

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ENDODONTİ ANABİLİMDALI

**FARKLI İÇERİKLİ KÖK KANAL PATLARININ
BİYOUYUMLULUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Melek GÜREL

**Samsun
Aralık, 2013**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ENDODONTİ ANABİLİMDALI

**FARKLI İÇERİKLİ KÖK KANAL PATLARININ
BİYOUYUMLULUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Melek GÜREL

Danışman

Prof. Dr. Hikmet AYDEMİR

Samsun

Aralık, 2013

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Dt. Melek GÜREL tarafından **Prof. Dr. Hikmet AYDEMİR** Danışmanlığında hazırlanan **“Farklı İçerikli Kök Kanal Patlarının Biyouyumluluklarının Değerlendirilmesi”** başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 17 /12 /2013 tarihinde yapılan sınav ile Endodonti Anabilim Dalında DOKTORA Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Seçkin DİNDAR
(İstanbul Üniversitesi)

Üye : Prof Dr. Hikmet AYDEMİR
(Ordukt Mayıs Üniversitesi)

Üye : Prof.Dr.Gözlem CEYLAN
(Ordukt Mayıs Üniversitesi)

Üye : Doç. Dr. Emre BODRUMLU
(Ordukt Mayıs Üniversitesi)

Üye : Doç.Dr. Uğur İNAN
(Ordukt Mayıs Üniversitesi)

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

.... / /.....

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve tüm doktora hayatım boyunca yanımda olan ve benden bilgi ve desteklerini esirgemeyen öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Hikmet AYDEMİR'e,

Tez çalışmama yaptığı önemli katkı ve yardımlarından dolayı doktora hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen ve bir ağabey olarak yol gösteren Doç. Dr. Uğur İNAN'a

İhtiyacım olduğu her zaman yanımda olan ve bana ablalık yapan Doç. Dr. Ebru ÖZSEZER DEMİRYÜREK'e.

Kendi çalışmaları sırasında bana vakit ayırarak tez deneylerini gerçekleştiren değerli hocam Prof. Dr. Murat ERTÜRK'e,

Tez verilerinin istatistiksel değerlendirmesini yaparak bu çalışmanın sonuçlanmasında büyük katkısı olan Doç. Dr. Kürşat DEMİRYÜREK'e,

Doktora eğitimim süresince bilgilerini benden esirgemeyen tüm anabilim dalı hocalarıma,

Anabilim dalımız içerisinde aile ortamı oluşturduğumuz başta Dt. Buğra GÜLER ve Dt. Cangül KESKİN olmak üzere asistan arkadaşlarıma ve tüm bölüm personelimize,

Beni bugünlere getirebilmek için hiçbir sıkıntıdan ve fedakarlıktan kaçınmayan canım annem ve babama,

Ne yazsam yeterli gelmeyecek canım kız kardeşim ve ağabeyime,

Teşekkürler.

ÖZET
FARKLI İÇERİKLİ KÖK KANAL PATLARININ BİYUYUMLULUKLARINI
DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızın amacı kök kanal tedavisinde gutaperka ile birlikte kullanılan kök kanal dolgu patlarından; kalsiyum hidroksit (Sealapex), epoksi rezin (AH Plus), silikon (RoekoSeal), mineral trioksit agregat (MTA Fillapex) ve kalsiyum silikat fosfat (Smartpaste Bio) içerikli kanal patlarının biyoyumluluklarının incelenmesidir.

Materyal ve Metot: Kanal patları üretici firmaların direktifleri doğrultusunda hazırlandı. Sertleşmiş kanal patları medyum ile 24 saat 37⁰C’de inkübasyona bırakılarak ekstraktları elde edildi. Ekstraktlar insan gingival fibroblastları (HGF) ve dental pulpa kök hücreleri (DPSCs) ile 24 saat inkübe edildi ve bu deney 3 kere tekrarlandı. Sitotoksik değerlendirme MTT yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Farklı konsantrasyonlarda kullanılan kök kanal dolgu patlarının HGF ve DPSC hücreleri üzerine sitotoksik etkileri değerlendirildiğinde; Sealapex ve MTA Fillapex’in farklı konsantrasyonlarda farklı etki gösterdiği, RoekoSeal’in tüm konsantrasyonlarda kabul edilebilir olduğu, AH Plus ve Smartpaste Bio’nun ise tüm konsantrasyonlarda sitotoksik etki göstermediği tespit edilmiştir. Varyans analizi sonuçlarına göre AH Plus-Smartpaste Bio ile MTA Fillapex-Sealapex grupları arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık olduğu bu farklılığın her iki hücre grubu üzerinde aynı olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: MTA Fillapex ve Sealapex patlarının sitotoksitelerinin yüksek olduğu, Smartpaste Bio ve AH Plus patlarının biyoyumlu, RoekoSeal’in ise kabul edilebilir biyoyumluluk gösterdiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyoyumluluk, DPSCs, Kök kanal patı, HGF, MTT, Sitotoksiste.

Melek GÜREL, Doktora Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Aralık-2013

ABSTRACT
THE BIOCOMPATIBILITY EVALUATION OF DIFFERENT ROOT CANAL SEALERS

Aim: The purpose of this study is evaluation of biocompatibility of calcium hydroxide (Sealapex), epoxi resin (AH Plus), silicone (RoekoSeal), mineral trioxide aggregate (MTA Fillapex) and calcium silicate phosphate (Smartpaste Bio) based root canal sealer.

Material and Method: The materials were mixed according to the manufacturer's instructions. Elutes of materials were prepared by incubating setted sealers in medium for 24 hours at 37⁰ C. The elutes incubated with human gingival fibroblasts (HGF) and dental pulp stem cells (DPSCs) for 24 hours and repeated three times. Cytotoxic acitivity measured using the MTT assay.

Results: The cytotoxic effect of root canal sealers on HGF and DPSCs cells at different concentrations was evaluated; Sealapex and MTA Fillapex showed different effects at different concentrations, Roekoseal was acceptable at all concentrations, AH Plus and Smarpaste Bio showed no cytotoxic effect at all concentrations Statistical analysis of variance showed highly significant differences between AH Plus-Smartpaste Bio and MTA Fillapex-Sealapex and no differences between cytotoxic effects of root canal sealers on all cell types.

Conclusion: Smartpaste Bio and AH Plus were the most biocompatible materials followed by RoekoSeal. MTA Fillapex and Sealapex were the most cytotoxic materials.

Keywords: Biocompatibility, Cytotoxicity, DPSCs, HGF, MTT, Root canal sealers,

SİMGELER VE KISALTMALAR

<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
⁰ C	: Santigrat derece
dk	: Dakika
ml	: Mililitre
gr	: Gram
mg	: Miligram
µm	: Mikron
µl	: Mikrolitre
MTA	: Mineral trioksit agregat
MEM	: minimal essential medium
FBS	: Fötal bovine serum
MTT	: 3-(4,5-dimethyliazol-2-yl) -2,5 diphenyl tetrazolium bromide
XTT	: 2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfobhenyl)-2H-tetrazolium -5-carboxanilide
MTS	: 3-(4,5dimethyliazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl) -2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium
PDLSC	: Periodontal ligament stem cell
SHED	: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth
DPSCs	: Dental pulp stem cells
SCAP	: Stem cells from apical papilla
DFCs	: Dental follicule stem cells
TGSCs	: Tooth germ stem cells
HPDLF	: Human periodontal ligament fibroblasts
HKV	: Hücre kültür vasatı
FDS	: Fötal dana serumu
EMEM	: Eagle's minimal essential medium

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
TÜRKÇE ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kök kanallarının doldurulmasında kullanılan katı materyaller	3
2.1.1. Gümüş kon	3
2.1.2. Gütaperka	3
2.1.3. Sentetik polimerler	5
2.2. Kök kanal dolgu patları	5
2.3.Kök kanal dolgu patlarının sınıflandırılması	7
2.4.Kök kanal dolgu patlarının özellikleri	9
2.4.1. Çinko fosfat esaslı kök kanal dolgu patları	9
2.4.2. Kalsiyum hidroksit esaslı kök kanal dolgu patları	10
2.4.3. Polimer esaslı kök kanal dolgu patları	12
2.4.4. Cam iyonomer esaslı kök kanal dolgu patları	15
2.4.5. Biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patları	17
2.5.Çalışmamızda kullanılan kök kanal dolgu patları	19
2.5.1. AH Plus	19
2.5.2. Sealapex	20
2.5.3. Roeko Seal	21
2.5.4. SmartPaste Bio	21
2.5.5. MTA Fillapex	22
2.6. Kök kanal dolgu patlarının biyouyumluluğu	23
2.7. Biyouyumluluğun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	25
2.7.1. Sitotoksik değerlendirme	27
2.7.2. Cilt altı ve kas içi implantasyon	35
2.7.3. Kemik içi implantasyon	35
2.7.4. Periradiküler reaksiyonun in vivo değerlendirilmesi	36
2.8. Kök hücreler	36

2.8.1. Embriyonik kök hücresi	37
2.8.2. Yetişkin kök hücresi	38
2.9. Dental kök hücreler	38
3. MATERYAL VE METOT	41
3.1. İnsan gingival fibroblast ve dental pulpa kök hücre kültürü	41
3.2. Sitotoksosite testi	42
3.2.1. Kök kanal patlarının sitotoksosite testi için hazırlanması	42
3.2.2. MTT testi	45
4. BULGULAR	50
4.1. HGF hücreleri üzerinde biyoyumluluğun değerlendirilmesi	50
4.1.1. %100 konsantrasyondaki uygulamada biyoyumluluğun değerlendirilmesi..50	
4.1.2. %50 konsantrasyondaki uygulamada biyoyumluluğun değerlendirilmesi ..51	
4.1.3. %25 konsantrasyondaki uygulamada biyoyumluluğun değerlendirilmesi ..53	
4.2. DPSCs hücreleri üzerinde biyoyumluluğun değerlendirilmesi	54
4.2.1. %100 konsantrasyondaki uygulamada biyoyumluluğun değerlendirilmesi..54	
4.2.2. %50 konsantrasyondaki uygulamada biyoyumluluğun değerlendirilmesi ..55	
4.2.3. %25 konsantrasyondaki uygulamada biyoyumluluğun değerlendirilmesi ..57	
4.3. Kök kanal patlarının farklı konsantrasyonlarının değerlendirilmesi.....	58
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	97

1. GİRİŞ

Kök kanal tedavisinde modern görüş tüm kök kanal sistemini ve anatomik varyasyonlarının mekanik olarak temizlenmesini takiben, iritan özellik taşımayan antibakteriyel ilaçlarla yıkanıp dezenfekte edildikten sonra hacimsel olarak değişikliğe uğramayan ve biyouyumlu bir kanal dolgu maddesi ile foramen apikaleye kadar üç boyutlu olarak sıkı sıkıya doldurmaktır (Mittal ve ark., 1995; Er ve ark. , 2003; Dartar Öztan ve ark., 2003; Batista ve ark., 2006; Ashraf ve ark., 2010; Alaçam, 2012).

Kök kanal dolgusu için kullanılan en yaygın yöntem gütaperka gibi yarı katı materyallerin kök kanal patı ya da simanlar ile birlikte kullanılmasıdır (Dartar Öztan ve ark., 2003; Ashraf ve ark., 2010; Alaçam, 2012). Gütaperka ile birlikte kullanılan bu materyallerden beklenen; dentin yüzeyine bağlanabilmesi, kök kanal sistemine nüfuz ederek yeterli bir tıkama sağlaması, boyutsal açıdan stabil olması, doku sıvılarında çözülmemesi gibi fiziksel özelliklerin yanı sıra biyouyumlu olmalarıdır (Sousa ve ark., 2006; Heitman ve ark., 2008; Scotti ve ark., 2008; Al-Hiyasat ve ark., 2010). Kök kanal dolgusu sırasında veya zamanla bu materyallerin bozulma ve korozyonları sonucu açığa çıkan maddelerin dentin tübülleri, lateral, aksesuar kanallar ve apikal foramen gibi birçok bağlantı sayesinde periodontal ligament, alveoler kemik gibi çevre canlı dokulara ulaşması ve bu dokularla olan teması sonucu doku hasarına ve immün cevabın oluşmasına neden olabildikleri bildirilmiştir (Geurtsen ve Leyhausen, 1997; Sousa ve ark., 2006; Heitman ve ark., 2008; Scotti ve ark., 2008; Al-Hiyasat ve ark., 2010 ; Giovanini 2011; Scelza ve ark., 2012). Kök kanal patlarının kimyasal kompozisyonunun kök kanal tedavisinin sonuçlarını pozitif veya negatif yönde etkileyebilme durumu nedeniyle bu materyallerin genel olarak biyouyumluluklarının özellikle de dokular ve hücre tipleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (Silveira ve ark., 2011).

Kök kanal patlarının biyouyumluluklarının incelenmesinde, sitotoksisite, nörotoksisite, genotoksisite, mutajenite, karsinojenite, histouyumluluk ve mikrobiyal etkiler gibi çeşitli parametreler kullanılmış ve bu özellikleri incelemek için in vitro ve in vivo testler geliştirilmiştir (Geurtsen ve Leyhausen, 1997; Sousa ve ark., 2006; Silva-Herzog ve ark., 2011).

Çalışmamızın amacı kök kanal tedavisinde gütaperka ile birlikte kullanılan kök kanal dolgu patlarından; kalsiyum hidroksit, rezin, silikon ve biyoseramik esaslı patların biyouyumluluklarının incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Endodontik tedavinin öncelikli amaçları, pulpal boşluğun tamamen temizlenmesi ve apikalde sıkı bir tıkama sağlayacak şekilde kök kanalının tamamen doldurulmasıdır (Ingle ve Bakland 2002). Cerrahi olmayan kök kanal tedavisinin başarısının, kök kanal sisteminin çok iyi temizlenip şekillendirilmesine, üç boyutlu olarak doldurulmasına ve çok iyi uyumlu, sızdırmaz bir koronal restorasyonun yapılmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (Glickman ve Gutmann, 1992).

Endodontik tedavilerde başarı ve başarısızlık nedenleri incelendiğinde, başarısızlığın nedeninin yaklaşık olarak %60 oranında eksik doldurulmuş kanala periradiküler eksuda sızıntısı olduğu bildirilmiştir (Ingle ve Bakland 2002).

Kök kanallarının doldurulması için yıllardır kullanılan materyaller, plastikler ve simanların aşağıdaki ortak özelliklere sahip olmaları gerektiği belirtilmiştir (Stock ve ark., 1997; Ingle ve Bakland, 2002):

1. Kanala kolayca uygulanabilmelidir.
2. Periapikal dokuları irrite etmemeli, periapikal doku iyileşmesini hızlandırmalıdır.
3. Toksik olmamalıdır.
4. Akışkan olmalıdır.
5. Kanal duvarlarına iyi adapte olmalıdır.
6. Boyutsal değişiklik göstermemelidir.
7. Doku sıvıları ve neme karşı dayanıklı olmalıdır.
8. Dişi boyamamalıdır.
9. Radyopak olmalıdır.
10. Kolay sökülebilir olmalıdır.
11. Bakteriyostatik olmalıdır.

Kök kanal dolgu materyalleri genellikle katı ve yarı katı olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Walton ve Johnson, 2002). Katı materyallerin biyouyumlulukları iyi olmasına rağmen kök kanal sistemine yerleştirilmeleri sırasında bu materyaller ile kök kanal duvarları arasında kalan boşluk nedeniyle katı materyallerin yarı katı materyaller ile birlikte kullanılması önerilmiştir (Walton and Johnson, 2002; Regan, 2004).

2.1. Kök Kanallarının Doldurulmasında Kullanılan Katı Materyaller

Günümüze kadar kök kanal sisteminin doldurulmasında katı materyal olarak gümüş konlar, gütaperka ve modifikasyonları (üzeri kaplanmış gütaperkalar, medikament içerikli gütaperkalar), ile Resilon gibi sentetik polimer yapıdaki materyaller kullanılmıştır (Himel ve ark., 2006).

2.1.1. Gümüş Kon

Gümüş konlar, kök kanal dolgu materyali olarak sıklıkla kullanılmışlardır (Ingle ve West, 1994). Şekillendirmede kullanılan son kanal eğesinin boyutuna uygun olarak tasarlanmışlardır (Walton ve Johnson, 2002). Katı yapısı sayesinde kök kanalına yerleştirilmesi ve çalışma boyu kontrolü kolay olmakla birlikte yapısı nedeniyle kök kanalı içerisindeki düzensizlikleri doldurmada yetersiz kaldığı bildirilmiştir (Johnson ve Guttman, 2006). Bu materyallerin kanaldan çıkarılma zorluğu (Ørstavik, 2005), doku sıvıları veya tükürük ile temas ettiklerinde korozyona uğraması (Beatty ve Zakariasen, 1984), oluşan korozyon ürünlerinin oldukça sitotoksik olması nedeniyle periapikal iyileşmeyi olumsuz etkilediği açıklanmıştır (Goldberg, 1981; Gutmann ve Witherspoon, 2002; Çalışkan, 2006).

2.1.2. Gütaperka

Gütaperka uzun yıllardır kullanılan bir kök kanal dolgu materyalidir. Spatoceae ağacı familyasından Isonandra percha ağacının kurutulmuş öz suyundan elde edilmektedir (Goodman ve ark., 1974; Marciano ve Michalesco, 1989; Marciano ve ark., 1993; Sjögren ve ark., 1995). Minimal toksisite ve doku irritasyonuna sahip bu materyalin kanalda kaldığı sürede en az alerjik reaksiyona neden olan bir dolgu maddesi olduğu bildirilmiştir. Apikalden taşkın olan dolgularda bile periradiküler dokular tarafından iyi tolere edilebilir olduğu (Costa ve ark., 2001; Hamann ve ark., 2002) ancak kloroform gibi yumuşatıcı ajanlarla muamele edildiğinde ve ince partikül formu kullanıldığında lokalize bir doku cevabı oluşturduğu bildirilmiştir (Marciano ve Michalesco, 1989; Sjögren ve ark., 1995).

Kimyasal olarak saf gütaperka poliizoprenin trans izomeridir (1,4-poliizopren). Doğada iki farklı kristal formda (alfa ve beta) bulunur. Bu iki formun birbirlerine dönüşebildiği, kimyasal ve fiziksel özellikler açısından aralarında çok az farklılık olduğu söylenmiştir (Goodman ve ark., 1974; Marciano ve ark., 1993). Geleneksel gütaperka konların sağlamlığı ve sertliği arttırmak ve yapışkanlığı azaltmak için beta formu kullanılarak üretildiği, 42-49°C arası ısılarda alfa fazına dönüştükleri, ısıtılmaya devam edildiğinde 53-

59°C arasında amorf bir yapı kazandıkları bildirilmektedir. Gütaperkanın yumuşama derecesi 64°C, erime derecesi 100°C , parçalanma ve bozulma derecesi 150°C'dir (Goodman ve ark., 1974; Goodman ve ark., 1981; Schilder ve ark., 1985). Alfa fazının dezavantajı materyalin sertleşirken büzülmesidir, ancak alfa fazındaki gütaperkanın tekrar soğutulduğunda daha az büzülme göstererek boyutsal stabilitesini arttırdığı açıklanmıştır. Hava, ısı ve ışıkla uzun süreli teması halinde kırılğan hale gelir. Kırılğanlığın gütaperkanın beta fazından alfa fazına geçmesi (oksidasyon) sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Oliet ve Sorin, 1977; Kolokuris ve ark., 1992; Johnson ve Bond, 1999; Combe ve ark., 2001; Ørstavik, 2005; Johnson ve Gutmann,2006).

Gütaperkanın ana bileşenleri; % 60-75 çinko oksit, %18-22 gütaperka, %1,5-17 baryum sülfat ve %1-4 pigmentler, iz elementler, rezin ve mumdur (Friedman ve ark., 1977; Weine, 1989; Spangberg, 1999; Ørstavik, 2005; Çalışkan, 2006). Gütaperkanın çinko oksit içeriği antimikrobiyal etkinlik sağlar (Moorer ve Genet, 1982a; Moorer ve Genet, 1982b). Bazı üretici firmalar dezenfektan özellik katmak için gütaperka içeriğine kalsiyum hidroksit, klorheksidin ya da iyodoform gibi antimikrobiyal ajanlar eklemiştir (Weisman, 1970; Martin Ve Martin, 1999; Lui ve ark., 2004; Chogle ve ark., 2005; Lohbauer ve ark., 2005; Zmener ve ark., 2008).

Gütaperkanın dokular üzerinde düşük sitotoksik etkisi bulunmaktadır (Geurtsen ve Leyhausen, 1997). Hücre kültürü çalışmaları ile gütaperkanın az/hiç sitotoksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Schmalz, 2009). Kanaldan taşıdığı durumlarda toksisitesinin düşük olduğu kabul edilebilir doku uyumluluğuna sahip olduğu ve oluşan reaksiyonun gütaperkanın yapısındaki çinko oksit, rezin ve reçineye bağlı olarak oluştuğu kabul edilmektedir (Çalışkan, 2006). Klorofom gibi çözücülerle birlikte kullanıldığında çözücü materyale bağlı olarak sitotoksik etkisinin arttığı bildirilmektedir (Pascon ve Spangberg, 1990). Gütaperkaya karşı gelişen doku cevabı aynı zamanda partikül büyüklüğüne bağlı olduğu ve makrofaj ve yabancı cisim dev hücrelerinin 50-100 µm partikül büyüklüğünde hücrel cevap oluşturduğu bildirilmiştir (Schmalz, 2009). Gütaperkanın sıcaklığı değiştirilerek yapılan uygulamalarda 1 dk'dan uzun süreli 10⁰C'lik artışlarda periapikal dokularda hasar oluştuğu gösterilmiştir (Schmalz, 2009). Termoplastik polimer kor materyallerinin sitotoksik reaksiyona neden olabileceği ancak kor materyali olarak titanyum kullanılan durumlarda sitotoksik etki oluşmadığı gözlenmemiştir (Dahl, 2005).

Gütaperka konlarının kök kanal dolgusu olarak kullanımının avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir (Weine, 1989; Carrotte, 2004; Regan, 2004; Batista ve ark., 2006; Çalışkan, 2006) ;

1. Sıkıştırılabilir özelliktedir.
2. Düşük toksisite düzeyine sahiptir.
3. Boyutsal olarak stabildir.
4. Radyopasiteleri iyidir.
5. Isıtıldıklarında plastik özellik kazanırlar.
6. Kimyasal çözücülerde eriyebilirler.
7. Doku toleransları iyidir, alerjik reaksiyon oluşturmazlar.
8. Dentini boyamaz.
9. Ucuz ve nispeten uzun raf ömrü vardır.

Dezavantajları ise şu şekilde sıralanabilir (Friedman ve ark.,1977; Weine, 1989; Wu ve ark., 2000a; Carrotte 2004; Çalışkan, 2006; Johnson, 2008).

1. Rijit değildir, vertikal ve lateral baskılarda kolayca bükülebilir.
2. Adeziv özellikleri yoktur.
3. Hava ve suya maruz kaldığında oksidasyon oluşur ve kırılganlıkları artar.
4. Kimyasal çözücülerle kullanıldığında çözücünün buharlaşmasına bağlı olarak büzülme gösterir.

2.1.3. Sentetik polimerler

Son yıllarda gütaperkaya alternatif olarak sentetik yapıda kor materyalleri geliştirilmiştir. Bu materyaller dental kullanım için geliştirilmiş bir poliüretan olup biyolojik olarak parçalanabilen alifatik polyester olan bir polimer (polikaprolakton), metakrilat rezin, biyoaktif cam ve radyopak doldurucular içermektedir. Termoplastik özellikleri içeriklerindeki polikaprolaktondan, metakrilat esaslı rezinlere bağlanma özellikleri ise dimetakrilat monomerlerinden kaynaklanır (Teixeira ve ark., 2004; Miner ve ark., 2006; Tay ve ark. 2005; Garcia ve ark., 2010).

Resilon konların uygulama sonrası sitotoksik etkiye sahip olduğu, bu etkinin materyalin doku sıvılarında çözünebilir olmasına bağlı olduğu ve 24-72 saat süreyle devam ettiği gösterilmiştir (Bouillaguet ve ark., 2006). Aynı zamanda materyalin sitotoksik etkisinin

polikaprolakton ve üretan dimetakrilat içeriğine de bağlı olarak ortaya çıkabildiği söylenmektedir (Hirashi ve ark., 2005; Brackett ve ark., 2008). Resilon'un ester bağlarını ayırarak enzimatik biodegradasyona neden olduğu bildirilmiştir (Tay ve ark., 2005).

Bu kor materyallerine örnek olarak Resilon, Smarpoint, Real-Seal, Simplifill, Innoendo ve Resinate verilebilir.

2.2. Kök Kanal Dolgu Patları

Kanalların genişletilmesi ve irrigasyonundan sonra oluşturulan boşluğun sızdırmaz bir şekilde doldurulması gerekmektedir. Günümüzde kullanılan kor materyallerinin yarı katı fiziksel yapılarından dolayı kök kanal sisteminin düzensizliklerini tam olarak doldurmadıkları (Evans ve Simon, 1986). nedeniyle mutlaka bir kanal dolgu patı ile birlikte kullanılmaları gerektiği bildirilmiştir (Ishley ve El Deeb, 1983; Wu ve ark., 2004). Kök kanal dolgu patlarının dentin duvarı ve kor materyali arasındaki boşlukları doldurdukları, aynı zamanda kök kanal sistemindeki düzensizlikleri, lateral ve aksesuar kanalları ve güta-perka konlar arasında kalan boşlukları da doldurdukları ve bununla birlikte dolgu işlemi sırasında lubrikan görevi de gördükleri belirtilmektedir (Orstavik ve ark., 1987; Eriksen ve ark., 1988; Saunders ve ark., 1992; Richard, 2002; Gutmann ve Witherspoon, 2002; Johnson ve Gutmann, 2006; Alaçam, 2012).

Kök kanal dolgu patlarının kor materyalleri ile birlikte kullanılmasının temel amaçları şu şekilde sıralanabilir (Barkhordar, 1989; Weine, 1989; Fuss ve ark., 2000; Leonardo ve ark., 2000) :

1. Kök kanal dolgu patları bazı antibakteriyel maddeler içerdiklerinden kök kanallarına yerleştirildikten sonra antibakteriyel etkinlik gösterirler.
2. Kök kanal dolgu materyalleri ile dentin duvarları arasında kalan boşlukları doldurarak kanalın tamamen dolmasını ve tıkanmayı sağlarlar.
3. Kök kanal dolgu patları plastik veya yarı sıvı halde kök kanalına yerleştirildikten sonra kanalda sertleşip dentin duvarları ile esas dolgu maddesinin birbirine bağlanmasını sağlar.
4. Kök kanal dolgu patlarının kanal içerisinde oluşturdukları lubrikasyon yardımıyla kök kanal dolgusu kolayca uygulanabilir.

İyi bir kök kanal patında aranan özellikler Grossman tarafından şu şekilde özetlenmiştir (Branstetter ve von Fraunhofer, 1982; Cohen ve Burns, 2002; Ingle ve Bakland, 2002; Pitt Ford ve ark., 2002):

1. Hem dolgu maddesine hem de kanal duvarlarına iyi adezyon sağlamalıdır.
2. Hermetik bir tıkama sağlamalıdır.
3. Radyopak olmalıdır.
4. Küçük partiküllü olmalı ve likitle kolay karıştırılabilmelidir.
5. Boyutsal olarak stabil olmalıdır.
6. Diş yapısını boyamamalıdır.
7. Bakteriyostatik olmalıdır.
8. Çalışma zamanı yeterli olmalıdır.
9. Doku sıvılarından etkilenmemelidir.
10. Periradiküler dokuları irrite etmemelidir.
11. Kolay sökülebilir olmalıdır.

Grossman'ın bildirdiği bu 11 temel özelliğe sonradan 2 tane daha eklenmiştir (Ingle ve ark., 1985; Block ve ark., 1977, Torabinejad ve ark., 1979; Harnden, 1981).

12. Kök kanal dolgu patı periapikal dokuda immün yanıt oluşturmamalıdır.
13. Mutajenik veya karsinojenik olmamalıdır.

Bu kriterlerin tümünü karşılayan bir dolgu patı yoktur. Birçok pat doku sıvılarında emilir ve bu nedenle sızdırmazlık iyi olmaz. Bundan dolayı kök kanal sisteminin büyük bir kısmı kor materyali ile doldurulur (Pitt Ford ve ark., 2002).

2.3. Kök Kanal Dolgu Patlarının Sınıflandırılması

Endodontik tedavide birçok farklı teknik ve materyal kullanılmaktadır (Nguyen 1991). Araştırmacılar (Grossman, 1974; Harty 1981) kanal dolgu maddelerini fiziksel özellikleri, sertleşme süreleri, içerdikleri maddeler ve rezorbe olabilme gibi çeşitli özelliklerine göre farklı sınıflandırmalara tabi tutmuştur. Grossman (1974) kanal dolgu maddelerini fiziksel özelliklerini esas alarak sınıflandırmış, Seltzer (1988), Weine (1989) ve Spangberg (2002) ise kanal dolgu maddelerini içeriklerine göre sınıflandırmıştır. Cohen ve Burns (2002) ise kanal patlarının sınıflandırılmasında içerik ve tedavi edici özelliklerini esas almışlardır.

Himel ve ark. (2006) kanal dolgu maddelerini;

- Çinko oksit öjenol içerikli patlar,
- Cam iyonomer içerikli patlar,
- Formaldehit içerikli patlar,
- Silikon içerikli patlar,
- Kalsiyum hidroksit içerikli patlar,
- Polimerler, olarak sınıflandırmışlardır.

Johnson ve ark., (2008) kanal dolgu maddelerini;

- Çinko oksit öjenol içerikli patlar,
- Kalsiyum hidroksit içerikli patlar,
- Rezin içerikli patlar,
- Cam iyonomer içerikli patlar,
- Silikon içerikli patlar,
- Solvent içerikli patlar,
- Üretan metakrilat içerikli patlar olarak sınıflandırmıştır.

Günümüzde kullanılan kanal dolgu patları şu şekilde sınıflandırılabilir(Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010):

1. Çinko oksit esaslı patlar;
 - Çinko oksit öjenol içerenler,
 - İlaçlı olanlar; paraformaldehit içerenler, paraformaldehit içermeyenler
 - Öjenolsuz çinko oksit içerenler
2. Kalsiyum hidroksit esaslı patlar,
3. Cam iyonomer esaslı patlar,
4. Polimerler;
 - Epoksi rezin içerenler,
 - Metakrilat rezin içerenler,
 - Poliketon(polivinil) içerenler,
 - Silikon polimerler
5. Biyoseramik esaslı patlar;
 - Kalsiyum silikat fosfat içerenler,

- Mineral trioksit agregat(MTA) içerenler

2.4. Kök Kanal Dolgu Patlarının Özellikleri

Kök kanal patlarının, kök kanal sistemini tamamı ile doldurmak, kanal içerisinde kalan bakterileri inhibe etmek, şekillendirilmiş kanal içerisindeki düzensizlikleri doldurmak gibi kanal dolgusunun esas fonksiyonlarından sorumlu oldukları bildirilmektedir. Bu nedenler ötürü farklı kimyasal formüllere sahip çeşitli kök kanal dolgu patları üretilmiştir (Orstavik 2005).

2.4.1. Çinko Oksit Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Kök kanal tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bu patlar çinko oksit içeren tozun öjenol içeren likit ile karıştırılmasıyla elde edilmektedir (Özcan, 2009; Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Alaçam, 2012). Bu patlara, dentine adezyonu arttırmak için reçine veya Kanada balsamı, antibakteriyel etki için paraformaldehit, paramonoklorofenol, iyodoform, ortofenilfenol gibi maddeler, antiseptik etki için germisidler ve antienflamatuvar etki için kortikosteroid eklenmiştir (Grossman, 1958; Grossman, 1978; Spangberg, 2002; Hauman ve Love, 2003b; Alaçam, 2012).

Çinko oksit öjenol, çinko oksit öjenolat kristalleri matriksi arasına gömülür ve sertleşmiş çinko oksit kristalleri oluşturarak donmaktadır (Hauman ve Love, 2003b; Çalt Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Alaçam, 2012). Karışımın sertleşmesi çinko-öjenolatın oluşumuna bağlıdır ve 24 saat içerisinde gerçekleşir. Sertleşme hızı; rezin, kalsiyum fosfat veya çinko asetat eklenmesiyle ayarlanabilir. Isı ve nemdeki artış da sertleşme süresini etkiler (Cohen ve Burns, 2002; Schmalz, 2007; Çalt Tarhan ve Uzunoğlu, 2010). Çinko oksit öjenol esaslı kanal patlarının sertleşme zamanları uzun oldukları (Svec ve Harrison, 1981), sertleşme sırasında büzülme gösterdikleri (Sdörgberg, 1990; Orstavik ve ark., 2001), sertleştikten sonra hacimsel değişimlerinin az olduğu (Tagger ve ark., 2002; Himel ve ark., 2006; Çalt Tarhan ve Uzunoğlu, 2010), diş dokularında renklenmeye neden oldukları (Pumarola ve ark., 1992; Mickel ve Wright, 1999), ve periradiküler dokulara taştıklarında rezorbe oldukları bildirilmektedir (Svec ve Harrison, 1981; Waltimo ve ark., 2001).

Antimikrobiyal etkiye sahip oldukları söylenmiştir (Svec ve Harrison, 1981; Al-Khatip ve ark., 1990; Kaplan ve ark., 1999; Willerhausen ve ark., 2011). Çinko oksit, düşük seviyeli fakat uzun süreli antimikrobiyal etki yaratmaktadır. Rezin asitleri hem antimikrobiyal hem de

sitotoksiktir fakat çinko oksitle birlikte kullanıldığında doku koruyucu özellik göstermektedirler (Himel ve ark., 2006). Periapikal sinir aktivitesini kısıtlayarak ağrı algısını azaltmaktadırlar (Alaçam, 2012). Prostaglandin ve lökotrien sentezini azaltarak iltihabın rezolüsyonuna yardımcı oldukları, vazodilatasyon oluşturarak toksik madde birikimini azaltmaya yardımcı oldukları bildirilmektedir (Alaçam, 2012). Doku kültürü çalışmalarında yüksek derecede sitotoksik oldukları gösterilmiştir (Camps ve About, 2003; Bouillaguet ve ark., 2004; Alaçam, 2012). Kimyasal maddeler karşısında çok çabuk olarak çözünmelerinin sitotoksik olma nedenlerinden biri olduğu söylenmiştir (Hauman ve Love, 2003). Dokular üzerindeki irritatif etkisinin birincil olarak öjenol içeriğine ikincil olarak da çinko iyonlarına bağlı olduğu açıklanmıştır (Mutoh ve Tani-Ishii, 2011). İçeriğindeki öjenol antioksidan ve antienflamatuvar olarak bilinse de sitotoksik etkiye neden olduğu bildirilmektedir (Huang ve ark., 2004; Batistas ve ark., 2006; Alaçam, 2012). Pulpa hücreleri üzerinde sitotoksik etki oluştururken periapikal dokular üzerinde daha irritatif etkilerinin varlığından bahsedilmektedir (Araki ve ark., 1994; Mutoh ve Tani-Ishii, 2011). Öjenolün interlökin 1- α ve TNF- α salınımını baskıladığı bildirilmiştir (Correa ve ark., 2009). Yapılarına antimikrobiyal ve fiksatif etki için eklenen paraformaldehit sitotoksik etkilerini arttırmaktadır (Keleş ve ark., 2009). Ayrıca çinko oksit esaslı kanal patlarının sitotoksik etkisini metil salisilik asit, benzil alkol, çinko iyonları, reçine ve bu materyallerden çözünen diğer bileşenler de arttırmaktadır (Maseki ve ark., 1991). Kanaldan taşıdığı durumlarda periapikal dokularla direkt teması ile ilişkili olarak orta dereceden şiddetli dereceye kadar değişiklik gösteren lenfositik/plasmositik reaksiyon görülmüştür (Bernath ve Szabo, 2003). Öjenol sinir dokusuyla temas ettiğinde akson destrüksiyonuna, protein koagülasyonuna (Poveda ve ark., 2006) ve intradental sinir aktivitesi inhibisyonuna neden olmaktadır (Brodin ve ark., 1982).

Bu gruba dahil olan kök kanal patlarına örnek olarak; Grossman's Sealer, Pulp Canal Sealer, Tubli-Seal, Wach's Sealer, Roth-801, Pulpdent Root Canal Sealer, Endofill, Endomethasone, N2, Rocanal 2, Endoseal, Canals-N verilebilir.

2.4.2. Kalsiyum Hidroksit Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Kalsiyum hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) yoğunluğu 2,1 olan, şekilsiz, ince toz şeklinde, kuvvetli baz özelliğinde, suda çok az eriyen ve alkolde erimeyen bir materyaldir (Alaçam, 2012). Saf su, kafurlu monoklorofenol, kafurlu paraklorofenol, metilselüloz, ringer solüsyonu, kollajen, kalsiyum fosfat jeli, trikalsiyum fosfat, iyodorm ve gliserin gibi taşıyıcılarla karıştırılarak kök

kanal patı olarak kullanılmıştır (Fava ve Saunders, 1999; Shimizu ve ark., 2004; Alaçam, 2012; Desai ve Chandler, 2009).

Kalsiyum hidroksit endodontide yıllardır kullanılmaktadır. Endodontik kullanımı ilk kez 1920'li yıllarda Hermann tarafından bildirilmiştir (Fidel ve ark.,1994; Fava ve Saunders, 1999; Desai ve Chandler, 2009). Endodontide çoğunlukla pulpa kaplama tedavilerinde, kanal içi medikamasyonda, apeksifikasyon tedavilerinde ve kök kanal patı olarak kullanılmaktadır. Kalsiyum hidroksitin kök kanal patı olarak ilk kullanımı 1940 yılında Rhoner tarafından yapılmıştır (Leonardo ve ark., 1980). Kalsiyum hidroksit esaslı kanal patları biyouyumlu olmaları ve kalsiyum hidroksitin vital dokularla olan teması sonrası Ca^{+2} ve OH^- iyonlarına ayrışmasına bağlı olarak gelişen biyoaktiviteleri nedeniyle geliştirilmişlerdir (Fava ve Saunders, 1999; Valera ve ark., 2004; Gatewood 2007). Ayrıca periapikal dokularda iyileşmeyi uyarıcı etkiye ve antimikrobiyal etkinliğe sahiptirler. Kalsiyum hidroksitin serbest OH^- iyonları salınımı sayesinde antibakteriyel etkiye sahip olduğu söylenmiştir (Cvek, 1974; Bystrom ve ark., 1985; Pawinska ve Skrzydlewska, 2003; Hauman ve Love, 2003b). Antibakteriyel özelliğinin mikroorganizma türüne göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Kaplan ve ark., 1999). Yüksek pH onarımı uyarmakta ve kalsifikasyonu aktive etmektedir (Manhart, 1982; Byström ve ark., 1985; Fava ve Saunders, 1999). Kalsiyum hidroksitin alkalin pH'sı osteoklastlardaki laktik asidi nötralize ederek diş sert yapılarındaki çözünmeyi engellediği aynı zamanda oluşturduğu sementogenezis ile de apikal tıkanıklığı uyardığı söylenmiştir (Manhart, 1982; Stock, 1985; Çalışkan, 2006; Desai ve Chandler, 2009; Çalt Tarhan ve Uzunoğlu, 2010). Kök kanalındaki proteinleri denatüre ederek daha az toksik hale getirmektedirler. Sert doku oluşumu ile ilgili olan adenosin trifosfat reaksiyonunu aktive etmektedirler (Torneck, 1981; Stock, 1985). Dentin tübüllerine diffüze olarak rezorptif defektlerde iyileşmeyi hızlandırdıkları bildirilmiştir (Manhart, 1982; Torneck ve ark.1983; Stock , 1985; Desai ve Chandler, 2009; Huang ve ark., 2002; Eldeniz ve ark., 2007; Alaçam, 2012). Kök ucuna taşıklarında periodontal ligamentte kronik inflamatuvar reaksiyona neden oldukları söylenmiştir (Holland ve deSouza, 1985; Tronstad ve ark., 1981; Desai ve Chandler, 2009). Terapötik etki göstermesi için kalsiyum hidroksitin Ca^{+2} ve OH^- iyonlarına ayrılması; kalsiyum hidroksit salması içinse kök kanal dolgu patının çözünmesi gereklidir (Tagger ve ark., 1988). Kalsiyum hidroksit çözündüğünde kanal dolgusunda boşluk bıraktığı ve bu durumda patın fonksiyonunu bozduğu söylenmekte (Spangberg, 2002) aynı zamanda da zayıf koheziv özelliğe sahip oldukları bildirilmektedir (Wennberg ve Orstavik 1990). Kalsiyum hidroksit esaslı kök kanal dolgu patlarının sertleşme reaksiyonları karmaşık bir yapıdadır.

Patın yüzeyi sertleşse bile iç kısımlar uzun süre yumuşak yapıda kalabildiği gösterilmiştir (Orstavik, 2005; Desai ve Chandler, 2009). Dentin yüzeyinde boyanmaya neden olabilmektedirler (van der Burg ve ark., 1986; Parsons ve ark., 2001; Davis ve ark., 2002; Partovi ve ark., 2006; Desai ve Chandler, 2009).

Kalsiyum hidroksit esaslı kök kanal dolgu patlarının genel olarak iyi biyouyumluluğa sahip oldukları söylenmektedir (Feiglin, 1987; Beltes ve ark., 1995, Economides ve ark., 1995; Geurtsen ve ark., 1998; Osorio ve ark., 1998; Telli ve ark., 1999; Ersev ve ark., 1999; Hauman ve Love, 2003b). Sistemik toksisite ya da alerjik reaksiyon oluşturduğuna dair literatürde bilgi bulunmamaktadır (Schmalz, 2009). Dokular üzerinde hafif dereceli irritasyon oluşturmaktadır (Huang ve ark., 2004; Schmalz, 2009). Oluşan doku reaksiyonunun makrofajlar ve dev hücreler olmaksızın orta dereceli lenfositik/plazmositik infiltrasyon olduğu bildirilmiştir (Bernath ve szabo, 2003). Yabancı cisim dev hücreleri üzerinde inflamatuvar etkiye neden oldukları (Huang ve ark., 2004), ancak immünokompatent hücreleri etkilemedikleri gösterilmiştir (Bratel ve ark., 1998). Kalsiyum hidroksitin başlangıçtaki yüksek pH'sının hücreler üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu söylenmektedir (Dahl,2005). Kalsiyum hidroksitin sinir dokusuyla 1 saatten süreli teması halinde sinir aktivitesinde azalmaya neden olarak geri dönüşümsüz hasar oluşturduğu ve bu etkinin büyük olasılıkla Ca ve OH iyonlarının çıkışına bağlı olarak sinir membranındaki destabilizasyon sonucu olduğu gösterilmiştir (Ahlgren ve ark., 2003). Mutajenik ve genotoksik etkileri bulunmamaktadır (Huang ve ark., 2001).

Bu gruba dahil olan kök kanal patlarına örnek olarak günümüzde kullanılan; Sealapex, Calcibiotic Root Canal Sealer(CRCS), Biocalex, Apexit, Apexit Plus ve Acroseal'ı verebiliriz.

2.4.3. Polimer Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Polimer yapıdaki kök kanal dolgu patları, toz/likit veya çift pat sistemi şeklindedir. Radyopasite, adezyon, apikal örtücülük yeteneği, akıcılık gibi fizikokimyasal özellikleri yüksek olan patlardır (Barthel ve ark., 1994).

Epoksi Rezinler

Hazırlanmaları kolay, çalışma zamanları uzun, boyutsal olarak değişiklik göstermeyen yapıda oldukları (Azar ve ark., 2000), radyopak ve biyouyumlu olup çözünürlüklerinin az olduğu söylenmektedir (Çalt Tarhan ve Uzunoğlu., 2010). Epoksi rezin esaslı patlar reaktif

epoksit halka ile karakterize edilir ve bu halkanın kırılmasıyla polimerize olmaktadır (Çalt Tarhan ve Uzunoğlu, 2010). Kök dentinine çok iyi adezyon/adaptasyon gösterdikleri bildirilmektedir (Azar ve ark., 2000; Johnson ve Gutmann 2006).

Genel sağlık üzerine etkileri yoktur çok nadir olarak alerjik reaksiyonlara neden oldukları anlatılmaktadır. Antimikrobiyal etkinlikleri özellikleri ilk karıştırıldıkları zaman çok yüksek bulunmuştur. Sertleşme öncesi orta dereceden şiddetliye kadar değişen toksik özellik gösterirken sertleşmeden 24 saat sonra kök kanal patları arasında en düşük toksisiteye sahip oldukları bildirilmiştir (Baraba ve ark., 2011; Gatewood 2007). Epoksi rezinlerin yapısında bulunan bisfenol A diglisid eter önemli bir alerjen olmasına rağmen epoksi rezin esaslı kanal patlarının sistemik toksisite oluşturduğuna dair bilgi mevcut değildir (Schmalz, 2009). Yeni hazırlanmış ve sertleşmiş AH26 şiddetli doku reaksiyonu oluşturmaktadır ve bu etki formaldehit salınımına bağlı olarak oluşmaktadır (Huang ve ark., 2006). AH 26'nın oral fibroblastlar, immunokomponent hücreler üzerinde sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Schmalz, 2009). AH 26'nın sinir iletimini inhibe edici etkiye sahip olduğu ancak bu etki kısmen geri dönüşümlü olduğu söylenmektedir (Schmalz, 2009). AH Plus düşük sitotoksik etkiye sahip bir kanal patıdır ve bu etki yapısındaki bisfenol A diglisid etere bağlanmaktadır (Al-Hiyasat ve ark., 2010). İn vitro çalışmalarda yeni hazırlanmış epoksi rezin esaslı kanal patları mutajenik etki gösterirken karıştırılmalarından 24 saat sonra mutajenik etki gözlenmemiştir (Schmalz, 2009). Epoksi bazlı patlardan sızan formaldehit ve bisfenol-A diglisid mutajenik etkilerinden sorumlu tutulmaktadır (Dahl, 2005). Formaldehite sistemik olarak maruz kalınmasına bağlı olarak hipersensitivite reaksiyonlarının geliştiği çeşitli vakalarda gözlenmiştir. Klinik sertleşme süresince istenmeyen doku reaksiyonları periapikal dokularda inflamatuvar reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkmıştır (Hauman ve Love, 2003b).

Bu gruba dahil olan kök kanal patlarına örnek olarak, AH26, AH Plus, Sealer 26, 2Seal, Topseal, Adseal, Smartpaste verilebilir.

Metakrilat rezinler

Rezin teknolojilerinin diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmasının ardından düşük viskoziteli metakrilat esaslı kök kanal dolgu patları endodontide kullanılmaya başlanmıştır (Kim ve ark., 2010). Günümüze kadar 4 farklı nesil metakrilat rezin içerikli pat üretilmiştir. İlk nesil hidroksietil metakrilat içeriklidir (Liu ve ark., 2000). Ciddi inflamatuvar reaksiyon (Langeland ve ark., 1981) ve sızıntı (Rhome ve ark., 1981) göstermesi ve su emerek şişmesi (Murrin ve ark., 1985) nedeniyle kullanımı terk edilmiştir. İkinci nesil hidrofilik metakrilat

esaslardır, hem ışıkla hem de kendiliğinden sertleşen daha radyopak patlardır. Asitlendirme ve ek adeziv uygulaması gerektirmeden kendiliğinden dentine bağlanabilen bu patlar doğal hidrofilitir ve nemli ortamda kullanılabilirler. Smear tabakasının kaldırılmasından sonra lateral kanallara ve dentin tübüllerine akarak rezin uzantılarını oluşturulması ve retansiyon sağlaması amacıyla geliştirilmişlerdir (Souza ve ark., 2009; Jainen ve ark., 2007; Orstavik, 2005). Üçüncü nesil kendiliğinden asitlendirme yapılan bir primer ile birlikte hem ışık hem de kimyasal olarak sertleşen rezin kompozit içermektedirler. Bu sistemde smear tabakası korunmakta, dentin yüzeyine uygulanan asidik primer smear tabakasından geçerek dentin üst tabakasını demineralize etmektedir. Monomerlerin dentin yüzeyine penetre olması ile dentin kollajeni ve rezin arasında oluşan hibrit tabaka sayesinde oluşturulan mikromekanik kilitleme ile bağlantı sağlandığı bildirilmektedir (Tay ve ark., 1988; Teixeira ve ark., 2004; Withworth, 2005). Dördüncü nesil patların geliştirilmesi ile dentin adeziv primerlerin içerisinde olan asidik rezin monomerler rezin esaslı kanal dolgu patının içine yerleştirilerek asit, primer ve pat tek bir formülde birleştirilmiştir.

Kimyasal yapılarından salınan materyallerin fibroblastların canlılığını etkilemediği bildirilmektedir (Al-Hiyasat ve ark., 2010). EndoRez'in içeriğindeki üretan dimetakrilat (UDMA) patın sitotoksik etki oluşturmasının nedeni olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda UDMA'nın intrasellüler glutasyonu azaltmasına bağlı hücre hasara neden olduğu gösterilmiştir (Hikage ve ark., 1999; Volk ve ark., 2009). Glutatyondaki bu azalma aynı zamanda başka sitotoksik etkilere de ortam hazırlamaktadır (Volk ve ark., 2009). Epiphany polimerize rezin içeriğe sahip bir kanal patıdır ve yüksek orandaki rezin içeriği materyalin zayıf biyolojik özelliklerinin nedeni olarak kabul edilmektedir (Al-Hiyasat ve ark., 2010). Yapısında polimerize olmadan kalan artık monomerler (hidroksietil metakrilat-HEMA) sitotoksik etkiye neden olmaktadır (Leonardo ve ark., 1996; Bouillaguet ve ark., 2006; Versiani ve ark., 2006;). Epiphany'nin sitotoksik etkisinin bir diğer nedeni de materyalin degradasyonu sonucu ortaya çıkan moleküller olarak kabul edilmektedir (Versiani ve ark., 2006; Eldeniz ve ark., 2007). MetaSEAL'in da içeriğinde bulunan HEMA'nın sitotoksik bir materyal olduğu ve hücre fonksiyonları inhibe ettikleri bildirilmektedir (Al-Hiyasat ve ark., 2010; Baraba ve ark., 2011).

Bu gruba dahil olan kök kanal patlarına örnek olarak, EndoRez, Epiphany, Fiberfill, MetaSEAL, SuperBond RC Sealer verilebilir.

Poliketon(polivinil) polimerler

Diaket bu gruba örnek olarak verilebilen kök kanal patıdır. Poliketon taşıyıcıda bulunan polivinil reçine içermektedir (Hauman ve Love, 2003b, Al-Omari ve ark., 2011). Sertleşme reaksiyonu sonucunda çinko oksit tozu ile diketon arasında reçine destekli şelat bağları oluşmaktadır (Witherspoon ve Gutmann, 2000; Hauman ve Love, 2003b; Orstavik, 2005). Sertleşirken hacim kaybına uğramadığı, kanaldan uzaklaştırılması kolay bir kanal patı olduğu (Synder ve ark., 1996; Lloyd ve ark., 1997; Ingle ve ark., 2002), sertleşme zamanlarının kısa olduğu (Ingle ve ark., 2002; Regan ve ark., 2002; Orstavik, 2005) kan, nem ve doku sıvılarından etkilenmeyen ve bakteriyostatik bir materyal oldukları bildirilmektedir (Ingle ve ark., 2002; Hauman ve Love, 2003b; Alaçam, 2012).

Yumuşak dokuları irrite etmeyen (Synder ve ark., 1996; Lloyd ve ark., 1997; Ingle ve ark., 2002), periradiküler doku rejenerasyonunu uyaran bir kanal patı oldukları söylenmektedir (Al-Omari ve ark., 2011). Kanal içerisine uygulama sonrası başlangıç inflamatuvar reaksiyona sahiptirler ve bu etki başlangıçta materyalin yapısından salınan ve zaman içerisinde azalan maddelere bağlı olarak oluşmaktadır (Al-Omari ve ark., 2011). Başlangıç sitotoksitesisi materyal sertleştikten sonra azalır, bu durum içeriğinde bulunan sitotoksik materyallerin suda çözünmediğini göstermektedir (Schmalz, 2009). İntramuskuler, intraosseoz ve subkutanöz implantasyonlarda ilk uygulama sonrası sitotoksik etki göstermiş daha sonra bu etki zaman içerisinde azalmıştır. Mutajenik etkiye sahip olmadıklarından bahsedilmektedir (Schmalz, 2009).

Silikon polimerler

Silikon inert ve biyouyumlu bir materyaldir ve tıpta implant materyali olarak kullanılmaktadır (Gençoğlu ve ark., 2009). Silikonlar sentetik polimerlerdir. Polimerler oksijen bağlanmış silikon zincirlerinden oluşmaktadırlar. Bu ana zincirin etrafında bazı organik radikaller bağlanarak dimetil polisiloksan gibi bileşikler meydana getirmektedirler. Diğer birçok polimerde olduğu gibi siloksan zincirinin uzunluğu ve moleküler ağırlığı silikonun karakterini belirlemektedir. Örtücülük yetenekleri diğer kök kanal patlarına benzemektedir. Kanala yerleştirildikten sonra renk değişikliğine uğramadıkları, rezorbe olmadıkları, boyutsal stabilitelerinin iyi oldukları bildirilmektedir (Saleh, 2007; Alaçam, 2012).

Düşük toksisite göstermektedirler (Saleh, 2007; Ashraf ve ark., 2010). Hücreler üzerinde diğer kök kanal patlarına oranla daha az sitotoksiktirler ve daha az apoptisize neden oldukları söylenmektedir (Bouillaguet ve ark., 2006; Schmalz, 2009). Silikonlar doku içerisinde fibröz bir kapsül ile çevrelenerek yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadan kalabildikleri söylenmiştir (Alaçam, 2012).

Bu gruba dahil olan kök kanal patlarına örnek olarak, Lee Endofill, RoekoSeal, GuttaFlow verilebilir.

2.4.4. Cam İyonomer Esaslı Kök Kanal Patları

Cam iyonomer simanlar 1970'lerin başında geliştirilmiştir (Wilson ve Kent, 1972). Endodontik olarak ilk kullanımları Pitt-Ford tarafından olmuştur (Pitt Ford, 1979). Cam iyonomer simanlar alümino-silikat cam ve poliakrilik asit kombinasyonudur ve dentin ve mineye kimyasal olarak bağlanmaktadır (Zmener ve ark., 1983; Ray ve Seltzer, 1991; Saunders ve ark., 1992; Koch ve ark., 1994; Weiger ve ark., 1995; Lin ve ark., 1992; Johnson ve Guttman, 2006; Roggendorf ve ark. 2007). Dental dokulara adezyonunun birincil olarak kimyasal etkileşimle, ikincil olarak da mikromekanik bağlanmayla olduğu bildirilmiştir. Kimyasal bağlanmada cam iyonomer simanın poliakrilat iyonları hidroksiapatit kristalleri içindeki fosfat iyonlarının yerine geçer ve geri dönüşümsüz olarak dentine tutunmaktadır. Fiziksel bağlanma ise dentin yüzeyindeki düzensizliklere mikromekanik olarak tutunmasıyla gerçekleşmektedir (Wilson ve ark., 1983, Akinmade ve Nicholson, 1993; Koch ve ark., 1994; Chung ve ark., 2001; Çobankara ve ark., 2002, de Bruyne ve de Moor, 2004; Alaçam, 2012). Başlangıç sertleşme reaksiyonu kısa süreli olsa da (de Bruyne ve de Moor, 2004), sertleşme reaksiyonlarının uzun olduğu bildirilmiştir (Mount, 1994). Sertleşirken büzülme göstermektedirler (Feilzer ve ark., 1988; Kanchanasita ve ark., 1995). Sertleşme sırasında olan nem kontaminasyonu bağlantıyı olumsuz yönde etkiler ve sızıntıya neden olmaktadır (Freidman ve ark., 1995; De Gee ve ark., 1994; Pommel ve ark., 2003; Schafer ve Zandbiglari, 2003; Carvalho-junior ve ark 2003; de Bruyne ve de Moor, 2004; Roggendorf ve ark., 2007). Flor salınımı yapmaktadırlar (Zmener ve Rodriguez 1983; Ray ve Seltzer, 1991; Saunders ve ark., 1992; Lin ve ark. 1992; Cattani-lorenti ve ark .,1994; Mitra ve Kedrowki, 1994; Weiger ve ark., 1995). Kanaldan sökülmeleri zordur (Chung ve ark., 2001; Ertan, 2006).

Cam iyonomer simanların biyouyumlu oldukları (Evans ve Simon, 1986; Jonck ve ark., 1989; Blackman ve ark. 1989; Saunders ve ark., 1992; Sidhu ve Schmalz, 2001; Ertan, 2006) ve düşük toksisite gösterdikleri bildirilmiştir (Pissiotis ve ark. 1991; Saunders ve ark.,

1992). Cam iyonomer esaslı patlarla yapılan hücre kültür çalışmaları yeni hazırlandıklarında yüksek sitotoksositeye sahip olduklarını ve materyal sertleştikten sonra bu değerin azaldığını göstermektedir. Tüm rezinle güçlendirilmiş ve geleneksel cam iyonomerler sertleşme reaksiyonu öncesinde suyla temas ettiklerinde yüksek miktarlarda alüminyum salınımı yapmaktadırlar (Hauman ve Love, 2003b). Materyal sertleştikten sonra alüminyum salınımı daha azdır ve yeni sertleşmiş veya yaşlanmış örnekler arasında sitotoksosite farklılığının olması alüminyum miktarlarındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (Dahl, 2005). Resinle güçlendirilmiş materyallerin trietilen glikol dimetakrilat monomer salınımı yüksek sitotoksositeye neden olmaktadır (Dahl, 2005).

Bu gruba dahil olan kök kanal patlarına örnek olarak; Ketac-Endo, Endion, Vitrabond, Fuji Ionomer ve Activ GP verilebilir.

2.4.5. Biyoseramik Esaslı Kök Kanal Patları

Biyoseramikler tıpta ve diş hekimliğinde kullanılmak üzere geliştirilmiş özel seramik esaslı materyallerdir (Alaçam, 2012; Brave ve ark., 2012). Yapılarında alümina, zirkonyum, biyoaktif cam, cam seramik, kaplama ve kompozitler, hidroksiapatit, rezorbe olabilen kalsiyum fosfat içermektedirler (Hench 1991; Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Alaçam, 2012; Brave ve ark., 2012).

Biyoseramikler biyouyumlu, toksik olmayan, büzülme göstermeyen ve kimyasal olarak stabil materyallerdir. Kanaldan taşkınlık olduğu durumlarda çok az iltihabi cevaba neden olmaları tercih edilme sebepleri olarak kabul edilmiştir (Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Brave ve ark., 2012). Biyoseramiklerin bir diğer avantajı da yapısındaki hidroksiapatit sayesinde dentin ve dolgu materyali arasında çok iyi bağlantı sağlamaları olarak kabul edilmektedir. Hidrofilik yapıları gereği dentin duvarlarına adaptasyonlarının çok iyi olduğu söylenmektedir (Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Brave ve ark., 2012).

Seramik esaslı patların genel özellikleri şu şekilde belirtilmiştir (Kossev ve Stefanov 2009);

1. Yüksek hidrofiliklerdir ve düşük değme açısına sahiptirler.
2. Sertleşme sırasında genişlemektedirler.
3. Dentin ile kimyasal olarak bağlanırlar.
4. Akut enflamasyonlu vakalarda ağrının hafiflemesini sağlamaktadırlar.
5. Radyopasiteleri MTA ile kıyaslandığında yüksektir.

6. Doku sıvılarında erimezler.

Kalsiyum-Silikat-Fosfat İçerenler

Esas bileşenleri kalsiyum silikat ve hidroksiapatittir. Büzüşme göstermeyen, biyolojik ortamlarda stabil kalabilen, canlı dokularla olan temasında ileri iltihabi cevaba neden olmayan, toksisiteyi düşük materyaller olarak tanımlanmaktadır. Hidrofilik özelliklerine bağlı olarak dentin tübüleri içerisindeki suyu çekerek sertleşmektedirler. Yapılarındaki hidroksiapatit dentin ve dolgu materyalleri arasındaki bağlanmayı arttırmaktadır. Kanal dolgusu sonrası sertliklerinin arttığı, donma sonrası yüksek pH gösterdikleri ve buna bağlı olarak antibakteriyel etkinliğe sahip oldukları bildirilmiştir (Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Zhang ve ark., 2010; Brave ve ark., 2012).

Kalsiyum silikat fosfat esaslı kanal patları kabul edilebilir sitotoksositeye sahiptir ve bu etkileri zaman içerisinde azalmaktadır. Yapısından salınan moleküllerin preosteoblast hücrelerini etkilemekte ve osteojenik potansiyellerinde minimal düzeyde inhibisyona neden oldukları bildirilmektedir (Bryan ve ark., 2010). Subkutanöz implantasyon deneylerinde inflamatuvar reaksiyon oluşturmamıştır (Schmalz, 2009).

Bu gruba dahil olan kök kanal patlarına örnek olarak; İRoot Sp, Diaroot Bioaggragate, Endosequence BC Sealer, Smartpaste Bio verilebilir.

Mineral Trioksit Agregat İçerenler

Mineral trioksit agregat (MTA) 1993 yılında Torabinejad tarafından endodontik kullanıma sunulmuştur (Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Al-Omari ve ark., 2011; Bin ve ark., 2012). Yapısında; trikalsiyum fosfat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, bizmut oksit, kalsiyum sülfat ve tetrakalsiyum alüminoferrit bulunmaktadır (Torabinejad ve ark., 1995; Martinez Lalis ve ark., 2009; Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Aguilar ve ark., 2012; Alaçam, 2012). Ana bileşeni kalsiyum oksitlerdir. Nem varlığında kalsiyum hidroksit oluşturarak yüksek alkalin pH sağlarlar ve antimikrobiyal etkinlik göstermektedirler. Yüksek alkalin pH bazı mikroorganizmaların protein yapıları üzerinde yıkıcı etkiye sahiptir, hücre membran enzimleri bozarak biyolojik aktivitelerinin kaybına neden olmaktadır. Aynı zamanda yüksek pH'nın alkalin fosfataz enzimini aktive ve stimüle ederek sert doku oluşumu ve mineralizasyonunu başlattığı bildirilmektedir (Martinez Lalis ve ark., 2009; Çalt-Tarhan ve Uzunoğlu, 2010; Scarparo ve ark. 2010; Al-Omari ve ark., 2011; Bin ve ark., 2012).

MTA kök perforasyonu vakalarında ve retrograd dolgu işlemlerinde kök kanalı ve periodonsiyum arasındaki bağlantıları etkin bir şekilde doldurabilmek için geliştirilmiştir. Günümüzde biyouyumluluğu ve marjinal adaptasyon özelliği nedeniyle direkt pulpa kaplamalarında, kök ve furkasyon perforasyonlarında, immatür dişlerin apikal bölge dolgularında, retrograd dolgularında ve kök kanal dolgu materyali olarak kullanılmaktadır (Çalt-Tarhan ve Uzunoglu, 2010; Scarporo ve ark., 2010; Viola ve ark., 2012; Bin ve ark., 2012).

MTA amalgam, çinko oksit öjenol ve epoksi rezinlerden daha az sitotoksik olan bir materyaldir (Torabinejad ve ark., 1995). MTA hücre metabolizmasını etkilemekte; alkalin fosfataz, osteonektin, osteopontin, osteokalsin salınımlarını arttırmakta, aynı zamanda interlökin -1 alpha, -1 beta ve -6 salınımı arttırmaktadır (Koh ve ark., 1997; Bonson ve ark., 2004).

Bu gruba dahil olan kök kanal patlarına örnek olarak; ProRoot EndoSealer, MTA Obtura, MTA Fillapex, Endo CPM Sealer verilebilir.

2.5. Çalışmamızda Kullanılan Kök Kanal Dolgu Patları

2.5.1. AH Plus

AH Plus (Dentsply De Trey GmbH, Konstanz, Almanya), rezin esaslı bir kanal patıdır (Şekil 1). AH 26 kanal patının amin yapısı korunarak renkleşme eğilimi ve formaldehit salınımı elimine edilerek geliştirilmiştir (Cohen ve Burns, 2002). Yeni formülde titanyum dioksit bulunmamaktadır ve heksametilentetramin %25'den %20'ye düşürülmüştür (Spangberg ve ark., 1993). A ve B patları eşit hacimde karıştırılarak elde edilen çift patlı sistem şeklinde kullanıma sunulmuştur (Orstavik ve ark., 2001; Boulliget ve ark., 2003; Gogos ve ark. 2004; Tüysüz, 2007):

Pat A (epoksi patı): Diglisid-bisfenol-A-eter, kalsiyum tungstat, zirkonyum oksit, aerosol, demir oksit, pigment

Pat B (amin patı): 1-adamantan amin, NN-dibenzil-5-oksanonandiamin-1,9, TCD-diamin, kalsiyum tungstat, zirkonyum oksit, silikon yağı

Çalışma süresi 23°C'de minimum 4 saattir. Donma süresi 37°C'de 8 saattir (Koulaouzidou ve ark., 1998; McMichen ve ark., 2003). Karıştırılıp polimerize olmuş AH Plus %76 doldurucu içermektedir. Materyalin büzülmesi ve erirliği azaltılarak boyutsal stabilite sağlanmıştır. Film kalınlığı 26 mikrondur (McMichen ve ark., 2003). İki pat

kariştirildikten sonra çoklu ilave reaksiyonu başlamakadır. Bu reaksiyonla artık monomer kalmadığı ileri sürülmektedir (Miletic ve ark., 2002; Alaçam, 2012).



Şekil 1. AH Plus kök kanal dolgu patı

AH 26 ile aynı içerikte olduğu ancak formaldehit içermediği söylemektedir (Miletic ve ark., 2002). AH 26'ya oranla arttırılmış radyoopasitesi olduğu (Spangberg, 2002; Çalt Tarhan Ve Uzunoğlu, 2010), kısaltılmış donma süresine sahip olduğu (Spangberg, 2002; Çalt Tarhan Ve Uzunoğlu, 2010), düşük çözünürlük gösterdiği (Spangberg, 2002; McMichen ve ark., 2003; Çalt Tarhan Ve Uzunoğlu, 2010) ve daha iyi akıcılığı olduğu bildirilmektedir (Nguyen, 1994; Spangberg, 2002). Kariştirildikten hemen sonra bir miktar genişleme göstermektedir (Orstavik ve ark., 2001; Miletic ve ark., 2002; Souza ve ark., 2009). Dentine iyi bir adezyon ve yüksek bağlanma değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (Orstavik ve ark., 2001; Miletic ve ark., 2002; Kardon ve ark., 2003; Jainan ve ark., 2007; Nunes ve ark., 2008; Ersahan ve ark., 2010). Apikalden taştığında periodontal dokular ve temasta bulunan foramen apikalede enflamasyon ve nekroz bulgusuna rastlanmadığı bildirilmiştir (Leonardo ve ark., 1999). Yüksek dozlarda sitotoksik özelliği bulunmasına rağmen mutajenik özelliği olmadığı bildirilmektedir (Leyhausen ve ark., 1999; Spangberg ve ark., 1999; Miletic ve ark., 2002; Kaplan ve ark., 2003). Hücre metabolizmasını önemli bir şekilde değiştirmedeği gösterilmiştir (Schwarze ve ark., 2002a, Eldeniz ve ark., 2007).

2.5.2. Sealapex

Sealapex (Kerr Corporation, Orange, California, Amerika), kalsiyum hidroksit esaslı polimerik bir kanal dolgu patıdır. İçeriğinde kalsiyum dioksit, baryum sülfat, çinko oksit, salisilat rezin ve etil tolüen sülfonamid bulunmaktadır. Akıcılığı iyi olduğundan kolay uygulanabildiği, alkalen pH'ya sahip olduğu, antibakteriyel etkisinin olduğu, iyileşmeyi hızlandırıcı etki gösterdiği, kök kanalı dışına taşıtığında rezorbe olabildiği, asit ürünlerini nötralize ederek alkalen fosfatazı aktive ederek sert doku oluşumuna katkı sağladığı, hidroskopik özelliği olduğu ve antiinflamatuvar etkisinin olduğu bildirilmektedir (Çalışkan, 2006). Öjenol içermemektedir (Johnson ve Gutmann, 2006).



Şekil 2. Sealapex kök kanal dolgu patı

2.5.3. RoekoSeal

RoekoSeal (Roeko,GmbH Co, Langenau, Almanya), polidimetilsiloksan bazlı elastomerik bir kök kanal dolgu patıdır (Şekil 3). İçeriğinde polidimetilsiloksan, silikon yağı, parafin yağı, heksakloroplatinik asit (katalizör) ve zirkonyum dioksit bulunmaktadır (Saleh ve ark., 2002; Gençoğlu ve ark., 2003). Çift patlı sistemden oluşmaktadır (Gençoğlu ve ark., 2003). Film kalınlığı 5 mikrondur. Basınç altında visköz hale gelerek akışkanlığı artmaktadır. Dentinle kimyasal bağlantı oluşturmadığından kanaldan sökülebilmesi kolaydır (Gençoğlu ve ark., 2003). Sertleştikten sonra boyutsal değişiklik göstermemektedir (Orstavik ve ark., 2001;

Huumonen ve ark., 2003; Wu ve ark., 2006). Yapılan çalışmalarda çok hafif toksisite gösterdiği bildirilmiştir (Boulliget ve ark., 2004; Eldeniz ve ark., 2007). En önemli dezavantajının zayıf antibakteriyel etkisi olduğu söylenmektedir (Saleh ve ark., 2004, Çobankara ve ark., 2004).



şekil 3. RoekoSeal kök kanal dolgu patı

2.5.4. Smartpaste Bio

Smartpaste Bio (Smart Seal DRFP Ltd., Stamford, İngiltere) kalsiyum silikat fosfat içerikli bir kanal patıdır. Rezorbe olmayan, boyutsal değişiklik göstermeyen hidrofilik özelliği olan biyoyumlu bir patıdır. Kök kanalındaki suyu emerek sertleştiği ve sertleşme reaksiyonu sırasında kalsiyum hidroksit ve hidroksiapatitin açığa çıkması nedeniyle kuvvetli antibakteriyel etki oluşturduğu üretici firma tarafından bildirilmektedir. Doğrudan kök kanalına uygulanabilen patının sertleşme suresi uzundur (alt Tarhan ve Uzunoğlu 2010).



Şekil 4. Smartpaste Bio kök kanal dolgu patı

2.5.5. MTA Fillapex

MTA Fillapex (Angelus Soluções Odontológicas, Brezilya), mineral trioksit agregat içerikli bir kanal patıdır (Şekil 5). Üretici firma materyalin içeriğinin temel MTA, silikat rezin, doğal rezin, bizmut ve silikat olduğunu belirtmiştir. Birinci patı %13,2 oranında MTA içerirken ikinci patı salisilat rezin (1,3 bütülen glikol disalisilat rezin) içermektedir. Çalışma süresi 35dk, sertleşme süresi 130 dk olarak bildirilmiştir. %77 oranında optik dansiteye sahip olduğu söylenmektedir. Dişte renklenmeye neden olmadığı, yüksek radyoopasiteye sahip olduğu, sertleşme süresince genleşme oranı çok düşük olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem sızdırmazlığı mevcuttur. Apeks ve perforasyon bölgelerinde sert doku oluşumunu geliştirmektedir. Doku sıvıları ile teması halinde düşük çözünürlük göstermektedir (%0,1). Öjenol içermemekte, rezin simanın sertleşmesini etkilememektedir. Yüksek akışkanlık değeri (27mm) ve düşük film kalınlığı değeri sayesinde lateral ve aksesuar kanallara adaptasyonunun iyi olduğu bildirilmiştir. Yüksek örtücülük kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Weller ve ark., 2008, Kuga ve ark., 2011; Gomes-Filho ve ark., 2011; Faria-Junior ve ark., 2012; Sağsen ve ark., 2012; Ioannidis ve ark., 2013; Rawtiya ve ark., 2013; Vitti ve ark., 2013).



Şekil 5. MTA Fillapex kök kanal dolgu patı

2.6. Kök Kanal Dolgu Patlarının Biyoyoumluluğu

Biyoyoumluluk bir materyalin, bir dokunun ya da bir organizmanın yaşamını veya sağlığını kötü yönde etkilemeden kullanım amacına uygun fonksiyon göstermesidir. Başka bir deyişle materyalin uygun konakçı cevabı oluşturması olarak tanımlanabilir (Wataha,1996; Schmalz, 1997; Çalışkan, 2006; Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009; Alaçam, 2012).

Biyomateryal, insan vücudu üzerindeki veya içerisindeki biyolojik sistemler ile etkileşim için tasarlanmış canlı olmayan herhangi bir malzemeyi ifade etmektedir (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009).

İdeal olarak bir dental materyal bütün oral dokulara (gingiva, pulpa, mukoza ve alveoler kemik) karşı zararsız olmalıdır. Bunun yanında materyallerin çözünebilen bileşenleri de zararsız olmalıdır. Bu bileşenler yutulup mideden emilerek, buharı inhale edilerek, kök apeksinden salınarak ve oral mukoza boyunca absorbe edilerek dolaşım sisteminde emilir, sistemik ve lokal toksik cevaplara ve mutajenik etkilere neden olabilir (Keleş 2009).

Kök kanal patları fiziksel, biyolojik ve kullanımla ilgili birçok özelliğe sahip olmalıdır. Kök kanal patlarından beklenen biyolojik özellikler;

- Sistemik toksisiteye neden olmama,
- Alerjik olmama,

- Lokal (periapikal) dokularla uyumlu olma,
- Steril olma/steril edilebilme,
- Antimikrobiyal etkinliğe sahip olma
- Periapikal iyileşmeyi uyarıcıdır (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009).

Kök kanal dolguları için %95-70 arasında değişen başarı oranı mevcuttur. Klinik başarının dayandığı bazı faktörler; anatomik oluşumlar, pulpal hastalığın şiddeti, endodontik tedavi sırasındaki teknik problemler, yeterli koronal restorasyon ve uygun materyal kullanımı şeklinde sıralanabilir. (Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009).

Kanal dolgu patlarının kullanımı tedavinin başarısı için önemlidir (Er ve ark., 2003). Patlar sızdırmaz bir dolgu için gereklidir. Düzensiz kanallarda dolgu maddesi ve kanal duvarı arasında kalan boşlukları kapatır. İçeriklerindeki antibakteriyel maddeler sayesinde kanal duvarlarındaki veya tübüller içindeki mikroorganizmaların kontrolüne yardımcı olur. Asıl dolgu maddesiyle birlikte kanal dolgusu sırasında kayganlaştırıcı etki oluştururlar (Er ve ark., 2003; Alaçam2012).

Endodontik dolgu materyalleri doğrudan canlı dokularla ilişkili olduğundan dokularla immünolojik olarak uyumlu ve non-sitotoksik olmalıdırlar (Er ve ark., 2003; Huang ve ark., 2002; Sousa ve ark., 2006; Garcia ve ark., 2010; Silveira ve ark., 2011; Aguilar ve ark., 2012). Çünkü apikal foramenden kazara taşabilir ve çevredeki dokularla temas edebilir (Scotti ve ark., 2008). Toksik reaksiyon ve doku nekrozuna neden olabilecek kanal dolgu patlarının doku iyileşmesine engel olacağı gibi endodontik tedavinin de başarısını etkileyebileceği bildirilmiştir (Er ve ark., 2003; Scotti ve ark., 2008).

Kanal dolgu patlarının hızlı ve pratik yöntemlerle kullanılması, materyalin kanal boşluğu içinde sınırlandırılması zorlaştırmaktadır (Poveda ve ark., 2006). Ayrıca patların zamanla bozulması veya korozyonu sonucu açığa çıkan maddeler de periodontal dokulara geçebilmektedir (Huang ve ark., 2002). Kanal dolgu simanları ve patlarının periapikal dokulara çıkışında 4 farklı yol tanımlanmıştır (Alastar ve ark., 1991):

- Mandibuler kanala doğrudan yayılım,
- Periapikal venlere sistemik diffüzyon,
- Lenf damarlarına drenaj,
- Kemik ve mukozal membran arasındaki yumuşak dokular dağılım

Bu nedenden dolayı kök kanal dolgu patlarının ve dağılabilen içeriklerinin genel klinik kullanım öncesinde mutlaka biyouyumluluk yönünden araştırılması gerektiği bildirilmektedir (Huang ve ark. 2002; Rahimi ve ark., 2012).

2.7. Biyouyumluluğun Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

İlk olarak 1963 yılında Amerikan Ulusal Standartlar Enstitüsü (ANSI) tarafından “Kök kanal dolgu maddelerinin toksikliğini belirlemede kullanılan toksisite testlerinin standartları” yayınlanmıştır. Bu döküman daha sonra 1972 yılında Amerikan Dişhekimleri Birliği (ADA) tarafından “Dental materyallerin biyolojik değerlendirmelerinde kullanılması tavsiye edilen standartlar” konulu bildiri ile yenilenmiştir (Stanford 1980; Schmalz 2002).

Günümüzde endodontik dolgu materyallerinin biyolojik olarak değerlendirilmesi için kullanılan standart testler ISO/TR7405-1984 şeklinde yayınlanmış dokümanla üç kategoride sınıflandırılmıştır (Stanford 1980; Olsson ve ark., 1981a; Philips, 1991; Stanley 1992; Sousa ve ark., 2006; Murray ve ark., 2007):

1. Başlangıç testleri: Materyallerin genel toksisitelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılır.
 - Kısa dönem sistemik toksisite testleri (oral yolla)
 - Akut sistemik toksisite testleri (intravenöz yolla)
 - Hemoliz testi
 - Ames mutajenite testi
 - Styles hücre transformasyon testi
 - Dominant letal test
 - Sitotoksisite testi (kromium salınım, moleküler filtre, agar besiyeri)
2. İkincil testler: Lokal toksisite testleridir. Materyallerin klinikteki kullanımını taklit eden şartlarda deney hayvanlarında gerçekleştirilen testlerdir.
 - Cilt altı implant testleri
 - Kemik implant testleri
 - Sensitizasyon testi
 - Oral müköz membran irritasyon testi
3. Kullanım testleri: Materyallerin deney hayvanlarının dişlerinin endodontik tedavilerinde kullanımını esas alan testlerdir.
 - Pulpa ve dentin testi

- Pulpa kuafajı ve pulpatomi testi
- Endodontik kullanım testi
- Kemik implant kullanım testi

Ingle endodontik materyallerin toksik etkilerinin ve doku yanıtlarının bilimsel olarak değerlendirilmesinde kullanılan yöntemleri dört başlıkta toplamıştır (Ingle ve ark., 2002):

- Sitotoksik değerlendirme
- Cilt altı veya kas içi implantasyon
- Kemik içi implantasyon
- Periradiküler reaksiyonun in vivo değerlendirilmesi

Bir materyalin biyouyumluluğunun belirlenmesinde materyale en uygun özellikteki test yönteminin seçilmesi önemlidir (Hank ve ark., 1996). Kullanılacak testler malzemenin uygulandığı bölgeye, beklenen zararlı etkilere ve uygulama süresine göre farklılık göstermektedir (Tyas, 1991; Hank ve ark., 1996; ISO, 1997). Kök kanal dolgu patlarının biyouyumluluğu sitotoksisite, hücre ve doku uyumluluğu, genotoksisite, mutajenite, karsinojenite veya mikrobiyal etkinlik gibi birçok parametre ile karakterize edilir (Hauman ve Love, 2003a; Çalışkan 2006) ve in vivo ve in vitro testlerle araştırılabilmektedir (Alaçam, 2012). İn vitro testlerin, in vivo testlerde sorun olabilecek birçok deneysel değişkenin kontrol edilebilmesi gibi avantajları vardır (Alaçam, 2012). Dental materyalleri doku kültüründe ilk değerlendiren Kawahara ve arkadaşları (1959), kök kanal dolgu materyallerini araştıran ise Tomi ve arkadaşları (1962) ve Malzumi ve Sauerwein (1962)'dir (Alaçam, 2012). Kök kanal patlarının biyouyumluluklarının değerlendirilmesinde; in vitro hücre kültür testleri (Neff ve ark., 2002; Schwarze ve ark., 2002a; Schwarze ve ark., 2002b; Mendes ve ark., 2003), kas içi ve cilt altı implantasyon testleri (Economides ve ark., 1995; Mittal ve ark., 1995; Bilginer ve ark., 1997; Figueiredo ve ark., 2001; Becce ve Pameijer 2003; Cintra ve ark., 2013), kemik içi implantasyon testleri (Bhambhani ve Bolanos 1993; Olsen ve ark., 1994; Ogasawara ve ark., 2003; Cintra ve ark., 2013) ve periradiküler reaksiyonun in vivo değerlendirilmesi (Maeda ve ark., 1999; Key ve ark., 2006) kullanılmıştır (Tablo 1)

Tablo 1. Dental materyallerin biyouyumluluğunun değerlendirilmesinde kullanılan test yöntemleri

	Sistemik reaksiyon	Lokal Reaksiyon	Alerjik reaksiyon	Diğer reaksiyonlar
İn vitro	Spesifik hücre kültürleri	Hücre kültürleri Agar overlay MTT testi Dentin Bariyer testi		Mutajenite Ames testi Mikroçekirdek testi HPRT testi
Hayvan deneyleri	Akut LD ₅₀ Kronik LD ₅₀	İmplantasyon testleri Kullanım testleri	Lokal lenf nodu testleri Sensitizasyon testleri	Mikroçekirdek testi Teratojenite

2.7.1. Sitotoksik Değerlendirme

Sitotoksosite genelde biyouyumluluğun değerlendirilmesinde kullanılan ana yöntemlerden biridir (Geurtsen ve ark., 1998; Azar ve ark., 2000; Cintra ve ark., 2013). Materyallerin yerleştirildikleri dokulardaki hücreler üzerinde olan etkilerinin incelenmesinde kullanılır. Test edilen materyalin uygun hücre kültüründeki hücre büyüme oranı ve morfolojik özellikleri üzerine olan etkisi değerlendirilir.

Kök kanal patlarının değerlendirilmesinde; hızla çoğalmaları ve uzun ömürlü olmaları nedeniyle kültür elde edilmesi kolay olduğu için genellikle anöploid hücreler tercih edilmektedir (Alaçam, 2012). Sıklıkla kullanılan anöploid hücreler; L929 fare fibroblastları, BHK 21 hamster fibroblastları, HeLa insan servikal karsinoma epitel hücreleri, NTCT 2544 insan deri epitel hücreleridir. Bu hücreler dışında primer hücreler, oral fibroblastlar da bu deneylerde kullanılmaktadır (Willerhausen ve ark., 2000) (Tablo 2). Tüm bu hücreler MEM (minimum essential medium) ve %10'luk sığır serumu (FBS/feutal bovine serum) ile kültüre edilir (Alaçam, 2012). Kullanılan hücre kültürlerinde; kök kanal dolgu patlarıyla direkt temasta olan hücreler olmaları nedeniyle periodontal dokulardan üretilmiş hücrelerin kullanılması önerilmektedir. Sitotoksik etkilerin incelenmesinde biyolojik yöntemler de kullanılmaktadır. Bunlar ED₅₀'nin büyüme inhibisyonu veya değerlendirilmesi, membran geçirgenliği, DNA, RNA ve protein sentezinin hücre morfolojideki değişikliklerinin ışık

veya elektron mikroskopuyla değerlendirmesidir (Willerhausen ve ark., 2000; Hauman ve Love, 2003b).

Tablo 2. Yaygın olarak kullanılan hücre serileri ve kökenleri

Hücre serisi	Hücre tipi ve kökeni
L929	Fibroblast hücresi (fare)
3T3	Fibroblast hücresi (fare)
BHK21	Fibroblast hücresi (hamster)
MDCK	Epitel hücresi (köpek)
HeLa	Epitel hücresi (insan)
PtK1	Epitel hücresi (rat)
L6	Miyoblast hücresi (rat)
COS	Böbrek hücresi (maymun)
DT40	Lenfoma hücresi (civciv)
SP2	Plazma hücresi (fare)
R1	Embriyonik kök hücre (fare)
HepG2	Karaciğer epitel hücresi (insan)
HEK293	Böbrek epitel hücresi (insan)
HL60	Lösemi (lenfoblastik) hücre (insan)
SH-SY5Y	nöroblastoma hücresi (insan)
H1, H9	embriyonik kök hücresi (insan)
PC 12	kromaffin hücresi (rat)
293	böbrek hücresi (insan), adenovirüsle transforme edilmiş
CHO	over hücresi (hamster)
E14	embriyonik kök hücresi (fare)
S2	makrofaj benzeri hücresi (drosofila)
BY2	farklılaşmamış meritematik hücreler (tütün)
T24	mesane epitel hücresi (insan)

Sonuçların değerlendirilmesi, ya hücre gelişiminin veya doku proliferasyonunun önlenmesi veya doku yaralanması veya ölümünün kaydedilmesi esasına dayanır (Alaçam, 2012). İn vitro test sonuçlarının değerlendirilmesi şu kriterlere dayanır (Keleş, 2009):

- Hücre büyüme ölçümleri
- Hücre membran permeabilitesi değişiklikleri
- Metabolik değişimler
- Sitopatolojik değişimler

En çok uygulanan sitotoksosite test yöntemleri şunlardır (Neff ve ark., 2002; Schwarze ve ark., 2002a; Schwarze ve ark., 2002b; Mendes ve ark., 2003; Murray ve ark., 2007; Alaçam,2012):

- Agar overlay tekniği
- Radyoaktif maddelerle işaretlenmiş hücree kùltürleri (Radyokrom release metodu)
- Milipor filtre metodu
- Simule kavite metodu
- Boyden kabında lökosit migrasyonu
- Maddelerin fibroblast veya HeLa hücreleri üzerindeki etkileri

İn vitro sitotoksosite testlerinin avantajlarını şu şekilde sıralamak mümkündür (Azar ve ark., 2000; Wataha, 2001; Deliağa, 2002; Miletic ve ark., 2005; Key ve ark., 2006; Gambarini ve ark., 2011):

1. Test yöntemleri standardize edilebilir.
2. Diğer testlere göre daha ucuz, daha basit ve tekrarlanmaları kolaydır.
3. Kantitatif sonuçlara ulaşılabilir.
4. Çok sayıda örnek kısa zamanda değerlendirilebilir.
5. Diğer metabolik olaylardan farklı olarak hücre metabolizmasında spesifik fonksiyonlar değerlendirilebilir.
6. Kullanım testlerine oranla toksik maddeler daha hassas değerlendirilebilir.

İn vitro sitotoksosite testlerinin dezavantajları ise (Wataha, 2001; Deliağa, 2002);

1. Her test için bir kùltür kullanılması
2. Kùltür hücrelerini konak hücrelerinden farklılık göstermesi
3. Kùltür ortamında enflamatuvar ve diğer doku cevabı mekanizmalarının olmaması şeklinde sırlanabilir.

Hücre kùltürü

Hücre kùltürü dental materyallerin biyolojik etkilerinin incelenmesinde sıkça kullanılan bir yöntemdir (Schmalz, 1994; Dahl, 2005; Keleş, 2009). Canlı dokulardan elde edilen hücreler, vücut ısısında kùltüre edilmekte ve fizyolojik durumu taklit eden besi yerlerinde çoğaltılarak hücre kùltürleri elde edilmektedir (Tunçel, 2005). Memeli hücrelerinin kùltürü için gerekli besi yeri: aminoasitler, vitaminler, tuzlar, glikoz, antibiyotikler ve serum ya da gerekli proteinlerden oluşmaktadır (Keleş, 2009) (Tablo 3).

Hücre kültürleri; tekrarlanabilir olmaları, bireysel faktörlerden etkilenmemeleri, deney aşamalarının kolaylıkla kontrol edilebilmesi, parametrik karşılaştırmalara izin vermeleri ve canlı varlıklara zarar verilmemesi gibi nedenlerden ötürü tercih edilmektedirler (Dahl, 2005; Key ve ark., 2006; Brackett ve ark., 2008; Keleş, 2009; Schmalz 2009; Yılmaz ve ark., 2012; Martins ve ark., 2013). Ancak yalnızca materyallerin başlangıç sitotoksitelerinin değerlendirilmesine olanak tanır, uzun süreli temas durumlarında yeterli bilgi vermemektedirler (Key ve ark., 2006; Brackett ve ark., 2012; Yılmaz ve ark., 2012; Martins ve ark., 2013). Genellikle hücre kültürleri kullanılan materyalle 1-14 gün arasında değişen sürelerde test edilirler (Brackett ve ark., 2008; Brackett ve ark., 2012).

Tablo 3. Hücre kültürü besi yeri bileşenleri

Aminoasitler	Vitaminler	Tuzlar	Diğerleri	Proteinler
Arjinin	Biotin	NaCl	Glukoz	İnsülin
Sistin	Kolin	KCl	Penisilin	Transferrin
Glutamin	Folat	NaH ₂ PO ₄	Streptomisin	Büyüme faktörleri
Histidin	Nikotinamid	NaHCO ₃	Fenol kırmızısı	
İzolösin	Pantotenat	CaCl ₂	Tam serum	
Lösin	Pridoksal	MgCl ₂		
Lizin	Tiamin			
Metiyonin	Riboflavin			
Fenilalanin				
Teronin				
Triptofan				
Tirozin				
Valin				

Genellikle kullanılan hücre tipleri; fare fibroblastları (L929, 3T3) ve insan epitelyum hücreleri (HeLa) gibi permanent hücreler ve hedef dokulardan üretilen gingival ve pulpal fibroblastlar gibi primer hücre kültürleridir (Geurtsen, 2001; Miletic ve ark., 2005; Keleş, 2009; Gambarini ve ark., 2011; Alaçam, 2012). Endodontik materyallerin insandaki hedef dokularından derive edilmiş hücreler, örneğin periodontal ligament fibroblastları, alveoler kemik benzeri hücreler, biyouyumluluğun değerlendirilmesinde permanent hücrelerden daha geçerli sonuçlar vermektedir (Geurtsen, 2001). Primer hücreler orijinal dokunun fizyolojik özelliklerini taşırlar ancak kültür ortamında uzun süreli üretimlerde dokunun özellikleri kaybederler ve üreyemezler (Keleş, 2009; Schmalz, 2009). Primer hücre kültürleri in vivo şartları daha iyi taklit ederler (Schmalz, 2009).

Sitotoksosite deneylerinde endodontik materyallerin bileşenleri, sertleşmiş katı örnekleri, veya aköz ekstratları kullanılır (Geurtsen, 2001; Schmalz, 2009).

Genel olarak in vitro sitotoksosite testleri, üç ana başlık altında toplanmıştır (ISO 10993-5):

- Ekstrat testleri: Test edilecek materyalin medyum veya farklı bir sıvı içerisinde belirli sürelerde bırakılarak oluşturulmuş çözeltisinin hücreler ile en az 24 saatlik inkübasyonu ile yapılan testlerdir.
- Direkt konak testleri: Test edilecek materyalin doğrudan in vitro hücre kültürü içerisine yerleştirilmesiyle yapılan testlerdir.
- İndirekt konak testleri: Test edilecek materyal ile hücre kültürü arasında bir bariyer mevcuttur.

İn vitro sitotoksosite değerlendirmelerinde ISO standartlarında geçen test yöntemleri ile birlikte önerilen test metotları şunlardır (ISO 10993-5; Huang ve ark., 2002; Murray ve ark., 2007; Camargo ve ark., 2009; Khashaba ve ark., 2009; Tuncer ve Demirci, 2011; Bin ve ark., 2011; Scelza ve ark., 2012b):

1. a-Direkt hücre kültürü: Direkt temas testi
Ekstrakt testi
b- Bariyer test metodu
2. Agar difüzyon testi
3. Filtre difüzyon testi
4. Dentin bariyer testi

Direkt Hücre Kültürü / Bariyer Test Metodu

Direkt temas testi dental materyal veya bileşenlerinin doğrudan kültür içerisindeki hücrelerin üzerine kısa sürelerde (>24 saat) uygulanması ile yapılır (Murray ve ark., 2007). Direkt temas yoluyla yapılan testte materyal hücreler ile veya kültür medyumunu ile fiziksel bir temas halindedir. Suda çözünebilir materyaller medyum içerisinde çözünerek hücreler ile direkt temas sağlarken, çözünmeyen materyallerin ise hücreler mümkün olduğunca yakın yerleştirilerek, materyalin direkt hücre üzerine uygulanmasıyla ya da hücre kültürünün direkt olarak materyal üzerine uygulanmasıyla hücreler ile direkt temas sağlanabilir (Polyzois, 1994).

Ekstrakt yolu ile temas testinde bir sıvı çözücü içerisinde materyalden çözünen bileşenlerin hücreler ile temas ettirilerek sitotoksitesisi incelenmektedir. Ekstraksiyon sıvısı olarak adlandırılan bu sıvı çözücüler serum içeren medyum, serum içermeyen medyum, fizyolojik tuz solusyonu olabilir (Murray ve ark., 2007). Ekstraksiyon ortamının, materyalin klinik kullanım ortamını taklit etmesi ve bu ortamın materyalin kimyasal yapısında önemli değişiklikler yapmaması gerekmektedir. Ekstrakt içinde maddelerin konsantrasyonu ve hücrelere temas edecek materyalden salınacak bileşenlerin oranı ekstraktı alınan materyalin; yüzey alanına, ekstraksiyon sıvısının hacmine, materyalin pH'sına, kimyasal çözülebilirliğine, difüzyon oranına, osmolaritesine, ısıya, zamana ve diğer faktörlere bağlıdır (Murray ve ark., 2007; Tuncer ve Demirci, 2011).. Önerilen ekstraksiyon ortamları şunlardır (ISO, 1997):

- a) 24 saatten az olmamak üzere 37 ± 2 °C
- b) 72 ± 2 saat 50 ± 2 °C
- c) 24 ± 2 saat 70 ± 2 °C
- d) 1 ± 0.2 saat 121 ± 2 °C

Ağız ortamında dentin, kaviteye uygulanan materyal ile pulpa arasında bariyer görevini üstlendiği için direkt materyal-hücre teması testleri klinik durumu taklit etmemektedirler. Bu nedenle bariyer test metodunda dentini taklit eden ve dentin gibi test materyali bileşenlerinin difüzyonuna izin veren çeşitli maddeler bariyer olarak kullanılırlar (Murray ve ark., 2007). Bu yöntemde hücre kültür insert sistemleri bariyer olarak kullanılmaktadır. Bu sistemde materyal insert içine yerleştirilerek medyum içinde tutulur ve insertin alt kısmında bulunan poröz bir membran materyalden çözünen bileşenlerin geçişine olanak sağlayarak medyum tabanında bulunan hücrelerle temas etmesini sağlar (Tang ve ark., 1999; Murray ve ark., 2007).

Agar Difüzyon Testi

Test materyali, nötral vital boyayla boyanmış hücrelerin bir tabakasını örten %1,5'lik agar tabakasının yüzeyine temasta olacak şekilde yerleştirilir (Ergün ve ark., 2006; Murrar ve ark., 2007; Keleş, 2009; Tuncer ve Demirci, 2011). Sitotoksitenin etkinliği toksik maddelerin difüzyon bölgesindeki hücrelerde yol açtığı boya kaybıyla değerlendirilir. Hücre lizisi diffüze olan toksik maddenin konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgelerde görülür (Ergün ve ark., 2006; Kuşdemir, 2007; Murray ve ark., 2007). Sitotoksik cevap

dekolorizasyona uğrayan bölgeler ve lizise uğrayan hücrelerin yüzdesinin birlikte değerlendirilmesiyle hesaplanır (Ergün ve ark., 2006; Keleş, 2009; Tuncer ve Demirci, 2011). Basit ve ucuz bir yöntem olmasına rağmen agarda çözünemeyen veya difüze olamayan test materyali veya bileşenleri hücreler üzerinde her hangi bir etki gösteremezler (Murray ve ark., 2007; Tuncer ve Demirci, 2011).

Filtre Difüzyon Testi

O,45 µm por genişliğine sahip selüloz asetat filtreden diffüze olan materyallerin sitotoksik etkileri incelenir (Ergün ve ark., 2009; Keleş, 2009; Tuncer ve Demirci, 2011). Filtrenin bir tarafına primer hücreler yerleştirilirken filtrenin diğer tarafına test materyali yerleştirilir (Murray ve ark., 2007; Keleş, 2009). Hücrelerde meydana gelen hasarlar dekolorizasyon alanının ölçülmesi ile veya boyanma yoğunluğunun incelenmesi ile tespit edilir (Powers ve Sakaguchi, 2006; Tuncer ve Demirci, 2011). Skorumla boyanan alanın koyuluk değerine, çapına, genişliğine ve etkilenen alana göre değişim gösterir (Wennberg, 1988).

Dentin Bariyer Testi

Outhwaite ve ark. 1974 yılında geliştirdikleri bölümlü oda (split chamber) aleti ile materyallerin biyolojik uyumluluklarının değerlendirilmesinde dentinin geçirgenlik özelliğinden yararlanılması fikrini ortaya atmışlardır (Murray ve ark., 2007). Schmalz ve ark. (1996), geliştirdikleri cihazda orjinal perfüzyon odasındaki membran yerine dentin diski kullanmışlardır. İnsan veya sığır dişlerinden kesilerek hazırlanmış farklı kalınlıklardaki dentin disklerinden oluşabilir (Schmalz ve ark., 2001). Test edilecek materyal silikon bir tüp içerisinde dentin diskinin bir yüzeyine yerleştirilirken diğer yüzeyde kullanılacak hücreler yer almaktadır (Murray ve ark., 2007; Tuncer ve Demirci, 2011).

Sitotoksik Değerlendirmede Kullanılan Parametreler

Sitotoksik değerlendirme; yaşayan hücre sayısı, boya tutulumu, protein sentezi, enzim aktivitesi, inflamatuvar mediyatör sentezi gibi birçok parametre kullanılarak yapılır (Murray ve ark., 2007; Schmalz, 2009). Sitotoksik değerlendirme yöntemleri canlılık değerlendiren testler, yaşam değerlendiren testler, hücre proliferasyonunu değerlendiren testler ve metabolik

sitotoksisite değerlendirme testleri olarak dört başlık altında incelenebilir (Tuncer ve Demirci, 2011).

Canlılık değerlendirme testleri, boyama ile hücre hasarının değerlendirilmesi esasına dayanır. Kullanılan boya canlı hücreleri boyarken hücre membranı hasar görmüş hücrelerde boyanmaz olmaz (Schmalz, 2009). Canlılık testleri membran bütünlüğü bozulmuş hücre içerisine alınan tripan mavisi, eritrosin ya da naftalin siyahı gibi boyalar ile veya membran bütünlüğü bozulmamış canlı sağlam hücrelerin içerisine alınan diasetil florasan ya da nötral kırmızı gibi boyaların kullanılması ile yapılır (Tuncer ve Demirci, 2011).

Yaşam değerlendirilmesinde kısa dönem testleri hızlı ve kolay uygulanabilir olmasına rağmen sadece değerlendirme esnasındaki ölü hücreleri göstermektedir. Bununla birlikte toksik etkilere maruz kalan hücrelerde etkiler birkaç saat, gün veya daha geç görülmektedir. Bu nedenle canlılık oranının belirlenmesinde, kısa dönemde ortaya çıkan toksite reaksiyonlarda geri dönüşüm olabildiğinden uzun dönem testleri kullanılmaktadır (Tuncer ve Demirci, 2011). En az güvenilir olan yöntemdir (Murray ve ark., 2007).

Proliferasyon değerlendirme testlerinde; kültür içerisindeki hücrelerin bir kaç gün sonraki sayımı materyalin çeşitli bileşenlerinin hücre proliferasyonuna etkisinin belirlenmesinde kullanılır. Geçerli bir sonuç elde edebilmek için testin erken aşamalarında bir büyüme eğrisinin elde edilmesi gereklidir (Murray ve ark., 2007; Tuncer ve Demirci, 2011).

Günümüzde kullanılan bir diğer yöntem ise hücrelerde mitokondrial enzimlerin aktivitesi ile fotometrik olarak ölçülebilen renk değişimleridir (Bouillaguet ve ark., 2006; Schmalz, 2009; Bae ve ark., 2010). Hücrelerin canlılıkları mikropilaka okuyuculu spektrofotometre yardımı ile tespit edilir. Metabolik aktivite; MTT, alamar mavisi ve laktat dehidrogenaz testleri kullanılarak değerlendirilir (Murray ve ark., 2007; Tuncer ve Demirci, 2011). Kolorimetrik MTT (3-(4, 5-dimethylthiazolyl-2)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide) testi dental materyallerin sitotoksisite değerlendirmelerinde çok sık kullanılır. Bu test MTT'yi mavi, çözünmeyen formazan bileşiğine dönüştürebilen dehidrogenaz enzim aktivitesini ölçmektedir. Uygulanan materyalin sitotoksik etkisi nedeniyle hücrede dehidrogenaz aktivitesinin etkilendiği durumlarda mor renkli formazan oluşmamakta, formazan oluşumu, yalnızca aktif mitokondrinin bulunduğu canlı hücrelerde görülmektedir. Formazan oluşumu ise, spektrofotometre ile optik yoğunluğun ölçülmesi veya test örneğinin

çevresindeki formazan ışığın elektron mikroskopuyla belirlenmesi yöntemleriyle saptanmaktadır (Tuncer ve Demirci, 2011).

2.7.2. Cilt Altı ve Kas İçi İmplantasyon

Endodontik materyallerin biyouyumluluklarının değerlendirilmesi için uygun yöntemlerden birisi de guinea pig, tavşan veya sıçan gibi deney hayvanlarının cilt altı veya kas içine implantasyondur (Olsson ve ark., 1981a; Philips ve ark., 1991; Holland ve ark., 2002; Gençoğlu ve ark., 2003; Valera ve ark., 2004; Pinho Veloso ve ark., 2006; Gomes-Filho ve ark., 2007; Campos-Pinto ve ark., 2008; Schmalz ve Arenholt-Bindslev, 2009; Scarparo ve ark., 2009; Danesh ve ark., 2010; Garcia ve ark., 2010; Giovanini ve ark., 2011; Silveira ve ark., 2011; Viola ve ark., 2012; Cintra ve ark., 2013;). Kas dokusuna yapılan uygulamalar, kas hareketliliğinden olumsuz etkilenebilir, mekanik irritasyonlara sebep olabilir. Bu nedenle daha çok cilt altı implantasyonlar tercih edilmektedir (Kurtuluş, 2007; Alaçam, 2012).

Cilt altı implantasyonlarda deney materyali hipodermik iğneler (Gulati ve ark., 1991; Mittal ve ark., 1995; Gençoğlu ve ark., 2003; Grecca ve ark., 2011) veya kök kanalını taklit eden taşıyıcılar (Schimizu ve ark., 2004; Pinho-Veloso ve ark., 2006; Batista ve ark., 2007; Gomes-Filho ve ark., 2007; de Oliveira ve ark., 2010; Scarparo ve ark., 2010; Farhad ve ark., 2011; Marques ve ark., 2011; Yamanaka ve ark., 2011; Vosoughhosseini ve ark., 2012) ile uygulanmaktadır. Hipodermik iğneler ile yapılan uygulamalarda materyal daha az irritasyonla yerleştirilse de (Gençoğlu ve ark., 2003; Kurtuluş, 2007; Grecca ve ark., 2011), materyalin geniş bir alana yayılması önlenemez ve kullanılan madde miktarı standardize edilemez (Peker, 1990; Kurtuluş, 2007; Grecca ve ark., 2011). Taşıyıcı materyal olarak sıklıkla, polietilen, silikon, teflon tüpler ve insan diş köklerinden hazırlanan dentin tüpleri kullanılmaktadır (Mollay ve ark., 1992; Holland ve ark., 2002; Kaplan ve ark., 2003; Kim ve ark., 2004; Önay, 2006; Scarparo ve ark., 2009; Garcia ve ark., 2010; Giovanini ve ark., 2011). Taşıyıcı tüplerin kullanılması; materyal ile temas eden doku yüzey alanını ve materyal miktarını standardize edecektir (Valera ve ark., 2004; Garcia ve ark., 2010; Farhad ve ark., 2011; Grecca ve ark., 2011; Silveira ve ark., 2011).

2.7.3. Kemik İçi İmplantasyon

Endodontik materyallerin biyolojik değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerden bir tanesi de kemik içi implantasyondur (Pertot ve ark., 1992; Ogosawara ve ark., 2003; Saidon ve ark., 2003; Zmener ve ark., 2005; Sousa ve ark., 2006; McNamara ve ark., 2010; Rahimi

ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda farklı deney hayvanlarında mandibula, femur , tibia gibi kemik bölgeleri kullanılmıştır (Saiodon ve ark., 2003; Kurtuluş, 2007; Schmalz 2009; McNamara ve ark., 2010). Kemik içine yapılan implantasyonlarda genellikle taşıyıcılar kullanılırken (Zmener ve ark., 2005; Sousa ve ark., 2006) taşıyıcı kullanılmadan yapılan çalışmalarda bulunmaktadır (Pertot ve ark., 1992; Ogosawara ve ark., 2003; McNamara ve ark., 2010; Rahimi ve ark., 2012). Kök kanal tedavisi sırasında kullanılan patlar periodonsiyumun yumuşak ve sert dokuları ile temasta oldukları için kemik dokusu ile olan biyouyumluluğun test edilmesi gereklidir (Ingle ve ark., 2002; Sousa ve ark., 2003; McNamara ve ark., 2010; Rahimi ve ark., 2012). Kemik içi implantasyon uygulamalarındaki cerrahi prosedür cilt altı uygulamalarına göre daha zordur, ancak stabilitenin sağlanması daha kolaydır (Olsson ve ark., 1981b).

2.7.4. Periradiküler Reaksiyonun İn Vivo Değerlendirilmesi

Kök kanal dolgu patlarının biyouyumluluğu kanal tedavisi sonrası periapikal dokuların histolojik iyileşmesini etkilediği için önemlidir. Kök kanal patları ile olan direkt temas yara iyileşmesini geciktirebilir. Biyouyumlu bir kanal patı doku iyileşmesini engellemek yerine iyileşmeyi ve hasar görmüş periapikal dokuların rejenerasyon sürecini desteklemelidir (Sousa ve ark., 2006; Leonardo ve ark., 2008). Deney hayvanlarında uygulanan bu yöntem materyallerin biyouyumluluğunun geleneksel kök kanal tedavisi uygulamaları ile test edilmesini sağlar (Soares ve ark., 1990; Fouad ve ark., 1993; Leonardo ve ark., 1997; Ingle ve ark., 2002; Schmalz, 2009; Brasil ve ark., 2010). Bu testlerde materyaller köpek, maymun, domuz gibi deney hayvanlarına daha sonra insanlarda uygulanacağı gibi doğrudan dişlere uygulanmaktadır (Ingle ve ark., 2002; Alaçam, 2012). Bu yöntemle in vitro ve implantasyon deneylerinde uyarılması mümkün olmayan özel hücre tipleri ile kanal patları arasındaki etkileşimler değerlendirilmektedir (Alaçam, 2012).

2.8. Kök Hücreler

Kök hücre, mitoz bölünmeyle özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilen ve daha fazla kök hücre üretmek için kendini yenileme yeteneğine sahip olan, bütün çok hücreli canlıların doku ve organlarını oluşturan ana hücre tipleridir (Gronthos ve ark., 2002; Krebsbach ve Robey, 2002; Peng ve ark., 2009; Estrela ve ark., 2011; Rodriguez-Lazano ve ark., 2011; Yılmaz, 2012). Kök hücreler özellikleri ve farklılaşma potansiyellerine göre

sınıflandırılırlar (Peng ve ark., 2009; Estrela ve ark., 2011; Rodriguez-Lazano ve ark., 2011; Iglesias-Linores ve ark., 2013):

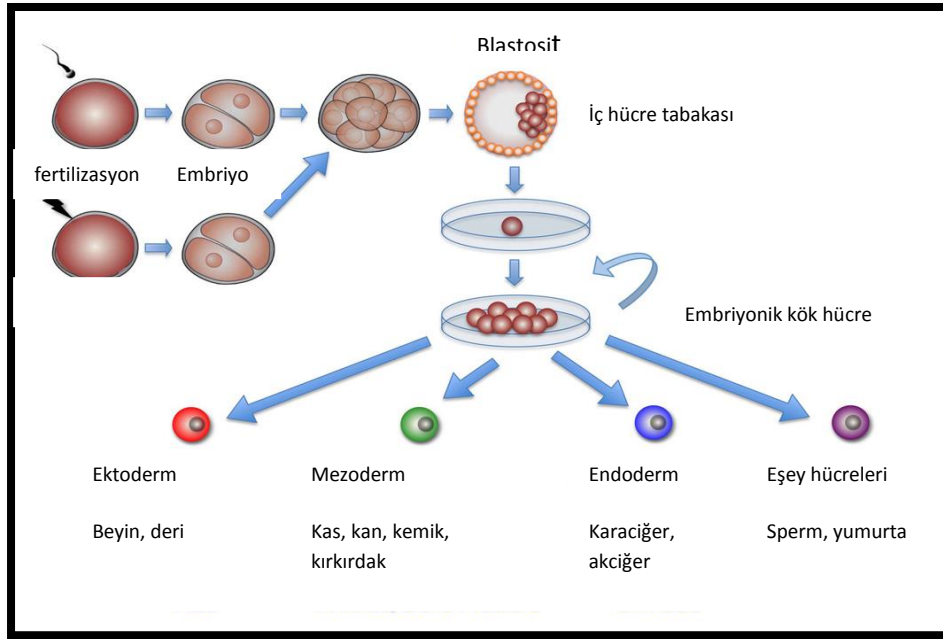
- Totipotent kök hücreler: Embriyonik ya da ekstraembriyonik hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücrelerdir. Bu hücreler, tüm ve yaşayan bir organizmayı oluşturabilirler. Bu hücreler yumurta ve sperm hücrelerinin kaynaşmasıyla oluşur.
- Pluripotent kök hücreler: Totipotent hücrelerin soyundan gelirler ve üç germ tabakasından meydana gelen neredeyse tüm hücrelere farklılaşabilirler.
- Multipotent kök hücreler: Sadece alındıkları doku tipleriyle ilişkili olan ve belli sayıda hücreye dönüşebilen hücrelerdir.
- Oligopotent kök hücreler: Lenfoid ya da miyeloid kök hücreler gibi sadece birkaç hücre tipine farklılaşabilirler.
- Unipotent kök hücreler: Sadece bir hücre tipini, kendilerini üretebilirler ancak kendini yenileme özelliğini korurlar.

Kök hücreler elde edikleri kaynaklara göre iki gruba ayrılır (Krebsbach ve Robey, 2002; Petrovic ve Stefanovic, 2009; Horst ve ark., 2012; Yılmaz, 2012):

1. Embriyonik kök hücresi
2. Yetişkin kök hücresi

2.8.1. Embriyonik kök hücresi

Laboratuvar ortamında hazırlanmış zigotun büyümesiyle oluşan embriyodan elde edilirler. Embriyonik hücreler, embriyonun blastosist aşamasında içteki hücre kümesinde yer almaktadırlar (Krebsbach ve ark., 2002; Pamukçu Güven, 2010; Casagrande ve ark., 2011; Rodrigurz-Lazano ve ark., 2011; Sedgley ve Botero, 2012) (Şekil 6). Pluripotent özelliktedirler ve endoderm, mezoderm ve ektoderm tabakalarının üçüne de farklılaşabilirler (Pamukçu Güven, 2010; Rodrigurz-Lazano ve ark., 2011; Sedgley ve Botero, 2012). Çalışmalarda fare ve insan embriyonik kök hücreleri kullanılmaktadır. Pluripotent olan embriyonik kök hücreler, doğru farklılaşma için özgül sinyallere ihtiyaç duymaktadırlar; özgül bir hücre tipi için verilen yeterli ve gereken uyarı verildiğinde, 200'den fazla insan hücresinin tümünü oluşturabilirler (Krebsbach ve ark., 2002; Pamukçu Güven, 2010; Casagrande ve ark., 2011; Rodrigurz-Lazano ve ark., 2011; Sedgley ve Botero, 2012).



Şekil 6. Embriyonik kök hücre oluşumu

2.8.2.Yetişkin Kök Hücresi

Yetişkin kök hücresi, somatik (vücut) kök hücreleri ve üreme hattı (germ) kök hücreleri olarak da bilinen, yetişkinler kadar çocuklarda da bulunan hücrelerdir (Jiang ve ark., 2002; Krebsbach ve ark., 2002). Yetişkin kök hücreleri multipotentdir ve genellikle kendi doku kökenlerine aittir (Pamukçu Güven, 2010; Sedgley ve Botero, 2012). Yetişkin kök hücreleri günümüzde kemik iliğinden, kordon kanı veya periferal kandan, sinir dokularından, retinadan, yenidoğan diş epitelinden, periodontal ligamentten ve diş pulpasından alınmaktadır (Pamukçu Güven, 2010; Casagrande ve ark., 2011; Obeid ve ark., 2012; Sedgley ve Botero, 2012). Dokularda farklılaşmış hücrelerle birlikte bulunurlar (Kerkis ve Caplan, 2012; Sedgley ve Botero, 2012). Yetişkin kök hücresinin kullanımının avantajı otojen implantasyonlarda immünolojik reaksiyon oluşturmamasıdır (Casagrande ve ark., 2011; Obeid ve ark., 2012).

2.9.Dental Kök Hücreler

Dental kök hücreler alındıkları dişin bulunduğu gelişim evresine göre 2 ayrı grupta sınıflandırılır (Miura ve ark., 2003; Seo ve ark., 2004; Sonoyama ve ark., 2006; Sonoyama ve ark., 2008; Huang ve ark., 2009; Petrovic ve ark., 2009; Pamukçu Güven, 2010; Casagrande ve ark., 2011; Sedgley ve Botero, 2012):

1. Periodontal ligamentten alınan kök hücreler (PDLSC)

2. Diş pulpasından alınan kök hücreler

- a. Süt dişlerinden alınan kök hücreler (SHED)
- b. Gelişimini tamamlamış dişlerden alınan kök hücreler (DPSCs)
- c. Gelişimi devam eden dişlerden alınan kök hücreler ;
 - Apikal papilladan elde edilen kök hücreler (SCAP)
 - Diş folikülünden elde edilen kök hücreler (DFCs)
 - Diş germinden elde edilen kök hücreler (TGSCs)

Dental dokulardan alınan ilk kök hücreler gelişimini tamamlamış dişlerin pulpalarından alınan kök hücrelerdir (Gronthos ve ark., 2000; Casagrande ve ark., 2011). SHED ve DPSCs hücreleri morfolojik ve fonksiyonel olarak insan pulpasına çok yakın dokuların oluşumunu sağlarlar (Ohazama ve ark., 2004). Dentin ve pulpa benzeri dokular DPSCs hücrelerinin hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat içerisine transplantasyonu ile elde edilebilir (Gronthos ve ark., 2000). DPSCs hücreleri aynı zamanda nöral hücrelere, odontoblastlara, osteoblastlara, kondrositlere, miyoblast benzeri hücrelere farklılaşabilirler (Zang ve ark., 2008; Arthur ve ark., 2009; Yu ve ark., 2010; Casagrande ve ark., 2011). DPSCs hücreleri invaziv çürük varlığında ve pulpal ekspozlarda enflamasyon sırasında ve tamir/dentinogenezis aşamalarında önemli role sahiptir (Petrovic ve Stefanovic, 2009; Cooper ve ark., 2010; Leprince ve ark., 2012). DPSCs hücrelerinin popülasyonu, pulpa dokusunun toplam hücre popülasyonunun %1'inden azını oluşturmaktadır (Sloan ve Waddington, 2009).

SHED hücreleri osteoblastlar, nöral hücreler, adipositler, ve odontoblastlara farklılaşma potansiyeli yüksek olan hücrelerdir (Sedgley ve Botero, 2012). Pulpanın kan damarları çevresinde yer alırlar (Petrovic ve Stefanovic, 2009). Dentin-pulpa benzeri doku oluştururlar (Shi ve ark., 2005; Casagrande ve ark., 2011). SHED ve DPSCs hücrelerini yüksek plastisite, farklılaşma ve çoğalma potansiyeli göstermesi embriyonik kök hücrelere benzerlik göstermektedir (Casagrande ve ark., 2011; Sedgley ve Botero, 2012).

SCAP hücreleri gelişmekte olan dişlerin apikal papilla dental pulpa birleşiminde yer almaktadırlar. Çekilmiş üçüncü molar dişlerin apikal papillarından elde edilirler (Sedgley ve Botero, 2012). Odontoblastik/osteoblastik, adipojenik, nörojenik proliferasyon gösterirler. DPSCs hücrelerinden daha yüksek proliferasyon kapasiteleri vardır (Huang ve ark., 2008; Sedgley ve Botero, 2012).

PDLSCs hücreleri sementoblast benzeri hücelere, adipositlere ve Tip I kollajen sekresyonu yapan fibroblastlara farklılaşma potansiyeline sahiptirler (Gronthos ve ark., 2006; Petrovic ve Stefanovic, 2009).

Pulpa dokusu mezenşim, periodontal ligament ektomezenşimal kökenli olsa da, SHED, DPSCs, PDLSCs hücreleri kemik hücreleri ve dişeti fibroblastları ile aynı embriyonik germ yaprağından gelişirler (Pamukçu Güven, 2011).

Kök kanal dolgu patlarının biyouyumluluğunun araştırılmasında in vitro sitotoksisite testleri uzun yıllardır kullanılan yöntemlerdir. Bu çalışmalarda gingival fibroblast ve dental pulpa kök hücreleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda literatürde biyouyumlu oldukları bildirilen kalsiyum hidroksit, rezin, silikon, kalsiyum silikat fosfat ve MTA esaslı kanal patlarının biyouyumluluklarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

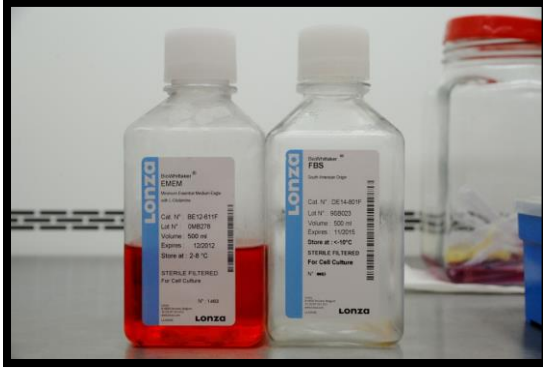
3. MATERYAL-METOD

Farklı içerikli beş adet kök kanal dolgu materyalinin biyouyumluluklarının insan gingiva fibroblastları ve dental pulpa kök hücreleri üzerinde hücre kültürü yöntemiyle değerlendirildiği bu araştırma, AntiMikrop Test Laboratuvarı (Trabzon)'nda yürütülmüştür. Hücre kültürlerinin hazırlanmasında International Organization for Standardization (ISO) tarafından hazırlanan ISO 10993-12 (ISO 10993-12 (2012): Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials)'dan yararlanılmıştır. Sitotoksosite test yönteminin belirlenmesi bu alanda yapılmış değişik çalışmalar da dikkate alınarak yapılmıştır (Mosmann, 1983; Chang ve Chou, 2001; Huang ve Chang, 2002; Pinna ve ark., 2008; Kong ve ark., 2009; Kanjevac ve ark., 2012; Rodrigues ve ark., 2013). Çalışmamızda kök kanal dolgu patlarının sitotoksisitelerinin değerlendirilmesinde aşağıda belirtilen işlemler takip edilmiştir:

- Hücre kültürü
- Örneklerin hazırlanması
- Mikroplaterlerin hazırlanması
- Sitotoksosite testinin yapılması
- Spektrofotometrik değerlendirme
- İstatiksel analiz

3.1. İnsan gingiva fibroblast ve dental pulpa kök hücre kültürü

Çalışmada AntiMikrop Test Laboratuvarı (Trabzon) tarafından daha önce hazırlanmış ve -196⁰C de saklanan 3.pasaj insan gingiva fibroblast (HGF) ve dental pulpa kök hücreleri (DPSCs) kullanıldı. Her iki hücreden birer vial 37⁰C su banyosunda hızla çözündürüldü ve % 10 fetal dana serumu (FDS), 100 ünite/ml penisilin, 100 µg/ml streptomisin, 50 µg/ml fungizon içeren Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM) (Şekil 7) ve hücre kültür vasatı (HKV) ile sulandırılarak T75 (Greiner, Almanya) hücre kültür kaplarına ekildi (Şekil 8). 37 °C ve % 5 CO₂ ortamda kültür kabının % 80-90'ı hücrelerle kaplanıncaya kadar (~ 3-4 gün) beklendi. Hücreler hazır olduğunda sitotoksosite testinde beklemeden kullanıldı.



Şekil 7. Çalışmamızda kullanılan EMEM ve FDS.



Şekil 8. T75 kültür kabına ekilmiş hücreler.

3.2. Sitotoksisite Testi

3.2.1. Kök kanal patlarının sitotoksisite testi için hazırlanması

Çalışmamızda AH Plus (Dentsply De Trey GmbH, Konstanz, Almanya), Sealapex (Kerr Corporation, Orange, California, Amerika), RoekoSeal (Roeko, GmbH Co, Langenau, Almanya), Smartpaste Bio (Smart Seal DRFP Ltd., Stamford, İngiltere) ve MTA Fillapex (Angelus Soluções Odontológicas, Brezilya) kök kanal dolgu patları kullanılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmamızda kullanılan kök kanal patları

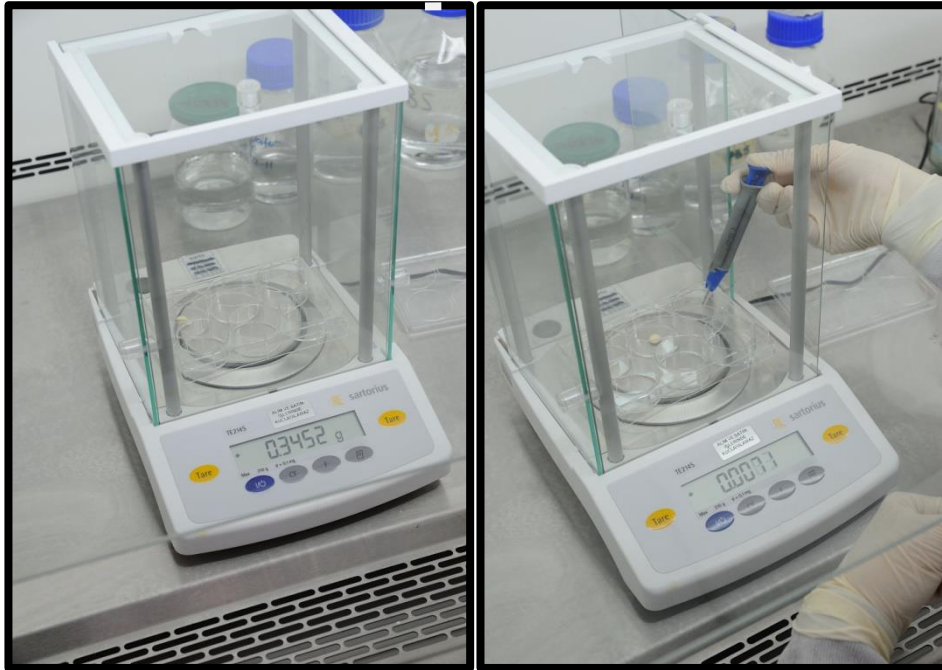
Grup	Kök kanal patı	İçerik özelliği
Grup 1	AH Plus	Epoksi rezin
Grup 2	RoekoSeal	Polidimetil siloksan
Grup 3	Smartpaste Bio	Kalsiyum silikat fosfat
Grup 4	Sealapex	Kalsiyum hidroksit
Grup 5	MTA Fillapex	Mineral trioksit agregat(MTA)

Kök kanal dolgu maddelerinden ekstrakte edilebilen maddelerin canlı hücreler üzerine toksik etki (sitotoksite) testi ISO 10993-12’de belirtilen kurallara uygun şekilde yapıldı. Bu amaçla kök kanal dolgu patları steril hava akım kabinet içerisinde üretici firmanın tarif ettiği şekilde hazırlandı (Şekil 9) ve 6-kuyucuklu steril hücre kültür kabının her bir kuyucuğuna yerleştirildi; miktarları gram ağırlık olarak belirlendi (Şekil 10). 37 °C inkübatörde 90 dakika bekletildi. Elde edilen katı madde ISO 10993-12’ye göre düzenli şekle sahip olmadığı için ekstraksiyon için eklenecek sıvı hacmi, standardın tarif ettiği şekilde 0,2 gram maddeye 1 mililitre sıvı olarak belirlendi. Dolayısıyla hazırlanan kök kanal dolgu patınının ağırlığına göre

kuyucuklara FDS içermeyen HKV ilave edildi (Şekil 11). Örneğin, 0,621 gr gelen dolgu maddesi üzerine 3.105 ml ilave edildi. Her bir kök kanal dolgu patının gram ağırlığına göre HKV ilave ettikten sonra 37 °C % 5 CO₂ ortamda 24 saat bekletildi. Bu süre zarfında ortama salınan maddelerin hücreler üzerine toksik etkisi çalışılmadan önce ekstraksiyon sıvısı 0.45 µm filtreden geçirildi (Şekil12a ve 12b) ve bekletilmeden kullanıldı (Şekil 13).



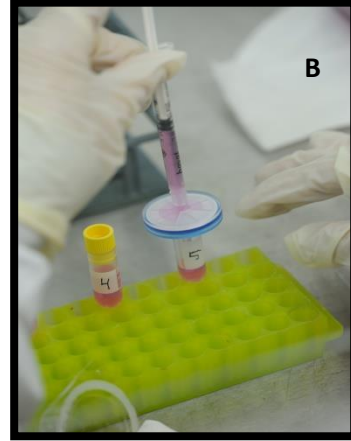
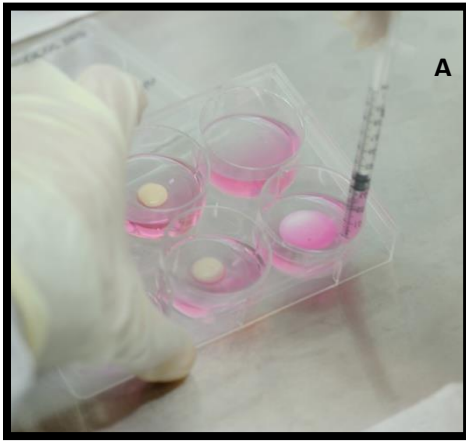
Şekil 9. Kök kanal patlarının hazırlanılmasında kullanılan hassas terazi ve diğer ekipmanlar



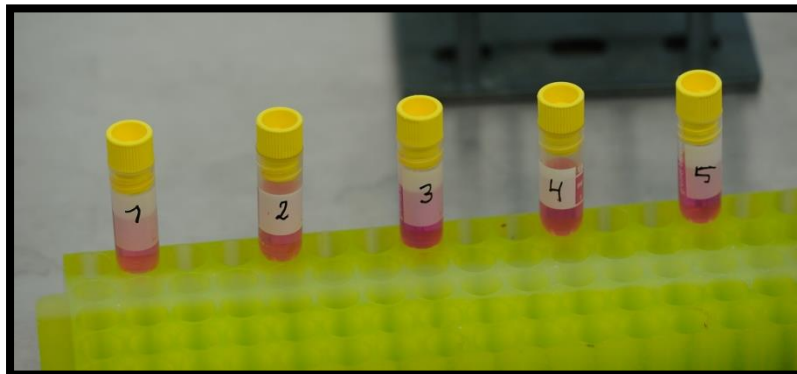
Şekil 10. Kök kanal patlarının steril kültür kabına uygulanması



Şekil 11. FDS içermeyen hücre kültür vasatı eklenmiş kök kanal dolgu patları



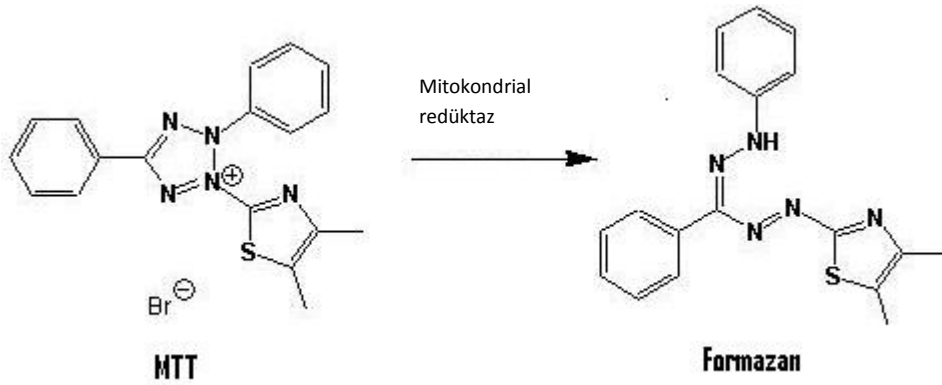
Şekil 12. Ekstraksiyon sıvılarının alınması(A). Ekstraktların filtreden geçirilmesi (b).



Şekil 13. Kullanıma hazır kanal dolgu patı ekstraktları.

3.2.2. MTT Testi

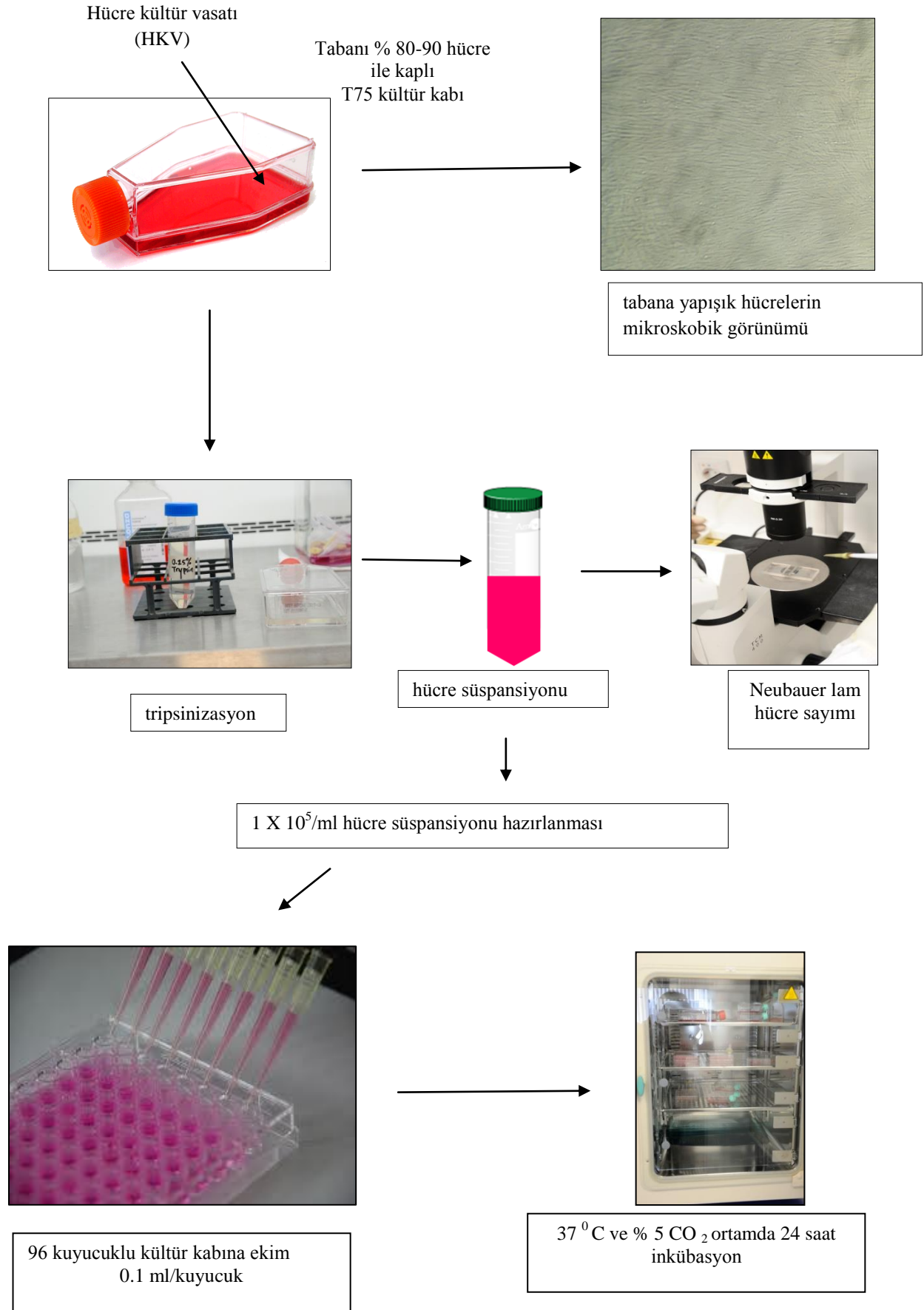
Kök kanal dolgu patlarından 24 saat içerisinde salınan maddelerin insan gingiva fibroblast hücreleri (HGF) ve insan dental pulpa kök hücreler (DPSCs) üzerine toksik etkisi [3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)]-2,5-difeniltetrazolyum bromid (MTT) maddesi (Sigma, ABD) ile değerlendirildi. Yöntem, sadece canlı hücrelerin mitokondriyal enzimleriyle tetrazolyum tuzu olan sarı renkli MTT boyasını indirgeyerek mor renkli formazan ürününe dönüştürme kapasitesini ölçme esasına dayanır (Şekil14). Hücre içerisinde biriken formazan kristalleri dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözündürüldüğünde oluşan koyu menekşe renk yoğunluğu 550 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür. Renk yoğunluğu ortamdaki canlı hücre sayısı ile orantılıdır.



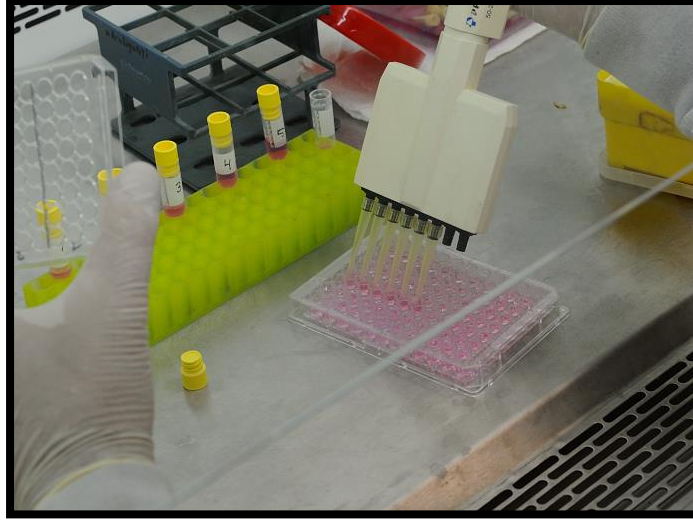
Şekil14. MTT boyasının formazan ürününe dönüşümü

MTT kullanarak kök kanal dolgu patlarının HGF ve DPSCs hücreleri üzerine toksik etkileri 96-kuyucuklu kültür kaplarında üretilen tek tabaka hücreler üzerinde test edildi. Bu maksatla, T75 kültür kaplarında üreyen hücreler alanın % 80-90'ını kaplamış hale geldiğinde tripsinizasyonla kaldırıldı ve HKV ile mililitresinde 1×10^5 olacak şekilde hücre süspansiyonu hazırlandı. Hücre süspansiyonundan 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarının her bir kuyucuğuna 100'er µl dağıtıldı. Kültür kapları 37 °C ve % 5 CO₂ ortamda 24 saat bekletildi (Şekil 15).

24 saat sonra FDS içermeyen EMEM ile hazırlanan kök kanal patlarının ekstraktları hücreler üzerinde son yoğunlukları % 100, % 50, % 25, % 12.5, % 6.25, % 3.12, % 1.56 ve % 0.78 olacak şekilde eklendi (Şekil 16). Her yoğunluk için 3 kuyucuk kullanıldı. Kontrol kuyucuklarına sadece FDS içermeyen EMEM eklendi. Hücreler 37 °C % 5 CO₂ ortamda 24 saat süre ile kök kanal patlarının ekstraktları değişik yoğunluklarına maruz bırakıldı. Süre



Şekil 15. Hücrelerin 96-kuyucuklu kültür kaplarına ekilmesi



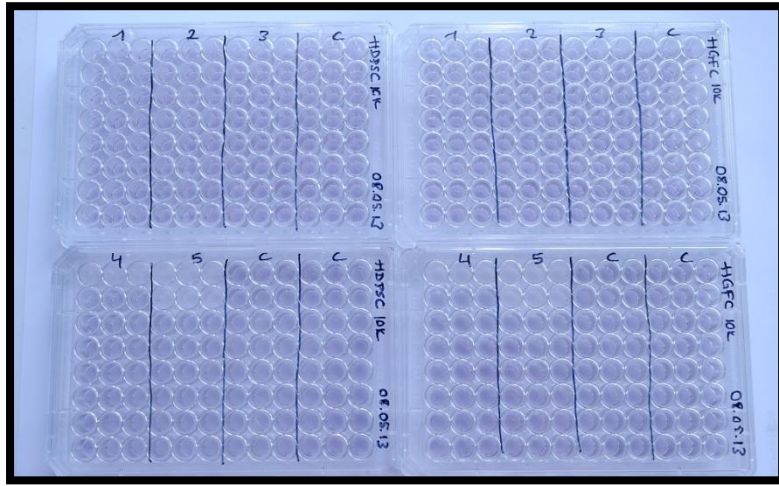
Şekil 16. Kültür ortamındaki hücreler üzerine ekstraktların uygulanması

bitiminde sonra MTT solüsyonundan (5 mg/ml) her bir kuyucuğa 10 µl eklendi ve 37 °C % 5 CO₂ ortamda 2 saat beklendi (Şekil 17, 18, 19a, 19b). İnkübasyondan sonra kültür kabı içeriği döküldü ve kuyucuklarda kalan sıvı kültür kabı alt kısmından tutularak kâğıt peçete üzerine hafifçe vurmak suretiyle giderildi. Canlı hücreler tarafından metabolize edilip hücre içinde tutulan formazan kristallerinin çözünmesi için kuyucuklara 100'er µl DMSO eklendi ve 37 °C % 5 CO₂ ortamda 15 dakika beklendi (Şekil 20). Çözünen boyanın homojen solüsyon oluşturması için kültür kabı sallayıcı üzerinde dikkatlice çalkalandı ve mikroskop altında hücre içi boya kristallerinin tamamen eridiği kontrol edildikten sonra renk yoğunluğu mikropleyt okuyucusunda 570-630 nm dalga boyunda ölçüldü (Şekil 21). Kontrol hücrelere % canlılık oranı şu formüle göre hesaplandı:

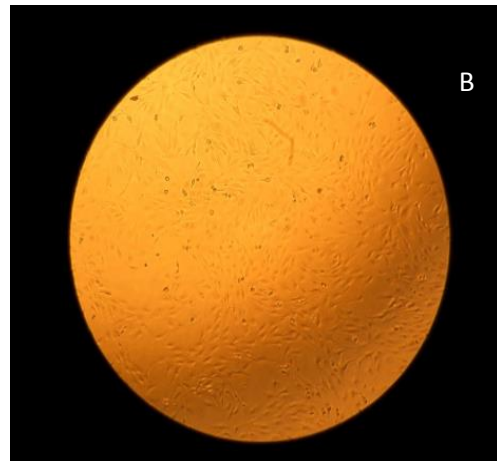
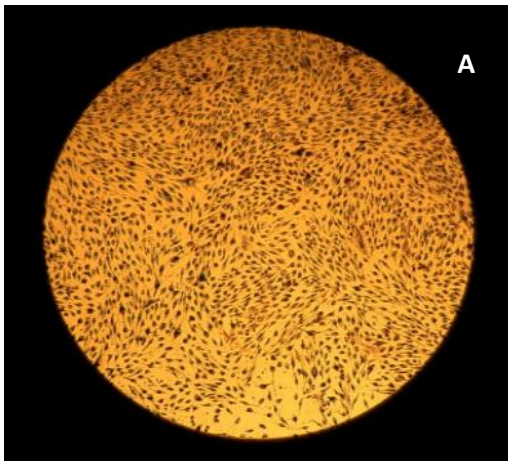
$$\% \text{ canlılık} = \frac{\text{Test maddesi OD}}{\text{Kontrol OD}} \times 100$$



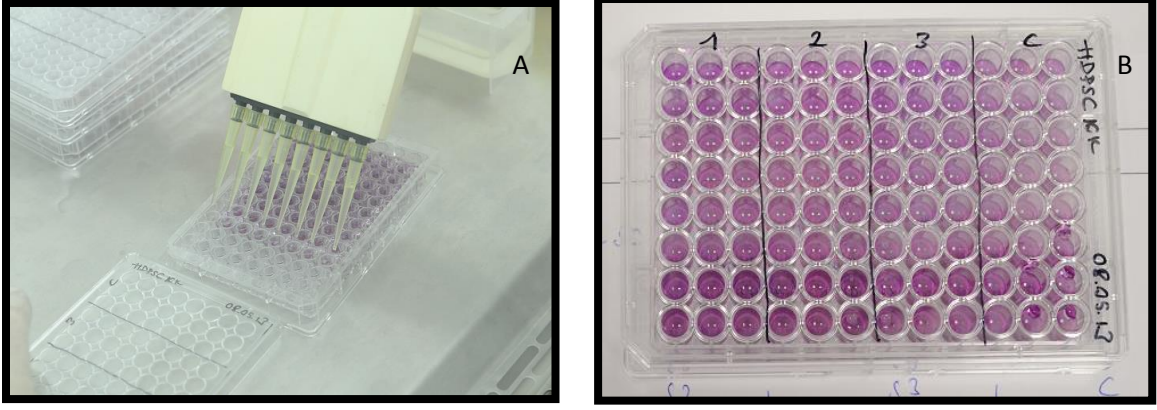
Şekil 17. Hürelere MTT boyasının uygulanması



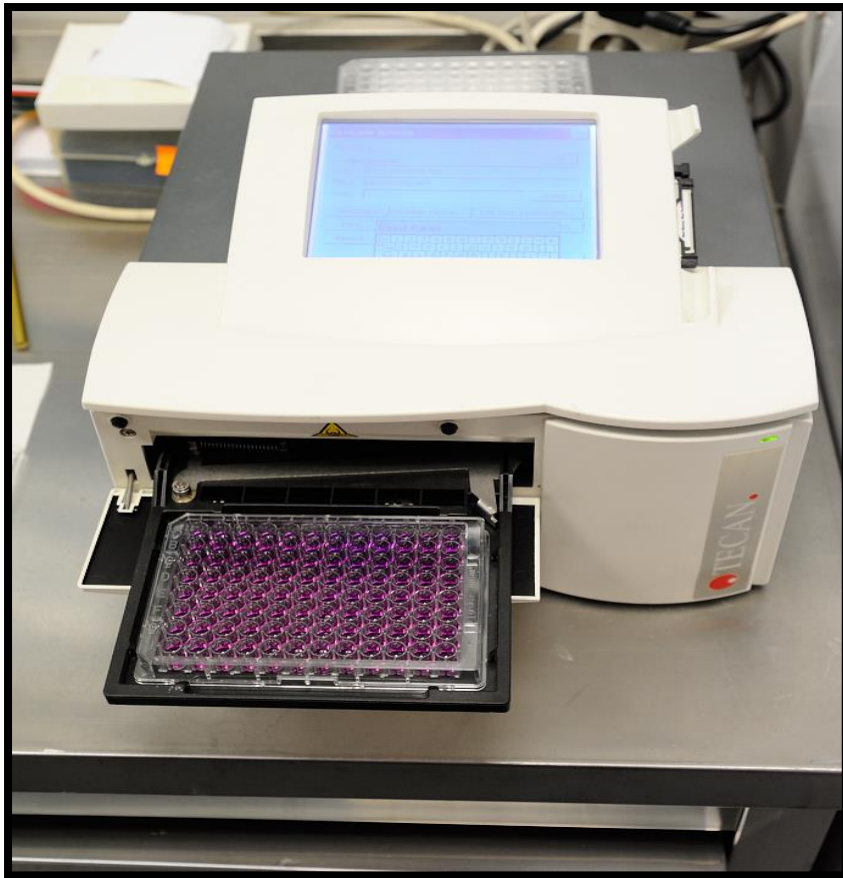
Şekil 18. İnkübasyon sonrası hücrelerin görünümü



Şekil 19a. Hücreler üzerine MTT ilave ettikten 2 saat sonra mikroskopik görünümü (A). Canlı hücreler içinde oluşan formazan kristaller (B)



Şekil 20. DMSO uygulanması (A). DMSO uygulaması sonrası oluşan renk değişimi (B).



Şekil 21. Spektrofotometrik okuma

4. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada beş farklı içerikli kök kanal patı inkübatörde sertleşmeye bırakıldıktan sonra (90 dk) 24 saat süre ile medyumda ekstraksiyona bırakıldı. Bu şekilde elde edilen ekstrakt farklı oranlarda (%100, %50, %25, %12.5, %6.25, %3.12, %0,78) seyreltilip, HGF ve DPSCs hücreleri ile 24 saat inkübe edildi. MTT yöntemi kullanılarak yaşayabilen hücre yüzdeleri belirlendi. İstatistiksel analizi tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey HSD testi ile yapıldı. Elde edilen yaşayabilen hücre yüzdelerinin sitotoksik derecelendirmesi şu şekilde derecelendirilmiştir (Lonroth ve Dahl, 2003) (Tablo 5):

Tablo 5. Kullanılan sitotoksosite derecelendirme skalası

Yaşayabilen hücre oranı	Sitotoksosite derecesi
%30'dan az canlı hücre	Şiddetli sitotoksik
%30-60 arası canlı hücre	Orta dereceli sitotoksik
%60-90 arası canlı hücre	Hafif sitotoksik
%90'dan fazla canlı hücre	Sitotoksik değil

Kök kanal patlarının biyoyumlulukları değerlendirilirken %12.5, %6.25, %3.12, %0,78 konsantrasyonlarda gruplar arası istatistiksel fark bulunmadığından her iki hücre grubunda da değerlendirmeye dahil edilmemişlerdir.

4.1. HGF Hücreleri Üzerinde Biyoyumluluğun Değerlendirilmesi

4.1.1. %100 Konsantrasyondaki Uygulamada Biyoyumluluğun Değerlendirilmesi

Çalışmamızda HGF hücrelerine kök kanal patlarının %100 konsantrasyondaki ekstraktları uygulandığında elde edilen hücre canlılığı değerleri Tablo 6'da verilmiştir. %100 konsantrasyonda Sealapex ve MTA Fillapex'in HGF hücreleri için daha sitotoksik olduğu görülmektedir.

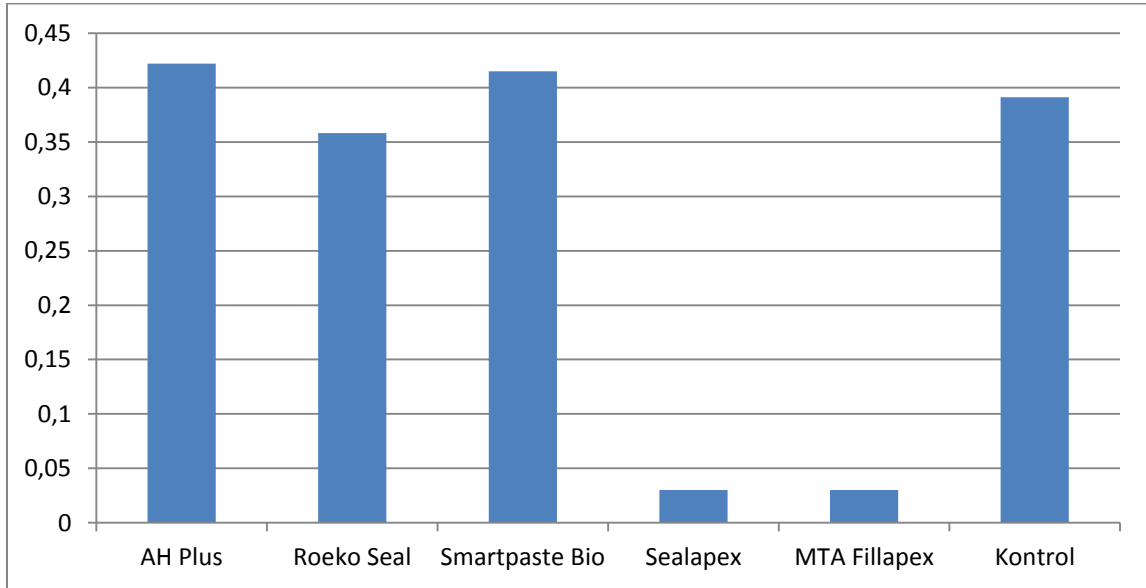
Tablo 6. MTT test yönteminde elde edilen hücre canlılık değerleri ve sitotoksosite dereceleri

Grup	Hücre Canlılığı (%)	Sitotoksosite derecelendirmesi
AH Plus	109,5	Sitotoksik değil
Roeko Seal	93,5	Sitotoksik değil
Smartpaste Bio	106,1	Sitotoksik değil
Sealapex	7,7	Şiddetli sitotoksik
MTA Fillapex	7,9	Şiddetli sitotoksik

MTT boyaması sonrası %100 konsantrasyonda ekstrakt ilave edilmiş HGF hücrelerinin renk yoğunluğu değerleri incelendiğinde AH Plus, RoekoSeal ve Smarpaste Bio grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,5$). Sealapex ve MTA Fillapex grupları ile AH Plus, RoekoSeal ve Smarpaste Bio grupları arasında anlamlı fark görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo7) (Şekil 22).

Tablo 7. MTT boyaması sonrası HGF hücrelerinin renk yoğunluk değerleri (a=kök kanal patları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). b=kök kanal patları arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$).

Grup	Ortalama renk yoğunluğu değerleri
AH Plus	0,422 ± 0,130 ^a
Roeko Seal	0,358 ± 0,063 ^a
Smarpaste Bio	0,415 ± 0,100 ^a
Sealapex	0,030 ± 0,002 ^b
MTA Fillapex	0,030 ± 0,002 ^b
Kontrol	0,391 ± 0,100 ^a



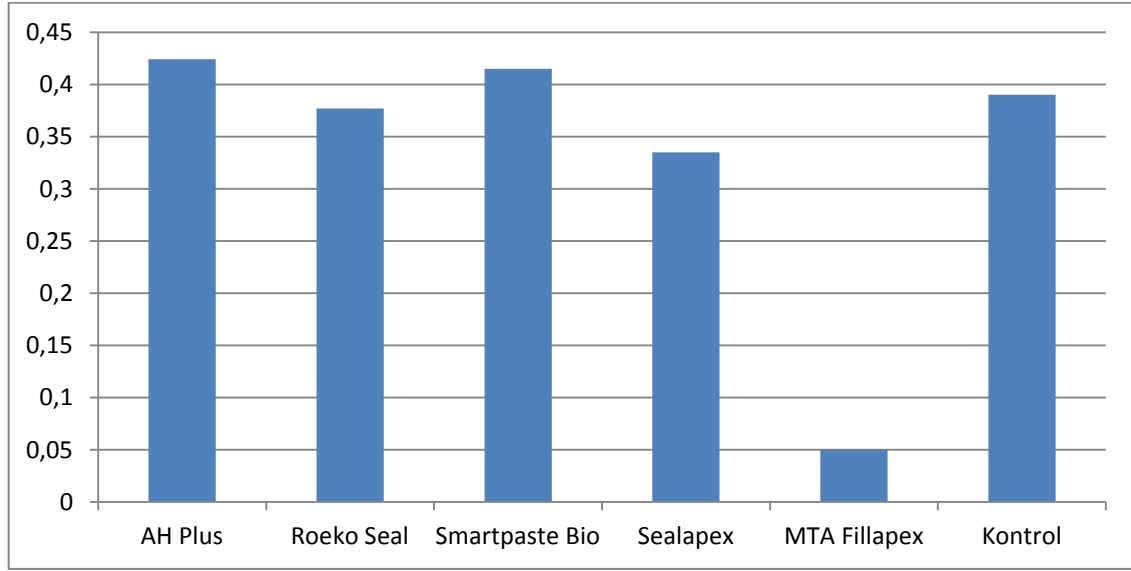
Şekil 22. %100 konsantrasyonda kök kanal patlarının renk yoğunluklarının karşılaştırılması

4.1.2. %50 Konsantrasyondaki Uygulamada Biyouyumluluğun Değerlendirilmesi

Kök kanal patlarının %50 konsantrasyondaki ekstraktlarının kullanımında HPDF hücrelerinin gösterdiği renk yoğunluk değerleri tablo 8’de gösterilmiştir (Tablo 8) (Şekil 23).

Tablo 8. HGF hücrelerinin renk yoğunluk değerleri (a=kök kanal patları arasında anlamlı fark yoktur (p>0,05). b=kök kanal patları arasında anlamlı fark vardır (p<0,001).

Grup	Ortalama renk yoğunluğu değerleri
AH Plus	0,424 ± 0,126 ^a
Roeko Seal	0,377 ± 0,600 ^a
Smartpaste Bio	0,415 ± 0,100 ^a
Sealapex	0,335 ± 0,091 ^a
MTA Fillapex	0,050 ± 0,013 ^b
Kontrol	0,390 ± 0,078 ^a



Şekil 23. %50 konsantrasyonda kök kanal patlarının renk yoğunluklarının karşılaştırılması

%50 konsantrasyondaki uygulamalarda MTA Fillapex, HGF hücreleri üzerinde en yüksek sitotoksiteyi gösterirken, AH Plus, RoekoSeal, Smartpaste Bio ve Sealapex sitotoksik etki göstermemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. MTT test yönteminde elde edilen hücre canlılık değerleri ve sitotoksite derecelendirmesi

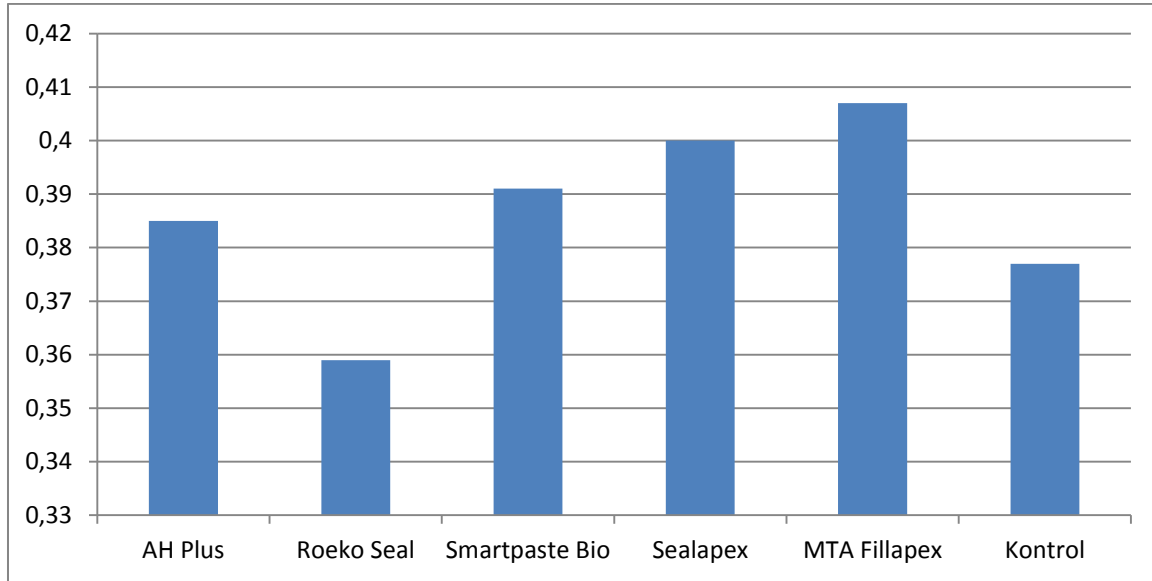
Grup	Hücre Canlılığı (%)	Sitotoksite derecelendirmesi
AH Plus	108,7	Sitotoksik değil
Roeko Seal	96,6	Sitotoksik değil
Smartpaste Bio	106,4	Sitotoksik değil
Sealapex	98,7	Sitotoksik değil
MTA Fillapex	12,8	Şiddetli sitotoksik

4.1.3. %25 Konsantrasyondaki Uygulamada Biyouyumluluğun Değerlendirilmesi

Kök kanal patlarının %25 konsantrasyondaki ekstraktlarının kullanımında HPDF hücrelerinin gösterdiği renk yoğunluk değerleri tablo 10'de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 10) (Şekil 24).

Tablo 10. HGF hücrelerinin renk yoğunluk değerleri (a=kök kanal patları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$), b=kök kanal patları arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$)).

Grup	Ortalama renk yoğunluğu değerleri
AH Plus	$0,385 \pm 0,066^a$
Roeko Seal	$0,359 \pm 0,043^a$
Smartpaste Bio	$0,391 \pm 0,063^a$
Sealapex	$0,400 \pm 0,094^a$
MTA Fillapex	$0,407 \pm 0,097^a$
Kontrol	$0,377 \pm 0,055^a$



Şekil 24. %25 konsantrasyonda kök kanal patlarının renk yoğunluklarının karşılaştırılması

Tüm gruplar incelendiğinde hücre canlılığı değerleri açısından elde edilen sonuçlar tablo 11'de gösterilmektedir. Gruplar arasında sitotoksosite açısından farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 11. MTT test yönteminde elde edilen hücre canlılık değerleri ve sitotoksisite dereceleri

Grup	Hücre Canlılığı (%)	Sitotoksisite derecelendirmesi
AH Plus	102,1	Sitotoksik değil
Roeko Seal	95,2	Sitotoksik değil
Smartpaste Bio	103,7	Sitotoksik değil
Sealapex	106,1	Sitotoksik değil
MTA Fillapex	108	Sitotoksik değil

4.2. DPSCs Hücreleri Üzerinde Biyouyumluluğun Değerlendirilmesi

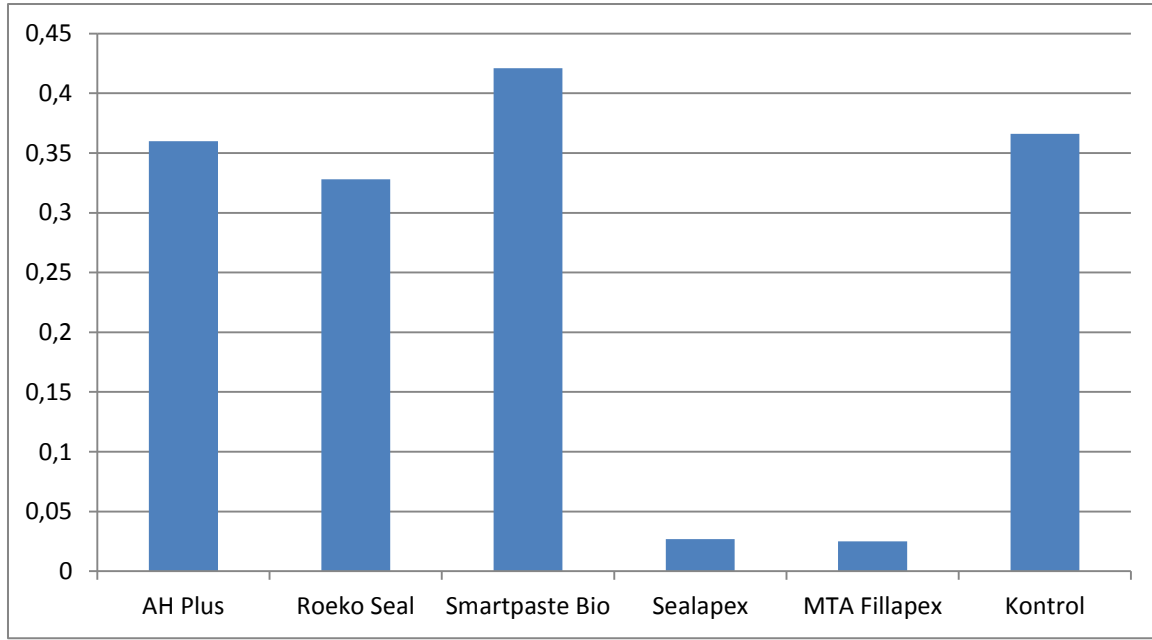
4.2.1. %100 Konsantrasyondaki Uygulamada Biyouyumluluğun Değerlendirilmesi

%100 konsantrasyondaki uygulamada DPSCs hücrelerinin renk yoğunlukları değerlendirildiğinde AH Plus, RoekoSeal ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Roeko Seal ve Smartpaste Bio grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p>0,01$). Seal Apex ve MTA Fillapex grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken diğer gruplar ile istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (Tablo 12) (Şekil 25).

Tablo 12. DPSCs hücrelerinin renk yoğunluk değerleri (a=kök kanal patları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). b=kök kanal patları arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$). c= kök kanal patları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,01$))

Grup	Ortalama renk yoğunluğu değerleri
AH Plus	0,360 ± 0,060 ^a
Roeko Seal	0,328 ± 0,031 ^a
Smartpaste Bio	0,421 ± 0,086 ^{ac}
Sealapex	0,027 ± 0,003 ^b
MTA Fillapex	0,025 ± 0,003 ^b
Kontrol	0,357 ± 0,049 ^a

DPSCs hücreleri üzerinde yapılan %100 konsantrasyondaki uygulamalarda kök kanal patlarının sitotoksisite sıralaması; MTA Fillapex > Sealapex > Roeko Seal > AH Plus > Smartpaste Bio şeklindedir (Tablo 13).



Şekil 25. %25 konsantrasyonda kök kanal patlarının renk yoğunluklarının karşılaştırılması

Tablo 13. MTT test yönteminde elde edilen hücre canlılık değerleri ve sitotoksisite dereceleri

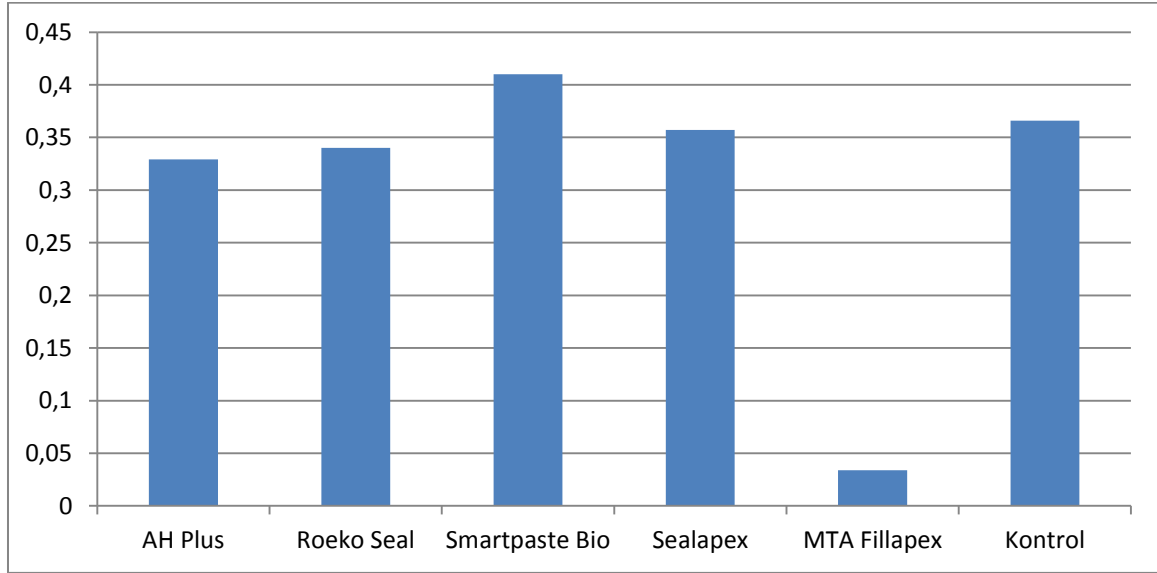
Grup	Hücre Canlılığı (%)	Sitotoksisite derecelendirmesi
AH Plus	101,1	Sitotoksik değil
Roeko Seal	92,1	Sitotoksik değil
Smartpaste Bio	118,2	Sitotoksik değil
Sealapex	7,3	Şiddetli sitotoksik
MTA Fillapex	7	Şiddetli sitotoksik

4.2.2. %50 Konsantrasyondaki Uygulamada Biyouyumluluğun Değerlendirilmesi

Yapılan istatistiksel analiz sonucu AH Plus, RoekoSeal , Smartpaste Bio, Sealapex ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. AH Plus, RoekoSeal, Smartpaste Bio, Sealapex ve kontrol grupları ile MTA Fillapex grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo14) (Şekil 26).

Tablo 14. DPSCs hücrelerinin renk yoğunluk değerleri (a=kök kanal patları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). b=kök kanal patları arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$).

Grup	Ortalama renk yoğunluğu değerleri
AH Plus	0,329 ± 0,061 ^a
Roeko Seal	0,340 ± 0,021 ^a
Smartpaste Bio	0,410 ± 0,072 ^a
Sealapex	0,357 ± 0,081 ^a
MTA Fillapex	0,034 ± 0,006 ^b
Kontrol	0,366 ± 0,045 ^a



Şekil 26. %50 konsantrasyonda kök kanal patlarının renk yoğunluklarının karşılaştırılması

Hücre canlılık değerleri incelendiğinde sitotoksosite sıralaması Smartpaste Bio < AH Plus < Roekoseal < Sealapex < MTA Fillapex şeklinde olmuştur (Tablo 15).

Tablo 15. MTT test yönteminde elde edilen hücre canlılık değerleri ve sitotoksosite dereceleri

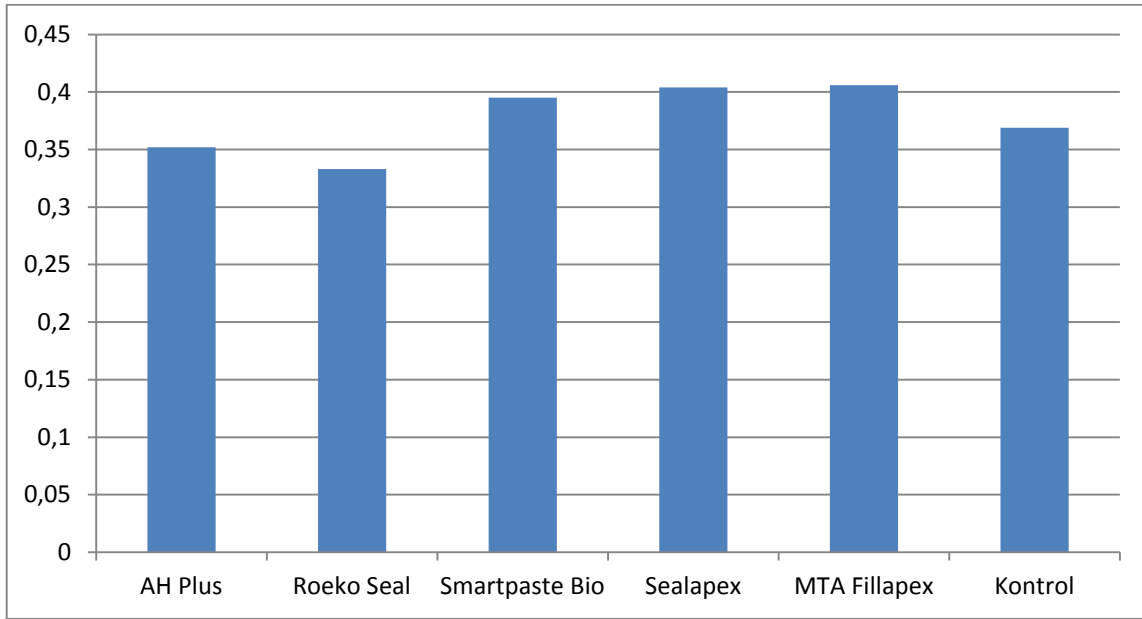
Grup	Hücre Canlılığı (%)	Sitotoksosite derecelendirmesi
AH Plus	107,3	Sitotoksik değil
Roeko Seal	93,1	Sitotoksik değil
Smartpaste Bio	112,6	Sitotoksik değil
Sealapex	92,6	Sitotoksik değil
MTA Fillapex	9,3	Şiddetli sitotoksik

4.2.3. %25 Konsantrasyondaki Uygulamada Biyoyumluluğun Değerlendirilmesi

%25 konsantrasyonda yapılan uygulamalarda istatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 16) (Şekil 27).

Tablo 16. DPSCs hücrelerinin renk yoğunluk değerleri (a=kök kanal patları arasında anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$)).

Grup	Ortalama renk yoğunluğu değerleri
AH Plus	$0,352 \pm 0,039^a$
Roeko Seal	$0,333 \pm 0,009^a$
Smartpaste Bio	$0,395 \pm 0,046^a$
Sealapex	$0,404 \pm 0,066^a$
MTA Fillapex	$0,406 \pm 0,082^a$
Kontrol	$0,3669 \pm 0,040^a$



Şekil 27. %25 konsantrasyonda kök kanal patlarının renk yoğunluklarının karşılaştırılması

Hücre canlılığı açısından değerlendirme yapıldığında hiçbir grup sitotoksik özellik göstermemiştir. En fazla hücre proliferasyonu MTA Fillapex grubunda olurken, en az proliferasyon Roeko Seal grubunda gözlenmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. MTT test yönteminde elde edilen hücre canlılık değerleri ve sitotoksisite dereceleri

Grup	Hücre Canlılığı (%)	Sitotoksisite derecelendirmesi
AH Plus	97,7	Sitotoksik değil
Roeko Seal	93	Sitotoksik değil
Smartpaste Bio	109,7	Sitotoksik değil
Sealapex	111,1	Sitotoksik değil
MTA Fillapex	103,8	Sitotoksik değil

4.3. Kök Kanal Patlarının Farklı Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi

HGF hücreleri üzerinde her bir grup kök kanal patının farklı konsantrasyonlarda oluşturduğu sitotoksik etki değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda AH Plus, RoekoSeal ve Smartpaste Bio'nun tüm konsantrasyonlarda hücreler üzerinde sitotoksik etki oluşturmadığı gözlenmiştir. Sealapex sadece %100 konsantrasyonda sitotoksik etki gösterirken diğer konsantrasyonlarda sitotoksik etki oluşturmamıştır. MTA Fillapex %100 ve %50 konsantrasyonlarda sitotoksik etki oluşturmuş, diğer konsantrasyonlarda sitotoksik etki oluşturmamıştır (Tablo 18).

Tablo 18. HGF hücreleri üzerinde kök kanal patlarının farklı konsantrasyondaki hücre canlılığı değerleri

Konsan- trasyon	AH Plus	RoekoSeal	Smartpaste Bio	Sealapex	MTA Fillapex
%100	109,5	93,5	106,1	7,7	7,9
%50	108,7	96,6	106,6	98,7	12,8
%25	102,1	95,2	103,7	106,1	107,9
%12,5	102,4	95,3	100	101,6	104
%6,25	93,8	94,6	98,9	102,7	104,7
%3,125	93,5	97	95,6	106,1	107,3
%1,56	95,1	95,3	96,8	100	94,8
%0,78	97,8	96,2	100	95,7	92,6

DPSCs hücreleri üzerinde her bir grup kök kanal patının farklı konsantrasyonlarda oluşturduğu sitotoksik etkisi değerlendirildiğinde AH Plus, RoekoSeal ve Smartpaste Bio'nun tüm konsantrasyonlarda hücreler üzerinde sitotoksik etki oluşturmadığı gözlenmiştir. Sealapex sadece %100 konsantrasyonda sitotoksik etki gösterirken diğer konsantrasyonlarda sitotoksik etki oluşturmamıştır. MTA Fillapex %100 ve %50 konsantrasyonlarda sitotoksik etki oluşturmuş, diğer konsantrasyonlarda sitotoksik etki oluşturmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19. DPSCs hücreleri üzerinde kök kanal patlarının farklı konsantrasyondaki hücre canlılığı değerleri

Konsan- Trasyon	AH Plus	RoekoSeal	Smartpaste Bio	Sealapex	MTA Fillapex
%100	101,1	92,1	118,2	7,3	7
%50	107,3	93,1	112,6	92,6	9,3
%25	97,7	93	109,7	111,1	103,8
%12,5	97,4	94,5	106,5	110	109,7
%6,25	94,8	93,9	103,4	103,4	103,4
%3,125	99,4	93,5	100	107,9	107
%1,56	101,7	96,7	95,8	109,7	105,9
%0,78	94,5	93,4	96,9	91,2	96,4

5. TARTIŞMA

Başarılı bir kök kanal tedavisinin amacı; etkili ve yeterli bir temizleme ve şekillendirme sonrası kök kanal boşluğunu boyutsal stabiliteye sahip, biyouyumlu bir materyal ile hermetik biçimde doldurmaktır (Mittal ve ark.,1995; Er ve ark. , 2003; Öztan ve ark., 2003; Batista ve ark., 2006; Ashraf ve ark., 2010; Alaçam,2012). Kök kanal dolgu patları canlı periapikal dokular ile temasta olmaları ve kanal tedavisinin başarısını etkileyecekleri nedeni ile dokularla immünolojik olarak uyumlu ve non-sitotoksik olmalıdırlar (Er ve ark., 2003; Huang ve ark., 2002; Sousa ve ark., 2006; Scotti ve ark., 2008; Garcia ve ark., 2010; Silveira ve ark., 2011; Aguilar ve ark., 2012). Schwarze ve ark. (2002a), yaptıkları çalışmada kanal dolgu patlarından salınan bileşiklerin mevcut periapikal lezyonun iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebileceğini veya yeni bir periapikal enflamasyon oluşturabileceğini göstermişlerdir. Biyouyumlu bir kök kanal patı oluşmuş doku hasarının tamirini stimule etmeli ve doku tamirini engellememelidir (Schwarze ve ark., 2002; Correa ve ark., 2009; Chang ve ark., 2010). Geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalar doğrultusunda kök kanal dolgu patları sitotoksik, genotoksik, karsinojenik ve mutajenik etkiye sahip olmamalıdırlar (Geurtsen ve Leyhausen, 1997; Sousa ve ark., 2006; Silva-Herzog ve ark., 2011).

Kök kanal patlarının biyouyumluluklarının incelenmesinde birçok yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemler hücre kültürlerinde yapılan sitotoksisite testleri gibi in vitro testleri, deney hayvanlarında gerçekleştirilen duyarlılık testleri, implantasyon testleri gibi in vivo testleri kullanım testlerini içermektedir (Neff ve ark., 2002; Schwarze ve ark., 2002a; Schwarze ve ark., 2002b; Mendes ve ark., 2003; Economides ve ark., 1995; Mittal ve ark., 1995; Bilginer ve ark., 1997; Figueiredo ve ark., 2001; Becce ve Pameijer 2003; Cintra ve ark., 2013; Bhambhani ve Bolanos 1993; Olsen ve ark., 1994; Ogasawara ve ark., 2003; Cintra ve ark., 2013; Maeda ve ark., 1999; Key ve ark., 2006). İn vitro deneyler; deney şartlarının standardize edilebilmesi, ucuz, basit ve tekrarlanabilir olmaları, kantitatif sonuçlar vermeleri, hücre metabolizmasına spesifik fonksiyonların değerlendirilmesine olanak sağlamaları nedeniyle tercih edilen yöntemlerdir (Azar ve ark., 2000; Wataha, 2001; Deliağa, 2002; Miletic ve ark., 2005; Key ve ark., 2006; Economides ve ark., 2008; Bae ve ark., 2010; Gambarini ve ark., 2011). İn vitro test yöntemlerinde mümkün olduğunda klinik koşulları taklit eden deney sistemleri hazırlanmalıdır.

Hücre kültürü çalışmaları kök kanal dolgu patlarının sitotoksik değerlendirilmesinde kullanılan in vitro test yöntemleridir (Huang ve ark., 2002; Hauman ve Love 2003a; Camargo ve ark., 2009; Khashaba ve ark., 2009; Gambarini ve ark., 2011). Birçok araştırmacı kullanılan materyallerin sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesinde hücre kültürü çalışmalarının kullanılmasının hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalara göre üstünlüklere sahip olduklarını belirtmektedirler (Cartwright ve Shah, 1998; Hauman ve Love, 2003a; Souza ve ark., 2006). Cartwright ve Shah (1998), hücre kültürü çalışmalarında sitotoksik etkilerin birçok fizikokimyasal ve fizyolojik değişkenden bağımsız incelenebildiğini ve pH, ısı, osmotik basınç gibi çevre şartları kontrol altında olduğunu bildirmiştir. Hücre kültürü çalışmaları hayvan çalışmalarına göre daha ucuz olmaları, tekrarlanabilir olmaları, deney aşamalarının kolaylıkla kontrol edilebilmesi, parametrik karşılaştırmalara izin vermeleri ve canlı varlıklara zarar verilmemesi gibi nedenlerden ötürü tercih edilmektedirler (Dahl, 2005; Brackett ve ark., 2008; Keleş, 2009; Schmalz 2009). Ayrıca ISO 10993 standartlarına göre bir materyalin sitotoksik etkisinin hücre kültürü düzeyinde araştırılması gerekmektedir (ISO 10993-12, 2012). Bu nedenle çalışmamızda kök kanal patlarının sitotoksitesinin incelenmesinde hücre kültürü tercih edilmiştir.

Kök kanal dolgu patlarının sitotoksik etkilerinin hücre kültürü düzeyinde araştırılmasında farklı primer/diploid ve devamlı hücre hatları kullanılmıştır. Genellikle kullanılan hücre hatları; L929 hücreleri (Ersev ve ark., 1999; Telli ve ark., 1999; Cohen ve ark., 2000; Miletic ve ark., 2000; Eldeniz ve ark., 2007), 3T3 hücreleri (Geurtsen ve ark., 1998; Guigand ve ark., 1999; Schwarze ve ark., 2002a; Schwarze ve ark., 2002b; Bouillaguet ve ark., 2004), V79 hücreleri (Huang ve ark., 2002; Miletic ve ark., 2003; Souza ve ark., 2006; Bin ve ark., 2012), HeLa hücreleri (Miletic ve ark., 2000; Miletic ve ark., 2005)' dir. Sıklıkla kullanılan primer/diploid hücreler ise HGF hücreleri (Huang ve ark., 2002; Eldeniz ve ark., 2007; Görduysus ve ark., 2007; Chang ve ark., 2010), diş eti fibroblastları (Azar ve ark., 2000; Szep ve ark., 2003; Khashaba ve ark., 2010; Scelza ve ark., 2012a) ve osteoblastik hücrelerdir (Xu ve ark., 2010; Washington ve ark., 2011; Salles ve ark. 2012; Scelza ve ark., 2012b). Hücre kültür çalışmalarında hangi hücre tipinin kullanılması gerektiği ile ilgili kesin bir cevap yoktur. Kök kanal tedavisinde amaç periodontal dokuların iyileşmesi olduğundan ve kullanılan kök kanal patları periradiküler dokularla temasta olduğundan kanal patlarının biyouyumluluk değerlendirmelerinde primer/diploid HGF hücrelerinin kullanımının daha uygun olduğu bildirilmiştir (Schmalz, 1994; Huang ve ark. 2002; Eldeniz ve ark., 2007;

Görduysus ve ark., 2007; Mukhtar-Fayyad, 2011; Scelza ve ark., 2012a; Scelza ve ark., 2012b). Bu nedenle çalışmamızda HGF hücreleri ve DPSCs hücreleri kullanılmıştır.

MTT (3-(4,5-dimethyliazol-2-yl)-2,5 diphenyltetrazolium bromide) , XTT (23-bis-2-methoxy-4-nitro-5-sulfobhenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide) ve MTS (3(4,5dimethyliazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium) enzimatik aktiviteyi ölçen testlerden bazılarıdır (Bouillaguet ve ark., 2006; Murray ve ark., 2007; Schmalz, 2009; Bae ve ark., 2010; Mukhtar-Fayyad, 2011;Tuncer ve Demirci, 2011). Kolorimetrik MTT (suda çözünebilen tetrazolyum tuzu) canlı hücrelerde dehidrogenaz enzim aktivitesi ile çözünmeyen formazan bileşiğine dönüştürülür. Uygulanan materyalin sitotoksik etkisi nedeniyle hücrede dehidrogenaz aktivitesinin etkilendiği durumlarda mor renkli formazan oluşmamakta, formazan oluşumu, yalnızca aktif mitokondrinin bulunduğu canlı hücrelerde görülmektedir. Canlı hücrelerde meydana gelen bu dönüşüm yaşayabilen hücreler için indikatör olarak görev yapar (Huang ve ark., 2002; Lodiene ve ark., 2008; Ashraf ve ark., 2009; Khashaba ve ark., 2009; Lessa ve ark., 2010; Tuncer ve Demirci, 2011). Ayrıca bu yöntem basit, hızlı, etkili bir metottur ve radyoizotop gerektirmez (Huang ve ark., 2002; Khashaba ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2010; Mukhtar-Fayyad, 2011). Hücre kültürü ile sitotoksik değerlendirme yaptığımız çalışmamızda MTT bu nedenle tercih edilmiştir.

Kök kanal tedavisi sırasında farklı içerikli kök kanal patları kullanılmaktadır. Bu patlardan rezin esaslı, kalsiyum hidroksit esaslı, silikon esaslı, mineral trioksit agregat esaslı ve kalsiyum silikat fosfat esaslı olanlar canlı dokularla biyoyumlu olarak kabul edilen gruplardır. Çalışmamızda bu beş grup içerisinde yer alan kanal patlarının biyoyumlulukları değerlendirilmiştir. Kök kanal patları kanala sertleşmeden yerleştirildikleri için yeni hazırlanmış patların sitotoksitelerinin test edilmesi klinik açıdan önemlidir. Ancak kanal dolgusu sonrası bozulma ve korozyon sonucu ortaya çıkan ürünler dentin kanalları, lateral ve aksesuar kanallar ve apikal foramenden periodontal dokulara ulaşırlar. Canlı dokularla olan bu temas doku hasarı, immün cevap ve doku tamirinin engellenmesi gibi sonuçlara yol açtığı için kanal patlarının sertleşme sonrası ve patlardan salınan maddelerin sitotoksik değerlendirmelerinin yapılması gerekmektedir (Geurtsen ve Leyhausen, 1997; Geurtsen,2001; Dartar Öztan ve ark., 2003; Sousa ve ark., 2006; Heitman ve ark., 2008; Pinna ve ark., 2008; Scotti ve ark., 2008; Al-hiyasat ve ark., 2010; Zhang ve ark., 2010; Giovanini 2011; Scelza 2012). Sertleşmiş kanal patları medyum içerisinde çözülmeye bırakılıp daha sonra bu ekstrakt ile sitotoksik değerlendirme yapılır (Baeve ark., 2010). Çalışmamızda kök kanal patları

üretici firmaların direktifleri doğrultusunda hazırlandıktan sonra ilk sertleşmeleri sonrası 24 saat medyum içerisinde bekletildikten sonra elde edilen ekstraktları kullanılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre farklı kök kanal patlarının ekstraktlarının farklı konsantrasyonları arasında sitotoksik açıdan fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu durum kök kanal patı ekstraktlarının dilüsyon oranı arttıkça içerisinde bulunan degradasyon ürünlerinin azalması ile açıklanabilir. Çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre farklı kök kanal patlarının HGF hücreleri ve DPSCs hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri arasında fark yoktur. Her iki hücre grubunda da Sealapex ve MTA Fillapex en yüksek sitotoksositeyi gösterirken en biyouyumlu materyaller Smartpaste Bio, AH Plus ve RoekoSeal olmuştur.

AH Plus, AH 26 kanal patının amin yapısı korunarak sitotoksik etkiye neden olan formaldehit salınımı elimine edilerek geliştirilmiştir. AH Plus iki pattan oluşan bir materyaldir. İki pat karıştırıldığında sertleşme reaksiyonu başlar. Aminler diepoksit ile kopolimerize olurlar. Bu reaksiyon sonrasında mineralize olmamış monomerler bulunabilir. AH Plus, AH 26 ile kıyaslandığında minimal düzeyde formaldehit salınımına neden olabilir (Garza ve ark., 2012). Huang ve ark. 2002 yılında AH26 ve AH Plus kanal patlarının sitotoksitelerini karşılaştırmışlar ve AH26'nın AH Plus'tan daha sitotoksik olduğunu belirtmişlerdir. Miletic ve ark.(2000), HeLa hücreleri ve L929 hücreleri kullanarak yaptıkları çalışmada AH Plus'ın AH 26'dan daha az sitotoksik olduğunu bulmuşlardır. Camargo ve ark.(2004), AH Plus'ın ilk karıştırıldığında yüksek sitotoksositeye sahip olduğunu ancak 24 saat sonra sitotoksik etkisinin azaldığını bildirmiştir.

AH Plus'ın başlangıç sitotoksitesi yapılmış birçok çalışmada da gösterilmiştir. Correa ve ark.'nın 2009 yılında THP-1 hücreleri kullanarak yaptıkları çalışmada AH Plus ekstraktı karıştırmadan 1 saat sonra orta dereceli sitotoksite göstermiş, 4 saat sonra sitotoksitesi azalmış, 24 saat sonrasında ise sitotoksik etki göstermemiştir (Correa ve ark., 2009). Schwarze ve ark. (2002b), yaptıkları çalışmada farklı kök kanal patlarının HPDLF hücreleri ve gingival fibroblastları üzerinde karıştırılma sonrası orta dereceli sitotoksite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Schwarze ve ark., 2002b). Eldeniz ve ark. (2007), RC Sealer, Epiphany, Endorez, GuttaFlow, Acroseal, AH Plus, RoekoSeal ve Apexit'in insan gingival fibroblastları ve L929 fare fibroblast hücre dizisi üzerindeki sitotoksik etkilerini değerlendirmişler ve yeni hazırlanmış AH Plus'ın hücrelerde inhibisyona neden olduğunu bulmuşlardır. Azar ve ark. (2000), AH Plus'ın sitotoksitesini in vitro olarak fibroblastlar

üzerinde test etmişler ve sitotoksik etkinin erken aşamalarda mevcut olduğunu ancak sonrasında tespit edilemediğini bildirmişlerdir. Merdad ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada Epiphany/Resilon sistemi ile AH Plus/Gutaperka sistemlerini sitotoksik açıdan değerlendirmişler AH Plus'ın karıştırma sonrasında sitotoksik etki gösterirken 24 saat sonra sitotoksik etkiye sahip olmadığını bildirmişlerdir. Lodiene ve ark. (2008) AH Plus, RoekoSeal, Endorez ve Epiphany kanal patlarının sitotoksitesilerini L929 fare fibroblastları üzerinde MTT yöntemini kullanarak değerlendirmişlerdir. Yeni hazırlanmış epoksi rezin içerikli kanal patları ile direkt kontakta olan hücrelerde sitotoksik etkileri görülmüştür. AH Plus karıştırılmasından 24 saat sonra sitotoksik etkisini yitirmiştir. AH Plus'ın başlangıç sitotoksitesininin zaman içerisinde (4-24 saat) azaldığı yapılan diğer çalışmalarla da desteklenmektedir (Cohen ve ark., 2000; Miletic ve ark., 2003; Bouillaguet ve ark., 2006; Al-Hiyasat ve ark., 2010; Xu ve ark., 2010; Scelza ve ark., 2012a).

AH Plus'ın başlangıçta gösterdiği bu sitotoksik etkinin rezinlerin korozyonu sonucu ortaya çıkan maddelere (Huang ve ark., 2002; Brackett ve ark. 2008; Al-Hiyasat ve ark., 2010), minimal düzeyde olan formaldehit salınımına (Azar ve ark., 2000; Cohen ve ark., 2000; Eldeniz ve ark., 2007; Merdad ve ark., 2007; Brackett ve ark., 2008; Lodiene ve ark., 2008; Xu ve ark., 2010; Garza ve ark., 2012; Scelza ve ark., 2012a) ve sertleşme reaksiyonu sonrasında polimerize olmamış artık monomere (Merdad ve ark., 2007; Brackett ve ark., 2008; Xu ve ark., 2010) bağlı olduğu bildirilmektedir. Ancak AH Plus'ın hiç sitotoksik etki göstermediği çalışmalar da mevcuttur. Karapınar-Kazandağ ve ark. (2011) AH Plus, RoekoSeal, Endorez, Epiphany ve Activ GP'nin sitotoksitesini L929 ve DPSCs hücreleri kullanarak karşılaştırmışlar AH Plus ekstraktının sitotoksik etki göstermediğini bildirmişlerdir. Leyhausen ve ark. 1999 yılında yaptıkları çalışmada AH Plus'ın genotoksitesini ve sitotoksitesini değerlendirmişler ve AH Plus'ın sitotoksik etki göstermediğini bildirmişlerdir. AH Plus, Cortisomol ve Sealapexin sitotoksitesilerininin L929 hücreleri üzerinde MTT yöntemi ile değerlendirildiği başka bir çalışmada AH Plus'ın sitotoksik etki göstermediği bildirilmektedir (Camps ve About, 2003). Çalışmamızın sonuçlarına göre tüm kanal patı grupları içerisinde AH Plus sitotoksik etki göstermemektedir. Çalışma sonuçları arasında bu farklılıkların deney koşulları ve yöntemleri arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızla benzer olarak Al-Hiyasat ve ark. (2010), AH Plus'ın dilue edilmiş farklı konsantrasyonlarında sitotoksik etkisinin azaldığı gözlemiştir. Çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile uyum göstermektedir. AH Plus'ın her iki hücre tipinde de dilüsyonu arttıkça hücre canlılığı oranları artmıştır. Dartar

Öztan ve ark. (2003), AH Plus ve RoekoSeal'a karşı olan sitotoksisteyi değerlendirmişlerdir. Bu iki kanal patının ilk 24 saatlik etkileri incelendiğinde sitotoksik etki göstermediklerini ve çalışmamızla uyumlu olarak hücre sayılarının başlangıç hücre sayılarına oranla artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar Koulaouzidou ve ark.'nın 1998 yılında yaptıkları çalışma ile de desteklenmektedir.

Çalışmamızda RoekoSeal ekstraktının tüm konsantrasyonlarında HGF hücreleri ve DPSCs hücreleri üzerinde sitotoksik etki oluşturmamış ve yüksek hücre canlılık değerleri göstermiştir. Bu sonuçlar yapılmış diğer çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Bouillaguet ve ark. (2004) 3T3 hücreleri üzerinde PCS, RoekoSeal, TopSeal ve Endorez sitotoksistelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında en az sitotoksisteyi RoekoSeal'in gösterdiğini bildirmişlerdir. Taze hazırlandığında RoekoSeal sitotoksik etki göstermiş ancak sertleşme sonrası sitotoksik etki göstermemiştir. Ashraf ve ark. (2009), silikon içerikli bir diğer kanal dolgu patı olan GuttaFlow ile yaptıkları çalışmada materyalin doku uyumlu olduğu göstererek silikon içerikli kanal patlarının biyouyumlu olduklarını desteklemişlerdir. Başka bir çalışmada RoekoSeal, Sealapex ve Pulp Canal Sealer rat osteoblast hücre kültürü kullanılarak değerlendirilmiş RoekoSeal'in düşük sitotoksistite ve yüksek hücre canlılığı değerleri gösterdiği bildirilmiştir (Al-awadhi ve ark., 2004). RoekoSeal ve AH Plus'ın sitotoksistelerinin HeLa ve L929 hücreleri ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada hem taze hazırlanmış hem de sertleşmiş RoekoSeal örnekleri sitotoksik etki göstermemiştir. RoekoSeal L929 hücreleri ve HeLa hücreleri ile biyouyumludur (Miletic ark., 2005). Lodiene ve ark.'nın 2008 yılında yaptıkları çalışmada RoekoSeal'in uzun dönem sitotoksistite testlerinde biyouyumlu olduğu bildirilmiştir. Karapınar-Kazandağ ve ark. (2011), beş farklı kanal patının DPSCs ve L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini değerlendirmişler ve RoekoSeal'in sitotoksik etki göstermediğini bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada RoekoSeal, AH Plus ve Sealapex'in sitotoksik etkileri rat subkutanöz dokusunda incelenmiş, Sealapex en toksik materyal bulunurken AH Plus ve RoekoSeal arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (Silva-Herzog ve ark., 2011). Bu sonuçlardan farklı olarak Eldeniz ve ark. (2007), RoekoSeal, Epiphany, EndoREZ, Guttaflow, Acroseal, AH Plus ve Apexit ile yaptıkları sitotoksistite çalışmasında silikon içerikli olan RoekoSeal ve Guttaflow'un hem taze hazırlanmış hem de sertleşmiş örneklerinde hafif dereceli sitotoksik etki oluşturduğunu bulmuşlardır. Dartar Öztan ve ark.'na (2003), göre RoekoSeal L929 fare fibroblast hücreleri üzerinde AH Plus ile benzer sitotoksik etki oluşturmuştur ancak yine de biyouyumlu bir kanal patıdır. Silikon biyouyumlu bir materyaldir. RoekoSeal'in biyouyumlu olması kimyasal içeriğinde yer alan silikona

bağlıdır (Tanomaru-Filho ve ark., 2009; Tomida ve ark., 2011). Cohen tarafından sensitivite testinde negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır (Cohen, 2000).

Yaptığımız çalışmada HGF hücreleri üzerine %100 konsantrasyondaki en sitotoksik materyal Sealapex olmuştur. DPSCs hücreleri üzerinde %100 ve %50 konsantrasyonlarda da Sealapexin sitotoksik olduğu bulunmuştur. Geurtsen ve ark.'nın AH26, Apexit, Sealapex ve N2'nin sitotoksitesilerini HPDL hücreleri ve 3T3 hücreleri ile karşılaştırdıkları çalışmalarında kalsiyum hidroksit içerikli patlardan Sealapex Apexit ile kıyaslandığında daha sitotoksik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Geurtsen ve ark., 1997). Desai ve Chandler (2009), HPDL ve fare hücreleri kullandıkları çalışmalarında Sealapex ve Apexit'i çinko oksit öjenol ve rezin içerikli kanal patlarından daha az sitotoksik olduğunu bildirmişlerdir. Sealapex, Apexit ve Sealer 26'nın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 48 saat- 60 gün periyodunda materyallerin hepsi sitotoksik bulunmuştur. Ancak Sealapex'te 60 günlük periyottaki inflamatuvar hücre sayısı artışı diğerlerine oranla daha azdır (Pinho Velosa ve ark., 2006). Chang ve ark.'nın (2010), yaptıkları çalışmada ise Sealapex'in HPDLF hücreleri üzerinde orta dereceli sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Scelza ve ark. 2012 yılında RealSeal, AH Plus, GuttaFlow, Sealapex, Roth 801 ve ThermaSeal Plus'ın biyouyumluluklarını insan gingival fibroblastları ile değerlendirmişlerdir. Sealapex'in güçlü sitotoksik etkisi olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar bu sitotoksik etkinin patın içeriğindeki polimetilen metil salisilat rezin ve izobütül salisilat varlığına bağlı olduğunu söylemişlerdir (Scelza ve ark., 2012a). Scelza ve ark.'nın aynı yılda yaptıkları farklı bir çalışma da ise primer insan osteblastları üzerinde Sealapex, Pulp Canal Sealer, RealSeal ve MTA Fillapex'in sitotoksik etkileri karşılaştırılmış, Sealapexin yüksek derecede sitotoksikite gösterdiği tespit edilmiştir. Sealapex'in sitotoksitesinin nedeni yapısındaki kalsiyum hidroksitin yüksek pH'ya neden olmasının sonucu olduğu bildirilmiştir (Scelza ve ark., 2012b).

Kalsiyum hidroksit proteinleri denatüre etmektedir, OH⁻ iyonu salınımı yapmaktadır, ortamın pH'sını alkali yöne değiştirmektedir, bakteriyel lipopolisakaritleri hidrolize etmektedir, ortamdaki CO₂ ile reaksiyona girmekte, Ca iyonu salınımıyla apikal dokularda mineralizasyonu başlatmaktadır. Apikal ve periapikal dokulara temas ettiğinde yüksek pH'sı nedeniyle doku yüzeyinde nekroza neden olmaktadır. Mevcut sitotoksik etkisi de bu yüksek pH'ya bağlı olarak oluşmaktadır (de Toledo Leonardo ve ark., 2010). Çalışmamızda Sealapex'in yüksek sitotoksikite göstermesinin nedeni olarak içeriğinde salisilat rezinleri ve yüksek alkali pH'sı sonucu oluştuğunu düşünmekteyiz. Gomes-Filho ve ark. çalışmamızdan

farklı olarak Sealapex'in sitotoksik etkiye sahip olmadığını, kalsiyum hidroksit içeren materyallerin sitotoksik etki gösterebilir dahi canlı dokuda tamir olaylarını stimüle ettiklerini bildirmiştir (Gomes-Filho ve ark., 2009). Çalışma sonuçları arasındaki bu farklılık deney koşullarının farklı olmasının sonucu olabilmektedir.

MTA Fillapex, MTA'nın biyolojik özellikleri ve kanal patlarının fizikokimyasal özellikleri bir araya getirilerek oluşturulmuş bir kanal patıdır. MTA Fillapex'in XTT, NT ve CVDE gibi farklı test yöntemleriyle yapılan değerlendirmelerinde hücre canlılığını yüksek oranda etkilediği bildirilmektedir (Scelza ve ark., 2012b). MTA biyouyumlu bir materyaldir. Gallego ve ark. (2008), MTA'nın kemik ve hücreler için biyolojik aktif materyal olduğunu bildirmiştir. Gandolfi ve ark. (2008), osteoblastların MTA'ya kabul edilebilir bir cevap verdiğini, Ford ve ark. (1995), da bu cevabın materyalin içeriğindeki trikalsiyum silikat, trikalsiyum aluminat, trikalsiyum oksit ve silikat oksite bağlı olduğunu söylemektedir. Zhang ve ark.'nın yaptıkları çalışmada MTA içerikli olan iRoot SP, ProRoot MTA ve AH Plus'ın sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile L929 hücreleri üzerinde değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre MTA içerikli patlar başlangıçta yüksek sitotoksikite göstermiştir. Araştırmacılar bu etkiyi şu şekilde açıklamaktadır: Nem varlığında MTA içeriğinde bulunan kalsiyum silikattan hidrasyon reaksiyonları ile kalsiyum hidroksit hidrojel ve kalsiyum hidroksit oluşmaktadır. Kalsiyum hidroksit hidroksiapatit yapısındaki fosfat ve su ile reaksiyona girer. Meydana gelen bu reaksiyon siklusu sonucu ortamın pH'sı yükselir. Yükselen pH hücreler üzerinde sitotoksik etkiye neden olmaktadır (Zhang ve ark., 2010). Haglund ve ark. (2003), MTA'nın etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında MTA'nın fibroblast ve makrofajlar üzerinde sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda daha önce yapılmış bu çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak MTA içerikli bir kanal patı olan MTA Fillapex hem HGF hücreleri hem de DPSCs hücreleri üzerinde yüksek derecede sitotoksik etkili bulunmuştur. MTA Fillapex'in göstermiş olduğu bu sitotoksik etkiye materyalin yüksek pH'nın neden olduğunu düşünmekteyiz. Bu durum MTA'nın yüksek yüzey pH'sını hücrelerde ve protein denatürasyonuna neden olarak sitotoksik etki gösterdiğini bildiren Mukhtar-Fayyad (2011)'in çalışması ile de desteklenmektedir. MTA Fillapex'in sitotoksikitesinin ve fizikokimyasal özelliklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada MTA Fillapex AH Plus'tan daha sitotoksik bulunmuştur. Aynı çalışmada en yüksek sitotoksikitenin materyal ile ilk temasta meydana geldiği ve zaman içerisinde azalma göstermediği bildirilmektedir. MTA Fillapex'in sitotoksik

etkisi kimyasal kompozisyonundaki salisilat rezin ve silikaya bağlanmaktadır. Aynı zamanda bu çalışmada MTA Fillapex'in yüksek OH⁻ iyonu salınım kapasitesinden bahsedilmektedir. Bu yüksek alkali pH hücreler üzerinde sitotoksik etkiye neden olmaktadır (Silva ve ark., 2013a). Tavares ve ark. (2013), MTA Fillapex, EndoFill ve AH Plus kullanarak ratlarda yaptıkları subkutanöz implantasyon çalışmasında MTA Fillapex'in MTA tozu içermesine rağmen AH Plus ve EndoFill ile kıyaslandığında biyouyumluluk açısından avantaja sahip olmadığını bildirmiştir. Silva ve ark. (2013b) 3T3 fibroblastları üzerinde AH Plus, Epiphany, Endomethasone N, EndoREZ, Pulp Canal Sealer, Sealapex, MTA Fillapex ve RoekoSeal kullanarak sitotoksik değerlendirme yapmışlardır. Çalışmada RoekoSeal sitotoksik etki göstermeyen tek grup olarak bulunurken MTA Fillapex şiddetli sitotoksikite göstermiştir. İnsan osteoblast benzeri hücreleri üzerinde MTA Fillapex'in etkilerinin değerlendirildiği çalışmada MTA Fillapex 1., 2., 3. günlerde sitotoksik bulunurken, sitotoksik etkinin 7. günden sonra azaldığı tespit edilmiştir (Salles ve ark., 2012). 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada MTA Fillapex wMTA ve PC ile HPDLF hücreleri üzerinde karşılaştırılmıştır. MTA Fillapex'in yüksek sitotoksikite ve düşük hücre canlılığı değerleri gösterdiği bulunmuştur. Sitotoksik etki dilüe edilmiş örneklerde de devam etmiştir. MTA Fillapex'in mevcut sitotoksik etkisinin içeriğindeki rezin ve bizmut oksite bağlı olduğu bildirilmektedir (Yoshino ve ark., 2013). MTA Fillapex'in wMTA ve AH Plus ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada wMTA düşük sitotoksikite gösterirken MTA içerikli olan MTA Fillapex yüksek sitotoksikite ve düşük hücre canlılığı değerleri göstermiştir. MTA Fillapex 1:1, 1:2, 1:4, 1:8'lik dilüe edilmiş formlarında da sitotoksik etkisi devam ettirmiştir (Bin ve ark., 2012). Çalışmamızda bu sonuçlarla uyumlu olarak MTA Fillapex'in %100, %50 konsantrasyonlarında yüksek derecede sitotoksik olduğu bulunmuştur. Rat subkutanöz dokusuna yapılan bir implantasyon çalışmasında da çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak MTA Fillapex şiddetli derecede reaksiyon oluşturmuştur (Marques ve ar., 2013). Zmener ve ark. (2012), MTA Fillapex ve Grosman Sealer'in sitotoksikitesini karşılaştırdıkları implantasyon çalışmalarında MTA Fillapex'in şiddetli sitotoksikite oluşturduğunu ve bu sitotoksikitenin 90 günlük süre sonrasında da devam ettiğini bildirmektedir.

Literatürde çalışmamızdan farklı sonuçlara sahip çalışmalarda mevcuttur. Görduysus ve ark. (2007), MTA'nın Diaket, Endion ve CYMED 8410'dan daha biyouyumlu bir materyal olduğunu söylemektedir. Khoury (2011), MTA'nın en biyouyumlu materyal olduğunu bildirmektedir. MTA'nın biyouyumluluğunun değerlendirildiği başka bir çalışmada MTA'nın en az sitotoksik etki oluşturan materyallerden biri olduğu bildirilmiştir (Torabinejad ve

Parirokh, 2010). Yapılan başka bir çalışmada Fuji II, IRM ve iki farklı MTA'nın retrograd dolgu materyali olarak sitotoksisiteleri değerlendirilmiş ve MTA'nın en yüksek hücre canlılık değerleri gösterdiği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2012). Gomes-Filho ve ark. (2011) MTA Fillapex, Sealapex ve Angelus MTA'nın sitotoksisitelerini karşılaştırdıkları implantasyon çalışmasında MTA Fillapex'in biyouyumlu olduğunu ve mineralizasyonu stimüle ettiğini belirtmiştir.

Smartpaste Bio üretici firma tarafından boyutsal stabiliteye sahip kanal içerisinde rezorbe olmayan biyouyumlu kanal patı olarak tanımlanmaktadır. İçeriğinde kalsiyum silikat fosfat bulunmaktadır ve sertleşme reaksiyonu sonucunda kalsiyum hidroksit oluşmaktadır (www.smart-seal.co.uk). Smartpaste Bio'nun biyouyumluluğunu değerlendirdiğimiz çalışmamızda hem HGF hücreleri hem de DPSCs hücreleri üzerinde farklı konsantrasyonlarda biyouyumlu bir materyal olduğu tespit edilmiştir. Literatürde Smartpaste Bio'nun sitotoksisitesinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Ancak kalsiyum silikat fosfat içerikli farklı kök kanal patlarının biyouyumluluğunun değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Zoufen ve ark. (2011), GuttaFlow, Endosequence BC Sealer, AH Plus ve TubliSeal'ın sitotoksisitelerini değerlendirmişler ve Endosequence BC Sealer'ın hem taze hazırlanmış hem de sertleşmiş örneklerde daha düşük sitotoksisite gösterdiğini bulmuşlardır. DiaRoot Bioaggregate ve iRoot SP'nin insan fibroblast hücreleri (MRC-5) üzerinde değerlendirildiği başka bir çalışmada DiaRoot Bioaggregate iRoot SP'den daha biyouyumlu bulunmuştur (Mukhtar-Fayyad, 2011). Araştırmacıya göre bu durum materyallerin ekstrakt içeriği ve konsantrasyonuna bağlıdır. Willerhuasen ve ark. (2011), HPDLF hücreleri üzerinde GuttaFlow, Endosequence BC Sealer, Pulp Canal Sealer EWT ve AH Plus jet'in biyouyumluluğunu değerlendirmiş GuttaFlow ve Endosequence BC Sealer'in hücre sayısında artışı neden olduklarını ve doku uyumlu materyaller olduklarını bildirmiştir. Han ve Okiji (2013), yaptıkları çalışmada Endosequence BC Sealer'ın ProRoot MTA ve Biodentine'den daha az kalsiyum iyonu salınımı yaptığını ve daha doku uyumlu olduğunu bulmuşlardır. DiaRoot Bioaggregate ve ProRoot MTA'nın rat böbrek ve karaciğer dokusunda karşılaştırıldığı implantasyon çalışmasında ProRoot MTA sitotoksik etkili bulunurken DiaRoot Bioaggregate doku hasarına neden olmamıştır (Khalil ve Eid, 2013). ProRoot MTA ve DiaRoot Bioaggregate'in karşılaştırıldığı bir başka çalışmada DiaRoot Bioaggregate belirgin şekilde daha olumlu sonuçlar göstermiş ve biyouyumlu bir materyal olarak bildirilmiştir (Batur ve ark., 2013). Güven ve ark. (2013), MTA Fillapex, iRoot SP ve AH Plus jet'in doku uyumluluğunu insan diş germi kök hücreleri ile değerlendirmişler ve tüm

kanal patlarının sitotoksisite gösterdiğini bulmuşlardır. Ancak MTA Fillapex şiddetli sitotoksisite gösterirken iRoot SP ve AH Plus Jet çok düşük sitotoksisite göstermiştir. Bryan ve ark. (2010), deneysel kalsiyum silikat içerikli kanal patı ile yaptıkları çalışmalarında kalsiyum silikat esaslı kanal patının kabul edilebilir sitotoksisite sahip olduğunu, osteojenik potansiyeli minimal düzeyde inhibe ettiğini ve minimal doku irritasyonuna neden olduğunu bildirmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Farklı kök kanal patlarının HPDL hücreleri ve DPSCs hücreleri üzerindeki sitotoksitelerinin incelendiği bu çalışmada;

- Kök kanal patlarının hem HPDL hücreleri hem de DPSCs hücreleri üzerinde benzer etkilere sahip oldukları tespit edilmiştir.
- Kök kanal patlarının farklı konsantrasyonlarda hücreler üzerinde farklı sitotoksik etkilere sahip oldukları tespit edilmiştir. %100 ve %50 konsantrasyonlardaki yüksek sitotoksikite değerlerinin dilüsyon oranı arttıkça azalma gösterdiği saptanmıştır.
- HGF hücreleri ve DPSCs hücreleri üzerinde en biyouyumlu materyallerin AH Plus ve Smarpaste Bio oldukları, en sitotoksik materyallerin ise MTA Fillapex ve Sealapex oldukları, RoekoSeal'ın da kabul edilebilir biyouyumluluğa sahip olduğu bulunmuştur.
- Kök kanal patları biyouyumlu materyaller olarak kabul edilmelerine rağmen kullanım sırasında canlı dokularda reaksiyon oluşturma olasılıkları mevcuttur. Kullanımları sırasında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.
- Biyouyumluluğun önemli olduğu durumlarda AH Plus ve Smarpaste Bio kök kanal dolgu patı olarak tercih edilebilir.

Kök kanal patlarının sitotoksiteleri ile ilgili yapılan tüm çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlar bildirildiği görülmektedir. Bu farklılıkların; farklı deney koşullarına, farklı deneysel metotlara, kanal patlarının farklı hücre tipleri üzerinde farklı etkilerinin olmasına, bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Aguilar FG, Garcia LFR, Pires de Souza FCP. Biocompatibility of a new calcium aluminate cement (Endobinder). *J Endod.* 2012; 38(3):367-371.
- Ahlgren F, Johannessen AC, Hellem S. Displaced calcium hydroxide paste causing inferior alveolar paresthesia: report of a case, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2003; 96(6):734-737.
- Akinmade AQ, Nicholson JW. Review; glass-ionomer cements as adhesives. Part I. Fundamentals aspects and their clinical relevance. *J Mater Sci.* 1993;4:95-101.
- Alaçam T. Endodonti. 1.Baskı, Adana, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012,769-828.
- Alastar A, Tarragano H, LeFevre B. Extrusion of endodontic filling material into insertions of the mylohyoid muscle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 1991;78(5):640-649.
- Al-Awadhi S, Spears R, Gutmann JL, Opperman LA. Cultured primary osteoblast viability and apoptosis in the presence of root canal sealers. *J Endod.* 2004;30(7):527-33.
- Al-Hiyasat AS, Tayyar M, Darmani H. Cytotoxicity evaluation of various resin based root canal sealers. *Int Endod J.* 2010;43(2);148-153.
- Al-Khatib ZZ, Baum RH, Morse DR, Yesilsoy C, Bhambhani S, Furst ML. The antimicrobial effect of various endodontic sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70(6):784-90.
- Al-Omari WM, Abu-Zaghlani MS, Hammad HM. Reaction of rat connective tissue to mineral trioxide aggregate and diaket. *BMC Oral Health.* 2011;11:17-22.
- Araki K, Suda H, Spangberg LS. Indirect longitudinal cytotoxicity of root canal sealers on L929 cells and human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod* 1994;20(2):67-70.
- Arthur A, Shi S, Zannettino AC. Implanted adult human dental pulp stem cells induce endogenous axon guidance. *Stem Cells* 2009;27(9):2229–2237.
- Ashraf H, Taherian A, Kerdar AN. Evaluation of cytotoxicity of two root canal filling materials by MTT assay. *Aust Endod J.* 2010;36(1):24-28.
- Azar NG, Heidari M, Bahrami ZS, Shokri F. In vitro cytotoxicity of a new epoxy resin root canal sealer. *J Endod.* 2000;26(8):462-465.
- Bae WJ, Chang SW, Lee SI, Kum KY, Bae KS, Kim EC. Human periodontal ligament cell response to a newly developed calcium phosphate based root canal sealer. *J Endod.* 2010;36(10):1658-1663.
- Baraba A, Zeljezic D, Kopjar N, Mladinic M, Anic I, Miletic I. Evaluation of cytotoxic and genotoxic effects of two resin based root canal sealers and their components on human leucocytes in vitro. *Int Endod J.* 2011;44(7):652-661.
- Barkhordar RA. Evaluation of antimicrobial activity in vitro of ten root canal sealers on streptococcus sanguis and streptococcus mutans. *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol.* 1989;68(6):770-772.

- Barthel CR, Lösche GM, Zimmer S, Roulet JF. Dye penetration in root canals filled with AH 26 in different consistencies. *J Endod.* 1994;20(9):436-439.
- Batista RFC, Hidalgo MM, Hernandez L, Consolara A, Velloso TRG, Cuman RKN, Caparroz-Assef SM, Bersani-Amado CA. Microscopic analysis of subcutaneous reactions to endodontic sealer implants. *J Biomed Mater Res.* 2006;81(A):171-177.
- 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. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal.* 2013;18(4):745-51.
- Beatty RG, Zakariasen KL. Apical leakage associated with three obturation techniques in large and small root canals. *Int Endod J.* 1984;17(2):67-72.
- Becce C, Pameijer CH. Biocompatibility of a new endodontic sealer. 81 st General Session of the IADR, 25-28 June 2003. http://iadr.confex.com/iadr/2003Goteborg/techprogram/abstract_29727.htm
- Beltes P, Koulaouzidou E, Kotouala V, Kortsaris AH. In vitro evaluation of the cytotoxicity of calcium hydroxide based root canal sealers. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11(5):245-249.
- Bernath M, Szabo J. Tissue reaction initiated by different sealers. *Int End J.* 2003;36(4):256-261.
- Bhambhani SM, Bolanos OR. Tissue reactions to endodontic materials implanted in the mandibles of guinea pigs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;76(4): 493-501.
- Bilginer S, Esener T, Söylemezoglu F, Tiftik AM. The investigation of biocompatibility and apical micro leakage of tricalcium phosphate based root canal sealers. *J Endod.* 1997; 23(2):105-9.
- Bin CV, Valera MC, Camargo SEA, Rabelo SB, Silva GO, Balducci I, Camargo CHR. Cytotoxicity and genotoxicity of root canal sealers based on mineral trioxide aggregate. *J Endod.* 2012;38(4):495-500.
- Blackman R, Gross M, Seltzer S. An evaluation of the biocompatibility of a glass ionomer-silver cement in rat connective tissue. *J Endod* 1989;15(2):76-79.
- Block RM, Lewis RD, Sheats JB, Burke SH. Antibody formation to dog pulp tissue altered by N2-type paste within the root canal. *J Endod.* 1977;3(8):309-316.
- Bonson s, Jeansome BG, Lallier TE. Root end filling materials alter fibroblasts differentiation. *J Dent Res.* 2004;83(5):408-413.
- Bouillaguet S, Troesch S, Wataha JC, Krejci I, Meyer JM, Pashley DH. Micro tensile bond strength between adhesive cements and root canal dentin. *Dental Materials.* 2003;19(3):199–205.
- Bouillaguet S, Wataha JC, Lockwood PE, Galgano C, Golay A, Krejci I. Cytotoxicity and sealing properties of four classes of endodontic sealers evaluated by succinic dehydrogenase activity and confocal laser scanning microscopy. *Eur J Oral Sci.* 2004;112(2):182-7.

- Bouillaguet S, Wataha JC, Franklin RT, Brackett MG, Lockwood PE. Initial in vitro biological response to contemporary endodontic sealers. *J Endod.* 2006;32(10):989-992.
- Brackett MG, Marshall A, Lockwood PE, Lewis JB, Messer RLW, Bouillaguet S, Wataha JC. Cytotoxicity of endodontic materials over 6 weeks ex vivo. *Int Endod J.* 2008;41(12):1072-178.
- Brackett MG, Lewis JB, Kios AR, Messer RLW, Lockwood PE, Brackett WW, Wataha JC. Cytotoxicity of endodontic sealers after one year of aging in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012;100(7):1729-1735.
- Branstetter J, von Fraunhofer JA. The physical properties and sealing action of endodontic sealer cements: a review of the literature. *J Endod.* 1982;8(7):312-316.
- Brasil DS, Soares JA, Horta MC, Ferreira CL, Nunes E, Chaves GG, Silveira FF. Periapical repair in dog teeth: root canal adhesive filling by using the Resilon System. *J Endod.* 2010;36(3):482-8.
- Bratel j, Jontelli M, Dahlgren U, Bergenholtz A. Effects of root canal sealers on immunocomponent cells in vitro and in vivo. *Int Endod J.* 1998;31(3):179-188.
- Brave D, Nasseh AA, Koch K. A review of bioceramic technology in endodontics. *Roots.* 2012;4:6-12.
- Brodin P, Roed A, Aars H, Orstavik D. Neurotoxic effects of root filling materials on rat phrenic nerve in vitro. *J Dent Est.* 1982;61(8):1020-1023.
- Bryan TE, Khechen K, Brackett MG, MesserRLW, El-Awady A, Primus CM, Gutmann JL, Tay FR. In vitro osteogenic potential of an experimental calcium silicate based root canal sealer. *J Endod.* 2010;36(7):1163-1169.
- Byström A, Claesson R, Sundqvist G. The antimicrobial effect of camphorated paramonochlorophenol, camporated phenol and calcium hydroxide in treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol.* 1985;1(5):170-175.
- Camargo CHR, Camargo SEA, Valera MC, Hiller KA, Schmalz G, Schweiki H. The induction of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity by root canal sealers in mammalian cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(6):952-960.
- Campos-Pinto MMD, Oliveira DA, Versiani MA, Silva-Sousa YTC, Sousa-Neto MD, Da Cruz-pezer DE, Preto R. Assessment of biocompatibility of Epiphany root canal sealer in rat subcutaneous tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(5):77-81.
- Camps J, About I. Cytotoxicity testing of endodontic sealers: a new method. *J Endod.* 2003;29(9):583-6.
- Carrotte P. Endodontics: Part 8 Filling the root canal system. *Brit Dent J.* 2004; 197(11):667-672.
- Cartwright T, Shah P. Culture media in Basic Cell Culture ed. Davis JM. Oxford University pres. New York. 1998;57-91.

- Carvalho-Junior JR,Guimaraes LF, Correr-Sobrinho L, Pecora JD, Souza-Neto MD. Evaluation of solubility, disintegration, and dimensional alterations of a glass ionomer root canal sealer. *Braz Dent J.* 2003;14(2):114-118.
- Casagrande L, Cordeiro MM, Nör SA, Nör JE. Dental pulp stem cells in regenerative dentistry. *Odontology.* 2011;99(1):1-7.
- Cattani-lorenti MA, Godin C, Meyer JM. Mechanical behavior of glass ionomer cements affected by long-term storage in water. *Dent Mater.* 1994;10(1):37-44.
- Chang YC, Chou MY. Cytotoxicity of fluoride on human pulp cell cultures in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(2):230-4.
- Chang MC, Lin LD, Chen J, Tsai YL, Cheng YA, Kuo CS, Chang HH, Tai TF, Lin HJ, Jeng JH. Comparative cytotoxicity of five root canal sealers on cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Int Endod J.* 2010;43(3):251-257.
- Chung HA, Titley K, Torneck CD, Lawrence HP, Friedman S. Adhesion of glass ionomer cement sealers to bovine dentin conditioned with intracanal medications. *J Endod.* 2001;27(2):85-8.
- Chogle S, Mickel AK, Huffaker SK, Neibaur B. An in vitro assessment of iodoform gutta-percha. *J Endod.* 2005;31(11):814–816.
- Cintra LT, Ribeiro TF, Gomes-Filho JF, Bernabe PF, Watanabe S, Facundo AS, Samuel RO, Dezan-Junier E. Biocompatibility and biomineralization assessment of a new root canal sealer and root end filling material. *Dent Traumatol* 2013;29(12):145-150.
- Cohen BI, Pognillo MK, Musikant BL, Deutsch AS. An in vitro study of the cytotoxicity of two root canal sealers. *J Endod.* 2000;26(4):228-229.
- Cohen S, Burns R, eds. *Pathways of the Pulp.* 8th edition ed. Gutmann JL, Witherspoon DE The C.V. Mosby Inc., St Luis; 2002:293-364.
- Combe EC, Cohen BD, Cummings K. Alpha and beta forms of gutta-percha in products for root canal filling. *Int Endod J.* 2001;34(6):447-451.
- Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *J Dent (Tehran)* 2010;38(9):687–697.
- Correa GTB, Veranio GAC, Silva LE, Hirata Junior R, Coil JM, Scelza MFZ. Cytotoxicity evaluation of two root canal sealers and a commercial calcium hydroxide paste on THP1 cell line by trypan blue assay. *J Appl Oral Sci.* 2009;17(5):457-461.
- Costa GE, Johnson JD, Hamilton RG. Cross-Reactivity studies of gutta-percha, gutta-balata, and natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Endod.* 2001;27(9):584–7.
- Cvek M. Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. *Odont Revy.* 1974;25(4):239.
- Çalışkan MK. Endodontide tanı ve tedaviler. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2006;400-462.
- Çalt Tarhan S, Uzunoğlu E. Kök kanal dolgu maddeleri. *Türkiye Klinikleri.* 2010;1(3):1-15.

- Çobankara FK, Adanır N, Belli S, Pashley DH. A quantitative evaluation of apical leakage of four root canal sealers. *Int Endod J.* 2002;35(12):979-984.
- Çobankara FK, Adanır N, Belli S. Evaluation of the influence of smear layer on the apical and coronal sealing ability of two sealers. *J Endod.* 2004;30(6):406-9.
- Dahl JE. Toxicity of endodontic filling materials. *Endodontic Topics.* 2005;12:39-45.
- Danesh F, Tootian Z, Jahanbari J, Rabiee M, Fezelipos S, Taghua O, Shabaninia S. Biocompatibility and mineralization activity of fresh or set white mineral trioxide aggregate, biomimetic carbonated apatite and synthetic hydroxapatite. *J Endod.* 2010;36(6):1036-1041.
- Dartar Öztan M, Yılmaz Ş, Kalaycı A, Zaimoğlu L. A comparison of the in vitro cytotoxicity of two root canal sealers. *J Oral Rehabil.* 2003;30(4):426-429.
- Davis M, Walton R, Riviera E. Sealer distribution in coronal dentin. *J Endod.* 2002;28(6):464-466.
- De Bruyne MA, De Moor RJ. The use of glass ionomer cements in both conventional and surgical endodontics. *Int Endod J.* 2004;37(2):91-104.
- De-Deus G, Petruccelli V, Gurgel-Filho E, Coutinho-Filho T. MTA versus Portland cement as repair material for furcal perforations: a laboratory study using a polymicrobial leakage model. *Int Endod J* 2006;39(4):293-8.
- De Gee AJ, Wu MK, Wesselink PR. Sealing properties of Ketac-Endo glass ionomer cement and AH26 root canal sealers. *Int Endod J.* 1994;27(5):239-244.
- Deliaga N. Farklı estetik materyallerle hazırlanan protetik restorasyonların hücre kültüründe sitotoksik etkilerinin incelenmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Doktora tezi İzmir, 2002.
- de Oliviera RL, Oliviera-Filho RS, Gomes Hde C, de Franco MF, Enokihara MM, Duarte MA. Influence of calcium hydroxide addition to AH Plus sealer on its biocompatibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(1):50-54.
- Desai S, Chandler N. Calcium hydroxide based root canal sealers: a review. *J Endod.* 2009;35(4):475-480.
- de Toledo Leonardo R, Consolaro A, Carlos IZ, Leonardo MR, Palo RM. Evaluation of cell culture cytotoxicity of 5 root canal sealers: release of hydrogen peroxide. *Pos-Grad.Rev. Fac. Odontol. Sao Jose dos Campos.* 2000;3(1):7-11.
- Economides N, Kotsaki-Kovatsi VP, Pouloupoulos A, Kolokuris I, Rozos G, Shore R. Experimental study of the biocompatibility of four root canal sealers and their influence on zinc and calcium content of several tissues. *J Endod.* 1995;21(3):122-127.
- Economides N, Koulaouzidou EA, Gogos C, Kolokouris I, Beltes P, Antoniadis D. Comparative study of the cytotoxic effect of resilon against two cell lines. *Braz Dent J.* 2008;19(4):291-295.

- Eldeniz AU, Mustafa K, Orstavik D, Dahl JE. Cytotoxicity of new resin, calcium hydroxide and silicone based root canal sealers on fibroblasts derived from human gingiva and L929 cell lines. *Int Endod J.* 2007;40(5):329-337.
- Er K, Bulut E, Vural M, Akpınar KE. Kanal dolgu patları tarafından oluşturulan doku reaksiyonlarının incelenmesi. *CÜ Dişhek Fak Derg.* 2003;6(2):86-93.
- Eriksen HM, Orstavik D, Kerekes K. Healing of apical periodontitis after endodontic treatment using three different root canal sealers. *Endod Dent Traumatol.* 1988;4(3):114-7.
- Ergün G, Sağesen LM, Doğan A, Özkul A, Demirel E. Protez kaide materyallerinin sitotoksitesinin agar difüzyon ve filtre difüzyon test yöntemleri ile incelenmesi *GÜ Diş Hek Fak Derg.* 2006;23(1):31-37.
- Ersahan S, Aydın C. Dislocation resistance of iRoot SP, a calcium silicate-based sealer, from radicular dentine. *J Endod.* 2010;36(12):2000-2.
- Ersev H, Schmalz G, Bayırlı G, Schweikl H. Cytotoxic and mutagenic potencies of various root canal filling materials in eukaryotic and prokaryotic cells in vitro. *J Endod.* 1999;25(5):359-363.
- Ertan T. Farklı irrigasyon maddelerinin kök kanal dolgu patlarının sızdırmazlığına etkileri. *Doktora Tezi GATA;* 2006.
- Estrela C, Alencar AH, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. Mesenchymal stem cells in the dental tissues: perspectives for tissue regeneration. *Braz Dent J.* 2011;22(2):91-8.
- Evans JT, Simon JH. Evaluation of the apical seal produced by injected thermoplasticized gutta-percha in the absence of smear layer and root canal sealer. *J Endod.* 1986;12(3):100-107.
- Farhad AR, Hasheminia S, Razavi S, Feizi M. Histopathological evaluation of subcutaneous tissue response to three endodontic sealers in rats. *J Oral Sci.* 2011;53(1):15-21.
- Faria-Júnior NB, Tanomaru-Filho M, Berbert FL, Guerreiro-Tanomaru JM. Antibiofilm activity, pH and solubility of endodontic sealers. *Int Endod J.* 2013;46(8):755-62.
- Fava LRG, Saunders WP. Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *Int Endod J.* 1999;32(4):257-282.
- Feiglin B. Effect of some endodontic sealers on cell migration in experimental granulomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63(3):371-374.
- Feilzer AJ, DeGee AJ, Davidson CL. Curing contraction of composites and glass ionomer cements. *J Prosthet Dent.* 1988;59(3):297-300.
- Fidel R, Sousa-Neto MD, Spano J. Adhesion of calcium hydroxide containing root canal sealers. *Braz Dent J.* 1994;5(1):53-57.
- Figueiredo JAP, Pesce HF, Gioso MA, Figueiredo MAZ. The histological effects of four endodontic sealers implanted in the oral mucosa: submucous injection versus implant in polyethylene tubes. *Int Endod J.* 2001; 34(5): 377-85.

- Ford TR, Torabinejad M, McKendry DJ, Hong CU, Kariyawasam SP. Use of mineral trioxide aggregate for repair furcal perforation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;79(6):756-763.
- Fouad AF, Walton RE, Rittman BR. Healing of induced periapikal lesion in ferret canines. *J Endod.* 1993;19(3):123-129.
- Friedman S, Lost C, Malaek Z, Trope M. Evaluation of success and failure after endodontic therapy using a glass-ionomer cement sealer. *J Endod.* 1995;21(7):384-390.
- Friedman CE, Sandrik JL, Heuer MA, Rapp GW. Composition and physical properties of gutta percha endodontic filling materials. *J Endod.* 1977;3(8):304-8.
- Fuss Z, Charniaque O, Pilo R, Weiss E. Effect of various mixing ratios on bacterial properties and hardness of endodontic sealers. *J Endod.* 2002;26(9):519-521.
- Gallego D, Higuera N, Garcia F, Ferrel N, Hansford DJ. Bioactive coatings on Portland cement substrates: surface precipitation of apatite-like crystals. *Mater Sci & Eng.* 2008;28: 347-52.
- Gambarini G, Testarelli L, Al-Sudani D, Plotino G, Grande NM, Lupi A, Giardina B, Nocca G, De Luca M. In vitro evaluation of the cytotoxicity of different root canal filling materials. *Open Dent J.* 2011;5:29-32.
- Gandolfi MG, Pagani S, Perut F. Innovative silicate-based cements for endodontics: a study of osteoblast like cell response. *J Biomed Mater Res.* 2008;87(2):477-86.
- Garcia LF, Marques AA, Roselino LM, Pires de Sousa FC, Consani S. Biocompatibility evaluation of Epiphany/Resilon root canal filling system in subcutaneous tissue of rats. *J Endod.* 2010;36(4):110-114.
- Garza EG, Wadajkar A, Ahn C, Zhu Q, Opperman LA, Bellinger LL, Komabayashi T. Cytotoxicity evaluation of methacrylate based resins for clinical endodontics in vitro. *J Oral Sci.* 2012;54(3):231-217.
- Gatewood RS. Endodontic materials. *Dent Clin N Am.* 2007;51(3):695-712
- Gençoğlu N, Türkmen C, Ahıskalı R. A new silicon based root canal sealer (Roekoseal Automix). *J Oral Rehab.* 2003;30(7):753-757.
- Gençoğlu N, Şener G, Ömürtağ GZ, Tozan A, Uslu B, Arbak S, Helvacıoğlu D. Comparison of biocompatibility and cytotoxicity of two new root canal sealers. *J Acthis.* 2009;112(6):567-575.
- Geurtsen W, Leinenbach F, Krage T, Leyhausen G. Cytotoxicity of four root canal sealers in permanent 3T3 cells and primary human periodontal ligament fibroblasts cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(5):592-597.
- Geurtsen W, Leyhausen G. Biological aspects of root canal filling materials- histocompatibility, cytotoxicity, and mutagenity. *Clin Oral Invest.* 1997;1(1):5-11.
- Geurtsen W. Biocompatibility of root canal filling materials. *Aust Endod J.* 2001;27(1):12-21.

- Giovanini AF, Leonardi DP, Baratto-Filho F, Valença PC, Moresca RC, Moro A, Schramm CA. An endodontic sealer induces a pathological condition when associated with persistent tissue toxicity and presence of myofibroblasts. *Braz Dent J*. 2011;22(5):369-376.
- Glickman GN, Gutmann JL. Contemporary perspectives on canal obturation. *Dent Clin North Am*. 1992;36(2):327-341.
- Gogos C, Economides N, Stavrianos C, Kolokouris I, Kokorikos I. Adhesion of a new methacrylate resin-based sealer to human dentin. *J Endod*. 2004;30(4):238-240.
- Goldberg F. Relation between corroded silver points and endodontic failures. *J Endod*. 1981;7(5):224-227.
- Gomes-Filho JE, Gomes BPFA, Zaia AA, Ferraz CR, Souza-Filho FJ. Evaluation of the biocompatibility of root canal sealers using subcutaneous implants. *J Appl Oral Sci*. 2007;15(3):186-194.
- Gomes-Filho JE, Watanabe S, Gomes AC, Faria MD, Lodi CS, Oliveria SHP. Evaluation of the effects of endodontic material on fibroblast viability and cytokine production. *J Endod*. 2009;35(11):1577-1579.
- Gomes-Filho JE, Watanabe S, Lodi CS, Cintra LTA, Nery MJ, Filho JAO, Dezan jr E, Bernabe PFE. Rat tissue reaction to MTA Fillapex. *Dent Traumatol*. 2011;28(6):452-456.
- Goodman A, Schilder H, Aldrich W. The thermomechanical properties of gutta-percha part II. the history and molecular chemistry of gutta-percha. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;37(6):954-961.
- Goodman A, Schilder H, Aldrich W. The thermomechanical properties of gutta percha Part IV. a thermal profile of the warm gutta-percha packing procedure. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981;51(5):544-51.
- Görduysus M, Avcu N, Görduysus Ö. Cytotoxic effect of four different endodontic materials in human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod*. 2007;33(12):1450-1454.
- Grecca FS, Kopper PMP, Santos RB, Fossati AC, Carrarel VC, Acasigua GAX, Figueiredo JAP. Biocompatibility of RealSeal ,its primer and AH Plus implanted subcutaneous connective tissue of rats. *J Appl Oral Sci*. 2011;19(1):52-56.
- Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(25):13625-13630.
- Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, DenBesten P, Robey PG, Shi S. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*. 2002;81(8):531-5.
- Gronthos S, Mrozik K, Shi S. Ovine periodontal ligament stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Calcif Tissue Int*. 2006;79(5):310-317.
- Grossman, L.I. An improved root canal cement. *J Am Dent Assoc*. 1958;56(3):381-385.
- Grossman LI. (1974). *Endodontic Practice*. Philadelphia: Lea and Febiger. 1974:297.

- Grossman, L.I. Paresthesia from N2 or N2 substitute. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;45(1):114-115.
- Guigard M, Mussi PP, Goff Ac, Vulcan JM, Mallet MB. Evaluation of the cytocompatibility of three endodontic materials. *J Endod.* 1999;25(6):419-423.
- Gutmann JL, Witherspoon DE. Obturation of the cleaned and shaped root canal system. In: Cohen S, Burns RC, Editors. *Pathways of the pulp.* 8th Ed., Toronto, Mosby Inc. 2002:293-364.
- Güven EP, Yalvaç ME, Kayahan MB, Sunay H, Sahın F, Bayirli G. Human tooth germ stem cell response to calcium-silicate based endodontic cements. *J Appl Oral Sci.* 2013;21(4):351-7.
- Haglund R, He J, Jarvis T. Effects of root end filling materials on fibroblasts and macrophages in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(6):739-745.
- Hamann C, Rodgers PA, Alenius H, Halsey JF, Sullivan K. Cross-reactivity between gutta-percha and natural rubber latex: assumptions vs. reality. *J Am Dent Assoc.* 2002;133(10):1357-67.
- Han L, Okiji T. Bioactivity evaluation of three calcium silicate-based endodontic materials. *Int Endod J.* 2013;46(9):808-14.
- Hanks CT, Wataha JC, Sun Z. In vitro models of biocompatibility: a review. *Dent Mater* 1996;12(3):186-93.
- Harnden DG. Tests for carcinogenicity and mutagenicity. *Int Endod J.* 1981;14(1):35-40
- Harty FJ. *Klinik Uygulamada Endodonti.* Ankara: Dr. İbrahim Çağlayan Mezuniyet sonrası Eğitimi ve Bilimsel Araştırma Vakfı Yayınları No: 2, 1981.
- Hauman CH, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part 1. Intracanal drugs and substances. *Int Endod J* 2003a;36(2):75-85.
- Hauman CHJ, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy. A review. Part 2. Root canal filling materials. *Int Endod J.* 2003b;36:147-160.
- Heitman EP, Joyce AP, McPherson JC, Roberts S, Chuang A. An in vitro evaluation of the growth of human periodontal ligament fibroblasts after exposure to a methacrylate based endodontic sealer. *J Endod.* 2008;34(2):186-189.
- Hench LL. Bioceramics from concept to clinic. *J Amer Ceram Soc.* 1991;74:1487-1510.
- Hikage S, Sato A, Suzuki S, Cox CF, Sakaguchi K. Cytotoxicity of dental resin monomers in presence of S9 mix enzymes. *Dent Mat J.* 1999;18(1):76-86.
- Hiraishi N, Papacchini F, Loushine RJ, Weller RN, Ferrari M, Pashley DH, Tay FR. Shear bond strength of resilon to methacrylate based root canal sealer. *Int Endod J.* 2005;38(10):753-763.

- Himel VT, McSpadden JT, Goodis HE. Instruments, materials and devices. In: Cohen S, Hargraves MK, editors. *Pathways of the pulp*. 9th Ed., St Louis, Mosby Inc. 2006:263-290.
- Holland R, de Souza V. Ability of a new calcium hydroxide root canal filling material to induce hard tissue formation. *J Endod*. 1985;11(12):535-543.
- Holland R, Souza V, Ney MJ, Berrabe PFE, Filho JAO, Junior ED, Murata SS. Calcium salts deposition in rat connective tissue after implantation of calcium hydroxide containing sealers. *J Endod*. 2002;28(3):173-176.
- Horst OV, Chavez MG, Jheon AH, Desai T, Klein OD. Stem cell and biomaterials research in dental tissue engineering and regeneration. *Dent Clin North Am*. 2012;56(3):495-520.
- <http://www.smartseal.co.uk/wpcontent/uploads/downloads/2010/03/PD+Nov+Smartsealbio.pdf>
- Huang TH, Lee H, Kao CT. Evaluation of the genotoxicity of zinc-oxide eugenol based, calcium hydroxide based and epoxy resin based root canal sealers by comet assay. *J Endod*. 2001;27(12):744-748.
- Huang FM, Chang YC. Cytotoxicity of resin-based restorative materials on human pulp cell cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(3):361-5.
- Huang FM, Tai KW, Chou MY, Chang YC. Cytotoxicity of resin, zinc oxide eugenol and calcium hydroxide based root canal sealers on human periodontal ligament cells and permanent V79 cells. *Int Endod J*. 2002b;35(2):153-158.
- Huang GT, Sonoyama W, Liu Y. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J Endod* 2008;34(6):645–51.
- Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res*. 2009;88(9):792-806.
- Huunonen S, Lenander-Lumikari M, Sigurdsson A, Ørstavik D. Healing of apical periodontitis after endodontic treatment: a comparison between a silicone-based and a zinc oxide-eugenol-based sealer. *Int. Endod. J*. 2003;36(4):296-301.
- Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Sánchez-Borrego E, Moreno-Fernández AM, Solano-Reina E, Mendoza-Mendoza A. Stem cells in current pediatric dentistry practice. *Arch Oral Biol*. 2013;58(3):227-38.
- Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC. *Ingle's Endodontics 6*, Ontario, Canada, BC Decker Inc, 2008.
- Ingle JI, Luebke RG, Zidell JD, Walton RE, Taintor JF. Obturation of the radicular space. In: Ingle F, Taintor JF, editors, *Endodontics*, 3rd Ed., Philadelphia, Lea&Febiger, 1985;223-307.
- Ingle JI, West JD. Obturation of the radicular space. In: Ingle JI, Bakland LK, editors, *Endodontics*. 4th Ed., Malvern. Williams&Wilkins, 1994; 228-319.

- Ingle JI, Newton CW, West JD, Guttmann JL, Glickman GN, Korzon BH. Obturation of the radicular space. In: Ingle JI, Bakland LK, editors, *Endodontics*, 5th ed., London, BC Decker Inc, 2002;571-668
- Ioannidis K, Mistakidis I, Beltes P, Karagiannis V. Spectrophotometric analysis of crown discoloration induced by MTA- and ZnOE-based sealers. *J Appl Oral Sci.* 2013;21(2):138-44.
- Ishley DJ, ElDeeb ME. An in vitro assessment of the quality of apical seal of thermomechanically obturated canals with and without sealer. *J Endod.* 1983;9(6):242-245.
- ISO (1997). International Organization for Standardization 7405: Dentistry Preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry Test methods for dental materials.
- ISO 10993-12 (2012): Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials.
- Jainaen A, Palamara JE, Messer HH. Push-out bond strengths of the dentine-sealer interface with and without a main cone. *Int Endod J.* 2007;40(11):882-890.
- Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature.* 2002;418(6893):41-49.
- Johnson DJ. Root canal filling materials. In: Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC, editors, *Ingle's Endodontics 6th Ed.* BC Decker Inc. 2008;1019-1087.
- Johnson BT, Bond MS. Leakage associated with single or multiple increment backfill with the Obtura II gutta-percha system. *J Endod* 1999;25(9):613-4.
- Johnson WT, Guttmann JL. Obturation of the cleaned and shaped root canal system. In: Cohen S, Hargreaves KM, Editors. *Pathways of the pulp.* 9 th. Edition. Mosby Elsevier pub. Canada. 2006;358-99.
- Jonck LM, Grobbelaar CJ, Strating H Biological evaluation of glass-ionomer cement (Ketac-O) as an interface in total joint replacement: A screening test. *Clinical Materials.* 1989;4:201-24.
- Kanchanasavita W, Pearson GJ, Anstice HM. Influence of humidity on dimensional stability of a range of ion-leachable cements. *Biomaterials* 1995;16(12):921-9.
- Kanjevac T, Milovanovic M, Volarevic V, Lukic ML, Arsenijevic N, Markovic D, Zdravkovic N, Tesic Z, Lukic A. Cytotoxic effects of glass ionomer cements on human dental pulp stem cells correlate with fluoride release. *Med Chem.* 2012;8(1):40-5.
- Kaplan AE, Picca M, Bonzalez MI, Macchi RL, Molgatini SL. Antimicrobial effect of six endodontic sealers: an in vitro evaluation. *Endod Dent Traumatol.* 1999;15(1):42-5.
- Kaplan AE, Ormaechea MF, Picca M, Canzobre MC, Ubios AM. Rheological properties and biocompatibility of endodontic sealers. *Int Endod J.* 2003;36(8):527-532.

- Karapınar-Kazandağ M, Bayrak ÖF, Yalvaç ME, Ersev H, Tanalp J, Şahin F, Bayırlı G. Cytotoxicity of 5 endodontic sealers on L929 cell line and human dental pulp cells. *Int Endod J.* 2011;44(7):626-634.
- Kardon BP, Kuttler S, Hardigan P, Dorn SO. An in vitro evaluation of the sealing ability of a new root canal obturation system. *J Endod.* 2003;29(10):658-661.
- Keleş A. Farklı içerikli kök kanal patlarının sitotoksik etkilerinin in vitro olarak incelenmesi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 2009.
- Keleş A, Köseoğlu M, Çolak Topçu KM, Bayrak F. Farklı içerikli kök kanal patlarının sitotoksitelerinin in vitro olarak incelenmesi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2009;19(2):90-97.
- Kerkis I, Caplan AI. Stem cells in dental pulp of deciduous teeth. *Tissue Eng Part B Rev.* 2012;18(2):129–138.
- Key EJ, Rahemtulla FG, Eleazer PD. Cytotoxicity of a new root canal filling material on human gingival fibroblasts. *J. Endod.* 2006;32(8):756-758.
- Khalil WA, Eid NF. Biocompatibility of BioAggregate and mineral trioxide aggregate on the liver and kidney. *Int Endod J.* 2013;46(8):730-7.
- Khashaba RM, Chutkan NB, Borke JL. Comparative study of biocompatibility of newly developed calcium phosphate based root canal sealers on fibroblasts derived from primary human gingival and a mouse L929 cell line. *Int Endod J.* 2009;42(8):711-718.
- Khoury J. Endodontic assay. *Aust Endod J.* 2011;37(1):6-11.
- Kim YK, Grandini S, Ames JM, Gu LS, Kim SK, Pashley DH. Critical review on methacrylate resin-based root canal sealers. *J Endod.* 2010;36(3):383-399.
- Klimanskaya I, Rosenthal N, Lanza R. Derive and conquer: sourcing and differentiating stem cells for therapeutic applications. *Nature Reviews.* 2008;7(2):131-142.
- Koch K, Min PS, Stewart GG. Comparison of apical leakage between Ketac Endo sealer and Grossman sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1994;78(6):784-787
- Koh ET, Torabinejad M, Pitt-Ford TR, Brady K, McDonald F. Mineral trioxide aggregate stimulates biological response in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res.* 1997;37(3):432-439.
- Kolokuris I, Arvanitoyannis I, Robinson C, Blanshard JM. Effect of moisture and aging on gutta-percha. *J Endod.* 1992;18(12):583-588.
- Kong N, Jiang T, Zhou Z, Fu J. Cytotoxicity of polymerized resin cements on human dental pulp cells in vitro. *Dent Mater.* 2009;25(11):1371-1375.
- Koulaouzidou EA, Papazisis KT, Beltes P, Geromichalos GD, Kortsaris AH. Cytotoxicity of three resin-based root canal sealers: An in vitro evaluation. *Endod. Dent. Traumatol.* 1998;14(4):182-185

- Kossev D, Stefanov V. Ceramics-based sealers a new alternative to currently used endodontics sealers. *Roots*. 2009;1:42-48.
- Kresbsbach PH, Robey PG. Dental and skeletal stem cells potential cellular therapeutics for craniofacial regeneration. *J Dent Educ*. 2002;66(6):766-73.
- Kuga MC, Campos EA, Viskardi PH, Carrilho PZ, Xavier FC, Sglvestre NP. Hydrogen ion and calcium releasing of MTA Fillapex® and MTA based formulations. *RSBO*. 2011;8(3):271-6.
- Kuşdemir M. Farklı dentin bağlayıcı ajanların dentin bariyer testi kullanılarak L 929 hücreleri üzerine sitotoksitelerinin incelenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Doktora tezi Konya, 2007.
- Langeland K, Olsson B, Pascon EA. Biological evaluation of Hydron. *J Endod*. 1981;7(5):196-204.
- Lee BN, Son HJ, Noh HJ, Koh JT, Chang HS, Hwang IN, Hwang YC, Oh WM. Cytotoxicity of newly developed ortho MTA root-end filling materials. *J Endod*. 2012;38(12):1627-30.
- Leonardo M, Leal J, Filho A. Pulpectomy; immediate root canal filling with calcium hydroxide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1980;49(5):441-450.
- Leonardo JE, Gutmann JI, Guo IY. Apical and coronal seal of roots obturated with a dentine bonding agent and resin. *Int Endod J*. 1996;29(2):76-83.
- Leonardo MR, Silva LAB, Utrilla CS, Assed S, Ether SS. Calcium hydroxide root canal sealers- histopathological evaluation of apical and periapical repair after endodontic treatment. *J Endod*. 1997;23(7):428-432.
- Leonardo MR, Silva LAB, Almeida WA, Ultrilla LS. Tissue response to an epoxy resin based root canal sealer. *End Dent Traumatol*. 1999;15(1):28-32
- Leonardo MR, Da Silva LAB, Filho MT, Bonifacio KC, Ito IY. In vitro evaluation of antimicrobial activity of sealers and pastes used in endodontics. *J Endod*. 2000;26(7):391-394.
- Leonardo MR, Flores DS, de Paula E, Silva FW, de Toledo Leonardo R, da Silva LA. A comparison study of periapical repair in dogs teeth using Roekoseal and AH Plus root canal sealers: a histopathological evaluation. *J Endod*. 2008;34(7):827-825.
- Leprince JG, Zeitlin BD, Tolar M. Interactions between immune system and mesenchymal stem cells in dental pulp and periapical tissues. *Int Endod J* 2012; 45(8):689-701.
- Lessa FCR, Aranha AMF, Hebling J, Souza Costa CA. Cytotoxic effect of white MTA and MTA bio cements ob odontoblast like cells (MDPC-23). *Braz Dent J*. 2010;21(1):24-31.
- Leyhausen G, Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Geurtsen W. Genotoxicity and cytotoxicity of the epoxy resin-based root canal sealer AH plus. *J Endod*. 1999;25(2):109-13.

- Lin A, McIntyre NS, Davidson RD. Studies on the adhesion of glass-ionomer cements to dentin. *J Dent Res.* 1992;71(11):1836-41.
- Liu Q, Hedberg EL, Liu Z, Bahulekar R, Meszlenyi RK, Mikos AG. Preparation of macroporous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels by enhanced phase separation. *Biomaterials.* 2000;21(21):2163-2169.
- Lloyd A, Gutmann J, Dummer P, Newcombe R. Microleakage of diaket and amalgam in root end cavities prepared using MicroMega sonic retro preps. *Int Endod J.* 1997;30(3):196-204.
- Lodiene G, Morisbak E, Bruzell E, Orstavik D. Toxicity evaluation of root canal sealers in vitro. *Int Endod J.* 2008;41(1):72-77.
- Lohbauer U, Gambarini G, Ebert J, Dasch W, Petschelt A. Calcium release and pH-characteristics of calcium hydroxide plus points. *Int Endod J.* 2005;38(10):683-689.
- Lonroth EC, Dahl JE. Cytotoxicity of liquids and powders of chemically different dental materials evaluated using dimethylthiazol diphenyltetrazolium and neutral red tests. *Acta Odontol Scand* 2003;61(1):52-6.
- Lui JN, Sae-Lim V, Song KP, Chen NN. In vitro antimicrobial effect of chlorhexidine impregnated gutta percha points on *Enterococcus faecalis*. *Int Endod J.* 2004;37(2):105-13.
- Maeda H, Hashiguchi , Nakamuta H, Toria Y, Vada N, Akamine A. Histological study of periapical tissue healing in the rat molar after retrofilling with various materials. *J Endod.* 1999; 25(1): 32-42.
- Manhart M. The Calcium hydroxide method of endodontic sealing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;54(2):219-224.
- Marciano J, Michalesco PM. Dental gutta-percha, chemical composition, x-ray identification, enthalpic studies and clinical implications. *J Endod.* 1989;15(4):149-153.
- Marciano J, Michalesco P, Abadie MJ. Stereochemical structure characterization of dental gutta-percha. *J Endod.* 1993;19(1):31-34.
- Marques AAF, Sponchiado EC, Garcia LFR, Garrido ADB, França SC, Lia RCC. Morphological analysis of tissue reaction caused by a new endodontic paste in subcutaneous tissue of rats. *J Conserv Dent.* 2011;14(3):309-313.
- Martin H, Martin TR. Iodoform gutta percha: MGP, a new endodontic paradigm. *Dent Today.* 1999;18(4):76-81.
- Martinez Lalis R, Esain ML, Kokubu GA, Willis J, Chaves C, Grana DR. Rat subcutaneous tissue response to modified portland cement a new mineral trioxide aggregate. *Braz Dent J.* 2009;20(2):112-117.
- Martins VJ, Lins RX, Berlinck TC, Fidel RA. Cytotoxicity of root canal sealers on endothelial cell cultures. *Braz Dent J.* 2013;24(1):15-20.

- Maseki t, NakataK, Kohsaka T, Kobayashi F, Hiranos S, Nakamura H. Lack of correlation between the amount of eugenol released from zinc oxide eugenol sealer and cytotoxicity. *J Endod.* 1991;17(2):76-79.
- McMichen FRS, Pearson G, Rahbaran S, Gulabivalav K. A comparative study of selected physical properties of five root-canal sealers. *Int. Endod. J.* 2003;36(6):629-635.
- McNamara RP, Henry MA, Schindler WG, Hargraves RM. Biocompatibility of accelerated mineral trioxide aggregate in a rat model. *J Endod.* 2010;36(11):1851-1855.
- Mendes STO, Sobrinho APR., Carvalho AT, Cortes MIS, Vieira LQ. In vitro evaluation of the cytotoxicity of two root canal sealers on macrophage activity. *J Endod.* 2003; 29(2):95- 99.
- Merdad K, Pascon AE, Kulkarni G, Santerre P, Freidman S. Short term cytotoxicity assessment of components of the epiphany resin percha obturating system by indirect and direct contact Millipore filter assay. *J Endod.* 2007;33(1):24-27.
- Mickel AK, Wright ER. Growth inhibition of *Streptococcus anginosus* (milleri) by three calcium hydroxide sealers and one zinc oxide-eugenol sealer. *J Endod.* 1999;25(1):34-7.
- Miletic I, Anic I, Karlovic Z, Marsan T, Pezelj SRS, Omsak M. Cytotoxic effect of four root filling material. *Endod Dent Traumatol.* 2000;16(69):287-290.
- Miletic I, Ribaric SP, Karlovic Z, Jukic S, Bosnjak A, Anic I. Apical leakage of five root canal sealers after one year of storage. *J Endod.* 2002;28(6):431-2.
- Miletic I, Jukic S, Anic I, Zeljezi D, Vrhovac VG, Omsak M. Examination of cytotoxicity and mutagenity of AH26 and AH Plus sealers. *Int Endod J.* 2003;36(5):330-335.
- Miletic I, Devcic N, Anic I, Borcic J, Karlovic Z, Osmak M. The cytotoxicity of Roekoseal and AH Plus compared during different setting periods. *J Endod.* 2005;31(4):307-309.
- Miner MR, Berzins DW, Bachall JK. A comparison of thermal properties between gutta percha and synthetic polymer based root canal filling material (Resilon). *J Endod.* 2006;32(7):683-686.
- Mitra SB, Kedrowki BL. Long-term mechanical properties of glass ionomers. *Dent Mater.* 1994;10(2):78-82.
- Mittal M, Chandra S, Chandra S. Comparative tissue toxicity evaluation of four endodontic sealers. *J Endod.* 1995;21(12):622-624.
- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG, Shi S. SHED: Stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100(10):5807-5812.
- Moorer WR, Genet JM. Antibacterial activity of gutta-percha cones attributed to the zinc oxide component. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982a;53(5):508-517.
- Moorer WR, Genet JM. Evidence for antibacterial activity of endodontic gutta-percha cones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982b;53(5):503-507.

- Mosmann T. Rapid calorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 1983;65(1):55-63.
- Mount GJ. Glass ionomer cements and future research. *Am J Dent*. 1994;7(5):286-92.
- Mukhtar-Fayyad D. Cytocompatibility of new bioceramic based material on human fibroblast cells (MRC-5). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(6):137-142.
- Murray PE, Godoy CG, Godoy FG. How is the biocompatibility of dental materials evaluated. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(3):258-266.
- Murrin JR, Reader A, Foreman DW, Beck M, Meyers WJ. Hydron versus gutta-percha and sealer: a study of endodontic leakage using the scanning electron microscope and energy-dispersive analysis. *J Endod*. 1985;11(3):101-109.
- Mutoh N, Tani-Ishii N. biocompatible model for evaluation of the responses of rat periapical tissue to a new zinc oxide-eugenol sealer. *Dent Mater J*. 2011;30(2):76-182
- Neff T, Layman D, Jeansonne BG. In vitro cytotoxicity evaluation of endodontic sealers exposed to heat before assay. *J Endod*. 2002; 28(12): 811- 814.
- Nguyen NT. Obturation of the root canal system. In: Cohen S, Burns RC. *Pathways of the Pulp* 5th Ed. St Louis: Mosby Year Book Inc. 1991;193-282.
- Nguyen TN. Obturation of the root canal system, In *Pathways of the Pulp*. Cohen S, Burns RC Editors, 6. Baskı, Mosby. St.Louis, 1994;219-271.
- Nunes VH, Silva RG, Alfredo E, Sousa-Neto MD, Silva-Sousa YT. Adhesion of Epiphany and AH Plus sealers to human root dentin treated with different solutions. *Braz Dent J*. 2008;19(1):46-50.
- Obeid M, Saber S Ismael A, Hassanies E. Mesenchymal stem cells promote hard tissue repair after direct capping. *J Endod*. 2013;39(5):626-631.
- Ogasawara T, Yoshimine Y, Yamamoto M, Akamine A. Biocompatibility of an experimental glass-ionomer cement sealer in rat mandibular bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96(4):458-65.
- Ohazama A, Modino SA, Miletich I, Sharpe PT. Stem cell based tissue engineering of murine teeth. *J Dent Res*. 2004;83(7):512-522.
- Oliet S, Sorin SM. Effect of aging on the mechanical properties of hand rolled gutta percha endodontic cones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977;43(6):954-62.
- Olsen FK, Austin BP, Walia H. Osseous reaction to implanted ZOE retrograde filling materials in the tibia of rats. *J Endod*. 1994;20(8): 389- 394.
- Olsson B, Sliwkowski A, Langeland K. Subcutaneous implantation for the biological evaluation of endodontic materials. *J Endod*. 1981a;7(8):355-369.
- Olsson B, Sliwkowski A, Langeland K. Intraosseous implantation for biological evaluation of endodontic materials. *J Endod*. 1981b;7(6): 253-65.

- Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. Clinical performance of three endodontic sealers. *Endod Dent Traumatol.* 1987;3(4):178-86.
- Ørstavik D, Nordahl I, Tibballs JE. Dimensional change following setting of root canal sealer materials. *Dental Materials.* 2001;17(6):512-9.
- Ørstavik D. Materials used for root canal obturation: technical, biological and clinical testing. *Endodontic Topics* 2005;12:25-38
- Osorio RM, Hefti A, Vertucci FJ, Shawley AL. Cytotoxicity of endodontic materials. *J Endod.* 1998;24(2):91-96.
- Özcan E. Farklı kök kanal dolgu maddelerinin bakteriyel sızıntıyı engelleme ve rezidüel bakterileri uzaklaştırmadaki etkinliklerinin in vitro olarak değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Konya. Doktora Tezi. 2009
- Parsons J, Williams M, Ricks-Williamson I. In vitro longitudinal assessment of coronal discoloration from endodontic sealers. *J Endod.* 2001;27(11):699-702.
- Partovi M, Al-Havvaz A, Soleimani B. In vitro discoloration from commonly used endodontic sealers. *Aust Endod J.* 2006;32(3):116-119.
- Pawinska M, Skrzydlewska E. Release of hydroxyl ions from calcium hydroxide preparations used in endodontic treatment. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku.* 2003;48:145-149
- Peng L, Ye L, Zhou XD. Mesenchymal stem cells and tooth engineering. *Int J Oral Sci.* 2009;1(1):6-12.
- Pertot WJ, Camps J, Remusat M, Proust JP. In vivo comparison of the biocompatibility of two root canal sealers implanted into the mandibular bone of rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(5):613-20.
- Petrovic V, Stefanovic V. Dental tissue--new source for stem cells. *Sci World J.* 2009;14(9):1167-77
- Philips R.W. Biological consideration in use of dental materials. *Skinner's Science of Dental Materials* 9th Ed., Indiana: W. B. Saunders Company, 1991.
- Pinho-Veloso HH, Santos RA, Arajuo TP, Leonardi DP, Boratto-Filho F. Histopathological analysis of biocompatibility of three different calcium hydroxide based root canal sealer. *J Appl Oral Sci.* 2006;14(5):376-381.
- Pinna L, Brackett MG, Lockwood PE, Huffman BP, Mai S, Cotti E, Dettori C, Pashley DH, Tay FR. In vitro cytotoxicity evaluation of a self adhesive methacrylate resin based root canal sealer. *J Endod.* 2008;34(9):1085-1088.
- Pissiotis E, Sapounas G, Spanberg LSW. Silver-glass ionomer cement as a retrograde filling material: a study in vitro. *J Endod.* 1991;17(5):225-229.
- Pitt-Ford TR. The leakage of root canal fillings using glass ionomer cement and other materials. *Br Dent J* 1979;146(9):273.
- Pitt-Ford TR, Rhodes JS, Pitt-Ford HE. *Endodontics: Problem solving in clinical practice.* 1th ed. England. Martin Dunitz Ltd. 2002.

- Polyzois, GL. In vitro evaluation of dental materials. *Clin Mater.* 1994;16:21-60
- Pommel L, About I, Pashley D, Camps J. Apical leakage of four endodontic sealers. *J Endod.* 2003;29(3):208-10.
- Poveda R, Bagan JV, Fernandez JMD, Sanchis JM. Mental nerve paresthesia associated with endodontic paste within the mandibular canal report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006(5);102:46-49.
- Powers JM, Sakaguchi RL. *Craig's restorative dental materials.* 12th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2006:97-125
- Pumarola J, Berastegui E, Brau E, Canalda C, Jimenez de Anta MT. Antimicrobial activity of seven root canal sealers. Results of agar diffusion and agar dilution tests. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74(2):216–20.
- Rahimi S, Mokhtari H, Shahi S, Kazemi A, Asgary S, Eghba MJ, Mesgariabbasi M, Mohgeri D. Osseous reaction to implantation of two endodontic cements mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium enriched mixture (CEM). *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2012;17(5):907-911.
- Rawtiya M, Verma K, Singh S, Munuga S, Khan S. MTA based root canal sealers. *J Oroc Res.* 2013;3(1):16-21.
- Ray H, Seltzer S. A new glass ionomer root canal sealer. *J Endod* 1991;17(12):598-603.
- Regan JD, Gutmann JL, Witherspoon DE. Comparison of diaket and MTA when used as root end filling materials to support regeneration of the periradicular tissues. *Int Endod J.* 2002;35(10):840-847.
- Regan JD. Root canal system obturation. In: Stock CJR, Gulabivala K, Walker RT, editors. *Endodontics*, 3rd Ed., Philadelphia, Elsevier Ltd. 2004;181-196.
- Rheme BH, Solomon EA, Rabinowitz JL. Isotopic evaluation of the sealing properties of lateral condensation, vertical condensation, and Hydron. *J Endod.* 1981;7(10):458-461.
- Richard SC. Obturation of the cleaned and shaped root canal system. In. *Pathways of the pulp.* 8th ed. 2002;293-364.
- Rickert U, Dixon C. The control of root surgery. *Transactions 8th International Dental Congress, Sec IIIA. No 9.* 1933;20:1458.
- Rodrigues C, Costa-Rodrigues J, Capelas JA, Fernandes MH. Long-term Dose- and Time-dependent Effects of Endodontic Sealers in Human In Vitro Osteoclastogenesis. *J Endod.* 2013;39(6):833-838.
- Rogendorf MJ, Ebert J, Petschelt A, Frankenberger R. Influence of moisture on the apical seal of root canal fillings with five different types of sealer. *J Endod,* 2007;33(1):31-3.
- Sağsen B, Ustün Y, Pala K, Demırbuğa S. Resistance to fracture of roots filled with different sealers. *Dent Mater J.* 2012;31(4):528-32.

- Saidon TS, He J, Zhu Q, Safavi K, Spangberg LSW. Cell and tissue reactions to mineral trioxide aggregate and portland cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2003;95(5):483-489.
- Saleh IM, Ruyter IE, Haapasalo M, Ørstavik D. Survival of *Enterococcus faecalis* in infected dentinal tubules after root canal filling with different root canal sealers in vitro. *Int Endod J.* 2004;37(3):193-8.
- Saleh IM. Root canal sealers: adhesive and antibacterial properties in relation to sealing ability. Faculty of Dentistry University of Oslo (Doktora tezi) 2007.
- Saleh IM, Ruyter IE, Haapasalo M, Ørstavik D. The effects of dentine pretreatment on the adhesion of root-canal sealers. *Int Endod J.* 2002;35(10):859-66.
- Salles LP, Gomes-Cornélio AL, Guimarães FC, Herrera BS, Bao SN, Rossa-Junior C, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M. Mineral trioxide aggregate-based endodontic sealer stimulates hydroxyapatite nucleation in human osteoblast-like cell culture. *J Endod.* 2012;38(7):971-976.
- Saunders WP, Saunders EM, Herd D, Stephens E. The use of glass-ionomer as a root canal sealer- a pilot study. *Int End J.* 1992;25(5):238-244.
- Scarparo RK, Grecca FS, Fachin EV. Analysis of tissue reactions to methacrylate resin based, epoxy resin based and zinc oxide eugenol endodontic sealers. *J Endod.* 2009;35(2):229-232.
- Scarparo RK, Haddad D, Acasigua GAX, Fossati ACM, Fachin EVF, Grecca FS. Mineral trioxide aggregate based sealer analysis of tissue reactions to a new endodontic material. *J Endod.* 2010;36(7):1174-1178.
- Scelza MZ, Coil J, Alves GG. Effect of time of extraction on the biocompatibility of endodontic sealers with primary human fibroblasts. *Braz Oral Res.* 2012a;26(5):424-430.
- Scelza MZ, Linhares AB, daSilva LE, Granjeiro JM, Alves GG. A multiparametric assay to compare the cytotoxicity of endodontic sealers with primary human osteoblasts. *Int Endod J.* 2012b;45(1):12-18.
- Schafer E, Zandbingliari T. Solubility of root-canal sealers in water and artificial saliva. *Int Endod J.* 2003;36(10):660-669
- Schilder H, Goodman A, Aldrich W. The thermomechanical properties of gutta-percha Part V. Volume changes in bulk gutta-percha as a function of temperature and its relationship to molecular phase transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59(3):285-296.
- Schimizu T, Kawakami T, Ochiai T, Kurihara S, Hasegawa H. Histopathological evaluation of subcutaneous tissue reaction in mice to a calcium hydroxide paste developed for root canal fillings. *J Int Med Res.* 2004;32(4):416-412.
- Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials—advantages and limitations. *J Dent.* 1994;22(2):6-11.

- Schmalz G, Garhammer P, Schweiki H. A commercially available cell culture device modified for dentin barrier tests. *J Endod.* 1996;22(5):249–252
- Schmalz G. Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clin Oral Investig.* 1997;1(4):154-62.
- Schmalz G, Hiller K, Nunez L, Stoll J, Weis K. Permeability Characteristics of Bovine and Human Dentin under Different Pretreatment Conditions. *J Endod.* 2001;27(1):23–30.
- Schmalz G. Materials science: Biological aspects, *J Dent Res.* 2002;81(10):660-663.
- Schmalz G. Root canal filling materials. In: Bergenholtz G, Hørsted-Bindslev P, Reit C, editors. *Textbook of Endodontology.* 2nd Ed., Blackwell Munksgaard, Oxford. 2007;261-299
- Schwarze T, Leyhausen G, Geurtsen W. Long-term cytocompatibility of various endodontic sealers using a new root canal model. *J Endod.* 2002a;28(11):749-53.
- Schwarze T, Fielder I, Leyhausen G, Geurtsen W. The cellular compatibility of five endodontic sealers during the setting period. *J Endod.* 2002b;28(11): 784- 786.
- Scotti R, Tiozzo R, Parisi C, Croce MA, Baldissara P. Biocompatibility of various root canal filling materials exvivo. *Int Endod J.* 2008;41(8):651-657.
- Sedgley CM, Botero TM. Dental stem cells and their resources. *Dent Clin N Am.* 2012;56:549-561.
- Seltzer S. *Endodontology Biologic Considerations in Endodontic Procedures.* Philadelphia: Lea and Febiger. 1988: 281-318.
- Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet.* 2004;364(9429):149-155.
- Shi S, Bartold PM, Miura M. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res.* 2005;8(3):191–199.
- Sidhu SK, Schmalz G. The biocompatibility of glass-ionomer cement materials. A status report for the American Journal of Dentistry. *Am J Dent.* 2001;14(6):387-396.
- Silva-Herzog D, Ramirez T, Mora J, Pozos AJ, Silva LAB, Silva RAB. Preliminary study of inflammatory response to subcutaneous implantation of three root canal sealers. *Int Endod J.* 2011;44(5):440-6.
- Silva EJ, Rosa TT, Herrera DR, Jacinto RC, Gomes BP, Zaia AA. Evaluation of cytotoxicity and physicochemical properties of calcium silicate based endodontic sealer MTA Fillapex. *J Endod.* 2013a;39(2):274-277.
- Silva EJ, Santos CC, Zaia AA. Long Term Cytotoxic effects of contemporary root canal sealers. *J Appl Oral Sci.* 2013b;21(1):43-7.
- Silveira CMM, Pinto SCS, Zedebki RAM, Santos FA, Pilatti GL. Biocompatibility of four root canal sealers: a histopathological evaluation in rat subcutaneous connective tissue. *Braz Dent J.* 2011;22(1):21-27.

- Sloan AJ, Waddington RJ. Dental pulp stem cells: what, where, how. *Int J Paediatr Dent*. 2009;19(1):61-70.
- Sjögren U, Sundqvist G, Nair PNR. Tissue reaction to gutta-percha particles of various sizes when implanted subcutaneously in guinea pigs. *Eur J Oral Sci*. 1995;103(5):313-21.
- Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Liu H, Gronthos S, Wang CY, Shi S, Wang S. Mesenchymal stem cell mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One*. 2006;1:79.
- Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S, Huang GT. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod*. 2008;34(2):166-171.
- Sousa CJA, Montes CRM, Pascon EA, Loyola AM, Versiani MA. Comparison of the intraosseous biocompatibility of AH Plus, Endorez and Epiphany root canal sealers. *J Endod*. 2006;32(7):656-662.
- Souza NA, Justo GZ, Oliveira CR, Haun M, Bincoletto C. Cytotoxicity of materials used in perforation repair tested using the V79 fibroblast cell line and the granulocyte-macrophage progenitor cells. *Int Endod J*. 2006;39(1):40-47.
- Souza SF, Bombana AC, Francci C, Goncalves F, Castellan C, Braga RR. Polymerization stress, flow and dentine bond strength of two resin-based root canal sealers. *Int Endod J*. 2009;42(10):867-873.
- Söderberg TA. Effects of zinc oxide, rosin and resin acids and their combinations on bacterial growth and inflammatory cells, doctoral dissertation. Umea University, 1990.
- Spangberg LS, Barbosa SV, Lavigne GD. AH 26 releases formaldehyde. *J Endod*. 1993;19(12):596-598.
- Spangberg L. Endodontic treatment of teeth without apical periodontitis. In Orstavik D, Pitt Ford TR Editors, *Essential Endodontology*. 2nd Ed., Cambridge, Blackwell Science, 1999;228
- Spangberg L. Instruments, materials, and devices. In: Cohen S, Burns RC. *Pathways of the Pulp*. 8th. Ed., Mosby, Inc; 2002; 521-572.
- Stanford JW. Recommended standard practices for biological evaluation of dental materials. *Int Dent J*. 1980;30(2):140-188.
- Stanley HR. Biological evaluation of dental materials. *Int Endod J*. 1992;42(1):37-46.
- Stock C. Calcium hydroxide: root resorption and perio-endo lesion. *Br Dent J*. 1985;158(9):325-334.
- Svec TA, Harrison JW. The effect of effervescence on debridement of the apical regions of root canals in single-rooted teeth. *J Endod*. 1981;7(7):335-40.
- Synder Williams S, Gutmann JL. Periradicular healing in response to diaket root end filling material with and without tricalcium phosphate. *Int Endod J*. 1996;29(2):84-92.

- Szep S, Grumann L, Range K, Schriever A, Schultze M, Heidermann D. In vitro cytotoxicity of medicated and nonmedicated gutta percha points in cultured gingival fibroblasts. *J Endod.* 2003;29(1):36-40.
- Tang AT, Li J, Ekstrand J, Liu Y. Cytotoxicity tests of in situ polymerized resins: methodological comparisons and introduction of a tissue culture insert as a testing device. *J Biomed Mater Res.* 1999;45(3):214-22.
- Tanomaru-Filho M, Tanomaru JM, Leonardo MR, da Silva LA. Periapical repair after root canal filling with different root canal sealers. *Braz Dent J.* 2009;20(5):389-95.
- Tay FR, Pashley DH, Yiu CK, Yau JY, Yui-fai M, Loushine RJ. Susceptibility of a polylactone based root canal filling material to degradation. II. Gravimetric evaluation of enzymatic hydrolysis. *J Endod.* 2005;31(10):737-741.
- Tagger M, Tagger E, Kfir A. Release of calcium and hydroxyl ions from set endodontic sealers containing calcium hydroxide. *J Endod.* 1988;14(12):588-591
- Tagger M, Tagger E, Tjan AHL, Bakland LK. Measurement of adhesion of endodontic sealers to dentin. *J Endod.* 2002;28(5):351-354.
- Tavares CO, Böttcher DE, Assmann E, Kopper PM, de Figueiredo JA, Grecca FS, Scarparo RK. Tissue reactions to a new mineral trioxide aggregate containing endodontic sealer. *J Endod.* 2013;39(5):653-657.
- Teixeira FB, Teixeira EC, Thompson JY, Trope M. Fracture resistance of roots endodontically treated with a new resin filling material. *J Am Dent Assoc.* 2004;135(5):646-652.
- Telli C, Serper A, Doğan AL, Güc D. Evaluation of the cytotoxicity of calcium phosphate root canal sealers by MTT assay. *J Endod.* 1999;25(12):811-813.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282(5391):1145-1147.
- Tomida M, Nakano K, Sato M, Matsuura S, Kawakami T. Histopathological examination of newly developed adhesive silicone denture relining material. *Eur J Med Res.* 2011;16(7):328-30.
- Torabinejad M, Kettering JD, Bakland LK. Evaluation of systemic immunological reactions to AH-26 root canal sealer. *J Endod.* 1979;5(7):196-200
- Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt-Ford TR. Physical and chemical properties of a new root end filling material. *J Endod.* 1995;21(7):349-353.
- Torabinejad M, Pariookh M. Mineral trioxide aggregate a comprehensive literature review part II leakage and biocompatibility investigations. *J Endod.* 2010;36(2):190-202.
- Torneck C, Moe H, Howley T. The effect of calcium hydroxide on porcine pulp fibroblasts in vitro. *J Endod.* 1983;9(4):131-136.
- Tronstad L, Andreason J, Hasselgren G. pH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide. *J Endod.* 1981; 7(1):17-21.

- Tunçel A. Sabit protetik restorasyonlarda kullanılan farklı fiberle güçlendirilmiş kompozit yapıların yüzey sertliği, yüzey pürüzlüğü ve sitotoksitelerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Doktora tezi Sivas, 2005.
- Tuncer S, Demirci M. Dental materyallerde biyouyumluluk değerlendirilmeleri. AÜ Diş Hek Fak Derg. 2011;21(2):141-149.
- Tüysüz F. Farklı yapıda kök kanal dolgu maddelerinin kök kanal duvarına adaptasyonunun SEM ile incelenmesi İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul 2007.
- Tyas MJ. Dental materials science--the maintenance of standards. J Oral Rehabil. 1991;18(2):105-10.
- Valera MC, Leonardo MR, Consolara A, Matuda FS. Biological compatibility of some types of endodontic calcium hydroxide and glass ionomer cements. J Appl Oral Sci. 2004;12(4):294-300.
- Van der Burg T, Eronat C, Plasschaert A. Staining patterns in teeth discolored by endodontic sealers. J Endod. 1986;12(5):187-191.
- Versiani MA, CarvalhoJunior JR, Padilha MI, Lacey S, Pascon EA, Sousa-Neto. A comparative study of physicochemical properties of AH Plus and Epiphany root canal sealers. Int Endod J. 2006;39(6):464-471.
- Viola NV, Guerreiro-Tanomaru JM, da Silva GF, Sasso-Cerri E, Tanomaru-Filho M, Cerri PS. Biocompatibility of an experimental MTA sealer implanted in the rat subcutaneous quantitative and immunohistochemical evaluation. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2012;100(7):1773-1781.
- Vitti RP, Prati C, Silva EJNL, Sinhoreti MAC, Zanchi CH, de Souza e Silva MG, Ogliari FA, Piva E, Gandolfi MG, Physical Properties of MTA Fillapex Sealer. J Endod. 2013;39(7):915-918.
- Volk J, Engelmann J, Leyhausen G, Geurtsen W. Effect of three resin monomers on the cellular glutathione concentration of human gingival fibroblasts. Dent Mater. 2006;22(6):499-505.
- Vosoughhosseini S, Lotfi M, Moradzadeh M, Aghbali A, Rahimi S, Soghiri M, Zand V, Medhipour M, Ranjkesh B, Doosti S. Comparison of two histopathological methods of evaluating subcutaneous reaction to mineral trioxide aggregate. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17(1):41-44.
- Waltimo TM, Boiesen J, Eriksen HM, Ørstavik D. Clinical performance of 3 endodontic sealers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;92(1):89-92.
- Walton RE, Johnson WT. Obturation. In: Walton RE, Torabinejad M, editors. Principles and practice of endodontics. 3rd Ed., Philadelphia, WB Saunders Co. 2002;239-267.
- Washington JT, Schneidernab E, Spers R, Fernandez CR, He J, Opperman LA. Biocompatibility and osteogenic potential of a new generation endodontic materials established by using primary osteoblasts. J Endod. 2011;37(8):1166-1170.

- Wataha JC. Biocompatibility of dental materials. In Anusavice KJ, ed. Phillips' Science of Dental Materials. Eleventh ed. Philadelphia: Saunders; 1996:171-202
- Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent* 2001;86(2):203-9.
- Weiger R, Heuchert T, Hahn R, Lost C. Adhesion of a glass ionomer cement to human radicular dentine. *Endod Dent Traumatol* 1995;11(5):214-9.
- Weine F.S. Canal filling with semisolid materials. In: *Endodontic Therapy*. 4th Ed., St. Louis: Mosby, 1989;370-415
- Weisman MI. A study of the flow rate of ten root canal sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970;29(2):255–261.
- Weller RN, Tay KCY, Garrett LV, Mai S, Primus CM, Gutmann JL. Microscopic appearance and apical seal of root canals filled with gutta-percha and ProRoot Endo Sealer after immersion in a phosphate-containing fluid. *Int Endod J.* 2008;41(11):977-86.
- Wennberg A. In vitro assessment of biocompatibility of dental materials the Millipore filter method. *Int Endod J.* 1988;21(2):67-71.
- Wennberg A, Ørstavik D. Adhesion of root canal sealers to bovine dentine and gutta-percha. *Int Endod J.* 1990;23(1):13-19.
- Whitworth J. Methods of filling root canals: principles and practices. *Endodontic Topics.* 2005;12(1):2-24.
- Willershausen I, Callaway A, Briseño B, Willershausen B. In vitro analysis of the cytotoxicity and the antimicrobial effect of four endodontic sealers. *Head Face Med.* 2011;10(7):15.
- Wilson AD, Kent BE. A new translucent cement for dentistry. The glass ionomer cement. *Br Dent J.* 1972;132(4):133-135.
- Witherspoon DE, Gutmann JL. Analysis of the healing response to gutta percha and diaket when used as root end filling material. *Int Endod J.* 2000;33(1):37-45.
- Wu MK, Tigos E, Wesselink PR. An 18 month longitudinal study on a new silicon-based sealer, RSA Roeko Seal: A leakage study in vitro. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod.* 2002;94(4):499-502.
- Wu MK, Van Der Sluis LW, Wesselink PR. Fluid transport along gutta-percha backfills with and without sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(2):257-262.
- Wu MK, Van der Sluis LW, Wesselink PR. A 1 year follow-up study on leakage of single cone filling with Roeko RSA sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(5):662-7.
- Xu P, Liang J, Dong G, Zheng L, Ye L. Cytotoxicity of RealSeal on human osteoblast like MG63. *J Endod.* 2010;36(1):40-44.

- Yamanaka Y, Shigetani V, Yoshiba K, Yoshiba N, Okiji T. Immunohistochemical analysis of subcutaneous tissue reactions to methacrylate resin based root canal sealers. *Int Endod J.* 2011;44(7):669-675.
- Yılmaz A. Rejeneratif endodonti. *İÜ Diş Hek Fak Derg.* 2012;46(3):91-98.
- Yılmaz Z, Doğan AL, Özdemir Ö, Serper A. Evaluation of the cytotoxicity of different root canal sealers on L929 cell line by MTT assay. *Materials Journal* 2012;31(6):1028–1032.
- Yoshino P, Nishiyama CK, Modena KC, Santos CF, Sipert CR. In vitro cytotoxicity of white MTA, MTA Fillapex and Portland cement on human periodontal ligament fibroblasts. *Braz Dent J.* 2013;24(2):111-116.
- Yu J, He H, Tang C. Differentiation potential of STRO-11 dental pulp stem cells changes during cell passaging. *BMC Cell Biol.* 2010;11:32.
- Zhang W, Walboomers XF, Van Kuppevelt TH. In vivo evaluation of human dental pulp stem cells differentiated towards multiple lineages. *J Tissue Eng Regen Med.* 2008;2(2-3):117–125.
- Zhang W, Li Z, Peng B. Ex vivo cytotoxicity of a new calcium silicate-based canal filling material. *Int Endod J.* 2010;43(9):769-774.
- Zmener O, Dominguez FV. Tissue response to a glass ionomer used as endodontic cement. A preliminary study in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;56(2),198-205.
- Zmener O, Banegas G, Pameijer CH. Bone tissue response to a methacrylate-based endodontic sealer: a histological and histometric study. *J Endod.* 2005;31(6):457-459.
- Zmener O, Pameijer CH, Serrano SA, Vidueira M, Macchi RL. Significance of moist root canal dentin with the use of methacrylate-based endodontic sealers: an in vitro coronal dye leakage study. *J Endod.* 2008;34(1):76-79.
- Zmener O, Martinez Lalis R, Pameijer CH, Chaves C, Kokubu G, Grana D. Reaction of rat subcutaneous connective tissue to a mineral trioxide aggregate-based and a zinc oxide and eugenol sealer. *J Endod.* 2012;38(9):1233-1238.
- Zoufan K, Jiang J, Komabayashi T, Wang YH, Safavi KE, Zhu Q. Cytotoxicity evaluation of Gutta Flow and Endo Sequence BC sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(5):657-61.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Melek GÜREL

Doğum Yeri: Çarşamba/SAMSUN

Doğum Tarihi: 18.02.1983

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu: 1988-1993 30 Ağustos İlköğretim Okulu / Samsun

1993-2000 Samsun Anadolu Lisesi / Samsun

2001-2007 19 Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi / Samsun (Yüksek Lisans)

2007- 2013 19 Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Endodonti Anabilim Dalı / Samsun (Doktora)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar: 2010- 2013 19 Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı / Samsun (Araştırma Görevlisi)

E-posta: melekgurel@gmail.com

Telefon : (0543) 552 55 21