

## YENİ BİR ÇİNKO OKSİT ÖJENOL KANAL PATININ SİTOTOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ\*

Güliz GÖRGÜL\*\*, Tayfun ALAÇAM\*\*\*, Hüma ÖMÜRLÜ\*\*, Taner KARAOĞLU\*\*\*\*  
İbrahim BURGU\*\*\*\*\*

### ÖZET

Bu araştırmada yeni bir kök kanal dolgu materyali yapılarak bunun sitotoksitesi Roth Root kanal patı ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Materyaller taze karıştırıldıktan hemen sonra, donma süreçlerinin 3. saatinden sonra ve 1. haftasından sonra hücre kültürlerine expoze edilmiştir. Her iki kanal dolgu maddesinin de toksisitesi, yeni karıştırıldıkları zaman daha fazla, donma süreleri tamamlandıktan sonra daha az bulunmuştur. Sonuçlar karşılaştırıldığında, yeni çinko oksit öjenol kanal patının Roth Root kanal patından daha biyoygun olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : ZOE kök kanal patı, sitotoksitesite, hücre kültürleri.

### GİRİŞ

Kök kanalı tamamiyle temizlendikten sonra uygulanan tıkama materyali periapikal iyileşme için gerekli ortamı sağlamalıdır. İdeal olarak materyal sitotoksik materyallerde olduğu gibi geciktirici etkilerden daha çok iyileşmeye yardımcı etkilere sahip olmalıdır. Kök kanal dolgu materyalleri periapikal dokularla uzun süreler temas halinde kalırlar. Bu nedenle bu materyallerin klinikte yaygın şekilde kullanımlarından önce yan etkilerinin değerlendirilmesi gereklidir (2).

Kök kanal dolgu patlarında değişik farmakolojik aktiviteler düşünülerek yararlanılan çeşitli bileşenler bulunmasına rağmen, büyük çoğunluğunda temel olarak kullanılan madde çinko oksit öjenoldür (ZOE). ZOE kök kanal patı olarak

### SUMMARY

The Evaluation of The Cytotoxicity of A New Zinc Oxide Eugenol Root Canal Sealer

The relative cytotoxicity of a new zinc oxide eugenol root canal sealer and Roth Root canal sealer was determined. The materials were tested after they were freshly prepared, the 3rd hour of the setting time and the 1st week of the setting time. The results showed that both sealers are more cytotoxic in fresh states than set states. Comparison of the results of the two sealer showed that the new zinc oxide eugenol root canal sealer is more biocompatible than the Roth Root Canal sealer.

Key Words : ZOE root canal sealer, Cytotoxicity, cell cultures.

kullanıldığında iltihaplı veya sağlıklı periapikal dokuyla direkt temas halindedir. ZOE patı ve do-ku arasındaki bu ilişki kısa sürede fazla miktarda öjenolün apikal dokular arasına çıkmasına neden olur. Öjenolün bu yüksek konsantrasyonu sitotoksik tesir göstermektedir (6).

Öjenolün etkilerinin saptanması için yapılan çok sayıdaki çalışmaya rağmen, laboratuvar,

\* Bu araştırma Eczacıbaşı Procter-Gamble Ağız ve Diş Sağlığı Bilimsel Araştırma Fonu Tarafından Desteklenmiştir.

\*\* Doç. Dr. Gazi Üniversitesi Dişhek. Fak. Diş Hast. ve Ted. A.B.D.

\*\*\* Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Dişhek. Fak. Diş Hast. ve Ted. A.B.D.

\*\*\*\* Araş. Gör. A.Ü. Veteriner Fak. Viroloji A.B.D.

\*\*\*\*\* Prof. Dr. A.Ü. Veteriner Fak. Viroloji AB.D

denemeler ve klinik sonuçlar arasında büyük farklılıklar vardır (6). Endodontik tıkamada kök apeksinde küçük miktarda ZOE'ün öjenol seviyesi bakteriler ve konakçı hücreleri için yeterli düzeyde toksik etki göstermektedir. Bu sınırlı hücre ölümü tabakasının çevresindeki periapikal alana daha düşük dozda öjenol ulaşarak hem antienflamatuvar, hem de analjezik tesir göstermektedir. Ayrıca öjenol periapikal sinir aktivitesini inhibe eder, daha yüksek konsantrasyonlarda ise bu apikal sinirlere toksik olabilir (6).

Endodontik kanal patlarının toksisitesini araştırmak için invitro metodlar çok yaygın olarak kullanılmaktadır (5, 8, 10,11). Birçok araştırmacı değişik hücre tipleri ve farklı metodlar kullanarak hücre kültürlerinde kanal dolgu materyallerinin toksisitesini incelemişlerdir (2, 8, 12, 17).

Diş pulpasından farklı olarak periapikal dokularda direkt invivo çalışılması oldukça zordur. Bunun yanında çeşitli deneysel yaklaşımlar periapikal dokular üzerinde öjenolün etkilerini anlamamıza yardımcı olur.

Ülkemiz kaynaklarının ilaç hammaddesi temini açısından değerlendirilmesi düşüncesiyle *Orthurus Heterocarpus* (Boiss) Jus., (Syn. : *Geum heterocarpum* Boiss.) bitkisinden öjenol kaynağı olarak yararlanılması düşünülmüş ve daha önce yaptığımız bir çalışmada elde edilen öjenol kullanılarak yeni bir kanal dolgu maddesi yapılmıştır.

Bu çalışmada yeni yapılan bu kök kanal dolgu maddesinin sitotoksitesini in vitro olarak Roth Root Canal Cement (Roth International Ltd. 669 West Ohio Str. Chicago. IL66610-3958) ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

## MATERYAL VE METOD

Ülkemiz doğal kaynaklarından yararlanılarak yeni bir kök kanal dolgu materyali yapıldı. Antalya'nın Elmalı İlçesine bağlı Çıgılıkara yöresinde Sedir Ormanlarının altında 1290-1300 m. yüksekliklerde yetişen *Orthurus Heterocarpus* bitkisinin mayıs ayında bitki çiçekli iken toplanan ve daha sonra kurutulmuş toprak altı bö-

lülerinin distilasyonu ile elde edilen öjenol, kanal patının sıvı bileşeni olarak kullanıldı. Bu sıvıya donma süresini, plastisiteyi ve toksisiteyi ayarlayan bileşikler ilave edildi. Patın toz bileşeninin ana bileşeni çinko oksit idi. Bu toz bileşene ise inhibitörler, akışkanlığı kontrol edici ajanlar, plastikleştirici ajanlar ve film oluşturan resinler ilave edildi.

Araştırmada Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanan Vero (African Green Monkey Kidney) devamlı hücre kültürü kullanıldı.

Vero devamlı hücre kültürü, % 10 fetal dana serumu (1) (FDS) içeren Eagle MEM (2) (minimum essential medium) vasatı ile ml'de 150.000 hücre olacak şekilde sulandırıldıktan sonra 24 gözlü makropleytlere (3) gözlerine 1'er ml kondu. Makropleytlere üzeri hücre için toksik olmayan özel bir band (3) ile kapatıldı.

Yeni hazırlanan kök kanal dolgu patı 0.07 gr likit ve 0.3 gr toz oranında, Roth Canal patı ise Grossman'ın önerdiği oranlarda (0,07 gr likit ve 0,12 gr toz) karıştırıldı. Taze olarak hazırlanan patlar 2'şercm uzunluğunda kesilen 1.0x1.55 çapındaki steril katater(4) içinde dolduruldu. Bu şekilde ayrı ayrı her iki kanal dolgu patı için 6'şar katater parçası dolduruldu. İkişer adet katater parçası ise kontrol olarak kullanılmak üzere içleri boş bırakıldı. Bu katater parçalarından her iki kanal dolgu maddesi için 2'şer tanesi hazırlanır hazırlanmaz, taze olarak toksisitesini görmek üzere, 2'şer tanesi hazırlandıktan sonra donma sürecinin 3. saatinde, 2'şer tanesi ise donma sürecinin 1. haftasında sitotoksitesilerinin izlenmesi için ayrıldı.

Makropleytlere üzerini örten bant, her gözün ortasına karşılık gelen bir iğne ile delindi ve bu deliklerden her test materyali için 2'şer göz kullanmak şartıyla kataterler vasat içine sokuldu, katater uçları vasat içinde kalacak şekilde yerleştirildi ve direkt olarak hücreye teması önlenildi. Her uygulamada test materyalleri ile

1. Paesel GmbH and Co., Frankfurt, Germany.
2. Biochrom KG.. Berlin, Germany.
3. Titertek, UK.
4. Venen-Katheter, Braun, Milano, Italy.

birlikte 2'şer adet katater kontrol ve hücre kontrol gözleri de kullanıldı. Bu şekilde hazırlanan makropleyt 37°C'lik CO<sub>2</sub>' li etüvde, nemli ortamda muhafazaya alındı. Donma sürecinde olan test materyalleri ise cam petri içinde aynı ortamda saklandı.

## BULGULAR

Hücre kültürleri her gün doku kültürü mikroskopunda (1) değerlendirildi. Hücrelerde meydana gelen yuvarlaklaşma, gruplar halinde periferde toplanma, sitotoksitenin değerlendirilmesinde kriter olarak alındı. Hücre kontrol ve katater kontrol gözlerindeki hücrelerde morfolojik hiçbir değişiklik gözlenmedi. Tüm uygulamalarda

bizim yeni kök kanal materyalimiz Roth Root kanal patına göre daha az toksik bulundu. Ayrıca test materyalleri donduktan sonra yeni karıştırılmış örneklerle göre toksik etkiyi oluşturma sürelerinin uzadığı gözlemlendi. Toksik etki bizim kök kanal dolgu materyalimizde taze uygulanmış örneklerde 48. saatte, Roth Root kanal pat örneklerinde ise 24. saatte gözlemlendi (Tablo I).

Donma sürecinin 3. saatinde uygulanan örneklerde bizim dolgu materyalimizde toksisite 60. saatte, Roth Root kanal patında ise 24. saatte gözlemlendi (Tablo II).

1. Olympus, Tokyo, Japan.

Tablo I. Taze hazırlanan test materyallerinin zamana göre toksisiteleri.

Test Materyali	Zamana Göre Toksikite							
	12. sa.	24. sa.	36. sa.	48. sa.	60. sa.	72. sa.	84. sa.	96. sa.
Yeni kök kanal patı	0/2*	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Roth Root kanal patı	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Katater kontrol	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Hücre kontrol	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

\* Toksikite düzeyi/Çalışılan göz sayısı.

0/2 : Her iki gözdeki hücrelerde de morfolojik hiçbir değişiklik yok.

2/2 : Her iki gözdeki hücrelerde de toksik etki var.

Tablo II. Donma sürecinin 3. saatinde uygulanan test materyallerinin zamana göre toksisiteleri.

Test Materyali	Zamana Göre Toksikite							
	12. sa.	24. sa.	36. sa.	48. sa.	60. sa.	72. sa.	84. sa.	96. sa.
Yeni kök kanal patı	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Roth Root kanal patı	0/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Katater kontrol	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Hücre kontrol	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

Donma sürecinin 1. haftasında uygulanan örneklerde bizim dolgu materyalimizde toksisi-

te 84. saatte, Roth Root kanal dolgu patında ise 72. saatte gözlemlendi (Tablo III).

Tablo III. Donma sürecinin 1. haftasında uygulanan test materyallerinin zamana göre toksisiteleeri.

Test Materyali	Zamana Göre Toksikite							
	12. sa.	24. sa.	36. sa.	48. sa.	60. sa.	72. sa.	84. sa.	96. sa.
Yeni kök kanal patı	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2
Roth Root kanal patı	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2
Katater kontrol	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Hücre kontrol	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2

## TARTIŞMA

Endodontik tedavinin en önemli amacı periapikal iyileşmeyi stimule etmektir. Kök kanalı temizlendikten sonra kanal içine uygulanan dolgu materyali periapikal iyileşmeye olanak sağlamalıdır. Radyoisotop çalışmaları, frozen deneyleri, boya penetrasyon araştırmaları ve scanning electron mikroskop çalışmaları gutta perka ve gümüş kon gibi dolgu materyallerinin kök kanalına tam adapte olmadığını göstermiş, bunların bir kök kanal dolgu patı ile birlikte kullanılmaları gerektiğini ortaya çıkarmıştır (5).

Endodontik tıkamada kullanılan patlar, genellikle ZOE ve bununla birlikte çok çeşitli katkı materyalleri içermektedir. Bizim çalışmamızda da ülkemizin doğal kaynaklarından yararlanılması düşüncesiyle ürettiğimiz öjenol ana bileşen olarak kullanılmış ve çeşitli katkı maddeleri ilave edilerek ZOE esaslı yeni bir kök kanal dolgu maddesi yapılmıştır.

Kök kanal dolgu materyallerinin apikal dokularla direkt temasta oluşu nedeniyle canlı dokularla biyolojik olarak uygun olmaları en önemli kriterlerden biridir. Dental materyallerin biyolojik uygunluğunun değerlendirilmesi için çeşitli test yöntemleri vardır. Bunlar, membran permeabilitesindeki değişikliklerin (Agar Overlay(15), Cr Release(12) ve metabolik değişikliklerin sitokimyasal boyanma ve mikroskopik

olarak tespitine (Milipore Filter(18) dayanmaktadır. Ayrıca «simulated cavity» metodu (10), gibi araştırmacılarca geliştirilmiş çeşitli metodlar mevcuttur. Araştırmamızda biz Matsumoto ve ark. yöntemini amacımıza en uygun metod olduğu için seçtik (7).

Materyallerin toksisitesinin değerlendirilmesinde yararlanılan in vitro metodların avantajları arasında, kesin laboratuvar şartları ve dikkatle kontrol edilebilmeleri hayvan çalışmalarına göre genellikle hızlı ve ucuz oluşları, in vitro deneylerden farklı olarak materyaller arasında toksisite karşılaştırması yapılabilmesi, nispeten kısa zaman periodlarında hücre kültürleri toksik materyallerle expoze edilerek materyalin biyoygunluğunun değerlendirilebilmesi vardır (2, 8,11). Araştırmamızda yeni ürettiğimiz kök kanal dolgu materyalinin toksisitesi, kanal patları arasında bizim dolgu materyalimize benzeyen içeriklere sahip ve yaygın kullanılmakta olan Grossman Type Roth Root Canal Cement'in toksisitesi ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

In vitro toksisite çalışmalarında çok çeşitli hücre tipleri kullanılmaktadır. Safavi ve ark. 1929 fare fibroblastları (8), Wennberg HeLa 929 (17) , Spangberg ve ark. L hücreleri ve HeLa hücreleri (12), Kattering ve ark. HeLa hücreleri ve insan fibroblastları (5). Sonat ve ,ark. HeLa hücreleri (9) kullanmışlardır. Herhangi bir hücre ti-

pinin diğerinden daha uygun olduğuna dair bir açıklık yoktur (2). Biz araştırmamızda Vero devamlı hücre kültürü kullandık.

Hücre kontrol ve katater kontrol örneklerinin hiç birinde toksisite gözlenmemesi meto-dumuzun doğruluğunu kanıtlamaktadır.

Test hücrelerine ekspozite olan materyalin yüzey alanı normal klinik pratiğinde kullanılan şekline benzemelidir. Örneğin içeriğinden çok yüzey alanı belkide en önemli değişkendir. Dene-y sisteminin klinik gerçeklere uygun olması gerekir (2). Araştırmamızda 1.0x1.55 iç çapı olan kataterler kullanılmıştır. Bu katater uçları kül-tür ortamına daldırılarak kök kanalı ve periapi-kal dokularının ilişkisi sağlanmaya çalışılmış-tır.

Bütün deney sonuçlarında yeni kök kanal dolgu materyalimiz Roth Root kana! dolgusu-na göre daha az toksik bulunmuştur. Bunun ne-deni materyallerin içeriklerinin, donma sürele-rinin ve rafta kalma sürelerinin farklı oluşudur. Bizim materyalimiz yeni hazırlanmıştır ancak Roth Canal patı yaklaşık bir yıl önce ABD'den getirilmiştir. Ticari ve modifiye ZOE simanların daha iritativ oldukları saptanmıştır (6). Doğal resin, balsamlar ve antiseptikler gibi tüm ila-veler etkiyi direkt ve immünojenik olarak arttı-racaktır. Watts ve Paterson öjenol ve çinko oksit yanında diğer katkı maddelerinde toksik rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (16) Bizde materyalimizde toksik olduğu düşünülen bazı bileşenleri formülden çıkarttık. Simanın biyolo-jik etkileri bileşenin saflığına ve toz/likit ora-nına da bağlıdır. Roth Canal patı Grossman'ın belirttiği oranlarda karıştırılmıştır (4).

Kanal dolgu materyalleri diş içine taze ka-rıştırılmış halde konur, bu yüzden materyalin yerleştirilmesinden hemen sonra kısa bir süre en fazla iritatan olurlar. Bu süre içinde mater-yalin içerikleri kısmen reaksiyona girmemiş ve doku hasarı yapacak kadar serbesttir. Fakat, donma tamamlandıktan sonra bile potansiyel olarak toksik içerikler materyalden salına-bilir(2). ZOE içeren kök kanal dolgularından öjenolün kısa zamanda apikal dokulara salındığı bilinmektedir (6). Bizim araştırmamızda taze ka-

rıştırılmış kanal dolgu maddelerinin her ikisi-nin de toksisitesi donma süreçleri tamamlan-dıktan sonra uygulanan örneklerine göre daha fazla bulunmuştur. Yeni kök kanal dolgu mater-yali taze uygulandığında 48. saatte, donma sü-recinin 3. saatinde uygulandığında 60. saatte, ve 1 hafta sonraki uygulamada 84. saatte toksisite göstermiştir .Roth Root kanal patı ise taze uy-gulandıktan sonra 24. saatte 3. saatteki uygu-lamadan sonra 24. saatte ve 1 hafta sonraki uygulamadan sonra ise 72. saatte toksisite gös-termiştir. Bizim kök kanal dolgu materyalimi-zin donma zamanı 3 saattir, Roth Root kanal patının donma zamanı ise 1 haftadan daha faz-ladır. Materyaller sürekli kimyasal reaksiyonlar nedeniyle kompozisyonları değişirken meydana gelen sitotoksik etkilerde değişmektedir (8,18). Bu nedenle her iki kök kanal dolgu maddesi de nispeten daha inert hale geldikten sonra hücre kültürleri ile temas ettirildiğinde, toksik etkileri taze karıldıkları zamandan daha az olmaktadır. Kanımızca Roth Root kanal patının donma za-manının oldukça uzun oluşu sitotoksik etkisini arttırmaktadır. Safavi ve ark. yaptıkları bir araş-tırmada materyalin donma zamanının kısa olu-şunun toksisiteyi azalttığını göstermiştir (8).

Roth Root kanal patının taze uygulaması ile 3. saatte uygulamasından sonraki toksisitesi ay-nı bulunmuştur. Bunun nedeni bu patın 3 saatte donmaması ve donma zamanının 1 haftadan faz-la sürmesidir. Safavi yaptığı bir araştırmada çin-ko oksit öjenol içerikli bir kök kanal dolgu ma-teriyali olan Tubliseal'i nontoksik bulmuştur ve bunun nedenini donma zamanının çok kısa olu-şu ve suda erir bileşenlerinin çok az oluşuna bağlamıştır (8).

Doku kültürleri ile ilgili araştırmalar öjeno-lün insan hücrelerine çok toksik olduğunu gös-termiştir (6). Crane ve ark.nın yaptığı bir çalış-mada öjenol içermeyen bir kök kanal dolgusu öjenol içeren aynı madde ile karşılaştırılmış öje-nolsüz olan daha biyoygun bulunmuştur (3).

Öjenolün jnflamasyon yapabildiğine inanıl-dığı halde, endodontik dolgularında kullanıldığın-da çok iyi klinik sonuçlar gösterdiği kaydedil-miştir (14). Hayvan çalışmalarında, öjenol içe-ren kanal dolgularının tıkama karakterinin çok

iyi olduğu, doku kültürü ve implantasyon çalışmalarında ise inflammatuar reaksiyon yaptığı görülmüştür (14).

Endodontik tıkama olgusunda kök apeksindeki çok küçük miktardaki ZOE'ün seviyesi bakteri ve konakçı hücrelerine toksik olabilecek kadar yüksek olabilir. Ancak hücre ölümü olan bu alanın çevresindeki doku daha az seviyede öjenol almaktadır. Burada etki hem anti-inflammatuar hem de analjeziktir. Böylece apikal dokudaki öjenolün etkisi öjenol kaynağına uzaklığı ile ilgilidir. Buna ilaveten, böyle bir inflammatuar cevabı uyaran ve rezorbe olabilen materyalin proliferatif reaksiyona neden olan ve iyileşmeyi stimule eden etkisi de vardır (1).

Bazı materyallerden daha az toksik olduğu halde ZOE'nin maksimal yararı, kanal dolgu kitlesi içinde minimal miktarda patin bulunması ile ve vitai doku ile direkt temastan kaçınılarak sağlanabilir. Böylece öjenolün analjezik etkisinin toksik etkisinden üstün olacağını söyleyebiliriz.

#### K A Y N A K L A R

1. Augsburger, R.A., Peters, D.D. : Radiographic evaluation of extruded obturation materials. J. Endod., 16 : 492-7, 1990.
2. Browne, R.M.: The in vitro assessment of the cytotoxicity of dental materials-does it have a role? Int. Endodon. J., 21 : 30-58, 1988.
3. Crane, D.L., Heuer, M.A., Kaminski, E.J., Moser, J.B. : Biological and physical properties of an experimental root canal sealer without eugenol. J. Endodon., 6 : 438-45, 1980.
4. Grossman, L.I.: Setting time of selected essential oils with a Standard root canal cement powder. J. Endodon., 6 : 277-279, 1982.
5. Kettering, J.D., Torabinejad, M. : Cytotoxicity of root canal sealers : a study using HeLa cells and fibroblasts. Int. Endodon. J., 17 : 60-66, 1984.
6. Markowitz, K., Moynihan, M., Liu, M., Kim, S. : Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 73 : 729-37, 1992.
7. Matsumoto, K., Inoue, K., Matsumoto, A : The effect of newly developed root canal sealers on rat dental pulp cells in primary culture. J. Endodon., 15 : 60-67, 1989.
8. Safavi, K.E., Spangberg, L, Costa, N., Sapounas, G. : An in vitro metod for longitudinal evaluation of toxicity of endodontic sealers. J. Endodon., 15 : 484-486, 1989.
9. Sonat, B., Dalat, D., Burgu, İ., Özkul, A. : Kanal dolgu maddelerinin toksisite potansiyellerinin HeLa hücre kültürü üzerindeki değerlendirilmesi. A.Ü. Dişhek. Fak. Derg., 19 (1) : 35-42, 1992.
10. Spanberg, L.S.W.: Experimental Endodontics. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 174-185, 1990.
11. Spangberg, L.S.W.: Kinetic and quantitative evaluation of material cytotoxicity in vitro. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 35 : 389-401, 1973.
12. Spangberg, L.S.W., Langeland, K. : Biological effects of dental materials. 1. Toxicity of root canal filling materials on HeLa cells in vitro. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 35 : 402-414. 1973.
13. Şener, B., Alaçam, T., Ömürlü, H., Görgül, G., Küçükboyacı, N., Muhtar, F.: Türkiye'de yetişen bazı bitkilerin uçucu yağlarının dişhekimliğinde değerlendirilmesi. Endodonti Derneği IV. Bilimsel Kongresi Tebliği. 20-22 Nisan, 1994.
14. Trowbridge, H., Emling, R. : Inflammation : a review of the process. 3rd ed. Chicago. Quintessence, 115-6, 1989.
15. Vander Wall, G.L., Dowson, J., Shipman, C. : Antibacterial efficiency and cytotoxicity of three endodontic drugs. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 33 : 230-241, 1972.
16. Watts, A., Paterson, R.C. : Pulpal response to a zinc oxide-eugenol cement. Int. Endodon. J., 20 : 82-6, 1987.
17. Wennberg, A. : In vitro assessment of the biocompatibility of dental materials-the milipore filter method Int. Endodon. J., 21 : 67-71, 1988.
18. Yeşilsoy, O, Koren, L.Z., Morse, D.R., Kobayashi, O : A comparative tissue toxicity evaluation of established and newer root canal sealers. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 65 : 459-67, 1988.