

İKİ FARKLI KÖK UCU DOLGU MATERYALİ TARAFINDAN OLUŞTURULAN BAĞ DOKU REAKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE CONNECTIVE TISSUE REACTIONS TO TWO DIFFERENT ROOT-END FILLING MATERIALS

Dt. Nuray TÜLOĞLU*

Yrd. Doç. Dr. Şule BAYRAK*

Arş. Gör. Züleyha ERİŞGİN**

Makale Kodu/Article code: 777

Makale Gönderilme tarihi: 19.01.2012

Kabul Tarihi: 15.02.2012

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ratlarda subkutanöz olarak yerleştirilen White-Mineral Trioksit Aggregate ve BioAggregate'in biyouyumluluklarının histolojik olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: 60 adet ratın subkutanöz dokusuna, polietilen tübül içerisinde White-Mineral Trioksit Aggregate ve BioAggregate yerleştirildi ve 7, 15, 30 ve 60. günlerde materyallere karşı gelişen inflamatuvar reaksiyon dereceleri ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis ve Dunn Çoklu Karşılaştırma testleri kullanıldı.

Bulgular: Tüm deney periyotlarında, ortalama inflamatuvar reaksiyon derecesi açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). İnflamatuvar reaksiyon derecesi günlere göre değerlendirildiğinde ise, en düşük inflamatuvar reaksiyon derecesinin 60. günde olduğu, ancak aradaki farkın sadece 7. ve 15. günlerde anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: BioAggregate'in White-Mineral Trioksit Aggregate ile benzer biyouyumluluğa sahip olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağ doku reaksiyonu, BioAggregate, Mineral Trioksit Aggregate

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to evaluate the biocompatibility of subcutaneous White-Mineral Trioxide Aggregate and BioAggregate implants in rats.

Material and Methods: White-Mineral Trioxide Aggregate and BioAggregate were implanted in polyethylene tubules in the subcutaneous tissues of 60 male rats and levels of inflammatory reactions against these materials were assessed on the 7th, 15th, 30th, and 60th days. The statistical analyses of obtained data were performed using Kruskal-Wallis and Dunn's Multiple Comparison tests.

Results: There was no significant difference between the two groups in terms of average inflammatory reaction levels in all experimental periods ($p>0.05$). When the levels of inflammatory reactions were evaluated according to day intervals, the lowest inflammatory reaction level was determined on the 60th day, but the difference was only significant with the 7th and 15th days ($p<0.05$).

Conclusion: It is suggested that BioAggregate has similar biocompatibility to White-Mineral Trioxide Aggregate.

Key Words: BioAggregate, connective tissue reactions, Mineral Trioxide Aggregate

GİRİŞ

Açık apeksli dişlerin apikal bölümünün biyolojik olarak uyumlu bir materyal ile tıkanması olarak tanımlanan tek seans apeksifikasyon tedavisinde amaç kanalın hemen doldurulmasına olanak sağlayan apikal bir stop noktası elde etmektir.^{1,2}

Geçmişte, tek seans apeksifikasyon tedavisinde rezorbe olabilen seramik,³ trikalsiyum fosfat,⁴ dondurulmuş-kurutulmuş kortikal kemik,⁵ doldurulmuş-kurutulmuş dentin,⁶ ve osteojenik protein-1⁷ gibi çeşitli materyaller kullanılmasına rağmen, günümüzde en uygun materyal olarak Mineral Trioksit Aggregate (MTA) önerilmektedir.^{8,9}

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, Samsun

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı



Diş hekimliğine tanıtıldığından beri deneysel ve klinik olarak geniş çaplı kullanım alanı bulan MTA'nın⁸ çözünürlüğünün ve sitotoksitesinin düşük olduğu, biyouyumlu olduğu ve mineralize doku oluşumunu uyardığı gösterilmiştir.¹⁰ MTA bu olumlu özelliklerinin yanında uzun sertleşme süresine sahip olması,¹¹ manipülasyonun zor olması,^{11,12} pahalı olması¹³ ve koronal renklenmeye neden olması gibi¹⁴ dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle günümüze kadar farklı MTA formülasyonları geliştirilmiştir.^{13,15-17} Son yıllarda diş hekimliğine tanıtılan ve MTA ile benzer yapıya sahip olan BioAggregate (BA) yapısında trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, tantalyum pentoksit, kalsiyum fosfat monobazik ve amorf silikon oksit içermektedir.^{18,19} MTA'dan farklı olarak yapısında alüminyum bileşenleri ve demir iyonları bulunmamaktadır.²⁰ MTA'ya radyoopaklık özelliği kazandıran bizmut oksit yerine BA'da tantalyum oksit bulunmamaktadır.^{19,20} Ayrıca üretici firma, BA'nın manipülasyon ve uygulanma kolaylığına sahip olduğunu öne sürmektedir.²⁰

Kök ucu dolgu materyallerinin periapikal bölgedeki canlı doku ile sürekli temas halinde olmaları nedeniyle,²¹ kullanılacak materyalin fiziksel ve kimyasal özellikleri kadar biyouyumlulukları da göz önünde bulundurulmalıdır.²²

Bu amaçla çalışmamızda, ratlarda subkutanöz olarak yerleştirilen White-MTA ve BA'nın bağ doku reaksiyonları değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen 250-300 gr ağırlığındaki 60 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Çalışmanın yürütülebilmesi için gerekli olan etik izin Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (Karar No: 2009/41) alındı.

Çalışma periyodu boyunca, hayvanlar beşerli gruplar halinde kafeslerde tutularak, standart koşullar altında, yem ve su kısıtlaması yapılmaksızın günlük bakıma alındı. Cerrahi işlemler öncesinde, ratlar her grupta 20 adet olacak şekilde rastgele 3 gruba ayrıldı:

- W-MTA grubu (ProRoot-MTA, Dentsply, Tulsa Dental, OK, USA)
- BA grubu (DiaRoot BioAggregate, DiaDent Group International, Innovative BioCeramik Inc., Canada)
- Kontrol grubu (steril boş polietilen tübül)

Üretici firmanın talimatlarına göre karıştırılan deney materyalleri ISO 7045'e²³ göre iç çapı 1,3 mm,

uzunluğu 5 mm olan etilen oksit gazı ile sterilize edilmiş polietilen tübüller içerisine steril lentülo ile dolduruldu. Materyaller yerleştirilirken tübülün içinde boşluk kalmamasına ve materyalin tübülün dış yüzeyine bulaşmamasına dikkat edildi.

Cerrahi İşlemler

Deney öncesi ratlar eter kavanozunda uyutuldu, ardından intraperitoneal olarak 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret AŞ., İstanbul, Türkiye) ve 7 mg/kg %2 Xylasin (Rompun, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Sti., İstanbul, Türkiye) verilerek anestezize edildiler. Daha sonra, anestezi uygulanan ratların sırtları, sınırları belirli şekilde traş bıçağı ile traşlandı. Ameliyat bölgesi Betadine (Kansuk Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye) cilt dezenfektanı ile dezenfekte edildi.

Deney hayvanlarının sırtlarında, ön ve arka ekstremitelerine denk gelen bölgelerde, ön bölgesinde iki ve arka bölgesinde iki adet olacak şekilde insizyon hatları belirlendi. İnsizyon hatları belirlenirken, yerleştirilen materyallerin birbirinden etkilenmesini engellemek için aralarında en az 2 cm mesafe olmasına dikkat edildi.

Belirlenen bölgelerde steril bistüri yardımıyla yaklaşık 1 cm uzunluğunda cilt insizyonu yapıldı. İnsizyon bölgesinden steril periost elevatörü ile girilerek, yaklaşık 2 cm derinliğinde künt diseksiyonla deri altında kanallar açıldı. Ardından hazırlanan tüm deri altı kanallara, her bir ratta aynı materyal olmak üzere, gruplara göre W-MTA, BA ile doldurulan polietilen tübüller ve steril boş polietilen tübüller yerleştirildi. Daha sonra insizyon yerleri 3/0 ipek sutur kullanılarak primer olarak kapatıldı. Suturların üzerine antibakteriyel Neo-Caf Sprey (İntervet Vet İlaç. Paz ve Tic. Ltd. Sti, İstanbul, Türkiye) sıkıldı. Cerrahi işlemlerden 5 gün sonra suturlar alındı.

Cerrahi işlemlerden sonra 7., 15., 30. ve 60. günlerde her gruptan 5 hayvan olacak şekilde toplam 15 hayvan eter anestezisi altında intraperitoneal olarak yüksek dozda tiyopentalsodyum (Pental, İ.E. Ulagay İlaç San. Türk A.Ş., İstanbul, Türkiye) uygulanarak ötenazi edildi. Ardından yerleştirilen deney tübülleri çevre dokularla birlikte çıkarılarak içinde %10'luk formalin bulunan şişelere konuldu.

Histolojik İnceleme

3 gün süreyle içinde %10'luk formalin bulunan şişelerde fikse edilen deney örnekleri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda, ışık mikroskobu



incelemesi için uygulanan standart doku takibinden geçirilerek, tübülün açık olan ucuna bakan subkutanöz bağ dokusu kesit alınacak yüzeye gelecek şekilde parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklara gömülen dokulardan, mikrotomda (Leica SM 2000R, Leica Instruments, Wetzlar, Germany) 5-6 µm kalınlığında seri kesitler alınarak Hematoksilen (H) ve Eozin (E) ile boyandı.

Tüm histolojik değerlendirmeler ışık mikroskobu (Nikon Eclipse E 600, Nikon Corp., Tokyo, Japon) altında gerçekleştirildi. Histolojik değerlendirmede, deney materyallerinin yerleştirildiği tübüllerin bağ dokusuyla değişim noktasında meydana gelen doku reaksiyonları değerlendirildi. Lenfosit, nötrofil, makrofaj, fibroblast ve plazma hücrelerinin sayısal değerlendirmesi elde edilen kesitlerin 8 değişik alanında x200 büyütmede yapıldı (50x50µm). 8 değişik alanda sayılan hücrelerin ortalamaları alınarak her kesite ait inflammatuar hücre sayısı elde edildi. İnflammatuar reaksiyon derecesi aşağıdaki gibi skorlandı:²⁴

0 (reaksiyon yok)= İnflammatuar hücrenin olmadığı veya çok az olduğu

1 (hafif şiddetli reaksiyon)= 25'ten daha az inflammatuar hücre

2 (orta şiddetli reaksiyon)= 25-125 arasında inflammatuar hücre

3 (şiddetli reaksiyon)= 125'ten fazla inflammatuar hücre.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi "Statistical Package for the Social Sciences" yazılımı (SPSS 12 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak Kruskal-Wallis ve Dunn Çoklu Karşılaştırma testleri ile gerçekleştirildi.

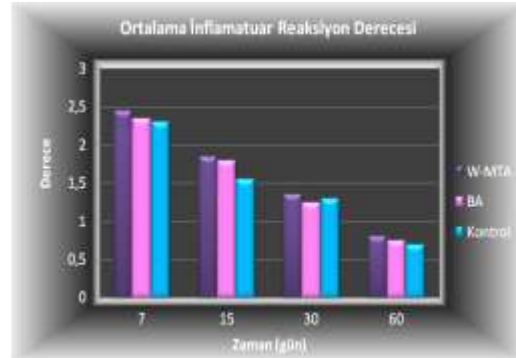
BULGULAR

Çalışma süresince, bütün ratlarda operasyon bölgesinde ödem ve enfeksiyon açısından herhangi bir komplikasyon oluşmadığı gözlemlendi.

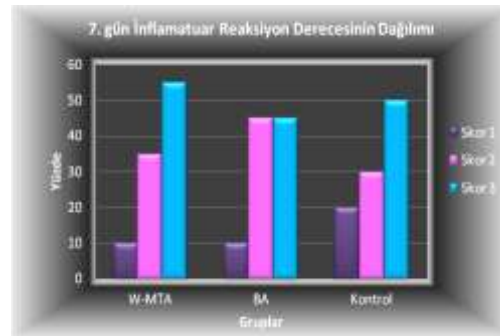
Gruplara ait ortalama inflammatuar reaksiyon derecesi Şekil 1'de gösterildi.

Yedinci Güne Ait Bulgular

Her üç grupta da inflammatuar reaksiyon derecesinin, Skor 2 ve 3'te yoğunlaştığı gözlemlendi (Şekil 2). Ortalama inflammatuar reaksiyon derecesi değerlendirildiğinde, materyaller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

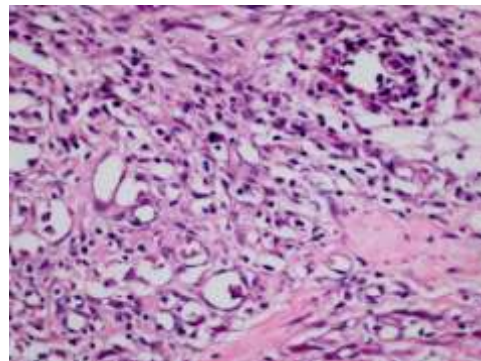


Şekil 1. Gruplara ait ortalama inflammatuar reaksiyon derecesi



Şekil 2. Grupların 7. gün inflammatuar reaksiyon derecesinin dağılımı

W-MTA, BA ve kontrol grubundaki örneklerin büyük kısmında tübülün çevresindeki bağ dokusunda, granülasyon dokusunun geliştiği belirlendi. Ayrıca, bağ dokusunun gevşek ve belirgin ödemli yapıda olduğu, kapsül komşuluğunda ise yüksek seviyede vasküler proliferasyon olduğu gözlemlendi. Şiddetli inflammatuar reaksiyon gözlenen kesitlerde kollajen demetlerinin parçalandığı ve belirgin fibroblast proliferasyonu tespit edildi (Şekil 3).



Şekil 3. 7. gündeki W-MTA grubuna ait tübül çevresinin görüntüsü (HE, x20)

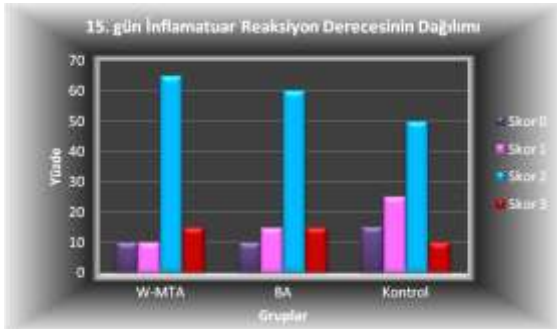
Onbeşinci Güne Ait Bulgular

W-MTA, BA ve kontrol grubuna ait kesitlerin inflamatuvar reaksiyon derecesinin Skor 2'de yoğunlaştığı saptandı (Şekil 4). W-MTA grubundaki örneklerin ortalama inflamatuvar reaksiyon derecesi BA ve kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

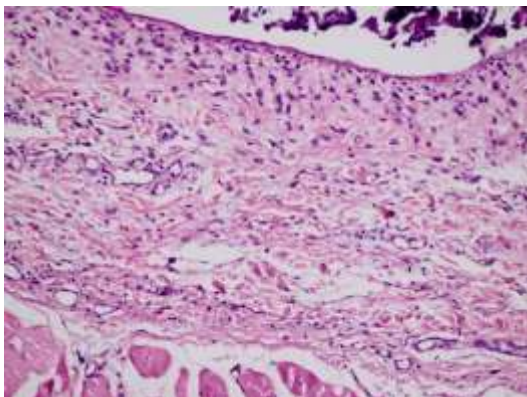
7. güne benzer şekilde tüm gruplara ait kesitlerin çoğunda bağ dokuda granülasyon dokusunun oluştuğu gözlemlendi. Ödem ve vasküler proliferasyonun ise 7. güne oranla kısmen azaldığı saptandı.

15. günde tüm test materyallerine karşı gelişen inflamatuvar reaksiyonların 7. güne göre azaldığı, ancak iki zaman periyodu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

W-MTA ve BA örneklerinde, genellikle tübüllerin çevresinde ince, kollajen demetlerden oluşan fibröz bağ dokusu kapsülünün şekillenmeye başladığı belirlenirken, kontrol grubundaki örneklerde fibröz bağ dokusu oluşumu izlenmedi (Şekil 5).



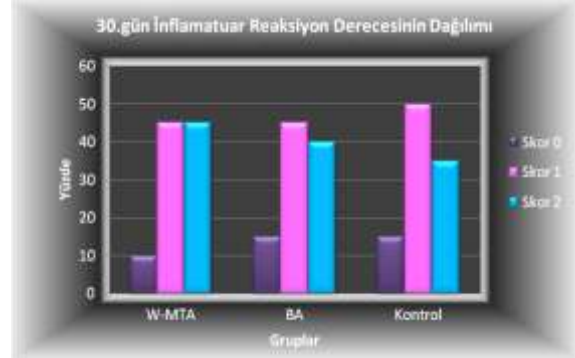
Şekil 4. Grupların 15. gün inflamatuvar reaksiyon derecesinin dağılımı



Şekil 5. 15. gündeki BA grubuna ait tübül çevresinin görüntüsü (HE, x20)

Otuzuncu Güne Ait Bulgular

30. güne ait kesitlerde Skor 1 ve 2 şiddetindeki inflamatuvar reaksiyon derecesinin hakim olduğu belirlendi (Şekil 6).



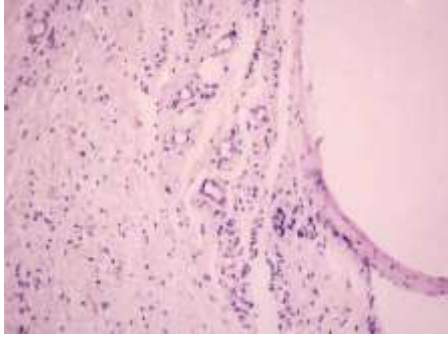
Şekil 6. Grupların 30. gün inflamatuvar reaksiyon derecesinin dağılımı

Ortalama inflamatuvar reaksiyon derecesi en yüksek W-MTA grubunda, ardından kontrol grubu ve BA grubunda gözlenmesine rağmen, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

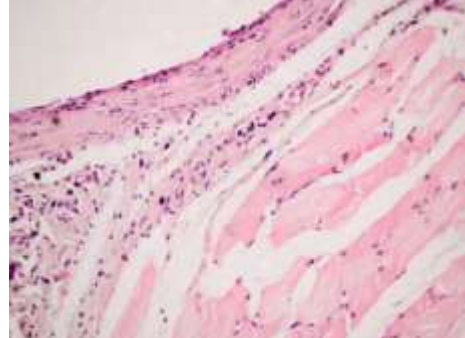
30. günde tüm test materyallerine karşı gelişen inflamatuvar reaksiyonun derecesi 7 ve 15. günlere göre azalmış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı farkın sadece 7. ve 30. günler arasında olduğu belirlendi ($p<0,05$).

30. güne ait kesitlerin çoğunda, ödem ve vasküler proliferasyonun azaldığı ve granülasyon dokusunun oluşmadığı saptandı. 7. ve 15. günlere ait kesitlerdekine benzer şekilde fibroblast proliferasyonu olduğu, kollajen demetlerinin ise daha düzenli olduğu gözlemlendi.

W-MTA ve BA örneklerinde, tübüllerin çevresinde gözlenen fibröz bağ dokusu kapsülünün 15. güne göre daha belirginleştiği belirlenirken, kontrol grubundaki örneklerde fibröz bağ dokusu kapsülü oluşumu izlenmedi (Şekil 7).



Şekil 7. 30. gündeki W-MTA grubuna ait tübül çevresinin görüntüsü (HE, x20)



Şekil 9. 60. gündeki BA grubuna ait tübül çevresinin görüntüsü (HE, x20)

Altmışıncı Güne Ait Bulgular

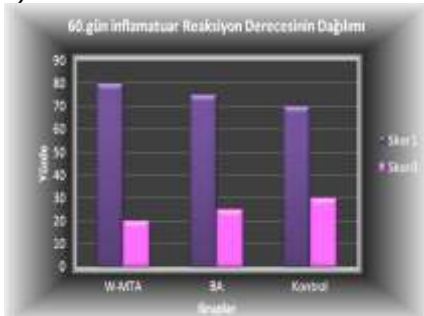
60. güne ait kesitlerde görülen inflamatuvar reaksiyon derecesinin Skor 1'de yoğunlaştığı tespit edildi (Şekil 8).

Ortalama inflamatuvar reaksiyon derecesi açısından değerlendirildiğinde, W-MTA, BA ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tüm deney materyalleri için, 60. günde tespit edilen ortalama inflamatuvar reaksiyon derecesinin, tüm zaman periyotlarına göre daha düşük olduğu, ancak aradaki farkın sadece 7. ve 15. günde anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,05$).

60. güne ait kesitlerin çoğunda minimal vasküler proliferasyon varlığı olduğu, granülasyon dokusu ve ödemin ise oluşmadığı gözlemlendi. 60. günde fibroblast proliferasyonunun 7., 15. ve 30. günlere ait kesitlere oranla daha yoğun olduğu, kollajen demetlerinin ise normal morfolojiye sahip olduğu belirlendi.

W-MTA ve BA grubunda, tübüllerin çevresinde iyi organize olmuş ve önceki dönemlere göre nispeten daha kalın bir fibröz bağ dokusu kapsül oluşumu izlendi. Buna karşın kontrol grubunda hiçbir örnekte fibröz bağ dokusu kapsül oluşumu gözlenmedi (Şekil 9).



Şekil 8. Grupların 60. gün inflamatuvar reaksiyon derecesinin dağılımı

TARTIŞMA

Endodontik tedavilerinin temel amaçlarından biri, sement benzeri doku oluşumuyla periapikal iyileşmeyi uyarmaktır. Kök kanal dolgusunun ardından, dolgu materyallerinin, periapikal bölgedeki canlı bağ dokusu ile sürekli temas halinde olması nedeniyle, kök ucu dolgu materyali olarak kullanılacak materyallerden inert ve biyouyumlu olması, periapikal dokularda irritasyon oluşturmaması beklenir.²¹

Kök ucu dolgu maddesi ve perforasyon tamir materyali olarak önerilen MTA'nın biyouyumluluk özelliğinin birçok çalışmada değerlendirildiği görülmektedir.^{10,25-28} Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde MTA'nın yüksek biyouyumluluk sergilediği görülmektedir. Bununla birlikte, MTA ile benzer yapıya sahip olduğu belirtilen BA'nın biyouyumluluğu hakkında sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Mukhtar-Fayyad (2011),²⁹ BA'nın insan fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkisini değerlendirmiş ve BA'nın kabul edilebilir biyouyumluluk özelliğine sahip olduğunu rapor etmiştir. Yan ve ark. (2010)³⁰ ile De-Deus ve ark. (2009)³¹ ise, MTA ve BA'nın insan mezenseyal hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisini karşılaştırmışlar ve her iki materyalin benzer sonuçlar sergilediğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar MTA'nın biyouyumluluğunun daha önceden birçok çalışmada doğrulandığını, ancak BA ile ilgili genotoksisite, sensitizasyon ve doku implantasyon testleri gibi diğer biyouyumluluk testlerinin kullanıldığı gelecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu açıkça ifade etmişlerdir. Bu nedenle bu çalışmada, ratlarda subkutanöz olarak yerleştirilen BA ve W-MTA'nın biyouyumluluklarının histolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyallerin biyouyumluluklarının değerlendirilmesi için, toksisite testlerini içeren *in vitro* testler, bağ dokusu veya kemik içi implantasyon, sensitizasyon ve oral mukoz membran testlerinden oluşan hayvan deneyleri ve klinik kullanım alanlarına göre insanlarda veya hayvanlarda gerçekleştirilen yöntemleri kapsayan kullanım testleri gibi birçok yöntem kullanılmaktadır.³²⁻³⁶ Bununla birlikte, kullanılan yöntemler arasında en yaygın olarak, zaman alıcı olmaması, maliyetinin düşük olması, büyük ölçüde kontrollü olması,³⁷ oluşan doku yanıtlarının aynı hayvanda karşılaştırılabilmesi gibi avantajlarından dolayı hayvanlarda bağ dokusu implantasyon testleri kullanılmaktadır.³⁸ Çalışmamızda, hem sahip olduğu avantajlardan dolayı hem de bağ dokusunda yapılacak incelemelerin periapikal dokularda oluşabilecek reaksiyonlara benzer sonuçlar vereceği düşünüldüğünden dolayı, hayvan bağ dokusu implantasyon testi kullanıldı.

Hayvan bağ dokusu implantasyon çalışmalarında, ilk önceleri test edilen materyaller bağ dokusuna direk olarak yerleştirilmelerine rağmen,³⁹ daha sonraki yıllarda kök kanalını taklit eden tübüller içinde uygulanmalarının klinik koşulları taklit etmek için daha uygun olduğu bildirilmektedir.⁴⁰ Materyallerin tübül içerisinde uygulanmasının en büyük avantajı, materyallerin doku içine yayılmasını önlemesi ve böylece materyal ile dokunun temas halinde olduğu bölgenin standardize edilmesini sağlamasıdır.⁴¹ Bu amaçla günümüze kadar teflon,⁴² polietilen^{28,43} ve silikon⁴⁴ esaslı tübüllerin yanısıra insan diş köklerinden hazırlanan dentin tübüllerinin de²⁶ kullanıldığı görülmektedir. Çalışmamızda, W-MTA ve BA materyalleri, çok az reaksiyon oluşturduğu veya hiç reaksiyona neden olmadıkları belirtilen polietilen tübüller⁴⁵ içerisinde bağ dokusuna yerleştirildi. Ayrıca materyallerin doku içine yayılımını minimize edebilmek için iç çapı 1,3 mm olan tübüllerin²³ kullanımı tercih edildi.

Bu çalışmada materyallerin biyouyumluluklarını değerlendirmek için, genetik yapısı insan ırkına yakın olanlar içerisinde en alt sınıfta yer alan, maliyeti az ve kolay elde edilebilir olan ratlar kullanılmıştır. Ayrıca, dişi ratlarda olası hormonal siklus değişikliklerinin doku reaksiyonlarını etkileme ihtimalinden dolayı sadece erkek ratlar kullanılmıştır.

Yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak,^{27,28,43} çalışmamızda da, kontrol grubunun bağ dokusunda oluşturduğu inflamatuvar yanıtın 7. günde orta şiddette reaksiyona sahip olduğu, ancak bunun zamanla azaldığı ve 60. günde ise neredeyse hiç reaksiyon

oluşmadığı gözlenmektedir. İlk günlerde oluşan inflamatuvar yanıt, materyallerin yerleştirilmesi sırasında oluşan travmadan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.⁴⁵

Bağ doku implantasyon çalışmalarında MTA'nın yüksek biyouyumluluk sergilediği görülmektedir.^{43,46,47} Yaltirik ve ark. (2004),⁴⁶ MTA'nın bağ dokusunda oluşturduğu reaksiyonların, 7. günde orta şiddette olduğunu, zamanla azaldığını ve bu azalmanın 60. günde istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca fibroblastik aktivitenin ise zamanla arttığını ve bunun iyileşme sürecinin göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızın bulgularının da, Yaltirik ve ark.'nın (2004)⁴⁶ sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre, W-MTA grubunda zamanla inflamatuvar reaksiyon derecesinin azaldığı ve 60. günde belirlenen inflamatuvar yanıtın 7. ve 15. günlerden istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca 60. günde fibroblast proliferasyonunun arttığını ve kollajen demetlerinin normal morfolojiye sahip olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda, BA'nın bağ dokusunda oluşturduğu inflamatuvar yanıtların W-MTA ile benzer olduğu saptandı. Tüm zaman periyotlarındaki ortalama inflamatuvar reaksiyon derecesi karşılaştırıldığında, BA'nın W-MTA'ya göre kısmen daha düşük ortalama inflamatuvar reaksiyon derecesine sahip olduğu, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirlendi. Ayrıca tüm zaman periyotlarında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubunun ortalama inflamatuvar reaksiyon derecesinin W-MTA ve BA'dan daha düşük olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, BA ve W-MTA'nın bağ dokuda tolere edilebildiği ve BA'nın W-MTA ile benzer biyouyumluluk sergilediği görülmektedir. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Morse DR, O'Larnic J, Yesilsoy C. Apexification: review of the literature. Quintessence Int 1990; 21: 589-598.
2. Steinig TH, Regan JD, Gutmann JL. The use and predictable placement of Mineral Trioxide Aggregate in one-visit apexification cases. Aust Endod J 2003; 29: 34-42.
3. Koenigs JF, Heller AL, Brilliant JD, Melfi RC, Driskell TD. Induced apical closure of permanent teeth in adult primates using a resorbable form of



- tricalcium phosphate ceramic. *J Endod* 1975; 1: 102-106.
4. Roberts SC Jr, Brilliant JD. Tricalcium phosphate as an adjunct to apical closure in pulpless permanent teeth. *J Endod* 1975; 1: 263-269.
 5. Rossmeisl R, Reader A, Melfi R, Marquard J. A study of freeze-dried (lyophilized) cortical bone used as an apical barrier in adult monkey teeth. *J Endod* 1982; 8: 219-226.
 6. Rossmeisl R, Reader A, Melfi R, Marquard J. A study of freeze-dried (lyophilized) dentin used as an apical barrier in adult monkey teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 303-310.
 7. 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* 1999; 25: 1-5.
 8. Torabinejad M, Chivian N. Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod* 1999; 25: 197-205.
 9. Maroto M, Barbería E, Planells P, Vera V. Treatment of a non-vital immature incisor with mineral trioxide aggregate (MTA). *Dent Traumatol* 2003; 19: 165-169.
 10. 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* 1997; 23: 225-228.
 11. Camilleri J, Montesin FE, Di Silvio L, Pitt Ford TR. The chemical constitution and biocompatibility of accelerated Portland cement for endodontic use. *Int Endod J* 2005; 38: 834-842.
 12. Santos AD, Moraes JC, Araújo EB, Yukimitu K, Valério Filho WV. Physico-chemical properties of MTA and a novel experimental cement. *Int Endod J* 2005; 38: 443-447.
 13. Srinivasan V, Waterhouse P, Whitworth J. Mineral trioxide aggregate in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent* 2009; 19: 34-47.
 14. Moore A, Howley MF, O'Connell AC. Treatment of open apex teeth using two types of white mineral trioxide aggregate after initial dressing with calcium hydroxide in children. *Dent Traumatol* 2011; 27: 166-173.
 15. de Vasconcelos BC, Bernardes RA, Cruz SM, Duarte MA, Padilha Pde M, Bernardineli N, Garcia RB, Bramante CM, de Moraes IG. Evaluation of pH and calcium ion release of new root-end filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 135-139.
 16. Vivian RR, Zapata RO, Zeferino MA, Bramante CM, Bernardineli N, Garcia RB, Hungaro Duarte MA, Tanomaru Filho M, Gomes de Moraes I. Evaluation of the physical and chemical properties of two commercial and three experimental root-end filling materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 250-256.
 17. Antunes Bortoluzzi E, Juárez Broon N, Antonio Hungaro Duarte M, de Oliveira Demarchi AC, Monteiro Bramante C. The use of a setting accelerator and its effect on pH and calcium ion release of mineral trioxide aggregate and white Portland cement. *J Endod* 2006; 32: 1194-1197.
 18. Dohaithem A, Al-Nasser A, Al-Badah A, Al-Nazhan S, Al-Maflehi N. An in vitro evaluation of antifungal activity of bioaggregate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 27-30.
 19. Park JW, Hong SH, Kim JH, Lee SJ, Shin SJ. X-Ray diffraction analysis of white ProRoot MTA and Diadent BioAggregate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 155-158.
 20. DiaRoot BioAggregate. <http://www.diadent.com>, 2011.
 21. Torabinejad M, Pitt Ford TR. Root end filling materials: a review. *Endod Dent Traumatol* 1996; 12: 161-178.
 22. Camargo SE, Rode Sde M, do Prado RF, Carvalho YR, Camargo CH. Subcutaneous tissue reaction to castor oil bean and calcium hydroxide in rats. *J Appl Oral Sci* 2010; 18: 273-278.
 23. International Organization for Standardization. ISO:7405. Dentistry-Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry: Types of test. 2008.
 24. Federation Dentaire International: Recommended standard practices for biological evaluation of dental materials: FDI Commission on Dental Materials, Equipment, and Therapeutics. Part 4.1: Subcutaneous implantation test. *Int Dent J* 1980; 30: 173-174.
 25. Moretton TR, Brown CE Jr, Legan JJ, Kafrawy AH. Tissue reactions after subcutaneous and intraosseous implantation of mineral trioxide aggregate and ethoxybenzoic acid cement. *J Biomed Mater Res* 2000; 52: 528-533.



26. Holland R, Souza V, Nery MJ, Faraco Júnior IM, Bernabé PF, Otoboni Filho JA, Dezan Júnior E. Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tubes filled with a white mineral trioxide aggregate. *Braz Dent J* 2002; 13: 23-26.
27. Farhad AR, Hashemina S, Razavi S, Feizi M. Histopathologic evaluation of subcutaneous tissue response to three endodontic sealers in rats. *J Oral Sci* 2011; 53: 15-21.
28. Queiroz AM, Assed S, Consolaro A, Nelson-Filho P, Leonardo MR, Silva RA, Silva LA. Subcutaneous connective tissue response to primary root canal filling materials. *Braz Dent J* 2011; 22: 203-211.
29. Mukhtar-Fayyad D. Cytocompatibility of new bioceramic-based materials on human fibroblast cells (MRC-5). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 137-142.
30. Yan P, Yuan Z, Jiang H, Peng B, Bian Z. Effect of bioaggregate on differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Int Endod J* 2010; 43: 1116-1121.
31. De-Deus G, Canabarro A, Alves G, Linhares A, Senne MI, Granjeiro JM. Optimal cytocompatibility of a bioceramic nanoparticulate cement in primary human mesenchymal cells. *J Endod* 2009; 35: 1387-1390.
32. Hensten-Pettersen A. Comparison of the methods available for assessing cytotoxicity. *Int Endod J* 1988; 21: 89-99.
33. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent* 2001; 86: 203-209.
34. Wataha JC. Biocompatibility of dental materials. In: Anusavice KJ, ed. *Phillips' Science of Dental Materials*. 11th Ed. St. Louis; Saunders Elsevier: 2003. p. 171-202.
35. Zorba YO, Yıldız M. Adeziv restoratif materyallerde biyoyumluluk testleri ve kriterleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2007; Suppl 2: 15-21.
36. Tuncer S, Demirci M. Dental materyallerde biyoyumluluk değerlendirmeleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2011; 21: 141-149.
37. Wataha JC. Predicting clinical biological responses to dental materials. *Dent Mater*. 2012; 28: 23-40.
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* 2008; 22: 43-47.
39. Gulati N, Chandra S, Aggarwal PK, Jaiswal JN, Singh M. Cytotoxicity of eugenol in sealer containing zinc-oxide. *Endod Dent Traumatol* 1991; 7: 181-185.
40. Geurtsen W. Biocompatibility of resin-modified filling materials. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 333-355.
41. Olsson B, Sliwowski A, Langeland K. Subcutaneous implantation for the biological evaluation of endodontic materials. *J Endod* 1981; 7: 355-367.
42. Kim JS, Baek SH, Bae KS. In vivo study on the biocompatibility of newly developed calcium phosphate-based root canal sealers. *J Endod* 2004; 30: 708-711.
43. Shahi S, Rahimi S, Lotfi M, Yavari H, Gaderian A. A comparative study of the biocompatibility of three root-end filling materials in rat connective tissue. *J Endod* 2006; 32: 776-780.
44. Kaplan AE, Ormaechea MF, Picca M, Canzobre MC, Ubios AM. Rheological properties and biocompatibility of endodontic sealers. *Int Endod J* 2003; 36: 527-532.
45. Makkes PC, van Velzen SK, Wesselink PR, de Greeve PC. Polyethylene tubes as a model for the root canal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44: 293-300.
46. Yaltirik M, Ozbas H, Bilgic B, Issever H. Reactions of connective tissue to mineral trioxide aggregate and amalgam. *J Endod*. 2004; 30: 95-99.
47. Cunha SA, Rached FJ Jr, Alfredo E, León JE, Perez DE. Biocompatibility of sealers used in apical surgery: a histological study in rat subcutaneous tissue. *Braz Dent J* 2011; 22: 299-305.

Yazışma Adresi

Dt. Nuray Tüloğlu
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı, Kurupelit/SAMSUN
Tel: 0 362-312 19 19-3288
Fax: 0 362-457 60 32
e-mail: nuraytuloglu@yahoo.com

