

MİNERAL TRİOKSİT AGREGAT'IN BİYUYUMLULUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE BIOCOMPATIBILITY

Sibel KOÇAK¹

Hülya ERTEN²

ÖZET

Mineral trioksit agregat (MTA), kök ucu dolgusu, pulpa kaplaması, perforasyon tamiri ve diğer endodontik yaklaşımlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. MTA'nın biyoyumluluğu çok çeşitli yollarla; hücre baskılanması ve büyümesi, in vivo olarak cilt altı ve kemik içi implantasyon ve dental dokularla direkt temas yöntemleriyle araştırılmıştır. Bu derlemenin amacı, MTA'nın biyoyumluluğu hakkındaki genel bilgileri güncellemektir.

Anahtar Kelimeler: Mineral trioksit agregat; biyoyumluluk

SUMMARY

Mineral trioxide aggregate (MTA) is widely used for root-end fillings, pulp capping, perforation repairs, and other endodontic procedures. The biocompatibility of MTA has been investigated in a number of ways, using cell expression and growth, subcutaneous and intra-osseous implantation and direct contact with dental tissues in vivo. The aim of this review is to update the general knowledge about the MTA biocompatibility.

Key Words: Mineral trioxide aggregate; biocompatibility

Makale Gönderiliş Tarihi : 13.04.2010

Yayına Kabul Tarihi : 01.11.2010

¹Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

²Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

GİRİŞ

MTA, 1993 yılında Loma Linda Üniversitesinde geliştirilmiş, endodontik yaklaşımlara yeni ufuklar açan biyouyumlu bir materyaldir¹. Ticari olarak ProRoot MTA (Tulsa Dental Products, Tulsa, Amerika) olarak bilinen materyalin patenti 1995 yılında alınmış, Gıda ve İlaç Kurumunun onayı ile Amerika'da kabul görmüştür⁴⁶. MTA, 1998 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından onaylandıktan sonra, deneysel ve klinik olarak geniş çaplı kullanım alanı bulmuştur⁵⁶.

MTA ilk olarak kök kanal ucu dolgu materyali olarak kullanılmış⁵¹, daha sonra pulpa dokusunun kaplanması, furkal perforasyonların tamiri, iyatrojenik perforasyonların kanal içi tamiri, rezorbsiyon tedavisi, apeksifikasyon sırasında bariyer oluşturması gibi çeşitli klinik uygulamalarda da kullanım alanı bulmuştur⁵⁶. Bu uygulamaların temelini MTA'nın biyouyumluluğu, iyi örtme yeteneği, dental pulpa ve periradiküler dokuların rejenerasyonunu artırma kapasitesi gibi özellikleri oluşturmaktadır¹. Perez ve arkadaşları⁴², MTA'nın devamlı olarak periodontal ligament dokularının rejenerasyonunu, sement benzeri materyalin apozisyonunu ve kemik formasyonunu teşvik edici özellikte olan ideal bir materyal olduğunu rapor etmişlerdir.

Materyalin, ilk olarak gri versiyonu üretilmiş, ancak özellikle ön dişlerde renklenmeye neden olduğu için, daha sonra diş renginde (beyaz) MTA piyasaya sürülmüştür⁸. Üreticiye göre beyaz ve gri MTA'ların her ikisi de; trikalsiyum silikat ($3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$), dikalsiyum silikat ($2\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$), trikalsiyum alüminat ($3\text{CaO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$), trikalsiyum oksit (Ca_2O_3), silikat oksit (SiO_2), kalsiyum sülfat dihidrat ($\text{CaSO}_4\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, Gypsum) ana bileşenlerinden oluşmaktadır. Materyale radyoopasite sağlamak amacıyla, bizmut oksit (Bi_2O_3) katılmaktadır. İçerik olarak, beyaz renkli MTA'da tetrakalsiyum alüminoferrit ($4\text{CaO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$) gibi demir içerikli bileşenlerin olmadığı ve beyaz MTA'nın gri renkliye göre daha küçük partiküller içerdiği bildirilmektedir^{19,57}. Her iki versiyonun da ağırlık açısından kaba formülasyonu % 75 Portland çimentosu, % 20 bizmut oksit ve % 5 alçı taşıdır¹⁹.

Biyouyumluluk, herhangi bir materyalin canlı dokular ile temas halindeyken, istenmeyen bir cevap oluşturmaması, lokal veya sistemik olarak karsinoje-

nite göstermemesi, konak tarafından yıkıma uğratılmaması anlamına gelmektedir¹⁴. Bir başka deyişle; materyalin kendine özgü uygulamaları sonrası, uygun konak doku cevabı oluşturabilme yeteneğidir⁶¹.

Kök kanal tedavisinde son basamak olan kök kanalının doldurulması sonrasında, periapikal bağ dokusu ile direkt ilişkide olan yabancı bir madde yerleştirilmiş olur. Potansiyel olarak irrite edici özelliğe sahip materyallerin periapikal dokular ile temasına izin verilmesi halinde iltihap, nekroz ve beraberinde ağrı oluşabilmektedir. İlgili bölgenin iyileşmesinin ve fonksiyonunun sağlanamaması durumunda ise başarısızlık riski artmaktadır. Bu nedenle, endodontik tedavilerde kullanılan materyalinin biyouyumluluğunun değerlendirilmesi büyük bir önem taşımaktadır²².

Kök kanal tedavisi sırasında kullanılan materyaller değerlendirilirken, pulpal ve periodontal dokuları irrite edici olmaması, dolaşım sistemine geçerek sistemik toksisiteye ve alerjik reaksiyonlara neden olabilecek herhangi bir madde içermemesi ve buna benzer birçok farklı kriterler göz önünde bulundurulmaktadır⁴³.

Herhangi bir materyalin biyouyumluluğu söz konusu değilse, o materyalin üstün fiziksel özelliklere sahip olmasının hiçbir önemi yoktur. Bununla birlikte, endodontide kullanılan bir materyal biyouyumlu ise mikrosızıntı, manipülasyon ve benzeri fiziksel özellikleri test edilerek bu maddenin endodontik dolgu materyali için uygun olup olmadığı da belirlenmelidir⁴³.

Endodontik dolgu materyallerinin biyolojik olarak değerlendirilmesi için kullanılan standart testler üç kategoride sınıflandırılabilir⁴³:

1. Seviye Testleri: Materyallerin genel toksisitesinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmaktadır. Bunlar sistemik toksisite, inhalasyon, hemoliz, sitotoksisite ve karsinojenik etki testleridir.

2. Seviye Testleri: Lokal toksisite testleridir. Materyalin klinikteki kullanımını taklit eden şartlarda deney hayvanlarında geliştirilen testlerdir. Bunlar subkutanöz implantasyon, kemik içi implantasyon, sensitizasyon ve oral müköz membran irritasyon testleridir.

3. Seviye Testleri: Kullanılmış testleridir. Materyaller deneysel hayvanların dişlerinin tedavilerinde kullanılmaktadır. Bunlar, restoratif materyaller için pulpa ve dentin testleri, pulpa kuafajı ve pulpatomi materyalleri, endodontik materyaller ve kemik içi implant materyalleridir.

MTA'nın Biyouyumluluğu

Mineral Trioksit Agregat'ın Biyouyumluluğunun *In Vitro* Değerlendirmesi

In vitro biyouyumluluk çalışmalarında, materyalin geliştirilme amacı göz önüne alınarak, kök ucu dolgu maddesi olarak kullanılan maddeler ile karşılaştırılmalı değerlendirmelerin yapıldığı görülmektedir^{28,44,52,62}.

Bu testlerde sıklıkla materyalin sitotoksitesisi üzerinde çalışılmaktadır. Bununla birlikte materyalin fiziksel yapısı ve yüzey özellikleri de dokunun yanıtını etkileyebilmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda fibroblast, osteoblast, sementoblast gibi hücreler kullanılarak biyouyumluluk araştırılmaktadır^{7,35,39,43}.

MTA sitotoksik açıdan ilk olarak Torabinejad ve arkadaşları⁵² tarafından üç farklı retrograd dolgu maddesiyle karşılaştırılarak incelenmiştir. Agar overlay tekniği kullanılarak elde edilen sonuçlara göre, materyaller ilk karıştırıldığında en az toksik madde amalgam, sonra MTA ve Süper-EBA olarak bulunmuştur. Aynı çalışma radyokromyum tekniği kullanılarak yapıldığı zaman, ilk karıştırıldığında MTA en az toksik madde olmuş, onu sırasıyla amalgam> Süper-EBA>IRM takip etmiştir.

MTA'nın toksik özellikleri incelenirken çeşitli hücre tipleriyle çalışılmıştır^{29,40,52}. Ancak ilk olarak Asrari ve arkadaşları⁶ serebro-kortikal hücre kültüründe nöronlar üzerine toksik etkisini değerlendirmişlerdir. En sık kullanılan retrograd dolgu materyallerinden MTA, amalgam, Süper-EBA, Diaket'in nörotoksitesisi incelendiğinde, MTA uygulanan kültürde ilk karıştırıldığında ve 7 gün sonraki kültürde nöron ölümü istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, amalgam, Süper-EBA ve Diaket uygulanan kültürlerde anlamlı derecede nöron ölümü gözlenmiştir.

Haglung ve arkadaşları²³, MTA, Retroplast, IRM ve amalgamdan oluşan dört kök ucu dolgu maddesinin, fare fibroblast ve makrofajlarında hücre büyümesi,

hücre morfolojisi ve sitokin salınımına etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, taze ve sertleşmiş materyal örneklerinin sitotoksiteye etkisini de incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, tüm kök ucu dolgu maddelerinin, fare fibroblast ve makrofajlarının büyümesini inhibe ettiği, her iki koşuldaki amalgam ve MTA örneklerinin, hücre büyümesine etkilerinin aynı olduğu bulunmuştur. Ayrıca, taze MTA örneklerinin hemen altında denatüre besi proteinleri ve ölü hücreler gözlendiği, sertleşmiş MTA ve amalgam örneklerinin ise hücre morfolojisini etkilemediği bildirilmiştir. Deneysel materyallerinin hiçbirinin, hücrelerden sitokin salınımına neden olmadığı rapor edilmiştir.

Kettering ve arkadaşları³⁰, MTA'nın mutajenitesini standart Ames mutajenite testi ile sık kullanılan kök ucu dolgu maddeleriyle karşılaştırmışlar, hiçbir deneysel materyalinin *Salmonella typhimurium* üzerinde mutajenik etki yaratmadığını bildirmişlerdir.

Camp ve arkadaşlarının⁹ çalışmasında, insan periodontal ve gingival fibroblastlarının değişik retrograd dolgu materyallerine yapışabilme yetenekleri incelenmiştir. Geristore, MTA, amalgam ve Süper-EBA materyalleri karşılaştırıldığında, MTA'nın diğer materyallerden daha üstün özellik göstermesine karşın, en yüksek bağlanma kapasitesinin Geristore materyalinde olduğu görülmüştür.

MTA, çinko oksit ojenol siman ve cam iyonomer simanının fibroblastlar üzerinde antiproliferatif etkilerinin incelendiği bir çalışmada, antiproliferatif etki en az MTA'da, sonra sırasıyla artarak cam iyonomer simanı (GC FUJI II) ve çinko oksit ojenol simanında (IRM) görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen sonuca göre MTA ve GC FUJI II materyalleri biyouyumlu, IRM ise sitotoksik bulunmuştur³⁵.

Yapılan çeşitli araştırmalarda MTA'nın sert doku yapımını indüklediği bildirilmektedir. Aynı zamanda MTA, osteoblast hücreleriyle yakın ilişkiye girebilen bir materyal olarak tanımlanmaktadır^{4,33}.

Kim ve arkadaşları³², yeni geliştirdikleri kök ucu dolgu materyali ve MTA'nın sitotoksitesilerini MC3T3-E1 hücrelerinde değerlendirmişler ve her iki materyalin de biyouyumlu olduğunu bildirmişlerdir.

Yoshmine ve arkadaşları⁶⁰, MTA, Super-bond ve IRM'nin biyouyumluluklarını MC3T3-E1 hücre kültüründe değerlendirmişlerdir. Araştırma sonucunda,

MTA ve Super-bond'un biyouyumluluklarının IRM'ye göre daha üstün olduğu ve bu materyallerin sert doku hücrelerinin matris tabakası oluşturmaya imkan verdiği bildirilmiştir.

MTA, amalgam ve Dycal'ın sitotoksitelerinin osteoblast hücreleri üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada, MTA varlığında daha hızlı hücre büyümesi gerçekleştiği bildirilmiştir⁴⁹.

Osteoblast hücre kültüründe yapılan çalışmalarda MTA uygulanan ortamda sitokin serbestlenmesinin ve interlökin üretiminin arttığı gözlenmiştir. Bu sitokinler IL-1, IL-6, IL-8 olarak bildirilmektedir. Bu maddelerin artışı materyalin kemiği uyarak iyileşmeyi hızlandırıcı etkisi anlamına gelmektedir. Örneğin IL-8, osteoklast öncü hücrelerini sabitlemektedir; başka bir görevi ise yeni damar oluşumunu uyaraktır. Kan damarlarının gelişmesi bağ dokusunun iyileşmesinde büyük önem taşıdığından, MTA'nın *in vivo* şartlarda daha başarılı olmasının bu özelliğine bağlı olduğu düşünülmektedir^{33,37}.

Chen ve arkadaşları¹⁰, MTA ile kalsiyum silikat bazlı simanın kemik hücreleri üzerine etkilerini incelemişler ve her iki materyalin de biyouyumlu olduğunu ve kemik hücreleri üzerinde osteokondüktif etkileri bulunduğunu bildirmişlerdir.

Kök kanal dolgusunun, apeksifikasyon, retrograd dolgu, perforasyon tamiri olarak kullanılan herhangi bir materyalin kök kanal sistemi ve periradiküler dokular arasında sadece kemik gelişimini değil periodontal ligament ve sement gelişimini de indüklemesi beklenmektedir^{50,54}.

Thomson ve arkadaşları⁵⁰, sementoblast hücreleri kullanarak bu hücrelerin gelişimini incelemişler, MTA'nın sementoblast yapışmasına izin verdiği, mineralize matris geninin büyümesini ve çoğalmasını sağladığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, MTA'nın sement oluşumunu teşvik edici özellikte olduğu söylenebilmektedir.

MTA ile İlgili Hayvan Dişlerinde Yapılan Çalışmalar

Kök ucu dolgu maddesi ve perforasyon tamir materyali olarak önerilen MTA'nın biyouyumluluk özelliğinin hayvan çalışmaları ile de değerlendirildiği görülmektedir^{5,21,22,45}. Bu çalışmalar, lokal toksisiteyi

belirlemeye yönelik yapılan 2. seviye testleridir. Materyalinin, klinik kullanımına benzer şartların deney hayvanlarında oluşturulmasıyla materyalin biyouyumluluğu araştırılması amaçlanmaktadır.

MTA'nın sağlıklı köpek dişlerinde kök ucu dolgu materyali olarak kullanımının değerlendirildiği çalışmanın sonucunda, MTA gruplarında materyal üzerinde sement varlığı ve minimal iltihap ile başarılı iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir¹³.

MTA ve amalgam retrograd dolgu maddelerinin, maymunların üst çene kesici dişlerinin kök çevrelerindeki doku reaksiyonlarının incelendiği bir çalışmada, MTA uygulanan köklerde herhangi bir iltihap varlığı gözlenmezken, materyalin üzerine ince bir sement tabakasının kapladığı görülmüştür. Amalgam uygulanan köklerde ise iltihap görülürken, sement gelişimine rastlanılmamıştır. Araştırmacılar amalgamı, sızıntıya izin vermesi ve dentoalveolar yapının rejenerasyonuna izin vermemesi yüzünden iyi bir retrograd dolgu maddesi olarak düşünmemektedirler. MTA ise amalgamla kıyaslandığında çok daha üstün özellikler göstermektedir⁵⁴.

Apaydın ve arkadaşları⁵, köpeklerin alt çene küçük azı dişlerinde kök ucu kanal dolgu maddesi olarak kullanılan taze ve sertleşmiş MTA örneklerini histolojik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, her iki uygulama sonrasında materyalin kemik ve dentoalveolar dokuların iyileşmesini teşvik edebilecek doğaya sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Faraco ve Holland¹⁸, MTA ve kalsiyum hidroksit pulpa kaplama tedavilerinde kullanımı sonrası, materyallere karşı gelişen histolojik cevabı değerlendirdikleri araştırmalarında, Pitt Ford ve arkadaşlarının bulgularına benzer şekilde, MTA örneklerinin tamamında iltihap gözlenmediğini ve tam bir sert doku köprüsü oluşumu ve iyileşme meydana geldiğini, ancak kalsiyum hidroksit grubunda örneklerin neredeyse tamamında iltihap ile sadece beş örnekte dentin köprüsü oluşumu gözlediklerini bildirmişlerdir.

MTA'nın pulpa kaplamasında dentinojenik etkilerini belirlemek amacıyla köpeklerde kısa süreli histolojik bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, dentinojenik potansiyelin direkt kaplama materyalinin pulpa hücreleri üzerine özel biyolojik etkisi ile veya indirekt olarak hasar görmüş pulpanın stereoti-

pik yara iyileşme mekanizmasının bir parçası olarak uyarılabileceği tespit edilmiştir. Etkili bir pulpa kaplama materyali olan MTA'nın indirekt yolla, yani erken yara iyileşmesinin stereotipik savunma mekanizması ile tamir dentini oluşumunu uyarabileceği bulunmuştur⁵⁸.

Andelin ve arkadaşları⁴, MTA ve BMP-7'nin deneysel pulpa kaplamalarında kullanımı sonrası oluşan sert dokuların karakterize edilebilmesi amacı ile dentin sialoproteinini kullanmışlardır. Erkek sıçanların üst çene büyük azı dişlerinde yapılan çalışmada, her iki grupta da örneklerin neredeyse tamamında sert doku oluşumları meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ancak yapılan boyamalar sonrası, MTA gruplarındaki köprülerin çevre dentin ile benzer yapıda olduğu tespit edilirken, BMP-7 grubundaki sert doku köprülerinin çevre dentin dokusundan çok kemik ile benzerlik gösterdiği rapor edilmiştir.

MTA, ferrik sülfat, formokrezol ve biyoaktif camın, sıçanların üst çene büyük azı dişlerinde pulpatomi ajanı olarak kullanımlarının değerlendirildiği bir çalışmada, MTA grubunun başlangıç gözlemlerinde akut iltihap bulguları saptanmıştır. Ancak zamanla iltihap çözülerek, tüm örneklerde dentin köprüsü gözlemlendiği bildirilmiştir. Test edilen materyaller içerisinde MTA'nın dentin köprüsü oluşumu ve pulpanın normal histolojisini koruması nedeni ile daha üstün olduğu belirtilmiştir⁴⁵.

Shabahang ve arkadaşları⁴⁷, MTA'nın apeksifikasyon tedavilerinde apikal tıkaç olarak kullanılabilirliklerini değerlendirdikleri köpeklerin küçük azı dişinde yaptıkları çalışmalarında, osteojenik protein-1 ve kalsiyum hidroksit ile karşılaştırma yapmışlardır. Histolojik incelemelerde MTA örneklerinin neredeyse tamamında, kalsifik bariyer ile apikal kapanma meydana geldiği gözlenirken, karşılaştırma gruplarındaki örneklerin ancak 1/3'ünde apikal tıkanma elde edilebildiği bildirilmiştir. Buna karşın, tüm deney materyallerinde yeni oluşan doku miktarları ve iltihap oranları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır.

MTA ile İlgili Hayvanlarda Doku İmplantasyon Çalışmaları

MTA'ya karşı gelişen doku cevabını değerlendirebilmek, materyalin lokal toksisitesini belirlemek

amacı ile, doku implantasyon çalışmaları da yapılmıştır^{25,27,55}. İmplantasyon yöntemi kullanılarak yapılan araştırmalarda, genelde fare, sıçan, tavşan, köpek, domuz kullanıldığı görülmüştür. Kemik içi implantasyonlarda bu hayvanların alt çene, femur, tibia gibi geniş kemikleri tercih edilmektedir. Genelde araştırılacak materyal inert bir teflon taşıyıcı içinde, kemikte özel, ince bir frezle açılan kaviteye implante edilmektedir^{53,55}.

Bir materyalin biyouyumluluğunun belirlenmesinde, hayvanlarda subkutan implantasyon yönteminin öncelikli olarak tercih edilmesi aşağıdaki avantajlardan kaynaklanmaktadır:

1. Hayvan için geniş alan gerektirmez.
2. İmplantasyon alanı kolay korunur.
3. Sert doku içermediğinden yöntem kolay olup, laboratuvar aşamaları hızlıdır.
4. Aynı hayvanda doku cevabının karşılaştırılmasına olanak sağlar.
5. Maliyeti düşüktür.³⁸

Moretton ve arkadaşları³⁹ erkek sıçanlarda cilt altı ve pariyetal kemik içine MTA ve Süper-EBA simanı implante ederek biyouyumluluklarını araştırmışlardır. Subkutanöz implantasyonda, 10 mm uzunluğunda mid-dorsal ve pelvik dorsal bölgelere ikişer insizyon yapılmıştır. MTA'nın cilt altında, kalsiyum hidroksitin bağ dokusundaki yanıtına benzer bir tepki gösterdiğini bildirilmektedir. Bu tepkiler koagülasyon nekrozu ve distrofik kalsifikasyonlar olarak tanımlanabilmektedir. Ancak cilt altına implante edildiğinde MTA ve Süper-EBA simanı çevresinde yeni kemik oluşumu gözlenmemiştir. Bu da her iki materyalin osteoindüktif olmadığını göstermektedir. Çünkü normalde kemik bulunmadığı zaman hücreler farklılaşarak kemik üretimini indüklemektedirler. Kemik içine implante edildiğinde her iki materyal çevresinde de yeni kemik oluşumu gözlenmiştir. Bu özellik materyallerin osteokondüktif olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, her iki materyalin de biyouyumlu olduğu düşünülmektedir.

Diğer bir çalışmada ise domuzların mandibuler kemikleri içine, 2 mm çapında 2 mm uzunluğunda 2 implant kavitesi açılmıştır. MTA ve Süper-EBA, teflon tüpler içerisinde bu kavitelere implante edilmiş-

tir. Bu çalışmada, implant çevresindeki iltihap şiddeti, predominant hücre tipi ve fibröz bağ doku kalınlığı değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, MTA implantasyonunda dokuda gelişen iltihabi cevabın daha hafif olduğu görülmekle beraber, her iki materyalin de biyoyumlu olduğu düşünülmektedir⁵³.

Teflon tüpler içerisinde hazırlanan MTA, amalgam, IRM ve Süper-EBA'nın, domuzların, hem tibia hem de alt çene bölgesindeki kemik içine implante edildiği benzer bir çalışma yapılmıştır. İmplantların çevresinde yine, fibröz bağ doku kalınlığının, predominant hücre tipinin, iltihap varlığının skorlandığı bu araştırmanın sonuçlarına göre, dokunun en çok MTA implantasyonunda olumlu tepkiler gösterdiği bildirilmektedir. Aynı zamanda en fazla kemik apozisyonu yine MTA implantasyonu çevresinde görülmüştür⁵⁵.

MTA ve kalsiyum hidroksit tüplerinin, ratların dorsal bölgelerindeki cilt altı dokularına implante edilerek, bağ dokusu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise her iki materyal çevresinde de sert doku oluşumu gözlemlendiği bildirilmektedir. MTA'nın sert doku birikmesini sağlayacak mekanizmasının kalsiyum hidroksitin mekanizmasıyla benzer olduğu savunulmaktadır²⁴.

Yaltırık ve arkadaşları⁵⁹, ProRoot MTA ile amalgamın biyoyumluluğunu erkek sıçanların cilt altı bağ dokusunda histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar 90 gün sonunda her iki materyale karşı gelişen iltihabi cevabın kabul edilebilir düzeyde olduğunu belirtmektedirler. Önemli diğer bir bulgu olarak ise, sadece MTA çevresindeki bağ dokusunda distrofik kalsifikasyon alanları geliştiği gözlenmiştir.

Koçak ve arkadaşları³⁴, ProRoot MTA ile T.C. Çimento Müstahsilleri Birliği Laboratuvarında geliştirilen deney materyalinin biyoyumluluklarını, SD cinsi erkek sıçanların cilt altı bağ dokusunda histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Test materyalleri, iç çapı 1.3 mm, uzunluğu 5mm olan steril teflon tüplere yerleştirilmiş; sıçanların dorsal bölgelerine 2 cm ara ile subkutan olarak implante edilmiştir. Araştırmacılar, 28 gün sonunda, test materyallerine karşı doku reaksiyonlarında belirgin bir farklılık olmadığını, buna ek olarak tüm zaman periyotlarında hem Pro-

Root MTA ve hem de yeni geliştirilen materyalin implantlarına karşı birbirine yakın minimal iltihabi cevap oluştuğunu bildirmişlerdir.

Danesh ve arkadaşları¹², sıçanların cilt altı bağ dokusuna implante ettikleri MTA'nın apatit oluşturma özelliğini sentetik hidroksi apatit ile karşılaştırmışlar ve MTA'nın apatit formasyonuna yolaçan mineralizasyon etkisi bulunduğunu bildirmişlerdir.

Sümer ve arkadaşları⁴⁸, amalgam, IRM, MTA ve klorheksidin ile karıştırılmış MTA'nın biyoyumluluklarını histopatolojik olarak değerlendirmişler ve dört materyalin etrafında da fibröz kapsül oluştuğunu, yani bu materyallerin doku tarafından iyi tolere edildiklerini bildirmişlerdir.

MTA ile İlgili İnsan Çalışmaları

Deneyssel anlamda uzun yıllardır kullanılmakta olan MTA'nın sınırlı sayıda insan çalışması ile değerlendirildiği bu araştırmaların büyük kısmının, olgu bildirimleri ile histolojik değerlendirmelerden oluştuğu, uzun dönem takipli insan çalışmalarının ise çok az sayıda olduğu görülmektedir^{2,3,15,36}.

Pediyatrik diş hekimliğinde, MTA'nın pulpotomi ajanı olarak kullanılan formokrezole alternatif olabileceği düşüncesiyle planlanan bir çalışmada, 6-30 aylık klinik ve radyografik takip yapılmıştır. MTA ile tedavi edilen dişlerin hiçbirinde klinik ve radyografik başarısızlığa rastlanmadığı, buna karşılık formokrezol grubunda sadece bir dişte internal rezorbsiyon gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre MTA grubunda % 41, formokrezol grubunda % 13 oranında pulpal kanal obliterasyonu gözlenmiştir. MTA pulpatomisinin, formokrezol pulpatomisi gibi bekleme süreleri ve tekrarlayan kanama riskine yol açabilecek olan pamuk pelet kullanımı gerekmediği belirtilerek, MTA'nın süt dişi pulpatomilerinde formokrezole alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır¹⁵.

Gri ve beyaz MTA'ların pulpatomi ajanı olarak formokrezol ile karşılaştırıldıkları başka bir çalışmada, pulpatomi tedavileri klinik, radyografik ve histolojik açıdan değerlendirilmişlerdir. Değerlendirme sonuçlarına göre gri MTA'nın formokrezol ve beyaz MTA'dan daha başarılı olduğu saptanmıştır³.

MTA'nın insanlarda pulpa kaplama ajanı olarak kalsiyum hidroksit ile karşılaştırıldığı histolojik bir çalışmada, MTA grubunda kalsiyum hidroksit grubuna göre, daha kalın dentin tabakası ile daha sık odontoblastik tabaka formasyonu gözleendiği, ayrıca daha az hiperemi, daha az nekroz ve daha az iltihap oluştuğu bulgulanmıştır. Sonuç olarak direkt pulpa kaplamasında, MTA'nın kalsiyum hidroksitten daha başarılı olduğu bildirilmiştir².

Chong ve arkadaşları¹¹, MTA ve IRM'nin apikal cerrahi sonrası kök ucu dolgu maddesi olarak kullanımındaki başarı oranlarını karşılaştırdıkları iki yıl takipli insan çalışmasında, MTA grubunda daha hızlı iyileşme ile daha başarılı sonuçlar elde edilmesine karşın, iki grup arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir.

MTA'nın perforasyon tamir materyali olarak uzun dönem klinik başarısının değerlendirildiği bir çalışmada, radyografik olarak çalışmaya dahil edilen dişlerdeki lezyonların çözüldüğü ve yeni patolojik lezyonların oluşmadığı gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre MTA'nın perfore dişlerin iyileşmesinde son derece etkili olduğu bildirilmiştir³⁶.

Er ve arkadaşları¹⁶, perforasyon tamirinde amalgam kullanılan ve şikayetleri devam eden bir olguda, perforasyon bölgesindeki amalgamı MTA ile değiştirmişler ve takibinde semptomların ortadan kaybolduğunu rapor etmişlerdir.

Pace ve arkadaşları⁴¹, 10 hastada perforasyon tamir materyali olarak MTA kullanmışlar, iletişim kurabildikleri 9 hastayı 5 yıl boyunca takip etmişler ve 5 yıl sonunda bu hastalarda ağrı, şişlik ve periradiküller radyölüsenzi gibi bulguların kaybolduğunu bildirmişlerdir.

Nekrotik pulpalı ve açık apeksli 5 üst çene santal diş, apeksifikasyon protokolüne uygun bir şekilde tedavi edilmiş ve kanalların apikal parçaları MTA ile geri kalan kök kanalları lateral kondensasyon tekniği kullanılarak guta perka ve pat ile doldurulmuştur. 2 yıllık takip sonunda 4 dişte periapikal lezyonun kaybolduğu ve normal kök ucu gelişiminin devam ettiği rapor edilmiştir¹⁷.

SONUÇ

Endodontik materyallerin biyouyumluluğunun değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmakta-

dır. Endodontik materyallerden bir olan MTA, 1. seviye testleri olarak tanımlanan çeşitli hücre kültürü ortamlarında *in vitro* olarak; 2. seviye testleri olarak tanımlanan deney hayvanları kullanılarak yapılan lokal toksisite testlerinde ve 3. seviye testleri olarak tanımlanan kullanış testleriyle ise *in vivo* olarak pek çok kez değerlendirilmiştir. Bu araştırmaların sonuçlarına bakıldığında hangi biyouyumluluk yöntemi kullanılırsa kullanılsın, MTA'nın biyouyumlu bir materyal olduğu sonucuna varılmıştır.

MTA'nın geliştirildiği 1993 yılından sonra, materyalin biyouyumluluk düzeyi amalgam, kalsin, IRM gibi daha evvel kullanıma girmiş materyaller ile karşılaştırılmıştır. Bu araştırma sonuçlarına göre materyalin biyouyumlu olduğu bildirilmiştir. Günümüzde ise yeni geliştirilen materyallerin biyouyumluluğu araştırılırken, MTA karşılaştırma gruplarında standart olarak bulunmaya başlamıştır.

Bu değerlendirmeler sonucunda, diğer endodontik materyaller ile karşılaştırıldığında üstün doku uyumuna sahip MTA'nın bazı klinik uygulamada ilk tercihlerden biri olması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abdullah D, Ford TR, Papaioannou S, Nicholson J, McDonald F. An evaluation of accelerated Portland cement as a restorative material. *Biomaterials* 23: 4001-4010, 2002.
2. Aeinehchi M, Eslami B, Ghanbariha M, Saffar AS. Mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium hydroxide as pulp-capping agents in human teeth: a preliminary report. *Int Endod J* 36: 225-231, 2003.
3. Agamy HA, Bakry NS, Mounir MM, Avery DR. Comparison of mineral trioxide aggregate and formocresol as pulp-capping agents in pulpotomized primary teeth. *Pediatr Dent* 26: 302-309, 2004.
4. Andelin WE, Shabahang S, Wright K, Torabinejad M. Identification of hard tissue after experimental pulp capping using dentin sialoprotein (DSP) as a marker. *J Endod* 29: 646-650, 2003.
5. Apaydin ES, Shabahang S, Torabinejad M. Hard-tissue healing after application of fresh or set MTA as root-end-filling material. *J Endod* 30: 21-24, 2004.
6. Asrari M, Lobner D. In vitro neurotoxic evaluation of root-end-filling materials. *J Endod* 29: 743-746, 2003.
7. Balto HA. Attachment and morphological behavior of human periodontal ligament fibroblasts to mineral trioxide aggregate: a scanning electron microscope study. *J Endod* 30: 25-29, 2004.

8. Camilleri J, Montesin FE, Brady K, Sweeney R, Curtis RV, Ford TR. The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dent Mater* 21: 297-303, 2005.
9. Camp MA, Jeansonne BG, Lallier T. Adhesion of human fibroblasts to root-end-filling materials. *J Endod* 29: 602-607, 2003.
10. Chen CL, Huang TH, Ding SJ, Shie MY, Kao CT. Comparison of calcium and silicate cement and mineral trioxide aggregate biologic effects and bone markers expression in MG63 cells. *J Endod*. 35: 682-685, 2009.
11. Chong BS, Pitt Ford TR, Hudson MB. A prospective clinical study of Mineral Trioxide Aggregate and IRM when used as root-end filling materials in endodontic surgery. *Int Endod J* 36: 520-526, 2003.
12. Danesh F, Tootian Z, Jahanbani J, Rabiee M, Fazelipour S, Taghva O, Shabaninia S. Biocompatibility and mineralization activity of fresh or set white mineral trioxide aggregate, biomimetic carbonated apatite, and synthetic hydroxyapatite. *J Endod*. 36: 1036-1041, 2010.
13. Economides N, Pantelidou O, Kokkas A, Tziafas D. Short-term periradicular tissue response to mineral trioxide aggregate (MTA) as root-end filling material. *Int Endod J* 36: 44-48, 2003.
14. Edgerton M, Levine MJ. Biocompatibility: its future in prosthodontic research. *J Prosthet Dent* 69: 406-415, 1993.
15. Eidelman E, Holan G, Fuks AB. Mineral trioxide aggregate vs. formocresol in pulp-tomized primary molars: a preliminary report. *Pediatr Dent* 23(1): 15-8, 2001.
16. Er Ö, Koçak MM, Yaman SD. Perforasyon Tedavisinde MTA Kullanımı. *Atatürk Üniversitesi Diş Hek Fak Derg* 3: 23-26, 2006.
17. Erdem AP, Sepet E. Mineral trioxide aggregate for obturation of maxillary central incisors with necrotic pulp and open apices. *Dent Traumatol*. 24: e38-41, 2008.
18. Faraco IM, Holland R. Response of the pulp of dogs to capping with mineral trioxide aggregate or a calcium hydroxide cement. *Dent Traumatol* 17: 163-166, 2001.
19. Ferris DM, Baumgartner JC. Perforation repair comparing two types of mineral trioxide aggregate. *J Endod* 30: 422-424, 2004.
20. Ford TR, Torabinejad M, McKendry DJ, Hong CU, Kariyawasam SP. Use of mineral trioxide aggregate for repair of furcal perforations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79: 756-763, 1995.
21. Ford TR, Torabinejad M, Abedi HR, Bakland LK, Kariyawasam SP. Using mineral trioxide aggregate as a pulp-capping material. *J Am Dent Assoc* 127: 1491-1494, 1996.
22. Gulati N, Chandra S, Aggarwal PK, Jaiswal JN, Singh M. cytotoxicity of eugenol in sealer containing zinc-oxide. *Endod Dent Traumatol*. 7: 181-185, 1991.
23. Haglund R, He J, Jarvis J, Safavi KE, Spangberg LS, Zhu Q. Effects of root-end filling materials on fibroblasts and macrophages in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 95: 739-745, 2003.
24. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Otoboni Filho JA, Bernabe PF, Dezan Junior E. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tubes filled with mineral trioxide aggregate or calcium hydroxide. *J Endod* 25: 161-166, 1999.
25. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Faraco Junior IM, Bernabe PF, Otoboni Filho JA, et al. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tube filled with mineral trioxide aggregate, Portland cement or calcium hydroxide. *Braz Dent J* 12: 3-8, 2001.
26. Holland R, Otoboni Filho JA, de Souza V, Nery MJ, Bernabe PF, Junior ED. Mineral trioxide aggregate repair of lateral root perforations. *J Endod* 27: 281-284, 2001.
27. Holland R, de Souza V, Nery MJ, Bernabe FE, Filho JA, Junior ED, et al. Calcium salts deposition in rat connective tissue after the implantation of calcium hydroxide-containing sealers. *J Endodon* 28: 173-176, 2002.
28. Huang TH, Yang CC, Ding SJ, Yan M, Chou MY, Kao CT. Biocompatibility of human osteosarcoma cells to root end filling materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 72: 140-145, 2005.
29. Keiser K, Johnson CC, Tipton DA. Cytotoxicity of mineral trioxide aggregate using human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod* 26: 288-291, 2000.
30. Kettering JD, Torabinejad M. Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod* 21: 537-542, 1995.
31. Kim JS, Baek SH, Bae KS. In vivo study on the biocompatibility of newly developed calcium phosphate-based root canal sealers. *J Endodon* 30: 708-711, 2004.
32. Kim M, Ko H, Yang W, Lee Y, Kim S, Mante FK. A new resin-bonded retrograde filling material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108: e111-116, 2009.
33. Koh ET, McDonald F, Pitt Ford TR, Torabinejad M. Cellular response to Mineral Trioxide Aggregate. *J Endod* 24: 543-547, 1998.
34. Koçak S. Yeni geliştirilen deney materyali ve Mineral Trioksit Agregat'ın biyouyumluluklarının in vivo olarak değerlendirilmesi. *GÜ Diş Hek Fak Sağlık Bil Enst, Ankara*, 2009.
35. Koulaouzidou EA, Papazisis KT, Economides NA, Beltes P, Kort-saris AH. Antiproliferative effect of mineral trioxide aggregate, zinc oxide-eugenol cement, and glass-ionomer cement against three fibroblastic cell lines. *J Endod* 31: 44-46, 2005.
36. Main C, Mirzayan N, Shabahang S, Torabinejad M. Repair of root perforations using mineral trioxide aggregate: a long-term study. *J Endod* 30: 80-83, 2004.
37. Mitchell PJ, Pitt Ford TR, Torabinejad M, McDonald F. Osteoblast biocompatibility of mineral trioxide aggregate. *Biomaterials* 20: 167-173, 1999.
38. Moretti Neto RT, Mello I, Moretti AB, Robazza CR, Pereira AA. In vivo qualitative analysis of the biocompatibility of different cyanoacrylate-based adhesives. *Braz Oral Res* 22: 43-47, 2008.
39. Moreton TR, Brown CE, Legan JJ, Kafrawy AH. Tissue reactions after subcutaneous and intraosseous implantation of mineral trioxide aggregate and ethoxybenzoic acid cement. *J Biomed Mater Res* 52: 528-533, 2000.
40. Osorio RM, Hefti A, Vertucci FJ, Shawley AL. Cytotoxicity of endodontic materials. *J Endod* 24: 91-96, 1998.
41. Pace R, Giuliani V, Pagavino G. Mineral trioxide aggregate as repair material for furcal perforation: case series. *J Endod* 34: 1130-1133, 2008.
42. Perez AL, Spears R, Gutmann JL, Opperman LA. Osteoblasts and MG-63 osteosarcoma cells behave differently when in contact with ProRoot MTA and White MTA. *Int Endod J* 36: 564-570, 2003.
43. Phillipps RW. Biological consideration in use of dental materials. Indiana: W. B. Saunders Company 1991.

44. Regan JD, Gutmann JL, Witherspoon DE. Comparison of Diaket and MTA when used as root-end filling materials to support regeneration of the periradicular tissues. *Int Endod J* 35: 840-847, 2002.
45. Salako N, Joseph B, Ritwik P, Salonen J, John P, Junaid TA. Comparison of bioactive glass, mineral trioxide aggregate, ferric sulfate, and formocresol as pulpotomy agents in rat molar. *Dent Traumatol* 19: 314-320, 2003.
46. Schwartz RS, Mauger M, Clement DJ, Walker WA, 3rd. Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics. *J Am Dent Assoc* 130: 967-975, 1999.
47. Shabahang S, Torabinejad M, Boyne PP, Abedi H, McMillan P. A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. *J Endod* 25: 1-5, 1999.
48. Sumer M, Muglali M, Bodrumlu E, Guvenc T. Reactions of connective tissue to amalgam, intermediate restorative material, mineral trioxide aggregate, and mineral trioxide aggregate mixed with chlorhexidine. *J Endod* 32: 1094-1096, 2006.
49. Tani-Ishii N, Hamada N, Watanabe K, Tujimoto Y, Teranaka T, Umemoto T. Expression of bone extracellular matrix proteins on osteoblast cells in the presence of mineral trioxide. *J Endod* 33: 836-839, 2007.
50. Thomson TS, Berry JE, Somerman MJ, Kirkwood KL. Cementoblasts maintain expression of osteocalcin in the presence of mineral trioxide aggregate. *J Endod* 29: 407-412, 2003.
51. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. *J Endod* 19: 591-595, 1993.
52. Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kettering JD. Cytotoxicity of four root end filling materials. *J Endod* 21: 489-492, 1995.
53. Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kaiyawasam SP. Tissue reaction to implanted super-EBA and mineral trioxide aggregate in the mandible of guinea pigs: a preliminary report. *J Endod* 21: 569-571, 1995.
54. Torabinejad M, Pitt Ford TR, McKendry DJ, Abedi HR, Miller DA, Kariyawasam SP. Histologic assessment of mineral trioxide aggregate as a root-end filling in monkeys. *J Endod* 23: 225-228, 1997.
55. Torabinejad M, Ford TR, Abedi HR, Kariyawasam SP, Tang HM. Tissue reaction to implanted root-end filling materials in the tibia and mandible of guinea pigs. *J Endod* 24: 468-471, 1998.
56. Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod* 25: 197-205, 1999.
57. Tselnik M, Baumgartner JC, Marshall JG. Bacterial leakage with mineral trioxide aggregate or a resin-modified glass ionomer used as a coronal barrier. *J Endod* 30: 782-784, 2004.
58. Tziafas D, Pantelidou O, Alvanou A, Belibasakis G, Papadimitriou S. The dentinogenic effect of mineral trioxide aggregate (MTA) in short-term capping experiments. *Int Endod J* 35: 245-254, 2002.
59. Yaltirik M, Ozbas H, Bilgic B, Issever H. Reactions of connective tissue to mineral trioxide aggregate and amalgam. *J Endod* 30: 95-99, 2004.
60. Yoshimine Y, Ono M, Akamine A. In vitro comparison of the biocompatibility of mineral trioxide aggregate, 4META/MMA-TBB resin, and intermediate restorative material as root-end-filling materials. *J Endod* 33: 1066-1069, 2007.
61. Williams D. Definition of Biomaterials. Oxford: Elsevier; 1987.
62. White JD, Lacefield WR, Chavers LS, Eleazer PD. The effect of three commonly used endodontic materials on the strength and hardness of root dentin. *J Endod* 28: 828-830, 2002.

Yazışma Adresi

Dr. Sibel KOÇAK

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi,

Endodonti Anabilim Dalı, Zonguldak

e-posta: sibel_tazegul@yahoo.com

bos