: Differences in apex formation during apexification with calcium hydroxide paste. *Endod Dent Traumatol* 1985; 1:195-9.
- 30- Frank AL: Therapy for divergent pulpless teeth by continued apical formation. *J Am Dent Assoc* 1966; 72:87-93.
- 31- Frank AL: Resorptions, perforations and fractures. *Dent Clin North Am* 1974; 18:465-87.
- 32- Friend LA and Brown RM: Tissue reactions to some root filling materials. *Br Dent J* 1968; 125:291-8.
- 33- Gatti AM, Chiarini L, Monari E and Tanza D: In vivo evaluation of an experimental dental HA-Ti implant. *Med Prog Technol* 1993; 19:139-44.
- 34- Grossman LI: Endodontic practice. 7th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.

- 35- Guttuso J: Histopathologic study of rat connective tissue responses to endodontic materials *Am Assoc Endod* 1963; 16:713-27.
- 36- Hammarström LE, Blomlöf LB, Feiglin B and Lindskog SF: Effect of calcium hydroxide treatment on periodontal repair and root resorption. *Endod Dent Traumatol* 1986; 2:184-9.
- 37- Haruyama Y and Shikwa G: Clinicopathological study of the healing effects of human vital pulp wound with calcium hydroxide pastes. *J Endod* 1977; 3:321.
- 38- Heidelberg V: *Gmelin's handbuch, der anorganischen chemie* 8. auflage New York, 1974.
- 39- Heithersay GS: Calcium hydroxide in the treatment of pulpless teeth with associated pathology. *J Br Endod Soc* 1975; 8:74-93.
- 40- Holland R, Nery MJ, de Mello W, de Souza V, Bernabe PFE and Otoboni JA: Root canal treatment with calcium hydroxide I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 47:87-92.
- 41- Holland R, Pinheiro CE, de Mello W, Nery MJ and de Souza V: Histochemical analysis of the dog's dental pulp after pulp capping with calcium, barium, and strontium hydroxides. *J Endod* 1982; 8:444-7.
- 42- Holland R and de Souza V: Ability of new calcium hydroxide root canal filling material to induce hard tissue formation. *J Endod* 1985; 11:535-43.
- 43- Ingle DJ and Griffith JO: *The rat in laboratory investigation*, ed. 2, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1949.
- 44- Keeling B, Li KY and Churg A: Iron enhances uptake of mineral particles and increases lipid peroxidation in tracheal epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10:683-8.

- 45- Krakow AA, Berk H and Gron P: Therapeutic induction of root formation in the exposed incompletely formed tooth with vital pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43:755-65.
- 46- Lawrence WH, Mitchell JL, Guess WL and Autian J: Toxicity of plastics used in medical practice. I. Investigation of tissue response in animals by certain unit packaged polyvinyl chloride administration devices. *J Pharm Sci* 1963; 52; 958.
- 47- Leirskar J and Helgeland K: Mechanism of toxicity of dental materials. *Int Endod J* 1981; 14:42-8.
- 48- Lim KC and Kirk EEJ: Direct pulp capping: a review. *Endod Dent Traumatol* 1987; 3:213-9.
- 49- Lin LM, Chance K and Skribner J: Calcium hydroxide in endodontic therapy. *The Compendium of Continuing Education* 1986; 7:125-9.
- 50- Machnee CH, Wagner WC, Jaarda MJ and Lang BR: Identification of oxide layers of commercially pure titanium in response to cleaning procedures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8:529-33.
- 51- Makkes PC, Van Velzen SKT, Wesselink PR and de Greeve PCM: Polyethylene tubes as a model for the root canal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44:293-300.
- 52- Mitchell DF and Shankwalker GB: Osteogenic potential of calcium hydroxide and other materials in soft tissue and bone wounds. *JD Res* 1958; 37:1157-63.
- 53- Molloy D, Goldman M, White RR and Kabani S: Comparative tissue tolerance of a new endodontic sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:490-3.

- 54- Munaco FS, Miller WA and Everett MM: A study of long-term toxicity of endodontic materials with use of an in vitro model. *J Endod* 1978; 4:151-7.
- 55- Olsson B, Sliwowski A and Langeland K: Subcutaneous implantation for the biological evaluation of endodontic materials. *J Endod* 1981; 7:355-69.
- 56- Pereira JC, Bramante CM, Berbert A and Mondelli J: Effect of calcium hydroxide in powder or in paste form on pulp-capping procedures: Histopathologic and radiographic analysis in dog's pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 50:176-86.
- 57- Pisanti S and Sciaky I: Origin of calcium in the repair wall after pulp exposure in the dog. *J Dent Res* 1964, 43:641-4.
- 58- Pitt-Ford TR and Rowe AH: A new root canal sealer based on calcium hydroxide *J Endod* 1989; 15:286-9.
- 59- Rappaport HM, Lilly GE and Kapsimalis P: Toxicity of endodontic filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1964; 18:785-801.
- 60- Safavi KE, Pascon EA and Langeland K: Evaluation of tissue reaction to endodontic materials. *J Endod* 1983; 9:421-9.
- 61- Safavi KE, Dowden WE, Introcaso JH and Langeland K: A comparison of antimicrobial effects of calcium hydroxide and iodine-potassium iodide. *J Endod* 1985; 11:454-6.
- 62- Safavi KE, Spangberg LSW, Costa NS and Sapounas G: An in vitro method for longitudinal evaluation of toxicity of endodontic sealers. *J Endod* 1989; 15:484-6.

- 63- Satomi K, Akagawa Y, Nikai H and Tsuru H: Tissue response to implanted ceramic-coated titanium alloys in rats. *Oral Rehabil* 1988; 15:339-45.
- 64- Schröder U, Granath LH: Scanning electron microscopy of hard tissue barrier following experimental pulpotomy of intact human teeth and capping with calcium hydroxide. *Odont Revy* 1972; 23:211-20.
- 65- Schröder U: Effects of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation and differentiation. *J Dent Res* 1985; 64:541-7.
- 66- Sciaky I and Pisanti S: Localization of calcium placed over amputated pulp in dog's teeth. *J Dent Res* 1960; 39:1128-32.
- 67- Simpson JP: The electrochemical behaviour of titanium and titanium alloys with respect to their use as surgical implant materials, in *Biological and Biochemical Performance of Biomaterials* (Eds Christel P, Meunier A and Lee AJC) Elsevier Publishers BV Amsterdam, The Netherlands 1986:63-8.
- 68- Soares I, Goldberg F, Massone EJ and Soares IM: Periapical tissue response to two calcium hydroxide-containing endodontic sealers. *J Endod* 1990; 16:166-9.
- 69- Sonat B, Dalat D and Günhan O: Periapical tissue reaction to root fillings with sealapex. *Int Endod J* 1990; 23:46-52.
- 70- Spangberg L and Langeland K: biologic effects of dental materials, 1. Toxicity of root canal filling materials on Hela cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973; 35:402.
- 71- Stanley HR: *Toxicity testing of dental materials.* CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1984.

- 72- Stanley HR: Pulp capping: Conserving the dental pulp - Can it be done? Is it worth it? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68:628-39.
- 73- Şenocak M: *Temel biyoistatistik, birinci baskı, İstanbul, 1990.*
- 74- Tagger M and Tagger E: Effect of implantation of AH26 silver-free in subcutaneous tissue of guinea-pigs. *Int Endod J* 1986; 19:90-7.
- 75- Tagger M and Tagger E: Subcutaneous reactions to implantation of tubes with AH26 and Grossman's sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62:434-40.
- 76- The Merck Index. Eighth edition Published by Merck & Co., Inc Rahway, NJ, USA 1968.
- 77- Togoya T, Suzuki M, Tsutsumi S and Ida K: An application of pure Ti to the metal porcelain system. *Dent Mater J* 1983; 2:210-9.
- 78- Torneck CD: Reaction of rat connective tissue to polyethylene tube implants Part I. *Oral Surg* 1966; 21:378-87.
- 79- Torneck CD, Moe H and Howley TP: The effect of calcium hydroxide on porcine pulp fibroblasts in vitro. *J Endod* 1983; 9:131-6.
- 80- Tronstad L, Andreasen JO, Hasselgren G, Kristerson L and Riis I: PH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide. *J Endod* 1981; 7:17-21.
- 81- Tronstad L, Barnett F and Flax M: Solubility and biocompatibility of calcium hydroxide-containing root canal sealers. *Endod Dent Traumatol* 1988; 4:152-9.
- 82- Tziafas D and Molyvdas I: The tissue reactions after capping of dog teeth with calcium hydroxide experimentally crammed into the pulp space *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65:604-8.

- 83- Watts A and Paterson RC: Simple metallic compounds as pulp-capping agents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44:285-92.
- 84- Weinstein R and Goldman M: Apical hard-tissue deposition in adult teeth of monkeys with use of calcium hydroxide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43; 627-30.
- 85- WHO Environmental Health Criteria No.24: Titanium. International Programme on Chemical Safety WHO 1982, Geneva.
- 86- Yeşilsoy C and Feigal RJ: Effects of endodontic materials on cell viability across standard pore size filters. *J Endod* 1985; 11:401-7.
- 87- Yeşilsoy C, Koren LZ, Morse DR and Kobayashi C: A comparative tissue toxicity evaluation of established and newer root canal sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65:459-67.
- 88- Yates JA: Barrier formation time in non-vital teeth with open apices. *Int Endod J* 1988; 21:313-9.
- 89- Zmener O and Cabrini RL: Effects of three calcium hydroxide-based materials on human blood monocytes and lymphocytes. *Endod Dent Traumatol* 1987; 3:28-32.
- 90- Zmener O, Guglielmotti MB and Cabrini RL: Biocompatibility of two calcium hydroxide-based endodontic sealers: A quantitative study in the subcutaneous connective tissue of the rat. *J Endod* 1988; 14:229-35.
- 91- Zmener O, Guglielmotti MB and Cabrini RL: Tissue response to an experimental calcium hydroxide-based endodontic sealer: a quantitative study in subcutaneous connective tissue of the rat. *Endod Dent Traumatol* 1990; 6:66-72.

ÖZGEÇMİŞ

18 Ekim 1966 İstanbul doğumluyum. İlköğrenimimi 1976'da Kocamustafapaşa İlkokulu'nda, orta öğrenimimi 1983 yılında Kocamustafapaşa Lisesi'nde tamamladım. Aynı yıl girdiğim İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi'nden 1988 yılında mezun oldum. 1988 yılının Eylül ayında İ.Ü.Dişhekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı Endodonti Bilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. 1992 yılından beri araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Evliyim.