



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

**İŞIKLA SERTLEŞEN PULPA KAPLAMA
MATERYALİNİN RATLARDA SUBKUTAN
DOKUDAKİ BİYOUYUMLULUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

EMİNE SAK MORTAŞ

UZMANLIK TEZİ

YRD. DOÇ. DR. GÜNEŞ BULUT EYÜBOĞLU
TRABZON - 2016



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

**İŞIKLA SERTLEŞEN PULPA KAPLAMA
MATERYALİNİN RATLARDA SUBKUTAN
DOKUDAKİ BİYOUYUMLULUĞUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

EMİNE SAK MORTAŞ

UZMANLIK TEZİ

YRD. DOÇ. DR. GÜNEŞ BULUT EYÜBOĞLU
TRABZON - 2016

ONAY SAYFASI

Bu Tez Uzmanlık Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Yrd.Doç.Dr.Güneş BULUT EYÜBOĞLU

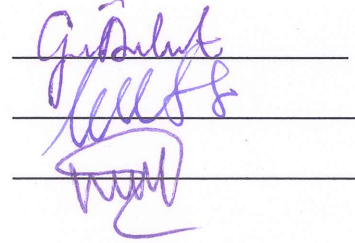
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Uzmanlık öğrencisi Dt.Emine SAK MORTAŞ'ın hazırladığı "Işıklı Serteleşen Pulpa Kaplama Materyalinin Ratlarda Subkutan Dokudaki Biyouyumluluğunun Değerlendirilmesi" başlıklı tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek oy birliği ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.


Danışman Yrd.Doç.Dr.Güneş BULUT EYÜBOĞLU

Jüri Üyesi Yrd.Doç.Dr.Mustafa Sadık AKDAĞ

Jüri Üyesi Yrd.Doç.Dr.Muhammet KARADAŞ



Bu tez KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı'nın 18./11./2016 tarih ve 13... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof.Dr.Hasan DİNÇ
DEKAN V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Emine SAK MORTAŞ

TEŞEKKÜR

Tüm hayatım boyunca beni her zaman destekleyen annem, babam ve kardeőime,

Birlikte büyüdüğüm, hep yanımda olan eşime ve ailesine,

Uzmanlık eğitimim ve bu tez çalışmasının yürütülmesi sürecinde ilgi ve zamanını esirgemeyen, tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Güneş BULUT EYÜBOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Tahsin YILDIRIM ve Sayın Prof. Dr. Cemal YEŐİLYURT'a,

Uzmanlık tezimin cerrahi prosedürleri esnasında desteğini benden esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Nuray Yılmaz ALTINTAŞ'a,

Uzmanlık tezimin istatistik çalışmasında büyük yardımları dokunan Yrd. Doç. Dr. Davut ÇELİK'e,

Histolojik değerlendirmeler için yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Emel ÇAKIR'a,

Eğitimim boyunca gösterdikleri anlayış için KTÜ Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı çalışanlarına, her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarım Dr. Dt. Tuğba SERİN KALAY, Uzm. Dt. Evrim ÖNER, Uzm. Dt. Hakan DOĞANTEPE, Araő. Gör. Dt. Ayça KIRAN ve Araő. Gör. Dt. Pınar NAİBOĞLU'na,

Deney aşamalarında yardımcı olan Araő. Gör. Dt. Emre BALABAN'a ve hekim adaylarımıza,

Tez yazma sürecinde desteklerini benden esirgemeyen Serhat ŐAHİN, Yeőim AYDIN ve Nahide KUVVET' e

En içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Araő. Gör. Dt. Emine SAK MORTAŞ

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY

BEYAN

TEŞEKKÜR

TABLolar DİZİNİ	vi
SİMGELER, KISALTMALAR ve FORMÜLLER DİZİNİ	vii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Vital Pulpa Tedavisi (Pulpa Kaplaması, Kuafaj).....	7
4.2. Kuafaj Çeşitleri.....	8
4.2.1. İndirekt Kuafaj.....	8
4.2.1.1. Stepwise Tekniği.....	8
4.2.2. Direkt Kuafaj.....	9
4.3. İdeal Bir Kuafaj Materyalinde Bulunması Gereken Özellikler.....	11
4.4. Kuafaj Tedavisinde Kullanılan Materyaller.....	11
4.4.1. Kalsiyum Hidroksit.....	11
4.4.2. Mineral Trioksit Aggregate (MTA).....	13
4.4.2.1. Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri.....	13
4.4.2.2. MTA'nın Klinik Kullanım Alanları.....	14
4.4.2.3. MTA'nın Sertleşme Mekanizması.....	14
4.4.2.4. MTA'nın Biyouyumluluğu.....	14
4.4.2.5. Dezavantajı.....	16
4.4.3. Theracal LC.....	16

4.4.3.1. Kimyasal İçeriği ve Fiziksel Özellikleri.....	16
4.5. Kuafaj Materyalleri ile İlgili Yapılan Biyouyumluluk Çalışmaları.....	17
4.5.1. MTA İle Hayvanlarda Yapılan Biyouyumluluk Çalışmaları.....	17
4.5.1.1. MTA ile Hayvanlarda Subkutan Dokuda Yapılan Biyouyumluluk Çalışmaları....	17
4.5.1.2. MTA İle Hayvanlarda Kemik Dokuda Yapılan Çalışmalar.....	20
4.5.2. Theracal LC İle Yapılan Biyouyumluluk Çalışmaları	23
4.6. İnflamasyon.....	25
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
5.1. Örneklerin hazırlanması	26
5.1.1. Subkutan Dokuda Kullanılan Polietilen Tüplerin Hazırlanması.....	26
5.1.2. Subkutan Dokudaki İmplantasyon Bölgelerinin Hazırlanması.....	26
5.2. Subkutan Dokudan Örneklerin Alınması.....	29
5.3. Histolojik Takip Prosedürü.....	30
5.4. Histolojik Değerlendirme	30
5.5. İstatistiksel Analiz.....	32
6. BULGULAR	33
6.1. ProRoot MTA Grubu Bulguları.....	33
6.1.1. ProRoot MTA Grubu 7. Gün Bulguları.....	33
6.1.2. ProRoot MTA Grubu 30. Gün Bulguları.....	34
6.1.3. ProRoot MTA Grubu 90. Gün Bulguları.....	35
6.2. Theracal LC Grubu Bulguları.....	36
6.2.1. Theracal LC Grubu 7. Gün Bulguları.....	36
6.2.2. Theracal LC Grubu 30. Gün Bulguları.....	37
6.2.3. Theracal LC Grubu 90. Gün Bulguları.....	38

6.3. Kontrol Grubu Bulguları.....	38
6.3.1. Kontrol Grubu 7. Gün Bulguları.....	38
6.3.2. Kontrol Grubu 30. Gün Bulguları.....	38
6.3.3. Kontrol Grubu 90. Gün Bulguları.....	38
6.4. Deney Gruplarında Görülen İnflamatuar Reaksiyon Şiddetlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması.....	39
7. TARTIŞMA	41
8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	49
8.1. Sonuçlar.....	49
8.2. Öneriler.....	50
9. KAYNAKLAR.....	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ProRoot MTA, TheraCal LC ve kontrol gruplarında görülen inflamatuvar reaksiyon şiddeti skorlaması	33
Tablo 2. Deney Gruplarında Görülen İnflamatuvar Reaksiyon Şiddetlerinin Ortalaması ve Standart Sapma	39



KISALTMA, SİMGE VE FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

ALP	Alkalen Fosfataz Enzimi
Bis-GMA	Bisfenol A Glisidil Metakrilat
BP	Biodentine
ZOE	Çinko Oksit Ojenol
EBA	Etoksi Benzoik Asit
EERM	Endosequence Kök Tamir Materyali
H&E	Hematoksilen Eosin
HEMA	2-Hidroksietil Metakrilat
hDPSCs	İnsan Dental Pulpa Kök Hücreleri
IRM	Intermediate Restorative Material
Ca	Kalsiyum
CEM	Kalsiyumdan Zenginleştirilmiş Siman
BMP	Kemik Morfojenik Proteini
MTA	Mineral Triokside Aggregate
OCP	Oktakalsiyumfosfat
PEGDMA	Polietilen Glisil Dimetakrilat
TGF β1	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta 1
TriEDMA	Trietilen Dimetakrilat
UDMA	Üretan Dimetaksilat

Simgeler

\pm	Artı Eksi
$<$	Küçüktür
$>$	Büyüktür
mm	Milimetre
\geq	Büyük Eşit
\leq	Küçük Eşit
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
dk	Dakika
sn	Saniye

ÖZET

Işıkla Sertleşen Pulpa Kaplama Materyalinin Ratlarda Subkutan Dokudaki Biyouyumluluğunun Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı pulpa kaplama tedavisinde kullanılan rezin içerikli TheraCal LC materyalinin subkutan dokudaki biyouyumluluğunun diğer bir pulpa kaplama materyali olan ProRoot MTA ile karşılaştırılmasıdır.

Bu tez çalışmasında biyouyumluluğunun incelenmesi amacıyla ağırlığı 450-700 gr arasında değişen 4 aylık 18 adet erkek wistar rat kullanıldı. İç çapı 1.5 mm olan polietilen tüp içine materyallerin yerleştirilmesi için 10 mm uzunluğunda kesildi. Her bir deney hayvanının dorsal bölgelerine ProRoot MTA ve TheraCal LC'yi içeren ve kontrol grubu olmak üzere boş bırakılan 3 adet tüp yerleştirilmesi amaçlandı. Üretici talimatları doğrultusunda hazırlanan ProRoot MTA ağız spatülü yardımıyla polietilen tüp içinde boşluk kalmayacak şekilde yerleştirildi. TheraCal LC ise tüp içerisine kendi şırıngası ile gönderilerek ışıkla sertleştirildi ve kontrol grubu olacak tüpler de boş bırakıldı. Bu tüpler ratların dorsal bölgelerine subkutan dokuya implante edildi.

Operasyondan 7 gün sonra 6 adet, 30 gün sonunda 6 adet ve 90 gün sonunda 6 adet rata dekapitasyon ile ötenazi işlemi yapıldı ve implant materyalleri bir miktar sağlıklı çevre doku ile birlikte çıkartıldı. Çıkartılan örneklerin fiksasyonu 24-48 saat süre ile %10 tamponlanmış formalin solüsyonu içerisinde bekletilerek yapıldı. Her bir polietilen tüp çevresindeki bağ dokudan örnekler alınarak, örnekler parafin bloklara gömüldü ve 5 µm kesitler alınarak hematoksilin eosin ile boyama işlemi yapıldı. Histolojik incelemeler 40'lık, 100'lük, 200'lük ve 400'lük büyütme altında ışık mikroskopunda (Olympus Bx50) yapılmıştır. Histolojik değerlendirmeler esnasında polietilen tüp çevresinde açık olan bölgedeki doku reaksiyonları skorlanmıştır.

Yedi günlük periyot için kontrol, ProRoot MTA ve TheraCal LC grup skorlarının ortalaması sırasıyla 2.00, 2.33 ve 1.67 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre bu periyotta inflamatuvar reaksiyon şiddetleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Otuz günlük periyot için kontrol, ProRoot MTA ve TheraCal LC grup skorlarının ortalaması sırasıyla 0.33, 1.00 ve 1.17 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye bu periyotta gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Doksan günlük periyot için kontrol, ProRoot MTA ve TheraCal LC grup skorlarının ortalaması sırasıyla 0.00, 0.17 ve 0.00 olarak bulundu. Bu periyotta yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Her 3 grupta periyotlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p\leq 0.05$). Otuzuncu günden itibaren belirlenen inflamasyon Şiddeti 7. günde belirlenenden daha azdı ve 90. günde ise daha da azalmıştı.

Bu çalışmanın bulgularına göre TheraCal LC ve ProRoot MTA'nın sebep olduğu inflamatuvar yanıt zamanla azalma gösterdi, bu kuafaj materyallerinin biyoyumlu oldukları sylenebilir.

Anahtar Szckler: Kuafaj, MTA, Theracal LC, Biyoyumluluk, Subkutan

SUMMARY

Evaluation of biocompatibility of light-curing of pulp capping material on subcutaneous tissues of rats

The purpose of this study is to compare TheraCal LC which is a resin-containing material that are used in pulp capping treatment with ProRoot MTA, another pulp capping material, in terms of their biocompatibility.

In this study, 4-month old 18 male wistar rats, whose weights range between 450 gr and 700 gr, were used to examine biocompatibility. Each polyethylene tubes with 1.5 mm inner radius cut into 10mm-length pieces. 3 different tubes, ProRoot MTA, TheraCal LC and control group, were prepared to place into dorsal region of each animals. ProRoot MTA prepared with manufacturer's instructions were placed in the polyethylene tube via Ward's Carver. TheraCal LC is transferred to tubes by its own injector and hardened by light. Also, tubes of control group were left as empty. Those tubes implemented to subcutaneous tissues of dorsal regions of the rats.

Six of the rats are killed by euthanasia 7 days after operation while another 6 ones killed 30 days after it. Also, the remaining 6 rats were killed similarly after 90 days of the implementation. Implemented materials were extracted with some healthy ambience tissues. After that, fixation of extracted samples were done in 10% buffered formalin solution in 24-48 hours. Samples of connective tissues were obtained from each polyethylene and these samples were embed to paraffin blocks. Then, 5- μ m sections of tissue samples were stained by haematoxylin and eosin. 40x, 100x, 200x, and 400x zooming were done by light microscope (Olympus Bx50) for histological examination. Tissue reactions around polyethylene tubes were scored in these histological examinations.

In 7- days period, average scores of Control, ProRoot MTA and TheraCal LC groups were calculated as 2.00, 2.33 and 1.67, respectively. It was obtained that there was no significant difference in the amount of inflammatory reactions for this period ($p>0.05$).

Average scores of Control, ProRoot MTA and TheraCal groups were found as 0.33, 1.00 and 1.17, respectively, for 30-days period. Also, no significant difference was noted between groups in statistical evaluation ($p>0.05$).

For 90-days period, average scores of Control, ProRoot MTA and TheraCal LC groups were measured as 0.00, 0.17 and 0.00, respectively. No difference was found among groups in statistical evaluation.

A significant statistical difference between different periods were observed for each experimental group and control group ($p\leq 0.05$). The amount of inflammation that are determined after 30th day was less than the one determined after 7th day. Also that amount decreased more on 90th day.

According to the results of this study, inflammatory responses of Theracal LC and ProRoot MTA were decreased. Hence, it can be said that both of these pulp capping materials might be biocompatible.

Key Words: Pulp capping, MTA, Theracal LC, Biocompatibility, Subcutaneous

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Pulpa kaplama (kuafaj) uygulaması dişin beslenmesini sağlayan pulpa dokusunun canlılığını korumak, biyolojik ve fonksiyonel aktivitesini devam etmesini sağlamak amacıyla yapılan bir işlemdir (1). Çürük temizlenmesi sırasında dişin canlı dokusu olan pulpa açığa çıktığında bu alanın ideal bir restoratif tamir materyali ile kapatılması gerekmektedir. Pulpa kuafajı için kullanılacak materyalin direkt pulpa dokusuyla uzun süre doğrudan teması olacağı için biyolojik uyumluluğu önem taşımaktadır. Uygulanacak materyalinin biyoyumlu olması, doku için toksik, irrite edici, inflamatuvar ve alerjik özelliklerinin olmaması önemlidir (2).

Kuafaj adı verilen klinik uygulamanın aşamaları şu şekildedir: Pulpa dokusu açığa çıktığında (yaklaşık 1 mm çapında bir alan) bu açığa çıkan alanın hemen biyoyumlu bir tamir materyali ile kapatılması gerekmektedir. Sonrasında da üzerine final bir restoratif materyal uygulanır ve restorasyon tamamlanır.

Şimdiye kadar pulpa kuafajında pek çok materyal kullanılmıştır. Bunlar içerisinde 10 yıl öncesine kadar en sık kullanılan materyal kalsiyum hidroksit olmuştur. Son dönemlerde Mineral Trioksit Aggregate (MTA) adıyla tamir materyali olarak önerilen ve geniş kullanım alanı bulan bir materyal de pulpa kuafaj materyali olarak kullanılmış ve başarılı bulunmuştur. MTA içerik olarak trikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, kalsiyum oksit ve bir kısım minerallerden oluşmaktadır. Kalsiyum hidroksit ile MTA materyallerinin kuafaj uygulamalarında gerek biyoyumluluk, gerek histolojik, gerekse klinik uygulamalar ile ilgili yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda MTA materyali kalsiyum hidroksite göre daha başarılı bulunmuştur (1, 3). MTA'nın diğer materyallere göre daha az inflamatuvar yanıt oluşturduğu (4) ve tamir alanında daha düzenli sert bir doku oluşturduğu görülmüştür. Biyoyumluluk açısından MTA'nın özellikleri ve nitelikleri nedeniyle altın standart olduğu düşünülmektedir. Piyasaya çıktığı günden bu güne kadar Pubmed veri tabanında 1999 adet MTA ile ilgili yayın bulunmaktadır. Var olan bunca avantaja rağmen bu materyalin uzun sertleşme zamanı, zor uygulama özelliği, uzun hazırlanma süresi dezavantajdır (1). MTA'nın başlangıç sertleşmesi 4 saat, normal sertleşme süresi ise 1 gündür.

MTA materyalinin perforasyon alanına uygulandığı durumlarda, materyal hemen sertleşmediği için üzeri geçici bir materyalle örtülerek hasta 2. bir seansa tekrar

çağrılmak zorundadır. Hem hasta 2. kez kliniğe gelmek durumunda kalmakta hem de bazen hastaya yapılan geçici dolgu bir sonraki seansa kadar düşebilmekte ve bu da tedaviyi başarısız hale getirebilmektedir.

Yakın bir zamanda MTA materyalinin özelliklerine benzeyen rezin ve kalsiyum silikat içeren TheraCal LC adıyla yeni bir kuafaj materyali piyasaya sürülmüştür. TheraCal LC yapısına eklenen materyaller ile hemen ışıkla sertleşebilen böylece sertleşmesi kontrol edilebilen, dolayısıyla aynı seansta da üst dolgusunun yapılabilirdiği bir pulpa kuafaj materyalidir.

Ancak bu materyal ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda TheraCal LC'nin ProRoot MTA ve Dycal'a (kalsiyum hidroksit) göre daha çok kalsiyum (Ca) saldırdığı, çözünürlüğünün de diğerlerine göre daha az olduğu görülmüştür (5). Ayrıca TheraCal LC, tamir materyali olarak kullanılan ancak sertleşme özellikleri MTA materyaline benzeyen MTA Plus gel ve MTA Angelus ile karşılaştırıldığında daha az porözite ve çözünürlük göstermiştir (6). TheraCal LC'nin adeziv materyallerle sitotoksitesinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise materyalin diğer adezivilere göre benzer veya daha az toksik olduğu bildirilmiştir (7).

Tıbbi kullanım lisansı alan pek çok diş hekimliği materyalinin güvenilirliğine yönelik incelemelerin, ürünler piyasada iken de devam etmekte olduğu bir gerçektir.

TheraCal LC'nin bağ doku ile temasında nasıl bir doku cevabı vereceği konusunda Pubmed veri tabanında şimdiye kadar 3 adet çalışma, klinik kullanımına dair ise 1 adet çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı bu materyalin bağ dokuda biyouyumluluğunu değerlendirerek daha sonraki klinik çalışmalara da rehberlik edecek bir sonuca ulaşmaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Vital Pulpa Tedavisi (Pulpa Kaplaması, Kuafaj)

Diş sert dokularının en yaygın görülen hastalığı diş çürükleridir (8). Diş çürüklerinin tedavisi çürük diş yapısının uzaklaştırılması ve kavitenin uygun bir restoratif materyalle restore edilmesi süreçlerini kapsamaktadır. Çürük dokusunun uzaklaştırılması sonrasında uygulanacak tedavi şekli, kavitenin en derin bölgesinde kalan dentin tabakası ile pulpa arasındaki mesafeye bağlıdır. Pulpaya en yakın sağlıklı dentin tabakası ile pulpa arasında kalan mesafeye efektif dentin kalınlığı denir. Odontoblastların hayatta kalması ve tersiyer dentin salgılanması kavitenin kalan dentin kalınlığı ile ilişkilidir (9). Efektif dentin kalınlığı; 1 mm veya daha az olduğunda derin dentin çürüğü ve 1 mm'nin üzerinde ise dentin çürüğü denilir. Derin dentin çürüğü tedavisine kuafaj denir. Kuafaj tedavisi dişin beslenmesini sağlayan pulpa dokusunun canlılığını korumak, biyolojik ve fonksiyonel aktivitesini devam etmesini sağlamak amacıyla yapılan işlemdir (10). Operatif prosedürler esnasında ve sonrasında bakteriler veya restoratif materyallerin mikrosızıntısının engellenmesi ve dentin pulpa kompleksinin korunması amacıyla diş dokusu ve restoratif materyal arasında tek veya daha fazla katman halinde spesifik materyaller uygulanmaktadır (11).

İlk pulpa kuafajı 1756'da Phillip Pfaff tarafından perfore canlı pulpa üzerine küçük bir parça altın konulmasıyla yapılmıştır (12). Bu tarihten yaklaşık yüz yıl sonra ekspoze pulpa tedavisinde kullanılan kalsiyum hidroksit içeren karışımlar tarif edilmiştir (13). Kalsiyum hidroksitin 1930 yılında kuafaj tedavisinde Hermann tarafından kullanılıp yayınlanması ile birlikte direkt pulpa kuafaj tedavisinde kullanımı önem kazanmıştır (14). Kalsiyum hidroksit yüz yıl boyunca diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmıştır (15). Pulpa kuafaj tedavisi için yeni önerilen ürünlerin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi için kalsiyum hidroksit altın standart olarak kabul edilmiştir (16).

4.2. KUAF AJ ÇEŞİTLERİ

Pulpa kuafajı direkt ve indirekt kuafaj olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

4.2.1. İNDİREKT KUAF AJ

İndirekt pulpa kuafajı, derin dentin çürüğünde kalan dentin miktarının 1 mm veya daha az olduğu ve pulpa yaralanmasının olmadığı durumlarda uygulanan bir tedavidir. Çürük temizlenmesi sonrası kalan dentin yüzeyinin pulpaya bakan kısmı biyoyumlu bir materyalle örtülür. İndirekt pulpa kaplamasının mantığı çürük temizlemesi sonrası derin dentin tabakasında kalan bakterilerin yapılan restorasyon sonrası canlılıklarını yitirdikleri gerekçesine dayanır. Daimi restorasyon öncesi kalsiyum hidroksit, rezin modifiye cam iyonomer, MTA gibi materyaller pulpal yüzeydeki dentin üzerine uygulanır (17-20). Daimi dişlerde indirekt pulpa kuafajının yapıldığı çalışmalarda başarı oranları yüksektir (20-25). Süt dişlerinde yapılan çalışmalarda indirekt pulpa kuafajının başarı oranını %90 üzerindedir (26, 27).

İndirekt kuafaj teknikleri yapım aşamalarına göre ikiye ayrılır. Bunlar tek aşamalı indirekt pulpa tedavisi ve stepwise tekniğidir. Tek aşamalı indirekt pulpa kuafajında derin dentin çürüğü temizlenirken pulpanın ekspoze olmasını önlemek amacıyla bırakılan etkilenmiş demineralize dentin tabakası antibakteriyel bir kaide ile örtülür, sızdırmazlık sağlanacak şekilde restore edilir ve sonrasında etkilenmiş dentin tabakasının remineralize olması beklenir. Bu nedenle dişin tekrar açılmasına gerek yoktur. Bu tekniğin zorluğu ise çürük ilerleme sürecinin hızının, oluşan tersiyer dentin miktarının ve ekskavasyonun nerede bitirilmesi gerektiğinin tam olarak bilinmemesidir. Stepwise tekniğinin indirekt kuafajda kullanılması bu parametrelerin kontrollerinin daha kolay yapılmasını sağlayacaktır (28).

4.2.2.1. Stepwise Tekniği

Stepwise tekniği iki aşamadan oluşur. Birinci aşamada; çürük dentin dokusu kaldırılır ve pulpal duvarda yaklaşık 1 mm kalınlığında çürük dentin bırakılır. Pulpaya en yakın olan rezidüel çürük tabakasının bırakılmasının amacı pulpa yaralanmasından kaçınmaktır. 1 mm kalınlığında, kalsiyum hidroksit, çinko oksit ojenol (ZOE) gibi

kuafaj materyalleri derin dentin yüzeyine uygulanır. Daha sonrasında geçici restorasyon ile diş restore edilir.

Geçici restorasyon uygulamasından 4-6 hafta, 6 ay veya 1 yıl sonra hasta yeniden çağrılarak geçici dolgu kaldırılır (22, 29-31). Son ekskavasyon yapılır ve derin dentin yüzeyine tekrar kalsiyum hidroksit uygulanır ve restorasyon tamamlanır. Stepwise tekniğindeki pulpal ekspoz oranı geleneksel çürük temizleme metodu ile kıyaslandığında %40'tan %17.5'lere düşmektedir (32).

4.2.2. Direkt Kuafaj

Direkt pulpa kuafajı, kavite preparasyonu esnasında iatrojenik, mekanik veya travma nedeniyle sağlıklı olan pulpa dokusunun ekspoz olduğu durumlarda uygulanan tedavi şeklidir. Direkt kuafaj yapılması planlanan dişin asemptomatik olması gereklidir, aynı zamanda perfore alan belirlenmeli ve bu bölgenin oral çevreden kontamine olmaması önemlidir (33). Ekspoz pulpa yüzeyine biyoaktif bir materyalin uygulanması işlemidir (34).

Direkt pulpa kuafajında başarıyı etkileyen durumlar şu şekilde özetlenebilir;

- Pulpanın yaşı ve durumu
- Sistemik faktörler
- Perforasyonun büyüklüğü
- Bakteri kontaminasyonu ve mikro sızıntı
- Pulpal kanamanın kontrol altına alınması
- Pulpal perforasyonun oluşma nedeni
- Dentin talaşları
- İatrojenik faktörler
- Direkt kuafaj ve vital amputasyonda kullanılan materyalin seçimi (35).

Kuafaj tedavisinin başarısı preoperatif ve postoperatif bir takım kriterlere bağlıdır. Başarılı kuafaj tedavisi için preoperatif kriterlerden hastanın anamnezinde alınan bilgiler çok önemlidir. Tedavi edilecek dişte spontan ağrı olmamalı, ağrılar provake olup kısa sürede geçmeli ve akut bir şişlik hikayesi olmamalıdır. Hastanın yaşı da kuafaj tedavisinin başarısını etkileyen kriterlerden biridir (36).

Kuafaj planlanan diş klinik olarak değerlendirildiğinde vitalite testlerine normal cevap vermeli, perküsyona duyarlı olmamalıdır. Radyografik olarak incelendiğinde periradiküler lezyon bulunmamalı, pulpa ve kök kanalları net bir şekilde izlenmelidir.

Preoperatif faktörlerden biri tedavi edilen diş pulpasının pulpal sağlık durumudur. Klinisyenler pulpanın sağlık durumunu hastadan alınan anamnez bilgileri, sıcak-soğuk testi, elektrik testi, perküsyon testi gibi testlerle ve ilişkili yumuşak dokunun klinik görünümü ile teşhis etmeye çalışırlar. Ancak klinik belirti, semptom ve radyografik muayene pulpanın sağlık durumunu net olarak belirleyemez (37). Pulpadaki patoloji durumunu belirlemede altın standart histolojik analizdir.

Pulpa üzerinde kalan koruyucu dentin dokusunun varlığı veya kalınlığı da pulpa kuafajının başarısını etkileyen faktörlerden biridir (28). Kalan dentin kalınlığı azaldıkça dentin tübüllerin çapları ve sayısı artar, bu da daha fazla dentin geçirgenliğine neden olur (38). Pulpada perforasyonun olmaması ve eğer olursa pulpada oluşan kanama kolayca durdurulabilmelidir. Oluşan kanama serum fizyolojik, sodyum hipoklorit, klorheksidin ve hidrojen peroksit gibi materyallerin pamuk pelet ile ekspozite alana uygulanmasıyla durdurulabilir (39, 40). Pulpanın ekspozite olduğu durumlarda kullanılan bu materyallerin sitotoksitesinin incelendiği bir çalışmada kalsiyum hidroksit solüsyonları pulpa sitotoksitesite testlerinde en iyi biyouyumluluk gösterenlerdir (39). Sodyum hipoklorit pulpal inflamatuvar yanıtı arttırsa da antibakteriyel özellikleri ve gelişmiş kanama kontrolü sağlama gibi avantajları bulunmaktadır (37).

Pulpanın kontamine olmaması da kuafaj başarısını etkileyen faktörlerdendir. Çürük ekspozürü olan bir dişte yapılan pulpa kuafajı, çürük içermeyen bir pulpa ekspozüründe yapılan kuafaj tedavisi ile karşılaştırıldığında iyileşme şansı daha azdır. Çünkü bakteriyel enflamasyon pulpanın savunma kapasitesini azaltır (41). Bakteri yokluğunda ise pulpa inflame olsa bile iyi bir iyileşme potansiyeli gösterir (42).

4.3. İdeal Bir Kuafaj Materyalinde Bulunması Gereken Özellikler

- Kullanılacak materyal dişin canlılığını sağlayan pulpa dokusunu korumalıdır (43).
- Uzun süre pulpa ile temas halinde bulunacak materyallerin biyoyumlu olması gereklidir (11, 44).
- Pulpa dokusunun bakteri invazyonundan korunması amacıyla mikrosızıntıyı önlemelidir (45).
- Antibakteriyel özellikte olmalıdır (46).
- Alkalen özellikte olmalıdır (Yüksek pH odontoblastların mineralizasyon sürecini arttırır) (47).
- Tamir dentin yapımını uyarmalıdır (48).
- Pulpa dokusunu termal etkilerden korumalıdır (49, 50).

4.4. Kuafaj Tedavisinde Kullanılan Materyaller

Pulpa kuafaj tedavisinde geçmişten günümüze kalsiyum hidroksit, adeziv sistemler, büyüme faktörleri (osteojenik protein, kemik morfojenik protein, dönüştürücü büyüme faktörü beta 1... vb) , hidroksiapatit, tetrakalsiyum fosfat, MTA, TheraCal LC gibi materyaller kullanılmıştır.

4.4.1. Kalsiyum Hidroksit

Kalsiyum hidroksit 1921 yılında Hermann tarafından diş hekimliğine tanıtılmış (11) ve yıllar boyunca pulpa kuafajında altın standart ürün olarak kullanılmıştır (51). Ekspoze pulpa üzerindeki etkisi yaklaşık 80 yıldır detaylı olarak incelenmiş olup vital pulpa tedavisinde en çok kullanılan maddedir. Kalsiyum hidroksit mükemmel antibakteriyel özelliklere sahiptir (52). Pulpal inflamasyona neden olan mikroorganizmaların bir saat kalsiyum hidroksit ile teması sonrasında %100 azalma meydana gelmektedir (53).

Ucuz olması, kullanımının kolay olması, enzim sistemlerini stimüle etmesi, yüksek pH'sından dolayı fibroblast yapımını stimüle etmesi ve asitlerin düşük pH'larını nötralize etmesi gibi avantajları bulunmaktadır (54).

Kalsiyum hidroksitin avantajlarının yanı sıra bir takım dezavantajları bulunmaktadır. Formülasyonları yüksek çözünürlük gösterir ve kalsiyum hidroksit

zaman içinde çözünür (55). Kendi kendine sertleşen kalsiyum hidroksit materyalleri sıvılar ile temasta çözünebilmekte ve zamanla eriyebilmektedir. Geleneksel kalsiyum hidroksit materyalleri asitleme sırasında kolayca eriyebilmektedir. Su, aseton ya da alkol içerikli dentin bonding materyalleri kalsiyum hidroksitin özelliklerine zararlı etkiler verebilmektedir.

Kalsiyum hidroksitin adezyon özellikleri kötüdür ve sızdırmazlığı tam olarak sağlayamaz (56). Dentin yüzeyine zayıf Van der Waals bağlarıyla bağlandıkları ve bunun sonucunda mikrosızıntıya neden oldukları, kısa bir süre sonra restorasyon altında çözündükleri yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (57, 58). Amalgam restorasyonların %28'inde kullanılmış olan kalsiyum hidroksitin yumuşamış olduğu, bir kısmında da kalsiyum hidroksitin tamamen ortadan kaybolduğu bildirilmiştir (59). Kalsiyum hidroksitin diğer bir dezavantajı adeziv restorasyonlarda hibridizasyon kalitesini düşürmesidir (60).

Kalsiyum hidroksitin pH'sı 12.5'tir. Bu yüksek pH ile çürüğün asit ortamını nötrleştirir, ekspoze pulpa yüzeyinde kostik etki gösterir, enzimleri bloke eder ve pulpanın en dış yüzeyinde lifefaksiyon nekrozuna yol açar (49, 61, 62). Yüksek olan pH'sı ile pulpada irritasyona neden olduğu düşünülmektedir ve bir takım bilinmeyen mekanizmalar ile hasar gören pulpada onarım sağlamaktadır (63). Kalsiyum hidroksitin endojen biyoaktif molekülleri indüklediği için dentinojenik aktivitede non-spesifik rolü olduğu düşünülmektedir (64). Yapılan çalışmalarda kalsiyum hidroksitin transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) ve kemik morfojenik proteini (BMP) gibi biyoaktif moleküllerin salınımını arttırarak bu moleküller aracılığı ile inflame pulpanın tamir sürecinin uyardığı bildirilmektedir (63, 64).

Bir başka dezavantajının kalsiyum hidroksit ile pulpa kuafajı sonrası oluşan reparatif dentinde tünel defektlerinin oluşmasıdır (65, 66). Tünel defektleri reparatif dentinin yapısındaki düzensizliklerdir. Bu düzensizlikler ekspoze alanıyla pulpa dokusu arasında geçişlere izin verir. Dentin köprüsü oluşumu pulpa kuafajında tartışmalı olarak kalmıştır. Çünkü kalsiyum hidroksitin kuafaj tedavisinde kullanımı sonrası oluşan dentin köprüsü yeterli derecede mineralize olamayıp pöröz yapıdadır (67). Kalsiyum hidroksit ile oluşan dentin köprü formasyonunun %90'ı tünel defektleri, %41'i inflamasyon ve nekroz içermektedir (66). Kalsiyum hidroksitin restorasyonlar

altında çözünmesinin, dentin köprüsündeki porözitelerin mikrosızıntıya neden olmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (68).

Kalsiyum hidroksitin fiziksel özelliklerinin yetersiz olması, daha iyi sızdırmazlık özelliği bulunan, kullanım kolaylığı ve daha kaliteli bir dentin köprüsü formasyonunu stimule edebilecek yeni materyallerin araştırılması sonucunu beraberinde getirmiştir. Hidroksiapatit kristalleri, demineralize dentin matriksi, kemik sialoproteinleri, tetra kalsiyum fosfat simanlar, kalsiyum hidroksit içerikli rezinler, MTA ve TheraCal LC bunlara örnek gösterilebilir (34, 44, 69-75).

4.4.2. Mineral Trioksit Aggregate (MTA)

Kalsiyum hidroksite alternatif olarak düşünülen MTA 1990'ların başlarında Torabinejad tarafından tanıtılmıştır (48). MTA'nın hidrofilik yapısı ve nem mevcudiyetinde sertleşmesi MTA'nın retrograd dolgu maddesi olarak kullanılması fikrini ortaya koymuştur ve ilk olarak üretilen su bazlı gri renkli MTA kök ucu doldurma materyali olarak kullanılmıştır (76). Daha sonrasında vital pulpa tedavileri, apeksifikasyon ve furkasyon bölgesinde oluşan perforasyonların tamirleri gibi çeşitli klinik uygulamalarda da kullanılmıştır (77-80).

4.4.2.1. Kimyasal Yapısı ve Fiziksel Özellikleri

MTA, ağırlıkça %75 Portland çimentosu, %20 bizmut oksit ve %5 dehidrate kalsiyum sülfat içermektedir. Portland çimentosu da ağırlık olarak %21.2 silisyum oksit, %68.1 kalsiyum oksit, %4.7 alüminyum oksit, %0.48 magnezyum oksit ve %1.89 demir oksitten oluşmaktadır. Üretim sürecinde bu bileşenler 1600 dereceye kadar ısıtılır; trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat ve tetrakalsiyum alüminoferrit'ten oluşan bir toz elde edilir. Radyoopasiteyi sağlamak amacıyla bizmut oksit eklenmiştir (81, 82). Sertleşme sürecini kontrol etmek amacı ile bu birleşime alçı tozu kalsiyum sülfat tetrahidrat eklenmiştir (77, 83). İlk olarak üretilen materyal gri renktedir fakat bu materyal özellikle ön dişlerde renklenmeye neden olduğu için daha sonra beyaz MTA olarak piyasaya sürülmüştür (84). Beyaz renkli MTA gri renkli olan MTA ile kıyaslandığında tetrakalsiyum alüminoferrit gibi demir içerikli bileşenleri içermez (85, 86).

Gri ve beyaz MTA arasında alüminyum, magnezyum ve demir oranları açısından farklılık vardır (87). Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda genel olarak MTA'nın geleneksel materyallere göre iyi bir sızdırmazlık özelliğine ve biyoyumluluğa sahip olduğu gösterilmiştir (86, 88). MTA'nın basınçlara karşı direnci düşük olduğundan dolayı fonksiyonel alanlarda kullanılması önerilmemektedir (89).

4.4.2.2. MTA'nın Klinik Kullanım Alanları

- Vital pulpa tedavisinde kuafaj materyali olarak (74, 90, 91),
- Apeksifikasyon tedavisinde apikal bölgede bariyer oluşturmak amacıyla (92, 93),
- Kanal tedavisi esnasında oluşan iatrojenik perforasyonların cerrahi ve cerrahi olmayan tedavilerinde (78, 94, 95),
- Pulpotomi tedavisinde (96, 97),
- Kaide materyali olarak (98),
- Retrograt dolgu materyali olarak kullanılmaktadır (99, 100).

4.4.2.3. MTA'nın Sertleşme Mekanizması

MTA tozu; 3/1 oranında likitle karıştırılır ve üzerinin geçici olarak nemli bir pamuk peletle kapatılması önerilir. MTA koloidal bir jel oluşturur. Bu jel çevreden aldığı nem ile birlikte 3-4 saat içinde sertleşir. MTA ilk karıştırıldığında pH'sı 10.2 olup 3 saat sonra 12.5'e yükselir ve bu pH değeri kalsiyum hidroksitin pH değeri ile aynıdır. Toz/likit oranı değiştikçe MTA'nın çözünürlüğünün ve porözitesinin arttığı görülmüştür. Sertleşme süreci; trikalsiyum silikat ve dikalsiyum silikat arasındaki hidrasyon reaksiyonu olarak tanımlanır. Sertleşme süresinin 2 saat 45 dk (± 5 dk)'dır (89). MTA'nın perfore alana uygulanmasının ardından perfore alan kuru veya nemli bir pamuk ve geçici restorasyonla kapatılıp, daimi restorasyonun 72 saat sonra yapılması önerilir (94).

4.4.2.4. MTA'nın Biyoyumluluğu

Biyoyumluluk bir materyalin spesifik uygulanımı sonrası konakta uygun doku cevabını oluşturabilme yeteneğidir (101). MTA'nın biyoyumluluğunun değerlendirildiği birçok in vitro ve in vivo çalışma bulunmaktadır. İn vitro olarak yapılan çalışmalarda materyalin sitotoksitesisi çeşitli hücre kültürlerinde

değerlendirilmiştir. İn vivo çalışmalar ise deney hayvanlarında ve kliniklerde yapılan çalışmalardır.

MTA sitotoksik açıdan ilk kez 1995 yılında Torabinejad ve arkadaşları tarafından üç farklı retrograd dolgu maddesiyle karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve MTA en az toksik madde olarak bulunmuştur. MTA'yı sırasıyla amalgam, Süper-EBA, IRM takip etmiştir (76).

2003 yılında yapılan MTA ve Portland çimentosunun hücre kültüründe ve kobaylarda yapılan kemik içi çalışmalarında biyoyumluluğu incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre Portland çimentosu ve MTA kemik dokusunda iki materyal benzer biyoyumluluk göstermiştir. İn vitro olarak da hücre kültüründe elde edilen sonuçlar arasında fark yoktur (102). Beyaz MTA, gri MTA, beyaz Portland çimentosu ve gri Portland çimentosunun ratların subkutanöz dokusunda biyoyumluluğunun 3 ay süreli incelendiği bir çalışmada 90 günün sonunda Portland çimentosu uygulanan örneklerde hafif derecede inflamasyon gözlenirken, gri ve beyaz MTA'nın uygulandığı örneklerde herhangi bir inflamasyona rastlanmamıştır (103). Beyaz ve gri MTA'nın subkutan dokudaki inflamatuvar reaksiyonlarının karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği bir çalışmada 15, 30, 60 ve 90. günlerde iki grup arasında inflamasyon süreci açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (104).

Retrograd dolgu maddelerinden MTA ve Cold Ceramic'in biyoyumluluğu karşılaştırıldığında MTA Cold Ceramic'e (asıl bileşeni kalsiyum hidroksit) göre kısa dönemde daha az inflamatuvar yanıt oluşturur (105). Ratlarda yapılan diğer bir çalışmada kalsiyum hidroksit içeren kanal patları (MBP ve MBPc) ve MTA'nın subkutan doku reaksiyonları ve biyomineralizasyonları değerlendirilmiş, çalışma sonunda subkutan reaksiyonlarının benzer oldukları fakat MTA'nın distrofik kalsifikasyona neden olduğu bildirilmiştir. Bu MTA'nın biyomineralizasyon yeteneğine işaret etmektedir (106).

Apikal cerrahide kullanılan Sealapex, Sealapex (çinko oksit eklenen), Sealer 26, Sealer 26 (daha koyu kıvamlı) ve beyaz MTA'nın subkutan dokudaki histolojik etkilerinin incelendiği bir çalışmada 42 gün sonunda elde edilen sonuçlara göre MTA diğerlerine göre daha başarılıdır. MTA daha az inflamatuvar yanıt oluşturmuş ve en iyi biyoyumluluğu göstermiştir (107).

4.4.2.5. Dezavantajı

MTA'nın pahalı olması ve paket açıldığı zaman taze olarak kullanılmasının gerekliliği önemli dezavantajlarından (108). MTA'nın uygulama zorluğu ve sertleşmesinin 4 saate kadar gerçekleşmesinden dolayı kuafaj tedavisi için ikinci bir seans gerektirmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (77, 89, 109, 110). Bunlar gibi dezavantajlarından dolayı MTA'ya alternatif olabilecek farklı kuafaj materyalleri araştırılmaktadır.

4.4.3. Theracal LC

Theracal LC ışıkla sertleşen, rezin modifiye kalsiyum silikat doldurucu içeren direkt ve indirekt kuafajda amalgam, kompozit, simanlar ve diğer kaide materyalleri altında koruyucu tabaka olarak uygulanabilen bir materyaldir (111). TheraCal LC pulpayı termal etkiler gibi dış uyaranlara karşı koruyucu bariyer olarak görev yapar. Sert doku oluşumunu uyarmak amacıyla kalsiyum salınımı yapmaktadır. Kalsiyum salınımı hidroksiapatit ve dentin köprüsü oluşumunu uyarmaktadır. TheraCal LC odontoblast hücreleri tarafından iyi tolere edilmektedirler (7).

4.4.3.1. Kimyasal İçeriği ve Fiziksel Özellikleri

TheraCal LC, ağırlıkça yaklaşık %45 mineral (Portland çimentosu tip 3), %10 radyoopak komponent, %5 hidrofilik kalınlaştırıcı materyal (silika) ve yaklaşık %45 oranında rezin içermektedir (112). Patent alınan içeriğe göre hidrofilik ve hidrofobik monomerlerden oluşmaktadır. Hidrofobik monomerler [Üretan Dimetakrilat (UDMA), bisfenol A glisidil metakrilat (Bis-GMA), Trietilen dimetakrilat (TriEDMA)] ve hidrofilik monomerler [2-Hidroksietil metakrilat (HEMA) ve polietilen glisil dimetakrilat (PEGDMA)] içermektedir. Stronsiyum cam, baryum sülfat ve baryum zirkonat içermektedir (1).

TheraCal LC'nin başlangıç pH değeri 10-11 arasındadır. 7 gün sonunda fizyolojik çevreye yakın pH ortamı oluşturmaktadır. TheraCal LC'nin pulpal revaskülarizasyonu korumasındaki potansiyel etkisinin kıvamına, uygulama kolaylığına ve kalsiyum silikat içeren kompozisyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (113). Yapılan bir çalışmada TheraCal LC'nin MTA ve Dycal'a göre daha fazla Ca salınımına neden olduğu ve çözünürlüğünün daha az olduğu bildirilmektedir (5). Theracal LC'nin Dycal ve rezin bazlı kalsiyum hidroksite göre 28 günün sonunda daha sert bir dentin köprü

formasyonu oluşturduğu ve diğer rezin bazlı linerlara göre daha az sitotoksik olduğu bildirilmiştir (7, 114).

TheraCal LC ve MTA gibi kuafaj materyallerin hızlı bir şekilde kalsiyum salınımı yapması, bu materyalleri dentin tamiri ve iyileşmesinde üstün kılmaktadır. Bu materyaller geleneksel kuafaj materyallerine göre pulpal iyileşmeyi daha etkili bir şekilde uyarmaktadır (115).

Kuafaj materyallerinden Biodentin ve TheraCal LC restoratif materyallerinin yerleştirilmesi esnasındaki kırılma dayanımının incelendiği bir çalışmadan elde edilen sonuçlara göre TheraCal LC'nin materyal yerleştirme esnasında kırılma dayanımı daha yüksektir. Biodentin ise 3 saat sonunda üstteki materyal için potansiyel destek sağlayacağı sertliği sağlamıştır (116). MTA, Biodentin ve TheraCal LC'nin sızdırmazlık özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada TheraCal LC'nin diğer ikisine göre belirgin olarak daha iyi sızdırmazlık özelliği gösterdiği bildirilmiştir. En az mikrosızıntı gösteren TheraCal LC olmuştur (117).

4.5. Kuafaj Materyalleri ile İlgili Yapılan Biyouyumluluk Çalışmaları

4.5.1. MTA ile Hayvanlarda Yapılan Biyouyumluluk Çalışmaları

4.5.1.1. MTA ile Hayvanlarda Subkutan Dokuda Yapılan Biyouyumluluk Çalışmaları

2016 yılında yapılan bir çalışmada nano silver partikül içeren beyaz MTA ve nano silver partikül içermeyen beyaz MTA polietilen tüpler kullanılarak ratların subkutan dokusuna yerleştirilmiştir. Çalışmada iki grubun 7, 15, 30, 60 ve 90. günlerde subkutan dokuda oluşturduğu inflamatuvar yanıt değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre 7. ve 15. günlerde MTA'nın şiddetli inflamasyon yanıt oluşturduğu görülmüştür. 60. ve 90. günlerde iki grubun da oluşturduğu inflamatuvar yanıt benzerdir (118).

Yapılan bir çalışmada beyaz MTA ve beyaz Portland çimentosunun ratlarda oluşturduğu inflamasyonun kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak incelendiği bir çalışmada implante edilen tüplerin çevresinden alınan kesitlerde inflamasyon 7, 14, 21 ve 30. günlerde incelenmiştir. İnflamasyon sürecinin tamir süreci ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir. Fibroblastik cevap ve kapsül formasyonu ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır. Kontrol grubunda ve diğer gruplarda 7. günde şiddetli

inflamasyon görülürken, 30 günün sonunda tüm örneklerde herhangi bir inflamasyon görülmemiştir (119).

Yapılan bir çalışmada 24 adet rat kullanılarak kalsiyum sülfat içermeyen Portland siman, %2'lik kalsiyum sülfat içeren Portland siman, %5'lik kalsiyum sülfat içeren Portland siman ve MTA polietilen tüplere yerleştirilerek, bu tüpler ratların dorsal bölgelerine subkutan olarak implante edilmişlerdir. Örneklerden alınan kesitler 15, 30 ve 60. günlerde histolojik olarak incelenmiş ve 15. günde tüm örneklerdeki inflamasyonun belirgin olduğu ve polietilen tüp çevresinde fibröz doku kapsül oluşumu bildirilmiştir. 30. günde kollajen liflerin kalınlaştığı, damarlaşmanın olduğu bildirilmiştir. 60 günün sonunda ise örneklerde inflamatuvar hücre bulunmamakta ve örnekler arasında istatistiksel olarak belirgin fark görülmemiştir (120). Yapılan diğer bir çalışmada yüksek içerikli bakır içeren amalgam, IRM, MTA ve MTA'nın klorheksidin ile karışımı polietilen tüplere yerleştirilmiş ve bunlar ratların dorsal subkutan bölgelerine implante edilerek 15, 30 ve 60 günün sonunda bu bölgelerden kesitler alınmıştır. Bu tüpler çevresinde oluşan fibröz kapsül kalınlıkları 5 ayrı bölgede incelenmiştir. Çalışma sonunda amalgam, IRM ve klorheksidin ile hazırlanan MTA 15, 30 ve 60. günlerde hafif inflamatuvar yanıt oluşturmuştur. MTA başlangıçta şiddetli inflamasyon oluştururken 30. ve 60. günde bu inflamasyon azalmıştır. Çalışmada IRM, amalgam, MTA ve klorheksidin ile hazırlanan MTA örneklerinin çevresi fibröz bağ doku kapsülü ile çevrili olduğu ve canlı dokular tarafından iyi bir şekilde tolere edildiği bildirilmiştir (121).

Yapılan bir çalışmada beyaz ve gri MTA'nın subkutan dokudaki inflamasyonlarının karşılaştırılmalı olarak incelenmesinin amaçlandığı bir çalışmada polietilen tüplere yerleştirilen beyaz MTA, gri MTA ve kontrol grubu olan boş tüp ratların subkutan dokularına implante edilmiştir. 7, 15, 30, 60 ve 90. günde kesitler alınarak ışık mikroskobu altında histolojik olarak incelenmiştir. Beyaz ve gri MTA'nın 7. gün sonunda kontrol grubuna kıyasla daha şiddetli inflamatuvar yanıt oluşturduğu bildirilmiştir. 15, 30, 60 ve 90. günlerde ise beyaz MTA, gri MTA ve kontrol grubunda hafif ve orta derecede inflamatuvar yanıt oluşmuştur (104).

Yapılan bir çalışmada beyaz MTA, gri MTA, beyaz Portland siman ve gri Portland siman polietilen tüp ile ratların dorsal subkutan dokularına implante

edilmişlerdir. 7, 15, 30, 60 ve 90. günlerde örnekler alınarak histolojik olarak inceleme yapılmıştır. İnflamasyon şiddeti inflamatuvar hücre sayısı kullanılarak derecelendirilmiştir. Hücre bulunmazsa (Grade 0), 25' ten daha az sayıda hücre varsa (Grade I), hücre sayısı 25 ve 125 arasında ise (Grade II), 125'ten fazla ise (Grade III) olarak belirtilmiştir. Tüm örneklerde 7. ve 15. günlerde şiddetli inflamasyon görülürken, 30, 60 ve 90. günlerde inflamatuvar reaksiyon azalmıştır. 90 günün sonunda gri MTA, beyaz MTA ve kontrol grubunda herhangi bir inflamasyon görülmezken (grade 0), beyaz ve gri Portland siman implante edilen örneklerde grade I ve grade 0 inflamatuvar süreçleri gözlenmiştir (103). 2000 yılında yapılan bir çalışmada MTA ve EBA'nın (etoksi benzoik asit siman) biyoyumluluğu ratların subkutan ve kemik dokusuna uygulanarak değerlendirilmiştir. Doku reaksiyonları 15, 30 ve 60. günlerde incelenmiştir. Subkutan örneklerde MTA başlangıçta distrofik kalsifikasyon ve koagülasyon nekrozu ile birlikte şiddetli reaksiyon gösterirken zamanla yerini orta dereceli reaksiyona bırakmıştır. Etoksi benzoik asit siman uygulanan örnekler ise başlangıçta çoğunlukla orta derecede inflamatuvar reaksiyon gösterirken zamanla bu inflamasyon azalmış, yerini hafif inflamatuvar reaksiyona bırakmıştır (122).

Yapılan bir çalışmada EndoBinder (EB), gri MTA ve kontrol grubu olacak şekilde doldurulan polietilen tüpler ratların dorsal bölgelerine implante edilmiştir. Örnekler 7, 21 ve 42. günlerde alınmıştır. Histolojik inceleme sonucunda EndoBinder 42. günde herhangi bir inflamasyon göstermezken MTA grubunda hafif inflamasyon görülmüştür, bu inflamasyon kronik inflamasyon sürecinin devam ettiğinin göstergesidir (123). 2012 yılında yapılan bir çalışmada polietilen tüplere yerleştirilen MTA Fillapex, Sealapex ve Angelus MTA ratların subkutan bölgelerine implante edilerek 7, 15, 30 ve 90. günlerde bu bölgelerden örnekler alınmıştır. Alınan kesitler hematoksilen eosin ile boyanarak polarize ışık altında incelenmiştir. Bütün materyaller 7. gün sonunda orta derecede inflamasyon göstermiştir ve bu reaksiyon zamanla azalmıştır. Kontrol ve Sealapex grubunda orta şiddette inflamasyon görülmüştür. MTA Fillapex ve Angelus MTA 15. günün sonunda hafif derecede inflamasyon göstermiştir. Çalışma sonunda MTA'nın biyoyumlu olduğu ve mineralizasyonu stimüle ettiği bildirilmiştir (124).

Yapılan bir çalışmada retrograt dolgu materyali olarak kullanılan Cold Ceramic (CC) ve MTA tabletlere yerleştirilerek, bunlar ratların subkutan dokularına

biyoyumluluklarının incelenmesi amacı ile implante edilmişlerdir. 7 ve 30. günlerdeki inflamatuvar yanıt alınan kesitlerde incelenmiştir. 7. günün sonunda deney gruplarının neden olduğu inflamatuvar reaksiyonlar benzerdir. Çalışma sonunda ise iki materyalin de biyoyumlu olduğu belirtilmiştir. MTA'nın kısa sürelerde daha az inflamatuvar yanıtı sebep olduğu, uzun dönemde ise Cold Ceramic'in daha biyoyumlu olduğu bildirilmiştir (105).

2015 yılında yapılan bir çalışmada iRoot SP, ProRoot MTA ve AH Plus ratların subkutan dokularına ve tibialarına uygulanarak inflamatuvar yanıtları 7, 30 ve 60. günlerde örnekler alınarak incelenmiştir. Örneklerde histolojik olarak inflamasyon derecesi ve yeni kemik formasyonu incelenmiştir. Subkutanöz örneklerden elde edilen sonuçlara göre 30 günün sonunda AH Plus grubunun diğer gruplara göre daha fazla inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir. 7. Günde tüm örnekler orta derecede inflamasyon göstermişlerdir 60. gün sonunda alınan örnekler arasında gösterdikleri inflamasyon şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sürede alınan kesitlerde inflamasyon görülmemiş ya da hafif derecede inflamatuvar yanıt görülmüştür (125).

4.5.1.2. MTA ile Hayvanlarda Kemik Dokuda Yapılan Çalışmalar

Gine domuzlarında yapılan bir çalışmada MTA, amalgam, Super- EBA ve IRM tibia ve mandibularına kavite açılarak, kavitelere teflon tüp yardımı ile implante edilmişlerdir. Hayvanlar 80 günün sonunda uyutularak, kesitler alınmış ve histolojik olarak incelenmiştir. Tüm materyaller içinde en olumlu sonuçlar MTA grubunda elde edilmiştir, mandibula ve tibiada herhangi bir inflamasyona rastlanmamıştır. Amalgam uygulanan örneklerin yarısında ise mandibula ve tibiada inflamasyona rastlanmıştır. IRM ve Super-EBA implantlara gösterilen doku reaksiyon şiddeti amalgama ve MTA'ya karşı oluşan doku reaksiyon şiddetlerinin aralığındadır. Uygulanan materyaller arasında MTA'nın biyoyumluluğu en yüksek olan materyal olduğu bildirilmiştir (126).

1995 yılında yapılan bir çalışmada gine domuzlarının mandibularına MTA ve Super-EBA implante edilerek kemik doku reaksiyonları incelenmiştir. Mandibularında iki kavite açılarak teflon tüpler yardımı ile bu iki materyal kavitelere yerleştirilmiştir. Herhangi bir materyal uygulanmayan kavitelere ise negatif kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. İnflamasyon varlığı, baskın hücre tipi ve her bir materyal etrafındaki fibröz konnektif doku kalınlığı incelenen parametrelerdir. MTA

uygulanan örneklerde Super-EBA'ya göre daha hafif inflamatuvar süreç görülmüştür. Super-EBA'da oluşan konnektif doku kalınlığının ise MTA'dan daha fazla olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonunda iki materyalinde biyouyumlu olduğu bildirilmiştir (127).

Yapılan bir çalışmada ratların femurlarına kavite açılarak AH Plus, MTA Fillapex uygulanmıştır, materyal uygulanmayan kaviteler ise kontrol grubu olarak incelenmiştir. Kemik doku reaksiyonları 7, 30 ve 90. günlerde değerlendirilmiştir. İnflamatuvar hücreler, fiberler ve sert doku bariyer oluşumu incelenen kriterlerdir. AH Plus'ın 7. gün örnekleri MTA Fillapex ile benzer sonuçlar göstermektedir. 90 günün sonunda tüm örneklerde sert doku oluşumu gözlenmiştir. Kullanılan materyallerin inflamatuvar yanıtı azalttığı ve sert doku oluşumuna katkıda olduğu bildirilmektedir (128).

2015 yılında yapılan bir çalışmada iRoot SP, ProRoot MTA ve AH Plus ratların subkutan dokularına ve tibialarına uygulanarak inflamatuvar yanıtları 7, 30 ve 60. günlerde örnekler alınarak incelenmiştir. Örneklerde histolojik olarak inflamasyon derecesi ve yeni kemik formasyonu incelenmiştir. Kemik oluşum süreçleri iRoot SP, ProRoot MTA ve kontrol gruplarında benzerdir, istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (125). Yapılan diğer bir çalışmada 15 adet ratın femuruna 3 adet kavite açılarak bu kavitelere MTA Fillapex, AH Plus (Dentsply DeTrey GmbH, Konstanz, Germany) uygulanmış ve bir kavite kontrol grubu olacak şekilde boş bırakılmıştır. İnflamatuvar hücrelerin varlığı, fiberler ve sert doku bariyerinin oluşumu ışık mikroskobu altında incelenmiştir. Sonuçlara göre tüm gruplarda 7. Gündeki sert doku birikimi 30. ve 90. gündeki sert doku birikimine göre daha azdı. Örneklerde sert doku bariyerinin oluşumunun 90 günde tamamlandığı görülürken, herhangi bir materyal uygulanmayan kontrol grubunda sert doku bariyeri 30. günde tamamlanmıştır. Aynı zamanda 7. günde MTA grubundaki nötrofil sayısı AH Plus'a göre daha yüksektir (128).

Yapılan bir çalışmada gri MTA'nın seçilen hızlandırıcılar ile hazırlandıklarında biyouyumluluklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. MTA kalsiyum klorid, kalsiyum nitrit/nitrat, kalsiyum format ile kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Kontrol grubundaki MTA ise steril su ile hazırlanmıştır. Bu materyaller ratların mandibulalarında kesici ve azı dişlerin kökleri hizasına açılan kemik kavitelere implante edilmişlerdir. 2 ve 8

hafta sonunda incelenmişlerdir. 2 haftalık süre sonunda biyouyumluluk açısından deney grupları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu süre sonunda tüm gruplarda orta ve hafif derece arasında değişen inflamatuvar yanıt görülmüştür. 8 hafta sonunda ise kalsiyum format ile hazırlanan MTA kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Bu grup kontrol grubuna göre daha şiddetli inflamasyona neden olmuştur. Kalsiyum klorid ve kalsiyum nitrit/ nitrat kontrol grubuna benzer sonuçlar vermişlerdir(129).

Yapılan bir çalışmada kalsiyumdan zenginleştirilmiş karışım (CEM) ve MTA ratların femurlarına uygulanarak bunların kemik doku reaksiyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada bu amaçla 63 rat kullanılmış ve hayvanlardan histolojik inceleme amacıyla 1, 4 ve 8 hafta sonunda kesitler alınmıştır. İnflamasyon şiddeti ve yeni kemik formasyonu incelenmiştir. Çalışma sonunda üç grupta da inflamasyonun zamanla azaldığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirtilmiştir. Tüm gruplarda yeni kemik oluşumu gözlenmiştir; gruplar arasında belirgin fark görülmemiştir (130).

2014 yılında yapılan bir çalışmada cam iyonomer siman (Kavitan Plus-SpofaDental), MTA (FillApex MTA-Angelus), polikarboksilat siman (Adhesor Carbofine -SpofaDental) ve dual cure kompozit rezinin (Core-It SpiDent) kemik iyileşme prosedürüne etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla rat kafatasına açılan kavitelere bu materyaller implante edilmiştir ve doku reaksiyonları 2, 4, 6, 8, 10 ve 12 hafta sonunda değerlendirilmiştir. İki hafta sonunda bu 4 materyalde herhangi bir inflamasyon ve fibrotik reaksiyon görülmemiştir. 4. hafta sonunda kompozit grubunda orta derecede inflamasyon görülürken MTA, polikarboksilat siman ve cam iyonomer siman grubunda daha hafif inflamasyon gözlenmiştir. 6. hafta sonunda yoğunlukları farklı olsa da tüm materyallerde kemik iyileşme süreci görülmüştür. 8. hafta iyileşme sürecinde ise polikarboksilat siman, kontrol grubu ve MTA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. İnflamatuvar süreç 10 haftalık örneklerde az da olsa devam etmekle birlikte MTA ve polikarboksilat siman grubunda daha az inflamasyon olduğu ve fibröz doku kalınlığının daha fazla olduğu belirtilmiştir. 12 hafta sonunda ise gruplar arasında gösterilen inflamatuvar yanıt açısından anlamlı fark bulunamamıştır (131).

4.5.2. Theracal LC İle Yapılan Biyouyumluluk Çalışmaları

Yapılan bir in vivo çalışmada çekilen diş soketlerine MTA Angelus, MTA Fillapex ve TheraCal LC uygulanarak sonrasında bu materyallerin ratların plazmalarında ve karaciğerlerindeki alüminyum seviyelerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kullanılan wistar ratların sağ üst insizal dişleri çekilerek bu üç materyal polietilen tüp yardımı ile sokete yerleştirilerek, çekim yeri primer olarak kapatılmıştır. Ratlar 7, 30 ve 60 gün sonunda öldürülerek bunların plazmalarından ve karaciğerlerinden örnekler alınarak Al seviyeleri atomik absorpsiyon spektrofotometrisi kullanılarak ölçülmüştür. Çalışma sonunda özellikle MTA Fillapex ve MTA Angelus uygulanan gruptaki plazmada Al seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında yüksek bulunmuştur. Theracal LC grubunda plazma Al seviyeleri, tüm maruz kalma süreleri boyunca fazla artış göstermemiştir. Karaciğerdeki Al seviyeleri için örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışma sonunda dental tedavilerde kullanılan MTA Fillapex ve MTA Angelus'ın dolaşım sistemine Al salınımına neden olabileceği belirtilmiş ve Al olası biyolojik etkilerinin araştırılması gerektiği bildirilmiştir (132).

2015 yılında yapılan bir çalışmada pulpa kuafajı tedavisinde kullanılan Dycal (Dentsply), Calcicur (Voco), Calcimol LC (Voco), TheraCal LC (Bisco), MTA Angelus (Angelus), Biodentine'in (Septodont) agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak antimikrobial etkinliklerinin karşılaştırılması olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Antimikrobial etkinlik incelenmesi amacıyla Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguis ve Streptococcus mutans suşları kullanılmıştır. Kağıt diskler bu materyallerle doyurularak 37 °C'de 24 saat boyunca bakteri hücreleri ile inkübe edilmişlerdir. Her bir materyal için kağıt disk etrafında oluşan büyüme inhibisyon zonları kaydedilmiştir. Çalışma sonunda MTA bazlı materyallerin daha düşük büyüme inhibisyon zonu oluşturduğu görülmüştür. Bu materyallerden sadece Dycal'ın her üç suş içinde kabul edilebilir antibakteriyel etkinliğinin olduğu belirtilmiştir. MTA bazlı materyallerin yüksek antibakteriyel etki gösteren kalsiyum hidroksit içeren materyallere kıyasla antibakteriyel etkinliklerinin kesintili (aralıklı) olduğu bildirilmiştir (133).

Yapılan bir çalışmada son zamanlarda kullanılan kalsiyum silikat içeren simanlar (Biodentine ve TheraCal LC) ve MTA Angelus'ın insan dental pulpa kök

hücrelerinin (hDPSCs) canlılığına ve bu hücrelerin osteojenik diferansiasyonuna etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Hücre canlılığı XTT Cell Viability Assay Kit (Biotium Inc., Hayward, CA, USA) ve flow sitometri kullanılarak belirlenmiştir. Bu materyallerin insan dental pulpa kök hücreleri üzerine osteojenik etkileri ise qRT-PCR osteojenik gen ekspresyonu, ALP aktivitesi, Alirazin Red S boyası ve ekstraselüler kalsiyum depoları transmisyon elektron mikroskobu kullanılarak incelenmiştir. Çalışma sonunda Biodentin ve TheraCal LC'nin sitotoksik etkilerinin zamana ve konsantrasyona bağlı olarak değiştiği görülmüştür. İki grupta da ekstraselüler mineralizasyon birikimi kontrol grubuna göre daha iyi gözlenmiştir. Sitotoksik komponentleri azalan Biodentin uygulanımı sonrası hDPSCs hücrelerinin osteojenik diferansiasyonu artmıştır. Bu etki TheraCal LC uygulanan grupta ise bu kadar kolay gözlenmemiştir (113).

Dycal (Dentsply), Calcicur (Voco), Calcimol LC (Voco), TheraCal LC (Bisco), MTA Angelus (Angelus) ve Biodentine (Septodont) kullanılarak biyoyumluluk ve antibakteriyel özelliklerin karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği bir çalışmada rat MDPC-23 hücreleri kullanılmıştır. Agar disk yönteminde Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius ve Streptococcus sanguis'e olan etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda ise MTA bazlı ürünler diğer ürünlere kıyasla daha düşük sitotoksisite ve daha iyi antibakteriyel özellik sergilemiştir. Yüksek antibakteriyel özellik gösteren kalsiyum içerikli materyaller ise yüksek sitotoksisite göstermiştir (1).

TheraCal LC'nin adeziv materyaller ile sitotoksisitesinin incelendiği bir başka çalışmada ise materyalin diğer adezivlere benzer veya daha az sitotoksik olduğu bildirilmiştir (7).

Köpeklerde yapılan bir çalışmada köpek dişlerine parsiyel pulpotomi uygulaması sonrası ProRoot MTA, Retro MTA ve TheraCal LC uygulanmış ve bunların pulpal cevapları karşılaştırılmıştır. İşlemden 28 gün sonra TheraCal LC uygulanan dişlerde diğer gruplara göre daha yoğun bir inflamasyon görülmüştür. Bunun sebebinin TheraCal LC içindeki artık monomer olduğu düşünülmektedir. ProRoot MTA ve Retro MTA doğal pulpal yanıtı benzer cevap oluşturmuşlardır. TheraCal LC ise diğer gruplara göre pulpa için daha az olumlu cevap oluşturmuştur (134).

Yapılan bir çalışmada TheraCal LC, %2'lik klorheksidin solüsyonu ile hazırlanan Portland çimentosu, rezin bazlı kalsiyum hidroksit VLC DYCAL (Dentsply)

ve cam iyonmer simanın (Triage, Fuji VII GC America) kontamine primat diş pulpalarını iyileştirme etkinliğinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonunda gruplar arasında pulpal inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (114).

4.6. İnflamasyon

İnflamasyon, bazı zararlı etkenler sebebiyle, dokunun tekrardan iyileşmesini sağlayan hümmoral, hüccresel ve vasküler reaksiyonları içeren koruyucu yanıttır. Doku onarımını başlatan koruyucu bir mekanizma olan inflamasyonun amacı lokal ve sistemik savunma mekanizmasını harekete geçirmektir (135).

İnflamatuar uyarana bir cevap olarak mast hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi immün sistem hücreleri aktif hale gelir. Daha sonra inflamatuvar mediyatörler hücrelerden salınır ve ağrı, şişlik, kızarıklık, sıcaklık artışı ve fonksiyonda azalma gibi klinik belirtiler ortaya çıkar. İnflamasyonda vazodilatasyon meydana gelir. İnflamasyonda kan akışının artması ilgili bölgeye bağışıklık hücrelerinin fazla sayıda taşınmasıyla olur (136, 137).

Akut inflamasyonda başlangıçta nötröfilik lökositlerin infiltrasyonu hakimken, 24 ve 48 saat sonra monositik hücreler bölgeye hakimdir. Kronik inflamasyonda ise lenfositler ve makrofajlar gibi tek çekirdekli hücreler bölgeye hakimdir (138). Kronik inflamasyon sürekliidir ve bu sebeple doku hasarına sebep olabilir. Akut inflamasyon ise yararlı konak cevabı vardır (139).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışmasında TheraCal LC (Bisco) ve Mineral Trioxide Aggregate (ProRoot MTA) materyallerinin bağ dokudaki biyouyumluluğunun incelenmesi amaçlandı. Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'ndan 16/06/2015 tarihinde 2015/25 sayılı etik onayı alınmıştır. Çalışma için 18 adet ağırlıkları 450-700 gr arasında değişen 4 aylık erkek wistar rat kullanıldı. Ratlar, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Hayvanların barınması ve deney işlemleri ise Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Ratların barınması sıcaklığın 21- 23 °C arasında tutulduğu ortamda sağlanmış ve dengeli bir diyet ile beslenmesi yapılmıştır.

5.1. Örneklerin Hazırlanması

5.1.1. Subkutan Dokuda Kullanılan Polietilen Tüplerin Hazırlanması

Kuafaj materyallerinin yerleştirilmesi için iç çapı 1,5 mm olan polietilen tüp (Mediflon, Aestern Medikit Ltd., India) 10 mm uzunluğunda kesildi. Her bir deney hayvanının dorsal bölgelerine ProRoot MTA, TheraCal LC ve kontrol grubu olmak üzere 3 adet polietilen tüp yerleştirilmesi amaçlandı. 18 hayvanın subkutan dokusuna yerleştirmek amacı ile 54 adet polietilen tüp bistüri yardımıyla kesildi. Bu tüpler 20 dakika süre ile formaldehit solüsyonu ile dezenfekte edildi.

Üretici talimatları doğrultusunda hazırlanan ProRoot MTA ağız spatülü yardımıyla polietilen tüp içinde boşluk kalmayacak şekilde yerleştirildi. Tüpe yerleştirilen MTA bekletmeden subkutan dokuya implante edildi. TheraCal LC ise tüp içerisine kendi şırıngası ile gönderilerek farklı bölgelerden ışık uygulandı. Polimerizasyon sonrası tüpler subkutan dokuya yerleştirildi. Kontrol grubu olarak da polietilen tüpler boş bırakıldı.

5.1.2. Subkutan Dokudaki İmplantasyon Bölgelerinin Hazırlanması

Anestezi sağlanması amacıyla 0.008 mL/100 g ketamin ve 0.004 mL/100 g % 2 xylazine hidroklorid (Rompun) karışımı intramusküler olarak rata uygulandı. Tüplerin yerleştirileceği alanlar insizyon öncesi traş edildi (Resim 1).



Resim 1. Polietilen tüp implantasyonu yapılacak bölgelerin traş edilmesi

İnsizyon öncesi polietilen tüp implantasyonu düşünülen bölgelerin dezenfeksiyonu % 5'lik iyot çözeltisi kullanılarak sağlandı (Resim 2). Yeşil cerrahi örtü altında ratın dorsal bölgesinde 2 adet omuz ve 1 adet bel bölgesinde olmak üzere birbirinden uzak ve sınırları belli 3 bölge insize edildi (Resim 3) ve bu bölgeler makas ile diseke edildi (Resim 4).



Resim 2. İmplantasyon yapılacak bölgenin sterilizasyonu

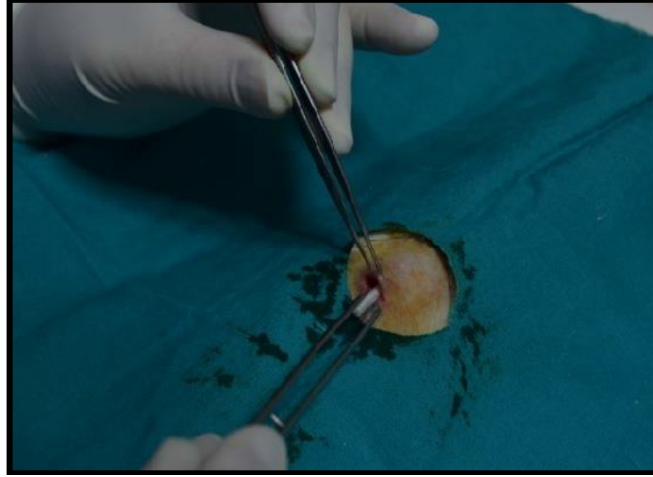


Resim 3. İmplantasyon yapılacak bölgenin insizyonu



Resim 4. İmplantasyon bölgelerinin diseke edilmesi

Her bir hayvanda diseke edilerek oluşturulan ceplere; sağ üste TheraCal LC, sağ alta kontrol grubu olan boş polietilen tüp ve sol üste ProRoot MTA dolu polietilen tüpler gelecek şekilde yerleştirildi (Resim 5). Tüplerin implantasyonu sonrası bu bölgeler 4.0 vikril suture kullanılarak kapatıldı (Resim 6).



Resim 5. Polietilen tüpün yerleştirilmesi



Resim 6. İlgili bölgenin primer kapatılması

5.2. Subkutan Dokudan Örneklerin Alınması

Subkutan dokuda inceleme yapılan 18 ratın 6'sına 1 hafta sonunda, diğer 6'sına 30 gün sonunda ve diğerlerine de 90 gün sonunda dekapitasyon yoluyla ötenazi yapıldı. Ötenazi sonrası ratın sırt bölgesinin palpasyonu ile tüpün yeri tespit edildi. Tespit edilen bölge traşlanarak tüp çevresindeki bir miktar sağlam bağ dokusu ile birlikte çıkarıldı (Resim 7).



Resim 7. İmplant materyali ile birlikte çevre dokular

5.3. Histolojik Takip Prosedürü

Subkutan dokudan çıkarılan örneklerin fiksasyonu 24-48 saat süre ile %10 tamponlanmış formalin solüsyonu içerisinde bekletilerek yapıldı. Her bir polietilen tüpün açık olan ucuna bitişik bağ dokudan örnekler alınarak, parafin bloklara gömüldü ve 5 µm kesitler alınarak (her örnekten 4 kesit) hematoxilen eosin (H&E) ile boyama işlemi yapıldı.

5.4. Histolojik Değerlendirme

Histolojik değerlendirmeler, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim dalında 40'luk, 100'lük, 200'lük ve 400'lük büyütme altında ışık mikroskopunda (Olympus Bx50) yapıldı ve sonrasında fotoğrafları çekildi.

Histolojik değerlendirmeler esnasında polietilen tüp çevresinde açık olan bölgedeki doku reaksiyonları skorlandı. İnflamatuar yanıt daha önce yapılan biyoyumluluk çalışmalarında kullanılan yarı-kantitatif analiz kullanılarak skorlandı. Bu analizde inflamasyon hücrelerinin (lenfositler, plasmositler, polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve dev hücreler) kantitatif değerlendirmeleri yapılmıştır (103, 104, 106, 120, 124).

Bu skora göre;

- Grade 0- İnflamasyon yok veya birkaç inflamatuvar hücre
- Grade 1- Hafif derecede inflamasyon, 25'ten az hücre sayısı
- Grade 2- Orta derecede inflamasyon, 25 ve 125 arasında hücre sayısı
- Grade 3- Ciddi derecede inflamasyon, 125'ten fazla hücre sayısı şeklinde reaksiyonlar değerlendirilmiştir.



5.5. İstatistiksel Analiz

İnflamatuvar reaksiyonlar kategorize edildikten sonra her gruba ait skor verileri ayrı ayrı kaydedildi. Kolmogorov-Smirnov istatistik testi kullanılarak verilerin normal dağılıma uymadığı tespit edildi. Bu nedenle tek yönlü varyans analizinin non parametrik karşılığı olan Kruskal-Wallis testi kullanılarak grupların ortancaları karşılaştırıldı. İlaveten, bu analiz ile anlamlı farkların belirlendiği durumlarda bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için ikişerli grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. $p \leq 0.05$ için sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.



6. BULGULAR

Bu çalışmada kullanılan 54 polietilen tüp çevresinden alınan kesitlerde görülen inflamatuvar reaksiyon şiddeti skorlaması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. ProRoot MTA, TheraCal LC ve kontrol gruplarında görülen inflamatuvar reaksiyon şiddeti skorlaması

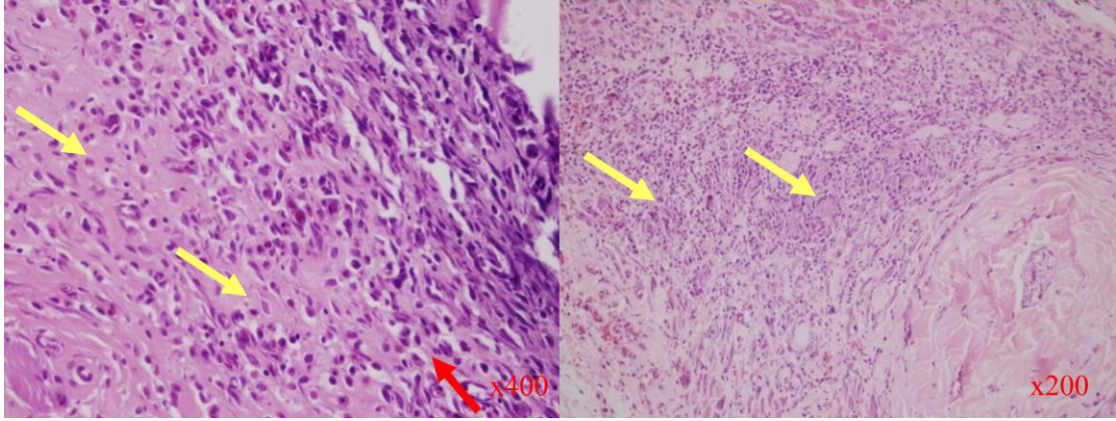
Gruplar	ProRootMTA Uygulanan Grup			TheraCal LC Uygulanan Grup			Kontrol Grubu		
	7.gün	30.gün	90.gün	7.gün	30.gün	90.gün	7.gün	30.gün	90.gün
Takip günleri									
Grade 0	-	-	5	-	-	6	-	5	6
Grade 1	-	6	1	2	5	-	-	-	-
Grade 2	4	-	-	4	1	-	6	1	-
Grade 3	2	-	-	-	-	-	-	-	-

6.1. ProRoot MTA Grubu Bulguları

6.1.1. ProRoot MTA Grubu 7. Gün Bulguları

7. gündeki ProRoot MTA içeren polietilen tüplerin 4’ünde Grade 2, 2’sinde ise Grade 3 şiddetinde inflamatuvar reaksiyon gözlemlendi (Tablo 1).

Bu grupta akut ve kronik inflamasyona ait hücrelerin varlığı belirlendi. Örneklerde polimorfonükleer lökosit, plazma hücresi ve lenfositlerin çoğunlukta olduğu görüldü (Resim 8). ProRoot MTA grubundaki 6 örneğin 4’ünde göze çarpan bir diğer hücre tipi ise yabancı cisim tipi dev hücrelerdir (Resim 9).



Resim 8. (H&Ex400) ProRoot MTA grubunda 7. günde bağ dokuda Grade 3 inflamasyon (hücre sayısı 125'ten fazla) Lenfosit, plazma (kırmızı ok) ve eosinofil (sarı ok) çoğunlukta

Resim 9. (H&Ex200) ProRoot MTA grubunda 7. günde bağ dokuda Grade 2 inflamasyon (hücre sayısı 25 ve 125 arasında hücre sayısı) MTA grubunda gözlenen yabancı cisim dev hücreler (sarı ok).

6.1.2. ProRoot MTA Grubu 30. Gün Bulguları

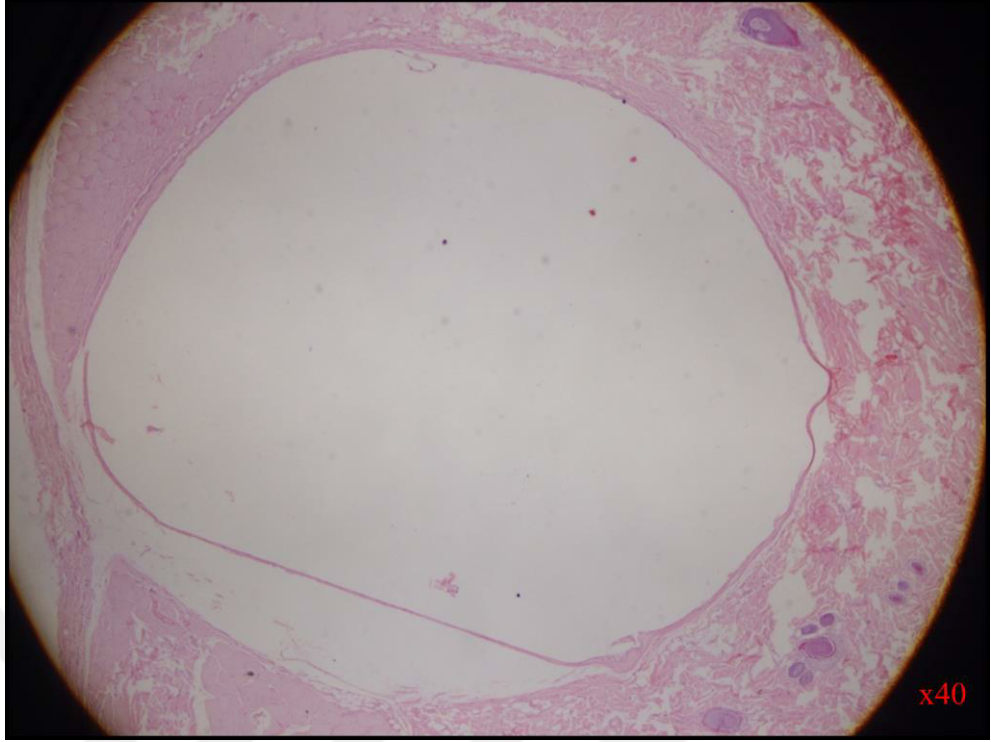
30 günlük örneklerde iltihap yoğunluğu giderek azaldı. 30 günlük ProRoot MTA grubundaki örneklerde görülen inflamatuvar reaksiyon Grade 1 şiddetindedir (Resim 10). 25 hücreden daha az sayıda inflamatuvar hücre bulunmaktadır. Bir aylık örneklerde çoğunlukla görülen hücre tipi lenfositir. Örneklerin sadece bir tanesinde dev hücre görüldü.



Resim 10. (H&E x100) ProRoot MTA grubunda 30. günde bağ dokuda Grade 1 Őiddetindeki inflamasyon (hücre sayısı 25'ten az)

6.1.3. ProRoot MTA Grubu 90. Gün Bulguları

Bu grup 30 günlük ve 7 günlük ProRoot MTA grubu ile kıyaslandığında inflamasyonun ortadan kalktığı görüldü (Resim 11). 90 günlük MTA grubundaki örneklerdeki inflamatuvar reaksiyon genellikle Grade 0 Şiddetindedir. Yani örneklerde inflamasyon görülmedi ve iyileşme tam olarak sağlandı. Altı örnekten sadece 1 tanesinde Grade 1 yani 25'in altında hücre gözlemlendi.



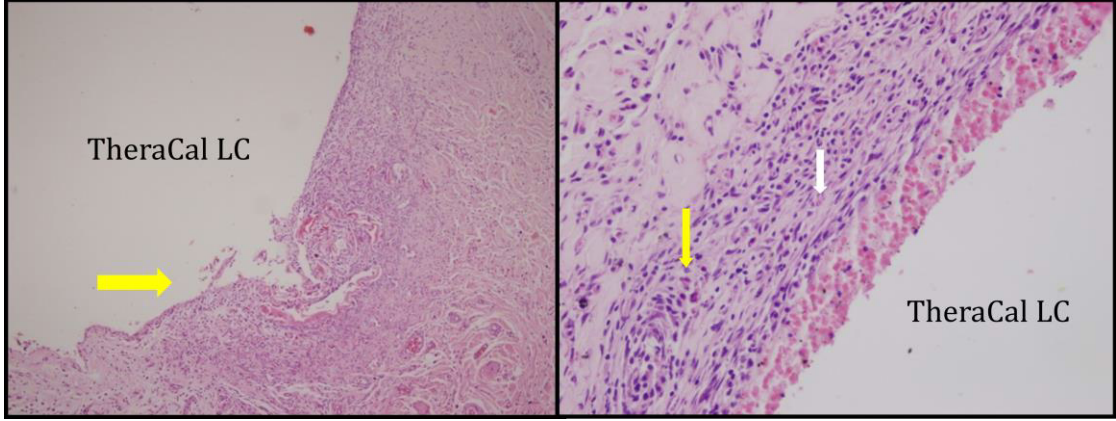
Resim 11.(H&Ex40) ProRoot MTA grubunda 90. günde Grade 0 şiddetinde inflamasyon, birkaç inflamatuvar hücre

6.2.TheraCal LC Grubu Bulguları

6.2.1.TheraCal LC Grubu 7. Gün Bulguları

TheraCal LC uygulanan 6 örnekten 4'ünde Grade 2 inflamatuvar reaksiyon gözlenirken, diğer iki örnekte Grade 1 reaksiyon görüldü.

Bu grupta görülen hücreler çoğunlukla lenfosit ve plazmosit hücreleridir (Resim 12). Az sayıda nötrofil ve eozinofil lökositler de tespit edildi (Resim 13). Yedi günlük ProRoot MTA grubunda görülen yabancı cisim dev hücreler TheraCal LC grubunda gözlenmedi.

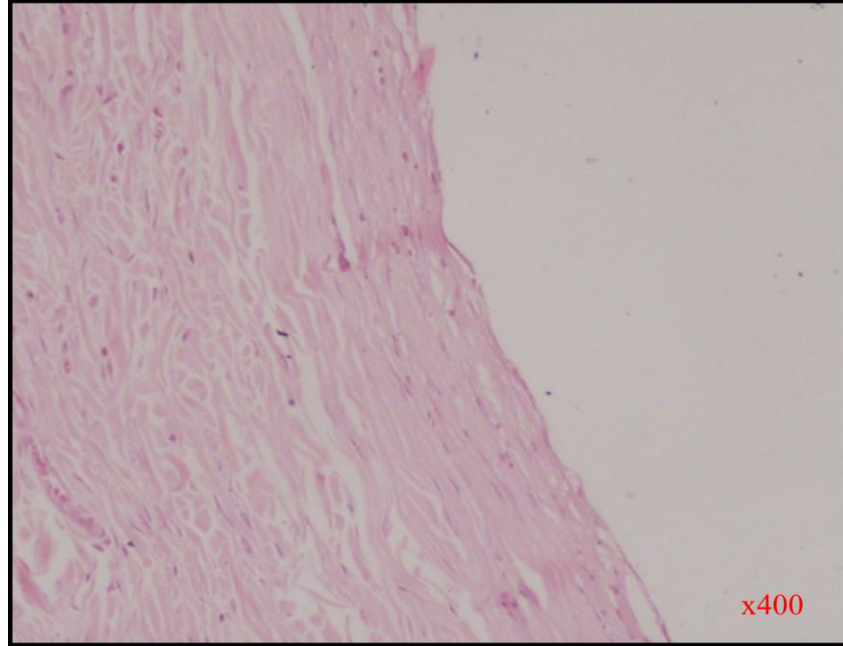


Resim 12.(H&Ex100) TheraCal LC grubunda 7. günde Grade 2 inflamatuvar reaksiyon (Hücre sayısı 25-125 arasında) TheraCal LC çevresindeki bağ doku (sarı ok)

Resim 13. (H&Ex400) TheraCal LC 7. günde Grade 2 inflamatuvar reaksiyon (Hücre sayısı 25-125 arasında) Plazmosit (sarı ok), eozinofil (beyaz ok)

6.2.2. TheraCal LC Grubu 30. Gün Bulguları

TheraCal LC'nin uygulandığı 6 polietilen tüpün 5'inde görülen inflamasyon Grade 1 şiddetindedir. Yani örneklerde 25 hücreden daha az sayıda inflamatuvar hücre sayıldı. Örneklerin sadece 1 tanesinde Grade 2 şiddetinde inflamasyon gözlemlendi. Bu gruptaki örneklerde görülen inflamatuvar hücreler çoğunlukla lenfosit ve eozinofil lökositlerdir (Resim 14).



Resim 14. TheraCal LC 30. gün (H&Ex400) Grade 1 inflamatuvar reaksiyon (Hücre sayısı 25'ten az)

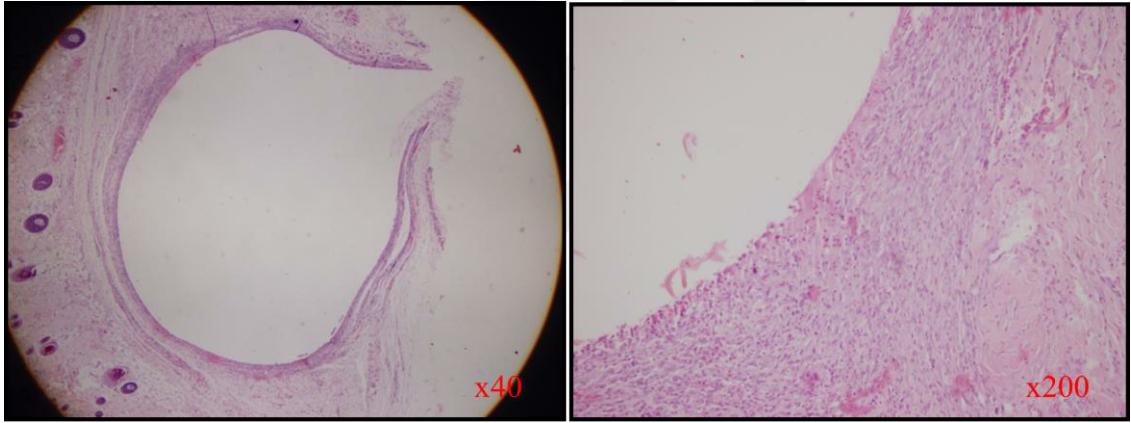
6.2.3. TheraCal LC Grubu 90. Gün Bulguları

TheraCal LC uygulanan 90 gün takibi yapılan örneklerde inflamasyon ortadan kalktı. Örneklerde görülen inflamasyon Grade 0 şiddetindedir (Tablo 1). Örneklerin 1 tanesinde çok az sayıda eozinofil lökositler görülmüştür.

6.3. Kontrol Grubu Bulguları

6.3.1. Kontrol Grubu 7. Gün Bulguları

Kontrol grubu olarak kullanılan boş polietilen tüplerin çevresinden alınan kesitlerden elde edilen örneklerin hepsinde 7 gün sonunda görülen inflamasyon Grade 2 şiddetindedir. Görülen hücreler ise daha çok lenfosit ve eozinofil hücreler olup az sayıda nötrofil lökositleri görüldü.



Resim 15. (H&Ex40) Kontrol grubu örneğinde 7. gün Grade 2 inflamasyon (hücre sayısı 25-125 arasında)

Resim 16. (H&Ex200) Kontrol grubu 7. gün örneğinde Grade 2 inflamasyon

6.3.2. Kontrol Grubu 30. Gün Bulguları

Kontrol grubunun 30 günlük örneklerinde ise inflamatuvar hücre sayısı çok az olup inflamasyon şiddeti Grade 0'dır. Sadece tek bir örnekte grade 2 inflamasyon görüldü.

6.3.3. Kontrol Grubu 90. Gün Bulguları

Kontrol grubunun 90 günlük örneklerinde polietilen tüp çevresinde herhangi bir inflamasyona rastlanmadı.

6.4. Deney Gruplarında Görülen İnflamatuar Reaksiyon Şiddetlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Tüm periyotlarda farklı deney gruplarında görülen inflammatuar reaksiyon şiddetine ait Ortalama ve Standart Sapma değerleri Tablo 2'deki gibidir.

Tablo 2. Deney Gruplarında Görülen İnflamatuar Reaksiyon Şiddetlerinin Ortalaması ve Standart Sapma

	Ortalama ± Standart Sapma		
	7.gün	30.gün	90.gün
ProRoot MTA	2.33 ^a ±0.52	1.00 ^b ±0.00	0.17 ^c ±0.41
TheraCal LC	1.67 ^a ±0.52	1.17 ^b ±0.41	0.00 ^c ±0.00
Kontrol grubu	2.00 ^a ±0.00	0.33 ^b ±0.82	0.00 ^c ±0.00

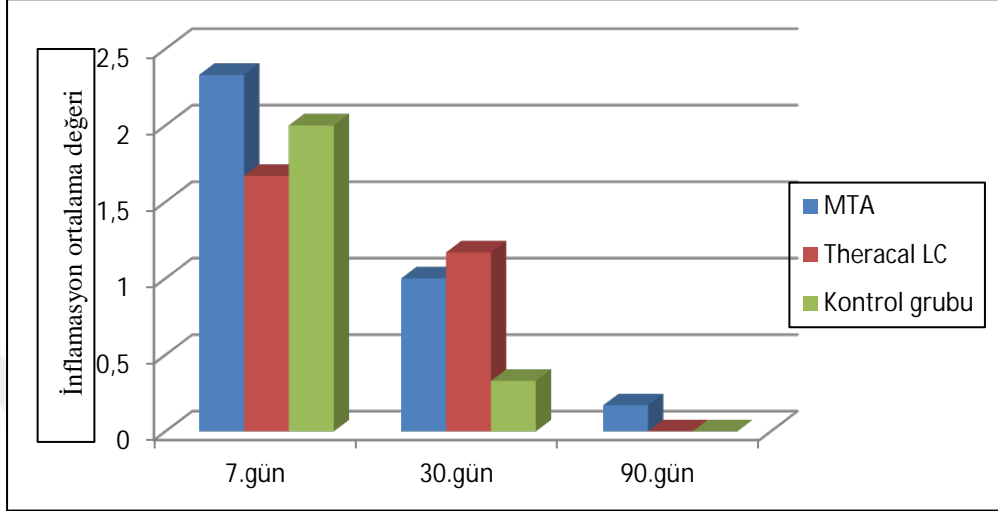
Farklı küçük harfler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.

Yedi günlük periyot için; ProRoot MTA, TheraCal ve kontrol gruplarının skorlarının ortalaması sırasıyla 2.33, 1.67 ve 2.00 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre 7 günlük periyotta inflammatuar reaksiyon şiddetleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Otuz günlük periyot için; ProRoot MTA, TheraCal LC ve kontrol gruplarının skorlarının ortalaması sırasıyla 1.00, 1.17 ve 0.33 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre 30 günlük periyotta gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Doksan günlük periyot için; ProRoot MTA, TheraCal ve kontrol gruplarının ortalaması sırasıyla 0.17, 0.00 ve 0.00 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre 90 günlük periyotta gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). ProRoot MTA, TheraCal LC ve kontrol gruplarının inflamasyon ortalama değerleri tüm periyotlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ($p\leq 0.05$) (Tablo 2).

Yedinci günde gruplar arasında inflamasyon şiddeti en fazla ProRoot MTA grubunda olup bu değer zamanla azalma gösterdi ($p \leq 0.05$). Tüm gruplarda 30. günde belirlenen inflamasyon şiddeti 7. güne oranla daha azdır ve 90. günde ise daha da azaldı (Grafik 1).



Şekil 1: Örneklerin inflamasyon ortalamalarının grafiksel olarak gösterimi

7. TARTIŞMA

Pulpa kuafajında kullanılacak materyallerin biyoyumluluğu önemlidir. Biyoyumluluk bir materyalin uygulandığı bölgede uygun biyolojik cevabı oluşturabilmesidir (140). Diğer bir deyişle biyoyumluluk vücut ve materyal arasındaki etkileşimi ifade etmektedir. Diş hekimliğinde kullanılan restoratif materyaller oral mukoza, pulpa, periodontal ve periapikal dokular gibi canlı dokular ile uzun süre temasta kalacağından bu materyallerin klinik olarak kullanıma geçilmesinden önce canlı dokular üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir (141, 142).

Dental materyallerin özellikle pulpa kuafajında kullanılan materyallerin inflamatuvar reaksiyonların önlenmesi ve doku onarımının sağlanması amacıyla biyoyumlu olması önemlidir (143). Biyoyumlu bir materyal düşük sitotoksosite göstermeli, doku inflamasyonuna sebep olmamalı, olsa bile hafif veya önemsenmeyecek seviyede olmalıdır (144, 145).

Biyoyumluluğu test etmek için kullanılan yöntemler, uluslararası standartlar (ISO 10993) tarafından belirlenmiştir (142, 146, 147). Genel olarak biyolojik testler başlangıç testleri, ikincil testler ve kullanım testleri olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmıştır (148-150). İkincil testlerde test edilecek materyalleri fare, rat, koyun, kedi köpek gibi hayvanlara implante edilmektedir (146). Deri altına implantasyon yöntemi kuafaj materyallerinin biyolojik değerlendirmeleri için istenen niteliklere sahip bir ikincil testtir. Doku toksisitesini belirlemek amacıyla birçok yöntem tarif edilmekle birlikte pratik yöntemlerden biri de ratların subkutan dokusuna materyallerin implantasyonu yöntemidir (151, 152). Bu test en az sayıda değişkenle nispeten karışık olmayan basit yöntemle bir hayvandan elde edilen bilgilerin karşılaştırılmalı olarak yorumlanmasına olanak sağlar (119). Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler in vitro testlere göre daha kapsamlı ve daha gerçekçidir. Hayvan çalışmalarında karmaşık sistemik etkileşimler tespit edilebilir (153).

Ratlar, farelerden sonra araştırmalarda en çok kullanılan omurgalı hayvanlardır. Diş hekimliği çalışmalarında iyi bir deney modeli oluşturduğundan önemli bir yer tutmaktadırlar (154). Ayrıca ratlar in vivo olarak yapılan biyoyumluluk çalışmalarında en çok kullanılan deney modelleridir. Çünkü korunma yöntemleri ve metabolizmaları açısından diğer hayvanlarla karşılaştırdıklarında kısa dönemli çalışmalar için oldukça uygun modellerdir (155).

Bu tez çalışmasında rat kullanılmasının nedeni bilimsel sınıflandırmada ratların memeliler sınıfında olması, genetik ve moleküler açıdan birçok protein benzerliğinin bulunması, vücut yapılarının küçük olması nedeniyle kolay müdahale edilebilmesi, üretim ve bakım bütçelerinin düşük olmasıdır.

Bu çalışmada kullanılan ratların dorsal modifiye implantasyon tekniği Bhat ve Walvekar öncülüğünde geliştirilmiştir (156). Bu teknik implantasyonun minimal travma ile yapılmasına izin verdiği için bu çalışmada kullanılması uygun görülmüştür. Cerrahi ve anestezi süresinin kısa olması deney hayvanlarında mortalite oranını azaltır (156).

Çalışmamızda kullanılan materyallerin deri altına implantasyonu polietilen tüpler aracılığı ile yapılmıştır. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda materyallerin implantasyonunda teflon, silikon ve dentin tüpleri kullanılmıştır. Torneck tarafından yapılan bir çalışmada polietilen tüplerin deri altına implantasyonu sonucunda fibröz doku onarımı esnasında kalıcı (daimi) bir inflamasyonun oluşmadığı bildirilmiştir (157). Polietilen tüplere yerleştirilen materyallerin formu ve miktarı kontrol edilebilirken, polietilen tüp sayesinde materyallerin büyük miktarda dağılması (disintegrasyonu) engellenebilmektedir (158). Bu nedenlerden dolayı bu çalışmada polietilen tüplerin kullanımı tercih edilmiştir. Kullanılan tüp sayesinde materyal stabilize edilebilmekte ve materyal-konnektif doku ara yüzeyinin stabilizasyonu sağlanabilmektedir. Kontrol grubu olarak boş polietilen tüplerin kullanılmasının nedeni subkutan dokuda inflamasyon oluşturmaması veya oluşsa bile inflamasyonun az olması nedeniyle normal doku onarımının gerçekleşmesidir. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir (159, 160).

Çalışmamızda kullanılan polietilen tüplerin uzunluğu 10 mm olarak belirlenmiştir. Daha önce Torneck tarafından yapılan bir çalışmada bu uzunluktaki tüpün diğer uzunluktaki tüp parçalarına göre daha az rahatsız edici olduğu ve daha az şiddette inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (161). İmplantasyon tüplerine materyaller yerleştirilir yerleştirilmez deri altına uygulanır, bu durumun nedeni de gerçek klinik koşulların replike edilmesidir. Klinik koşullarda hazırlanan materyaller direkt dokularla temas haline geçerler (144).

Bu tez çalışmasında yeni geliştirilen rezin içerikli bir kuafaj materyali olan TheraCal LC'nin biyouyumluluğunun belirlenmesi ve TheraCal LC ile ProRoot

MTA'nın subkutan dokuda oluşturduğu inflamatuvar reaksiyon ile karşılaştırılmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu tez çalışmasında kullanılan materyallerden biri olan MTA ilk olarak retrograt dolgu maddesi olarak geliştirilmiş ve kök furka perforasyonlarında kullanılmıştır (77, 162). İyi bir klinik performans ve biyouyumluluk sergilediğinden dolayı pulpatomi ve kuafaj tedavilerinde de kullanılmıştır (83, 163, 164). MTA'nın biyouyumluluğunun değerlendirilmesi için yapılan birçok çalışmada MTA'nın mutajenik olmadığı, dokular tarafından iyi tolere edilebildiği ve sert doku oluşumunu uyardığı bildirilmiştir (102, 165, 166). Sert doku oluşumunu indükleyebilen MTA'nın daha önce kullanılan kuafaj materyallerine göre daha düzenli şekilde dentin köprüsünün oluşumunu indüklediği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (167, 168). Klinik çalışmalarda MTA'nın kalsiyum hidroksit içeren kuafaj materyallerine göre pulpa dokusunun tamir sürecinde daha başarılı olduğu belirtilmiştir (168, 169).

Bunun yanında MTA'nın kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığı hayvan çalışmalarında subkutan dokuda benzer inflamasyon gösterdikleri ve rat pulpa hücrelerinde hücre tipi ve sayı değişikliklerinde fark görülmemiştir (170). MTA ve kalsiyum hidroksit içeren polietilen tüplerin, ratların dorsal bölgelerine implantasyonu sonucu bağ dokusu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmanın sonucunda her iki materyal çevresinde de sert doku oluşumu gözlemlendiği bildirilmektedir. Bu çalışmada MTA'nın sert doku birikmesini sağlayacak mekanizmanın kalsiyum hidroksitin sert doku mekanizmasıyla benzer olduğu savunulmaktadır (171).

MTA'nın tüm bu avantajlarına rağmen uzun sertleşme zamanı, uygulama zorluğu maniple edilebilme zorluğu kaynaklı mekanik özelliklerinin stabil olmaması, tükürkle teması sonrası çözünebilirliği, düşük akış kapasitesi ve pahalı olması gibi birtakım dezavantajları bulunmaktadır (77, 80, 95, 158, 172-174). Bu nedenlerle pulpa kuafajında yeni materyal arayışları devam etmiştir.

Son zamanlarda içerik olarak MTA'ya benzeyen yeni bir kuafaj materyali olan TheraCal LC piyasaya sürülmüştür. TheraCal LC'nin MTA'ya kıyasla maniplasyonunun daha kolay olması, rezin içeren yapısı dolayısı ile ışıkla sertleştiğinden hasta için ikinci seans gerektirmemesi, kullanım kolaylığı gibi bir takım avantajları bulunmaktadır.

Yapılan bir in vitro çalışmada TheraCal LC'nin ProRoot MTA ve Dycal'a göre daha çok kalsiyum saldığı ve çözünürlüğünün diğerlerine göre daha az olduğu belirtilmiştir (5). Ayrıca TheraCal LC, tamir materyali olarak kullanılan ancak sertleşme özellikleri MTA materyaline benzeyen MTA Plus gel ve MTA Angelus ile karşılaştırıldığında daha az porözite ve çözünürlük göstermiştir (6). TheraCal LC'nin adeziv materyaller ile sitotoksitesinin incelendiği bir başka çalışmada ise materyalin diğer adezivlere benzer veya daha az sitotoksik olduğu bildirilmiştir (7). Fakat literatürde ProRoot MTA ile TheraCal LC'nin biyoyumluluğunu karşılaştıran sınırlı sayıda in vivo çalışma mevcuttur (114, 132, 134). Bu nedenle bu tez çalışmasında direkt kuafaj tedavisinde TheraCal LC ile MTA'in biyoyumluluğunun karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Bu çalışmada Theracal LC polietilen tüpe konularak dışarıda polimerize edilip subkutan dokuya yerleştirilmiştir. Klinik uygulamada ise ekspoze pulpa dokusunun üzerine yerleştirildikten sonra ışıkla polimerize edilmektedir. Mavi ışık uygulamasının hücre içerisinde serbest radikaller oluşumuna neden olduğu ve hücre bölünmesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir (175). Bunun yanında görünür ışığın farklı hücre seviyelerinde oksidatif streslere neden olarak DNA modifikasyonlarına yol açtığı bildirilmiştir (176). Mavi ışığın kullanılmasının hücresel sitotoksiteyi etkilemesi muhtemeldir. Fakat uygulanan ışık Theracal LC materyalinin polimerize edilmesi esnasında direkt pulpa hücreleriyle temasta değildir, bu da mavi ışığın hücresel düzeydeki sitotoksik etkisini azaltabilir ayrıca pulpa ve ışık arasında bulunan Theracal LC'nin kalınlığı hücresel düzeydeki cevabı etkileyebilir.

Bu çalışmanın bulgularına göre 7 günlük tüm gruplar arasında (TheraCal, ProRoot MTA ve kontrol) istatistiksel olarak anlamlı fark görülmeyip ratların konnektif dokusunda oluşan inflamatuvar reaksiyonlar benzerdir. Her 3 grupta da görülen hücre sayısı ve çeşitleri benzer bulunmuştur ve her gruptaki örneklerin çoğunda orta şiddette (Grade 2) reaksiyonun olduğu görülmüştür. Kontrol grubu olarak kullanılan boş polietilen tüpler biyoyumlu materyallerdir (144, 177). Yedinci günde her iki deney grubunun polietilen tüplerle benzer inflamatuvar yanıt oluşturması erken dönemde biyoyumlu olduklarını gösterebilir.

Bunun yanında yapılan bir çalışmada kontrol grubu olan boş tüp etrafında 7. günde orta derecede inflamatuvar reaksiyon görüldüğü ve fibröz dokunun oluştuğu belirtilmiştir. 7. günde orta şiddetteki inflamasyonun 14. ve 28. günlerden daha fazla olmasının nedeninin materyallerin biyolojik özelliklerine bağlı değil de yapılan cerrahi işlem sonucu olabileceği bildirilmiştir (178). Ayrıca TheraCal LC grubunda Grade 2 inflamatuvar yanıt gösteren örnek sayısı kontrol grubuna göre daha az olup iki grup arasında 7. günde anlamlı fark görülmemiştir.

Yedinci günde tüm gruplardaki örneklerde çoğunlukla plazma hücreleri, lenfosit, eozinofil hücreleri ve az sayıda nötrofil hücresi bulunmaktadır. Yedinci günde nötrofil sayısının seyrek olup daha çok lenfosit ve plazma hücrelerinin bulunmasının nedeni iltihabın akut fazdan kronik faza geçmekte olduğunun göstergesidir (179). Benzer şekilde Shahi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ratların subkutan dokularında gri MTA, beyaz MTA, gri Portland çimentosu ve beyaz Portland çimentosunun biyoyumluluklarının değerlendirildiği bir çalışmada 7 günün sonunda MTA uygulanan grupta görülen inflamatuvar cevap çalışmamızla benzerdir. Bu çalışmada da Grade 2 ve Grade 3 inflamatuvar reaksiyon gözlenmiş olup örneklerin çoğunda kronik inflamatuvar hücreler tespit edilmiştir (103).

Bu tez çalışmasında ProRoot MTA grubunda 7. günde yabancı cisim tipi dev hücreler görülürken TheraCal LC grubunda ise bu hücreler görülmedi. MTA grubu için 7 gün sonunda elde edilen veriler daha önce MTA ile yapılan subkutan çalışmalarında elde edilen sonuçlar ile benzerdir. 2011 yılında Cunha ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Sealapex, çinko oksit eklenen Sealapex, AH 26, koyu kıvamlı AH 26 ve beyaz MTA'nın biyoyumluluğunun ratlarda değerlendirildiği bir çalışmada 7. gün sonunda MTA grubunda çalışmamıza benzer orta ve ciddi dereceli inflamatuvar reaksiyon görülmüştür (107). Yine bu çalışmada bizim 7 günlük örneklerimizde gözlemlediğimiz dev hücrelerin varlığı mevcuttur. Ratlarda yapılan bir çalışmada EndoBinder (EB) ve gri MTA'nın biyoyumluluklarının karşılaştırılmalı olarak incelenmesi amaçlanmış ve MTA uygulanan grupta bir hafta sonunda çalışmamıza benzer şekilde orta derecede inflamatuvar reaksiyon (hücre sayısı 25-125 arasında değişen) gözlenmiştir (123).

Beyaz ve gri MTA'nın ratların subkutan dokusundaki biyoyumluluğunun değerlendirildiği bir çalışmada 7. günün sonunda gri ve beyaz MTA uygulanan örneklerdeki inflamasyon yanıtın Grade 3 (125'ten fazla inflamatuvar hücre) olduğu bildirilmiştir (104). Wistar rat kullanılarak yapılan başka bir çalışmada MTA Fillapex, Sealapex ve Angelus MTA materyalleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın 7. gününde elde edilen sonuçlar bizim çalışmamıza benzer şekilde orta derecede inflamatuvar reaksiyon gözlenmiştir ve çoğunlukla görülen hücreler lenfositler ve makrofajlardır (124).

Bu tez çalışmasının 30 günlük bulgularına göre ProRoot MTA, TheraCal LC ve kontrol grubu için 30 günlük örneklerde iltihap yoğunluğunun giderek azaldığı görülmüştür. Bu örneklerde görülen inflamatuvar reaksiyon Grade 1 (25 hücreden daha az sayıda inflamatuvar hücre) şiddetindedir. Çalışmamızda ProRoot MTA'nın 30 günlük sonuçları daha önce MTA ile yapılan çalışmalarla benzerdir (105, 106, 122, 180). Ratlarda yapılan bir çalışmada iRoot SP, ProRoot MTA ve AH Plus polietilen tüpler aracılığı ile subkutan dokuya yerleştirilmiş ve biyoyumlulukları değerlendirilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre 30 gün sonunda ProRoot MTA içeren gruptaki örneklerde bu tez çalışmasına benzer şekilde Grade 1-2 inflamatuvar reaksiyon gözlenmiştir (125). Sealapex, çinko oksit eklenen Sealapex, AH 26, koyu kıvamlı AH 26 ve beyaz MTA Angelus'ın ratlarda subkutan dokudaki biyoyumluluğunun değerlendirildiği bir çalışmada 7, 21 ve 42. günlerde kesitler alınmış ve 21. günde MTA Angelus içeren örneklerde herhangi inflamasyon içermeyen fibröz konnektif doku varlığı görülmüştür (107). Bu tez çalışmasına göre inflamasyonun az olmasının nedeni MTA türünün farklı olmasından dolayı olabilir. Angelus MTA ve ProRoot MTA içerik olarak farklılık göstermektedir Ratlar kullanılarak ProRoot MTA ve amalgamın subkutan dokudaki biyoyumluluğunun değerlendirildiği bir çalışmada ProRoot MTA uygulanan örneklerde 30 gün sonunda görülen inflamatuvar reaksiyon ortalama skoru 1.5 olarak bildirilmiştir (181). Bizim çalışmamızda bu değer 1.0 olarak bulunmuştur.

Köpeklerde yapılan bir çalışmada köpek dişlerine parsiyel pulpotomi uygulaması sonrası ProRoot MTA, Retro MTA ve TheraCal LC uygulanmış ve bunların pulpal cevapları karşılaştırılmıştır. İşlemden 28 gün sonra TheraCal LC uygulanan dişlerde diğer gruplara göre daha yoğun bir inflamasyon görülmüştür. ProRoot MTA ve

Retro MTA doğal pulpal yanıtı benzer cevap oluşturmuşlardır. TheraCal LC ise diğer gruplara göre pulpa için daha az olumlu cevap oluşturmuştur (134).

Yapılan bir çalışmada TheraCal LC,%2'lik klorheksidin solüsyonu ile hazırlanan Portland çimentosu, rezin bazlı kalsiyum hidroksit VLC DYCAL (Dentsply) ve cam iyonomer simanın (Triage, Fuji VII GC America) kontamine primat diş pulpalarını iyileştirme etkinliğinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonunda gruplar arasında pulpal inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (114).

Bu tez çalışmasının 90 günlük bulgularına baktığımızda ise ProRoot MTA (1 örnek hariç), TheraCal LC ve kontrol grubunda inflamasyon görülmemiştir. Bu bulguları 30 günlük ve 7 günlük bulgularla kıyasladığımızda iyileşme tam olarak sağlanmıştır.

ProRoot MTA ve amalgamın subkutan dokudaki biyouyumluluğunun değerlendirildiği bir hayvan çalışmasında, ProRoot MTA uygulanan ratlarda 90 gün sonunda bizim çalışmamıza benzer şekilde herhangi bir inflamasyon görülmemiştir (181). ProRoot MTA ve DiaRoot BioAggregate'ın ratların subkutan dokusundaki biyouyumluluğunun karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği bir çalışmada 90 gün sonunda MTA grubu DiaRoot BioAggregate'a göre daha fazla inflamatuvar yanıt oluşturmalarına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (182).

Hauman ve Love, Silveira ve arkadaşları, bir materyal zamanla inflamasyonun azalmasına izin veriyorsa bu materyalin biyouyumlu olduğunu belirtmişlerdir (101, 177). Bunun yanında bir materyalin biyouyumlu olabilmesi için oluşturduğu inflamatuvar reaksiyonunun belirli bir süre içerisinde (yaklaşık 14 gün) anlamlı oranda azalması gerekir (177).

MTA'nın biyouyumluluğunun ratlarda subkutanöz ve intraosseöz implantasyon yöntemiyle değerlendirildiği, doku reaksiyonlarının 15, 30 ve 60. günlerde incelendiği bir çalışmada zamanla oluşan şiddetli inflamatuvar reaksiyonun azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamıza benzerdir (122).

Bu tez çalışmasında kullanılan kuafaj materyalleri olan TheraCal LC ve ProRoot MTA'ya cevap olarak gelişen inflamatuvar yanıtın zamana bağlı olarak azaldığı,

iyileşmenin sağlandığı ve hücre tiplerinin değiştiği görüldü. Bu veriler ışığında bu kuafaj materyallerinin biyouyumlu oldukları söylenebilir.

Bu bulgular doğrultusunda piyasaya son zamanlarda sürülen TheraCal LC, daha önce yapılan çalışmalarda biyouyumluluğu kanıtlanan MTA ile benzer biyouyumluluk göstermiştir. Bu bulgular ileride yapılacak olan hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarla desteklenip TheraCal LC'nin ProRoot MTA'ya alternatif bir materyal olup olmayacağı belirlenmelidir.



8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

8.1. Sonuçlar

Bu tez çalışmasında pulpa kuafaj tedavisinde kullanılan TheraCal LC ve ProRoot MTA'nın ratların subkutan dokusundaki biyoyumluluğu değerlendirildi ve şu sonuçlara varıldı;

1. Yedi günlük periyot için kontrol, ProRoot MTA ve TheraCal LC grup inflamasyon skorlarının ortalaması sırasıyla 2.00, 2.33 ve 1.67 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre bu periyotta inflamatuvar reaksiyon şiddetleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).
2. Otuz günlük periyot için kontrol, ProRoot MTA ve TheraCal LC grup skorlarının ortalaması sırasıyla 0.33, 1.00 ve 1.17 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).
3. Doksan günlük periyot için kontrol, ProRoot MTA ve TheraCal LC grup skorlarının ortalaması sırasıyla 0.00, 0.17 ve 0.00 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).
4. Her iki deney grubunda da kontrol grubuyla benzer şekilde periyotlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p\leq 0.05$). Otuzuncu günde belirlenen inflamasyon şiddeti 7. günde belirlenenden daha azdı ve 90. günde ise inflamasyon şiddeti daha da azalmıştı.
5. Her iki materyal ve kontrol grubunda 7. günde akut inflamasyon görülürken zaman ilerledikçe akut inflamasyonun kronik tipe daha yakın olduğu sonucuna varıldı.
6. Piyasaya yakın zamanda sürülen rezin içerikli TheraCal LC materyalinin, biyoyumlu olduğu daha önceden ispatlanmış ProRoot MTA'ya benzer şekilde subkutan dokuda inflamatuvar cevap oluşturması Theracal LC'nin de biyoyumlu olabileceğinin önemli bir göstergesidir.

8.2. Öneriler

1. Piyasaya yeni sürülen rezin içerikli ve uygulama kolaylığı gibi avantajları bulunan bir kuafaj materyali olan Theracal LC'nin biyouyumluluğunun belirlenmesi ve klinik kullanımlarının uygunluğunun değerlendirilmesi için daha fazla subkutan ve kemik dokuyu da içeren hayvan çalışmaları ve uzun dönemli klinik çalışmalar yapılmalıdır.



9. KAYNAKLAR

1. Poggio C, Arciola CR, Beltrami R, Monaco A, Dagna A, Lombardini M, Et Al. Cytocompatibility And Antibacterial Properties Of Capping Materials. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
2. Poggio C, Ceci M, Beltrami R, Dagna A, Colombo M, Chiesa M. Biocompatibility Of A New Pulp Capping Cement. *Annali Di Stomatologia*. 2014;5(2):69.
3. Sawicki L, Pameijer CH, Emerich K, Adamowicz-Klepalska B. Histological Evaluation Of Mineral Trioxide Aggregate And Calcium Hydroxide İn Direct Pulp Capping Of Human İmmature Permanent Teeth. *American Journal Of Dentistry*. 2008;21(4):262-6.
4. Moghaddame-Jafari S, Mantellini MG, Botero TM, Mcdonald NJ, Nör JE. Effect Of Proroot MTA On Pulp Cell Apoptosis And Proliferation İn Vitro. *Journal Of Endodontics*. 2005;31(5):387-91.
5. Gandolfi M, Siboni F, Prati C. Chemical–Physical Properties Of Theracal, A Novel Light-Curable MTA-Like Material For Pulp Capping. *International Endodontic Journal*. 2012;45(6):571-9.
6. Gandolfi MG, Siboni F, Botero T, Bossù M, Riccitiello F, Prati C. Calcium Silicate And Calcium Hydroxide Materials For Pulp Capping: Biointeractivity, Porosity, Solubility And Bioactivity Of Current Formulations. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2014.
7. Hebling J, Lessa F, Nogueira I, Carvalho Rmd, Costa C. Cytotoxicity Of Resin-Based Light-Cured Liners. *American Journal Of Dentistry*. 2009;22(3):137-42.
8. Doğan BG, Gökalp S. Türkiye’de Diş Çürüğü Durumu Ve Tedavi Gereksinimi 2004. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2008;32(2):45-7.
9. Murray P, Lumley P, Franquin J, Remusat M, Smith A. Cavity Remaining Dentin Thickness And Pulpal Activity. *American Journal Of Dentistry*. 2002;15(1):41-6.
10. Schröder U. Effects Of Calcium Hydroxide-Containing Pulp-Capping Agents On Pulp Cell Migration, Proliferation, And Differentiation. *Journal Of Dental Research*. 1985;64:541-8.

11. Modena Kcads, Casas-Apayco LC, Atta MT, Costa Cads, Hebling J, Sipert CR, Et Al. Cytotoxicity And Biocompatibility Of Direct And Indirect Pulp Capping Materials. *Journal Of Applied Oral Science*. 2009;17(6):544-54.
12. Cohen B, Combe E. Development Of New Adhesive Pulp Capping Materials. *Dental Update*. 1994;21(2):57-62.
13. Mente J, Geletneky B, Ohle M, Koch MJ, Ding PGF, Wolff D, Et Al. Mineral Trioxide Aggregate Or Calcium Hydroxide Direct Pulp Capping: An Analysis Of The Clinical Treatment Outcome. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(5):806-13.
14. Hermann B. Dentin Obliteration Der Wurzelkanale Nach Behandlung Mit Calcium. *Zahnärztl Rundschau*. 1930;39:888-98.
15. Sangwan P, Sangwan A, Duhan J, Rohilla A. Tertiary Dentinogenesis With Calcium Hydroxide: A Review Of Proposed Mechanisms. *International Endodontic Journal*. 2013;46(1):3-19.
16. Goldberg M, Farges J-C, Lacerda-Pinheiro S, Six N, Jegat N, Decup F, Et Al. Inflammatory And Immunological Aspects Of Dental Pulp Repair. *Pharmacological Research*. 2008;58(2):137-47.
17. Casagrande L, Westphalen Bento L, Martini Dalpian D, García-Godoy F, Borba De Araújo F. Indirect Pulp Treatment In Primary Teeth: 4-Year Results. *American Journal Of Dentistry*. 2010;23(1):34.
18. Arizos S. Evaluation Of A Resin Modified Glass Ionomer Serving Both As Indirect Pulp Therapy And As Restorative Material For Primary Molars. *European Archives Of Paediatric Dentistry*. 2011;12(3):170-5.
19. Gruythuysen R, Van Strijp G, Wu M-K. Long-Term Survival Of Indirect Pulp Treatment Performed In Primary And Permanent Teeth With Clinically Diagnosed Deep Carious Lesions. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(9):1490-3.
20. Petrou MA, Alhamoui FA, Welk A, Altarabulsi MB, Alkilzy M, Splieth CH. A Randomized Clinical Trial On The Use Of Medical Portland Cement, MTA And Calcium Hydroxide In Indirect Pulp Treatment. *Clinical Oral Investigations*. 2014;18(5):1383-9.
21. Nirschl R, Avery D. Evaluation Of A New Pulp Capping Agent In Indirect Pulp Therapy. *ASDC Journal Of Dentistry For Children*. 1983;50(1):25.

22. Bjørndal L, Thylstrup A. A Practice-Based Study On Stepwise Excavation Of Deep Carious Lesions In Permanent Teeth: A 1-Year Follow-Up Study. *Community Dentistry And Oral Epidemiology*. 1998;26(2):122-8.
23. Orhan AI, Oz FT, Ozcelik B, Orhan K. A Clinical And Microbiological Comparative Study Of Deep Carious Lesion Treatment In Deciduous And Young Permanent Molars. *Clinical Oral Investigations*. 2008;12(4):369-78.
24. Orhan AI, Oz FT, Orhan K. Pulp Exposure Occurrence And Outcomes After 1- Or 2-Visit Indirect Pulp Therapy Vs Complete Caries Removal In Primary And Permanent Molars. *Pediatric Dentistry*. 2010;32(4):347-55.
25. Leye Benoist F, Gaye Ndiaye F, Kane AW, Benoist HM, Farge P. Evaluation Of Mineral Trioxide Aggregate (MTA) Versus Calcium Hydroxide Cement (Dycal®) In The Formation Of A Dentine Bridge: A Randomised Controlled Trial. *International Dental Journal*. 2012;62(1):33-9.
26. Vij R, Coll JA, Shelton P, Farooq NS. Caries Control And Other Variables Associated With Success Of Primary Molar Vital Pulp Therapy. *Pediatric Dentistry*. 2004;26(3):214-20.
27. Al-Zayer MA, Straffon L, Feigal R, Welch K. Indirect Pulp Treatment Of Primary Posterior Teeth: A Retrospective Study. *Pediatric Dentistry*. 2003;25(1):29-36.
28. Ricketts D. Restorative Dentistry: Management Of The Deep Carious Lesion And The Vital Pulp Dentine Complex. *British Dental Journal*. 2001;191(11):606-10.
29. Eidelman E, Finn S, Koulourides T. Remineralization Of Carious Dentin Treated With Calcium Hydroxide. *Journal Of Dentistry For Children*. 1964;32(4):218-25.
30. Law DB, Lewis TM. The Effect Of Calcium Hydroxide On Deep Carious Lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1961;14(9):1130-7.
31. Magnusson B, Sundell S. Stepwise Excavation Of Deep Carious Lesions In Primary Molars. *Journal Of The International Association Of Dentistry For Children*. 1977;8(2):36.
32. Leksell E, Ridell K, Cvek M, Mejare I. Pulp Exposure After Stepwise Versus Direct Complete Excavation Of Deep Carious Lesions In Young Posterior Permanent Teeth. *Dental Traumatology*. 1996;12(4):192-6.
33. Fuks A, Guelmann M. *Pediatric Dentistry Infancy Through Adolescence*. Philadelphia, Saunders. 2005.

34. Bodem O, Blumenshine S, Zeh D, Koch M. Direct Pulp Capping With Mineral Trioxide Aggregate In A Primary Molar: A Case Report. *International Journal Of Paediatric Dentistry*. 2004;14(5):376-9.
35. Çalışkan MK. Endodontide Tanı Ve Tedaviler: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.
36. Matsuo T, Nakanishi T, Shimizu H, Ebisu S. A Clinical Study Of Direct Pulp Capping Applied To Carious-Exposed Pulps. *Journal Of Endodontics*. 1996;22(10):551-6.
37. Hilton TJ. Keys To Clinical Success With Pulp Capping: A Review Of The Literature. *Operative Dentistry*. 2009;34(5):615-25.
38. Zorba Yo, Yıldız M. Adeziv Restoratif Diş Hekimliğinde Biyouyumluluk. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2007;2007(2).
39. Costa C, Edwards C, Hanks C. Cytotoxic Effects Of Cleansing Solutions Recommended For Chemical Lavage Of Pulp Exposures. *American Journal Of Dentistry*. 2001;14(1):25-30.
40. Lu Y, Liu T, Li H, Pi G. Histological Evaluation Of Direct Pulp Capping With A Self-Etching Adhesive And Calcium Hydroxide On Human Pulp Tissue. *International Endodontic Journal*. 2008;41(8):643-50.
41. Bergenholtz G. Factors In Pulpal Repair After Oral Exposure. *Advances In Dental Research*. 2001;15:84-.
42. Warfvinge J, Bergenholtz G. Healing Capacity Of Human And Monkey Dental Pulps Following Experimentally-Induced Pulpitis. *Dental Traumatology*. 1986;2(6):256-62.
43. Loest C. Quality Guidelines For Endodontic Treatment: Consensus Report Of The European Society Of Endodontology. *International Endodontic Journal*. 2006;39(12):921-30.
44. Poggio C, Ceci M, Dagna A, Beltrami R, Colombo M, Chiesa M. In Vitro Cytotoxicity Evaluation Of Different Pulp Capping Materials: A Comparative Study. *Archives Of Industrial Hygiene And Toxicology*. 2015;66(3):181-8.
45. Parthasarathy A, Kamat SB, Kamat M, Kidiyoor KH. Histological Response Of Human Pulps Capped With Calcium Hydroxide And A Self-Etch Adhesive Containing An Antibacterial Component. *Journal Of Conservative Dentistry: JCD*. 2016;19(3):274.

46. Koruyucu M, Topcuoglu N, Tuna EB, Ozel S, Gencay K, Kulekci G, Et Al. An Assessment Of Antibacterial Activity Of Three Pulp Capping Materials On Enterococcus Faecalis By A Direct Contact Test: An In Vitro Study. *European Journal Of Dentistry*. 2015;9(2):240.
47. Kimura M, Sase T, Higashikawa A, Sato M, Sato T, Tazaki M, Et Al. High Ph-Sensitive TRPA1 Activation In Odontoblasts Regulates Mineralization. *Journal Of Dental Research*. 2016:0022034516644702.
48. Kim J, Song Y-S, Min K-S, Kim S-H, Koh J-T, Lee B-N, Et Al. Evaluation Of Reparative Dentin Formation Of Proroot MTA, Biodentine And Bioaggregate Using Micro-CT And Immunohistochemistry. *Restorative Dentistry & Endodontics*. 2016;41.
49. Foreman P, Barnes I. A Review Of Calcium Hydroxide. *International Endodontic Journal*. 1990;23(6):283-97.
50. Stanley H, Pameijer C. Dentistry's Friend: Calcium Hydroxide. *Operative Dentistry*. 1997;22:1-3.
51. Baume L, Holz J. Long Term Clinical Assessment Of Direct Pulp Capping. *International Dental Journal*. 1981;31(4):251-60.
52. Barthel C, Levin L, Reisner H, Trope M. TNF-A Release In Monocytes After Exposure To Calcium Hydroxide Treated Escherichia Coli LPS. *International Endodontic Journal*. 1997;30(3):155-9.
53. Stuart KG, Miller CH, Brown CE, Newton CW. The Comparative Antimicrobial Effect Of Calcium Hydroxide. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1991;72(1):101-4.
54. Cox CF, Suzuki S. Re-Evaluating Pulp Protection: Calcium Hydroxide Liners Vs. Cohesive Hybridization. *The Journal Of The American Dental Association*. 1994;125(7):823-31.
55. Prosser H, Groffman D, Wilson A. The Effect Of Composition On The Erosion Properties Of Calcium Hydroxide Cements. *Journal Of Dental Research*. 1982;61(12):1431-5.
56. Ferracane JL. *Materials In Dentistry: Principles And Applications*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

57. McComb D. Comparison Of Physical Properties Of Commercial Calcium Hydroxide Lining Cements. *The Journal Of The American Dental Association*. 1983;107(4):610-3.
58. Tam L, Pulver E, McComb D, Smith D. Physical Properties Of Calcium Hydroxide And Glass-Ionomer Base And Lining Materials. *Dental Materials*. 1989;5(3):145-9.
59. Pereira J, Manfio A, Franco E, Lopes E. Clinical Evaluation Of Dycal Under Amalgam Restorations. *American Journal Of Dentistry*. 1990;3(2):67-70.
60. Feilzer A, De Gee A, Davidson C. Setting Stresses In Composites For Two Different Curing Modes. *Dental Materials*. 1993;9(1):2-5.
61. Heide S. The Effect Of Pulp Capping And Pulpotomy On Hard Tissue Bridges Of Contaminated Pulp. *International Endodontic Journal*. 1991;24(3):126-34.
62. Snuggs HM, Cox CF, Powell CS, White KC. Pulpal Healing And Dentinal Bridge Formation In An Acidic Environment. *Quintessence International*. 1993;24(7).
63. Graham L, Cooper PR, Cassidy N, Nor JE, Sloan AJ, Smith AJ. The Effect Of Calcium Hydroxide On Solubilisation Of Bio-Active Dentine Matrix Components. *Biomaterials*. 2006;27(14):2865-73.
64. Smith AJ. Vitality Of The Dentin-Pulp Complex In Health And Disease: Growth Factors As Key Mediators. *Journal Of Dental Education*. 2003;67(6):678-89.
65. Kitasako Y, Ikeda M, Tagami J. Pulpal Responses To Bacterial Contamination Following Dentin Bridging Beneath Hard-Setting Calcium Hydroxide And Self-Etching Adhesive Resin System. *Dental Traumatology*. 2008;24(2):201-6.
66. Cox C, Sübay R, Ostro E, Suzuki S, Suzuki S. Tunnel Defects In Dentin Bridges: Their Formation Following Direct Pulp Capping. *Operative Dentistry*. 1995;21(1):4-11.
67. Langeland K, Dowden WE, Tronstad L, Langeland LK. Human Pulp Changes Of Iatrogenic Origin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1971;32(6):943-80.
68. Milosevic A. Calcium Hydroxide In Restorative Dentistry. *Journal Of Dentistry*. 1991;19(1):3-13.
69. Poggio C, Lombardini M, Colombo M, Beltrami R, Rindi S. Solubility And Ph Of Direct Pulp Capping Materials: A Comparative Study. *Journal Of Applied Biomaterials & Functional Materials*. 2015;13(2).

70. Jaber L, Mascrès C, Donohue WB. Reaction Of The Dental Pulp To Hydroxyapatite. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1992;73(1):92-8.
71. Oguntebi B, Clark A, Wilson J. Pulp Capping With Bioglass® And Autologous Demineralized Dentin In Miniature Swine. *Journal Of Dental Research*. 1993;72(2):484-9.
72. Decup F, Six N, Palmier B, Buch D, Lasfargues J, Salih E, Et Al. Bone Sialoprotein-Induced Reparative Dentinogenesis In The Pulp Of Rat's Molar. *Clinical Oral Investigations*. 2000;4(2):110-9.
73. Yoshimine Y, Maeda K. Histologic Evaluation Of Tetracalcium Phosphate-Based Cement As A Direct Pulp-Capping Agent. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*. 1995;79(3):351-8.
74. FORD TRP, Torabinejad M, ABEDI HR, BAKLAND LK, KARIYAWASAM SP. Using Mineral Trioxide Aggregate As A Pulp-Capping Material. *The Journal Of The American Dental Association*. 1996;127(10):1491-4.
75. Niinuma A. Newly Developed Resinous Direct Pulp Capping Agent Containing Calcium Hydroxide (MTYA1-Ca). *International Endodontic Journal*. 1999;32(6):475-83.
76. Torabinejad M, Hong C, Ford TP, Kettering J. Cytotoxicity Of Four Root End Filling Materials. *Journal Of Endodontics*. 1995;21(10):489-92.
77. Torabinejad M, Chivian N. Clinical Applications Of Mineral Trioxide Aggregate. *Journal Of Endodontics*. 1999;25(3):197-205.
78. Juárez Broon N, Bramante CM, Assis Gfd, Bortoluzzi EA, Bernardineli N, Moraes Igd, Et Al. Healing Of Root Perforations Treated With Mineral Trioxide Aggregate (MTA) And Portland Cement. *Journal Of Applied Oral Science*. 2006;14(5):305-11.
79. Menezes R, Bramante CM, Letra A, Carvalho VGG, Garcia RB. Histologic Evaluation Of Pulpotomies In Dog Using Two Types Of Mineral Trioxide Aggregate And Regular And White Portland Cements As Wound Dressings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*. 2004;98(3):376-9.
80. Holland R, De Souza V, Murata Ss, Nery Mj, Bernabé P, Otoboni Filho Ja, Et Al. Healing Process Of Dog Dental Pulp After Pulpotomy And Pulp Covering With

- Mineral Trioxide Aggregate Or Portland Cement. *Brazilian Dental Journal*. 2001;109-13.
81. Camilleri J, Pitt Ford T. Mineral Trioxide Aggregate: A Review Of The Constituents And Biological Properties Of The Material. *International Endodontic Journal*. 2006;39(10):747-54.
82. Estrela C, Bammann LL, Estrela C, Silva RS, Pécora JD. Antimicrobial And Chemical Study Of MTA, Portland Cement, Calcium Hydroxide Paste, Sealapex And Dycal. *Braz Dent J*. 2000;11(1):3-9.
83. Torabinejad M, Parirokh M. Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review—Part II: Leakage And Biocompatibility Investigations. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(2):190-202.
84. Camilleri J, Montesin FE, Brady K, Sweeney R, Curtis RV, Ford TRP. The Constitution Of Mineral Trioxide Aggregate. *Dental Materials*. 2005;21(4):297-303.
85. Ferris DM, Baumgartner JC. Perforation Repair Comparing Two Types Of Mineral Trioxide Aggregate. *Journal Of Endodontics*. 2004;30(6):422-4.
86. Tselnik M, Baumgartner JC, Marshall JG. Bacterial Leakage With Mineral Trioxide Aggregate Or A Resin-Modified Glass Ionomer Used As A Coronal Barrier. *Journal Of Endodontics*. 2004;30(11):782-4.
87. Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Brink F. Chemical Differences Between White And Gray Mineral Trioxide Aggregate. *Journal Of Endodontics*. 2005;31(2):101-3.
88. Hashem AAR, Hassanien EE. Proroot MTA, MTA-Angelus And IRM Used To Repair Large Furcation Perforations: Sealability Study. *Journal Of Endodontics*. 2008;34(1):59-61.
89. Torabinejad M, Hong C, McDonald F, Ford TP. Physical And Chemical Properties Of A New Root-End Filling Material. *Journal Of Endodontics*. 1995;21(7):349-53.
90. Iwamoto CE, Adachi E, Pameijer CH, Barnes D, Romberg E, Jefferies S. Clinical And Histological Evaluation Of White Proroot MTA In Direct Pulp Capping. *American Journal Of Dentistry*. 2006;19(2):85.

91. Farsi N, Alamoudi N, Balto K, Al Mushayt A. Clinical Assessment Of Mineral Trioxide Aggregate (MTA) As Direct Pulp Capping In Young Permanent Teeth. *Journal Of Clinical Pediatric Dentistry*. 2007;31(2):72-6.
92. Witherspoon DE, Ham K. One-Visit Apexification: Technique For Inducing Root-End Barrier Formation In Apical Closures. *Practical Procedures And Aesthetic Dentistry*. 2001;13(6):455-66.
93. Simon S, Rilliard F, Berdal A, Machtou P. The Use Of Mineral Trioxide Aggregate In One-Visit Apexification Treatment: A Prospective Study. *International Endodontic Journal*. 2007;40(3):186-97.
94. Sluyk S, Moon P, Hartwell G. Evaluation Of Setting Properties And Retention Characteristics Of Mineral Trioxide Aggregate When Used As A Furcation Perforation Repair Material. *Journal Of Endodontics*. 1998;24(11):768-71.
95. Holland R, Otoboni Filho JA, De Souza V, Nery MJ, Bernabe PFE, Junior ED. Mineral Trioxide Aggregate Repair Of Lateral Root Perforations. *Journal Of Endodontics*. 2001;27(4):281-4.
96. Chacko DV, Kurikose DS. Human Pulpal Response To Mineral Trioxide Aggregate (MTA): A Histologic Study. *Journal Of Clinical Pediatric Dentistry*. 2006;30(3):203-9.
97. Eghbal MJ, Asgary S, Baglue RA, Parirokh M, Ghoddusi J. MTA Pulpotomy Of Human Permanent Molars With Irreversible Pulpitis. *Australian Endodontic Journal*. 2009;35(1):4-8.
98. Ölmez A, Delilbaşı Dae, Akagündüz Dd, Özdoğan Dyt. Endodontik Tedavi Uygulanmış Süt Dişlerinde Üç Farklı Materyalin İntrakoronal Sızıntı Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal Of Dental Sciences Special Topics*. 2012;3(1):1-5.
99. Aqrabawi J. Endodontics: Sealing Ability Of Amalgam, Super EBA Cement, And MTA When Used As Retrograde Filling Materials. *British Dental Journal*. 2000;188(5):266-8.
100. Pawar AM, Kokate SR, Shah RA. Management Of A Large Periapical Lesion Using Biodentine TM As Retrograde Restoration With Eighteen Months Evident Follow Up. *Journal Of Conservative Dentistry*. 2013;16(6):573.

101. Hauman C, Love R. Biocompatibility Of Dental Materials Used In Contemporary Endodontic Therapy: A Review. Part 1. Intracanal Drugs And Substances. *International Endodontic Journal*. 2003;36(2):75-85.
102. Saidon J, He J, Zhu Q, Safavi K, Spångberg LS. Cell And Tissue Reactions To Mineral Trioxide Aggregate And Portland Cement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*. 2003;95(4):483-9.
103. Shahi S, Rahimi S, Yavari HR, Mokhtari H, Roshangar L, Abasi MM, Et Al. Effect Of Mineral Trioxide Aggregates And Portland Cements On Inflammatory Cells. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(5):899-903.
104. Vosoughhosseini S, Lotfi M, Shahi S, Baloo H, Mesgariabbasi M, Saghiri MA, Et Al. Influence Of White Versus Gray Mineral Trioxide Aggregate On Inflammatory Cells. *Journal Of Endodontics*. 2008;34(6):715-7.
105. Modaresi J, Yavari S, Dianat SO, Shahrabi S. A Comparison Of Tissue Reaction To MTA And An Experimental Root-End Restorative Material In Rats. *Australian Endodontic Journal*. 2005;31(2):69-72.
106. Cintra LTA, Ribeiro TAA, Gomes-Filho JE, Bernabé PFE, Watanabe S, Facundo Acds, Et Al. Biocompatibility And Biomineralization Assessment Of A New Root Canal Sealer And Root-End Filling Material. *Dental Traumatology*. 2013;29(2):145-50.
107. Cunha SA, Rached Jr FJA, Alfredo E, León JE, Perez Deduc. Biocompatibility Of Sealers Used In Apical Surgery: A Histological Study In Rat Subcutaneous Tissue. *Brazilian Dental Journal*. 2011;22(4):299-305.
108. Lee DSDJ, Bogen G. Multifaceted Use Of Proroottm MTA Root Canal Repair Material. *Pediatric Dentistry*. 2001;23(4):326-30.
109. Maroto M. Dentin Bridge Formation After Mineral Trioxide Aggregate (Mta) Geitknmofie Pulpotomies In Primary Teeth. *American Journal Of Dentistry*. 2005;18(3).
110. Ford TRP, Torabinejad M, Mckendry DJ, Hong C-U, Kariyawasam SP. Use Of Mineral Trioxide Aggregate For Repair Of Furcal Perforations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology*. 1995;79(6):756-63.

111. Qureshi A, Soujanya E, Nandakumar P. Recent Advances In Pulp Capping Materials: An Overview. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research: JCDR*. 2014;8(1):316.
112. Suh B, Yin R, Cannon M, Martin DE. Polymerizable Dental Pulp Healing, Capping, And Lining Material And Method For Use. Google Patents; 2008.
113. Bortoluzzi EA, Niu L-N, Palani CD, El-Awady AR, Hammond BD, Pei D-D, Et Al. Cytotoxicity And Osteogenic Potential Of Silicate Calcium Cements As Potential Protective Materials For Pulpal Revascularization. *Dental Materials*. 2015;31(12):1510-22.
114. Cannon M, Gerodias N, Vieira A, Percinoto C, Jurado R. Primate Pulpal Healing After Exposure And Theracal Application. *Journal Of Clinical Pediatric Dentistry*. 2014;38(4):333-7.
115. Dickens SH, Flaim GM, Schumacher GE, Eichmiller FC, Schafer DR, Rutherford RB. Preclinical Effectiveness Of A Novel Pulp Capping Material. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(7):1222-5.
116. Nielsen M, Casey J, Vanderweele R, Vandewalle K. Mechanical Properties Of New Dental Pulp-Capping Materials. *General Dentistry*. 2015;64(1):44-8.
117. Makkar S, Kaur H, Aggarwal A, Vashisht R. A Confocal Laser Scanning Microscopic Study Evaluating The Sealing Ability Of Mineral Trioxide Aggregate, Biodentine And A New Pulp Capping Agent-Theracal.
118. Zand V, Lotfi M, Aghbali A, Mesgariabbasi M, Janani M, Mokhtari H, Et Al. Tissue Reaction And Biocompatibility Of Implanted Mineral Trioxide Aggregate With Silver Nanoparticles In A Rat Model. *Iranian Endodontic Journal*. 2016;11(1):13.
119. Karanth P, Manjunath M, Kuriakose E. Reaction Of Rat Subcutaneous Tissue To Mineral Trioxide Aggregate And Portland Cement: A Secondary Level Biocompatibility Test. *Journal Of Indian Society Of Pedodontics And Preventive Dentistry*. 2013;31(2):74.
120. Bramante CM, Kato MM, Assis Gfd, Duarte MAH, Bernardineli N, Moraes Igd, Et Al. Biocompatibility And Setting Time Of CPM-MTA And White Portland Cement Clinker With Or Without Calcium Sulfate. *Journal Of Applied Oral Science*. 2013;21(1):32-6.

121. Sumer M, Muglali M, Bodrumlu E, Guvenc T. Reactions Of Connective Tissue To Amalgam, Intermediate Restorative Material, Mineral Trioxide Aggregate, And Mineral Trioxide Aggregate Mixed With Chlorhexidine. *Journal Of Endodontics*. 2006;32(11):1094-6.
122. Moretton TR, Brown CE, Legan JJ, Kafrawy A. Tissue Reactions After Subcutaneous And Intraosseous Implantation Of Mineral Trioxide Aggregate And Ethoxybenzoic Acid Cement. *Journal Of Biomedical Materials Research*. 2000;52(3):528-33.
123. Aguilar FG, Garcia LFR, Pires-De-Souza FCP. Biocompatibility Of New Calcium Aluminate Cement (Endobinder). *Journal Of Endodontics*. 2012;38(3):367-71.
124. Gomes-Filho JE, Watanabe S, Lodi CS, Cintra LTA, Nery MJ, Dezan E, Et Al. Rat Tissue Reaction To MTA FILLAPEX®. *Dental Traumatology*. 2012;28(6):452-6.
125. Zhang W, Peng B. Tissue Reactions After Subcutaneous And Intraosseous Implantation Of Iroot SP, MTA And AH Plus. *Dental Materials Journal*. 2015;34(6):774-80.
126. Torabinejad M, Ford TRP, Abedi HR, Kariyawasam SP, Tang H-M. Tissue Reaction To Implanted Root-End Filling Materials In The Tibia And Mandible Of Guinea Pigs. *Journal Of Endodontics*. 1998;24(7):468-71.
127. Torabinejad M, Hong C-U, Ford TRP, Kariyawasam SP. Tissue Reaction To Implanted Super-EBA And Mineral Trioxide Aggregate In The Mandible Of Guinea Pigs: A Preliminary Report. *Journal Of Endodontics*. 1995;21(11):569-71.
128. Assmann E, Böttcher DE, Hoppe CB, Grecca FS, Kopper PMP. Evaluation Of Bone Tissue Response To A Sealer Containing Mineral Trioxide Aggregate. *Journal Of Endodontics*. 2015;41(1):62-6.
129. Mcnamara RP, Henry MA, Schindler WG, Hargreaves KM. Biocompatibility Of Accelerated Mineral Trioxide Aggregate In A Rat Model. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(11):1851-5.
130. Rahimi S, Mokhtari H, Shahi S, Kazemi A, Asgary S, Eghbal M-J, Et Al. Osseous Reaction To Implantation Of Two Endodontic Cements: Mineral Trioxide Aggregate (MTA) And Calcium Enriched Mixture (CEM). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(5):E907-11.

131. Kui AG, Berar A, Lascu L, Bolfa P, Bosca B, Mihiu C, Et Al. The Influence Of Root-End Filling Materials On Bone Healing—An Experimental Study. *Clujul Medical*. 2014;87(4):263.
132. Demirkaya K, Can Demirdögen B, Öncel Torun Z, Erdem O, Çetinkaya S, Akay C. In Vivo Evaluation Of The Effects Of Hydraulic Calcium Silicate Dental Cements On Plasma And Liver Aluminium Levels In Rats. *European Journal Of Oral Sciences*. 2016;124(1):75-81.
133. Poggio C, Beltrami R, Colombo M, Ceci M, Dagna A, Chiesa M. In Vitro Antibacterial Activity Of Different Pulp Capping Materials. *Journal Of Clinical And Experimental Dentistry*. 2015;7(5):E584.
134. Lee H, Shin Y, Kim S-O, Lee H-S, Choi H-J, Song JS. Comparative Study Of Pulpal Responses To Pulpotomy With Proroot MTA, Retromta, And Theracal In Dogs' Teeth. *Journal Of Endodontics*. 2015;41(8):1317-24.
135. İskit AB. Nitrik Oksit Ve İnflamasyon. *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı S-*, 27 Mayıs 2005, Mersin.
136. Kumar V CR, Robbins SL. Akut Ve Kronik İnflamasyon, “Basic Pathology” Çevikbaş U. (Edt). Nobel Tıp Kitapevleri Ltd İti, İstanbul, 2003: 25-55
137. Harvey R CPPLW, Philadelphia, 1998: 401- 408.
138. Gabay C. Interleukin-6 And Chronic İnflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2006;8(2):1.
139. Coussens LM, Werb Z. İnflammation And Cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-7.
140. Wataha J, Hanks C. Biocompatibility Testing—What Can We Anticipate. *Trans Acad Dent Mater*. 1997;10:109-20.
141. Browne R. The İn Vitro Assessment Of The Cytotoxicity Of Dental Materials—Does It Have A Role? *International Endodontic Journal*. 1988;21(2):50-8.
142. Murray PE, García Godoy C, García Godoy F. How Is The Biocompatibility Of Dental Biomaterials Evaluated? *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal (Internet)*. 2007;12(3):258-66.
143. Mori GG, Teixeira LM, De Oliveira DL, Jacomini LM, Da Silva SR. Biocompatibility Evaluation Of Biodentine İn Subcutaneous Tissue Of Rats. *Journal Of Endodontics*. 2014;40(9):1485-8.

144. Mori GG, De Moraes IG, Nunes DC, Castilho LR, Poi WR, Capaldi MLPM. Biocompatibility Evaluation Of Alendronate Paste In Rat's Subcutaneous Tissue. *Dental Traumatology*. 2009;25(2):209-12.
145. Mori GG, Moraes Igd, Nunes DC, Castilho LR, Poi WR. Biocompatibility Of Acetazolamide Pastes In The Subcutaneous Tissue Of Rats. *Brazilian Dental Journal*. 2009;20(1):17-21.
146. Wataha JC. Principles Of Biocompatibility For Dental Practitioners. *The Journal Of Prosthetic Dentistry*. 2001;86(2):203-9.
147. .
148. Hanks CT, Wataha JC, Sun Z. In Vitro Models Of Biocompatibility: A Review. *Dental Materials*. 1996;12(3):186-93.
149. Hensten-Pettersen A. Comparison Of The Methods Available For Assessing Cytotoxicity. *International Endodontic Journal*. 1988;21(2):89-99.
150. Schmalz G. Concepts In Biocompatibility Testing Of Dental Restorative Materials. *Clinical Oral Investigations*. 1998;1(4):154-62.
151. Kolokouris I, Economides N, Beltes P, Vlemmas I. In Vivo Comparison Of The Biocompatibility Of Two Root Canal Sealers Implanted Into The Subcutaneous Connective Tissue Of Rats. *Journal Of Endodontics*. 1998;24(2):82-5.
152. Ozbas H, Yaltirik M, Bilgic B, Issever H. Reactions Of Connective Tissue To Compomers, Composite And Amalgam Root-End Filling Materials. *International Endodontic Journal*. 2003;36(4):281-7.
153. Tuncer S, Demirci M. Dental Materyallerde Biyouyumluluk Değerlendirmeleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2011;2011(2).
154. Zortuk M, Kıraç E. Laboratuvar Hayvanlarının Deneysel Amaçla Protetik Diş Tedavisi Alanında Kullanım Prosedürleri The Usage Procedure Of The Laboratory Animals With Experimental Purpose In Prosthetic Dentistry.
155. Garcia Ldfr, Marques AAF, Roselino Ldmr, Pires-De Fdcp, Consani S. Biocompatibility Evaluation Of Epiphany/Resilon Root Canal Filling System In Subcutaneous Tissue Of Rats. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(1):110-4.
156. Bhat K, Walvekar S. Response Of Subcutaneous Connective Tissue To Materials And Drugs: A Simplified Technique. *Journal Of Endodontics*. 1975;1(6):202-4.

157. Torneck CD. Reaction Of Rat Connective Tissue To Polyethylene Tube Implants: Part I. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1966;21(3):379-87.
158. Langeland K, Guttuso J, Langeland LK, Tobon G. Methods In The Study Of Biologic Responses To Endodontic Materials: Tissue Response To N2. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. 1969;27(4):522-42.
159. Gomes-Filho JE, Watanabe S, Bernabé PFE, De Moraes Costa MT. A Mineral Trioxide Aggregate Sealer Stimulated Mineralization. Journal Of Endodontics. 2009;35(2):256-60.
160. Internationale FD. Recommended Standard Practices For Biological Evaluation Of Dental Materials, Part 4. 11: Subcutaneous Implantation Test. Int Dent J. 1980;30:173-4.
161. Torneck C. Reaction Of Rat Connective Tissue To Polyethylene Tube Implants. II. Oral Surgery, Oral Medicine, And Oral Pathology. 1967;24(5):674.
162. Main C, Mirzayan N, Shabahang S, Torabinejad M. Repair Of Root Perforations Using Mineral Trioxide Aggregate: A Long-Term Study. Journal Of Endodontics. 2004;30(2):80-3.
163. Maria De Lourdes RA, Holland R, Reis A, Bortoluzzi MC, Murata SS, Dezan E, Et Al. Evaluation Of Mineral Trioxide Aggregate And Calcium Hydroxide Cement As Pulp-Capping Agents In Human Teeth. Journal Of Endodontics. 2008;34(1):1-6.
164. Andelin WE, Shabahang S, Wright K, Torabinejad M. Identification Of Hard Tissue After Experimental Pulp Capping Using Dentin Sialoprotein (DSP) As A Marker. Journal Of Endodontics. 2003;29(10):646-50.
165. Haglund R, He J, Jarvis J, Safavi KE, Spångberg LS, Zhu Q. Effects Of Root-End Filling Materials On Fibroblasts And Macrophages In Vitro. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology. 2003;95(6):739-45.
166. Mitchell P, Ford TP, Torabinejad M, McDonald F. Osteoblast Biocompatibility Of Mineral Trioxide Aggregate. Biomaterials. 1999;20(2):167-73.
167. Faraco IM, Holland R. Response Of The Pulp Of Dogs To Capping With Mineral Trioxide Aggregate Or A Calcium Hydroxide Cement. Dental Traumatology. 2001;17(4):163-6.

168. Paranjpe A, Zhang H, Johnson JD. Effects Of Mineral Trioxide Aggregate On Human Dental Pulp Cells After Pulp-Capping Procedures. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(6):1042-7.
169. Kuratate M, Yoshiba K, Shigetani Y, Yoshiba N, Ohshima H, Okiji T. Immunohistochemical Analysis Of Nestin, Osteopontin, And Proliferating Cells In The Reparative Process Of Exposed Dental Pulp Capped With Mineral Trioxide Aggregate. *Journal Of Endodontics*. 2008;34(8):970-4.
170. Dammaschke T, Stratmann U, Wolff P, Sagheri D, Schäfer E. Direct Pulp Capping With Mineral Trioxide Aggregate: An Immunohistologic Comparison With Calcium Hydroxide In Rodents. *Journal Of Endodontics*. 2010;36(5):814-9.
171. Holland R, De Souza V, Nery MJ, Otoboni Filho JA, Bernabé PF, Dezan E. Reaction Of Rat Connective Tissue To Implanted Dentin Tubes Filled With Mineral Trioxide Aggregate Or Calcium Hydroxide. *Journal Of Endodontics*. 1999;25(3):161-6.
172. Fridland M, Rosado R. Mineral Trioxide Aggregate (MTA) Solubility And Porosity With Different Water-To-Powder Ratios. *Journal Of Endodontics*. 2003;29(12):814-7.
173. Oliveira I, Pandolfelli V, Jacobovitz M. Chemical, Physical And Mechanical Properties Of A Novel Calcium Aluminate Endodontic Cement. *International Endodontic Journal*. 2010;43(12):1069-76.
174. Lessa FCR, Aranha AMF, Hebling J, Costa Cads. Cytotoxic Effects Of White-MTA And MTA-Bio Cements On Odontoblast-Like Cells (MDPC-23). *Brazilian Dental Journal*. 2010;21(1):24-31.
175. Gorgidze L, Oshemkova S, Vorobjev I. Blue Light Inhibits Mitosis In Tissue Culture Cells. *Bioscience Reports*. 1998;18(4):215-24.
176. Hoffmann-Dörr S, Greinert R, Volkmer B, Epe B. Visible Light (> 395nm) Causes Micronuclei Formation In Mammalian Cells Without Generation Of Cyclobutane Pyrimidine Dimers. *Mutation Research/Fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis*. 2005;572(1):142-9.
177. Silveira CMM, Pinto SCS, Zedebski Rdam, Santos FA, Pilatti GL. Biocompatibility Of Four Root Canal Sealers: A Histopathological Evaluation In Rat Subcutaneous Connective Tissue. *Brazilian Dental Journal*. 2011;22(1):21-7.

178. Zmener O, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Biocompatibility Of Two Calcium Hydroxide-Based Endodontic Sealers: A Quantitative Study In The Subcutaneous Connective Tissue Of The Rat. *Journal Of Endodontics*. 1988;14(5):229-35.
179. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar Medyatörlere Toplu Bir Bakış. *Genel Tıp Derg*. 2006;16(3):143-52.
180. Khalil WA, Abunasef SK. Can Mineral Trioxide Aggregate And Nanoparticulate Endosequence Root Repair Material Produce Injurious Effects To Rat Subcutaneous Tissues? *Journal Of Endodontics*. 2015;41(7):1151-6.
181. Yaltirik M, Ozbas H, Bilgic B, Issever H. Reactions Of Connective Tissue To Mineral Trioxide Aggregate And Amalgam. *Journal Of Endodontics*. 2004;30(2):95-9.
182. Batur YB, Acar G, Yalcin Y, Dindar S, Sancakli H, Erdemir U. The Cytotoxic Evaluation Of Mineral Trioxide Aggregate And Bioaggregate In The Subcutaneous Connective Tissue Of Rats. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal*. 2013;18(4):E745.

T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI



KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE

Sayı: 53488718 - 385
Konu: Onay Belgesi

Tarih: 17/06/2015

Sayın: Doç. Dr. Tahsin YILDIRIM
Restoratif Diş Tedavisi ABD.

“Işıklı Sertleşen Pulpa Kaplama Materyalinin Ratlarda Subkutan ve Kemik Dokudaki Biyouyumluluğunun Değerlendirilmesi” başlıklı 2015/25 protokol no.lu tez çalışması incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Etem ALHAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ

Çalışmasının Adı : “Işıklı Sertleşen Pulpa Kaplama Materyalinin Ratlarda Subkutan ve Kemik Dokudaki Biyouyumluluğunun Değerlendirilmesi”

Çalışmacılar : Doç.Dr.Tahsin YILDIRIM, Arş.Gör.Emine Sak MORTAŞ, Arş.Gör.Dr.Nuray Yılmaz ALTINTAŞ, Doç.Dr.Subutay Han ALTINTAŞ, Prof.Dr.Ersan ODACI

Anabilim Dalı : Restoratif Diş Tedavisi

**Etik Kurul
Dosya No**
2015/ 25

**Etik Kurul
Toplantı Tarihi**
16/06/2015

**Etik Kurul
Toplantı No**
2015/09

**Etik Kurul
Karar No**
3

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu’nda Prof.Dr.Etem ALHAN’ın başkanlığında toplanıp; “Işıklı Sertleşen Pulpa Kaplama Materyalinin Ratlarda Subkutan ve Kemik Dokudaki Biyouyumluluğunun Değerlendirilmesi” başlığını taşıyan tez çalışmanın, Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (16.06.2015)

Prof. Dr. Etem ALHAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

TC Kimlik No 49057115046

Soyadı, Adı SAK MORTAŞ Emine

Uyruğu TC

Doğum tarihi ve yeri 17/06/1987 Çayyralan

Medeni Hali Evli

Telefon 05055635770

Yazışma Adresi eminesak2011@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Uzmanlık KTÜ Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı

Lisans Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Lise Körfez Oruç Reis Anadolu Lisesi

Yabancı Dil İngilizce