



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**PERFORASYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN ÇEŞİTLİ
MATERYALLERİN SİTOTOKSİSİTE VE
ANTİMİKROBİYAL ETKİ YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Esma Asuman ÇAVDAR TETİK

**ENDODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem DARTAR ÖZTAN**

2012- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PERFORASYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN ÇEŞİTLİ
MATERYALLERİN SİTOTOKSİSİTE VE
ANTİMİKROBİYAL ETKİ YÖNÜNDEN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Esma Asuman ÇAVDAR TETİK

**ENDODONTİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem DARTAR ÖZTAN**

2012- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Endodonti Doktora Programı

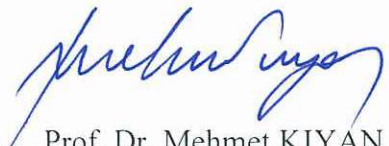
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16.03.2012


Prof. Dr. Meltem DARTAR ÖZTAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Fatmagül ZİRAMAN
Ankara Üniversitesi
Raportör


Prof. Dr. Berna ASLAN
Ankara Üniversitesi


Prof. Dr. Mehmet KIYAN
Ankara Üniversitesi


Doç. Dr. Melahat GÖRDUYSUS
Hacettepe Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve kısaltmalar	vii
Çizelgeler	ix
Şekiller	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Endodontik Perforasyonlar	1
1.1.1. Endodontik Perforasyonların Oluşma Nedenleri	2
1.1.2. Endodontik Perforasyonların Görülme Sıklığı	4
1.1.3. Endodontik Perforasyonların Oluşumunun Önlenmesi	5
1.1.4. Endodontik Perforasyonların Teşhisi	7
1.1.5. Endodontik Perforasyonların Sınıflandırılması	9
1.1.6. Endodontik Perforasyonların Prognozunu Etkileyen Faktörler	12
1.1.7. Endodontik Perforasyonların Tamirinde Tedavi Yaklaşımları	19
1.1.7.1. Cerrahi Olmayan Tedavi	20
1.1.7.2. Cerrahi Tedavi	22
1.1.8. Endodontik Perforasyonların Tamirinde Kullanılan Materyallerde Aranılan Özellikler	24
1.1.9. Endodontik Perforasyonların Tamirinde Kullanılan Dolgu Materyalleri	24
1.2. Amalgam	26
1.3. Super EBA	28
1.4. Mineral Trioksit Agregat (MTA)	30
1.5. BioAgregat (BA)	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi	39
2.1.1. Örneklerin Hazırlanması	39

2.1.2.	Salınım (Ekstraksiyon) Sıvısı Elde Edilmesi	40
2.1.3.	Hücre Kültürü	41
2.1.4.	MTT Testi ile Hücre Canlılığının Ölçülmesi	43
2.2.	BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi	46
2.2.1.	Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmalar	46
2.2.2.	Liyofilize Haldeki Standart Mikroorganizmaların Üretilmesi	46
2.2.3.	Mikroorganizmaların Deney İçin Hazırlanması	47
2.2.4.	Mikroorganizma Süspansiyonlarındaki CFU/mL Değerlerinin Belirlenmesi	48
2.2.5.	Deney Materyallerinin Hazırlanması	48
2.2.6.	Agar Difüzyon Testi	49
2.3.	İstatistiksel Yöntemler	50
2.3.1.	BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Sitotoksik Etkilerinin 24., 48. ve 72. Saatlerdeki İncelenmesi Sonucunda Elde Edilen Hücre Canlılık Oranlarının İstatistiksel Analizi	50
2.3.2.	BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Antimikrobiyal Etkilerinin 24. ve 48. Saatteki İncelenmesi Sonucu Elde Edilen İnhibisyon Zonu Ölçüm Değerlerinin İstatistiksel Analizi	50
3.	BULGULAR	52
3.1.	BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Sitotoksik Etkilerinin 24., 48. ve 72. Saatlerdeki İncelenmesi Sonucunda Elde Edilen Hücre Canlılık Oranları	52
3.2.	BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Antimikrobiyal Etkilerinin 24. ve 48. Saatteki İncelenmesi Sonucu Elde Edilen İnhibisyon Zonu Ölçüm Değerleri	58
4.	TARTIŞMA	65
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	93
	ÖZET	96
	SUMMARY	97

KAYNAKLAR	98
ÖZGEÇMİŞ	121

ÖNSÖZ

Doktora tez çalışmamda; perforasyon tedavisinde kullanılan çeşitli materyallerin sitotoksik ve antimikrobiyal etkilerini araştırarak klinik kullanıma katkıda bulunmaya çalıştım. Bu çalışmam süresince bana yardımcı olan pek çok kişiye teşekkür etmem gerektiğine inanıyorum.

Doktora eğitimim süresince hem klinik hem de akademik düzeyde bilgilerini benimle paylaşan, tezimin her aşamasında tavsiyeleri ve hoşgörüsüyle yol gösterici olan danışmanım Sayın Prof. Dr. Meltem Dartar Öztan' a,

Tezimin antimikrobiyal etkinlik deneylerinin yapımında, laboratuvar aşamasının yürütülmesinde benden bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Mehmet Kıyan' a,

Çalışmalarım sırasında, Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Şap Enstitüsü Hücre Kültürü Laboratuvarında sitotoksikite deneylerimin yapımında büyük emekleri olan Biyolog Sayın Şükran Yılmaz ve Sayın Taibe Arsoy' a,

Bu tezin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesi ve yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Atilla H. Elhan ve Dr. Can Ateş' e,

Anabilim dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma,

Deneylerimin yapımında bana her türlü destek olan ve benim için canla başla koşturan canım arkadaşım Duygu Akkor' a,

Her zaman üzerimde manevi desteklerini ve sevgilerini hissettiğim ve hep bana bu duyguları hissettireceklerine inandığım canım dostlarım Fatma Böke ve Meşkule Şahin' e,

Yaşamımın her anında olduğu gibi doktora eğitimim sırasında da desteklerini hiç eksik etmeyen ve her türlü fedakarlığı gösteren sevgili annem Türkan Çavdar, ablam Yasemin Çavdar ve abim Y. Yasin Çavdar' a; yanımızda olamasa da varlığını her zaman kalbimde hissettiğim canım babam Arslan Çavdar' a; iyi niyeti ve sabrıyla bana her zaman destek olan sevgili eşim Yakup Tetik' e ve tez çalışmalarım süresince beni hiç üzmeyip uslu duran biricik kızım Buse' me ,

Teşekkür ve şükranlarımı bir borç bilirim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	alkalen fosfataz
BA	BioAgregat
BHIB	Brain Heart Infusion Broth
Ca(OH) ₂	kalsiyum hidroksit
CHX	klorheksidin glukonat
cm	santimetre
cm ²	santimetre kare
°C	santigrat derece
CFU	Colony-Forming Units
CO ₂	karbondioksit
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
EDTA	etilen diamin tetraasetik asit
FBS	fötal sıçır serumu
FDA	Food and drug administration
GG	Gates-Glidden
gr (+)	gram pozitif
IRM	Intermediate Restorative Material
ISO	International Standards Organization
L	litre
m ³	metre küp
mg	miligram
ml	mililitre
mm	milimetre
mM	milimolar
M	molar
µl	mikrolitre
MPa	megapaskal
MTA	Mineral Trioksit Agregat
NAC	nucleic acid content

nm	nanometre
NRU	neutral red uptake
PBS	Phosphate Buffered Saline
PDL	periodontal ligament
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
Super EBA	Super Etoksi Benzoik Asit
UV	ultraviyole
%	yüzde
ZOE	çinko oksit öjenol

ÇİZELGELER

- Çizelge 3.1.1. BA, MTA, Super EBA ve amalgam için 24., 48. ve 72. saatteki hücre canlılık oranlarının ortalama (minimum-maksimum) değerleri 52
- Çizelge 3.1.2. BA, MTA, Super EBA ve amalgam için 24., 48. ve 72. saatteki hücre canlılık oranlarının grafiksel ifadesi 53
- Çizelge 3.2.1. Deney gruplarının mikroorganizmalar üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonlarının (mm) 24. saatteki ortalama (minimum-maksimum) değerleri 58
- Çizelge 3.2.2. Deney gruplarının mikroorganizmalar üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonlarının (mm) 48. saatteki ortalama (minimum-maksimum) değerleri 59

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.1.1. Steril kabin	40
Şekil 2.1.2.1. DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) besi ortamı	40
Şekil 2.1.2.2. İnkübatör	41
Şekil 2.1.3.1. FBS (fötal sığır serumu)	41
Şekil 2.1.3.2. T25 cm ² hücre kültürü üretme kabı	42
Şekil 2.1.3.3. Tripsin/EDTA (%0,05 tripsin / %0,02 EDTA) karışımı	42
Şekil 2.1.4.1. Deney materyallerinin salınım sıvılarının hücre kültürü plakalarına yerleştirilmesi sonrası kültür plakalarının görüntüsü	44
Şekil 2.1.4.2. MTT solüsyonu ilave edilerek bekletilen, mavi mor renkteki formazan kristallerinin oluştuğu kültür plakalarının görüntüsü	44
Şekil 2.1.4.3. Formazan kristallerinin görüntüsü	45
Şekil 2.1.4.4. Spektrofotometre	45
Şekil 3.1.1. BA' nın 24 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	54
Şekil 3.1.2. MTA' nın 24 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	54
Şekil 3.1.3. Super EBA' nın 24 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	54
Şekil 3.1.4. Amalgamın 24 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	54
Şekil 3.1.5. BA' nın 48 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	55
Şekil 3.1.6. Super EBA' nın 48 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	55
Şekil 3.1.7. MTA' nın 48 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	55
Şekil 3.1.8. Amalgamın 48 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	56

Şekil 3.1.9. BA' nın 72 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	56
Şekil 3.1.10. Amalgamın 72 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	56
Şekil 3.1.11. MTA' nın 72 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	57
Şekil 3.1.12. Super EBA' nın 72 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi	57
Şekil 3.2.1. Materyallerin <i>C. albicans</i> üzerinde 24. saatteki etkisi	59
Şekil 3.2.2. Materyallerin <i>C. albicans</i> üzerinde 48. saatteki etkisi	59
Şekil 3.2.3. Materyallerin <i>E. faecalis</i> üzerinde 24. saatteki etkisi	60
Şekil 3.2.4. Materyallerin <i>E. faecalis</i> üzerinde 48. saatteki etkisi	60
Şekil 3.2.5. Materyallerin <i>E. coli</i> üzerinde 24. saatteki etkisi	61
Şekil 3.2.6. Materyallerin <i>E. coli</i> üzerinde 48. saatteki etkisi	61
Şekil 3.2.7. Materyallerin <i>S. mutans</i> üzerinde 24. saatteki etkisi	62
Şekil 3.2.8. Materyallerin <i>S. mutans</i> üzerinde 48. saatteki etkisi	62
Şekil 3.2.9. Materyallerin <i>S. sanguinis</i> üzerinde 24. saatteki etkisi	63
Şekil 3.2.10. Materyallerin <i>S. sanguinis</i> üzerinde 48. saatteki etkisi	63
Şekil 3.2.11. Materyallerin <i>P. aeruginosa</i> üzerinde 24. saatteki etkisi	64
Şekil 3.2.12. Materyallerin <i>P. aeruginosa</i> üzerinde 48. saatteki etkisi	64

1. GİRİŞ

1.1. Endodontik Perforasyonlar

Endodontik tedavinin temel amacı, kök kanal sisteminin kemomekanik işlemler sonunda bakterilerden tamamen arındırılması ve ardından hazırlanan boşluğun hermetik olarak doldurulmasıdır (Jew ve ark., 1982; Alhadainy ve Himel, 1993b; Alhadainy, 1994).

Doğal dentisyonun bütünlüğünü korumak fonksiyon ve estetik için esastır. Endodontik tedavi bu amaç için uygulanan en son girişimdir. Endodontik tedavinin başarısızlığı dişin mevcudiyetini tehlikeye sokar, sonrasında estetik ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkar (Alhadainy, 1994). Endodontik tedavide en önemli başarısızlık nedenlerinden birisi endodontik perforasyonlardır (Jew ve ark., 1982; Fuss ve Trope, 1996).

Endodontik perforasyon; preparasyon işlemi esnasında pulpa boşluğu ve periodonsiyum arasında devamlı bir ilişkiye neden olan yapay bir açıklığın oluşturulması işlemidir (Jew ve ark., 1982; Aguirre ve ark., 1986; Alaçam, 1990, s.:327; Moloney ve ark., 1993; Alhadainy, 1994; Alhadainy ve Himel, 1994; Fuss ve Trope,1996; Mente ve ark., 2010).

Amerikan Endodontistler Birliği' nin hazırladığı Endodontik Terimler Sözlüğü (American Association of Endodontists (AAE) Glossary of Endodontic Terms) perforasyonları kök kanal sistemi ve eksternal kök yüzeyi arasında mekanik veya patolojik bağlantılar olarak tanımlamıştır (Glossary of endodontic terms, 2003).

1.1.1. Endodontik Perforasyonların Oluşma Nedenleri

Perforasyonlar endodontik tedavinin önemli komplikasyonlarından (Yıldırım ve Dalcı, 2006). Rezorpsiyon, çürük gibi patolojik durumlarda, kök kanal tedavisi sırasında veya restoratif işlemler sırasında (örn: post boşluğu hazırlanması) gelişen iatrojenik hatalarla oluşabilir (Roda, 2001) .

İyatrojenik perforasyonlar, pulpa odasının anatomisine dikkat edilmemesi ve anatomik varyasyonların bilgi ve deneyim eksikliği nedeniyle fark edilememesi sonucu oluşur (Jew ve ark.,1982; Alhadainy, 1994). Bu tip perforasyonlar, giriş kavitesi açılması esnasında, kök kanal sisteminin mekanik preparasyon işlemi veya post yuvasının hazırlanması sırasında oluşabilir (Aguirre ve ark., 1986; Sinai ve ark., 1989; Moloney ve ark., 1993).

Yaşla beraber pulpa odasında boyut olarak küçülme, kök kanallarında sklerozis görülebilir. Aynı zamanda travma sonucu veya abrazyon, atrisyon, erozyon, çürük veya restorasyonlar gibi etkenler sonucu irritana karşı cevap olarak oluşan kalsifiye dokulardaki artış pulpa dokusunun yapısında değişikliklere veya pulpa odasının tamamen kalsifiye olmasına neden olabilir. Bu tür olgularda perforasyon oluşma riski artmaktadır (Alaçam, 1990, s.:332; Alhadainy, 1994).

Pulpa odasının tavanı ile tabanı arasındaki mesafenin kısa olduğu ve frezin dikkatsizce kullanıldığı durumlarda furkasyon perforasyonları oluşabilmektedir (Grossmann, 1957; Jew ve ark., 1982; Alhadainy, 1994; Chau ve ark., 1997). Pulpa odasının tavanının yeterince kadırılmaması da frezin yanlış yönlendirilmesine sebep olur ve böylece perforasyon oluşabilir (Weisman, 1959).

Dental arkta pozisyon değiştirmiş eğimli dişlerde frezin dişin uzun aksına paralel tutulmaması sonucu perforasyonlar görülebilir (Benenati ve ark.,

1986; Moloney ve ark., 1993; Fuss ve Trope, 1996). Aynı şekilde kuron restorasyonlu dişlerde kuronun sökülmeden kanal tedavisinin yapıldığı durumlarda dişin önceki aksının tam olarak bilinmemesi perforasyon oluşturma riskini artırır.

Kök kanal boşluğunun genişletilip temizlenmesini hedefleyen mekanik preparasyon işlemi esnasında iyatrojenik olarak gelişen perforasyonlar endodontik tedavi komplikasyonlarının büyük bir çoğunluğunu oluşturur (Seltzer ve ark., 1967; Aguirre ve ark., 1986; Sinai ve ark., 1989; Alaçam, 1990, s.:330; Stockdale, 1992, p.:73; Moloney ve ark., 1993).

Molarların eğimli köklerinin servikal bölümlerinde yapılan aşırı flaring formu veya kalsifiye kanal ağzlarını belirleme çabaları kanallarda lateral kök perforasyonlarına neden olabilir (Lee ve ark., 1993).

Aşırı preparasyonun neden olduğu perforasyonlar genellikle oval şekilli kanalların koronal ve orta üçlüsünde meydana gelir ve strip perforasyon olarak adlandırılır (Clauder ve Shin, 2009). Strip perforasyonlar hafif eğimli kanallarda (Alhadainy, 1994) ve özellikle alt molar dişlerin mezyobukkal veya mezyolingual kanallarının aşırı genişletilmesi sonucu oluşur (Çalışkan, 2006, s.:557). Gates-Glidden (GG) frezlerin uygun olmayan kullanımı ve aşırı preparasyon bu gibi istenmeyen olaylarla sonuçlanabilir (Clauder ve Shin, 2009).

Apikal bölgede oluşan perforasyonlar şekillendirme ve temizleme işleminin kurallara uygun yapılmamasından dolayı meydana gelir, preparasyon sırasında kanalın tıkanması veya kanalda basamak oluşturulması durumunda bu hataların giderilmesi için yapılan işlemler apikalde perforasyonlarla sonuçlanabilir (Clauder ve Shin, 2009).

Kanal içinden kırık aletleri uzaklaştırmada kullanılan Masseran kiti frezlerinin eğri kanallarda kullanımında da perforasyon riski artmaktadır (Yoldaş ve ark., 2004).

1.1.2. Endodontik Perforasyonların Görülme Sıklığı

Kök kanal sistemi ile dişlerin destek dokuları veya oral kavite arasındaki yapay bağlantı endodontik tedavinin prognozunu olumsuz yönde etkiler ve bu durum dişin çekimiyle sonuçlanabilir (Gutmann ve Harrison, 1991, p.:409-422). Ingle (1985, p.:35-37) endodontik başarısızlıklarda en önemli nedenin tam olarak doldurulamamış kanallar, ikincisinin ise perforasyonlar olduğunu bildirmiştir.

Literatürlerde perforasyonların görülme sıklığının %3-10 arasında olduğu rapor edilmiştir (Seltzer ve ark., 1967; Ingle, 1985, p.:35-37; Fuss ve Trope, 1996; Eleftheriadis ve Lambrianidis, 2005).

İyatrojenik perforasyonlar endodontik tedavi görmüş dişlerin yaklaşık %2-12' sinde meydana gelmektedir (Ingle, 1961; Nicholls, 1962; Seltzer ve ark., 1967; Kerekes ve Tronstad, 1979; Sinai ve ark., 1989; Farzaneh ve ark., 2004). Kvinnsland ve ark. (1989)' a göre, iyatrojenik perforasyonların %53' ü post yuvası hazırlanırken, geri kalan %47' si rutin endodontik tedavi sırasında meydana gelmektedir. Tüm vakalarda meydana gelen komplikasyonların %73' ü maksiller, %27' si mandibular dişlerde meydana gelir.

Retreatment tedavilerinin başarı insidansının analiz edildiği araştırmalarda başarısızlık nedeni olarak önceden yapılmış endodontik tedavilerin %7-12' sinde perforasyon varlığı belirlenmiştir (Farzaneh ve ark., 2004; Gorni ve Gagliani, 2004; de Chevigny ve ark., 2008).

1.1.3. Endodontik Perforasyonların Oluşumunun Önlenmesi

Perforasyon oluşumunu önlemek için endodontik işlemler sırasında her zaman dikkatli olunmalıdır (Tsesis ve Fuss, 2006).

Kök kanallarına girilmeden önce:

Kuron-kök açlarına dikkat edilmelidir. Radyograflerin dikkatli muayenesi pulpa odasının şeklini, derinliğini ve furkasyon boyutunu belirlemede önemlidir. Pulpa odasının boyutları ve lokalizasyonu hakkında yeterli bilgiye sahip olunmalıdır (Deutsch ve Musikant, 2004). Kök eğimine, dişin uzun aksına, şekline, kanal kurvatür derecelerine, kanal sayılarına, kalsifikasyon varlığına ve dişin önceden yapılmış olan restorasyon tipine dikkat edilmelidir. Teşhis için kalitesi yüksek farklı açılardan alınan ilave radyograflere ihtiyaç vardır (Moreinis, 1979).

Giriş kavitesi preparasyonu sırasında:

Kök kanallarının koronal yerleşimlerini ve kanal ağızlarını rahat gözlemlemek için büyütme kullanımı avantajlıdır. Önceden yapılmış tedaviler dişlerin normal anatomisini değiştirerek kalsifiye yapıların oluşumunu tetikleyebilir ve pulpa odası rahatlıkla gözlemlenemeyebilir. Dar ve kalsifiye pulpa odası olan dişlerde (Moreinis, 1979; Torabinejad ve Lemon, 2002, p.:312-331), retreatment tedavilerinde ve kuron restorasyonlu dişlerde giriş kavitesi açılmadan dişe rubber dam yerleştirilmemelidir. Krasner ve Rankow (2004) 500 adet çekilmiş kalıcı insan dişi üzerinde yaptıkları çalışmada her zaman pulpa odasının sement-mine birleşiminde ve dişin merkezinde olduğunu rapor etmişlerdir. Giriş kavitesi preparasyonu boyunca frezle birlikte radyografler alınması yararlıdır. Kvinnsland ve ark. (1989) maksiller anterior dişlerdeki tüm perforasyonların labial kök yüzeyinde oluştuklarını bunun

nedeninin ise üst çenede bu dişlerin köklerinin palatinal eğimlerine hekimlerin yeterince önem vermemesinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Kök kanal preparasyonu sırasında:

Endodontik tedavinin en önemli aşamalarından biri olan kök kanal preparasyonunun amacı kanalın orijinal şekli korunurken, koronaldan apikale doğru düzgün bir şekilde daralan ve en dar çapı preparasyonun bitim noktasında olan konik bir şekil oluşturmaktır (Bishop ve Dummer, 1997). Kök kanal anatomileri çok değişik varyasyonlar gösterebilir (Wildev ve ark., 1992). Radyografide düz seyreden kanallarda dahi apikal 1/3 de kurvatür ve anatomik varyasyonlar olabilir (Skidmore ve Bjorndal, 1971). Kurvatür varlığında kanalın şekillendirilmesi zorlaşır; böyle bir durumda kullanılan bütün şekillendirme tekniklerinin kanalı orijinal ekseninden uzaklaştırarak, kanalda basamak, zip, dirsek oluşumu, kanal transportasyonu, kanalın düzleştirilmesi, kanal duvarında strip perforasyonlar veya apikal ve furkasyon bölgesinin perforasyonu gibi çeşitli problemler oluşturma riski vardır (Schilder, 1974; Abou-Rass ve ark., 1980; Hülsmann ve Stryga, 1993).

Yapılan çalışmalarda kanalın koronal bölümünde yeterli flaring ile basamak oluşumunun elimine edilebileceği (Lim ve Webber, 1985), bununla birlikte eğimli kanallarda aşırı şekilde flaring yapılırsa eğimin iç kısmında strip perforasyon meydana gelebileceği ifade edilmiştir (Lumley, 1997). Döner enstrümanların kontrolsüz kullanımı da strip perforasyonlara neden olabilir (Abou-Rass ve ark., 1980). Bu nedenle geniş açılı enstrümanlar ve GG frezler dikkatli kullanılmalıdır (Wu ve ark., 2005). Eğri kanallarda apikal perforasyonların önlenmesi için esnek nikel titanyum enstrümanlar devamlı irrigasyon ve lubrikasyonla birlikte kullanılmalıdır (Hülsmann ve ark., 2003; Schafer ve ark., 2004).

Yapılan çalışmalarda kanallarda görülen perforasyonların kanalların eğimine, şekillerine, kullanılan kanal eğelerinin ebatlarına ve dizaynlarına göre değişiklik gösterebileceği belirtilmiştir (Griffiths, 2001; Yun ve Kim, 2003). Kök kanal eğimi fazla olan dişlerde döner NiTi preparasyon sistemlerinin elle yapılan preparasyonlara göre daha etkili şekillendirme sağladığı görülmektedir (Esposito ve Cunningham, 1995; Royal ve Donnelly, 1995; Darendeliler ve ark., 2001; Hülsmann ve ark., 2001; Versümer ve ark., 2002). Bununla birlikte elle yapılan preparasyonlarda da döner aletlere göre perforasyon riski daha azdır. Bu nedenle; kök kanalında lateral perforasyon oluşmaması için el aletleriyle ve döner aletlerle yapılan preparasyon teknikleri kombine olarak ve dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Post yuvası hazırlanması sırasında:

Post yuvası hazırlanırken fazla genişletilmemesi için her zaman çok özenli davranılmalıdır. Genellikle söylenen kök kanal tedavisi tamamlandıktan hemen sonra endodontik mikroskopla güvenli bir post yuvası elde etmektir. Kuttler ve ark. (2004) mandibular molar dişlerin distal kanallarında GG frezler kullanarak post yuvası hazırlamışlar ve bu *in vitro* çalışmada kalan dentin kalınlığını değerlendirmişlerdir. Bu şekilde post yuvası hazırlanması sırasında anlamlı bir perforasyon riski varlığını belirtmişlerdir (GG # 4 kullanımında %7,3 perforasyon riski) . Kvinnsland ve ark. (1989) kendi vakalarında meydana gelen perforasyonların yarısının post yuvası hazırlanması sırasında oluştuğunu bildirmişlerdir.

1.1.4. Endodontik Perforasyonların Teşhisi

Perforasyonların doğru belirlenmesi ve yerinin tespiti tedavinin sonucu açısından çok önemlidir (Tsesis ve Fuss, 2006). Teşhiste, perforasyonun etiolojisini klinik ve radyografik olarak değerlendirmek önemlidir. Sıklıkla perforasyonların ilk klinik belirtisi zarar görmüş alanda çok fazla kanama

varlığının görülmesidir (Alhadainy ve Himel, 1994; Bryan ve ark., 1999). Anestezinin yetersiz olduğu durumda perforasyon meydana geldiğinde hastada aniden bir ağrı oluşumu görülebilir. İndirekt kanamaların tespitinde kullanılan kağıt konun küçük veya strip perforasyonların belirlenmesinde yardımcı olacağı gösterilmiştir. Kanallar olabildiğince iyi temizlenip ve kurutulduktan sonra kağıt konun lateral yüzeyinde meydana gelen kanamalar strip perforasyon varlığını göstermektedir. Tekrarlayan kağıt konla kanal kurulanma işleminde eğer konun uç kısmında sürekli kanama mevcutsa bu da apikal perforasyonun varlığını gösterebilmektedir (Clauder ve Shin, 2009).

Bitewing radyografilerini de içeren çeşitli açılarla alınmış radyograflar doğru teşhis için gereklidir. Bununla birlikte, bukkal ya da lingual kök perforasyonlarının radyografik teşhisi, perforasyonun görüntüsünün kök yapıları üzerine süperpozisyonundan dolayı genellikle güçtür (Clauder ve Shin, 2009). Anatomik yapılar ve radyopak materyaller de kökün görüntüsü üzerine süperpoze olarak perforasyon alanını gizleyebilir (Tsesis ve Fuss, 2006). Radyografik görüntüyü geliştirmek için baryum sülfat eklenen yüksek radyopak görüntülü kalsiyum hidroksit patı kanal içine yerleştirilebilir (Hovland ve Dumsha, 1997, p.:253-276). Bununla birlikte, bu uygulamaya krestal perforasyonlarda dikkat edilmelidir çünkü bu materyal periodontal dokular içine taşabilir ve tedavinin prognozunu zayıflatan mekanik ve kimyasal olaylara sebep olabilir. Kök kanalında radyopak enstrümanlarla değişik açılardan alınan radyografiler perforasyon varlığını onaylayıp perforasyon hakkında daha seçici bilgiler sağlayabilir (Tsesis ve Fuss, 2006).

Perforasyon teşhisine olanak tanıyan diğer bir metot da elektronik apeks bulucu cihazların kullanımıdır. Normalde çalışma uzunluğunun tespitinde kullanılan apeks bulucunun ucundaki eğe kanal içinde perforasyon alanına geldiğinde perforasyon alanını algılamaktadır (Kaufman ve Keila, 1989; Kaufman ve ark., 1997). Elektronik apeks bulucular perforasyonların yerini doğru olarak belirleyebilirler ve bu olay apeks bulucuları radyografilerden daha güvenilir kılar (Fuss ve ark., 1996). Preparasyondan sonra kanal

boyunun apeks bulucuyla tekrar ölçülmesi öngörülür çünkü normal çalışma uzunluğundan daha kısa bir alanda okuma oluyorsa perforasyon varlığı söz konusu olabilir (Fuss ve ark., 1996).

Bilgisayarlı tomografi veya cone beam bilgisayarlı tomografi taramalarında üç boyutlu görüntülerden elde edilen bilgiler daha kesin ve ilave bilgiler sağlayabilir (Tsurumachi ve Honda, 2007).

Bir dental operasyon mikroskopu da kanal tedavisi ve endodontik cerrahi işlemleri boyunca perforasyon varlığını belirlemede etkin ve yardımcı bir araçtır (Wong ve Cho, 1997; Daoudi ve Saunders, 2002). Eşeksenli aydınlatmalı yüksek büyütme özelliği eğimli olmayan düz kanallarda perforasyonun kesin belirlenmesi ve görüntülenmesini sağlar (Tsesis ve Fuss, 2006).

Klinisyen perforasyonun oral kaviteyle bağlantısının olup olmadığını anlamak için gingival sulkusu derinlemesine incelemelidir (Fuss ve Trope, 1996). Dar ve izole periodontal defektler kök perforasyonunun periodontal olarak ilerlemesini gösteren belirtiler olabilir. Bu nedenle bu tür dişlerde gingival sulkusun ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Lokal vertikal kemik kayıplarını belirlemek için periodontal sond dişin etrafında gezdirilirken aynı zamanda sulkus tabanına hafif bir baskı da uygulanmalıdır (Cohen ve Liewehr, 2002, p.:12). Dar ve izole periodontal defektlerin varlığında vertikal kök kırıklarından şüpheleniliyorsa bunun teşhisi cerrahi yöntemlerle yapılmalıdır (Fuss ve ark., 2001; Tamse, 2006).

1.1.5. Endodontik Perforasyonların Sınıflandırılması

Perforasyonların sınıflandırılması çeşitli literatürlerde farklı kriterler göz önünde tutularak yapılmıştır.

Clauder ve Shin (2009) perforasyonları oluşum zamanına göre üç gruba ayırmıştır. Bunlar:

- ✓ Endodontik işlemlerden önce oluşmuş olan patolojik tip perforasyonlar (örneğin; rezorpsiyon veya çürük sonucu oluşan perforasyonlar)
- ✓ Endodontik işlemler sırasında meydana gelen perforasyonlar (örneğin; giriş kavitesi açılması veya kanal preparasyonu sırasında oluşan perforasyonlar)
- ✓ Endodontik tedavi sonrasında meydana gelen perforasyonlar (örneğin; post yuvası hazırlanması sırasında oluşan perforasyonlar)

Fuss ve Trope (1996) perforasyonları oluşum yerlerine göre;

1. lateral perforasyonlar
 - koronal perforasyonlar
 - krestal perforasyonlar
 - apikal perforasyonlar
 2. furkasyon perforasyonları
- şeklinde gruplandırmışlardır.

Fuss ve Trope (1996) perforasyonları prognostik faktörlere göre;

1. İyi prognozlu perforasyonlar
 - Yeni oluşmuş perforasyonlar (aynı seansta aseptik koşullarda hemen tedavi)
 - Küçük perforasyonlar (15-20 numaralı endodontik enstrümanlarla meydana gelen, doku yıkımının minimal olduğu perforasyonlardır. Endodontik tedavinin gerekli aseptik koşullar altında (rubber dam, sodyum hipoklorit irrigasyonu gibi) tamamlanma olasılığı vardır.

Enfeksiyon varlığı çok az görülür. Mekanik doku yıkımı minimal olduğundan kolay tıkama imkanına sahiptir.)

- Apikal-koronal perforasyonlar (apikal perforasyonlar: apikal bölgeden krestal kemik ve epitelyal ataçmana kadar görülen perforasyonlar, koronal perforasyonlar: dişin krun kısmında krestal kemik ve epitelyal ataçmana kadar görülen perforasyonlar)

2. Zayıf prognozlu perforasyonlar

- Önceden oluşmuş perforasyonlar (perforasyonun önceden oluşup tedavi edilmediği ve bakteriyel enfeksiyonun gözlenebildiği durumlar)
- Büyük perforasyonlar (örneğin post boşluğu hazırlanması sırasında ciddi doku yıkımıyla birlikte seyreden, uygun tıkanmanın sağlanmasında zorluk yaratan, tükürük sızıntısının ve enfeksiyon olasılığının yüksek olduğu veya geçici restorasyon boyunca koronal sızıntısının olduğu durumlar)
- Krestal perforasyonlar (epitelyal ataçman ve krestal kemik seviyesinde görülen durumlar)

şeklinde gruplandırmışlardır.

Bu sınıflama sadece perforasyonun dişte olduğu konuma göre değil aynı zamanda destek dokularla olan ilişkisine göre düzenlenmiştir. Fuss ve Trope (1996)' ye göre lateral perforasyonlar iyi prognozlu ve furkasyon perforasyonları da zayıf prognozludur. Çünkü furkasyon genellikle krestal kemikle kaplı iken lateral perforasyonlar koronal ya da apikal olarak gözlemlenir. Fuss ve Trope (1996)' un sınıflaması klinisyene tedavi stratejisi hakkında yol gösterici olabilir (Tsisis ve Fuss, 2006).

1.1.6. Endodontik Perforasyonların Prognozunu Etkileyen Faktörler

1. Perforasyonun lokalizasyonu,
2. Perforasyonun oluşumu ile tamiri arasında geçen süre,
3. Perforasyonun boyutu,
4. Tamir materyalinin sızdırmazlığı ve doku ile biyolojik uyumu,
5. Hekimin manüplasyonu,
6. Hastanın kooperasyonu ve oral hijyeni (ElDeeb ve ark., 1982; Jew ve ark., 1982; Aguirre ve ark., 1986; Balla ve ark., 1991; Lemon, 1992; Alhadainy ve Himel, 1993b; Lee ve ark., 1993; Moloney ve ark., 1993; Alhadainy, 1994; Alhadainy ve Himel, 1994; Himel ve Alhadainy, 1995; Fuss ve Trope, 1996; Bogaerts, 1997; Dean ve ark., 1997).

1. Perforasyonun Lokalizasyonu

Perforasyonun lokalizasyonu tedavi prognozunu etkileyen en önemli faktördür. Perforasyonun gingival sulkusa yakın olması perforasyon alanının sulkus yoluyla oral kaviteden gelen bakterilerle kontamine olmasına neden olabilir (Fuss ve Trope, 1996). Ayrıca, perforasyon alanı büyük ve hemen tedavi edilmediyse epitelyal ataçmana yakınlık son derece önemlidir ve perforasyon alanına doğru epitelin yer değiştirmesi periodontal defekt yaratır (ElDeeb ve ark., 1982; Jew ve ark., 1982; Petersson ve ark., 1985; Beavers ve ark., 1986; Kvinnsland ve ark., 1989; Balla ve ark., 1991; Hartwell ve England, 1993). Krestal kemik ve epitelyal ataçmanın seviyesi prognoz sürecinde önemlidir. Bu seviyenin koronalinde görülen perforasyonların prognozu iyidir. Bu alanda perforasyona ulaşım rahattır ve periodontal yönden perforasyonla bir ilişki olmadan yeterli tıkama sağlanır (Fuss ve Trope, 1996; Tsesis ve Fuss, 2006). Apikalden krestal kemik ve epitelyal ataçmana kadar oluşan perforasyonlarda ana kanala ulaşıp başarılı bir endodontik tedavi uygulandığında perforasyonun da prognozu iyi olacaktır. Bu tür vakalarda periodontal ilişki riski azalır ve böylece perforasyonun da prognozu iyileşir (Seltzer ve ark., 1970; Frank, 1974; Sinai, 1977; Beavers ve

ark., 1986). Krestal perforasyonlar epitelyal yer değiştirmeye ve hızlı cep oluşumuna daha elverişlidir ve dolayısıyla tamirinde başarı oranı en düşüktür (Seltzer ve ark., 1970; Lantz ve Persson, 1976; Petersson ve ark., 1985; Kvinnsland ve ark., 1989). Periodontal cep oluştuğunda perforasyon alanındaki inatçı enflamasyon, cep içine iritanların sürekli girişiyle en iyi şekilde desteklenir (Petersson ve ark., 1985; Balla ve ark., 1991). Bu tür perforasyonlar periodontal açıdan zayıf tedavi prognozuna sahiptir. Ortograt yolla uygulanan tedavi yeterince iyi uygulanmış olsa bile koşullar normale doğru iyileşmeyebilir (Tsesis ve Fuss, 2006) ve cerrahi tedavi önerilmektedir (Gutmann ve Harrison, 1991, p.:409-422). Çok köklü dişlerin furkasyon bölgelerinde oluşan perforasyonlar da benzer kritik öneme sahiptir (Frank, 1974; Sinai, 1977; Petersson ve ark., 1985; Kvinnsland ve ark., 1989). Bu perforasyonlar epitelyal ataçmana ve gingival sulkusa yakınlığından dolayı genellikle krestal perforasyonlar gibi görünmektedir (Frank, 1974; Lantz ve Persson, 1976; Sinai, 1977; Petersson ve ark., 1985; Kvinnsland ve ark., 1989). Fuss ve Trope (1996)' a göre lateral perforasyonlar iyi prognozlu ve furkasyon perforasyonları da zayıf prognozludur. Çünkü furkasyon genellikle krestal kemikle kaplı iken lateral perforasyonlar koronal ya da apikal olarak gözlemlenir. Seltzer ve ark. (1970) molar dişlerin furkasyon bölgelerinde meydana gelen perforasyonların o bölgede oldukça büyük yıkıma ve sıklıkla periodontal tutulumu neden olduğu için genellikle sıkıntılı bir durum olduğunu belirtmişlerdir. Yine de, maymunlarda yapılan deneysel olarak oluşturulmuş furkasyon perforasyonlarının tedavisinde yüksek bir iyileşme oranı elde edilmiştir (Beavers ve ark., 1986). İki maymunun 24 dişinde furkasyon perforasyonları sertleştirilmiş kalsiyum hidroksit ve Teflon disk kullanılarak kapatılmıştır. Pulpa ekstirpasyonunu takiben tüm işlemler aseptik koşullarda yapılmış ve giriş kaviteleri çinko oksit öjenol siman (ZOE) ve amalgamla restore edilmiştir. Furkasyon perforasyonları çeşitli zaman periyotlarında histolojik iyileşme bulguları göstermiştir ve bu periyotlarda perforasyon alanına epitelyal yer değiştirme gözlenmemiştir. Bu dişlerde ilave olarak hazırlanan 23 adet lateral perforasyon da tedavi sonrası furkasyon perforasyonlarına benzer periodontal doku iyileşmesi göstermiştir. Verilen

grafiksel örneklemelere göre furkasyon perforasyonları pulpa tabanının ortasında ve direkt krestal kemiğin içine doğru meydana gelebilir. Aslında deneysel perforasyonların atravmatik preparasyonu, aseptik şartlarda hazırlanması ve epitelyal ataçmanın da riske atılmamasıyla bu çalışmadaki yüksek başarı oranı açıklanabilir. Bu çalışmada uzun süreli iyileşme cevabına bakılmamıştır. Fuss ve Trope (1996) vakit geçirilmeden ve aseptik şartlarda perforasyonun tedavi edildiği durumlarda apikale yakın konumlanmış perforasyonların tedavi başarısının yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Hartwell ve England (1993) maymunlarda furkasyon perforasyonlarını tamir etmişler ve kemik içi furkasyon defektlerini tıkamada dondurulmuş-kurutulmuş kemik kullanarak klinik olarak yüksek başarı oranı elde etmişlerdir. Bununla birlikte, histolojik olarak perforasyon sahasının hemen altında epitel tabaka varlığı saptanmış ve örneklerin hiçbirinde kemik iyileşmesi oluşmamıştır. Bu çalışmadan elde edilen radyografilerde perforasyon defektlerinin krestal kemik seviyesinde olduğu ve bu nedenle epitelyal yer değiştirmeye müsait oldukları bulunmuştur. Kvinnsland ve ark. (1989) yine köklerin servikal kısmında oluşan perforasyonların prognozunun zayıf olduğunu ve bunun epitelyal ataçmada kayba neden olup kalıcı bir periodontal defektle sonuçlandığını bildirmişlerdir. Bu durum furkasyon perforasyonlarının tedavisinin deneysel çalışmalarında da doğrulanmıştır (Seltzer ve ark., 1970; ElDeeb ve ark., 1982; Aguirre ve ark., 1986; Balla ve ark., 1991; Bryan ve ark., 1999). Perforasyonun başarılı bir şekilde tamir edilmesi perforasyon alanının bakteriyel enfeksiyondan korunması veya bakterilerin o bölgeden eliminasyonu ile gerçekleşmektedir (Beavers ve ark., 1986). Perforasyonun belirlenme süresi, boyutu ve şekli kadar lokalizasyonu da perforasyon alanında enfeksiyon kontrolünü etkiler (Tsesis ve Fuss, 2006).

2. Perforasyonun Oluşumu İle Tamiri Arasında Geçen Süre

Perforasyonun oluşumu ve tedavisi arasında geçen süre iyileşme için önemli bir faktördür (Seltzer ve ark., 1970; Lantz ve Persson, 1976; Beavers ve ark., 1986) ve çok sayıda deneysel çalışmada bu sürenin öneminin tedavi

prognozu üzerindeki etkileri gösterilmiştir (Tsesis ve Fuss, 2006). Lantz ve Persson (1976) yaptıkları çalışmalarında köpeklerin dişlerinde perforasyon oluşturmuşlar ve bu perforasyonları hemen ve geciktirmeli olarak tamir etmişlerdir. Perforasyonun hemen kapatıldığı grupta iyileşmenin daha iyi olduğu görülmüştür. Böylece, enfeksiyon olasılığının azaldığı, perforasyonu çevreleyen daha iyi bir periradiküler alan varlığı saptanmıştır (Fuss ve Trope, 1996). Seltzer ve ark. (1970) maymunlarda oluşturulan 22 adet perforasyonu hemen ve 10 aya kadar geçen sürede tedavi etmişlerdir. Tüm dişlerde periodonsiyuma hasar verilmiştir ve tedavi edilmeyen ve tedavisi geciken dişlerde geniş doku yıkımları görülmüştür. Beavers ve ark. (1986) maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında periodontal iyileşmeyi takip etmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre perforasyonun hemen kapatıldığı ve aseptik tekniklerin kullanıldığı girişimler yüksek başarı oranına sahiptir. Bu çalışmanın sonuçlarını destekleyen diğer çalışmaların sonuçları geciken tedavinin perforasyonun iyileşme prognozunu kötü yönde etkilediğidir (Bhaskar ve Rappaport, 1971; Harris, 1976). Bununla birlikte, Benenati ve ark. (1986), eğer tedavi başlangıcından itibaren perforasyon alanı aseptik şartlarda tutulursa perforasyon tamirinde gecikmenin prognozu etkilemediğini ileri sürmüşlerdir. Sonuç olarak, perforasyon alanının enfeksiyondan etkilenme potansiyelini minimumda tutmak için yapılan çalışmalarda oluşan perforasyonların hemen kapatılması önerilmiştir (Tsesis ve Fuss, 2006). Kvinnsland ve ark. (1989) perforasyonların primer tedavisinin başarı oranının %56 olduğunu rapor etmişlerdir. Zamanın olmayışı, hekimin deneyim eksikliği ve uygun aletlerin eksikliği gibi nedenlerden dolayı uygun tedavinin yapılması her zaman mümkün olmayabilir. Böyle durumlarda perforasyon alanı yeterli bir şekilde korunarak ve bakteri sızıntısına karşı geçici bir tıkama yapılarak hasta, perforasyonu tamir edebilecek daha deneyimli bir uzmana vakit geçirilmeden yönlendirilmelidir (Tsesis ve Fuss, 2006). Perforasyonun hemen kapatılması hem sonraki seansta endodontik tedavinin yapılmasına olanak sağlar hem de tedavinin sonucunu olumsuz etkileyecek hemoraji ve kontaminasyonun varlığını elimine eder (Celik Unal ve ark., 2010). Nicholls (1962), kontamine olmuş perforasyon sahasının hipoklorit ile yıkanmasını

tavsiye etmiştir. Pitt Ford ve ark. (1995), hipoklorit irrigasyonunun etkin kullanımının MTA ile tamirde etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Arens ve Torabinejad (1996) tamir materyali yerleştirilmeden önce enfekte perforasyon ve yara alanının sürekli %2,5' lik hipoklorit irrigasyonu ile temizlenmesini önermişlerdir. Sodyum hipoklorit gibi dezenfektan solüsyonların kullanımı antimikrobiyal etkinliği geliştirir fakat başka komplikasyonların da gelişebileceği göz önünde bulundurularak dikkatli kullanılmalıdır (Clauder ve Shin, 2009).

3. Perforasyonun Boyutu

Perforasyonun büyüklüğü tedavi prognozu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Küçük perforasyonlar genellikle daha az doku hasarı ve enflamasyon gösterirler; bu nedenle, iyileşmenin daha iyi olduğu görülür. Himel ve ark. (1985) köpeklerin mandibular molar dişlerinin pulpa odalarının tabanında oluşturdukları standart büyüklükteki perforasyon defektlerinin tamirinde üç farklı materyalin biyolojik yönden etkinliğini incelemişlerdir. Tedavi prognozu direkt olarak dişlerin boyutuyla orantılıdır. Orantı olarak perforasyonun dişe göre küçük kaldığı hacimce daha büyük olan dişler daha iyi sonuçlar göstermiştir. Perforasyonu kapamadaki amaç oral kaviteden periradiküler dokulara ulaşabilecek bakterilerden perforasyon alanını korumak ve tıkamak için kullanılan materyalin periodontal dokulara taşarak irritasyona neden olmasını engellemektir. Küçük olan perforasyonların tıkanmasında materyalin çevre dokulara doğru taşma olasılığı az ve tıkama etkinliği daha iyi olduğundan perforasyonun prognozunun daha iyi olacağı mantığa uygundur (Fuss ve Trope, 1996). Büyük çaplı perforasyonların tamiri daha küçük olanlara göre tedaviye yanıt vermeyebilir (Lemon, 1992). Büyük perforasyonlar genellikle frezin agresif kullanımı gibi operatif uygulamalar esnasında meydana gelir ve çevre dokularda travmatik yaralanmalara neden olur. Perforasyonların büyük olması defektin kapatılmasında problem oluşturabilir ve perforasyon alanının sürekli bakteriyel irritasyonuna neden olabilir (Balla ve ark., 1991). Küçük perforasyonların tamiri her zaman daha

kolaydır ve bu yüzden öngörülebilir bir iyileşme potansiyeline sahiptir (Tsesis ve Fuss, 2006).

4. Tamir Materyalinin Sızdırmazlığı ve Doku ile Biyolojik Uyumu

Prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri de perforasyon alanının hermetik bir şekilde kapatılıp kapatılmadığıdır. Perforasyon bölgesinde oluşan kanamanın durdurulamaması, kullanılan malzemenin tam olarak perforasyon bölgesini kapatmasını engellemektedir. Ayrıca nemli ortamda kullanılan materyaller dolgunun özelliğini bozabilmekte ve başarıyı olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sebep ile perforasyonların tamirinde kullanılan materyallerin özelliklerinin de tedavi prognozunda önemli olduğu kabul edilmektedir (Aguirre ve ark., 1986; Lee ve ark., 1993; Alhadainy ve Abdalla,1998).

Prognozunun iyi olabilmesi için perforasyonlar, perforasyon alanı ve gingival sulkus arasındaki bağlantıyı kesecek biyouyumlu bir materyalle hemen tamir edilmelidir (Bryan ve ark., 1999; Holland ve ark., 2001). Bu tamir materyalleri osteogenezis ve sementogenezisi tetikleyebilen, biyolojik uyumlu olan, toksik ve karsinojenik olmayan, ulaşılabilir, uygulanması kolay ve fiyatı uygun olan ideal bir biyomateriyalin gerekli özelliklerini karşılamalıdır (Balla ve ark., 1991; Pitt Ford ve ark., 1995; Yıldırım ve ark., 2005). Perforasyon alanının iritan etki göstermeyen bir materyalle tıkanması periodontal enflamasyon oluşumunu kısıtlar (Fuss ve Trope, 1996).

Tamir materyalinin niteliğinin yetersizliği, perforasyon tamir olayının prognozunun zayıflamasına neden olan bir faktördür. Doğru teşhis ve hızlı tedavi planlamasıyla birlikte uygun bir materyal kullanımı perforasyonun tıkanmasında başarı için bir anahtardır (Alhadainy, 1994; Ingle ve ark., 2002, p.:753-755). Molar dişlerdeki furkasyon perforasyonlarında kullanılacak materyaller oklüzal kuvvetlere karşı dayanıklı olmalıdır (Celik Unal ve ark.,

2010). İyi bir prognozun sağlanmasında uygun restorasyon için diş yapısının da yeterli derecede sağlam olması gereklidir (Tsesis ve Fuss, 2006).

5. Hekimin manüplasyonu

Perforasyonları kontrol altına almanın en önemli yolu oluşmalarına engel olmaktır. Komplikasyonları önlemek için tedavi edilen dişin pulpa odasının boyutları ve lokalizasyonu kadar spesifik anatomik varyasyonları hakkında yeterli bilgiye sahip olmak gerekir (Clauder ve Shin, 2009). Kvinnsland ve ark. (1989), hekimlerin maksiller anterior dişlerin palatinal yöndeki kök eğimlerine gereken önemi vermediklerinden dolayı bu dişlerdeki tüm perforasyonların labial tarafta lokalize olduklarını söylemişlerdir. Çok köklü dişlerde, kanal girişlerinin aranması sırasında pulpa odasının tabanından dentin kaldırılırken furkasyon perforasyonları meydana gelebilir (Arens ve Torabinejad, 1996). Dişin uzun aksına paralel olması gereken frezin uzun aksının sapması sonucu giriş kavitesi açılması sırasında dişin anatomik varyasyonlarından dolayı çoğu vakada sıklıkla kuron perforasyonları görülür (Clauder ve Shin, 2009). Belirgin kuron-kök açıları, pulpa odası ve kanal ağzlarının kalsifikasyonları, anatomik varyasyonlar, kanalların belirlenememesi ve koronal dentinin gerekenden daha fazla uzaklaştırılması dişlerin koronal bölümünde oluşan perforasyonların sıkça görülme nedenleridir. Molarların eğimli köklerinin servikal bölümlerinde yapılan aşırı flaring formu veya kalsifiye kanal ağzlarını belirleme çabaları kanallarda lateral kök perforasyonlarına neden olabilir (Lee ve ark., 1993). Genellikle oval şekilli kanalların koronal ve orta üçlüsünde meydana gelen strip perforasyonlar aşırı preparasyon sonucu meydana gelmektedir. GG frezlerin gereğinden fazla kullanımı ve aşırı preparasyon bu gibi istenmeyen olaylarla sonuçlanabilir. Apikal bölgede oluşan perforasyonlar şekillendirme ve temizleme işleminin kurallara uygun yapılmamasından dolayı meydana gelir, preparasyon sırasında kanalın tıkanması veya kanalda basamak oluşturulması durumunda bu hataların giderilmesi için yapılan işlemler apikalde perforasyonlarla sonuçlanabilir (Clauder ve Shin, 2009).

Post yuvası hazırlanması; aşırı genişletme veya yanlış açılama sonucunda perforasyon oluşumuyla sonuçlanabilir. Perforasyonları kontrol altına almanın en önemli yolu oluşmalarına engel olmaktır fakat eğer meydana gelmişse de teşhisi ve hemen tedavisi gereklidir (Clauder ve Shin, 2009).

6. Hastanın kooperasyonu ve oral hijyeni

Hastanın işbirliği ve motivasyonu perforasyon tedavilerinin prognozunu belirleyen faktörlerdendir. Prognozun belirlenmesinde ve buna bağlı olarak tedavi stratejisinin ortaya konmasında hastanın psikolojik faktörleri de önemli rol oynar. Çünkü hastanın psikolojik durumu tedavi isteğini ve oral hijyenini etkiler. Bu nedenle hasta tedavi süresince motive edilmeli ve oral hijyen eğitimi verilip takip edilmelidir.

1.1.7. Endodontik Perforasyonların Tamirinde Tedavi Yaklaşımları

Perforasyonun tedavisi giriş kavitesi içinden (ortograt) veya cerrahi girişim yoluyla yapılabilir (Bogaerts, 1997; Torabinejad ve Chivian, 1999). Perforasyonlarda tedavi şeklinin seçimine; perforasyonun yerinin krestal kemik ve epitelyal ataçmanla bağlantısına göre karar verilir (Fuss ve Trope, 1996). Genellikle perforasyon kapatılmasında cerrahi olmayan tedavi uygulanır (Fuss ve Trope, 1996). Kanal içi girişim sonrasında perforasyon tamirinin başarısız olduğu durumlarda veya perforasyonun giriş kavitesi içinden tamirinin mümkün olmadığı vakalarda cerrahi tedavi gerekmektedir (Fuss ve Trope, 1996; Torabinejad ve Chivian, 1999). Kvinnsland ve ark. (1989) perforasyonların cerrahi olmayan tedavisindeki ana problemin perforasyon tamir materyalinin perforasyon alanından komşu periodontal dokulara doğru taşmasının engellenememesi olduğunu bildirmişlerdir.

1.1.7.1. Cerrahi Olmayan Tedavi:

Perforasyonların cerrahi olmayan tedavisi de konservatif endodontik tedavi prosedürleriyle benzerdir ve periradiküler enflamasyonun tedavisi veya engellenmesini baz alır. Perforasyon alanının enfeksiyondan korunması veya enfekte ise tedaviyle enfeksiyondan arındırılması, kullanılan materyalin bakteriyel geçirgenliğinin olmaması ve çevre dokularda irritasyon yaratmaması ile bu tedavinin başarısı sağlanabilir (Fuss ve Trope, 1996). Cerrahi olmayan tedaviler perforasyonun oluşum yerine göre şu şekillerde tedavi edilebilir:

1. Lateral perforasyonlar:

a. Koronal perforasyonlar: Koronal kök perforasyonlarını eksternal tıkamak zor değildir ve tıkama için seçilen materyal estetik açıdan önemlidir. Asitle pürüzlendirilmiş kompozit rezinler veya cam iyonomer simanlar ön dişlerde kullanılabildiği gibi arka grup dişlerde amalgam da bu materyallere ilaveten kullanılabilir (Fuss ve Trope, 1996).

b. Krestal perforasyonlar: Krestal kök perforasyonları epitelyal ataçmana komşuluğu ve gingival sulkusla bağlantı olasılığı nedeniyle tedavisi en zor olan perforasyon türüdür. Yeni veya eskiden oluşmuş geniş krestal perforasyonların tamirinin genellikle cerrahi yöntemlerle yapılması gerekmektedir. Ayrıca dişe ortodontik ekstrüzyon uygulanarak dişin koronal pozisyona getirilmesiyle perforasyon cerrahi müdahale olmadan tıkanabilir. Bununla birlikte, apikal ve krestal perforasyonların teşhisini ayırmak zordur, periodonsiyumun sağlığının belirsiz olduğu vakalarda öncelikle cerrahi olmayan tedavi denenmelidir. Geçmişte amalgamın kullanılıp başarılı olduğu vakalar vardır (Fuss ve Trope, 1996). Sertleşme süresi kısa ve biyouyumlu herhangi bir materyal bu tür vakaların tedavisi için seçilmelidir.

c. Apikal perforasyonlar: Apikal perforasyonlar düzgün kök kanallarında rutin endodontik prensiplere göre tedavi edilmelidir. Ana kanala uygun girişin sağlanması ve kanalın yeterli şekilde prepare edilmesinde zorluklar yaşanabilir. Apikal bölgede, küçük ve yeni oluşmuş perforasyonlar tercihen tek seansta, gütaperka ve kanal patıyla kapatılmalıdır. Aseptik tekniklerin kullanımı gereklidir. Apikalde küçük ve eskiden oluşmuş perforasyonlar kalsiyum hidroksit gibi antibakteriyel kanal içi medikamanlarla tedavi edildikten sonra sonraki seanslarda ana kanal tıkanmasıyla tedavi edilmelidir. Apikalde yeni veya önceden oluşmuş geniş perforasyonlarda uzun dönem kalsiyum hidroksit tedavisi gibi immatür apeksli dişlerin tedavisine benzer bir tedavi uygulanmalıdır. Apikalde sert doku bariyeri oluşup düzgün bir kök kanal dolgusu sağlanana kadar kalsiyum hidroksit kanal içi medikaman olarak aylarca kullanılır. Orjinal kanala ulaşılabilirliğin olmadığı ve apikal periodontitisin geliştiği vakalarda kök rezeksiyonu endikedir (Fuss ve Trope, 1996).

2. Furkasyon perforasyonları:

Molar dişlerin furkasyon bölgelerinde oluşan perforasyonların tedavisi oldukça büyük mekanik yaralanma ve sıklıkla sulkusla bağlantılı olmasından dolayı genellikle zordur. Beavers ve ark. (1986) furkasyon perforasyonlarını çevreleyen dokulardaki potansiyel iyileşmeyi göstermişler ve yapılan tedaviyi açıklamışlardır. Küçük furkasyon perforasyonları hızlı sertleşen bir materyalle kapatıldığında iyi bir prognoza sahiptir. Bununla birlikte geniş furkasyon perforasyonları tamir materyalinin yerleştirilmesi sırasında kontrolünde güçlük çıkarır ve materyalin periodontal ligament (PDL) boşluğuna taşması yaygındır. Periodontal yayılım göstermiş geniş furkasyon perforasyonlarının prognozu zayıftır ve genellikle köklerden birinin cerrahi olarak uzaklaştırılması önerilmektedir (Fuss ve Trope, 1996).

Eğer düzgün tamir edilmezse furkasyon perforasyonlarının prognozu zayıftır (Sinai, 1977). Bu dişleri ağızda tutmak için hızlı ve uygun tedaviler

yapılmalıdır. Bu tip defektlerin tamiri için ortograt ve cerrahi teknikler ileri sürülmüştür (Bryan ve ark., 1999). Cerrahi tedaviler bu tip defektlerde cep oluşumuna neden olabilir. Bu nedenle furkasyon defektlerinde cerrahi olmayan tedaviler önerilmektedir (Bryan ve ark., 1999; Salman ve ark., 1999).

1.1.7.2. Cerrahi Tedavi:

Geniş perforasyonlarda, rezorpsiyon sonucu oluşan perforasyonlarda, cerrahi olmayan tedavinin başarısız olduğu durumlarda (Nicholls, 1962), ortograt yolla ulaşılamayan perforasyonlarda, geniş koronal restorasyonların varlığında (Sinai, 1977), perforasyon ile birlikte periodonsiyuma da müdahale edilmesi gereken durumlarda (Gutmann ve Harrison, 1991, p.:409-422) ve defekt alanına tıkama materyalinin taşıdığı durumlarda (Strömberg ve ark., 1972) cerrahi müdahale endikedir. Cerrahi tedavinin amacı çevre periodontal dokulardan gelen bakteriler ve bunların yan ürünlerinin kanal içine sızmasını engelleyecek sıkı bir tıkama sağlamaktır (Rud ve ark., 1972; Tsesis ve ark., 2006). Düzeltici cerrahi işlem den önce kök kanalları düzgün bir şekilde tedavi edilmeli ve mümkünse kanallar doldurulmalıdır (Oswald, 1979; Gutmann ve Harrison, 1991, p.:409-422; Arens, 1998, p.:187-190). Apikal bir perforasyona cerrahi bir müdahale gerekli olduğunda uygun doldurulmuş kökün apikalinin çevresindeki sağlıklı yapılara kadar rezeksiyonu önerilir (Luebke ve Dow, 1964; Oswald, 1979; Gutmann ve Harrison, 1991, p.:409-422). Oswald (1979) krestal perforasyonların cerrahi tamirinin epitelyal ataçman kaybı ve cep oluşumuyla sonuçlandığını belirtmiştir.

Cerrahi müdahale öncesi şu etkenler dikkate alınmalıdır (Gutmann ve Harrison, 1991, p.:409-422):

- Kalan kemik miktarı,
- Kemik yıkımının derecesi,
- Defektin devamlılık süresi,

- Periodontal hastalık varlığı,
- Yumuşak doku ataçman seviyesi,
- Hastanın oral hijyeni ve,
- Cerrahin bu konudaki bilgi ve tecrübeleri.

Perforasyon alanına ulaşılabilirlik cerrahi girişim öncesi perforasyon tedavisinde belirleyici bir faktördür. Bukkal perforasyonların tamiri kolay olmasına karşın lateral veya lingual/palatinal perforasyonların tamiri genellikle hekimin çekimser kalmasına neden olan önemli teknik zorluklar içerir (Tsisis ve Fuss, 2006).

Cerrahi işlemler boyunca hemostazın sağlanması önemlidir. Hemostaz vazokonstrüktörlü derin anesteziğin kullanımı (1:50 000 epinefrin içeren %2' lik lidokain infiltrasyonu) (Gutmann ve Harrison, 1991, p.:409-422; Witherspoon ve Gutmann, 1996), epinefrinle ıslatılmış pamuk pelet kullanımı, Gelfoam (Walia ve ark., 1988), kalsiyum sülfat (Alhadainy ve Himel, 1994; Kim ve Rethnam, 1997) ve %2,25' lik rasemik epinefrin emdirilmiş CollaCote kollojen süngerler (Vy ve ark., 2004) gibi birçok metodun kullanımıyla sağlanabilmektedir.

Doku kaybına bağlı tamir olayı kalıcı periodontal defekt oluşumuna öncülük edebileceğinden cerrahi tedavi kararı perforasyonun durumuna bağlı olarak değişmektedir. Bu yüzden geniş perforasyonlu vakalarda perforasyonun tamirini denemek yerine kök amputasyonu, hemiseksiyon, replantasyonlu veya replantasyonsuz çekim düşünülmelidir. Son yıllarda, yönlendirilmiş doku rejenerasyonu teknikleri, perforasyon tamiri vakalarında periodontal yıkımı önlemek için kullanılmakta ve periodontal hasarın meydana geldiği durumları desteklemektedir (Goon ve Lundergan, 1995; Rankow ve Krasner, 1996). Bu teknikler epitelin apikale yer değiştirmesini engelleyecek bir bariyer gibi görev alarak cerrahi tedavide başarılı tamirlerin yapılmasına olanak sağlamaktadır (Goon ve Lundergan, 1995; Barkhordar ve Javid, 2000).

1.1.8. Endodontik Perforasyonların Tamirinde Kullanılan Materyallerde Aranılan Özellikler

İdeal bir perforasyon dolgu materyali;

- Perforasyon duvarlarına iyi adapte olabilmeli ve perforasyon bölgesini hermetik olarak kapatmalı,
- Boyutsal stabilite göstermeli,
- Rezorbe olmamalı,
- Doku likitlerinden etkilenmemeli,
- Karsinojen veya toksik olmamalı,
- Periradiküler dokular tarafından iyi tolere edilmeli ve doku ile biyouyum göstermeli,
- Osteogenezis ve sementogenezisi stimule etmeli,
- İmmünolojik reaksiyonlar oluşturmamalı,
- Antimikrobiyal etkinliği olmalı,
- Kapatma esnasında dolgu maddesine karşı bir matriks olarak görev yapabilmeli,
- Radyopak olmalı,
- Kolay uygulanmalı,
- Steril olmalı veya kolay steril edilebilmeli,
- Ucuz olmalıdır (Seltzer, 1988, p.: 454; Gartner ve Dorn, 1992; Himel ve Alhadainy, 1995; Chau ve ark., 1997; Snyder ve ark., 1997; Tai ve Chang, 2000; De Deus ve ark., 2007).

1.1.9. Endodontik Perforasyonların Tamirinde Kullanılan Dolgu Materyalleri

Geçmişten günümüze kadar pek çok tamir materyali *in vivo* ve *in vitro* olarak perforasyon tamirinde kullanılmıştır. Bunlar;

- ✓ Amalgam (Leubke ve ark., 1964; Frank ve Weine, 1973; ElDeeb ve ark., 1982; Aguirre ve ark., 1986; Benenati ve ark., 1986; Roane ve Benenati, 1987; Dazey ve Senia, 1990; Balla ve ark., 1991; Alhadainy ve Himel, 1993a; Alhadainy ve Himel, 1993b; Moloney ve ark., 1993; Alhadainy ve Himel, 1994; Hong ve ark., 1994; Pitt Fort ve ark., 1995; Rafter ve ark., 1996; Mannocci ve ark., 1997; Nakata ve ark., 1997; Snyder ve ark., 1997)
- ✓ Güta-perka (Jew ve ark., 1982; Aguirre ve ark., 1986; Benenati ve ark., 1986; Kvinnsland ve ark., 1989)
- ✓ Dentin bağlayıcı ajan (Mannocci ve ark., 1997)
- ✓ İndiyum yaprak (Aguirre ve ark., 1986)
- ✓ Hidroksilapatit (Roane ve Benenati, 1987; Balla ve ark., 1991; Lemon, 1992; Rafter ve ark., 1996; Alhadainy ve Abdalla, 1998)
- ✓ Çinkofosfat siman (Alhadainy ve Himel, 1993b)
- ✓ Çinkooksit öjenol içerikli dolgu materyalleri (Seltzer ve ark., 1970; Bauer ve Al-Rubai, 1987; Bramante ve Berbert, 1987; Lee ve ark., 1993; Moloney ve ark., 1993; Bogaerts, 1997; Mannocci ve ark., 1997; Snyder ve ark., 1997)
- ✓ Dekalsifiye dondurulmuş kemik parçacıkları (Hartwell ve England, 1993; Duggins ve ark., 1994)
- ✓ Kalsiyum hidroksit (Frank ve Weine, 1973; ElDeeb ve ark., 1982; Martin ve ark., 1982; Himel ve ark., 1985; Bramante ve Berbert, 1987; Dazey ve Senia, 1990; Balla ve ark., 1991; Alhadainy ve Himel, 1993a; Pitt Fort ve ark., 1995; Bogaerts, 1997)

- ✓ Kalsiyum sülfat esaslı dolgu materyalleri (Frank ve Weine, 1973; ElDeeb ve ark., 1982; Jew ve ark., 1982; Sinai ve ark., 1989; Balla ve ark., 1991; Alhadainy ve Himel, 1993b; Snyder ve ark., 1997)
- ✓ Kompozit dolgu materyalleri (Bauer ve Al-Rubai, 1987; Alhadainy ve Himel, 1993c; Mannocci ve ark., 1997)
- ✓ Paris alçısı (Alhadainy ve Himel, 1993a; Alhadainy ve Himel, 1994; Himel ve Alhadainy, 1995; Alhadainy ve Abdalla, 1998)
- ✓ Resin içerikli kanal dolgu materyali (Himel ve Alhadainy, 1995)
- ✓ Siyanoakrilat siman (Morinaga ve ark., 1989)
- ✓ Teflon disk (Himel ve ark., 1985)
- ✓ Trikalsiyumfosfat (Himel ve ark., 1985; Barkhordar ve Meyer, 1986; Sinai ve ark., 1989; Balla ve ark., 1991)
- ✓ Mineral Trioksit Agregat (MTA) (Lee ve ark., 1993; Saluti ve ark., 1993; Torabinejad ve ark., 1993; Hong ve ark., 1994; Pitt Ford ve ark., 1995; Arens ve Torabinejad, 1996; Nakata ve ark., 1997).

1.2. Amalgam

Amalgam; kolay manipasyonu, her zaman bulunabilmesi, radyoopak olması, dokular tarafından iyi tolere edilebilmesi, hafif bakteriostatik etki göstermesi, rezorbe olmaması ve iyi tıkama özellikleri taşımasından dolayı günümüze değin en sık tercih edilen retrograt dolgu ve perforasyon tamir materyali olmuştur (Zetterqvist ve ark., 1988; Alaçam, 1990, s.:79-82; Yoshimura ve ark., 1990; Bodrumlu, 2008). Günümüzde dental amalgamın farklı ticari kompozisyonlara sahip birçok tipi bulunmaktadır. Amalgamın fiziksel özellikleri değişkendir ve korozyon prosedürleri farklılık gösterir. Amalgamın biyolojik etkileri, üretim biçimine ve alaşımın kompozisyonuna bağlıdır

(Espevik ve Mjor, 1982, p.:1-18). Amalgamın değişik tipleri sitotoksik etki yönünden değişkenlik gösterir (Kimura, 1982). Taze karıştırılan amalgamın kök ucu kavitesine yerleştirilmesini takiben insanların kanlarındaki civa seviyesinde anlamlı bir yükselme gözlenmemiştir (Skoner ve ark., 1996). Amalgamın yapısındaki çinko bilindiği üzere sitotoksiktir ve amalgamdan salınımıyla amalgamın sitotoksitesinin en büyük nedenini oluşturur (Espevik ve Mjor, 1982, p.:1-18). Çinkosuz amalgamlar çinko içerenlerden daha az sitotoksiktirler. Bu nedenle çinkosuz amalgam en çok uygulanan tamir materyallerinden birisi olmuştur (Kimura, 1982).

Amalgamın korozyona uğraması, periapikal dokulara civanın girmesi ve amalgam taneciklerinin saçılması, dokuya nonsteril madde yerleştirilmesi, mikroorganizma kontaminasyonuna imkan verebilen yavaş bir sertleşme süreci olması ve yavaş sertleşmesi sonucu dolgu maddesi ile kavite duvarları arasında boşluklar meydana getiren büzülme ve genişlemeye imkan vermesi gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır (Özsezer, 2004). Bu da araştırmacıları çeşitli maddelerin perforasyon tamir materyali olarak uygulanabilirliğini değerlendiren çalışmalara yöneltmiştir.

Amalgam birçok çalışmada toksisite ve antimikrobiyal etkinlik yönünden değerlendirilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında başta PDL hücreleri olmak üzere bir çok hücre tipi kullanılmıştır (Makkawy ve ark., 1998; Tai ve Chang, 2000; Serper ve ark., 2001; Haglund ve ark. 2003). Bu çalışmaların sonuçları kullanılan amalgamın yapısına göre azdan çoğa farklı derecelerde toksik etkiler gösterebilir. Keiser ve ark. (2000)' a göre çalışmalarında kullandıkları amalgam PDL hücreleri üzerinde çok hafif bir toksisite göstermiştir, ancak Makkawy ve ark. (1998)' nın çalışmasında aynı hücre üzerinde amalgam daha toksik bulunmuştur. Amalgamla ilgili antimikrobiyal etkinlik çalışmalarına bakıldığında Unverdi Eldeniz ve ark. (2006) amalgamın *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterococcus faecalis* üzerinde etkili olduğunu belirtirken, Torabinejad ve ark. (1995c) 9 adet fakültatif ve 7 adet anaerobik bakteri üzerinde amalgamın antimikrobiyal etki göstermediğini bildirmişlerdir.

1.3. Super EBA (Super Etoksi Benzoik Asit) (Güçlendirilmiş Çinko Oksit Öjenol) Simanı

Endodontide çinko oksit simanların tamir materyali olarak kullanımı ilk olarak Nicholls (1962) tarafından savunulmuştur. Super EBA simanı da ilk defa 1978’ de retrograt dolgu materyali olarak Oynick ve Oynick (1978) tarafından klinik olarak kullanılmış ve başarılı bulunmuştur.

Super EBA toz ve likit olarak iki komponentten oluşmaktadır. Materyalin tozu; %60 çinko oksit, %34 alüminyum oksit ve %6 rezin, likiti ise; %62 etoksi benzoik asit ve %38 öjenol içermektedir.

Super EBA’ nın nötral pH’ a ve düşük çözünürlüğe sahip olduğu, ayrıca aşırı gerilme ve basınç kuvvetlerine karşı direnç gösterdiği bildirilmiştir (Szeremeta-Browar ve ark., 1985). Simanın dentine tutunma özelliğinin olduğu da bildirilmektedir. Ayrıca bu materyalin kondensasyon gerektirmemesi ve yerleştirildiği bölgeni şekli alabilmesi önemli özelliklerindendir (Oynick ve Oynick, 1978).

Bir başka güçlendirilmiş çinko oksit öjenol simanı olan IRM (Intermediate Restorative Material) de retrograt tamir materyali olarak kullanılmış, yapılan histolojik bir çalışmada her iki materyal arasında istatistiksel bir fark bulunmamasına rağmen Super EBA’ da daha başarılı sonuçlar elde edildiği (Trope ve ark., 1996), ayrıca IRM’ nin Super EBA’ dan daha fazla öjenol salınımı gösterdiği, çözünürlüğünün daha fazla olduğu, daha fazla boya sızıntısı ve daha az sıkıştırma direnci gösterdiği bildirilmiştir (Dorn ve Gartner, 1990).

Öjenol bağ dokusu için sitotoksik etkiye sahiptir. Aynı zaman da nörotoksik etkisi de bulunmaktadır (Gartner ve Dorn, 1992). Super EBA simanı karıştırıldıktan sonra sitotoksik etkisi azalır. Super EBA’ nın öjenol salınımı

%2 oranındadır. Bu oran IRM' de %4 iken geleneksel ZOE simanlarda %50-60 civarındadır. Düşük konsantrasyonlarda öjenolün antibakteriyel özelliğinin yanı sıra fibroblast formasyonunu da stimüle ettiği bildirilmektedir (Bramante ve Berbert, 1987).

Yapılan hücre kültürü çalışmalarında; Super EBA' nın toksisitesi hakkında farklı bulgular mevcuttur. Torabinejad ve ark. (1995b), L929 fare fibroblastları üzerinde Super EBA' nın MTA ve amalgamdan daha toksik olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Osorio ve ark. (1998) insan gingival fibroblastları ve L929 hücreleri üzerinde Super EBA' nın sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Lin ve ark. (2004), Super EBA' nın insan PDL fibroblastları üzerinde sitotoksik etki gösterdiklerini ve bu sitotoksik etkinin yapılarındaki öjenolden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmaların aksine; VERO hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada Super EBA' nın ilk 24 saatte sitotoksikite gösterdiği ancak; 7, 15 ve 30 günlük dönemlerde sitotoksikite göstermediğini bildirilmiştir (Bruce ve ark., 1993). Zhu ve ark. (1999), insan PDL hücreleri ve osteoblast hücre kültürlerinde Super EBA' nın kabul edilebilir bir toksisite gösterdiğini bildirmişlerdir. V79 fibroblastları ve murin granülosit-makrofaj progenitör hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise Super EBA' nın NRU (neutral red uptake) testine göre toksisitesi en düşük olan materyallerden biri olduğu belirlenmiştir (Souza ve ark., 2006).

Super EBA' nın mutajenitesinin *Salmonella typhimurium* LT-2 bakterisi üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada Super EBA' nın mutajenik olmadığı belirtilmiştir (Kettering ve Torabinejad, 1995).

Literatürde Super EBA' nın antimikrobiyal özelliği ile ilgili yapılmış fazla sayıda çalışma bulunmamakla birlikte; Torabinejad ve ark. (1995c), Super EBA' nın fakültatif bakteriler olan *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Lactobacillus* türleri üzerinde antimikrobiyal yönden etkin olduğunu belirtirlerken; *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus mutans*,

Streptococcus mitis, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* üzerinde etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmanın sonuçlarına göre; anaerobik bakterilerden *Fusobacterium nucleatum* ve *Fusobacterium necrophorum* üzerinde Super EBA antimikrobiyal etki gösterirken, *Prevotella (Bacteroides) buccae*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella (Bacteroides) intermedia*, *Prevotella (Bacteroides) melaninogenica* ve *Peptostreptococcus anaerobius* üzerinde etkisiz olduğu görülmüştür. Antimikrobiyal etkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise EBA simanının *Streptococcus anginosus (milleri)* ve *Enterococcus faecalis* üzerindeki etkin olduğu ve bu etkinin zamanla arttığı belirtilmiştir (Chong ve ark., 1994a).

1.4. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

1993 yılından bu yana, kök kanal sistemi ve dişin ağız ortamına açılan yüzeyi arasındaki ilişkiyi kesmek amacıyla, Mineral Trioksit Agregat adı verilen materyal üzerinde çalışılmaktadır. MTA, 1993 yılında Loma Linda Üniversitesi'nde geliştirilmiş, endodontik yaklaşımlara yeni ufuklar açan biyouyumlu bir materyaldir (Abdullah ve ark., 2002).

Torabinejad ve ark. (1995a), MTA'nın içeriğini, trikalsiyum silikat ($3\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$), trikalsiyum aluminat ($3\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$), trikalsiyum oksit (Ca_2O_3) ve silikat oksit'in (SiO_2) ince hidrofilik partiküllerini içeren bir toz olarak tanımlamışlardır. Yapısının küçük bir kısmını, kimyasal ve fiziksel özelliklerini modifiye eden diğer mineral oksitler oluşturur. Bizmut oksit (Bi_2O_3) tozu yapıya radyoopak özelliği sağlamak amacıyla katılmıştır. MTA tozunun elektron probe mikroanalizi, kalsiyum ve fosforun ana iyonlar olduğunu göstermiştir (Torabinejad ve ark., 1995a; Schwartz ve ark., 1999). Ayrıca içerdiği diğer mineral oksitler sayesinde, fiziksel ve kimyasal özellikleri geliştirilmiştir. MTA'nın tozu 1:3 oranında su ile nemlendirildiğinde iki yapı ortaya çıkmaktadır. Bunlardan biri %87 kalsiyum, %2,47 silika ve gerisi

oksijenden oluşan kristallerdir. Diğer yapı ise; %33 kalsiyum, %49 fosfat, %2 karbon, %3 klorit ve %6 silikadan oluşan amorf yapıdır (Torabinejad ve ark., 1995a; Koh ve ark., 1997; Holland ve ark., 2001; Schmitt ve ark., 2001; Dominguez ve ark., 2003). Materyalin ilk olarak gri versiyonu üretilmiş, ancak özellikle ön dişlerde renklenmeye neden olduğu için, daha sonra beyaz renkte MTA piyasaya sürülmüştür (Camilleri ve ark., 2005). İçerik olarak, beyaz renkli MTA' da tetrakalsiyum aluminoferrit ($4\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) gibi demir içerikli bileşenlerin olmadığı ve beyaz MTA' nın gri renkliye göre daha küçük partiküllü olduğu bildirilmiştir (Ferris ve Baumgartner, 2004; Tselnik ve ark., 2004). Her iki versiyonun da ağırlık açısından kaba formülasyonu %75 Portland çimentosu, %20 bizmut oksit ve %5 alçı taşıdır (Ferris ve Baumgartner, 2004).

MTA su ile karıştırıldığında ilk pH değeri 10,2 iken 3 saat içinde 12,5' e yükseldiği ve bu değerde kaldığı bildirilmektedir (Torabinejad ve ark., 1995a). Bu değer kalsiyum hidroksitin değerine benzer olup antibakteriyel özelliği etkileyen bir faktördür (Torabinejad ve ark., 1995a; Schwartz ve ark., 1999; Schmitt ve ark., 2001). Maddenin mikroorganizmalara karşı olan etkisinin yüksek pH' sına ya da ortama saldıgı hücre içine nüfuz edebilen bazı yapılara bağlı olduğu düşünülmektedir (Torabinejad ve ark., 1995c; Schwartz ve ark., 1999). MTA ve kalsiyum hidroksitin benzer alkali pH derecelerine sahip olması, her iki materyalin de sert doku oluşumunu indükleme özelliğini arttırdığını düşündürmektedir (Torabinejad ve ark., 1995a; Schwartz ve ark., 1999; Schmitt ve ark., 2001).

Sert doku bariyeri oluşumu, materyale komşu dokulardan kalsiyum (Ca^{+2}) iyonu salınımının artması sayesinde olur (Tamburic ve ark., 1993; Holland ve ark., 2002a) . Holland ve ark. (1999, 2001), kalsiyum iyonları salınımı ile sert doku oluşumunu stimüle ettiğini ve formasyon mekanizmasını desteklediğini göstermişlerdir.

İdeal kök kanal dolgu materyallerinin diş kemik gibi komşu anatomik yapılardan ayırt edilebilmeleri için yeterli radyoopasitede olmaları gerekmektedir (McComb ve Smith, 1976; Beyer-Olsen ve Orstavik, 1981; Katz ve ark., 1990; Laghios ve ark., 2000; Imai ve Komabayashi, 2003). Bundan dolayı MTA' nın yapısına bizmut oksit eklenerek radyoopak olması sağlanmıştır (Schwartz ve ark., 1999; Schmitt ve ark., 2001). Ortalama radyoopasitesi 7,17 mm alüminyum kalınlığında bulunmuştur. Çeşitli materyallerin radyoopasiteleri karşılaştırıldığında MTA' nın, amalgam (>10 mm) ve Kalzinol' den (7,97 mm) daha az radyoopak, gütaperka (6,14 mm), IRM (5,3 mm), Super EBA (5,16 mm) simanlarından ve dentinden (0,7 mm) ise daha radyoopak olduğu görülmüştür (Torabinejad ve ark., 1995a; Shah ve ark., 1996).

MTA tozunun su ile reaksiyonu sonucu oluşan kolloidal jelin sertleşme süresi yaklaşık olarak 3-4 saattir. MTA' nın çeşitli materyallerle sertleşme süresi yönünden karşılaştırıldığı bir çalışmada, sertleşme süreleri amalgamda 4 dakika $\pm$ 30 saniye, Super EBA' da 9 dakika $\pm$ 30 saniye, IRM' de 6 dakika $\pm$ 30 saniye ve MTA' da 2 saat 45 dakika $\pm$ 5 dakika olarak bildirilmiştir (Torabinejad ve ark., 1995a). Uzun sayılabilecek sertleşme süresi aslında bir avantajdır çünkü bu kadar uzun sürede sertleşen bir materyalin sertleşme büzüşmesi de doğal olarak azdır (Pitt Ford, 1985). MTA' nın diğer materyallere nazaran uzun sürede sertleşmesi ve dolayısıyla daha az boyut kaybına uğraması mikrosızıntıyı önlemesi açısından lehine olan bir özelliktir (Torabinejad ve ark., 1995a).

MTA uygulandıktan 24 saat sonra baskı kuvvetlerine karşı düşük direnç göstermiş, ancak 21 gün sonra baskı direnci 70 MPa (megapaskal)'a yükselmiştir. Bu değer MTA ile benzer kullanım alanına sahip Super EBA ve IRM' nin değeri ile yakın olup, amalgamdan (311 MPa) oldukça düşüktür. (Torabinejad ve ark., 1995a; Torabinejad ve Chivian, 1999).

MTA düşük çözünürlük özelliğine sahiptir (Torabinejad ve ark., 1995a) ve hidrofilik özelliğinden dolayı çevre dokudaki nem varlığı bu materyalin kimyasal reaksiyonu için bir aktivatör vazifesi görür (Torabinejad ve ark., 1995a; Sluyk ve ark., 1998).

MTA' nın klinikte kullanım alanları şöyledir:

- 1- Pulpa kuafajı ve pulpektomi uygulamalarını kapsayan vital pulpa tedavilerinde,
- 2- Apeksi olgunlaşmamış dişlerde apikal bariyer oluşturmada, (apeksogenezis ya da apeksifikasyon tedavisinde)
- 3- Perforasyonların cerrahi ve cerrahi olmayan yollarla tamirinde (furkasyon perforasyonları, strip perforasyonlar, iç rezorbsiyon sonucu oluşan perforasyonlar),
- 4- Retrograt dolgu materyali olarak,
- 5- Kanal dolgu materyali olarak,
- 6- Ağartma uygulamalarında dişlerin koronal kısmında bariyer materyali olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Torabinejad ve Chivian, 1999).

Torabinejad ve çalışma grubu tarafından geliştirilmiş bu materyal 1993 yılında Lee ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma ile literatürde yerini almıştır. 1998 yılında FDA (Food&Drug Administration) tarafından da onaylanmış olan materyal, başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere tüm dünyada diş hekimlerinin kullanımına sunulmuş (Schwartz ve ark., 1999; Schmitt ve ark., 2001) ve deneysel ve klinik olarak geniş çaplı kullanım alanı bulmuştur (Torabinejad ve Chivian, 1999).

Günümüze kadar MTA ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalarda, MTA' nın tüm kullanım alanlarında *in vitro* örtücülük ve sızdırmazlık özellikleri, fiziksel ve mekanik özellikleri, hücre kültüründe

sitotoksitesi, antibakteriyel ve antifungal etkinliği ve *in vivo* olarak histopatolojisi, mutajenitesi ve doku uyumluluğu incelenmiştir.

Literatürde pek çok hücre kültürü çalışmasında MTA' nın çeşitli hücre kültürleri üzerinde etkileri araştırılmıştır (Osorio ve ark., 1998; Lin ve ark., 2004; Gomes-Filho ve ark., 2009; Görduysus ve ark., 2007; Miranda ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2010). Bu çalışmalardan insan gingival fibroblastları ve L929 hücreleri üzerinde MTA' nın sitotoksik etkilerinin değerlendirildiği Osorio ve ark. (1998)' nin çalışmasında MTT testi sonuçlarına göre bu hücreler üzerinde MTA' nın sitotoksik olmadığı belirtilmiştir. İnsan PDL fibroblastları üzerinde MTA' nın iyi bir biyoyumluluk gösterdiği bildirilmiştir (Lin ve ark., 2004; Görduysus ve ark., 2007). Zhang ve ark. (2010) L929 fare fibroblastlarına MTA' nın toksik olmadığı belirtirlerken Miranda ve ark. (2009), gri ve beyaz MTA' nın bu hücre tipi üzerinde hafif derecede sitotoksite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Ayrıca; MTA' nın sementoblastların bağlanmasına, gelişimine ve mineralize matriks geni ve protein ekspresyonunun üretimine izin verdiği belirtilmiştir (Thomson ve ark., 2003). İnsan osteoblast hücrelerine benzeyen Saos-2 hücrelerinin MTA' nın üzerine adezyonunun tarama elektron mikroskopuyla görüntülendiği bir çalışmada ise MTA yüzeyine hücrelerin tutunup tek tabaka halinde yayıldığı bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2000).

Literatürde MTA' nın çeşitli mikroorganizmalar üzerindeki etkinliğini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Stowe ve ark.(2004), *Actinomyces odontolyticus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus sanguis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*' a karşı MTA' nın mikrobiyal çoğalmayı engellediğini, klorheksidinle birlikte kullanımının, bu etkiyi artırdığını bildirmişlerdir. MTA' nın antimikrobiyal etkinliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada aerobik ortamda *Enterococcus faecalis* ve

Pseudomonas aeruginosa' ya karşı MTA etkin iken *Escherichia coli*' ye karşı etkin olmadığı, anaerobik ortamda ise *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Enterococcus faecalis*' e karşı etkin olmadığı belirtilmiştir (Riberio ve ark., 2006). Sipert ve ark. (2005), MTA' nın *Escherichia coli* hariç *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* üzerinde etkin olduğunu bildirirlerken; Zarrabi ve ark. (2009) MTA' nın *Enterococcus faecalis* hariç *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Actinomyces viscosus* ve *Streptococcus mutans* üzerinde etkin olduklarını bildirmişlerdir. Ribeiro ve ark. (2010) da gri ve beyaz MTA' nın *Escherichia coli* üzerinde etkin olduklarını belirtmişlerdir.

Al-Nazhan ve Al-Judai (2003) ve Mohammadi ve ark. (2006), MTA' nın *Candida albicans* üzerinde iyi bir antifungal etkiye sahip olduğunu belirtirlerken Al-Hezaimi ve ark. (2005), MTA' nın konsantrasyonları ve inhibisyon etkisi arasında direkt bir bağlantı söz konusu olduğunu belirtmişlerdir. Gri ve beyaz MTA' nın çeşitli konsantrasyonlarının farklı mikroorganizmalar üzerindeki etkinliklerini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Al-Hezaimi ve ark., 2006a; Al-Hezaimi ve ark., 2006b; Al-Hezaimi ve ark., 2009).

Tanomaru-Filho ve ark. (2007), MTA' nın *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve *Enterococcus faecalis* üzerinde etkin olduğunu belirtmişlerdir. Dennis ve ark. (2007) da MTA' nın *E. faecalis*' e karşı antimikrobiyal etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmaların dışında Estrela ve ark. (2000), MTA' nın agar difüzyon testinde test ettikleri mikroorganizmalar üzerinde etkin olmadığını bildirmişlerdir.

1.5. BioAgregat (BA)

BioAgregat, 2007 yılının başında piyasaya sürülmüş, Kanada’ da üretilen yeni bir materyaldir ve Amerika’ da FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır (Park ve ark., 2010). Yapısı beyazımsı küçük partiküllerden oluşur ve tozu deiyonize steril su ile karıştırılır (Park ve ark., 2010). İçeriğindeki çoğu bileşen MTA’ ya benzerdir (Park ve ark., 2010). Beyaz nanopartiküllü bir seramik sement olan BA, yapısında başlıca kalsiyum silikat, kalsiyum hidroksit ve hidroksiapatit bulunduran yeni bir materyaldir (Zhang ve ark., 2009a). Alüminyumun vücut üzerindeki toksik etkilerinden dolayı üretici firma BA içeriğinde alüminyumun yer almadığını belirtmiştir ancak yeni bir materyal olmasından dolayı BA ile ilgili yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (Zhang ve ark., 2009a).

BA steril su ile karıştırıldıktan sonra ortamın pH’ sı 24 saat içinde 7,2’ den yaklaşık 10,2 – 12,5’ e kadar değişen bir pH’ a çıkar (Zhang ve ark., 2009a). BA’ nın pH değerinin 4. saatte pik yaptığı ve 24. saate doğru yavaşça azaldığı belirtilmiştir (Zhang ve ark., 2009a).

Üretici firmanın açıklamaları doğrultusunda BA’ nın klinikte kullanım alanları şunlardır:

- 1- Kök perforasyonlarının tamiri,
- 2- Kök rezorbsiyonlarının tamiri,
- 3- Retrograt dolgu materyali olarak,
- 4- Apeksifikasyon tedavileri,
- 5- Pulpa kuafajı.

MTA ve BA arasındaki kimyasal farklılıklar X ışını kırınım analizi ile değerlendirilmiştir (Park ve ark., 2010). Bu analiz sonuçlarına göre BA, MTA’ nın modifiye edilmiş bir versiyonu olarak görünmektedir. BA, kalsiyum alüminyum oksit, kalsiyum magnezyum alüminyum oksit veya bizmut oksit

gibi komponentler içermemektedir. Rayoopasitenin sağlanması için BA, bizmut oksit yerine tantalum oksit içermektedir ve tantalum oksit, BA ve MTA arasındaki önemli bir farklılıktır. BA ile MTA arasındaki diğer önemli farklılık hidroksiapatittir (Park ve ark., 2010). MTA ile karşılaştırıldığında hidroksiapatit BA içerisindeki ana bileşendir. BA'nın yapısında bulunup MTA'nın yapısında bulunmayan bu hidroksiapatit bileşeni osteoblastlarda osteojenik gen (col1, ocn ve opn) ekspresyonunun artışına katkı sağlayabilir (Yuan ve ark., 2010). Lin ve ark. (2009) hidroksiapatitin osteoblast benzeri hücrelerde col1 ekspresyonunu belirgin bir şekilde artırarak düzenlediğini belirtmişlerdir. Hidroksiapatitin aynı zamanda MC3T3-E1 hücrelerinde ocn ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2009b; Wutticharoenmongkol ve ark., 2007; Okumura ve ark., 1997; Jun ve ark., 2005). Benzer bir şekilde Chou ve ark. (2005) ve Whited ve ark. (2006) hidroksiapatitle kaplanmış bir ortama hücrelerin ekilmesinden sonra MC3T3-E1 hücrelerinde opn ekspresyonunun 3 gün anlamlı derecede arttığını belirtmişler. Bu arada, BA ve MTA'nın gen ekspresyonu üzerinde farklı etkileri, kültür periyodu boyunca bu iki agregatın iyon salınım hızındaki farklılığa da bağlı olabilir (Yuan ve ark., 2010). Ayrıca, BA ve MTA'nın her ikisinin sadece hidrate olmuş hallerinde kristalin kalsiyum hidroksit varlığı bildirilmiştir (Park ve ark., 2010). Bu nedenle, BA'dan salınan kalsiyum iyonları da osteoblast hücrelerinin yaşamasında önemli bir rol oynayabilir (Yuan ve ark., 2010) .

BA'nın insan PDL fibroblastları üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, BA'nın toksisite göstermediği ve osteoblastlar tarafından salgılanan, kemik oluşumunu gösteren alkalen fosfataz (ALP) ekspresyonu ve alveoler kemik iyileşmesi sırasında artan, ekstraselüler matriksin önemli bir komponenti olan col1 ekspresyon seviyesini artırdığı bildirilmiştir (Yan ve ark., 2010). Yine BA'nın toksik etkilerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada insan mezenşimal hücreleri kullanılmış ve BA'nın biyouyumlu bir materyal olduğu bildirilmiştir (De Deus ve ark., 2009). Bunlara karşı, BA'nın farklı konsantrasyonlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise 1/50 ve

1/100' lük konsantrasyonlarının toksik olmadığı ancak saf, 1/2 ve 1/10' luk konsantrasyonlarının insan fibroblastları üzerinde çeşitli derecelerde toksisite gösterdiği ifade edilmiştir (Mukhtar-Fayyad, 2011).

BA' nın antimikrobial etkinliği ile ilgili çalışmalarda ise *E. faecalis* üzerinde etkin olduğu ve ayrıca çalışma düzeneğine dentin tozu ilavesinin BA' nın antimikrobiyal etkinliğini artırdığı tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2009a). Buna ilaveten; Dohaithem ve ark. (2011), BA' nın *Candida albicans* üzerinde antifungal etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışma; BA, MTA, Super EBA ve amalgamın L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin ve *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Pseudomonas aeruginosa* üzerindeki antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi ve birbirleriyle kıyaslanması amacıyla yapılmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda sitotoksik ve antimikrobiyal etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile dört farklı perforasyon tamir materyali incelenmiştir. Bu materyaller:

- a- BioAgregat (BA, Innovative BioCeramix Inc., Vancouver, Canada)
- b- MTA (MTA Angelus, Prod. Odont. Ltda, Londrina, PR, Brazil)
- c- Super EBA (Harry J. Bosworth Co., Skokie, IL, U.S.A.)
- d- Amalgam (Tylin, Kerr Manufacturing Co., U.S.A.)

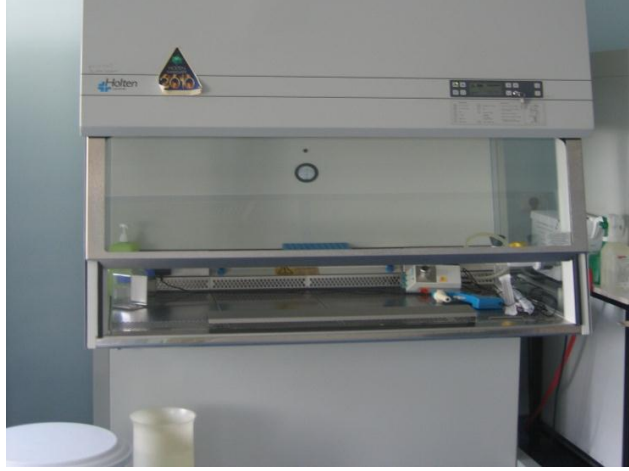
2.1. BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Sitotoksik Etkilerinin İncelenmesi

Bu çalışma, Ankara Şap Enstitüsü Müdürlüğü, Hücre Bankası Laboratuvarı'nda, MTT testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.1.1. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmamızda sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile dört farklı perforasyon tamir materyali incelenmiştir. Materyallerin örnek boyutlarını belirlerken, yüzey/vasat oranının $0.5 - 6 \text{ cm}^2/\text{ml}$ olması (ISO 10993-5:4.2.3.5, 1992) ve salınım aşamasında vasat ortamının örnekleri tümüyle çevreleyebilmesi ve polimerizasyonun tamamlanması hedeflenmiştir. Her bir materyalden 15 adet örnek, 5 mm (milimetre) iç çapında ve 2 mm derinliğinde steril teflon kalıplarda, üretici firmaların talimatları doğrultusunda, steril kabin (Class II Holten, Danimarka) (Şekil 2.1.1.1.) içerisinde aseptik şartlarda hazırlanmıştır. Bakteri, mantar ve maya kontaminasyonunu önlemek amacı ile deney öncesi örnekler 30 dakika UV (ultraviyole) ışınına

tabii tutulmuştur. Bu işlem sonrasında deney materyallerinin salınım (ekstraksiyon) sıvıları elde edilmiştir.



Şekil 2.1.1.1. Steril kabin

2.1.2. Salınım (Ekstraksiyon) Sıvısı Elde Edilmesi

Salınım sıvısını elde etmek amacı ile aseptik koşullar altında hazırlanan her gruba ait örnekler yine aseptik koşullar altında 6 gözlü hücre üretme kaplarına yerleştirilmiş ve yüzey/vasat oranı ($0.5 - 6 \text{ cm}^2/\text{ml}$) dikkate alınarak üzerine DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) (Biochrom AG, Almanya) besi ortamı (Şekil 2.1.2.1.) konularak, %5 CO_2 (karbondioksit) içeren 37°C inkübatörde (Heracell, Almanya) (Şekil 2.1.2.2.) 24, 48, 72 saatlik periyotlarda inkübasyona bırakılmıştır.



Şekil 2.1.2.1. DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) besi ortamı



Şekil 2.1.2.2. İnkübatör

Her bir inkübasyon süresi sonunda salınım sıvıları steril kabin içerisinde steril doku kültürü santrifüj tüplerine alınarak -20 °C' de muhafaza edilmiştir.

2.1.3. Hücre Kültürü

Bu çalışmada, hücre olarak L-929 fare fibroblastı (L-929 HÜKÜK 95030802, Şap Enstitüsü, Ankara, Türkiye) kullanılmıştır. Hücreler saklama ortamları olan -196°C' den çıkarılarak 37°C' deki su banyosunda kısa sürede çözündürülmüş ve santrifügasyondan sonra, içinde %10 FBS (fötal sığır serumu) (Biochrom AG, Almanya) (Şekil 2.1.3.1.) ve DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) besi ortamı ile T25 cm² hücre kültürü üretme kabına (Costar, Cambridge, MA, USA) (Şekil 2.1.3.2.) alınmış ve 37°C, %5 CO₂' li etüve kaldırılmıştır.

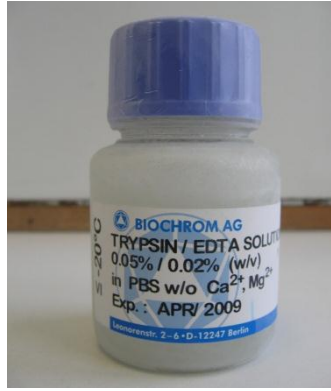


Şekil 2.1.3.1. FBS (fötal sığır serumu)



Şekil 2.1.3.2. T25 cm² hücre kültürü üretme kabı

Logaritmik üreme fazında olan, aktif ve yüzeyi %90-95 oranında kaplamış olan hücreler, tripsin/EDTA (%0,05 tripsin / %0,02 EDTA (etilen diamin tetraasetik asit)) (Biochrom AG, Almanya) karışımı (Şekil 2.1.3.3.) ile 37°C' de 2-5 dakika inkübe edilerek yüzeyden ayrılmış ve hücre sayısını çoğaltmak amacı ile 3 adet T25 cm² hücre kültürü üretme kabına bölünerek subkültüre edilmiştir.



Şekil 2.1.3.3. Tripsin/EDTA (%0,05 tripsin / %0,02 EDTA) karışımı

Hücreler yeterli yoğunluğa ulaştınca yüzeyden ayrılarak, %10 FBS ve %1 antibiyotik içeren DMEM besi ortamı ile homojenize edilip mililitresinde 3×10^4 hücre/ml olacak şekilde bir hücre süspansiyonu hazırlanmıştır. Bu hücre süspansiyonu 96 gözlü hücre üretme kaplarına 100 µl/göz olacak şekilde taksim edilmiştir ve %5 CO₂' li inkübatörde 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda 96 gözlü hücre üretme kaplarındaki hücreler doku kültürü

mikroskobunda (Olympus CK40, Japonya) üremeleri ve ortamın sterilitesi yönünden kontrol edilmiştir.

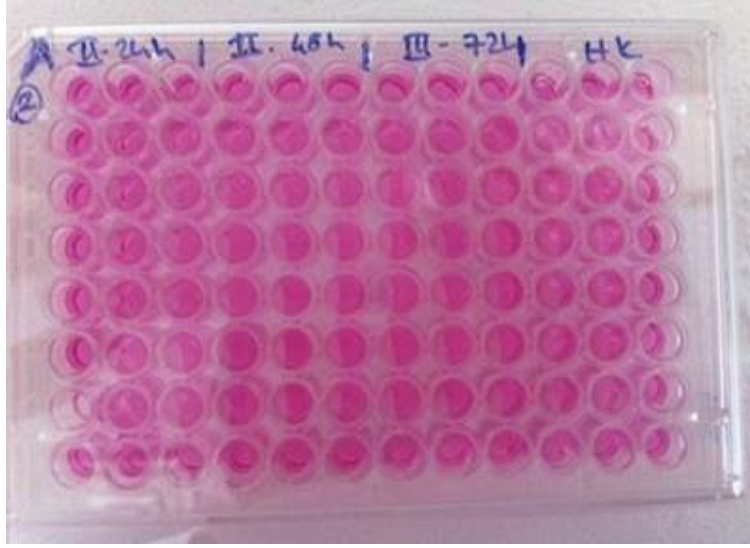
Kültür ortamındaki DMEM besi ortamı aspire edilerek uzaklaştırılmış ve inkübasyon süresi tamamlandıktan sonra MTT testi uygulanmıştır.

2.1.4. MTT Testi ile Hücre Canlılığının Ölçülmesi

MTT ([3-(4,5–dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] testi, canlı hücrelerin mitokondrilerinden salınan dehidrogenaz enziminin sarı renkteki suda çözünebilen tetrazolyum tuzunu (MTT, Sigma, USA) mor formazan (1-[4,5-dimetiltiazol-2-difenil formazan) boyasına redüksiyonuna dayanmaktadır. Oluşan formazan kristallerinin miktarı direkt olarak hücrelerdeki mitokondrial enzim aktivitesini göstermektedir.

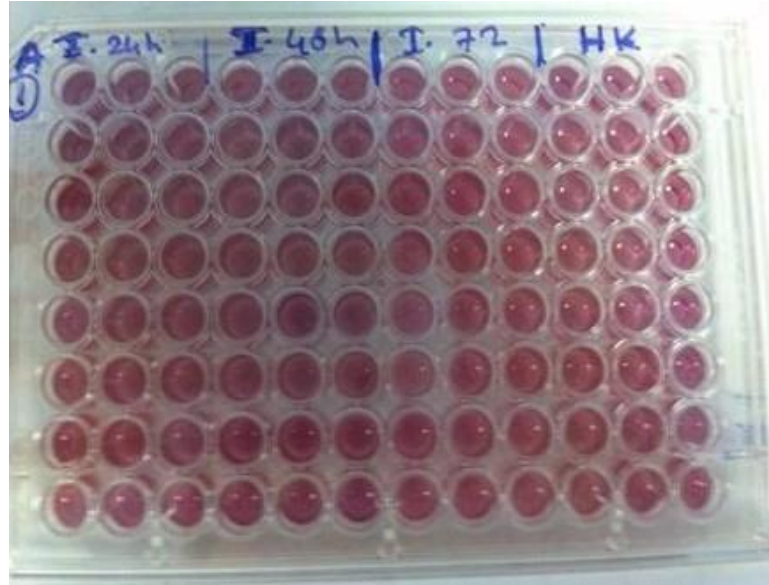
MTT boyası (Sigma, ABD) fenol kırmızısı içermeyen RPMI 1640 (Sigma, ABD) besi ortamı ile karıştırılarak, homojenize edilmiş ve final konsantrasyonu 5 mg/ml olan stok MTT solüsyonu hazırlanmıştır.

24 saatlik inkübasyon sonrası, her bir gözdeki kültür ortamları uzaklaştırılarak yerlerine daha önceden hazırlanmış ve -20°C' de muhafaza edilen salınım sıvıları çözdürülerek 100 µl/göz olacak şekilde taksim edilmiş ve yine %5 CO₂' li inkübatörde 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (Şekil 2.1.4.1.). Kontrol grubu olarak, hücre plakaları gözlerine 100 µl %10 FBS içeren DMEM besi ortamı konulmuştur. Hücre kültürü plakaları 24 saat süre ile inkübe edilmiştir.

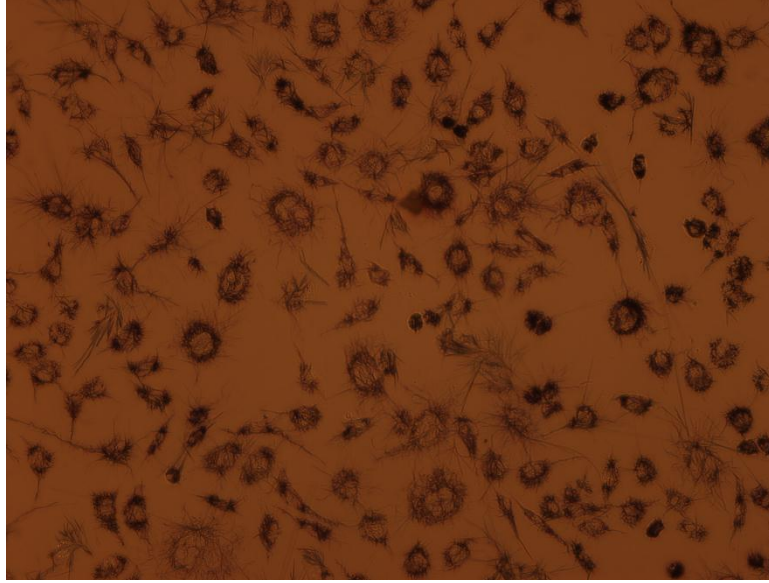


Şekil 2.1.4.1. Deney materyallerinin salınım sıvılarının hücre kültürü plakalarına yerleştirilmesi sonrası kültür plakalarının görüntüsü

İnkübasyon sonrası deney materyallerinin salınım sıvıları ortamdan uzaklaştırılmış ve hücre üretme kaplarına 100µl/göz olacak şekilde DMEM besi ortamı ve 13 µl/göz MTT solüsyonu konularak karanlık bir ortamda 37°C' de 4 saat süre ile inkübe edilmiştir. (Şekil 2.1.4.2.-2.1.4.3.).



Şekil 2.1.4.2. MTT solüsyonu ilave edilerek bekletilen, mavi mor renkteki formazan kristallerinin oluştuğu kültür plakalarının görüntüsü



Şekil 2.1.4.3. Formazan kristallerinin görüntüsü

İnkübasyon sonrası MTT solüsyonu aspire edilerek ortamdan uzaklaştırılmıştır. 96 gözlü hücre üretme kaplarına izopropil alkol (Merck, Germany) 100µl/göz olarak konulup oluşan formazonun optik yoğunluğu 570 nm (nanometre) ve referans olarak 630 nm’ de spektrofotometrede (LPB- Pharmacia, Sweden) (Şekil 2.1.4.4.) okunarak belirlenmiştir. Tüm deney işlemleri ve MTT testi üç kez tekrarlanmıştır.



Şekil 2.1.4.4. Spektrofotometre

2.2. BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi

Çalışmamızda BA, MTA, Super EBA ve amalgamın antimikrobiyal özelliği altı farklı mikroorganizma üzerinde agar difüzyon testi ile incelenmiştir.

2.2.1. Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmalar

Çalışmada kullanılan standart suşlar, National Collection of Type Cultures, Central Public Health Laboratory kaynaklı olup Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü Kültür Koleksiyonu'ndan temin edilmiştir. Bu çalışmada *Candida albicans* (*C. albicans* ATCC 10231), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis* ATCC 29212), *Escherichia coli* (*E. coli* ATCC 25922), *Streptococcus mutans* (*S. mutans* ATCC 25175), *Streptococcus sanguinis* (*S. sanguinis* ATCC 29667), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* ATCC 15442) standart liyofilize mikroorganizmaları kullanılmıştır.

2.2.2. Liyofilize Haldeki Standart Mikroorganizmaların Üretilmesi

Ankara Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü Kültür Koleksiyonu'ndan temin edilen liyofilize suşlar, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında steril şartlarda açılmış, 2 ml fosfatla tamponlanmış salin (Phosphate Buffered Saline (PBS - pH 7,2)) ile sulandırıldıktan sonra her bir suştan ayrı ayrı 2 ml beyin kalp infüzyon besiyerine (Brain Heart Infusion Broth (BHIB)) (HiMedia Lab., Pvt. Ltd., India) 0,1 ml ekilmiştir. Sulandırılıp süspansiyon hale getirilen *C. albicans* standart suşundan Sabouraud Dextrose Agar (SDA) (Lab M Ltd., Lancashire-United Kingdom) besiyerine, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis*, *P. aeruginosa* standart suşlarından %5 koyun kanlı agar besiyerlerine (Blood

Agar Base - HiMedia Lab., Pvt. Ltd., Mumbai-India) ayrı ayrı ekimler yapılmış ve ekim yapılan besiyerleri 37°C' de 24 saat inkübe edilmiştir.

İnkübasyon süresini takiben sıvı ve katı besiyerleri üreme açısından kontrol edilmiş, %5 koyun kanlı agar besiyerlerindeki koloniler ile BHI besiyerlerinden hazırlanan preparatlar Gram yöntemi ile boyandıktan sonra preparatlardaki mikroorganizmaların morfolojisi, boyanma özellikleri ve üreyen mikroorganizmaların saf olup olmadığı kontrol edilmiştir.

Bu arada her bir suşun ayrı ayrı ekildiği BHI besiyerlerinden %5 koyun kanlı agar besiyerlerine pasajlar yapılmış, besiyerleri 37 °C' de 24 saat inkübe edildikten sonra oluşan kolonilerden Gram boyalı preparatlar hazırlanıp mikroorganizmalar morfoloji, boyanma ve saflık açısından değerlendirilmiştir.

2.2.3. Mikroorganizmaların Deney İçin Hazırlanması

C. albicans standart suşundan SDA besiyerine ve *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* ve *P. aeruginosa* standart suşlarından %5 koyun kanlı agar besiyerlerine ayrı ayrı ekimler yapılmış ve besiyerleri 37°C' de 18-20 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda her bir mikroorganizma için ayrı ayrı olmak üzere içinde 4 ml PBS bulunan serolojik cam tüpler hazırlanmıştır. Yuvarlak öze yardımı ile plaklardaki saf kültürlerden alınan mikroorganizmalar kendine ait serolojik cam tüplere aktarılıp vortekslenmiş ve McFarland 0,5 eşelindeki bulanıklık elde edilinceye kadar bu işleme devam edilmiştir. Hazırlanan süspansiyonlardaki mikroorganizmalar Thoma lamı ile sayılmış, gerektiğinde tüplerin içine PBS veya koloni eklenerek süspansiyonlardaki mikroorganizmanın sayısı 10^8 Colony-Forming Units (CFU)/mL değerine en yakın olacak şekilde ayarlanmıştır.

2.2.4. Mikroorganizma Süspansiyonlarındaki CFU/mL Değerlerinin Belirlenmesi

Her bir mikroorganizma için ayrı ayrı hazırlanan stok standart suş süspansiyonlarındaki canlı bakteri veya mantar sayısını belirlemek amacı ile bir spora her bir standart suş için yedi adet olmak üzere altı dizi halinde toplam 42 adet steril Eppendorf tüpleri yerleştirilmiş ve tüm tüplerin içine otomatik pipet ile (Genex Beta, 10-100 µl, Finland) 90 µl PBS konmuştur. Daha sonra ilgili suşa ait süspansiyondan otomatik pipet ile (Jencons Sealpette, 2-20 µl, Finland) 10µl alınarak o suşa ait dizideki ilk Eppendorf tüpüne transfer edilerek 1/10 oranında sulandırılan süspansiyon, üç kez otomatik pipet ile karıştırıldıktan sonra pipet ucu değiştirilmiş, yeni pipet ucu ile tekrar üç kez karıştırılan süspansiyondan 10µl örnek alınıp daha önce kontaminasyon açısından kontrolleri yapılmış uygun katı besiyerine (*C. albicans* için SDA, diğer suşlar için %5 koyun kanlı agar) aktarılmış ve yuvarlak uçlu öze yardımı ile petri plaklarındaki besiyerinin tüm yüzeyine yayılmıştır. Bu işlemi takiben 1/10 oranında sulandırım yapılan ilk Eppendorf tüpünden 10 µl bakteri süspansiyonu alınarak içinde 90 µl PBS bulunan ikinci Eppendorf tüpüne aktarılmış, üç kez otomatik pipet ile karıştırıldıktan sonra pipet ucu değiştirilmiş, yeni pipet ucu ile tekrar üç kez karıştırılan 1/100 oranında sulandırılmış süspansiyondan 10 µl örnek alınıp uygun katı besiyerine konarak yuvarlak uçlu öze ile petri plaklarındaki besiyerinin tüm yüzeyine yayılmıştır. Bu işlem, aynı şekilde, aynı sırada bulunan diğer tüplere de uygulanarak onar katlık dilüsyonlar yapılmış ve her seferinde uygun katı besiyerlerine benzer şekilde ekimler yapılmıştır. Ekim yapılan besiyerleri 37°C' de 24 saat inkübe edildikten sonra her bir plaktaki koloniler sayılıp not edilmiştir.

2.2.5. Deney Materyallerinin Hazırlanması

Çalışmamızda antimikrobiyal etkilerinin değerlendirilmesi amacı ile kullanılan perforasyon tamir materyalleri üretici firmaların talimatları doğrultusunda

güvenlik kabini içinde steril şartlarda karıştırılmış ve iç çapı 6 mm, kalınlığı 2 mm olan yuvarlak steril polietilen kalıplara yerleştirilmiş, materyallerin sertleşmesi beklendikten sonra örnekler kalıplarından çıkarılarak disk şeklindeki perforasyon tamir materyalleri elde edilmiştir.

Her deney periyodunda çalışmadan hemen önce her mikroorganizma için her materyalden 10' ar adet taze perforasyon tamir diski hazırlanıp kullanılmıştır.

2.2.6. Agar Difüzyon Testi

E. faecalis, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* ve *P. aeruginosa*' dan hazırlanan stok bakteri süspansiyonlarından alınan 20 µl' lik örnekler, ayrı ayrı %5 koyun kanlı agar besiyerlerine aktarılmış, steril şartlarda homojen bir şekilde besiyerlerinin tüm yüzeyine yayılmıştır.

C. albicans' dan hazırlanan stok süspansiyondan alınan 20 µl örnek, SDA besiyerine aktarılmış, steril şartlarda homojen bir şekilde besiyerlerinin tüm yüzeyine yayılmıştır.

Bu işlemleri takiben besiyerlerinin bulunduğu petri kutularının kapakları kapatılmış, plaklar oda sıcaklığında 15 dakika bekletildikten sonra besiyerlerinin üzerine birbirlerinden eşit uzaklıkta olacak şekilde test edilen dört farklı perforasyon tamir diskleri yerleştirilmiştir.

Her deney periyodunda aynı mikroorganizma süspansiyonundan on farklı besiyerine ekim yapılmış, test edilen diskler yerleştirilmiş ve plaklar 37°C inkübe edilmek üzere etüve kaldırılmıştır. İnkübasyonun 24. ve 48. saatlerinde plaklar etüvden çıkarılmış, şeffaf bir cetvel yardımı ile disklerin çevresindeki inhibisyon zonları milimetrik olarak ölçülerek not edilmiştir.

Çalışma, her standart bakteri için her periyotta on besiyeri kullanılmak üzere üç kez tekrarlanmıştır.

2.3. İstatistiksel Yöntemler

2.3.1. BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Sitotoksik Etkilerinin 24., 48. ve 72. Saatlerdeki İncelenmesi Sonucunda Elde Edilen Hücre Canlılık Oranlarının İstatistiksel Analizi

BA, MTA, Super EBA ve amalgamın L-929 fare fibroblastları üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirildiği çalışmamızda 24., 48. ve 72. saatlerde gruplar arasında farklılıkların olup olmadığının istatistiksel değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Her bir zaman periyodunda gruplar arasında fark bulunduğu post hoc testler (Conover, 1980, p.:229-239) kullanılarak farklılığı yaratan gruplar belirlenmiştir. P değeri 24. saat için 0,025, 48. saat için 0,024 ve 72. saat için 0,015' den küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca her bir materyal için ölçüm zamanlarının karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmeli Friedman testi kullanılmıştır. P değeri 0,0125' ten küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

2.3.2. BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Antimikrobiyal Etkilerinin 24. ve 48. Saatteki İncelenmesi Sonucu Elde Edilen İnhibisyon Zonu Ölçüm Değerlerinin İstatistiksel Analizi

BA, MTA, Super EBA ve amalgamın *C. albicans*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* ve *P. aeruginosa* üzerindeki antimikrobiyal etkilerinin değerlendirildiği çalışmamızda verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde faktöriyel tasarımlarda uzunlamasına veriler için parametrik olmayan analiz yöntemlerinden F1_LD_F1 tasarımı kullanılmıştır (Ateş, 2010). Bu tasarımda üç farklı hipotez testi kullanılmaktadır. Bunlar, materyaller arası farkın test

edilmesi, zamanlar arası farkın test edilmesi ve materyal ile zaman etkileşiminin test edilmesi olarak sıralanabilir. Materyal ya da zamanlar arasında fark bulunduğunda ikili karşılaştırma yöntemi kullanılarak hangi materyal ya da zamanın hangisinden farklı olduğu belirlenmiştir. P değeri 0,05' ten küçük olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Sitotoksik Etkilerinin 24., 48. ve 72. Saatlerdeki İncelenmesi Sonucunda Elde Edilen Hücre Canlılık Oranları

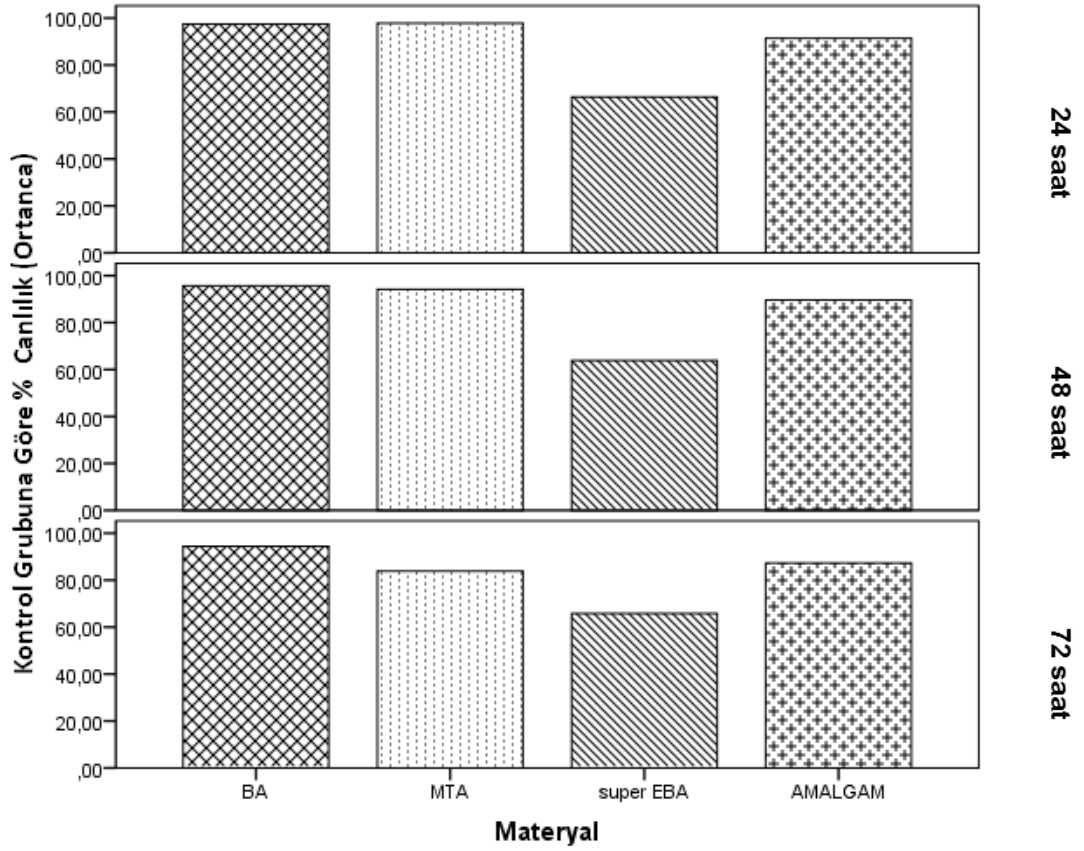
Çalışmamızda deney gruplarına ait salınım sıvılarının hücre kültürleri üzerine tatbikinden 24., 48. ve 72 saat sonraki MTT testi ile spektrofotometrede elde edilen optikal densite değerlerinin, kontrol grubu optikal densite değerlerine oranı (%) hücre canlılığı olarak ifade edilmiş ve her grubun kendi kontrol grubunun hücre canlılık oranlarının %100 olduğu kabul edilerek hesaplamalar yapılmıştır.

Çalışmamızdaki gruplara ait 24., 48. ve 72. saatteki hücre canlılık oranlarının ortanca değerleri (minimum-maksimum) Çizelge 3.1.1. de verilmiş ve grafiksel ifadesi Çizelge 3.1.2. 'de gösterilmiştir.

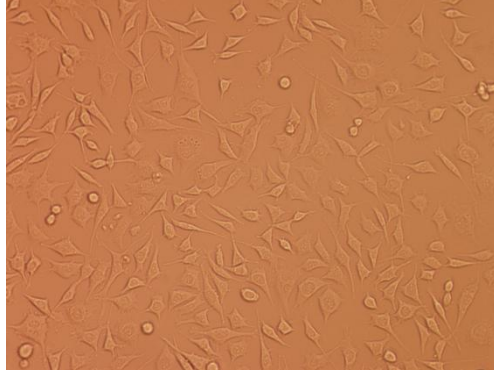
Çizelge 3.1.1. BA, MTA, Super EBA ve amalgam için 24., 48. ve 72. saatteki hücre canlılık oranlarının ortanca (minimum-maksimum) değerleri

Gruplar	24 saat	48 saat	72 saat
BA	97,5 (96,86-98,53)	95,67 (94,71-96,04)	94,46 (94,46-94,96)
MTA	97,8 (94,33-98,05)	93,06 (81,36-94,22)	83,82 (81,36-83,93)
Super EBA	66,35 (65,69-68,15)	63,83 (62,48-65,06)	65,84 (65,62-66,02)
Amalgam	91,44 (89,68-91,94)	89,63 (87,54-89,80)	87,3 (87,17-88,62)

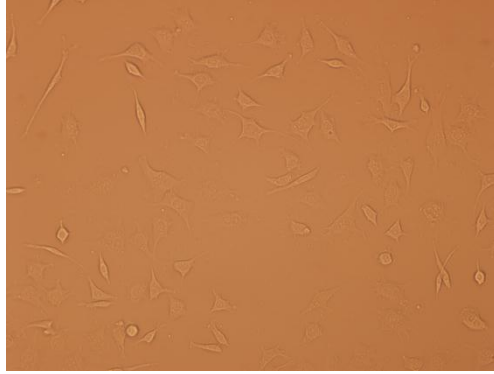
Çizelge 3.1.2. BA, MTA, Super EBA ve amalgam için 24., 48. ve 72. saatteki hücre canlılık oranlarının grafiksel ifadesi



24 saatlik değerlendirmede hücre canlılık oranlarının sırasıyla BA=MTA>amalgam>Super EBA şeklinde olduğu gözlenmiştir. BA (%97,5) (Şekil 3.1.1.) ile MTA (%97,8) (Şekil 3.1.2.) grupları arasında hücre canlılık oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,805$). BA ve MTA gruplarının sonuçları Super EBA (%66,35) (Şekil 3.1.3.) ve amalgam (%91,44) (Şekil 3.1.4.) grupları ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,025$).



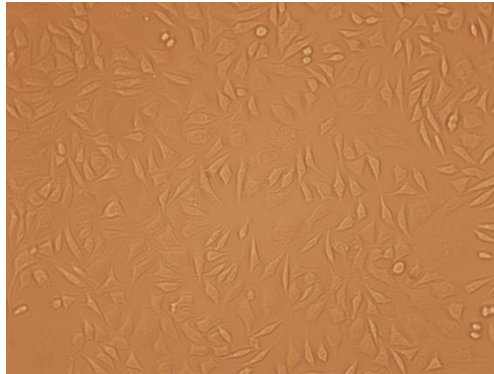
Şekil 3.1.1. BA' nın 24 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi



Şekil 3.1.2. MTA' nın 24 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi

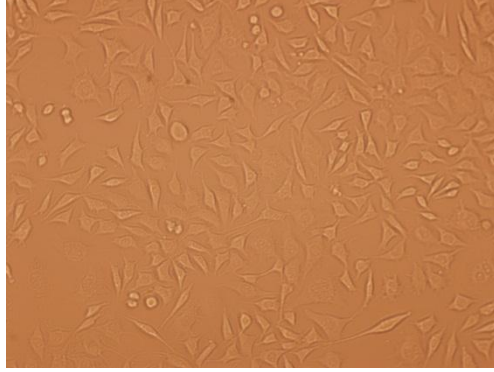


Şekil 3.1.3. Super EBA' nın 24 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi

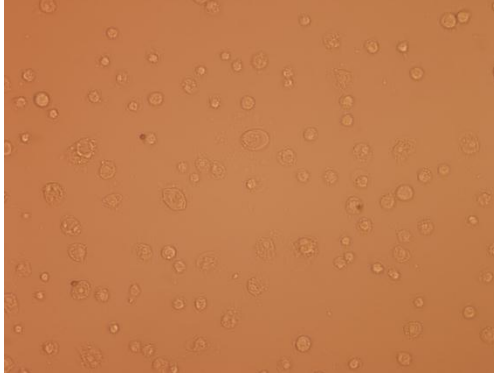


Şekil 3.1.4. Amalgamın 24 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi

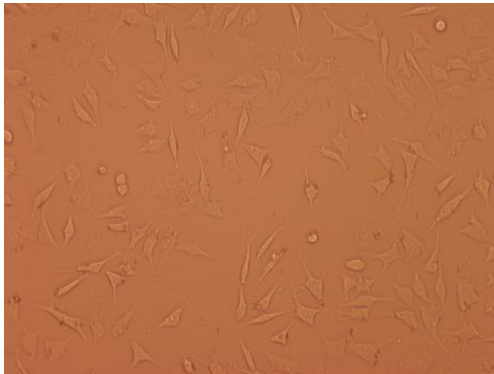
Grupların 48 saatlik değerlendirmelerinde BA grubu (%95,67) (Şekil 3.1.5.) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek hücre canlılık oranı göstermiştir ($p<0,024$). Bu zaman periyodunda en düşük canlılık oranının Super EBA (%63,83) (Şekil 3.1.6) grubunda olduğu ($p<0,024$), MTA (%93,06) (Şekil 3.1.7.) ve amalgam (%89,63) (Şekil 3.1.8.) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,461$).



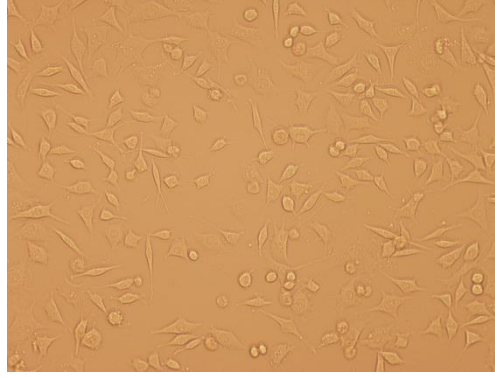
Şekil 3.1.5. BA' nın 48 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi



Şekil 3.1.6. Super EBA' nın 48 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi

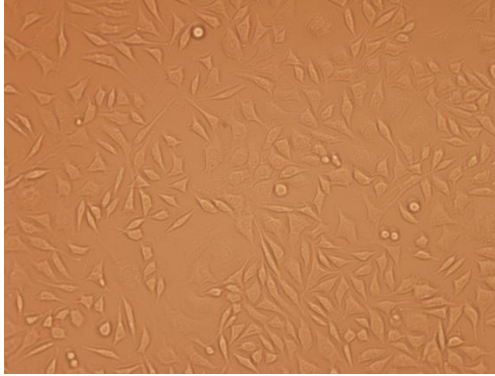


Şekil 3.1.7. MTA' nın 48 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi

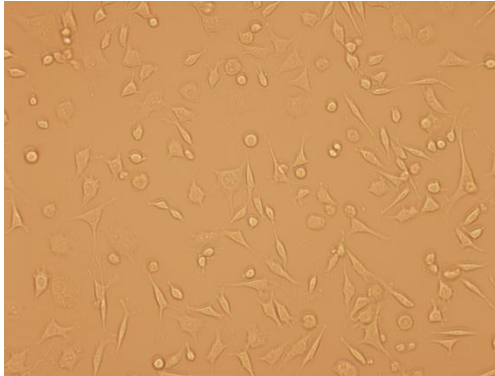


Şekil 3.1.8. Amalgamın 48 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi

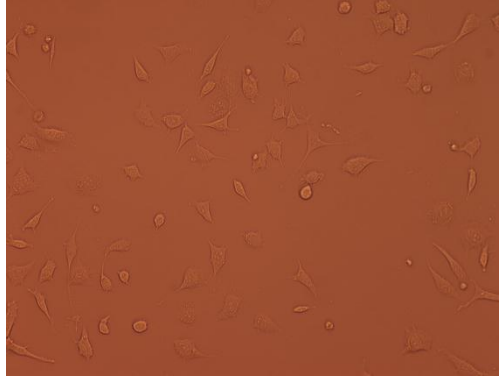
72 saatlik değerlendirmede gruplar arasında BA grubu (%94,46) (Şekil 3.1.9.) en yüksek hücre canlılık oranını gösterirken; bunu sırasıyla amalgam (%87,3) (Şekil 3.1.10.), MTA (%83,82) (Şekil 3.1.11.) ve Super EBA (%65,84) (Şekil 3.1.12.) gruplarının takip ettiği gözlenmiştir ($p<0,015$). BA grubu ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur ($p<0,015$).



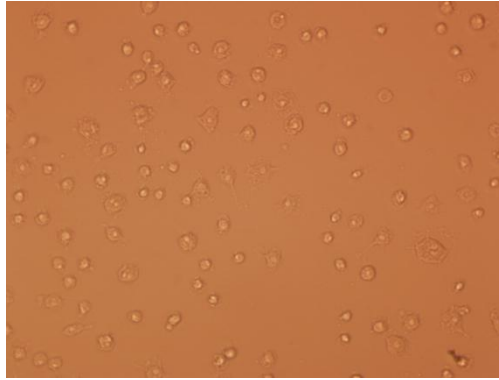
Şekil 3.1.9. BA' nın 72 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi



Şekil 3.1.10. Amalgamın 72 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi



Şekil 3.1.11. MTA' nın 72 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi



Şekil 3.1.12. Super EBA' nın 72 saatlik salınım sıvısının L-929 hücreleri üzerindeki etkisi

Çalışmamızdaki her bir materyal için 24., 48. ve 72. saat ölçümlerinin karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmeli Friedman testi kullanılmıştır. İstatistiksel sonuçlara göre 24. saatten 72. saate kadar olan zamana bağlı hücre canlılık oranındaki değişimlerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,0125$).

3.2. BA, MTA, Super EBA ve Amalgamın Antimikrobiyal Etkilerinin 24. ve 48. Saatteki İncelenmesi Sonucu Elde Edilen İnhibisyon Zonu Ölçüm Değerleri

BA, MTA, Super EBA ve amalgamın çalışmamızda kullanılan *C. albicans*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* ve *P. aeruginosa* üzerindeki etkileri, bu mikroorganizmaların bulunduğu uygun besiyerlerindeki inhibisyon zonlarının büyüklükleri ile gösterilebilir.

Çalışmamızdaki gruplara ait 24. ve 48. saatteki inhibisyon zonu ortalama değerleri (mm) Çizelge 3.2.1. ve Çizelge 3.2.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.2.1. Deney gruplarının mikroorganizmalar üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonlarının (mm) 24. saatteki ortalama (minimum-maksimum) değerleri

Gruplar	<i>C. albicans</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. sanguinis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
BA	11 (9-16)	9 (8,5-10)	7,75 (7-9)	12 (11-13)	9 (8-10)	8 (7-8)
MTA	12,5 (10-15)	8 (6,5-9)	7 (7-8)	11 (9-12)	9 (8-10)	7 (7-8)
Super EBA	0	0	7,5 (7-9)	7,75 (7-8)	13,5 (12-15)	0
Amalgam	0	0	0	0	0	0

Çizelge 3.2.2. Deney gruplarının mikroorganizmalar üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonlarının (mm) 48. saatteki ortanca (minimum-maksimum) değerleri

Gruplar	<i>C. albicans</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. sanguinis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
BA	8,25 (8-15)	9 (8,5-10)	7,5 (6,5-9)	12 (10-13)	8,75 (7-9)	7,75 (7-8)
MTA	9,5 (8-14)	8 (6,5-9)	7 (6,5-8)	11 (9-12)	9 (8-10)	7 (7-8)
Super EBA	0	0	7,75 (7-9)	8 (7-8)	13,5 (13-15)	0
Amalgam	0	0	0	0	0	0

C. albicans üzerinde materyallerin etkinliği ve etkinlik zamanları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 3.2.1. ve Şekil 3.2.2.).



Şekil 3.2.1. Materyallerin *C. albicans* üzerinde 24. saatteki etkisi



Şekil 3.2.2. Materyallerin *C. albicans* üzerinde 48. saatteki etkisi

C. albicans üzerinde materyallerin etkinliğine bakıldığında BA ile MTA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p=0,069$). Super EBA ve amalgamın *C. albicans* üzerinde etkin olmadığı bulunmuştur.

C. albicans üzerinde materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında BA ($p=0,005$) ve MTA' nın ($p=0,004$) etkinliğinde 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

E. faecalis üzerinde materyallerin etkinliği karşılaştırıldığında materyaller arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p=0,391$) (Şekil 3.2.3. ve Şekil 3.2.4.).



Şekil 3.2.3. Materyallerin *E. faecalis* üzerinde 24. saatteki etkisi



Şekil 3.2.4. Materyallerin *E. faecalis* üzerinde 48. saatteki etkisi

E. faecalis üzerinde materyallerin etkinliğine bakıldığında BA' nın MTA' dan daha etkin olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Super EBA ve amalgamın *E. faecalis* üzerinde etkin olmadığı bulunmuştur.

E. coli üzerinde materyallerin etkinliği karşılaştırıldığında materyaller arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p=0,469$) (Şekil 3.2.5. ve Şekil 3.2.6.).



Şekil 3.2.5. Materyallerin *E. coli* üzerinde 24. saatteki etkisi



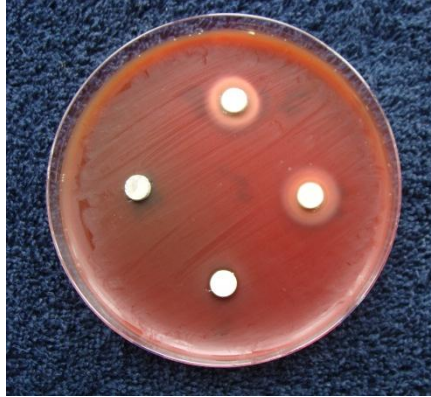
Şekil 3.2.6. Materyallerin *E. coli* üzerinde 48. saatteki etkisi

E. coli üzerinde BA ile MTA ($p=0,113$) ve BA ile Super EBA ($p=0,567$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. Super EBA' nın, MTA' dan daha etkin olduğu ($p=0,012$), amalgamın *E. coli* üzerinde etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

S. mutans üzerinde materyallerin etkinliği karşılaştırıldığında materyaller arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p=0,941$) (şekil 3.2.7. ve şekil 3.2.8.).



şekil 3.2.7. Materyallerin *S. mutans* üzerinde 24. saatteki etkisi



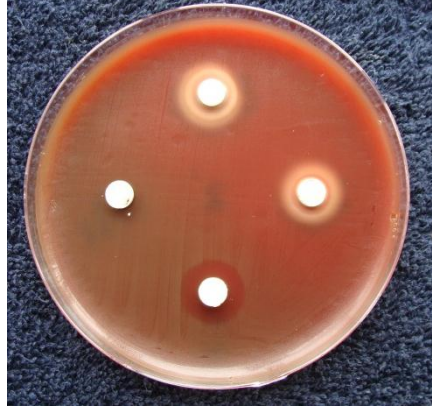
şekil 3.2.8. Materyallerin *S. mutans* üzerinde 48. saatteki etkisi

S. mutans üzerinde materyallerin etkinliğine bakıldığında, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). İstatistiksel sonuçlara göre *S. mutans* üzerinde en etkin materyalin BA olduğu ve bunu sırasıyla MTA ve Super EBA' nın takip ettiği görülmüştür ($p<0,001$). Amalgamın ise etkin olmadığı tesbit edilmiştir.

S. sanguinis üzerinde materyallerin etkinliği karşılaştırıldığında materyaller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,001$). Materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p=0,055$) (şekil 3.2.9. ve şekil 3.2.10.).



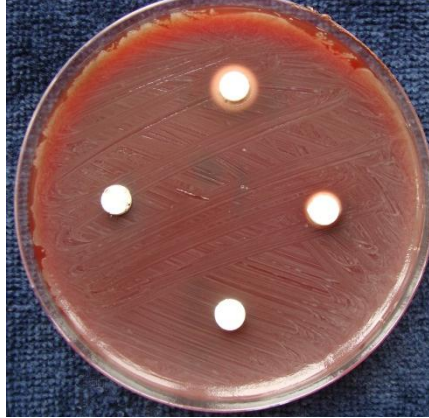
şekil 3.2.9. Materyallerin *S. sanguinis* üzerinde 24. saatteki etkisi



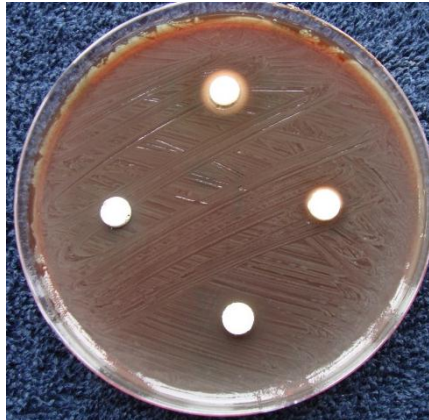
şekil 3.2.10. Materyallerin *S. sanguinis* üzerinde 48. saatteki etkisi

S. sanguinis üzerinde materyallerin etkinliğine bakıldığında her materyalin etkinliğinin birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur. İstatistiksel sonuçlara göre *S. sanguinis* üzerinde en etkin materyalin Super EBA olduğu ($p<0,001$) ve bunu sırasıyla MTA ve BA' nın takip ettiği ($p=0,035$) görülmüştür. Amalgamın ise *S. sanguinis* üzerinde etkin olmadığı tesbit edilmiştir.

P. aeruginosa üzerinde materyallerin etkinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 3.2.11. ve Şekil 3.2.12.). Materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında 24. saat ve 48. saatler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,025$).



Şekil 3.2.11. Materyallerin *P. aeruginosa* üzerinde 24. saatteki etkisi



Şekil 3.2.12. Materyallerin *P. aeruginosa* üzerinde 48. saatteki etkisi

P. aeruginosa üzerinde materyallerin etkinliğine bakıldığında BA' nın MTA' dan istatistiksel olarak daha etkili olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Super EBA ve amalgamın *P. aeruginosa* üzerinde etkin olmadığı tespit edilmiştir.

P. aeruginosa üzerinde materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında BA' nın etkinliğinde 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ($p=0,025$).

4. TARTIŞMA

Endodontik perforasyonların tamirinde kullanılan materyaller, periodontal dokular ile doğrudan ilişkilidir. Perforasyon tedavisinin esas amacı hasar gören ataçmanın devamlılığını sağlamak veya yeniden oluşturmaktır. Yaralanan periodonsiyumdaki hasarı en aza indirmek için ideal perforasyon tamir materyalinin mekanik özelliklerinin en yüksek seviyede olması ve iyi bir biyolojik uyum sağlaması gerekmektedir (Tai ve Chang, 2000). Bu nedenle, perforasyon tamir materyallerinin doku uyumlu olmaları, kök-kanal sistemi ve periapikal dokular arasında iyi tıkama sağlamaları (Torabinejad ve ark.,1995d; Torabinejad ve ark.,1998) ve perforasyon bölgesinde osteogenezis ve sementogenezisi stimule etmeleri (Holland ve ark., 2001) çok önemlidir.

Günümüze kadar yapılan birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmada perforasyon tamir materyallerinden MTA, Super EBA ve amalgam sitotoksik özellikleri ve antimikrobiyal etkinlikleri yönünden incelenmiştir. Fakat son yıllarda piyasaya sürülen ve perforasyon tamir materyali olarak da kullanılan BioAgregat hakkında literatürde yayınlanmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda; perforasyon tamir materyali olan ve geleneksel olarak kullanılan amalgam ve Super EBA ve başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilen MTA ile yeni piyasaya sürülen BioAgregat' ın sitotoksik özellikleri ve antimikrobiyal etkinlikleri *in vitro* olarak karşılaştırılmıştır.

Yeni bir materyal geliştirilirken veya mevcut materyallerin yeni uygulamaları düşünüldüğünde, çevre dokular ile biyouyumluluğu araştırılmalıdır (Makkawy ve ark., 1998). Genellikle biyolojik uyumun tespitinde sitotoksikite testleri birinci sırada kullanılan testlerdir. Gereksiz yere hayvanlara zarar verilmesinden kaçınmak için yeni materyaller değerlendirilirken ilk olarak *in vitro* metotlar kullanılmalıdır (Miranda ve ark., 2009). Genellikle endodontik

materyallerin sitotoksitesisi üç basamaklı bir yaklaşımla değerlendirilir. Birinci basamak bir materyal örneğinin bir seri *in vitro* sitotoksitesite testleri kullanılarak incelenmesidir. Daha sonra *in vitro* yöntemle materyalin sitotoksik olmadığı belirlenirse materyal subkutanöz dokulara veya kas dokusuna implante edilerek lokal doku reaksiyonları değerlendirilebilir. Son olarak, insan veya hayvan deneklerde materyalin kullanılacağı esas dokunun materyale karşı *in vivo* reaksiyonları değerlendirilir (Osorio ve ark., 1998).

Sitotoksik etkinin değerlendirilmesinde *in vitro* deneyler, dental materyallerin insan üzerinde kullanılmasının ön değerlendirmesinde gittikçe artan oranda kullanılmaya başlanmıştır (Osorio ve ark., 1998; Tai ve Chang, 2000). *In vitro* deneylerle perforasyon tamir materyallerinin sitotoksitesite çalışmalarının güvenilebilirlik ve tekrarlanabilirliği mümkündür (Tai ve Chang, 2000). Hücre kültürü test yöntemleri bireysel faktörlerden etkilenmemeleri, materyaller arasında parametrik karşılaştırmalara olanak tanımaları, tekrarlanabilme özellikleri ve çalışma koşullarının standardizasyonunun sağlanabilmesi gibi nedenlerden dolayı tercih edilmektedir (Schmalz, 1994; Schmalz, 1997). Bu nedenle çalışmamızda BA, MTA, Super EBA ve amalgamın sitotoksitesiteleri *in vitro* hücre kültürü yöntemi ile incelenmiştir.

In vitro deneylerin en büyük avantajı, periodontal dokuların tamir süresi boyunca *in vivo* olarak meydana gelen, hücrelerin ve perforasyon tamir materyallerinin kompleks etkileşimlerinden uzak durulabilmesi ve hücresel olayların izole edilebilmesidir. Perforasyon tamir materyallerinden hazırlanan katı örneklerin dokulara direkt teması kadar bu materyallerden salınan komponentler de periodonsiyuma hasar verebileceğinden bu materyallerin salınım sıvılarının da test edilmesi gereklidir (Tai ve Chang, 2000). Bu nedenle çalışmamızda her bir deney materyalinden hazırlanan örnekler kültür ortamında 24, 48 ve 72 saat süre ile bekletilerek salınım sıvıları elde edilmiş ve hücre canlılık testinde kullanılmıştır.

Hücre kültürü çalışmasında kullanılmak üzere seçilen hücre tipi, toksisitesinin belirlenmesi amaçlanan materyalin kullanım sahası ile ilişkili olarak seçilmelidir (Makkawy ve ark., 1998; Tai ve Chang, 2000). Perforasyon tamir materyalleri periodontal dokular ile temas halinde olacağından, primer periodontal hücre kültürü kullanımı önerilmektedir (Keiser ve ark., 2000; Huang ve Chang, 2002). Ancak primer hücre kültürlerinin hassasiyeti yüksektir ve üretilmeleri oldukça zordur. *In vivo* koşullarda toksisite göstermeyecek bir materyalin primer hücre kültürlerinde toksik cevap oluşturması mümkündür. Ayrıca dental materyallerin sitotoksik etkileri çoğunlukla hayvan hücreleri üzerinde değerlendirilmektedir (Makkawy ve ark., 1998). Bunlara ilaveten; Schedle ve ark. (1995) ve Taira ve ark. (2000) dental materyallerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesinde hücre tipleri içerisinde en duyarlı ve güvenilir şekilde kullanılabilecek hücre kültürü ortamının L-929 fare fibroblastları olduğunu belirtmişlerdir. ISO 10993-5 sitotoksik testleri, *in vitro* yöntemler standartlarına göre; *in vitro* çalışmalarda dental materyallerin sitotoksik etkilerinin araştırılmasında standart olarak L-929 ya da Balbc 3T3 fibroblast kültürlerinin kullanılmasını önermektedir (ISO 10993-5, 1999). Bu nedenle çalışmamızda L-929 fare fibroblastları tercih edilmiştir. Bu hücreler, üreme yeteneklerinin daha gelişmiş olması ve deney koşullarına daha dayanıklı olmaları nedeni ile *in vitro* sitotoksikite çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır (Torabinejad ve ark., 1995b; Osorio ve ark., 1998; Sletten ve Dahl, 1999; Haglund ve ark., 2003).

Sitotoksikite çalışmalarında günümüze kadar pek çok *in vitro* test yöntemi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda hücre canlılığının ölçülmesi için bu testlerden biri olan MTT testi kullanılmıştır. MTT testi 1983 yılında Mosmann tarafından geliştirilmiştir. Bu test yöntemi, memeli hücrelerinin canlılığının ve proliferasyonunun ölçülmesi için kullanılan kolorimetrik bir test yöntemidir ve bunu canlı hücrelerin metabolik aktivitelerindeki değişimleri belirleyerek tayin eder (Mosmann, 1983). Aynı zamanda bu yöntem sitotoksikitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan enzimatik test yöntemlerinden birisidir (Ferrari ve ark., 1990; Wataha ve ark., 1992). MTT ([3-(4,5-

dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] testi, canlı hücrelerin mitokondrilerinden salınan dehidrogenaz enziminin sarı renkteki suda çözünebilen tetrazolyum tuzunun (MTT) mor formazan (1-[4,5-dimetiltiazol-2-difenil formazan) boyasına redüksiyonuna dayanmaktadır. Oluşan formazan kristallerinin miktarı direkt olarak hücrelerdeki mitokondrial enzim aktivitesini göstermektedir. Bu yöntem, biyoyumluluk testleri içerisinde, hızlı sonuç alınması ve hassas olmasının yanı sıra materyallerin düşük düzeydeki toksisitelerinin dahi değerlendirilmesine olanak sağlaması nedeniyle en güvenilir testlerden biri olarak kabul edilmektedir (Ferrari ve ark., 1990; Wataha ve ark., 1992). MTT testi pek çok araştırmacı tarafından tercih edildiğinden elde edilen bulguların karşılaştırılabilmesi gibi bir avantajı da sağlar (Osorio ve ark., 1998; Sletten ve Dahl, 1999; Keiser ve ark., 2000; Huang ve Chang, 2002; Quinlan ve ark., 2002; Lin ve ark., 2004; Nalçacı ve ark., 2004; Görduysus ve ark., 2007; Yan ve ark., 2010; Yuan ve ark., 2010).

Çalışmada uygulanacak test sistemine karar verme aşamasında deney gruplarında kullanılacak materyallerin kimyasal yapısının o test sistemine uyumu baz alınmalıdır. Örneğin, bir materyal hücre membran geçirgenliğinde bir değişikliğe neden olmuyorsa o materyalin sitotoksitesini belirlemede permeabilite testlerinin kullanımı uygun olmayabilir (Keiser ve ark., 2000). Çalışmamızda kullandığımız deney materyallerinden BA ve MTA hidrofilik yapıda olup iyonik bileşenlerini serbestleştirme eğiliminde olduğundan; hücre membranı permeabilitesini etkileyen bir test yerine hücre içi enzim aktiviteleri ile ilgili bir test olan MTT testi kullanılması daha uygun görülmüştür.

Hücre kültürü çalışmalarında farklı ekstraksiyon süreleri, materyallerin sitotoksitesilerinin incelenmesi bakımından önemlidir (Huang ve Chang, 2002). Çalışmamızda BA, MTA, Super EBA ve amalgamın L-929 hücre kültüründe sitotoksitesilerinin değerlendirilmesinde materyallerin 24, 48 ve 72 saatlik salınım sıvıları incelenmiştir. Karimjee ve ark. (2006)'nın perforasyon tamir materyali olarak kullanılan MTA/su, MTA/KY Jelly, Fuji II LC ışıkla sertleşen cam iyonomer siman ve bir dental amalgamın sitotoksitesilerini

PDL hücre kültüründe MTS testi ile inceledikleri çalışmalarında materyallerin 24. ve 48. saatteki toksisitelerinin 72. saatteki toksisite sonuçlarından istatistiksel olarak belirgin farklılık gösterdiğini ve 24. ve 48. saatteki örneklerin sonuçlarının hücre canlılığı bakımından benzer sonuçlar gösterdiğini belirtmişlerdir. Yan ve ark. (2010), BA ve MTA' nın sitotoksisitelerini insan PDL fibroblastları üzerinde inceledikleri çalışmalarında, 24, 48 ve 72 saatlik MTT testi sonuçlarına göre farklı zaman periyotlarında BA, MTA ve kontrol grupları arasında toksisite açısından farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir. Yine BA ve MTA' nın osteoblast hücreleri üzerindeki sitotoksisitelerinin MTT testi ile 24, 48 ve 72. saatlerde karşılaştırıldığı bir çalışmada bu zaman noktalarında gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır (Yuan ve ark., 2010).

Çalışmamızdaki deney gruplarına ait salınım sıvılarının hücre kültürleri üzerine tatbikinden sonraki MTT testi ile elde edilen optikal densite değerlerinin, kontrol grubu optikal densite değerlerine oranı (%) hücre canlılığı olarak ifade edilmiş ve her grubun kendi kontrol grubunun hücre canlılık oranlarının %100 olduğu kabul edilerek hesaplamalar yapılmıştır. Mosmann (1983)' a göre deney materyali uygulandıktan sonra %90 ve üzeri hücre canlılığı varlığı sitotoksik etkinin olmadığı, %60-%90 arası hafif , %30-%59 arası orta ve %30 ve daha aşağısı ise şiddetli düzeyde sitotoksik olduğu şeklinde sınıflandırılır. Mosmann' ın bu sınıflamasına göre çalışmamızın sonuçlarının 24 saatlik değerlendirmesinde BA (%97,5), MTA (%97,8) ve amalgam (%91,44)' ın sitotoksik olmadığı, Super EBA (%66,35)' nın ise hafif sitotoksik etki gösterdiği söylenebilir. 48. saat değerlendirmelerine göre BA (%95,67) ve MTA (%93,06) yine sitotoksik etki göstermezken amalgam (%89,63) ve Super EBA (%63,83) hafif sitotoksik etki göstermiş, 72. saatte ise sadece BA (%94,46) sitotoksik etki göstermezken amalgam (%87,3), MTA (%83,82) ve Super EBA (%65,84) hafif sitotoksik etki göstermiştir.

Yaptığımız çalışmadaki MTT testi sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesine göre; 24 saatlik değerlendirmede hücre canlılık oranları açısından BA ile

MTA grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, Super EBA ve amalgam gruplarından daha iyi sonuç verdikleri gözlenmiştir. Grupların 48 saatlik değerlendirmelerinde BA diğer gruplara göre daha yüksek hücre canlılık oranı gösterirken, en düşük canlılık oranının Super EBA grubunda olduğu, MTA ve amalgam grupları arasında anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir. 72 saatlik değerlendirmede ise gruplar arasında BA grubu yine en yüksek hücre canlılık oranını gösterirken bunu sırasıyla amalgam, MTA ve Super EBA gruplarının takip ettiği gözlenmiştir.

Çalışmamızdaki her bir materyal için 24. saatten 72. saate kadar olan zamana bağlı hücre canlılık oranındaki değişimlerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Yapılan literatür araştırmasında BA ile ilgili tüm sitotoksite çalışmalarında BA' nın kullanılan hücreler üzerinde çok düşük oranda sitotoksisite gösterdiği veya hiç toksisite göstermediği bildirilmiştir (De Deus ve ark., 2009; Yan ve ark., 2010; Yuan ve ark., 2010; Mukhtar-Fayyad, 2011). MTA için de aynı durum söz konusudur (Osorio ve ark., 1998; Zhu ve ark., 2000; Thomson ve ark., 2003; Lin ve ark., 2004; De Deus ve ark., 2005; Görduysus, 2007; Gomes-Filho ve ark., 2009; Miranda ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2010). Super EBA ve amalgamın değerlendirildiği çalışmalarda ise bu materyallerin hafiften şiddetliye değişik oranlarda sitotoksisite gösterdikleri bildirilmiştir (Bruce ve ark., 1993; Chong ve ark., 1994b; Torabinejad ve ark., 1995b; Makkawy ve ark., 1998; Zhu ve ark., 1999; Keiser ve ark., 2000; Tai ve Chang, 2000; Haglund ve ark., 2003; Karimjee ve ark., 2006; Souza ve ark., 2006; Koulaouzidou ve ark., 2008).

De Deus ve ark. (2009), BA' nın toksik etkilerinin değerlendirilmesinde primer insan mezenşimal hücrelerini kullanmışlar ve aynı örnekleri üç farklı test ile 24, 48 ve 72 saatlik periyotlarda değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın

sonuçlarına göre BA ile MTA' nın benzer sonuçlar verdikleri ve biyouyumlu oldukları bildirilmiştir.

Yuan ve ark. (2010)' nın fare MC3T3-E1 osteoblast hücreleri üzerinde BA' nın sitotoksitesini ve mineralizasyona bağımlı gen ekspresyonuna etkisini araştırdıkları çalışmalarında 24., 48. ve 72. saatlerde materyallerin hücrelere etkileri MTT testi ve kantitatif eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu analiziyle değerlendirilmiştir. MTT sonuçlarına göre hücre canlılığı ve çoğalmasında BA ve MTA grupları arasında kültür periyodu boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. Mineralizasyona bağlı gen ekspresyonu col1, ocn ve opn gibi birçok spesifik gen markörünün açığa çıkmasının hesaplanması ile belirlenmiştir. Kollajenöz protein için kullanılan col1 gen kodu osteoblastların ekstraselüler matriksinin ana komponentidir. Ocn olarak kodlanan osteokalsin kollajenöz olmayan bir proteindir ve osteoblastik mineralizasyon boyunca ekstraselüler matriks içinde açığa çıkar. Opn olarak kodlanan osteopontin kemiğin organik bir komponentidir ve ekstraselüler matriks mineralizasyonunda önemli bir rol oynar. Genellikle, bu çalışmada BA ve MTA nın osteojenik gen ekspresyonunu (col1, ocn, opn) tetiklediği bulunmuştur. Bu üç genin ekspresyon derecesi 24. saatte en düşük seviyede iken BA grubunda 48. ve 72. saatlerde osteoblast hücrelerinde col1 ekspresyonu artmıştır. Ocn ekspresyonu 48. saatte BA tarafından önemli derecede artmış fakat MTA tarafından durdurulmuştur. 72. saatte BA grubundaki opn ekspresyonu MTA ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında açıkça arttığı belirtilmiştir. Farklı günlerde MTA ile karşılaştırıldığında BA grubunda bu üç genin ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür.

Yan ve ark. (2010), MTA ile karşılaştırmalı olarak BA' nın insan PDL fibroblastları ve fibroblastlarının farklılaşması üzerindeki etkisini MTT testi ile 1., 2. ve 3. günlerde ve kantitatif eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu analiziyle 3., 5. ve 7. günlerde değerlendirmişlerdir. MTT testi sonuçlarına göre, kültür periyodu boyunca BA grubunda hücre sayısının kontrol grubuna

benzer olduğu, MTA grubunun ise fibroblast proliferasyonunu baskıladığı bildirilmiştir. Kantitatif eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu analiziyle fibroblastların farklılaşmasına neden olan genlerin ekspresyonunda agregatların etkisi değerlendirilmiştir. Osteoblastlar tarafından salgılanan ve kemik oluşumunu gösteren ALP ekspresyonu seviyesi 3. günde MTA grubunda, kontrol ve BA grubundan daha yüksekken, 7. günde ise en yüksek seviyenin BA grubunda gözleendiği bildirilmiştir. Kollojenöz protein olarak adlandırılan alveoler kemik iyileşmesi sırasında artan, col1 ekspresyonunun ise 3. günde MTA grubunda kontrol ve BA grubundan daha yüksekken, 5. günde BA ve MTA gruplarında kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve 7. günde ise en yüksek seviyenin BA grubunda gözleendiği bildirilmiştir.

Yukarıda bahsedilen BA' nın toksisitesini belirlemek amacıyla yapılmış olan bu çalışmaların sonuçlarına göre BA' nın toksisite göstermemesi bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Bu çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki bazı farklılıkların da kullanılan hücre kültürlerinin ve sitotoksik testlerinin farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonucunda BA ve MTA' nın biyouyumlu materyaller olduğu görülmüştür. Ancak BA' nın MTA' dan 48. ve 72. saatteki değerlendirmelerde daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir. MTA' nın yapısında trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, tetrakalsiyum alüminoferrit, kalsiyum sülfat ve bizmut oksit bulunur. Yapısındaki bu bizmut ve alüminyum iyonları oldukça yüksek oranda ratların osteosarkom hücreleri ve fibroblastlar üzerinde toksik bulunmuştur (Yamamoto ve ark., 1998, Di Virgilio ve ark., 2009). Bu nedenle MTA' nın bizim çalışmamızda elde ettiğimiz hafif sitotoksik etkisi MTA' nın yapısından salınan bu bizmut ve alüminyum iyonlarına bağlı olabilir. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda BA alüminyum içermeyen nanopartiküllü bir seramik sementtir ve içeriğindeki ana komponentler kalsiyum silikat, kalsiyum hidroksit ve hidroksiapatittir. Nanokristalin hidroksiapatitin insan PDL fibroblastlarının proliferasyonunu stimule ettiği

rapor edilmiştir (Kasaj ve ark., 2008). BA' nın neden MTA' dan daha az toksisite gösterdiği bu şekilde açıklanabilir.

Mukhtar-Fayyad (2011), bioseramik yapıdaki BA ve iRoot SP materyallerinin çeşitli konsantrasyonlarda (saf, 1/2, 1/10, 1/50, 1/100) insan fibroblast hücresi olan MRC-5 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini MTT testini kullanarak 24, 72 saat ve 7 gün süreyle değerlendirdikleri çalışmalarında BA' nın ilk 3 konsantrasyonunun 24. saatteki toksisitesinin 72. saat ve 7. günden daha fazla olduğunu, 1/50 ve 1/100' lük konsantrasyonlarının ise toksisite göstermediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 24., 48. ve 72. saatlerde BA, L929 hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstermemiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın bulguları arasındaki bu farklılığın kullanılan hücre tipinin farklı oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Keiser ve ark. (2000)' nın insan PDL fibroblastlarının canlılığını MTT testi ile değerlendirdikleri çalışmalarında MTA, Super EBA ve amalgamın 24 saatlik salınım sıvılarını kullanmışlardır. Taze karıştırılmış örneklerde MTA en az toksisite gösterirken, 24 saatlik örneklerde en yüksek toksisiteyi Super EBA göstermiş amalgam ve MTA arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızın bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Kanal patları ve kök ucu dolgu materyallerinin 72 saatlik inkübasyon periyodu sonrasında insan gingival fibroblastları ve L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerinin iki farklı sitotoksikite testi (MTT ve Crystal Violet (CV) testi) ile değerlendirildiği bir çalışmada, insan gingival fibroblastlarının MTT testi ile değerlendirilmesinde MTA sitotoksik bulunmazken, amalgam ve Super EBA sitotoksik etki göstermiştir. L929 hücreleri üzerindeki etkiler MTT testi ile değerlendirildiğinde amalgam ve MTA' nın sitotoksik olmadığı, Super EBA' nın hücre proliferasyonunu azalttığı belirtilmiştir (Osorio ve ark., 1998). Bu çalışmada L929 hücreleri üzerindeki MTA, amalgam ve Super EBA' nın

etkilerinin MTT testi sonucu elde edilen bulguları bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir.

Miranda ve ark. (2009), gri ve beyaz MTA ve MBPc deneysel simanın L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini agar overlay metoduyla 24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirdikleri çalışmalarında her iki tip MTA' nın da hafif ve MBPc simanının ise orta derecede sitotoksiste gösterdiklerini bildirmişlerdir. Çalışmada kullanılan sitotoksiste test yöntemi farklılığına rağmen bu çalışmanın sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Görduysus ve ark. (2007), MTT testi ile MTA, Diaket, Endion ve CYMED 8410' un insan PDL fibroblastları üzerindeki toksisitesini 24, 48 ve 72 saatlik periyotlarda değerlendirdikleri çalışmalarında MTA' nın iyi bir biyouyumluluk gösterdiğini ancak Diaket, Endion ve CYMED 8410' un PDL fibroblastları üzerinde toksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada farklı bir hücre kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmanın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Zhang ve ark. (2010) L929 fare fibroblastlarına iRoot SP, AH Plus ve MTA' nın toksik etkilerini belirlemek amacıyla Milipore filtre testi ve MTT testini kullanmışlardır. Bu çalışmada filtre testi sonuçlarına göre MTA' nın toksik olmadığı, AH Plus' ın MTA ve iRoot SP' den, iRoot SP' nin de MTA' dan daha toksik olduğu bildirilmiştir. MTT testi sonuçlarına göre ise MTA ve iRoot SP' nin sitotoksik olmadığı ve AH Plus' ın hafif sitotoksiste gösterdiği belirtilmiştir. Bu çalışma MTT testi ve farklı testlerle de MTA' nın toksik olmadığını göstermesi yönünden önemlidir.

Koulaouzidou ve ark. (2008), ProRoot MTA, MTA Angelus, Super EBA ve rezin modifiye bir cam iyonomer siman olan Vitrebond' un rat pulpa hücresi (RPC-C2A) ve insan akciğer fibroblastı (MRC-5) üzerindeki sitotoksitesini

kolorimetrik bir test tekniği olan XTT metodu kullanarak 24 ve 72 saatlik periyotlarda değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre tüm zaman periyotlarında ve hücre tiplerinde sitotoksitenin en az görüldüğü gruplar MTA grupları olmuş bunu sırasıyla Super EBA ve Vitrebond takip etmiştir. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Tai ve Chang (2000), insan PDL hücreleri üzerinde amalgam, ışıkla sertleşen kompozit rezin ve ışıkla sertleşen cam iyonomer simanın *in vitro* olarak 1, 7 ve 14. günde sitotoksitelerini inceledikleri çalışmalarında sitotoksite en yüksekten en düşüğe sırasıyla kompozit rezin, cam iyonomer siman ve amalgam materyallerinde görülmüştür. Bu çalışma farklı hücre ve farklı testlerin kullanıldığı bir çalışma olmasına rağmen bulguları bizim çalışmamızın bulguları ile paraleldir ve amalgamın bizim çalışmamızdan daha uzun süreli değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Thomson ve ark. (2003), MTA' nın doku kültüründe sementoblast oluşumu ve osteokalsin üretimine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında MTA' nın sementoblastların bağlanmasına, gelişimine ve mineralize matriks geni ve protein ekspresyonunun üretimine izin verdiğini belirtmişler. Araştırmacıların bulguları, MTA' nın sementoblastlar ile biyouyumluluğunun iyi olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Amalgam günümüze değin en sık tercih edilen retrograt dolgu ve perforasyon tamir materyali olmuştur. Amalgamların sitotoksik etkilerini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (Kaga ve ark., 1988; Kaga ve ark., 1991; Psarras ve ark., 1992). Amalgamın sitotoksitesi, amalgam yüzeyinden doku kültürü içerisine elementlerin salınımı ve bu elementlerin hücre gelişimini etkilemesiyle meydana gelir (Kaga ve ark., 1988). Kaga ve ark. (Kaga ve ark., 1991), amalgam yapısındaki gümüş ve civanın daha az sitotoksik olduğunu göstermişleridir. Çinko içeren amalgamlar içermeyenlerden daha yüksek sitotoksite sergilerler (Kaga ve ark., 1988). Amalgamın içerisindeki

Çinko konsantrasyonları düşük olsa bile amalgam yüzeyine çinkonun akümülasyonu önemlidir (Hanawa ve ark., 1987). Bunlara ilaveten, Wataha ve ark. (1994), çinkosuz amalgamın (Tytin, Kerr Manufacturing Co., U.S.A.) sitotoksik olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız amalgamın da çinko içermeyen bir amalgam olmasından dolayı sitotoksisite göstermediği dşncesindeyiz.

Torabinejad ve ark. (1995b), MTA, amalgam, Super EBA ve IRM' nin sitotoksisitesini L929 fare fibroblastları üzerinde 24 saatlik periyotta incelemişlerdir. Agar overlay metodu sonuçlarına göre amalgam diğer materyallerden daha az toksisite gösterirken ikinci sırayı MTA almıştır. Bu çalışmada kullanılan amalgam da çinko içermemektedir ve sonuçları farklı bir metot kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Souza ve ark. (2006), V79 fibroblastları ve murin granülosit-makrofaj progenitör hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında perforasyon tamirinde kullanılan amalgam, cam iyonomer, Super EBA, N-Rickert, MTA ve gütaperkanın biyolojik uyum ve sitotoksisitelerini karşılaştırmak amacıyla NAC (nucleic acid content), NRU (neutral red uptake) ve MTT testlerini kullanmışlardır. NAC ve MTT testlerine göre materyaller sitotoksisite açısından yüksekten düşüğe cam iyonomer > N-Rickert  Super EBA > gütaperka > amalgam  MTA şeklinde sıralanmıştır. NRU testi sonuçlarına göre ise gütaperka, amalgam ve MTA en az toksisite gösteren materyaller olmuştur. Bu alışma farklı hücrelerin ve MTT testine ilaveten farklı testlerin de kullanıldığı bir çalışma olmasına rağmen bulguları bizim çalışmamızın bulguları ile paraleldir ve bu çalışmada yine çinko içermeyen bir amalgam kullanılması açısından önemlidir.

Karimjee ve ark. (2006)' nın perforasyon tamir materyali olarak kullanılan MTA/su, MTA/KY Jelly, Fuji II LC ışıkla sertleşen cam iyonomer siman ve bir dental amalgamın sitotoksisitelerini PDL hücre kültüründe MTS testi ile

inceledikleri çalışmalarında MTA/su, MTA/KY Jelly ve amalgamın hücre canlılığı bakımından benzer sonuçlar gösterdiğini, cam iyonomer simanın diğer gruplardan düşük hücre canlılığı gösterdiğini belirtmişlerdir. Karimjee ve arkadaşları da çalışmalarında çinkosuz amalgam kullanmışlardır. Bu çalışmanın sonuçları da farklı bir hücre kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Haglund ve ark. (2003), L929 fare fibroblastları ve makrofajlar üzerinde MTA, çinkosuz amalgam, IRM ve Retroplast' in sitotoksik etkilerini Milipore hücre testiyle değerlendirdikleri çalışmalarında kontrol grubunun tüm gruplardan anlamlı şekilde daha yüksek hücre sayısı gösterdiğini, taze hazırlanmış ve önceden karıştırılmış MTA ve amalgam gruplarının arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada farklı bir yöntem ve farklı hücre tipi kullanılmasına rağmen bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızın bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre en yüksek sitotoksisiteyi Super EBA grubu göstermiştir. Super EBA' nın likitinde öjenol bulunur ve Super EBA' nın yapısından sürekli salınır (Imazato ve ark., 2006). Öjenol, fenolik bir bileşendir ve 0,5-1 mM (milimolar)' lık konsantrasyonda PDL fibroblastlarının mitokondriyal dehidrogenaz aktivitesini %45-51 oranında artırır. Bununla birlikte, konsantrasyonu 0,5 mM' den daha yukarı çıkıp arttıkça öjenol canlı PDL fibroblastlarının sayısını azaltır (Lin ve ark., 2004). Super EBA likitinin öjenol konsantrasyonu 2,32 M (molar) (%37,5) ($1M=1\text{mol/L}=1000\text{mol/m}^3=1000\text{mM}$) civarındadır (Lin ve ark., 2004). Öjenol, DNA sentezini ve osteojenik hücrelerin proliferasyonunu 10^{-6} M' lık konsantrasyonda baskılar (Imazato ve ark., 2006). Bu efektif dozun daha üstündeki konsantrasyonlarda EBA' dan sürekli salınan öjenol hücre çoğalmasının ve ALP aktivitesinin inhibisyonuna neden olur (Imazato ve ark., 2006). Öjenol; hücrel sitokrom P450, tirozinaz ve peroksidaz tarafından toksik fenoksil radikallerine ve kinon methide metabolize olur (Lin ve ark., 2004). Öjenol içerikli simanların salınım sıvıları pulpal fibroblastlar üzerinde toksisite gösterir (Chen ve ark., 2002).

Periodontal ve gingival fibroblastların ezilip toz haline getirilmiş EBA ile kültüre edildiklerinde hızla canlılıklarını yitirdikleri rapor edilmiştir (Bonson ve ark., 2004). Öjenolün dental pulpa hücreleri ve oral mukoza fibroblastları üzerindeki toksik etkileri gösterilmiştir (Kasugai ve ark., 1990; Jeng ve ark., 1994). Super EBA karıştırıldıktan sonra difüze olabilen öjenol konsantrasyonu düşmektedir (Lin ve ark., 2004). Bununla birlikte, EBA içeriğindeki orto-etoksibenzoik asit de hücre hasarını artırabilir (Moretton ve ark., 2000).

Lin ve ark. (2004), insan PDL fibroblastları üzerinde MTA, IRM, Super EBA, amalgam ve Fuji II GIC' nin toksisitelerini MTT testi kullanarak değerlendirmişler, MTA' nın biyouyumlu bir retrograt dolgu maddesi olduğunu ve bunu amalgam ve Fuji II GIC' in takip ettiğini bildirmişlerdir. IRM ve Super EBA' nın ise PDL fibroblastları üzerinde sitotoksik etki gösterdiklerini ve bu sitotoksik etkinin yapılarındaki öjenolden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir.

Torabinejad ve ark. (1995b), MTA, çinkosuz amalgam, Super EBA ve IRM' nin sitotoksitesini L929 fare fibroblastları üzerinde radiochromium salınım metodu ile 4 ve 24 saatlik periyotta incelemişlerdir. Radiochromium metodunun sonuçlarına göre en düşük toksisiteyi MTA göstermiş ve bunu sırasıyla amalgam, Super EBA ve IRM izlemiştir. Bu çalışmanın sonucunda Super EBA' nın amalgam ve MTA' dan daha toksik olması bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paralellik gösterir.

Samara ve ark. (2011), ProRoot MTA, MTA Angelus ve Super EBA' nın 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon periyodu boyunca insan PDL hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini tripan mavisi testi ile değerlendirdikleri çalışmalarında ProRoot MTA' nın en biyouyumlu materyal ve Super EBA' nın ise en toksik materyal olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın özellikle Super EBA ile ilgili sonuçları bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Imazato ve ark. (2006), MC3T3-E1 osteoblast hücreleri üzerinde clearfil AP-X, Superbond, Fuji iyonmer Tip II LC ve Super EBA simanının toksik etkilerini 3, 7, 14 ve 21 günlük periyotlarda değerlendirmişlerdir. SEM' de materyallere hücrelerin bağlanması ve çoğalması ve hücrelerin mitokondriyal dehidrojenaz ve ALP aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hücrelerin Super EBA yüzeyine tutunup çoğalmasının zayıf olduğu ve Super EBA grubunda hücrelerin mitokondriyal dehidrojenaz ve ALP aktivitelerinin anlamlı derecede baskılandığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları Super EBA' nın uzun dönem sitotoksitesini göstermesi açısından önemlidir.

Literatürde, BA ile ilgili henüz yayınlanmış bir *in vivo* çalışma bulunmamakla birlikte MTA, Super EBA ve amalgamın biyolojik uyumlarını araştıran çalışmalar mevcuttur.

Torabinejad ve ark. (1995d), kobayların mandibulasına implante edilen Super EBA ve MTA' nın doku reaksiyonlarını iki ay sonrasında histolojik olarak değerlendirmişlerdir. MTA implantlarına karşı oluşan doku reaksiyonunun Super EBA' dan daha ılımlı olduğu tespit edilmiştir. *In vivo* koşullarda yapılmış olan bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Holland ve ark. (2002b) gri ve beyaz MTA' nın biyolojik uyumlarını değerlendirmek için dentin tüplerine bu materyalleri yerleştirerek hazırladıkları örnekleri ratların subkutanöz bağ dokularına 7 ve 30 günlük süreyle implante etmişler, beyaz MTA' nın gri MTA ile benzer sonuçlar gösterdiğini bildirmişlerdir. Holland ve ark. (2001), köpek dişlerinde oluşturulan lateral perforasyonların tedavisinde MTA ve Sealapex' in etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında tedaviden 30 ve 180 gün sonrasında iyileşmeleri histolojik analizle değerlendirmişlerdir. MTA örneklerinin çoğunda enflamasyon gözlenmezken, MTA üzerine sement depozisyonu gözlenmiştir. 180 günlük periyotta Sealapex' in tüm örnekleri kronik enflamasyon

gösterirken sadece üç örnekte materyalin üzerine hafif bir sement depozisyonu gözlenmiştir. Sonuç olarak MTA örnekleri iyileşme yönünden daha iyi bulgular sergilemiştir. Juarez Broon ve ark. (2006), köpeklerin dişlerinin furkasyon bölgelerinde frezlerle oluşturdukları perforasyonları MTA ve Portland simanı kullanarak tamir etmişler ve 90 gün sonunda bu perforasyonları değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre tüm materyaller mineralize dokuda perforasyonları tamamen kapatarak iyi bir tıkama sağlamış ve dişlerde enflamasyon gözlenmemiştir. Bu çalışmalar MTA' nın *in vivo* olarak biyouyumlu bir materyal olduğunu göstermesi bakımından önemlidir.

Shahi ve ark. (2006), amalgam, gri MTA ve beyaz MTA' nın biyouyumluluğunu ratların bağ dokuları üzerinde 3 gün, 1 ve 3 hafta süreyle değerlendirdikleri çalışmalarının sonuçlarına göre 3 gün sonunda beyaz MTA; gri MTA ve amalgamdan daha biyouyumlu iken, 1 hafta sonra gri MTA; beyaz MTA ve amalgamdan daha biyouyumlu bulunmuştur. 3 hafta sonra ise kontrol grubu da dahil olmak üzere gruplar arasında anlamlı bir fark kalmamıştır. MTA ve amalgamın biyouyumlu bulunması yönünden bu çalışma bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Sumer ve ark. (2006), yüksek bakırlı amalgam (çinkosuz), IRM, MTA ve klorheksidin ile karıştırılmış MTA' nın toksisitesini ratların bağ dokuları üzerinde 15, 30 ve 60 günlük periyotlarda değerlendirdikleri çalışmalarının sonuçlarına göre tüm materyallerin fibröz bağ dokusu ile çevrelendiğini ve dokular tarafından iyi tolare edildiklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada MTA ve amalgamın biyouyumlu bulunması çalışmamızı destekleyen önemli bir bulgudur.

Bernabe ve ark. (2007), köpeklerin premolar dişlerinde geliştirdikleri periapikal lezyonların tedavisinde retrograt olarak MTA ve ZOE siman kullanmışlar ve bu dişlerin yarısının kanallarını doldurup koronal

restorasyonla kapatırlarken diğer yarısının kanallarını ve giriş kavitesini boş bırakmışlardır. 180 gün sonra değerlendirilen bu dişlerin histolojik incelemelerine göre kanalları doldurulup giriş kavitesi restore edilen MTA grubunun, kanalları doldurulan ve doldurulmayan ZOE grubundan periodontal dokulardaki enflamasyon varlığı açısından daha iyi olduğu bulunurken kanalları doldurulan ve doldurulmayan MTA grupları arasında farkın olmadığı gözlenmiştir. ZOE örnekleri üzerinde sement formasyonu gözlenmezken MTA örneklerinin hepsinde sement varlığı belirlenmiştir. MTA'nın enflamasyon varlığı ve sement formasyonu açısından değerlendirildiği bu çalışmada iyi sonuçlar vermesi bizim sonuçlarımızla benzerdir.

Maher ve ark. (1992)'nin yaptığı bir çalışmada çinkosuz amalgam ve IRM'nin 5, 10 ve 15 haftalık süreçte klinik, radyografik ve histolojik olarak erkek dağ gelinciğinin (ferret) kanin dişleri üzerindeki biyoyumluluklarını retrograt olarak değerlendirdikleri çalışmalarında klinik ve radyografik olarak periapikal dokular tarafından iyi tolere edildiklerini bildirmişlerdir. Ancak histolojik değerlendirmede amalgam örneklerinin fibröz kapsül oluşumu ve enflamasyonda 15 haftalık süreçte azalma gösterdiğini, IRM'nin ise kalıcı enflamasyon ve daha yavaş bir iyileşme süreci gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları amalgamın biyoyumluluğu yönünden bizim çalışmamızın sonuçlarına benzerdir. Ayrıca, bizim çalışmamızda kullandığımız Super EBA simanına benzer yapıdaki güçlendirilmiş bir çinkooksit öjenol siman olan IRM'nin biyoyumluluk yönünden zayıf bulunması da bizim sonuçlarımıza paralellik gösterir.

DeGrood ve ark. (1995)'nin amalgam ve Ketac-Fil materyallerinin ratlar üzerinde kemik doku reaksiyonlarını 14, 42 ve 90 günlük sürelerde değerlendirdikleri çalışmalarında her iki materyalin de biyolojik uyumlu olduklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da amalgamın sitotoksik olmaması bu çalışmanın sonucuyla benzerlik gösterir.

Yıldırım ve ark. (2005), MTA ve Super EBA' nın biyouyumluluğunu değerlendirdikleri çalışmalarında köpek premolar ve molar dişlerinde oluşturdukları perforasyon alanlarını bu materyallerle tamir etmiş ve 1, 3 ve 6 aylık periyotlarda iyileşmeleri değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirmelere göre MTA' nın Super EBA' dan daha az enflamasyon gösterdiği, MTA' daki iyileşmenin perforasyon sahasında yeni sement formasyonu ile olduğunu, Super EBA' da ise enflamasyon göstermeyen örneklerin bağ dokusu ile iyileştiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızın bulgularıyla uyumludur.

Aguirre ve ark. (1986), köpeklerin maksiller molarlarında yaptıkları çalışmalarında amalgamın, gütaperkanın ve indium foilin klinik, radyografik ve histolojik bulgularını 2-6 aylık periyotlar halinde değerlendirmişler, amalgam ve gütaperkanın indium foilden anlamlı derecede klinik, radyografik ve histolojik bulgular açısından daha iyi sonuçlar verdiğini, bu iki materyal arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Christiansen ve ark. (2009) rezeksiyon sonrası kök ucunun gütaperka ile bırakıldığı ve MTA ile kapatıldığı, yaş ortalamasının 54.6 (30-77) olduğu, 44 hastanın değerlendirildiği randomize klinik çalışmalarında bu dişlerden 1 hafta ve 1 yıl sonra alınan radyografileri iyileşme yönünden değerlendirmişlerdir. MTA ile tedavi edilen dişler (%96) gütaperka ile bırakılan dişlerden (%52) daha iyi iyileşme göstermiştir. Bu çalışma MTA' nın klinik başarısını göstermesi açısından önem teşkil etmektedir.

Torabinejad ve ark. (1998), kobayların tibia ve mandibulalarına MTA, amalgam, IRM ve Super EBA implante ettikleri çalışmalarında 80 gün sonra histolojik değerlendirmeler yapmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre her iki kemikte de MTA implante edilen tüm örnekler doku reaksiyonu yönünden daha iyi bulunmuş, enflamasyon gözlenmemiştir. Amalgam implante edilen

her iki kemikte birer örnekte sert doku oluşumu gözlenirken IRM ve Super EBA örneklerinin çoğunda materyallere yumuşak doku bağlantısının varlığı gözlenmiştir. Baek ve ark. (2005), periapikal doku cevabı ve sement rejenerasyonunu değerlendirmek amacıyla köpeklerin kanal tedavisi yapılmış premolar ve molar dişlerine mikrocerrahi tekniklerle amalgam, Super EBA ve MTA yerleştirerek bu dişleri 5 ay sonra değerlendirmişlerdir. MTA, üzerine sement birikimiyle periapikal doku uyumu yönünden en olumlu sonuçları göstermiştir. Super EBA' nın ise kök ucu dolgu materyali olarak amalgamdan daha iyi olduğu belirtilmiştir. Pitt Ford ve ark. (1995), köpeklerde yaptıkları *in vivo* çalışmalarında deneysel olarak mandibular premolar dişlerinde oluşturdukları furkasyon perforasyonlarının tamirinde amalgam ve MTA kullanmışlardır. Sonuçların histolojik olarak değerlendirilmesinde, MTA uygulanan grupta daha az iltihabi reaksiyon bildirilmiştir. Sement formasyonu açısından da MTA'nın amalgam uygulanan gruba göre daha iyi sonuçlar verdiği rapor edilmiştir. Torabinejad ve ark. (1995e) köpeklerin periradiküler dokularına çinkosuz amalgam ve MTA' nın biyolojik etkilerini 2-5 hafta ve 10-18 haftalık periyotlarda değerlendirdikleri araştırmalarında rezeksiyon prosedürünü takiben retrograt kaviteleri bu iki materyalle tıkamışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre MTA örneklerinde daha az periradiküler enflamasyon ve MTA' ya bağlı daha fazla fibröz kapsül gözlenmiştir. Ayrıca MTA yüzeyinde sement varlığı izlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarından bazı farklılıklar göstermiştir. Bu durumun *in vivo* koşullardaki doku cevabının yarattığı farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın ikinci bölümünde BA, MTA, Super EBA ve amalgamın, ağız florasında sıkça rastladığımız mikroorganizmalar olan *C. albicans*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. Sanguinis* ve *P. aeruginosa* üzerindeki antimikrobiyal etkinlikleri değerlendirilmiştir. İdeal bir perforasyon tamir materyali, iyi örtücülük özelliği ve biyouyumluluk kadar perforasyon bölgesinde mikroorganizmaların üremesini engelleyebilmek için bakteriyostatik veya bakterisidal olmalıdır (De Deus ve ark., 2007).

Endodontik perforasyonların başarılı bir şekilde tamir edilmesi perforasyon alanının bakteriyel enfeksiyondan korunması veya bakterilerin o bölgeden eliminasyonu ile gerçekleşmektedir (Beavers ve ark., 1986). Perforasyonun belirlenme süresi, boyutu ve şekli kadar lokalizasyonu da perforasyon alanında enfeksiyon kontrolünü etkiler (Tsesis ve Fuss, 2006). Endodontik perforasyonlarda perforasyonun lokalizasyonu tedavi prognozu açısından önemli bir faktördür. Perforasyonun gingival sulkusa yakın olması perforasyon alanının sulkus yoluyla oral kaviteden gelen bakterilerle kontamine olmasına neden olabilir (Fuss ve Trope, 1996). Perforasyonun hemen kapatılması tedavinin sonucunu olumsuz etkileyecek hemoraji ve kontaminasyonun varlığını elimine eder (Celik Unal ve ark., 2010).

Pek çok bilimsel kanıt endodontik tedavilerdeki başarısızlığın ana nedeninin mantarlar da dahil olmak üzere kök içinde ve çevresindeki enfeksiyonlarda yer alan mikroorganizmalardan kaynaklandığını belirtir (Nair ve ark., 1990; Siqueira, 2001; Sen ve ark., 1995; Waltimo ve ark., 1997). Aerobik ve fakültatif mikroorganizmalar genellikle primer enfeksiyonlara nazaran uzun süreli tedaviler, flare-up ve başarısız tedavilerin olduğu vakalarda daha sık gözlemlenirler (Matusow, 1995; Siren ve ark., 1997). Çalışmamızda kullandığımız mikroorganizmalardan *C. albicans*, enfekte kök kanalları ve periradiküler dokularda bulunur ve apikal periodontitisli inatçı enfeksiyonlardan sıkça izole edilen bir mantardır (Nair ve ark., 1990; Molven ve ark., 1991; Najzar-Fleger ve ark., 1992; Sen ve ark., 1995; Waltimo ve ark., 1997; Molander ve ark., 1998 ; Dohaithem ve ark., 2011). Çalışmamızda kullandığımız bir diğer mikroorganizma olan *E. faecalis*, fakültatif anaerob bir gr (+) koktur. Enterokoklar, inatçı endodontik enfeksiyonlarda ve başarısız endodontik tedavili dişlerde en sık rastlanan mikroorganizmalardandır. Bu bakterilerin düşük beslenme şartlarına sahip ortamlarda canlılıklarını koruyabildikleri ve kök kanal tedavisi esnasında standart kemomekanik işlemler sonrasında dahi çoğalabildikleri bildirilmiştir (Siqueira ve ark., 2002). Tek bir mikroorganizma olarak da hayatını devam ettirebilen *E. faecalis*

dirençli periapikal patolojilere sebep olmaktadır (Sundqvist ve ark., 1998; Siqueira, 2001). Ayrıca, *E. faecalis*' in $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ' e karşı kritik pH değeri olan 11.1 ile 11.5 'e kadar dirençli olduğu bildirilmiştir (Evans ve ark., 2002). Tüm bunlara ek olarak kolay kültür ve çalışma şartlarına da sahip olmasından dolayı antimikrobiyal etkinlik çalışmalarında sıkça tercih edilen bir bakteridir (Chong ve ark., 1994a; Owadally ve ark., 1994; Estrela ve ark., 2000; Siqueira ve ark., 2002; Stowe ve ark., 2004). *E. coli*, bazen kök kanalından elde edilir ve antimikrobiyal testlerde standart bir mikroorganizma olarak kullanılmaktadır (Helting ve Chandler, 1998; Basrani ve ark., 2003). *S. mutans*, çürük etiyolojisinde önemli rolü olan mikroorganizmalardandır (Morrier ve ark., 1998; Boeckh ve ark., 2002) ve dental plak içerisinde karyojenik etki gösterir (Morrier ve ark., 1998). Ayrıca, pulpal lezyonlar ve devamında pulpal patolojiler üzerinde önemli bir etki gösterebilir (Hahn ve ark., 2000). *S. sanguinis* çürük etiyolojisinde ve periodontal hastalıklarda gözlemlenen bir bakteridir ve diş yüzeyine kolonize olur (Caufield ve ark., 2000). *P. aeruginosa* ise kök kanalını enfekte edebilen dirençli bir mikroorganizmadır (Molander ve ark., 1998; Sundqvist ve ark., 1998).

Araştırmamızda BA, MTA, Super EBA ve amalgamın, *C. albicans*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* ve *P. aeruginosa* üzerindeki antimikrobiyal etkileri agar difüzyon testi ile incelenmiştir. Bu yöntemde, hazırlanan agar plaklarının üzerlerine yerleştirilen materyallerin çevresinde, test edilen bakterilerin antimikrobiyal etkinliklerine bağlı olarak gelişen inhibisyon alanının milimetrik olarak ölçümü ile veriler elde edilir. Agar difüzyon testi kolay, ucuz ve tekrarlanabilir bir testtir. Bu yöntem ile materyallerin birbiri ile direkt olarak karşılaştırılabilmesi mümkündür. Agar difüzyon testinin en önemli dezavantajı, materyallerin etkilerinin bakterisidal mi yoksa bakteriyostatik mi olduğu ayrımının yapılamamasıdır, ayrıca bu yöntem, test mikroorganizmalarının canlılığı hakkında bilgi sağlayamaz (Tobias, 1988). Tekrarlayan deneylerden elde edilen birbiriyle uyumlu sonuçlar materyal ve agar jel arasındaki temasın güvenilir olduğuna işaret etmektedir. Agar difüzyon testinde materyallerin antibakteriyel özelliklerinin

belirlenmesi materyal ve agar jelin iyi bir temas sağlamasına ve materyalin jel içine direkt olarak diffüze olabilmesine de bağlıdır (Tobias ve ark., 1985). Yani kolay diffüze olan, hidrofilik materyaller daha geniş inhibisyon alanı meydana getirir. Ayrıca, aynı materyalin farklı mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkinliğinin çeşitliliği materyalin difüzyonuyla sınırlandırılmamalı ve bu çeşitliliğin farklı faktörlerden de kaynaklanabileceği düşünülmelidir (Tobias ve ark., 1985). Bazı dezavantajlarına rağmen agar difüzyon testi, halen endodontik materyallerin antimikrobiyal etkilerinin incelenmesinde kullanılan en yaygın yöntemdir (Tobias, ve ark., 1985; Tobias, 1988; Torabinejad ve ark., 1995c; Stowe ve ark., 2004; Sipert ve ark., 2005; Miyagak ve ark., 2006; Ribeiro ve ark., 2006; Tanomaru-Filho ve ark., 2007; Zarrabi ve ark., 2009; Odabaş ve ark., 2011).

Çalışmamızda, 24 ve 48 saatlik inkübasyon periyodu sonunda BA ve MTA materyalleri çeşitli düzeylerde tüm mikroorganizmalar üzerinde inhibisyon oluşturmuştur. Super EBA' nın ise *E. coli*, *S. mutans* ve *S. sanguinis* üzerinde etkin olduğu görülürken *C. albicans*, *E. faecalis* ve *P. aeruginosa* üzerinde etkin olmadığı bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda kullandığımız tüm mikroorganizmalar üzerinde amalgamın etkisiz olduğu görülmüştür.

Bununla birlikte, materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* üzerinde 24. saatten 48. saate anlamlı bir fark oluşmamışken *C. albicans* üzerinde BA ve MTA' nın ve *P. aeruginosa* üzerinde BA' nın etkinliğinde 24. saatten 48. saate anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

Zhang ve ark. (2009a), BA ve MTA' nın antimikrobiyal etkinliklerini *E. faecalis* üzerinde farklı konsantrasyonlarda 1, 6, 15, 60 ve 240 dakika süreyle direkt kontakt testi kullanarak değerlendirmişler, BA ve MTA' nın *E. faecalis* üzerinde etkin olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları farklı bir test tekniği kullanılmasına rağmen bizim çalışmamızın sonuçlarıyla paraleldir.

Dohaithem ve ark. (2011), BA' nın *C. albicans* üzerindeki etkinliğini 1 saat, 24 saat, 3 gün ve 5 günlük periyotlarda direkt kontakt testiyle incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre BA örnekleri, 1 ve 24 saat sonunda antifungal etki göstermemiş, 3 ve 5. günlerdeki örnekler *C. albicans* üzerinde inhibisyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda 24 saat sonunda BA' nın *C. albicans* üzerine etkin olduğu ve bu etkinin 48. saatte azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışma ve bizim çalışmamızda da BA' nın *C. albicans* üzerinde etkin olduğu görülmektedir ancak kullanılan farklı test teknikleri nedeniyle sonuçlarda bir takım farklılıkların oluşabileceği düşüncesindeyiz.

Stowe ve ark.(2004), agar difüzyon yöntemini kullanarak MTA' yı steril su ve %0,12 klorheksidin glukonat (CHX) ile karıştırıp 9 adet mikroorganizma suşu üzerindeki etkinliğini 24. ve 48. saatlerde incelemişlerdir. İnceledikleri suşlar içerisinde bizim çalışmamızla ortak olan suşlar; *Streptococcus sanguis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans*' tır. Karıştırıldığı ajana bakılmaksızın tüm MTA örnekleri mikrobiyal çoğalmayı engellemiştir. MTA/klorheksidin grubu anlamlı derecede daha büyük inhibisyon zonları göstermiştir. Bu çalışma kullanılan test tekniği, değerlendirme zamanları ve kullanılan mikroorganizmalar üzerinde MTA' nın etkinliği bakımından sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir.

Riberio ve ark. (2006), MTA Dentsply, MTA Angelus, kalsiyum hidroksit ve Portland simanın antimikrobiyal etkinliğine *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* ve *Enterococcus faecalis* üzerinde agar difüzyon yöntemiyle bakmışlardır. Aerobik ortamda MTA örneklerinin *P. aeruginosa* ve *E. faecalis*' e karşı etkin olduklarını ancak *E. coli* üzerinde inhibisyon oluşturmadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise *E. coli* üzerinde MTA etkin bulunmuştur. Zarrabi ve ark. (2009) MTA, yeni endodontik siman (NEC), ve Portland simanın agar difüzyon yöntemiyle *E. coli*, *C.albicans*, *Actinomyces viscosus*, *Enterococcus faecalis* ve *Streptococcus mutans* üzerinde antimikrobiyal etkilerine 24, 48 ve 72. saatlerde baktıkları çalışmalarında MTA' nın *E. coli*, *C.albicans* ve

Streptococcus mutans üzerinde etkin olduğunu bulmuşlardır. Ancak *Enterococcus faecalis* üzerinde MTA' nın etkin olmadığını saptamışlardır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak *E. faecalis* üzerinde MTA' nın etkin olduğu bulunmuştur. Bunun nedeninin test tekniğinin farklı uygulanışından ve farklı laboratuvar koşullarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sipert ve ark. (2005), agar difüzyon testiyle *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* üzerinde Fill Canal, Sealapex, MTA, Portland simanı ve EndoRez' in antimikrobiyal etkinliklerini 24 saatlik inkübasyon periyodunda değerlendirmişler ve MTA' nın *E. coli* hariç diğer tüm mikroorganizmalar üzerinde inhibisyon zonu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* üzerinde MTA' nın etkin olduğu bulunmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda *E. coli* üzerinde de MTA' nın etkin olduğu görülmüştür. Bunun nedeninin yine test tekniğinin farklı uygulanışından ve farklı laboratuvar koşullarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Al-Nazhan ve Al-Judai (2003), MTA' nın antifungal aktivitesini tüp dilüsyon tekniğiyle 1 saat, 24 saat ve 3 gün süreyle değerlendirdikleri çalışmalarında, 1 saat sonunda fungal büyümenin devam ettiğini ancak 24 saat ve 3 gün sonunda bu büyümenin durduğunu rapor etmişler ve MTA' nın *C. albicans* üzerinde iyi bir antifungal etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Mohammadi ve ark. (2006), beyaz ve gri MTA' nın *Candida albicans* üzerindeki etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında tüp dilüsyon testini kullanmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre materyallerden hazırlanan örnekler 1 saatlik inkübasyon periyodu sonunda üreme gösterirlerken 24 ve 72 saatlik periyotlarda *C. albicans*' a karşı etkin oldukları gözlenmiştir. Bu çalışmalarda farklı bir metot kullanılmasına rağmen sonuçları bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Al-Hezaimi ve ark. (2005), beyaz MTA' nın farklı konsantrasyonlarının çeşitli ekspozür periyotlarında (1, 24, 48, 72 saat) *C. albicans* üzerinde antifungal etkisini agar difüzyon testiyle değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarına göre, *C. albicans* üzerinde MTA' nın konsantrasyonları ve inhibisyon etkisi arasında direkt bir bağlantı söz konusudur. 50 mg/ml' lik MTA konsantrasyonu tüm zaman periyotlarında inhibisyonu sağlarken 25 mg/ml' lik MTA konsantrasyonu 1 ve 24 saatlik periyotlarda *C. albicans*' a karşı inhibisyon göstermiştir. MTA' nın daha düşük konsantrasyonları *C. albicans*' ın büyümesini inihbe edememiştir. Yine Al-Hezaimi ve ark. (2006a)' nın yaptıkları başka bir çalışmada gri ve beyaz MTA' nın 50, 25, 12.5, 6.25 ve 3.12 mg/ml' lik konsantrasyonlarının *E. faecalis* ve *S. sanguis* üzerinde antimikrobiyal etkinlikleri 24, 48 ve 72 saatlik zaman periyotlarında tüp dilüsyon yöntemiyle değerlendirilmiş ve gri MTA' nın 50, 25 ve 12.5 mg/ml' lik konsantrasyonlarının *E. faecalis* üzerinde etkin olduğu, gri MTA' nın diğer konsantrasyonları ve beyaz MTA' nın tüm konsantrasyonlarının ise bu mikroorganizma üzerinde etkin olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre *S. sanguis* üzerinde tüm zaman periyotlarında gri MTA tüm konsantrasyonları ve beyaz MTA' nın 50, 25 ve 12.5 mg/ml' lik konsantrasyonlarının etkin olduğu belirtilmiştir. Al-Hezaimi ve ark. (2006b)' nın yaptıkları diğer bir çalışmada ise beyaz ve gri MTA' nın farklı konsantrasyonlarının çeşitli ekspozür periyotlarında (1, 24, 48, 72 saat ve 7 gün) *C. albicans* üzerinde antifungal etkisi tüp dilüsyon testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre gri MTA' nın 50, 25, 12.5, 6.25 ve 3.125 mg/ml' lik konsantrasyonları ve beyaz MTA' nın 50 ve 25 mg/ml' lik konsantrasyonları tüm zaman periyotlarında *C. albicans* üzerinde inhibisyon sağlarken beyaz MTA' nın 12.5 ve altındaki diğer konsantrasyonları *C. albicans* üzerinde inhibisyon sağlayamamıştır. Son yıllarda yapılan bir elektron sondalı mikroanaliz çalışmasında beyaz ve gri MTA arasındaki ana farklılığın içeriklerindeki Al_2O_3 , MgO ve özellikle FeO konsantrasyonlarının beyaz MTA da daha düşük olduğu tesbit edilmiştir (Asgary ve ark., 2005). Al-Hezaimi ve ark. (2006b) da çalışmalarının

sonuçlarındaki bu farklılıkların beyaz ve gri MTA' nın yapısındaki kimyasal farklılıklar sonucunda oluşabileceğini belirtmişlerdir.

Tanomaru-Filho ve ark. (2007), içerisinde endodontik patların, MTA' nın ve Portland simanının farklı versiyonlarının bulunduğu deney gruplarının altı farklı mikroorganizma üzerindeki etkinliklerini 24. saatte agar difüzyon testi ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan mikroorganizmalar, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve *Enterococcus faecalis*' dir. Elde edilen sonuçlara göre bu çalışmadaki tüm materyallerin tüm mikroorganizmalar üzerinde etkin olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve *Enterococcus faecalis* üzerinde MTA' nın etkin olduğu bulunmuştur, bu bakımdan bu çalışma ile sonuçlarımız paralellik göstermektedir.

Torabinejad ve ark. (1995c), 9 adet fakültatif ve 7 adet anaerobik bakteri üzerinde agar difüzyon testiyle amalgam, çinkooksit öjenol siman, Super EBA ve MTA' nın antimikrobiyal etkinliklerine 24. ve 48. saatte baktıkları çalışmalarının sonuçlarına göre *Streptococcus faecalis* üzerinde materyallerin hepsinin etkisiz olduğunu, *Streptococcus mutans* üzerinde sadece MTA' nın etkin olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada *Escherichia coli* üzerindeki etkiye bakıldığında Super EBA' nın etkin olduğu gözlemlenirken MTA ve amalgamın etkisiz olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, çalışmalarında kullandıkları amalgamların da tüm mikroorganizmalar üzerinde etkisiz olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarından farklı olarak bizim çalışmamızda *E. faecalis* üzerinde MTA etkin bulunurken *S. mutans* üzerinde MTA' nın yanısıra Super EBA da etkin bulunmuştur. Aynı şekilde *E. coli* üzerinde de Super EBA' nın yanısıra MTA da etkin bulunmuştur. Bizim çalışmamızla bu çalışmanın sonuçları arasında mevcut maddelerin yapısından, ortamın oksijen seviyesinden, inkübasyon periyodundan, değerlendirme metodlarından ve farklı laboratuvar koşullarından kaynaklanan bazı uyumsuzluklar olabilir. Bu çalışmanın

bulgularına göre amalgam materyalinin mikroorganizmalar üzerinde etkin olmaması bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir.

Unverdi Eldeniz ve ark. (2006)'nın yaptıkları bir çalışmada çeşitli kök ucu dolgu materyallerinin direkt kontakt testiyle *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerindeki antimikrobiyal etkileri 1 saat ve 3 gün süreyle değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre MTA ve amalgamın, *P. aeruginosa* ve *E. faecalis* üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada kullanılan amalgamın içeriğinin bizim çalışmamızdakinden farklı olması (çinko ve yüksek bakır içermesi) ve kullanılan test tekniğindeki farklılıktan dolayı amalgama ait sonuçların farklılık gösterdiği düşüncesindeyiz.

Estrela ve ark. (2000), MTA, Portland siman, kalsiyum hidroksit patı, Sealapex ve Dycal'ın *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans* üzerindeki antimikrobiyal etkinliklerini 48 saatlik inkübasyon periyodu sonrasında değerlendirdikleri çalışmalarında MTA'nın hiçbir mikroorganizma üzerinde antimikrobiyal etki göstermediğini belirtmişlerdir.

Dennis ve ark. (2007) steril su ve %2'lik klorheksidin ile karıştırılan MTA'nın *E. faecalis*'e karşı 24 saatlik periyotta agar difüzyon testiyle değerlendirdikleri çalışmalarında tüm MTA örneklerinin inhibisyon zonu meydana getirdiğini ve %2'lik klorheksidinin bulunduğu örneklerin daha büyük inhibisyon zonları gösterdiğini belirtmişlerdir.

Al-Hezaimi ve ark. (2009), *C. albicans* ve *E. faecalis*'e karşı tüp dilüsyon testini kullanarak yaptıkları çalışmalarında 24, 48 ve 72 saat sonunda oluşan bulanıklıkları değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 2 farklı beyaz ve gri MTA'nın farklı konsantrasyonları kullanılmış ve sonucunda beyaz ve gri MTA'ların

farklı konsantrasyonlarının *C. albicans* ve *E. faecalis*' e karşı etkin oldukları belirtilmiştir.

Ribeiro ve ark. (2010), gri ve beyaz MTA' nın agar difüzyon testi kullanarak *E. coli* üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında aerobik ortamda 48 saatlik inkübasyon periyodu sonrasında inhibisyon zonlarının var olduğunu belirtmişlerdir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endodontik perforasyonların tamirinde kullanılan BA, MTA, Super EBA ve amalgamın L-929 hücre kültüründe MTT yöntemi ile sitotoksitelerini ve *C. albicans*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* ve *P. aeruginosa* üzerinde agar difüzyon testi ile antimikrobiyal etkilerini incelemiş olduğumuz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- Çalışmanın birinci bölümünde 24 saatlik değerlendirmede BA ile MTA grupları arasında hücre canlılık oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($P=0,805$) bu iki grubun Super EBA ve amalgam gruplarından daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir ($P<0,025$). Grupların 48 saatlik değerlendirmelerinde BA grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek hücre canlılık oranı göstermiştir ($P<0,024$). Bu zaman noktasında en düşük canlılık oranının Super EBA grubunda olduğu ($P<0,024$), MTA ve amalgam grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($P=0,461$). 72 saatlik değerlendirmede gruplar arasında BA grubu istatistiksel olarak en yüksek hücre canlılık oranını gösterirken bunu sırasıyla amalgam, MTA ve Super EBA gruplarının takip ettiği gözlenmiştir ($P<0,015$).

2- Bu çalışmada her bir materyal için 24. saatten 72. saate kadar olan zamana bağlı hücre canlılık oranındaki değişimlerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($P<0,0125$).

3- Çalışmanın ikinci bölümünde 24 ve 48 saatlik inkübasyon periyodu sonunda BA ve MTA materyalleri çeşitli düzeylerde tüm mikroorganizmalar üzerinde inhibisyon oluşturmuştur. Super EBA' nın ise *E. coli*, *S. mutans* ve *S. sanguinis* üzerinde etkin olduğu görülürken *C. albicans*, *E. faecalis* ve *P. aeruginosa* üzerinde etkin olmadığı bulunmuştur ($P<0,001$). Tüm zaman

periyotlarında mikroorganizmalar üzerinde amalgamın etkisiz olduğu görülmüştür. *C. albicans* ve *E. coli* üzerinde materyallerin etkinliğine bakıldığında BA ile MTA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. *E. coli* üzerinde BA ile Super EBA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken Super EBA, MTA' dan daha etkindir. *S. mutans* üzerinde materyallerin etkinliğine bakıldığında istatistiksel sonuçlara göre *S. mutans* üzerinde en etkin materyalin BA olduğu ve bunu sırasıyla MTA ve Super EBA' nın takip ettiği görülmüştür. *E. faecalis* ve *P. aeruginosa* üzerinde BA' nın MTA' dan daha etkili olduğu görülmüştür. İstatistiksel sonuçlara göre *S. sanguinis* üzerinde en etkin materyalin Super EBA olduğu ve bunu sırasıyla MTA ve BA' nın takip ettiği görülmüştür.

4- Materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* üzerinde 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır. *C. albicans* üzerinde materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında BA ($p=0,005$) ve MTA' nın ($p=0,004$) etkinliğinde 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir. *P. aeruginosa* üzerinde materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında BA' nın etkinliğinde 24. saatten 48. saate istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ($p=0,025$).

Perforasyon tamirinin başarısı, perforasyon alanının yeri, büyüklüğü, periodontal dokuların etkilenme derecesi, perforasyon oluşumu ile tedavi arasında geçen süre ve kullanılan materyal özellikleri gibi pek çok faktöre bağlıdır. Tamir materyallerinin biyouyumluluğu ve antimikrobiyal etkinlikleri kadar optimal mekanik özellikleri de başarı için önemlidir. Yapılan literatür araştırmasında, MTA' nın *in vivo* ve *in vitro* pek çok çalışmada kullanılan diğer materyallere göre daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

Yeni bir materyal geliştirilirken veya mevcut materyallerin yeni uygulamaları düşünüldüğünde, materyalin sahip olduğu özelliklerin birbiri ile uyum içinde

ve dengelenmiş olması hedeflenmelidir. Bu sonuçlara bağılı olarak BA, perforasyon tamir materyali olarak *in vitro* biyouyumluluk ve antimikrobiyal etkinlik açısından diğ er materyallere oranla daha başarılı bulunmuştur.

Çalışmamızda aldığımız sonuçlar günümüzde sıkça kullanılan MTA ve yeni geliştirilip piyasaya sür len BA' nın *in vitro* sitotoksisite ve antimikrobiyal etkilerinin incelenmesine ışık tutmuş olsa da BA' nın diğ  perforasyonlarının tamirinde kullanımının *in vivo* koşullarda da araştırılması ve çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Başarı değ erlendirmesi için, daha uzun zaman periyodunda yapılacak ilave *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Perforasyon Tedavisinde Kullanılan Çeşitli Materyallerin Sitotoksisite ve Antimikrobiyal Etki Yönünden Karşılaştırılması

Bu çalışmanın amacı, diş perforasyonlarının tamirinde kullanılan BA, MTA, Super EBA ve amalgamın L-929 hücre kültüründe MTT testi ile sitotoksik etkilerinin, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde agar difüzyon testi ile antimikrobiyal etkilerinin incelenmesidir.

Çalışmanın birinci bölümünde, her bir materyalden 5 mm iç çapında ve 2 mm derinliğinde hazırlanan 15 adet örnek, hücre kültürü plakalarında, üzerine DMEM ilave edilerek 24, 48 ve 72 saat bekletilmiştir. Elde edilen ekstraksiyon sıvıları, L-929 hücre süspansiyonu içeren 96 gözlü hücre kültürü plakalarının her bir gözüne 100 µl yerleştirilmiştir. 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda tabletlerden ekstraksiyon sıvıları uzaklaştırılmış ve her bir göze MTT solüsyonu ilave edilerek karanlık bir ortamda 4 saat süre ile bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda spektrofotometrede 570 nm’ de absorbansları ölçülmüştür.

Çalışmanın ikinci bölümünde, materyallerden hazırlanan örnekler *C. albicans*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. Sanguinis* ve *P. aeruginosa* mikroorganizma süspansiyonlarının ekiminin yapıldığı agar plaklarına yerleştirilmiştir. 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonunda agar plaklarındaki örneklerin etrafında oluşan inhibisyon zonları ölçülmüştür.

MTT testi sonuçlarına göre 24 saatlik değerlendirmede BA ile MTA grupları arasında hücre canlılık oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($p=0,805$) bu iki grubun Super EBA ve amalgam gruplarından daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir ($p<0,025$). Grupların 48 saatlik değerlendirmelerinde BA grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek hücre canlılık oranı göstermiştir ($p<0,024$). Bu zaman noktasında en düşük canlılık oranının Super EBA grubunda olduğu ($p<0,024$), MTA ve amalgam grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p=0,461$). 72 saatlik değerlendirmede gruplar arasında BA grubu istatistiksel olarak en yüksek hücre canlılık oranını gösterirken bunu sırasıyla amalgam, MTA ve Super EBA gruplarının takip ettiği gözlenmiştir ($p<0,015$). Bu çalışmada her bir materyal için 24. saatten 72. saate kadar olan zamana bağlı hücre canlılık oranındaki değişimlerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,0125$).

Agar difüzyon testi sonuçlarına göre 24 ve 48 saatlik inkübasyon periyodu sonunda BA ve MTA materyalleri çeşitli düzeylerde tüm mikroorganizmalar üzerinde inhibisyon oluşturmuştur. Super EBA’ nın ise *E. coli*, *S. mutans* ve *S. sanguinis* üzerinde etkin olduğu görülürken *C. albicans*, *E. faecalis* ve *P. aeruginosa* üzerinde etkin olmadığı bulunmuştur. Ayrıca, çalışmamızda kullandığımız tüm mikroorganizmalar üzerinde amalgamın etkisiz olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, materyallerin etkinlik zamanları karşılaştırıldığında *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. sanguinis* üzerinde 24. saatten 48. saate anlamlı bir fark oluşmamıştır ($p>0,05$). *C. albicans* üzerinde BA ve MTA’ nın ve *P. aeruginosa* üzerinde BA’ nın etkinliğinde 24. saatten 48. saate anlamlı bir azalma meydana gelmiştir ($p<0,05$).

Anahtar Sözcükler: Amalgam, Antimikrobiyal etki, BA, MTA, Sitotoksisite, Super EBA.

SUMMARY

Comparison of cytotoxicity and antimicrobial effects of various materials using for treatment of tooth perforations

The aim of this study was to evaluate the cytotoxicity of perforation repair materials BA, MTA, Super EBA and amalgam on L-929 cells with the MTT assay and the antimicrobial effects on *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* ve *Pseudomonas aeruginosa* using the agar diffusion test.

In the first part of this study, 5x2 mm cylinders of each material samples were prepared and placed in DMEM for 24, 48 and 72 hours. 100 µl of eluate was transferred to a 96-well plate containing L-929 cell suspension. After 24 hours incubation the extracts were removed from the wells, MTT solution was added to each well and kept in a dark environment for 4 hours. Subsequently, the spectrophotometric absorbance was measured at 570 nm using a spectrophotometer.

In the second part of this study, samples of each material were placed on agar plates inoculated with *C. albicans*, *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mutans*, *S. Sanguinis* ve *P. aeruginosa* suspensions. After 24 and 48 hours incubation, the diameters of the zones of inhibition were measured.

According to the results of MTT assay, there was no statistically significant difference between BA and MTA in the rates of cell viability at 24-hour evaluation ($P=0,805$). These two groups showed better results than Super EBA and amalgam ($P<0,025$). At 48-hour evaluation of the groups, BA group showed higher rate of cell viability than the other groups ($P<0,024$). At that time, the lowest rate of viability was in the Super EBA group ($P<0,024$) and there was no statistically significant difference between MTA and amalgam groups ($P=0,461$). While BA showed the highest rate of cell viability at 72-hour evaluation, it was followed by amalgam, MTA and Super EBA respectively ($P<0,015$). In the present study, time-dependent changes in the cell viability from 24 to 72 hours were not statistically significant for each material ($P<0,0125$).

The results of the agar diffusion tests showed that BA and MTA were effective on the tested microorganisms at 24 and 48 hours incubation periods. Super EBA showed antimicrobial effect on *E. coli*, *S. mutans* and *S. sanguinis*, whereas it was ineffective on *C. albicans*, *E. faecalis* and *P.aeruginosa*. Amalgam was also ineffective on all the test microorganisms at 24 and 48 hours incubation. When the time of the efficiency of the materials were compared, there was no statistically difference between 24 to 48 hours on *E. coli*, *E. faecalis*, *S. mutans*, *S. sanguinis* in all groups ($p>0,05$). There was statistically significant decrease 24 to 48 hours on *C. Albicans* in BA and MTA groups and *P. Aeruginosa* in BA group ($p<0,05$).

Key Words: Amalgam, Antimicrobial effect, BA, MTA, Cytotoxicity, Super EBA.

KAYNAKLAR

- ABDULLAH, D., PITT FORD, T.R., PAPAIOANNOU, S., NICHOLSON, J., MC DONALD, F. (2002). An evaluation of accelerated Portland cement as a restorative material. *Biomaterials* **23**:4001-4010.
- ABOU-RASS, M., FRANK, A.L., GLİCK, D.H. (1980). The anticurvature filing method to prepare the curved root canal. *J Am Dent Assoc* **101**:792-794
- AGUIRRE, R., ELDEEB, M.E., ELDEEB, M.E. (1986). Evaluation of the repair of mechanical furcation perforations using amalgam, gutta-percha or indium foil. *J Endod* **12**:249-256
- ALAÇAM, T. (1990). Endodonti G.Ü.B.Y.Y.O. Ankara, s.: 79-82, s.:327-332
- ALHADAINY, H.A. (1994). Root perforations: A review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **78**:368-374
- ALHADAINY, H.A., ABDALLA , A.I. (1998). Artificial floor technique used for repair of furcation perforations: A microleakage study. *J Endod* **24**:33-35
- ALHADAINY, H.A., HIMEL, V.T. (1993a). Evaluation of plaster bone barrier for repair of furcation perforations. *J Endod* **19**:198-199 abstract # 58
- ALHADAINY, H.A., HIMEL, V.T. (1993b). Evaluation of the sealing ability of amalgam, cavit and glass ionomer cement in the repair of furcation perforations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **75**:362-366
- ALHADAINY, H.A., HIMEL, V.T. (1993c). Competitive study of the sealing ability of light-cured versus chemically cured materials placed into furcation perforations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **76**:338-342
- ALHADAINY, H.A., HIMEL, V.T. (1994). An in vitro evaluation of plaster of paris barriers used under amalgam and glass ionomer to repair furcation perforations. *J Endod* **20**: 449-452
- AL-HEZAIMI, K., AL-HAMDAN, K., NAGHSHBANDI, J., OGLESBY, S., SIMON, J.H.S., ROTSTEIN, I. (2005). Effect of white-colored mineral trioxide aggregate in different concentrations on candida albicans in vitro *J Endod* **31**:684-686
- AL-HEZAIMI, K., AL-SHALAN, T.A., NAGHSHBANDI, J., OGLESBY, S., SIMON, J.H.S., ROTSTEIN, I. (2006a). Antibacterial effect of two mineral trioxide aggregate (MTA) preparations against *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus sanguis* in vitro. *J Endod* **32**:1053-1056

- AL-HEZAIMI, K., AL-SHALAN, T.A., NAGHSHBANDI, J., SIMON, J.H.S., ROTSTEIN, I. (2009). MTA preparations from different origins may vary in their antimicrobial activity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **107**:e85-e88
- AL-HEZAIMI, K., NAGHSHBANDI, J., OGLESBY, S., SIMON, J.H.S., ROTSTEIN, I. (2006b). Comparison of antifungal activity of white-colored and gray-colored mineral trioxide aggregate (MTA) at similar concentrations against *Candida albicans* *J Endod* **32**:365-367
- AL-NAZHAN, S., AL-JUDAI, A. (2003). Evaluation of antifungal activity of mineral trioxide aggregate. *J Endod* **29**:826-827
- ARENS, D. (1998). *Practical Lessons in Endodontic Surgery*. Carol Stream, IL: Quintessence Books, p.:187-190
- ARENS, D.E., TORABINEJAD, M. (1996). Repair of furcal perforations with mineral trioxide aggregate: Two case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **82**:84-88
- ASGARY, S., PARIROKH, M., EGBBAL, M.J., BRINK, F. (2005). Chemical differences between white and gray Mineral Trioxide Aggregate. *J Endod* **31**:101-103
- ATEŞ, C. (2010). Faktöriyel tasarımlarda uzunlamasına veriler için parametrik olmayan analiz. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- BAEK, S.H., PLENK, H., KIM, S. (2005). Periapical tissue responses and cementum regeneration with amalgam, Super EBA, and MTA as root-end filling materials. *J Endod* **31**:444-449
- BALLA, R., LO MONACO, C.J., SKRIBNER, J., LIN, L.M. (1991). Histological study of furcation perforations treated with tricalcium phosphate, hydroxylapatite, amalgam and Life. *J Endod* **17**:234-238
- BARKHORDAR, R.A., JAVID, B. (2000). Treatment of endodontic perforations by guided tissue regeneration. *Gen Dent* **48**:422-426
- BARKHORDAR, R.A., MEYER, J.R. (1986). Histologic evaluation of a human pulpal defect after implantation with tricalcium phosphate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **61**:201-206
- BASRANI, B., TJADERHANE, L., SANTOS, J.M., PASCON, E., GRAD, H., LAWRENCE, H.P., FRIEDMAN, S. (2003). Efficacy of chlorhexidine-and calcium hydroxide-containing medicaments against *Enterococcus faecalis* in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **96**:618-624

- BAUER, J.G., AL-RUBAYI, A. (1987). Tissue response to direct filling materials. *J Prost Dent* **58**:584-589
- BEAVERS, R.A., BERGENHOLTZ, G., COX, C.F. (1986). Periodontal wound healing following intentional root perforations in permanent teeth of *Maccaca mulatta*. *Int Endod J* **19**: 36-44
- BENENATI, F.W., ROANE, J.B., BIGGS, J.T., SIMON, J.H. (1986). Recall evaluation of iatrogenic root perforations repaired with amalgam and gutta-percha. *J Endod* **12**:161-166
- BERNABE, P.F.E., GOMES-FILHO, J.E., ROCHA, W.C., NERY, M.J., OTOBONI-FILHO, J.A., DEZAN-JUNIOR, E. (2007). Histological evaluation of MTA as a root-end filling material. *Int Endod J* **40**:758-765
- BEYER-OLSEN, E.M., ORSTAVIK, D. (1981). Radiopacity of root canal sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **51**:320-328
- BHASKAR, S.N., RAPPAPORT, H.M. (1971). Histologic evaluation of endodontic procedures in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **31**:526-535
- BISHOP, K., DUMMER, P.M. (1997). A comparison of stainless steel Flexofiles and nickel-titanium NiTiFlex files during the shaping of simulated canals. *Int Endod J* **30**:25-34
- BRAMANTE, C.M., BERBERT, A. (1987). Root perforations dressed with calcium hydroxide and eugenol. *J Endod* **13**:392-395
- BRUCE, G.R., McDONALD, N.J., SYDISKIS, R.J. (1993). Cytotoxicity of retrofill materials. *J Endod* **19**:288-292
- BRYAN, E.B., WOOLLARD, G., MITCHELL, W.C. (1999). Nonsurgical repair of furcal perforations: a literature review. *Gen Dent* **47**:274-278
- BODRUMLU, E. (2008). Biocompatibility of retrograde root filling materials: A review. *Aust Endod J* **34**:30-35
- BOGAERTS, P. (1997). Treatment of root perforations with calcium hydroxide and Super EBA cement: A clinical report. *Int Endod J* **30**:210-219
- BONSON, S., JEANSONNE, B.G., LALLIER, T.E. (2004). Root-end filling materials alter fibroblast differentiation. *J Dent Res* **83**:408-413

- CAMILLERI, J., MONTESIN, F.E., BRADY, K., SWEENEY, R., CURTIS, R.V., PITT FORD, T.R. (2005). The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dent Mater* **21**:297-303
- CAUFIELD, P.W., DASANAYAKE, A.P., LI, Y., PAN, Y., HSU, J., HARDIN, J.M. (2000). Natural history of *Streptococcus sanguinis* in the oral cavity of infants: evidence for a discrete window of infectivity. *Infect Immun* **68**:4018-4023
- CELİK UNAL, G., MADEN, M., ISIDAN, T. (2010). Repair of furcal iatrogenic perforation with mineral trioxide aggregate: two years follow-up of two cases. *Eur J Dent* **4**:475-481
- CHAU, J.Y.M., HUTTER, J.W., MORK, T.O., NICOLL, B.K. (1997). An in vitro study of furcation perforation repair using calcium phosphate cement. *J Endod* **23**:588-591
- CHEN, C.C., CHEN, R.C., HUANG, S.T. (2002). Enzymatic responses of human deciduous pulpal fibroblasts to dental restorative materials. *J Biomed Mater Res* **60**:452-457
- CHONG, B.S., OWADALLY, I.D., PITT FORD, T.R., WILSON, R.F. (1994a). Antibacterial activity of potential retrograde root filling materials. *Endod Dent Traumatol* **10**:66-70
- CHONG, B.S., OWADALLY, I.D., PITT FORD, T.R., WILSON, R.F. (1994b). Cytotoxicity of potential retrograde root-filling materials. *Endod Dent Traumatol* **10**:129-133
- CHOU, Y.F., DUNN, J.C., WU, B.M. (2005). In vitro response of MC3T3-E1 pre-osteoblasts within three-dimensional apatite-coated PLGA scaffolds. *J Biomed Mater B Appl Biomater* **75**:81-90
- CHRISTIANSEN, R., KIRKEVANG, L.L., HORSTED-BINDSLEV, P., WENZEL, A. (2009). Randomized clinical trial of root-end resection followed by root-end filling with mineral trioxide aggregate or smoothing of the orthograde gutta-percha root filling- 1-year follow-up. *Int Endod J* **42**:105-114
- CLAUDER, T., SHIN, S-J. (2009). Repair of perforations with MTA: clinical applications and mechanisms of action. *Endodontic Topics* **15**:32-55
- COHEN, S., LIEWEHR, F. (2002). Diagnostic procedures. In: Cohen S, Burns RC, eds. *Pathways of the Pulp*, 8th edn. St Louis, MO: CV Mosby, p.:12
- CONOVER, W.J. (1980). Practical Nonparametric Statistics 2 nd edn. In: John Wiley and sons, Chapter 5, p.:229-239
- ÇALIŞKAN, M.K. (2006). Endodontide Tanı ve Tedaviler. İstanbul, s.:557

- DAOUDI, M.F., SAUNDERS, W.P. (2002). In vitro evaluation of furcal perforation repair using mineral trioxide aggregate or resin modified glass ionomer cement with and without the use of the operating microscope. *J Endod* **28**:512-515
- DARENDELİLER, Y., ER, Ö., AYDIN, C. (2001). Nikel titanyum ve paslanmaz çelik enstümanlarla yapılan kök kanal preparasyonunun karşılaştırılması. *OMÜ Diş Hek Fak Derg* **6**:11-15
- DAZEY, S., SENIA, E.S. (1990). An in vitro comparison of the sealing ability of materials placed in lateral root perforations. *J Endod* **16**:19-23
- DE CHEVIGNY, C., DAO, T.T., BASRANI, B.R., MARQUIS, V., FARZANEH, M., ABITBOL, S. FRIEDMAN, S. (2008). Treatment outcome in endodontics: the Toronto study. Phases III and IV: Orthograde retreatment. *J Endod* **34**:131-137
- DE DEUS, G., CANABARRO, A., ALVES, G., LINHARES, A., SENNE, M.I., GRANJEIRO, J.M. (2009). Optimal cytocompatibility of a bioceramic nanoparticulate cement in primary human mesenchymal cells. *J Endod* **35**:1387-90
- DE DEUS, G., REIS, C., BRANDAO, C., FİDEL, S., FİDEL, R.A. (2007). The ability of Portland cement, MTA and MTA Bio to prevent through-and-through fluid movement in repaired furcal perforations. *J Endod* **33**:1374-1377
- DE DEUS, G., XIMENES, R., GURGEL-FILHO, E.D., PLOTKOWSKI, M.C., COUTINHO-FILHO, T. (2005). Cytotoxicity of MTA and Portland cement on human ECV 304 endothelial cells. *Int Endod J* **38**:604-609
- DEAN, J.W., LENOX, R.A., LUCAS, F.L., CULLEY, L., HIMEL, V.T. (1997). Evaluation of combined surgical repair and guided tissue regeneration technique to treat recent root canal perforations. *J Endod* **23**:525-532
- DEGROOD, M.E., OGUNTEBI, B.R., CUNNINGHAM, C.J., PINK, R. (1995). A comparison of tissue reactions to Ketac-Fil and amalgam. *J Endod* **21**:65-69
- DENNIS, M.H., WATTS, J.D., BEESON, T.J., KIRKPATRICK, T.C., RUTLEDGE, R.E. (2007). The anti-microbial effect against *Enterococcus faecalis* and the compressive strength of two types of mineral trioxide aggregate mixed with sterile water or 2% chlorhexidine liquid. *J Endod* **33**:844-847
- DEUTSCH, A.S., MUSIKANT, B.L. (2004). Morphological measurements of anatomic landmarks in human maxillary and mandibular molar pulp chambers. *J Endod* **30**:388-390

- DI VIRGILIO, A.L., REIGOSA, M., DE MELE, M.F. (2009). Response of UMR 106 cells exposed to titanium oxide and aluminum oxide nanoparticles. *J Biomed Mater Res Part A* **92**:80-86
- DOHAITHAM, A., AL-NASSER, A., AL-BADAH, A., AL-NAZHAN, S., AL-MAFLEHI, N. (2011). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **112**:e27-e30
- DOMINGUEZ M.S., WITHERSPOON, D.E., GUTMANN, J.L., OPPERMAN, L.A. (2003). Histological and scanning electron microscopy assessment of various vital pulp-therapy materials. *J Endod* **29**:324-33
- DORN S.O., GARTNER A.H. (1990). Retrograde filling materials: a retrospective success failure study of amalgam, Super EBA and IRM. *J Endod* **16**:411-417
- DUGGINS, L.D., CLAY, J.R., HIMEL, V.T., DEAN, J.W. (1994). A combined endodontic retrofill and periodontal guide tissue regeneration for repair of molar endodontic furcation perforations: Report of case. *Quint Int* **25**:109-114
- ELDEEB, M.E., ELDEEB, M., TABIBI, A., JENSEN, J.R. (1982). An evaluation of the use of amalgam, cavit and calcium hydroxide in the repair of furcation perforations. *J Endod* **8**:459-466
- ELEFThERIADIS, G.I., LAMBRIANIDIS, T.P. (2005). Technical quality of root canal treatment and detection of iatrogenic errors in an undergraduate dental clinic. *Int Endod J* **38**:725-734
- ESPEVIK, S., MJOR, I.A. (1982). Corrosion and toxicology of dental amalgams. In: Smith, D.C., Williams, D.F., eds. Biocompatibility of dental materials. Vol. III. Boca Raton, FL: CRC Press; page:1-18
- ESPOSITO, P.T., CUNNINGHAM, C.J. (1995). A comparison of canal preparation with nickel-titanium and stainless steel instruments. *J Endod* **21**:173-176
- ESTRELA, C., BAMMANN, L.L., ESTRELA, C.R., SILVA, R.S., PECORA, J.D. (2000). Antimicrobial and chemical study of MTA, portland cement, calcium hydroxide paste, Sealapex and Dycal. *Braz Dent J* **11**:3-9
- EVANS, M., DAVIES, J. K., SUNDQVIST, G., FIGDOR, D. (2002). Mechanisms involved in the resistance of enterococcus faecalis to calcium hydroxide. *Int Endod J* **35**: 221-228
- FARZANEH, M., ABITBOL, S., FRIEDMAN, S. (2004). Treatment outcome in endodontics: the Toronto study. Phases I and II: Orthograde retreatment. *J Endod* **30**:627-633

- FERRARI, M., FORNASIERO, M.C., ISETTA, A.M. (1990). MTT colorimetric assay for testing macrophage cytotoxic activity in vitro. *J Immunol Methods* **131**:165-172
- FERRIS, D.M., BAUMGARTNER, J.C. (2004). Perforation repair comparing two types of mineral trioxide aggregate. *J Endod* **30**:422-424
- FRANK, A.L. (1974). Resorption, perforations and fractures. *Dent Clin North Am.* **18**:465-487
- FRANK, A.L., WEINE, F.S. (1973). Nonsurgical therapy for the perforative defect of internal resorption. *J Am Dent Assoc. (JADA)* **87**:863-868
- FUSS, Z., ASSOOLINE, L.S., KAUFMAN, A.Y. (1996). Determination of location of root perforations by electronic apex locators. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **82**:324-329
- FUSS, Z., LUSTING, J., KATZ, A., TAMSE, A. (2001). An evaluation of endodontically treated vertical root fractured teeth: impact of operative procedures. *J Endod* **27**:46-48
- FUSS, Z., TROPE, M. (1996). Root perforations: classification and treatment choices based on prognostic factors. *Endod Dent Traumatol* **12**:255-264
- GARTNER, A.H., DORN, S.O. (1992). Advances in endodontic surgery. *Dent Clin North Am.* **36**:357-378
- GLOSSARY OF ENDODONTIC TERMS. (2003). Chicago, IL: American Association of Endodontists.
- GOMES-FILHO, J.E., WATANABE, S., GOMES, A.C., FARIA, M.D., LODI, C.S., PENHA, S.H. (2009). Evaluation of the effects of endodontic materials on fibroblast viability and cytokine production. *J Endod* **35**:1577-1579
- GOON, W.W., LUNDERGAN, W.P. (1995). Redemption of a perforated furcation with a multidisciplinary treatment approach. *J Endod* **21**:576-579
- GÖRDUYSUS, M., AVCU, N., GÖRDUYSUS, O., PEKEL, A., BARAN, Y., AVCU, F., URAL, A.U. (2007). Cytotoxic effects of four different endodontic materials in human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod* **33**:1450-1454
- GORNI, F.G., GAGLIANI, M.M. (2004). The outcome of endodontic retreatment: a 2-yr follow-up. *J Endod* **30**:1-4
- GRIFFITHS, I.T., CHASSOT, A.L., NASCIMENTO, M.F., BRYANT, S.T., DUMMER, P.M. (2001). Canal shapes produced sequentially during instrumentation with

- Quantec SC rotary nickel-titanium instruments: A study in simulated canals. *Int Endod J* **34**:107-112
- GROSSMANN, L.I. (1957). The management of accidents encountered in endodontic practice. *Dent Clinic North Am* **23**:903-912
- GUTMANN, J.L., HARRISON, J.W. (1991). *Surgical Endodontics*. Boston, MA: Blackwell Scientific Publications, p.:409-422
- HAGLUND, R., HE, J., JARVIS, J., SAFAVI, K.E., SPANBERG, L.S., ZHU, Q. (2003). Effects of root-end filling materials on fibroblasts and macrophages in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **95**:739-745
- HAHN, C.L., BEST, A.M., TEW, J.G. (2000). Cytokine induction by *Streptococcus mutans* and pulpal pathogenesis. *Infect Immun* **68**:6785-6789
- HANAWA, T., TAKAHASHI, H., OTA, M., PINIZZOTTO, R.F., FERRACANE, J.L., OKABE, T. (1987). Surface characterization of the amalgams using X-ray photoelectron spectroscopy. *J Dent Res* **66**:1470-1478
- HARRIS, W.E. (1976). A simplified method of treatment for endodontic perforations. *J Endod* **2**:126-134
- HARTWELL, G.R., ENGLAND, M.C. (1993). Healing of furcation perforations in the primate teeth after repair with decalcified freeze-dried bone. A longitudinal study. *J Endod* **19**:357-361
- HELING, I., CHANDLER, N.P. (1998). Antimicrobial effect of irrigant combinations within dentinal tubules. *Int Endod J* **31**:8-14
- HIMEL, V.T., ALHADAINY, H.A. (1995). Effect of dentin preparation and acid etching on the sealing ability of glass ionomer and composite resin when used to repair furcation perforations over plaster of paris barriers. *J Endod* **21**:142-145
- HIMEL, V.T., BRADY, J., WEIR, J. (1985). Evaluation of repair of mechanical perforations of pulp chamber floor using biodegradable tricalcium phosphate or calcium hydroxide. *J Endod* **11**:161-165
- HOLLAND, R., de SOUZA, V., NERY, M.J., BERNABE, F.E., FILHO, J.A., DEZAN JUNIOR, E. et al. (2002a). Calcium salts deposition in rat connective tissue after the implantation of calcium hydroxide-containing sealers. *J Endod* **28**:173-176
- HOLLAND, R., de SOUZA, V., NERY, M.J., FARACO JUNIOR, I.M., BERNABE, P.F.E., OTOBONI FILHO, J.A., DEZAN JUNIOR, E. (2002b). Reaction of rat

connective tissue to implanted dentin tubes filled with a white mineral trioxide aggregate. *Braz Dent J* **13**:23-26

HOLLAND, R., de SOUZA, V., NERY, M.J., OTOBONI FILHO, J.A., BERNABE, P.F.E, DEZAN JUNIOR, E. (1999). Reaction of dogs' teeth to root canal filling with mineral trioxide aggregate or a glass ionomer sealer. *J Endod* **25**:728-730

HOLLAND, R., OTOBONI FILHO, J.A., de SOUZA, V., NERY, M.J., BERNABE, P.F.E, DEZAN JUNIOR, E. (2001). Mineral trioxide aggregate repair of lateral root perforations. *J Endod* **27**:281-284

HONG, C., MC KENDRY, D.J., PITT FORD, T.R., TORABINEJAD, M. (1994). Healing of furcal lesions repaired by amalgam or mineral trioxide aggregate. *J Endod* **20**:197 abstract # 37

HOVLAND, E.J., DUMSHA, T.C. (1997). Problems in the management of tooth resorption. In: Gutmann JL, Dumsha TC, Lovdahl PE, Hovland EJ, eds. *Problem Solving in Endodontics*, 3rd edn. St Louis: CV Mosby Company, p.:253-276

HUANG, F.M., CHANG, Y.C. (2002). Cytotoxicity of resin-based restorative materials on human pulp cell cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **94**:361-365

HULSMANN, M., HERBST, U., SCHAFERS, F. (2003). Comparative study of root-canal preparation using lightspeed and quantec SC rotary NiTi instruments. *Int Endod J* **36**:748-756

HULSMANN, M., SCHADE, M., SCHAFERS, F. (2001). A comparative study of root canal preparation with HERO 642 and Quantec SC rotary Ni-Ti instruments. *Int Endod J* **34**: 538-546

HULSMANN, M., STRYGA, F. (1993). Comparison of root canal preparation using different automated devices and hand instrumentation. *J Endod* **19**:141-145

IMAI, Y., KOMABAYASHI, T. (2003). Properties of a new injectable type of root canal filling resin with adhesiveness to dentin. *J Endod* **29**:20-23

IMAZATO, S., HORIKAWA, D., OGATA, K., KINOMOTO, Y., EBISU, S. (2006). Response of MC3T3-E1 cells to three dental resin-based restorative materials. *J Biomed Mater Res* **76A**:765-772

INGLE, J.I. (1961). A standardized endodontic technique utilizing newly designed instruments and filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **14**:83-91

INGLE, J.I. (1985). Endodontics 3rd Ed. Lea and Febiger Philadelphia p.: 35-37

INGLE, J.I., SÍMON, J.H., MACHTOU, P., BOGAERTS, P. (2002). Outcome of endodontic treatment and retreatment. In: Ingle JI, Bakland LK, eds. Endodontics, 5th ed. London, BC Decker Inc., p.:753-755

International Standards Organization (ISO). 10993-5:4.2.3.5. (1992) Biological evaluation of medical devices. Part 5. Test for cytotoxicity: in vitro methods.

International Standards Organization (ISO). 10993-5. (1999) Biological evaluation of medical devices. Part 5. Test for in vitro cytotoxicity.

JENG, J.H., LU, F.J., HAHN, L.J., WANG, Y.J., KUO, M.Y.P. (1994). Eugenol triggers different pathobiological effects on oral mucosal fibroblasts in vitro. *J Dent Res* **73**:1050-1055

JEW, R.C., WEINE, F.S., KEENE, J.J., SMULSON, M.H. (1982). A histological evaluation of periodontal tissues adjacent to root perforations filled with cavit. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **54**:124-135

JUAREZ BROON, N., BRAMANTE, C.M., ASSIS, G.F., BORTOLUZZI, E.A., BERNARDINELLI, N., MORAES, I.G., GARCIA, R.B. (2006). Healing of root perforations treated with mineral trioxide aggregate (MTA) and Portland cement. *J Appl Oral Sci* **14**:305-311

JUN, I.K., JANG, J.H., KIM, H.W., KIM, H.E. (2005). Recombinant osteopontin fragment coating on hydroxyapatite for enhanced osteoblast-like cell responses. *J Mater Sci* **40**:2891-2895

KAGA, M., SEALE, N.S., HANAWA, T., FERRACANE, J.L., OKABE, T. (1988). Cytotoxicity of amalgams. *J Dent Res* **67**:1221-1224

KAGA, M., SEALE, N.S., HANAWA, T., FERRACANE, J.L., WAITE, D.E., OKABE, T. (1991). Cytotoxicity of amalgams, alloys, their elements and phases. *Dent Mater* **7**:68-72

KARIMJEE, C.K., KOKA, S., RALLIS, D.M., GOUND, T.G. (2006). Cellular toxicity of mineral trioxide aggregate mixed with an alternative delivery vehicle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **102**:e115-e120

KASAJ, A., WILLERSHAUSEN, B., REICHERT, C., ROHRIG, B., SMEETS, R., SCHMIDT, M. (2008). Ability of nanocrystalline hydroxyapatite paste to promote human periodontal ligament cell proliferation. *J Oral Sci* **50**:279-285

KASUGAI, S., HASEGAWA, N., OGURA, H. (1990). A simple in vitro cytotoxicity using the MTT (3-(4,5)-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide)

- colorimetric assay: analysis of eugenol toxicity on dental pulp cells (RPC-C2A). *Jpn J Pharmacol* **52**:95-100
- KATZ, A., KAFFE, I., LITTNER, M., TAGGER, M., TAMSE, A. (1990). Densitometric measurement of radiopacity of Gutta-percha cones and root dentin. *J Endod* **16**:211-213
- KAUFMAN, A.Y., FUSS, Z., KEİLA, S., WAXENBERG, S. (1997). Reliability of different electronic apex locators to detect root perforations *in vitro*. *Int Endod J* **30**:403-407
- KAUFMAN, A.Y., KEİLA, S. (1989). Conservative treatment of root perforations using apex locator and thermatic compactor-case study of a new method. *J Endod* **15**:267-272
- KEISER, K., JOHNSON, C.C., TIPTON, D.A. (2000). Cytotoxicity of mineral trioxide aggregate using human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod* **26**: 288-291
- KEREKES, K., TRONSTAD, L. (1979). Long-term results of endodontic treatment performed with a standardized technique. *J Endod* **5**:83-90
- KETTERING, J.D., TORABINEJAD, M. (1995). Investigation of mutagenity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod* **21**:537-539
- KIM, S., RETHNAM, S. (1997). Hemostasis in endodontic microsurgery. *Dent Clin North Am* **41**:499-511
- KIMURA, J.T. (1982). A Comparative analysis of zinc and non-zinc alloys used in retrograde endodontic surgery Part I. Apical seal and tissue reaction. *J Endod* **8**:359-363
- KOH, E.T., TORABINEJAD, M., PITT FORD, T.R., BRADY, K., MC DONALD, F. (1997). Mineral trioxide aggregate stimulates a biological response in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res* **37**:432-439
- KOULAOUZIDOU, E.A., ECONOMIDES, N., BELTES, P., GEROMICHALOS, G., PAPAISIS, K. (2008). In vitro evaluation of the cytotoxicity of ProRoot MTA and MTA Angelus. *J Oral Sci* **50**:397-402
- KRASNER, P., RANKOW, H.J. (2004). Anatomy of the pulp-chamber floor. *J Endod* **30**:5-16
- KUTTLER, S., MCLEAN, A., DORN, S., FİSCHZANG, A. (2004). The impact of post space preparation with Gates-Glidden drills on residual dentin thickness in distal roots of mandibular molars. *J Am Dent Assoc* **135**:903-909

- KVINNSLAND, I., OSWALD, R.J., HALSE, A., GRONNINGSÆTER, A.G. (1989). A clinical and roentgenological study of 55 cases of root perforation. *Int Endod J* **22**:75-84
- LAGHIOS, C.D., BENSON B.W., GUTMANN J.L., CUTLER C.W. (2000). Comparative radiopacity of tetracalcium phosphate and other root-end filling materials. *Int Endod J* **33**:311-315
- LANTZ, B., PERSSON, P.A. (1976). Periodontal tissue reactions after root perforations in dogs' teeth – a histological study. *Odontol Tidsskrift* **75**:209-220
- LEE, S.J., MONSEF, M., TORABINEJAD, M. (1993). Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *J Endod* **19**:541-544
- LEMON, R.R. (1992). Nonsurgical repair of perforation defects. Internal matrix concept. *Dent Clinic North Am* **36**:439-457
- LIM, K.C., WEBBER, J. (1985). The effect of root canal preparation on the shape of the curved root canal. *Int Endod J* **18**: 233-239
- LIN, C.P., CHEN, Y.J., LEE, Y.L., WANG, J.S., CHANG, M.C., LAN, W.H., CHANG, H., TAI, T.F., LEE, M.Y., LIN, B.R., JENG, J.H. (2004). Effects of root-end filling materials and eugenol on mitochondrial dehydrogenase activity and cytotoxicity to human periodontal ligament fibroblasts. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* **71**:429-440
- LIN, L., CHOW, K.L., LENG, Y. (2009). Study of hydroxyapatite osteoinductivity with an osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A* **89**:326-335
- LUEBKE, R.G., DOW, P.R. (1964) Correction of an endodontic root perforation: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **17**:98-101
- LUMLEY, P.J. (1997). A comparison of dentine removal using safety or conventional hedstrom files. *Endod Dent Traumatol* **13**: 65-68
- MAHER, W.P., JOHNSON, R.L., HESS, J., STEINMAN, H.R. (1992). Biocompatibility of retrograde filling materials in the ferret canine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **73**:738-745
- MAKKAWY, H.A., KOKA, S., LAVIN, M.T., EWOLDSEN, N.O. (1998). Cytotoxicity of root perforation repair materials. *J Endod* **24**:477-479
- MANNOCCI, F., VICHI, A., FERRARI, M. (1997). Sealing ability of several restorative materials used repair of lateral root perforations. *J Endod* **23**:639-641

- MARTIN, L.R., GILBERT, B., DICKERSON, A.W. (1982). Management of endodontic perforations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **54**:668-677
- MATUSOW, R.J. (1995). Endodontic cellulitis "flare-up". Case report. *Aust Dent J* **40**:36-38
- MCCOMB, D., SMITH, D.C. (1976). Comparison of physical properties of polycarboxylate-based and conventional root canal sealers. *J Endod* **2**:228-235
- MENTE, J., HAGE, N., PFEFFERLE, T., KOCH, M.J., GELETNEKY, B., DREYHAUPT, J., MARTIN, N., STAEBLE, H.J. (2010). Treatment outcome of mineral trioxide aggregate: Repair of root perforations. *J Endod* **36**:208-213
- MIRANDA, R.B., FIDEL, S.R., BOLLER, M.A.A. (2009). L929 cell response to root perforation repair cements: an in vitro cytotoxicity assay. *Braz Dent J* **20**:22-26
- MIYAGAKI, D.C., CARVALHO, E.M.O.F., ROBAZZA, C.R.C., CHAVASCO, J.K., LEVORATO, G.L. (2006). In vitro evaluation of the antimicrobial activity of endodontic sealers. *Braz Oral Res* **20**:303-306
- MOHAMMADI, Z., MODARESI, J., YAZDIZADEH, M. (2006). Evaluation of the antifungal effects of mineral trioxide aggregate materials. *Aust Endod J* **32**:120-122
- MOLANDER, A., REIT, C., DAHLEN, G., KVIST, T. (1998). Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. *Int Endod J* **31**:1-7
- MOLONEY, L.G., FEIK, S.A., ELLENDER, G. (1993). Sealing ability of three materials used to repair lateral perforations. *J Endod* **19**: 59-62
- MOLVEN, O., OLSEN, I., KERESKES, K. (1991). Scanning electron microscopy of the bacteria in the apical part of root canals in permanent teeth with periapical lesions. *Endod Dent Traumatol* **7**:226-229
- MOREINIS, S.A. (1979). Avoiding perforation during endodontic access. *J Am Dent Assoc* **98**:707-712
- MORETTON, T.R., BROWN, C.E. JR., LEGAN, J.J., KAFRAWY, A.H. (2000). Tissue reaction after subcutaneous and intraosseous implantation of mineral trioxide aggregate and ethoxybenzoic acid cement. *J Biomed Mater Res* **52**:528-533
- MORINAGA, K., FURUSAWA, M., KITAMURA, M., SATO, H., WATANABE, H., YOKOYA, S., NAKAGAWA, K., ASAI, Y. (1989). Histopathological studies of periodontal tissue reactions to perforations in the furcation of dogs' teeth

treated with cyanoacrylate cement (FH Cement). *Shikwa Gakuho* **89**:1107-1116

MORRIER, J.J., SUCHETT-KAYE, G., NGUYEN, D., ROCCA, J.P., BLANC-BENON, J., BARSOTTI, O. (1998). Antimicrobial activity of amalgams, alloys and their elements and phases. *Dent Mater* **14**:150-157

MOSMANN, T. (1983) Rapid calorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* **65**:55-63

MUKHTAR-FAYYAD, D. (2011). Cytocompatibility of new bioceramic-based materials on human fibroblast cells (MRC-5). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **112**:e137-e142

NAIR, P.N., SJÖGREN, U., KREY, G., KAHNBERG, K.E., SUNDQVIST, G. (1990). Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. *J Endod* **16**:580-588

NAJZAR-FLEGER, D., FILIPOVI, D., PRPIF, G., KOBLEK, D. (1992). Candida in root canal in accordance with oral ecology. *Int Endod J* **25**:40

NAKATA, T.T., BAE, K.S., BAUMGARTNER, J.C. (1997). Perforation repair comparing mineral trioxide aggregate and amalgam. *J Endod* **23**:259 Abstract # 40

NALÇACI, A., ÖZTAN, M.D., YILMAZ, Ş. (2004). Cytotoxicity of composite resins polymerized with different curing methods. *Int Endod J* **37**:151-156

NICHOLLS, E. (1962). Treatment of traumatic perforations of the pulp cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **15**:603-612

ODABAŞ, M.E., ÇINAR, Ç., AKÇA, G., ARAZ, I., ULUSU, T., YÜCEL, H. (2011). Short-term antimicrobial properties of mineral trioxide aggregate with incorporated silver-zeolite. *Dent Traumatol* **27**:189-194

OKUMURA, M., OHGUSHI, H., DOHI, Y., KATUDA, T., TAMAI, S., KOERTEN, H.K., TABATA, S. (1997). Osteoblastic phenotype expression on the surface of hydroxyapatite ceramics. *J Biomed Mater Res* **37**:122-129

OSORIO, R.M., HEFTI, A., VERTUCCI, F.J., SHAWLEY, A.L. (1998). Cytotoxicity of endodontic materials. *J Endod* **24**:91-96

OSWALD, R.J. (1979). Procedural accidents and their repair. *Dent Clin North Am* **23**:593-616

- OWADALLY, I.D., CHONG, B.S., PITT FORD, T.R., WILSON, R.F. (1994). Biological properties of IRM with the addition of hydroxyapatite as a retrograde root filling material. *Endod Dent Traumatol* **10**:228-232
- OYNICK, J., OYNICK, T. (1978). A study of a new material for retrograd fillings. *J Endod* **4**:203-206
- ÖZSEZER, E. (2004). Retrograd dolgu maddeleri. *GÜ Dişhek Fak Derg* **21**:223-231
- PARK, J.W., HONG, S.H., KIM, J.H., LEE, S.J., SHIN, S.J. (2010). X-Ray diffraction analysis of White ProRoot MTA and Diadent BioAggregate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **109**:155-158
- PETERSSON, K., HASSELGREN, G., TRONSTEAD, L. (1985). Endodontic treatment of experimental root perforation in dog teeth. *Endod Dent Traumatol* **1**:22-28
- PITT FORD, T.R. (1985). Pulpal response to a calcium hydroxide material for capping exposures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **59**:194-197
- PITT FORD, T.R., TORABINEJAD, M., MC KENDRY, D.J., HONG, C.U., KARIYAWASAN, S.P. (1995). Use of mineral trioxide aggregate for repair of furcal perforations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **79**:756-763
- PSARRAS, V., WENNBORG, A., DORAND, T. (1992). Cytotoxicity of corroded gallium and dental amalgam alloys: An in vitro study. *Acta Odontol Scand* **50**:31-36
- QUINLAN, C.A., ZISTERER, D.M., TIPTON, K.F., O'SULLIVAN, M.I. (2002). In vitro cytotoxicity of a composite resin and compomer. *Int Endod J* **35**:47-55
- RAFTER, M., BAKER, M., ALVES, M., DANIEL, J., REMEIKIS, N.A. (1996). Evaluation of healing using internal matrix to repair furcation perforations in primate teeth. *J Endod* **22**:189 Abstract # 3
- RANKOW, H.J., KRASNER, P.R. (1996). Endodontic applications of guided tissue regeneration in endodontic surgery. *J Endod* **22**:34-43
- RIBEIRO, C.S., KUTEKEN, F.A., HIRATA JUNIOR, R., SCELZA, M.F.Z. (2006). Comparative evaluation of antimicrobial action of MTA, calcium hydroxide and portland cement. *J Appl Oral Sci* **14**:330-333
- RIBEIRO, C.S., SCELZA, M.F.Z., JUNIOR, R.H., OLIVERIA, L.M.B. (2010). The antimicrobial activity of gray-colored mineral trioxide aggregate (GMTA) and

- White-colored MTA (WMTA) under aerobic and anaerobic conditions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **109**:e109-e112
- ROANE, J.B., BENENATI, F.W. (1987). Successful management of a perforated mandibular molar using amalgam and hydroxylapatite. *J Endod* **13**:400-404
- RODA, R.S. (2001). Root perforation repair: surgical and non-surgical management. *Pract Proced Aesthet Dent* **13**:467-472
- ROYAL, J.R., DONNELLY, J.C. (1995). A comparison of maintenance of canal curvature using balanced-force instrumentation with three different file types. *J Endod* **21**: 300-304
- RUD, J., ANDREASEN, J.O., JENSEN, J.F. (1972). A multivariate analysis of the influence of various factors upon healing after endodontic surgery. *Int Oral Surg* **1**:258-271
- SALMAN, M.A., QUINN, F., DERMODY, J., HUSSEY, D., COLAFFEY, N. (1999). Histological evaluation of repair using a bioresorbable membrane beneath a resin-modified glass ionomer after mechanical furcation perforation in dogs teeth. *J Endod* **25**:181-186
- SAMARA, A., SARRI, Y., STRAVOPODIS, D., TZANETAKIS, G.N., KONTAKIOTIS, E.G., ANASTASIADOU, E. (2011). A comparative study of the effects of three root-end filling materials on proliferation and adherence of human periodontal ligament fibroblast. *J Endod* **37**:865-870
- SALUTI, A., LEE, S.J., TORABINEJAD, M. (1993). Sealing ability of mineral trioxide aggregate in lateral root perforations. *J Endod* **19**:199 Abstract # 58
- SCHAFER, E., SCHULZ-BONGERT, U., TULUS, G. (2004). Comparison of hand stainless steel and nickel titanium rotary instrumentation: a clinical study. *J Endod* **30**:432-435
- SCHEDULE, A., SAMORAPOOMPICHIT, P., RAUSCH-FAN, X.H., FRANZ, A., FÜREDER, W., SPERR, W.R., SPERR, W., ELLINGER, A., SLAVICEK, R., BOLTZ-NITULESCU, G., VALENT, P. (1995). Response of L-929 fibroblasts, human gingival fibroblasts and human tissue mast cells to various metal cations. *J Dent Res* **74**:1513-1520
- SCHILDER, H. (1974). Cleaning and shaping the root canal. *Dent Clin North Am* **18**:269-296
- SCHMALZ, G. (1994). Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials-advantages and limitations. *J Dent* **22**:6-11

- SCHMALZ, G. (1997). Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clin Oral Investig* **1**:154-162
- SCHMITT, D., LEE, J., BOGEN, G. (2001). Multifaceted use of ProRoot MTA root canal repair material. *Pediatr Dent* **23**:326-330
- SCHWARTZ, R.S., MAUGER, M., CLEMENT, D.J., WALKER, W.A. (1999). Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics. *J Am Dent Assoc. (JADA)* **130**:967-975
- SELTZER, S. (1988). Endodontology, Lea and Fabiger Philadelphia 2nd Ed. Chapter 14 p.:454-458
- SELTZER, S., BENDER, I.B., SMITH, J., FREEDMAN, I., NAZIMOV, H. (1967). Endodontic failures: An analysis based on clinical, roentgenographic and histologic findings part I-II. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **23**: 500-530
- SELTZER, S., SINAI, I., AUGUST, D. (1970). Periodontal effects of root perforations before and during endodontic procedures. *J Dent Res* **49**:332-339
- SEN, B.H., PISKIN, B., DEMIRCI, T. (1995). Observations of bacteria and fungi in infected root canals and dentinal tubules by SEM. *Endod Dent Traumatol* **11**:6-9
- SERPER, A., HÜRMÜZLÜ, F., KİREMİTÇİ, A., DOĞAN, L., GÜÇ, D. (2001). The cytotoxic effect of amalgam as a retrograde filling material. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* **25**(3-4):61-65
- SHAH, P.M., CHONG, B.S., SİDHU, S.K., FORD, T.R. (1996). Radiopacity of potential root-end filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **81**:476-479
- SHAHI, S., RAHIMI, S., LOTFI, M., YAVARI, H.R., GADERIAN, A.R. (2006). A comparative study of the biocompatibility of three root-end filling materials in rat connective tissue. *J Endod* **32**:776-780
- SINAI, I.H. (1977). Endodontic perforations: Their prognosis and treatment. *J Am Dent Assoc. (JADA)* **95**:90-95
- SINAI, I.H., ROMEA, D.J., GLASSMAN, G., MORSE, D.R., FANTASIA, J., FURST, M.L. (1989). An evaluation of tricalcium phosphate as a treatment for endodontic perforations. *J Endod* **15**: 399-403
- SIPERT, C.R., HUSSNE, R.P., NISHIYAMA, C.K., TORRES, S.A. (2005). In vitro antimicrobial activity of Fill Canal, Sealapex, Mineral Trioxide Aggregate, Portland Cement and EndoRez. *Int Endod J* **38**:539-543

- SIREN, E.K., HAAPASALO, M.P., RANTA, K., SALMI, P., KEROSUO, E.N. (1997). Microbiological findings and clinical treatment procedures in endodontic cases selected for microbiological investigation. *Int Endod J* **30**:91-95
- SIQUEIRA, J.F. (2001). Aetiology of root canal treatment failure: why well-treated teeth can fail. *Int Endod J* **34**:1-10
- SIQUEIRA, J.F., ROÇAS, I.N., SANTOS, S.R., LIMA, K.C., MAGALHAES, F.A., DE UZEDA, M. (2002). Efficacy of instrumentation techniques and irrigation regimens in reducing the bacterial population within root canals. *J Endod* **28**:181-184
- SLETTEN, G.B.G., DAHL, J.E. (1999). Cytotoxic effects of extracts of compomers. *Acta Odontol Scand* **57**:316-322
- SKIDMORE, A.E., BJORNDAAL, A.M. (1971). Root canal morphology of the human mandibular first molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **32**:778-784
- SKONER, J.R., WALLACE, J.A., FOCHTMAN, F., MOORE, P.A., ZULLO, T., HOFFMAN, R.D. (1996). Blood mercury levels with amalgam retroseals: a longitudinal study. *J Endod* **22**:140-141
- SLUYK, S.R., MOON P.C., HARTWELL, G.R. (1998). Evaluation of setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material. *J Endod* **24**:768-771
- SNYDER, W.R., HOOVER, J., KNOURY, R., FARACH-CARSON, M.C. (1997). Osteoblast and perforation repair agents. *J Endod* **23**: 158-161
- SOUZA, N.J.A., JUSTO, G.Z., OLIVEIRA, C.R., HAUN, M., BINCOLETTTO, C. (2006). Cytotoxicity of materials used in perforation repair tested using the V79 fibroblast cell line and the granulocyte-macrophage progenitor cells. *Int Endod J* **39**:40-47
- STOCKDALE, C.R. (1992). Endodontic Surgery, Quintessence Publishing Co. Inc. London, Chicago, Sao Paulo, Tokyo, Chapter 11, p:73-83
- STOWE, T.J., SEDGLEY, C.M., STOWE, B., FENNO, J.C. (2004). The effects of chlorhexidine gluconate (0.12%) on the antimicrobial properties of tooth-colored ProRoot MTA. *J Endod* **30**:429-431
- STRÖMBERG, T., HASSELGREN, G., BERGSTEDT, H. (1972). Endodontic treatment of traumatic root perforations in man. A clinical and roentgenological follow-up study. *Swed Dent J* **65**:457-466

- SUMER, M., MUGLALI, M., BODRUMLU, E., GUVENC, T. (2006). Reactions of connective tissue to amalgam, intermediate restorative material, mineral trioxide aggregate mixed with chlorhexidine. *J Endod* **32**:1094-1096
- SUNDQVIST, G., FIGOR, D., PERSSON, S., SJÖGREN, U. (1998). Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **85**:86-93
- SZEREMETA-BROWAR, T.L., VAN CURA, J.E., ZAKI, A.E. (1985). A comparison of the sealing properties of different retrograde techniques: an autoradiographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **59**:82-87
- TAI, K.W., CHANG, Y.C. (2000). Cytotoxicity evaluation of perforation repair materials on human periodontal ligament cells in vitro. *J Endod* **26**: 395-397
- TAIRA, M., NAKAO, H., MATSUMOTO, T., TAKAHASHI, J. (2000). Cytotoxic effect of methyl methacrylate on 4 cultured fibroblasts. *Int J Prosthodont* **13**:311-315
- TAMBURIC, S.D., VULETA, G.M., OGNJANOVIC, J.M. (1993). In vitro release of calcium and hydroxyl ions from two types of calcium hydroxide preparation. *Int Endod J* **26**:125-130
- TAMSE, A. (2006). Vertical root fractures in endodontically treated teeth: diagnostic signs and clinical management. *Endodontic Topics* **13**:84-94
- TANOMARU-FILHO, M., TANOMARU, J.M.G., BARROS, D.B., WATANABE, E., ITO, I.Y. (2007). In vitro antimicrobial activity of endodontic sealers, MTA-based cements and portland cement. *J Oral Sci* **49**:41-45
- THOMSON, T.S., BERRY, J.E., SOMERMAN, M.J., KIRKWOOD, K.L. (2003). Cementoblasts maintain expression of osteocalcin in the presence of mineral trioxide aggregate. *J Endod* **29**:407-412
- TOBIAS, R.S. (1988). Antibacterial properties of dental restorative materials: a review. *Int Endod J* **21**:155-160
- TOBIAS, R.S., BROWNE, R.M., WILSON, C.A. (1985). Antibacterial activity of dental restorative materials. *Int Endod J* **18**:161-171
- TORABINEJAD, M., CHIVIAN, N. (1999). Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod* **25**:197-205
- TORABINEJAD, M., HONG, C.U., MC DONALD, F., PITT FORD, T.R. (1995a). Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod* **21**:349-353

- TORABINEJAD, M., HONG, C.U., PITT FORD, T.R., KETTERING, J.D. (1995b). Cytotoxicity of four root end filling materials. *J Endod* **21**:489-492
- TORABINEJAD, M., HONG, C.U., PITT FORD, T.R., KETTERING, J.D. (1995c). Antibacterial effects of some root end filling materials. *J Endod* **21**:403-406.
- TORABINEJAD, M., HONG, C.U., PITT FORD, T.R., KARIYAWASAM, S.P. (1995d). Tissue reaction to implanted Super-EBA and mineral trioxide aggregate in the mandible of guinea pigs: a preliminary report. *J Endod* **21**:569-571
- TORABINEJAD, M., HONG, C.U., LEE, S.J., MONSEF, M., PITT FORD, T.R. (1995e). Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. *J Endod* **21**:603-608
- TORABINEJAD, M., LEMON, R.R. (2002). Procedural accidents. In: Walton RE, Torabinejad M, eds. *Principles and Practice of Endodontics*, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders, p.:312-331
- TORABINEJAD, M., PITT FORD, T.R., ABEDI, H.R., KARIYAWASAM, S.P., TANG, H.M. (1998). Tissue reaction to implanted root-end filling materials in the tibia and mandible of guinea pigs. *J Endod* **24**:468-471
- TORABINEJAD, M., WATSON, T.F., PITT FORD, T.R. (1993). Sealing ability of mineral trioxide aggregate when used as a root-end filling material. *J Endod* **19**:591-595
- TROPE, M., LOST, C., SCHMITZ, H.J., FRIEDMAN S. (1996). Healing of apical periodontitis in dogs after apicoectomy and retrofilling with various filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **81**:221-228
- TSELNIK, M., BAUMGARTNER, J.C., MARSHALL, J.G. (2004). Bacterial leakage with mineral trioxide aggregate or a resin-modified glass ionomer used as a coronal barrier. *J Endod* **30**:782-784
- TSESIS, I., FUSS, Z. (2006). Diagnosis and treatment of accidental root perforations. *Endodontic Topics* **13**:95-107
- TSESIS, I., ROSEN, E., SCHWARTZ-ARAD, D., FUSS, Z. (2006). Retrospective evaluation of surgical endodontic treatment: traditional vs. modern technique. *J Endod* **32**:412-416
- TSURUMACHI, T., HONDA, K. (2007). A new cone beam computerized tomography system for use in endodontic surgery. *Int Endod J* **40**:224-232
- UNVERDI ELDENIZ, A., HADIMLI, H.H., ATAOGU, H., ORSTAVIK, D. (2006). Antibacterial effect of selected root-end filling materials. *J Endod* **32**:345-349

- VERSÜMER, J., HÜLSMANN, M., SCHAFERS, F. (2002). A comparative study of root canal preparation using Profile .04 and Lightspeed rotary Ni-Ti instruments. *Int Endod J* **35**:37-46
- VY, C.H., BAUMGARTNER, J.C., MARSHALL, J.G. (2004). Cardiovascular effects and efficacy of a hemostatic agent in periradicular surgery. *J Endod* **30**:379-383
- WALIA, H., STREIFF, J., GERSTEIN, H. (1988). Use of hemostatic agent in the repair of procedural errors. *J Endod* **14**:465-468
- WALTIMO, T.M., SIREN, E.K., TORKKO, H.L., OLSEN, I., HAAPASALO, M.P. (1997). Fungi in therapy-resistant apical periodontitis. *Int Endod J* **30**:96-101
- WATAHA, J.C., CRAIG, R.G., HANKS, C.T. (1992). Precision of and new methods for testing in vitro alloy cytotoxicity. *Dent Mater* **8**:65-70
- WEISMAN, M.I. (1959). Treatment of an unusual perforation of an anterior teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **12**: 732-735
- WHITED, B.M., SKRTIC, D., LOVE, B.J., GOLDSTEIN, A.S. (2006). Osteoblast response to zirconia-hybridized pyrophosphate-stabilized amorphous calcium phosphate. *J Biomed Mater Res A* **76**:596-604
- WILDEY, W.L., SENIA, E.S., MONTGOMERY, S. (1992). Another look at root canal instrumentation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **74**:499-507
- WITHERSPOON, D.E., GUTMANN, J.L. (1996). Haemostasis in periradicular surgery. *Int Endod J* **29**:135-149
- WONG, R., CHO, F. (1997). Microscopic management of procedural errors. *Dent Clin North Am* **41**:455-479
- WU, M.K., van der SLUIS, L.W., WESSELINK, P.R. (2005). The risk of furcal perforation in mandibular molars using Gates-Glidden drills with anticurvature pressure. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **99**:378-382
- WUTTICHAROENMONGKOL, P., PAVASANT, P., SUPAPHOL, P. (2007). Osteoblastic phenotype expresion of MC3T3-E1 cultured on electrospun polycaprolactone fiber mats filled with hydroxyapatite nanoparticles. *Biomacromolecules* **8**:2602-2610

- YAMAMOTO, A., HONMA, R., SUMITA, M. (1998). Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. *J Biomed Mater Res* **39**:331-340
- YAN, P., YUAN, Z., JIANG, H., PENG, B., BIAN, Z. (2010). Effect of bioaggregate on differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Int Endod J* **43**:1116-1121
- YILDIRIM, G., DALCI, K. (2006). Treatment of lateral root perforation with mineral trioxide aggregate: a case report . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **102**: e55-e58
- YILDIRIM, T., GENCOGLU, N., FIRAT, I., PERK, C., GUZEL, O. (2005). Histologic study of furcation perforations treated with MTA or Super-EBA in dog's teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **100**:120-124
- YOLDAŞ, O., ÖZTUNÇ, H., TINAZ, C., ALPARSLAN, N. (2004). Perforation risks associated with the use of Masserann endodontic kit drills in mandibular molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **97**:513-517
- YOSHIMURA, M., MARSHALL, F.J., TINKLE, J.S. (1990). Invitro quantification of the apical sealing ability of retrograde amalgam fillings. *J Endod* **16**: 9-12
- YUAN, Z., PENG, B., JIANG, H., BIAN, Z., YAN, P. (2010). Effect of bioaggragate on mineral-associated gene expression in osteoblast cells. *J Endod* **36**:1145-1148
- YUN, H.H., KIM, S.K. (2003). A comparison of the shaping abilities of 4 nickel-titanium rotary instruments in simulated root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **95**: 228-233
- ZARRABI, M.H., JAVIDI, M., NADERINASAB, M., GHARECHAH, M. (2009). Comparative evaluation of antimicrobial activity of three cements: new endodontic cement (NEC), mineral trioxide aggregate (MTA) and portland. *J Oral Sci* **51**:437-442
- ZETTERQVIST, L., ANNEROTH, G., DANIN, J., RÖDING, K. (1988). Microleakage of retrograde fillings- a comparative investigation between amalgam and glass ionomer cement in vitro. *Int Endod J* **21**: 1-8
- ZHANG, L., HANAGATA, N., MAEDA, M., MINOWA, T., IKOMA, T., FAN, H., ZHANG, X. (2009b). Porous hydroxyapatite and biphasiccalcium phosphate ceramics promote ectopic osteoblast differentiation from mesenchymal stem cells. *Sci Technol Adv Mater* **10**:1-9
- ZHANG, W., LI, Z., PENG, B. (2010). Ex vivo cytotoxicity of a new calcium silicate-based canal filling material. *Int Endod J* **43**:769-774

- ZHANG, H., PAPPEN, F.G., HAPPASALO, M. (2009a). Dentin enhances the antibacterial effect of mineral trioxide aggregate and bioaggregate. *J Endod* **35**:221-224
- ZHU, Q., HAGLUND, R., SAFAVI, K.E., SPANGBERG, L.S.W. (2000). Adhesion of human osteoblasts on root-end filling materials. *J Endod* **26**:404-406
- ZHU, Q., SAFAVI, K.E., SPANGBERG, L.S. (1999). Cytotoxic evaluation of root-end filling materials in cultures of human osteoblast-like cells and periodontal ligament cells. *J Endod* **25**:410-412

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Esmâ Asuman
 Soyadı: ÇAVDAR TETİK
 Doğum yeri ve tarihi: Çankırı, 04.04.1981
 Uyruğu: TC
 Medeni durumu: Evli
 İletişim adresi ve telefonu: Urankent Sitesi C16 Blok No. 28
 Yenimahalle/ANK., 3462917

II- Eğitim

2011-2005: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı
 2005-2000: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
 1999-1995: Mustafa Yazıcı Süper Lisesi
 1995-1992: Karabük Merkez İlköğretim Okulu
 1992-1987: Mustafa Kemal İlköğretim Okulu
 Yabancı dili: İngilizce

III- Ünvanları: Dr.Dt.

IV- Mesleki Deneyimi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Türk Endodonti Derneği

VI- Bilimsel Etkinlikler

Yayınları: “Molar kök kanallarında farklı kanal tedavisi yenileme tekniklerinin etkinliği: ex vivo çalışma” Dt. Esmâ Asuman Çavdar Tetik, Dt. Mehmet Sinan Akçiçek, Yrd. Doç. Dr. Serdar Uysal, Prof. Dr. Meltem Dartar Öztan, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, Kabul tarihi: 25.08.2011

“Efficacy of different retreatment techniques in molar root canals: An ex vivo study” Esmâ Asuman Çavdar Tetik, Mehmet Sinan Akçiçek, Serdar Uysal, Meltem Dartar Öztan, 10th International Congress of the Turkish Endodontic Society, 23-25 September 2010, Istanbul, TURKEY

“Multiple Idiopathic Apical Root Resorption for 3 Years Follow up: A Case Report” Esmâ Asuman Çavdar Tetik, Meşküle Şahin, International Congress of Apollonia "DENTISTRY TODAY", 28-30 May 2010, Struga, MACEDONIA

“Aberrant Root Development of the Mandibular Premolars: A Case Report” Esmâ Asuman Çavdar, 14th Congress of Balkan Stomatological Society, 6-9 May 2009, Varna, BULGARIA

“Furkasyon Perforasyonlu Devital Bir Dişte Flare-up Tedavisi: Bir Vaka Raporu” Esmâ Asuman Çavdar, Meşkûle Özdemir, Türk Endodonti Derneği 3. Bilimsel Sempozyumu, 25-27 Nisan 2008, Antalya-TÜRKİYE

“İdiyopatik Apikal Kök Rezorbsiyonu : Bir Vaka Raporu” Meşkûle Özdemir, Esmâ Asuman Çavdar, Türk Endodonti Derneği 3. Bilimsel Sempozyumu, 25-27 Nisan 2008, Antalya-TÜRKİYE

VII- Bilimsel İlgi Alanları

VIII- Diğer Bilgiler