



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANABİLİM DALI



**BESİN TAKVİYESİ UYGULANMIŞ RATLARDA
SİYATİK SINIR ÜZERİNE YERLEŞTİRİLEN
BİYOSERAMİK ESASLI BİR KÖK KANAL DOLGU
PATININ NÖROTOKSİSİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ: HİSTOPATOLOJİK BİR
ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dt. Haydar İrfan YÜCEL

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Sinan OCAK

ELAZIĞ 2025

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANABİLİM DALI

**BESİN TAKVİYESİ UYGULANMIŞ RATLARDA SİYATİK SİNİR ÜZERİNE
YERLEŞTİRİLEN BİYOSERAMİK ESASLI BİR KÖK KANAL DOLGU
PATININ NÖROTOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
HİSTOPATOLOJİK BİR ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ
HAZIRLAYAN
Dt. Haydar İrfan YÜCEL

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Sinan OCAK

ELAZIĞ 2025

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Tuba TALO YILDIRIM

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Faruk ÖZTEKİN

Endodonti Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğr. Üyesi M. Sinan OCAK

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Faruk ÖZTEKİN

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Sinan OCAK

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ESKİBAĞLAR

Dr. Öğr. Üyesi Adem ÖZDEMİR



ETİK BEYAN



Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm süreçlerde akademik ve etik kurallara uygun davrandığımı beyan ederim. Bu tezde yer alan tüm bilgi, veri ve yorumların bilimsel doğruluğuna özen göstererek elde edildiğini, ayrıca tez kapsamında bulunmayan ancak kullanılan bilgi, veri ve yorumlar için kaynak göstererek bilimsel ve etik sorumlulukları yerine getirdiğimi beyan ederim.

Haydar İrfan YÜCEL

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Sinan OCAK

Danışman

Endodonti Anabilim Dalı

ELAZIĞ

2025

İTHAF

Canım anneme ve çok sevdiğim kardeşlerime...



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması aşamasında bana yardımcı olan, yol gösteren değerli hocam ve danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Sinan OCAK'a, Anabilim Dalımızın başkanı; değerli hocamız Doç.Dr. Faruk ÖZTEKİN'e, bilgi ve tecrübeleriyle çalışmamızda bizlere rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Serkan DÜNDAR'a, yardımlarını esirgmeden katkılarını sunan Öğr. Gör. Ebru GÖKDERE'ye, kıymetli katkıları için Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN'a,

Bölümümüzün değerli hocaları Dr. Öğr. Üyesi Mehmet ESKİBAĞLAR, Dr. Öğr. Üyesi Tuba GÖK ve Dr. Öğr. Üyesi Adem ÖZDEMİR'e, Fırat Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı asistanlarına, hemşirelerine, personellerine, bölümümüzün sekreterlerine, çalışmamda bana yardımcı olan sevgili arkadaşım, dostum Arş. Gör. Berk KAYA'ya ve yine yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Arş. Gör. Eren ÇANKAYA ve kıymetli eşi Uzm. Dt. Güzide ÇANKAYA'ya ve ayrıca destekleri için tüm FÜDAM ve FÜBAP personeline

Kıymetli dostlarım Arş. Gör. Rahmi TOK, Arş. Gör. Kadir Tunahan ALAN ve Arş. Gör. Emre Kerem ACAR'a,

Her şeyden önemlisi varlığını daima yanıbaşımnda hissettiğim ve üzerimdeki emeklerini kelimelere sığdıramayacağım anneme, üzerimdeki emekleri ile bu günlere gelmemi sağlayan babama, çok sevdiğim canım kardeşlerime, her daim desteklerini üzerimden esirgemeyen, sevgili anneanneme, dedeme, dayılarıma ve teyzeme teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	I
ETİK BEYAN	II
İTHAF	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLO LİSTESİ	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
RESİM LİSTESİ	X
KISALTMALAR.....	XI
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER	9
4.1. Kök Kanal Tedavisi Sırasında Meydana Gelen Komplikasyonlar.....	9
4.1.1. Giriş Kavitesi Açılırken Meydana Gelen Komplikasyonlar	9
4.1.2. Şekillendirme ve Temizleme Sırasında Meydana Gelen	
Komplikasyonlar.....	10
4.1.2.1. Basamak Oluşumu.....	10
4.1.2.2. Kök Perforasyonu	11
4.1.2.3. Alet Kırılması	11
4.1.2.4. Aletin Yutulması veya Aspirasyonu.....	12
4.1.2.5. İrrigasyon Solüsyonunun Taşması.....	12
4.1.2.6. Taşkın Preparasyon Yapılması	13
4.1.2.6.1. Kök Ucunun Yapısı	13
4.1.2.6.2 Taşkın Preparasyon.....	15
4.1.3. Kök Kanal Dolgusu Esnasında Meydana Gelen Kazalar.....	15
4.1.3.1. Vertikal Kök Kırığı	15

4.1.3.2. Kısa Kanal Dolumu	16
4.1.3.3. Taşkın Kanal Dolgusu.....	16
4.2. Mandibular Kanal ve İnferior Alveolar Sinir Anatomisi	18
4.3. İnferior Alveolar Sinir Hasarı	20
4.4. Parestezi	24
4.5. Kök Kanal Dolgusunun Önemi.....	26
4.6. Kök Kanal Dolgu Patlıları.....	27
4.6.1. Kök Kanal Dolgu Patlıları Sınıflandırılması	28
4.6.1.1. Çinko Oksit Öjenol Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları	28
4.6.1.2. Öjenol İçermeyen Kök Kanal Dolgu Patlıları.....	29
4.6.1.3. Kalsiyum Hidroksit Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları	29
4.6.1.4. Cam İyonomer Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları.....	30
4.6.1.5. Rezin Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları	31
4.6.1.5.1. Epoksi Rezin Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları	31
4.6.1.5.2. Metakrilat Rezin Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları	31
4.6.1.6. Silikon Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları	33
4.6.1.7. Paraformaldehit Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları	34
4.6.1.8. Biyoseramik Esaslı Kök Kanal Dolgu Patlıları	34
4.6.2. Kök Kanal Dolgu Patlılarının Biyouyumluluklarının Önemi	39
4.7. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi, Fizyolojisi ve Patolojik Süreçleri.....	41
4.7.1. Periferik Sinir Sistemi Yaralanmaları	42
4.8. Rat Siyatik Siniri.....	43
4.9. Kök Hücreler.....	43
4.9.1. Periferik Sinir Hücresi Hasarında Kök Hücrelerin Rolü.....	45
4.10. Stemregen®	46
4.10.1. Kır İğdesi (Hippophae rhamnoides).....	46
4.10.2. Mavi-Yeşil Alg (Aphanizomenon flos-aquae).....	47
4.10.3. Kabarcıklı Alg (Fucus vesiculosus).....	47
4.10.4. Notoginseng (Panax Notoginseng).....	48
4.10.5. Aloe Vera Jeli Tozu (Stemaloe®)	49

4.10.6. 1→3 Beta-Glukan	49
4.10.7. Kolostrum Tozu (Transfer Faktörü)	50
4.10.8. Karabiber (Piper Nigrum)	51
5. GEREÇ VE YÖNTEM	52
5.1. Çalışma Dizaynı ve Deney Hayvanlarının Seçimi.....	52
5.2. Cerrahi İşlemler	55
5.3 Besin Takviyesi Uygulaması.....	59
5.4. Sakrifikasyon ve Doku Örneklerinin Alınması.....	61
5.5 Histopatolojik Analiz	61
5.6 İstatistiksel Analizler.....	63
6. BULGULAR.....	64
7. TARTIŞMA.....	82
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	92
9. KAYNAKLAR.....	93
10.EKLER.....	115
11.ÖZGEÇMİŞ.....	120

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. AH Plus® Bioceramic Sealer’ın özellikleri	38
Tablo 4.2. Stemregen® içindeki her bir kapsülün mevcut aktif bileşenleri	46
Tablo 6.1. Miyelin dejenerasyonuna ilişkin değerlendirmeler	68
Tablo 6.2. Miyelin dejenerasyonu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları.....	68
Tablo 6.3. Akson dejenerasyonuna ilişkin değerlendirmeler	68
Tablo 6.4. Akson dejenerasyonu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları.....	69
Tablo 6.5. Epinöryum dejenerasyonuna ilişkin değerlendirmeler.....	69
Tablo 6.6. Epinöryum dejenerasyonu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları	69
Tablo 6.7. Fibrozis düzeyine ilişkin değerlendirmeler	71
Tablo 6.8. Fibrozis düzeyi için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları.....	71
Tablo 6.9. Epinöryum kalınlaşmasına ilişkin değerlendirmeler.....	71
Tablo 6.10. Epinöryum kalınlaşması için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları..	72
Tablo 6.11. Perinöryum kalınlaşmasına ilişkin değerlendirmeler	72
Tablo 6.12. Perinöryum kalınlaşması için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları.	72
Tablo 6.13. Lenfosit infiltrasyonuna ilişkin değerlendirmeler	77
Tablo 6.14. Lenfosit infiltrasyonu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları.....	77
Tablo 6.15. Fibrosit yoğunluğuna ilişkin değerlendirmeler	77
Tablo 6.16. Fibrosit yoğunluğu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları	78
Tablo 6.17. Vakuolizasyon düzeyine ilişkin değerlendirmeler.....	78
Tablo 6.18. Vakuolizasyon düzeyi için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları	78
Tablo 6.19. Ödem düzeyine ilişkin değerlendirmeler.....	79
Tablo 6.20. Ödem düzeyi için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları	79
Tablo 6.21. Gruplar arasında histopatolojik incelemelerin karşılaştırılması (Skorlama Tablosu)	81

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Kök Ucu Anatomisi	13
Şekil 4.2. Apikal Daralım Sınıflaması	14
Şekil 4.3. Trigeminal sinir ve dalları.....	19
Şekil 4.4. İnferior Alveolar Sinir.....	20
Şekil 4.5. Seddon Sınıflaması	24
Şekil 4.6. Periferik Sinir Anatomisi	41
Şekil 5.1. Çalışmanın akış şeması.....	53
Şekil 6.1. Gruplara göre miyelin, akson ve epinöryum dejenerasyonu düzeyleri	70
Şekil 6.2. Gruplara göre fibrosiz, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması düzeyleri	73
Şekil 6.3. Gruplara göre lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, vakuolizasyon ve ödem düzeyleri	80

RESİM LİSTESİ

Resim 5.1. Siyatik sinirin açığa çıkarılması	56
Resim 5.2. Çalışmamızda kullanılan polietilen tüp.....	57
Resim 5.3. Çalışmamızda kullanılan AH Plus® Bioceramic Sealer	57
Resim 5.4. İçerisine kök kanal dolgu patı enjekte edilmiş polietilen tüpün siyatik sinire yerleştirilmesi	58
Resim 5.5. İçi boş polietilen tüpün siyatik sinire yerleştirilmesi	58
Resim 5.6. İnsizyon hattının ipek suture ile kapatılması.....	59
Resim 5.7. Çalışmamızda kullanılan Stemregen® besin takviyesi	60
Resim 5.8. Çalışmamızda kullanılan hassas tartı ve vorteks cihazı	60
Resim 5.9. Stemregen® besin takviyesinin oral gavaj yolu ile uygulanması	61
Resim 5.10. Siyatik sinirin histopatolojik inceleme için çıkarılması	61
Resim 6.1. Örneklerle ait H&E boyama görüntüleri;.....	66
Resim 6.2. Örneklerle ait Luxol Fast Blue boyama görüntüleri;.....	67
Resim 6.3. Örneklerle ait H&E boyama görüntüleri;.....	76

KISALTMALAR

AFA	: Aphanizomenon Flos-Aquae
B	: Besin Takviyesi Grubu
BS	: Biyoseramik Grubu
BS+B	: Biyoseramik + Besin Takviyesi Grubu
Ca(OH)₂	: Kalsiyum hidroksit
CMAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
COX	: Siklooksijenaz
CRCS	: Kalsibiyotik kök kanal dolgu patı
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
GCSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
HPH	: Hematopoietik kök hücre
IL	: İnterlökin
K	: Kontrol Grubu
KHF	: Kök Hücre Faktörleri
KMKH	: Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LOX	: Lipooksijenaz
MKH	: Mezenkimal kök hücre
MMP	: Matris metalloproteinaz
MTA	: Mineral trioksit agregat
NaOCl	: Sodyum hipoklorit
SNAP	: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli
TNF	: Tümör nekroz faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. ÖZET

BESİN TAKVİYESİ UYGULANMIŞ RATLARDA SİYATİK SİNİR ÜZERİNE YERLEŞTİRİLEN BİYOSERAMİK ESASLI BİR KÖK KANAL DOLGU PATININ NÖROTOKSİSİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: HİSTOPATOLOJİK BİR ÇALIŞMA

Endodontik tedavilerde kök kanal dolgu materyallerinin biyouyumluluğu ve çevre dokular üzerindeki potansiyel etkileri, tedavi başarısı ve güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patları, yüksek biyouyumluluk ve düşük sitotoksisite özellikleriyle öne çıksa da, bu materyallerin sinir dokuları üzerindeki nörotoksik etkileri tam olarak anlaşılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, biyoseramik esaslı bir kök kanal dolgu patı olan AH Plus® Bioceramic Sealer'ın nörotoksisite potansiyelini, kök hücre mobilizasyonunu destekleyen Stemregen® besin takviyesi ile birlikte değerlendirmektir. Çalışma, biyoseramik materyallerin periferik sinir dokusu üzerindeki olası toksik etkilerini azaltabilecek stratejilere yönelik yeni bilgiler sağlamayı hedeflemektedir.

Çalışmada 48 adet yetişkin erkek Sprague Dawley rat kullanıldı. Denekler rastgele dört gruba ayrıldı: (1) kontrol grubu, (2) besin takviyesi grubu, (3) biyoseramik grubu ve (4) biyoseramik + besin takviyesi grubu. Ratların sağ siyatik sinirine cerrahi müdahale ile biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patı uygulandı. Stemregen® besin takviyesi, 15 gün boyunca günlük olarak oral gavaj yöntemiyle verildi. Histopatolojik değerlendirmede, miyelin dejenerasyonu, akson dejenerasyonu, epinöryum dejenerasyonu, fibrozis, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması, lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, vakuolizasyon ve ödem parametreleri incelendi. Çalışmadan elde edilen veriler istatistiksel analizlerle değerlendirildi.

Biyoseramik ve biyoseramik + besin takviyesi gruplarında, diğer gruplara kıyasla miyelin, akson ve epinöryum dejenerasyonu, epinöryum kalınlaşması, fibrozis, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması, lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, vakuolizasyon ve ödem gibi nörotoksisiteyi gösteren bulguların arttığı tespit edildi. Stemregen® takviyesi, bu nörotoksik etkileri kısmen azalttı ve belirtilen parametrelerde daha düşük düzeyler gözlemlendi.

Stemregen® uygulamasının, biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patlarının neden olduğu nörotoksik etkileri azaltma potansiyeline sahip olduğu belirlendi. Bu sonuç, kök hücre mobilizasyonunu destekleyen doğal bileşiklerin endodontik uygulamalarda sinir hasarını önleme ve iyileştirme açısından kullanılabilir olduğunu göstermektedir. Ancak, bu etkinin klinik uygulamalarda doğrulanabilmesi için daha kapsamlı yapılan uzun süreli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Biyoseramik, kök kanal dolgu patı, Stemregen®, nörotoksisite, siyatik sinir, endodontik tedavi, kök hücre.

2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE NEUROTOXICITY OF A BIO CERAMIC BASED ROOT CANAL FILLING PASTE PLACED ON THE SCIATIC NERVE IN NUTRITIONALLY SUPPLEMENTED RATS: A HISTOPATHOLOGICAL STUDY

The biocompatibility of root canal filling materials and their potential effects on surrounding tissues in endodontic treatments are critical for treatment success and safety. Although bioceramic-based root canal sealers are distinguished by their high biocompatibility and low cytotoxicity, their neurotoxic effects on nerve tissues have not been fully understood. This study aims to evaluate the neurotoxicity potential of AH Plus® Bioceramic Sealer, a bioceramic-based root canal sealer, in combination with the Stemregen® nutritional supplement, which supports stem cell mobilization. The study seeks to provide new insights into strategies that could mitigate the potential toxic effects of bioceramic materials on peripheral nerve tissues.

In the study, 48 adult male Sprague Dawley rats were used. The subjects were randomly divided into four groups: (1) control group, (2) nutritional supplement group, (3) bioceramic group, and (4) bioceramic + nutritional supplement group. Bioceramic-based root canal sealer was surgically applied to the right sciatic nerve of the rats. Stemregen® nutritional supplement was administered daily via oral gavage for 15 days. Histopathological evaluation was conducted to assess parameters such as myelin degeneration, axon degeneration, epineurium degeneration, fibrosis, thickening of the epineurium and perineurium, lymphocyte infiltration, fibrocyte density, vacuolization, and edema. Data obtained from the study were analyzed statistically.

In the bioceramic and bioceramic + nutritional supplement groups, findings indicating neurotoxicity, such as myelin, axon, and epineurium degeneration; epineurium thickening; fibrosis; thickening of the epineurium and perineurium; lymphocyte infiltration; fibrocyte density; vacuolization; and edema, were significantly increased compared to the other groups. However, the Stemregen® supplement partially reduced these neurotoxic effects, showing lower levels in the specified parameters.

The application of Stemregen® was found to have the potential to reduce the neurotoxic effects caused by bioceramic-based root canal sealers. This finding suggests that natural compounds supporting stem cell mobilization may be utilized to prevent and repair nerve damage in endodontic applications. However, more comprehensive and long-term studies are needed to confirm this effect in clinical settings.

Keywords: Bioceramic, root canal sealer, Stemregen®, neurotoxicity, sciatic nerve, endodontic treatment, stem cell.

3. GİRİŞ

Kök kanal sistemi, biyomekanik olarak temizlenip şekillendirildikten sonra, pulpa odasından itibaren apikal daralıma kadar olan bölümün biyouyumlu bir materyalle üç boyutlu sızdırmaz bir şekilde doldurulması, başarılı endodontik tedavi için esastır (1).

Kök kanal boşluklarının doldurulmasında, kor materyalleri kök kanal dolgu patları ile birlikte kullanılmaktadır (2). Kor materyallerinin tek başına, kök kanal dolgu patı olmadan kullanıldığında yeterli apikal tıkama sağlamadığı ve bu şekilde doldurulan kök kanallarının daha kısa sürede sızıntı oluşturduğu belirtilmiştir (3-5). Kök kanal dolgu patları, dentin duvarı ile kor materyali arasındaki boşluğu doldurmak amacıyla gereklidir. Ayrıca kök kanalındaki düzensizlikleri, yan ve ek kanalları ve eğer kullanılıyorsa yardımcı konlar arasındaki boşlukların da doldurmasını sağlar (6).

Bir kök kanal dolgu patının ideal kabul edilebilmesi için akışkanlık, adezyon kapasitesi, radyopaklık, boyutsal kararlılık ve düşük sitotoksinite gibi özelliklere sahip olması beklenir (7, 8). Ancak, mevcut kök kanal dolgu patlarının hiçbirisi bu özelliklerin hepsini aynı anda sunamamaktadır (6).

Kök kanal tedavisinde başarılı sonuçlar elde edebilmek için, işlemlerin kanal sisteminin anatomik sınırları içinde gerçekleştirilmesi gereklidir (9). Çalışma boyu, sabit bir koronal referans noktası ile kök kanal dolgusunun bitmesi gereken ideal nokta, yani dolgu maddesi ile periapikal dokuların en az temas ettiği apikal daralım arasındaki mesafe olarak tanımlanır. Bu mesafenin doğru belirlenmesi, tedavi başarısı için kritik öneme sahiptir (10-12). Apikal daralmanın ötesine geçen aşırı preparasyon, periodontal ligamentte ve alveoler kemikte hasara neden olurken, periapikal bölgede kanama ve hastada ağrıya yol açmaktadır (13, 14). Apikal daralmanın aşırı

preparasyon nedeniyle kaybolması, kök kanal dolgu maddelerinin periapikal bölgeye taşmasına neden olabilir. Bu taşma, ilgili dişin çevresindeki alveolar kemik, mental sinir, inferior alveolar sinir ve maksiller sinüs gibi anatomik yapılar üzerinde olumsuz etkiler oluşturma potansiyeline sahiptir (15).

Apikal forameninden geçip sinir dokularına temas eden taşkın materyaller (güta-perka, kök kanal dolgu patı, sodyum hipoklorit gibi), içerdikleri toksik maddeler nedeniyle anestezi veya parestezi gibi geçici ya da kalıcı duyuşal sorunlara neden olabilir. Ancak, periapikal bölgeye yayılan az miktardaki taşkın materyaller genellikle periradiküler dokular tarafından tolere edilebilirler (16). Kök kanal dolgu patlarının mandibular kanala taşması, nörotoksik etkileri ve yaptıkları kompresyon nedeniyle ciddi nörosensoryal bozukluklara yol açabilir. Bu durum, inferior alveolar sinirin bulunduğu bölgede parestezi, disestezi, hiperestezi, hipoestezi ve anestezi gibi belirtilere neden olabilir. Tedavinin başarısı ise sinir hasarının oluşmasından itibaren yabancı materyalin çıkarılması ve sinirin basıdan kurtarılması için geçen süreye bağlıdır (17-20).

Nörolojide kök hücrelerin kullanımına yönelik çalışmalara bakıldığında, son dönemde santral ve periferik sinir sistemi hastalıklarında gelişen kök hücre kültürlerinin ve bu hücrelerin potansiyel rollerinin araştırılması büyük bir ilgi odağı haline gelmiştir. İnsan vücudu, ömür boyu aktif kalan ve çeşitli kaynaklardan elde edilebilen çok sayıda kök hücreye sahiptir. Bu kök hücreler, vücutta farklılaşarak dokuların yenilenmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle kemik iliği ve deri gibi dokularda, yüksek yenilenme kapasitesine sahip çok sayıda kök hücre bulunmaktadır (21).

Kök hücreler, kendilerini çoğaltabilme ve farklı hücre tiplerine (örneğin, sinir, deri, kan hücreleri gibi) dönüşme yeteneğine sahip, farklılaşmamış hücrelerdir (21). Çok sayıda kök hücre türü bulunmaktadır ve her biri farklı fenotiplerle karakterize edilmektedir. Pluripotent kök hücreler, hem hematopoietik hem de hematopoietik olmayan hücre soylarına dönüşebilme kapasitesine sahiptir. Mezenkimal kök hücreler (MKH), hematopoietik özellikte olmayıp, osteoblastlar, kondrositler, nöronlar, kas hücreleri, yağ hücreleri ve pankreas adacıklarındaki insülin üreten hücreler gibi birçok farklı hücre tipine dönüşebilme ve kendini yenileyebilme kapasitesine sahiptir. Ayrıca, mezenkimal kök hücrelerin immün hücrelerin infiltrasyonunu azaltma ve inflamasyonu düzenleme gibi immünmodülatör özellikleri olduğu da gösterilmiştir (22). Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (KMKH) immünomodülatör etkileri, canlı organizmalarda anti-enflamatuar sonuçlar doğurur. Birçok hayvan üzerinde yapılan çalışmalar, dışarıdan verilen KMKH'nin inflamasyonu azalttığını ve hasarlı dokuların iyileşmesini desteklediğini ortaya koymuştur (23-25). Onarım gerektiren bölgelere yönelen kök hücrelerin göçü, hem sağlıklı dokuların düzenli bakımını ve yenilenmesini hem de hasarlı dokuların özel olarak onarılmasını ve iyileşmesini sağlayan kritik bir süreçtir. Doğal kök hücre mobilizatörleri, dokuların onarımını destekleyip inflamasyonu azaltarak genel sağlığın iyileştirilmesi ve iyileşme sürecinin hızlandırılmasında etkili bir rol oynayabilir (22).

Bu çalışmada, biyoseramik esaslı bir kök kanal dolgu patı olan AH Plus® Bioceramic Sealer ile mavi-yeşil alg (*Aphanizomenon flos-aquae*), kır iğdesi (*Hippophae rhamnoides*), kabarcıklı alg (*Fucus Vesiculous*), *Panax Notoginseng*, Aloe Vera jeli tozu (Stemaloe®), kolostrum tozu (transfer faktörü) ve 1→3 beta glukandan oluşan, kök hücre göçünü destekleyen Stemregen® takviye edici gıdanın rat siyatik

siniri üzerindeki histopatolojik etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmamızın sıfır hipotezi, biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patı olan AH Plus® Bioceramic Sealer'ın rat siyatik sinirinde nörotoksik etkilere yol açacağı ve Stemregen® besin takviyesinin bu nörotoksik etkileri azaltacağı şeklinde oluşturuldu.



4. GENEL BİLGİLER

Endodontik tedavinin amacı, pulpa hastalıklarında veya yaralanmalarında, periradiküler dokuların sağlıklı bir şekilde korunmasını sağlamak ya da pulpal patolojilerin periradiküler dokulara ulaştığı durumlarda, bu dokuların yeniden iyileşmesini sağlamaktır (1).

Etkili bir kök kanal tedavisi, kök kanal sisteminin eksiksiz bir şekilde temizlenmesi, patojen mikroorganizmaların ortadan kaldırılması ve kök kanalının, apikal foramen seviyesine kadar üç boyutlu olarak, biyouyumlu, boyutsal olarak stabil ve inert bir dolgu materyali ile tamamen doldurulması ile sağlanır (26).

Endodontik tedavi esnasında, tıpkı diş hekimliğinin diğer dallarında olduğu gibi, hekimler beklenmedik ya da istenmeyen durumlarla karşılaşabilir ve bu durumlar tedavinin sonucunu olumsuz etkileyebilir. Bu tür durumlar genellikle "prosedürel hatalar" olarak adlandırılır (27). Bu hataların çoğu, hekimin yetersiz bilgi birikimi veya tedavi sırasında dikkat dağılması nedeniyle meydana gelir (28). Prosedürel hatalara yol açan nedenlerin anlaşılması, gelişebilecek komplikasyonların önüne geçilmesi açısından kritik önem taşır. Hastanın durumu dikkatlice değerlendirildiğinde, doğru teşhis konulduğunda ve tedavi protokollerine titizlikle uyulduğunda, bu hataların büyük ölçüde önlenmesi mümkündür (29). Ayrıca, bu tür hataların tedavi sonucuna etkileri ile birlikte tespit ve düzeltme yöntemlerinin öğrenilmesi de gereklidir.

4.1. Kök Kanal Tedavisi Sırasında Meydana Gelen Komplikasyonlar

4.1.1. Giriş Kavitesi Açılırken Meydana Gelen Komplikasyonlar

Endodontik giriş kavite preparasyonu, kök kanal tedavisinin ilk mekanik aşamasıdır ve temel amacı, kök kanallarına düz bir çizgide, sorunsuz ve yeterli genişlikte bir giriş sağlamaktır (30). Başarılı bir kavite preparasyonu için, pulpa odası

tavanı, distrofik kalsifikasyonlar, dentin dokusundaki farklı oluşumlar ve restorasyonlar gibi kök kanal sistemine erişimi engelleyen tüm yapıları ortadan kaldırmalıdır (31, 32). İdeal bir giriş kavitesi, dar bir kavitenin yol açabileceği; enfekte diş dokusunun tamamen temizlenememesi, pulpa boynuzlarının tam olarak çıkarılamaması nedeniyle uzun vadede ortaya çıkan renk değişimleri ve ekstra kanalların tespit edilememesi gibi tedavi başarısızlıklarının önüne geçilmesine yardımcı olur. Ayrıca, geniş bir kavitenin sebep olabileceği kron-kök kırıkları ve perforasyon riskleri de bu sayede engellenmiş olur (33, 34). Ek olarak kanallara doğrudan erişimin sağlanamaması da kanal içinde meydana gelen kazaların en önemli nedenlerinden biridir (35).

4.1.2. Şekillendirme ve Temizleme Sırasında Meydana Gelen Komplikasyonlar

4.1.2.1. Basamak Oluşumu

Basamak oluşumunun olası nedenleri arasında yetersiz bir giriş kavitesi, düz bir erişim yolu sağlayamama, çalışma uzunluğunun yanlış belirlenmesi, kök kanal hizalanmasındaki hatalar, aletin kanala zorla itilmesi, eğri bir kanal için fazla büyük ve esnemez paslanmaz çelik bir alet kullanılması, aletlerin sıralı bir şekilde kullanılmaması ve şekillendirme sırasında yetersiz irrigasyon yer alır (36-38).

Basamak oluşumu, endodontik tedavinin başarısını olumsuz etkileyebilir. Özellikle enfekte dişlerde, basamağın altında kalan ulaşılması zor nekrotik pulpa, kalıcı apikal periodontitise yol açabilir. Bu tür vakalarda, başarılı bir tedavi için çalışma uzunluğu yeniden belirlenmeli ve basamak aşıldıktan sonra apikal foramende etkili bir biyomekanik preparasyon yapılmalıdır. Basamakların aşılması için 45° ön eğime sahip ince K-eğeleri bol miktarda irrigasyon ile kullanılır. Basamak aşıldıktan

sonra, yeniden şekillendirme el aletleri veya Ni-Ti aletlerle yapılabilir. Amaç, yeterli irrigasyon sağlamak ve bakterilere karşı sızdırmaz bir kök kanal dolumu oluşturmak için basamağı mümkün olduğunca ortadan kaldırmaktır (39, 40).

4.1.2.2. Kök Perforasyonu

Kök perforasyonu, kök kanal sistemi ile dişin dış yüzeyi arasında bir bağlantı oluşmasıyla karakterize edilir (41). Bu sorun, patolojik bir süreçten (diş çürüğü, kök rezorpsiyonu) veya tedavi sırasında meydana gelen iatrojenik bir hatadan kaynaklanabilir. Patolojik perforasyonlar genellikle rutin klinik muayenelerde tespit edilirken, iatrojenik kök perforasyonları giriş kavitesi açılırken, kök kanalı prepare edilirken veya post yerleştirilirken meydana gelebilir (42-51). Prosedür hataları, kök kanal tedavisi sırasında herhangi bir aşamada ortaya çıkabilir ve tedavi başarısızlığına yol açabilir (52).

Şekillendirme ve temizleme işlemleri sırasında mevcut kökler değişik seviyelerde perfore olabilir. Perforasyonun yeri ve tedavinin hangi aşamada olduğu, tedavi sonucunu önemli ölçüde etkiler (53). Perforasyonun boyutu ve konumu, periodontal dokuların tepkilerini doğrudan etkileyebilir.

4.1.2.3. Alet Kırılması

Kanal eğelerinin sınırlı esnekliği ve aşırı kullanımı, kök kanalında alet kırılmalarına yol açabilir. Paslanmaz çelik eğeler, nikel-titanyum el eğeleri ve döner eğeler kırılma riski taşıyan aletlerdir. Aletlerin kırılmasının ana sebepleri arasında, aşırı kullanım ve fazla kuvvet uygulanması yer alır. Bu nedenle, kullanılan eğeler düzenli olarak kontrol edilmeli ve bükülme, yiv hasarı veya parlaklık gibi deformasyon belirtileri olan eğeler kullanılmamalıdır (54).

4.1.2.4. Aletin Yutulması veya Aspirasyonu

Diş hekimliğinin her alanında karşılaşılabilecek kazalardan biri, tedavi sırasında kullanılan aletlerin veya malzemelerin yutulması ya da solunmasıdır. Yutulan veya aspire edilen yabancı cisimler çeşitli şekil ve boyutlarda olabilir; bunlar arasında endodontik eğeler, frezler, postlar, ortodontik braketler ve ölçü maddeleri örnek olarak gösterilebilir (55).

Endodontik aletlerin aspire edilmesi veya yutulması, uygun önlemlerle önlenilecek kritik bir durumdur. Bu tür komplikasyonları ve olası hukuki sorunları önlemek için rubber dam (lastik örtü) standart bir koruma yöntemi olarak kabul edilmektedir (56). Aspirasyon veya yutmada başlıca belirtiler; aletin kaybolması ve hastada öksürme ya da öğürmedir. Bu durum derhal radyografik görüntüleme ile daha detaylı olarak incelenmelidir. Bu hastalar kesin tanı ve uygun tedavi için acilen tıbbi hizmetlere yönlendirilmelidir. Aksi takdirde ciddi sonuçlar ve hatta ölümle sonuçlanabilecek durumlar ortaya çıkabilir (57).

4.1.2.5. İrrigasyon Solüsyonunun Taşması

İrrigasyon iğnesinin kanal içinde sıkışması ve solüsyonun güçlü bir şekilde çıkışı, sıvının periradiküler dokulara nüfuz etmesine, enflamasyona ve hastada rahatsızlık hissine yol açabilir. En yaygın kullanılan kanal irrigasyon solüsyonu olan sodyum hipoklorit (NaOCl) solüsyonunun periapikal dokular, maksiller sinüs ve ağız mukozası ile beklenmeyen teması sonucunda çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. NaOCl'nin periapikal dokulara itilmesi ya da oral dokulara yanlışlıkla enjekte edilmesi durumunda, başlangıçta ağrılı bir şişlik görülür. Bu ödem, lokal kalabileceği gibi çevre dokulara da yayılma eğilimindedir (58, 59). İlgili bölgede ciddi bir lokal reaksiyonun

ardından, çevredeki dokularda nekroz, geniş çaplı ödem ve kanama ortaya çıkabilir (60-62).

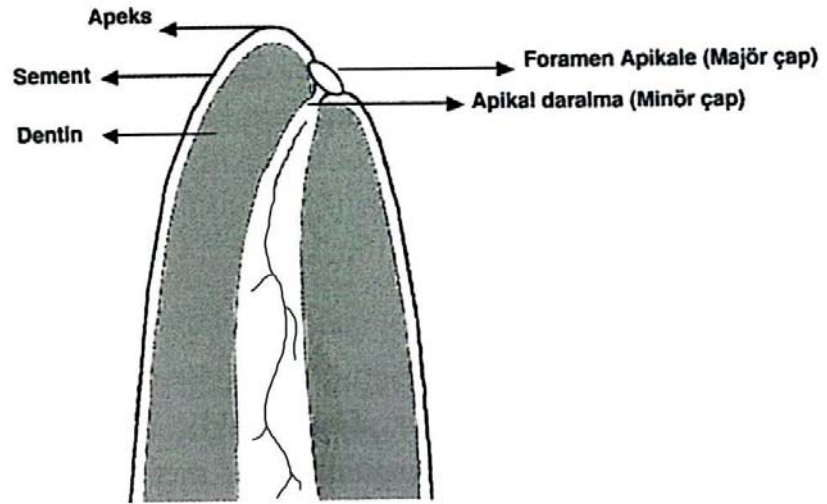
4.1.2.6. Taşkın Preparasyon Yapılması

4.1.2.6.1. Kök Ucunun Yapısı

Apikal foramen, dişin kök ucunda yer alan ve pulpayı innerve eden sinirler ile besleyen kan damarlarının dişe giriş çıkış yaptığı küçük bir açıklıktır (63).

Apikal daralım, kök kanalının en uç bölümüdür. Kuttler'in tanımına göre, bu dar bölge, kök kanalının en ince çaplı kısmını oluşturur ve foramen apikalenin 0,5-1,5 mm gerisinde yer alır. Bu bölge, "minör kanal çapı" olarak adlandırılır (63, 64) (Şekil 4.1).

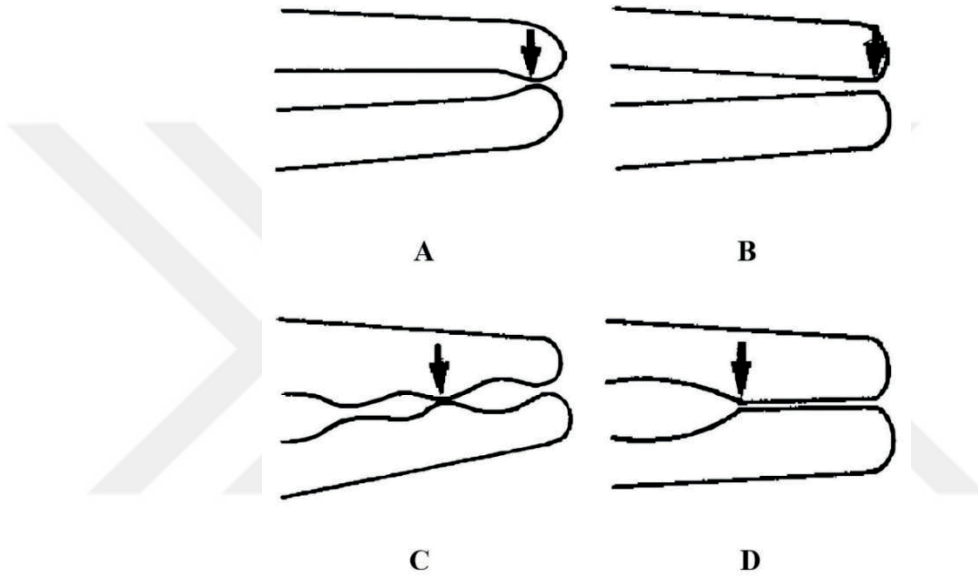
Kök kanal tedavisinin en ideal sonlanma noktasının apikal daralım bölgesi olduğu konusunda araştırmacılar, yapılan çalışmalar sonucunda fikir birliğine varmışlardır (9, 63, 65).



Şekil 4.1. Kök Ucu Anatomisi (63, 64).

Dummer ve arkadaşları, apikal daralımı 4 farklı tipte tanımlamıştır (66) (Şekil 4.2).

- 1- **A tipi:** Geleneksel basit konstriksiyon
- 2- **B tipi:** Gittikçe daralan konstriksiyon
- 3- **C tipi:** Multikonstriksiyon
- 4- **D tipi:** Pararel konstriksiyon



Şekil 4.2. Apikal Daralım Sınıflaması (66).

Kök kanal tedavisinde, apikal daralmanın son nokta olarak tercih edilmesi, çevre dokularda kan dolaşımının normale dönmesine olanak sağlar ve preparasyon sırasında kullanılan aletler ile dolgu materyallerinin oluşturabileceği irritasyonu en aza indirir. Ayrıca, tıkaç materyallerinin uygulanabileceği uygun bir destek tabakası oluşturur. Bununla birlikte, endodontik tedavi sonrası beklenen sement oluşumu, dar bir alanda, daha hızlı ve kolay şekilde tamamlanır (9).

Apikal daralımın korunması, çalışma uzunluğunun doğru tespit edilmesi ile mümkün olur. Kök kanallarının uzunluğunu belirlemek için radyografiler, parmak

duyarlılığı, kağıt konlardaki nemin tespiti, kök morfolojisine dair bilgiler ve elektronik apeks bulucular gibi yöntemler kullanılmaktadır (6).

Son zamanlarda, bazı klinisyenler kanala eğe yerleştirilip radyografi çekmek yerine, çalışma boyunun elektronik olarak ölçülmesini önermektedir. Ancak, çalışma boyunu belirlemek için radyografik ve elektronik yöntemlerin bir arada kullanılmasının daha yüksek doğrulukla sonuçlandığı gözlenmiştir (67). Ayrıca, yalnızca elektronik apeks bulucular kullanıldığında gözden kaçabilecek bazı önemli anatomik detaylar, radyografiler sayesinde görünür hale gelebilir (6).

4.1.2.6.2 Taşkın Preparasyon

Apikal daralmayı aşan aşırı enstrümantasyon, periodontal ligament ve alveolar kemikte hasara yol açarak apikal daralmanın yapısını bozabilmektedir (63). Apikal daralmanın kaybı, aşırı genişlemiş bir apeksle birlikte dolgu taşkınlığına, uygun apikal tıkanmanın kaybına ve hastada rahatsızlığa neden olabilecek bir ağrıya sebep olabilir. Apikal daralma bölgesini aşan taşkın enstrümantasyon, kanalın apikal bölümünde kanamaya ve zaman zaman hastanın yaşadığı ağrı veya flare-up ile kendini gösterir. Bu nedenle, yapılan preparasyon kök kanal sistemi içinde sınırlı kalmalıdır (63, 68).

Martin ve Cunningham, kök kanalının sınırlarının ötesine geçen enstrümantasyonun, apikal foramen'den 1 mm kısa yapılan enstrümantasyona kıyasla daha fazla apikal debris kanal dışarısına ittiğini göstermiştir (69).

4.1.3. Kök Kanal Dolgusu Esnasında Meydana Gelen Kazalar

4.1.3.1. Vertikal Kök Kırığı

Vertikal kök kırıklarının oluşumunda çeşitli faktörler etkili olabilir; bunların bir kısmı doğal sebeplerden, bir kısmı ise endodontik tedavi ve restoratif işlemlerden

kaynaklanan iyatrojenik etkenlerden kaynaklanmaktadır (6). Vertikal kök kırıklarına en sık yol açan diş hekimliği uygulamaları ise endodontik tedavilerdir (70).

Vertikal kök kırıklarının etiyolojisi, bir veya birden fazla hazırlayıcı faktöre bağlı olarak çok yönlüdür (71, 72). Bu hazırlayıcı faktörler arasında, kökün anatomisi gibi doğal unsurların yanı sıra, kök kanalının şekillendirilmesi sırasında fazla kuvvet uygulanması, kök kanalının aşırı derecede şekillendirilmesi, döner aletlerin neden olduğu mikro çatlaklar, kalan dentin kalınlığının düzensiz olması, kök kanal dolusunda kullanılan teknikler (örneğin, lateral kompaksiyon), kullanılan spreader ve türü, postun seçimi, tasarımı ve yerleştirilme şekli gibi faktörler yer alır (73-77).

4.1.3.2. Kısa Kanal Dolumu

Preparasyon sonrası kanalda biriken debris, basamak oluşması, konikliğin olmaması, kanalın yetersiz genişletilmesi, ana konun kanal çapına göre büyük olması, konun standardize olmaması sonucu kanala adapte olmaması, kanal dolumunun kısa olmasına sebep olur. (29, 63). Bu durum, kök kanalında kalan bakterilerin veya diğer irritan maddelerin periapikal bölgede inflamasyona yol açmasına ve tedavinin başarısızlığına neden olabilir (27).

4.1.3.3. Taşkın Kanal Dolgusu

Kök kanal dolgu maddelerinin periapikal bölgeye taşması; özellikle aşırı genişletilen taşkın kanal preparasyonları, perforasyon vakaları, tam kapanmamış kök ucu bulunan immatür dişler, apikal rezorpsiyonlar ve apikal foramenin radyografik apeksten kısa bir seviyede olması gibi etkenlerin varlığında daha sık gözlemlenmektedir (78-81). Ayrıca, literatürde dişin tipi ve kanal dolum tekniğinin de dolgu taşkınlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çeşitli araştırmalar, farklı diş morfolojileri ve kullanılan dolum tekniklerinin, dolgu

materyalinin apikal bölgeden taşma olasılığını artırabileceğini ortaya koymuştur (82-84).

Alantar ve arkadaşlarına (85) göre taşmış kök kanal dolgu maddesi, şu yollarla ilerleyebilir:

1. Canalis mandibularis'e taşması
2. Apikal bölgedeki bir damar yoluyla yayılması
3. Lenf damarıyla karşılaşp lenf düğümlerine drene olması
4. Periosta bir yol bularak kemik ve mukoza arasında ilerlemesi

Kanal dolgu maddeleri; alveolar kemik, inferior alveolar sinir (IAS), mental sinir ve maksiller sinüs gibi bölgelere taşabilir. Bu anatomik yapılar, kanal dolgusunun taşması durumunda hasar görebilir veya fonksiyonlarında bozulmalar yaşanabilir (15).

Maksiller sinüs içine kanal dolgu maddesi taşıdığında fasiyal ağrı ve sinüs ile ilgili çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir. Özellikle, maksiller sinüse komşu dişlerde yapılan taşkın dolgu işlemi sonucunda dolgu materyalinin sinüs boşluğuna geçmesi, sinüs mukozasının zarar görmesine (odontojen sinüzit, maksiller aspergilloz), trigeminal sinirin ilgili dallarında parestezi ve ağrıya yol açabilir. Bunun yanı sıra, hastalarda göz ve baş ağrısı, sinüs tıkanıklığı, burun kanaması, bulantı veya kusma gibi semptomlar gelişebilir. Bu belirtilerin, kök kanal dolgu patınının tedavi edilen dişin çevresindeki sinir yapılarını etkilemesi sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (63, 86, 87).

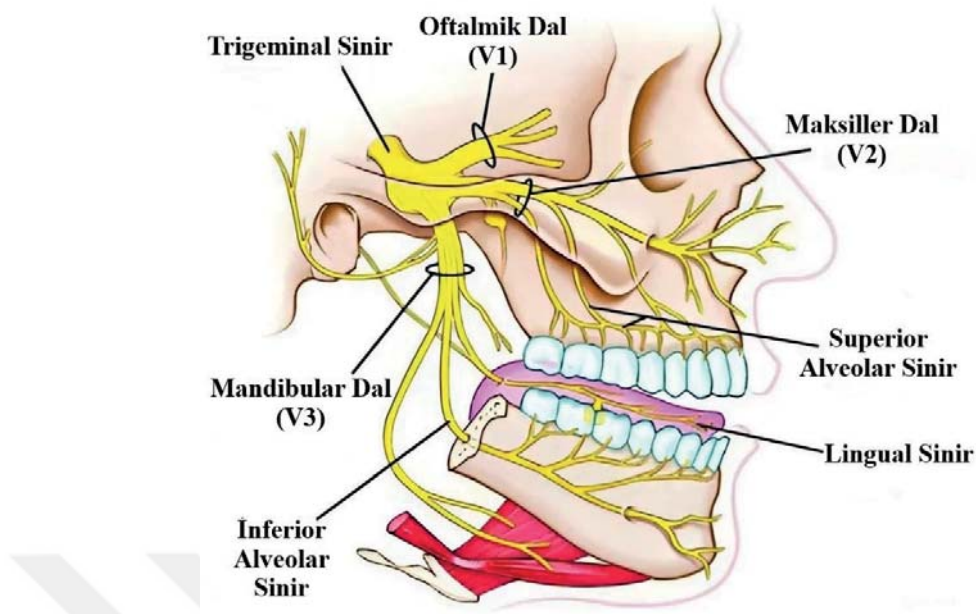
Mandibular kanala taşan kanal dolgu maddesi, mandibular sinire zarar verebilir. Bu durum, geçici veya kalıcı anestezi, hipoestezi, parestezi ya da ağrılı anestezi gibi nörolojik belirtilere yol açabilir ve daha nadir olarak hiperestezi

görülebılır. En yüksek risk, özellikle alt ikinci molar dişlerin endodontik tedavisi sırasında ortaya çıkmaktadır (87).

Başlangıçta, kanal dolgu maddelerinin ve medikamentlerin mandibular kanal içerisine itilmesi, sinire mekanik baskı uygulayarak zarar verebilir. Çoğu kök kanal dolgu maddesi ve geçici medikasyon maddesi nörotoksik özellikler taşır. Bu nörotoksik maddeler sinir liflerinde nekroza neden olabilir ve kimyasal hasara yol açabilir. Sinir dokusundaki hasarı ve olası doku tahribatını önlemek için erken müdahale kritik olup, hasta derhal bir sinir cerrahına yönlendirilmelidir (18, 87).

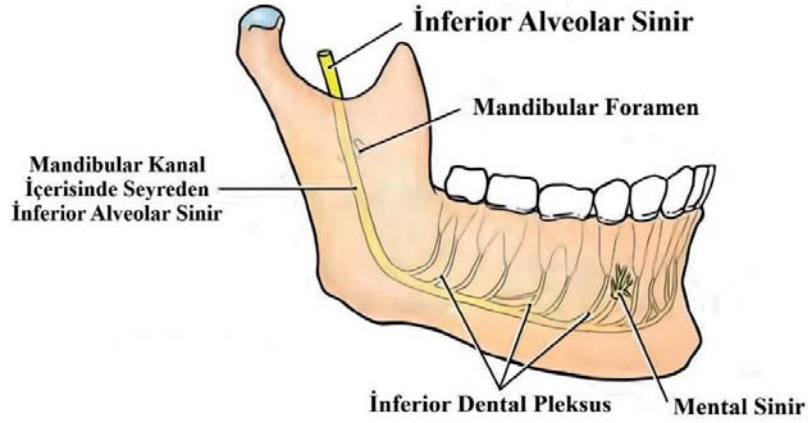
4.2. Mandibular Kanal ve İinferior Alveolar Sinir Anatomisi

Beşinci kraniyal sinir olan trigeminal sinir, oftalmik, maksiller ve mandibular olmak üzere üç dala sahiptir. Üçüncü dal, mandibular sinir olarak adlandırılır. Trigeminal sinirin en büyük dalı olan bu sinir, hem afferent hem de efferent lifler taşır. Trigeminal sinirin ilk iki dalı yalnızca afferent lifler taşır. Mandibular sinir, mandibula, alt çenedeki dişler ve ağız mukozası, dilin ön üçte ikilik kısmı, alt dudak, temporomandibular eklem, çiğneme kasları ve bazı küçük kaslar, temporal bölgedeki deri, kulak kepçesinin bir kısmı ve dış kulak yolunu innerve eder (88-91) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Trigeminal sinir ve dalları (92).

Mandibular sinirin arka gövdesi, inferior alveolar sinir ve lingual sinir olmak üzere iki dala ayrılır. Inferior alveolar sinir hem motor hem de duysal lifler taşır ve lateral pterygoid kasın medialinden geçer. Mandibular foramene girmeden önce, mylohyoid ve anterior digastrik kaslara motor innervasyon sağlayan dallar verir, bu kaslar hiyoid kemiği yükseltmekten ve çene hareketlerinin (konuşma, yutma, çiğneme ve nefes alma) karmaşık hareketlerinden sorumludur. Sinir mandibular foramene girdikten sonra mandibular dişlerin ve alt alveolar kretin innervasyonunu sağlar. Inferior alveolar sinir, mylohyoid ve digastrik kasların ön karnına motor innervasyon, mandibular dişlerin ve mukoperiosteumunun duysal innervasyonunu sağlar. Daha sonra bu dal mental foramen yoluyla çıkar ve çene ile alt dudağın dermisine duysal innervasyon sağlayan mental sinir haline gelir, kalan sinir lifleri (insiziv sinir) ise köpek dişleri ve kesici dişlere innervasyon sağlar. Lingual sinir, dilin ön üçte ikilik kısmını ve mukozayı duysal olarak innerve eder, ancak tat liflerine innervasyon sağlamaz (93-95). (Şekil 4.4)



Şekil 4.4. Inferior Alveolar Sinir (96).

Inferior alveolar sinir, epinöryum adı verilen dış tabaka ile çevrelenmiş bir periferik sinirdir. Yapısal olarak, sinir lifi fasiküllerinin bir araya gelmesiyle oluşur ve bu fasiküller, koruyucu bir katman olan perinöryum ile sarılır. Her bir fasikül, Schwann hücreleriyle kaplanmış aksonlardan oluşur. Sinir aksonları, damarlarla desteklenen endonöryum adı verilen bir bağ dokusu ile çevrilidir (97).

Periferik sinirler, arterler ve çevre dokulardan geçen ince, küçük damarlar aracılığıyla zengin bir kan dolaşımına sahiptir. Bu damar ağı, sinir dokusunun hayati işlevlerini yerine getirebilmesi için gerekli olan oksijen ve besin maddelerini sağlar. Ayrıca, sinir liflerini destekleyen bağ dokuları sinirlerin yapısal bütünlüğünü korur ve işlevlerini düzgün bir şekilde yerine getirmelerine yardımcı olur (98).

4.3. Inferior Alveolar Sinir Hasarı

Endodontik tedavi sırasında sinir liflerine verilen hasar, kök kanalının aşırı doldurulması veya aşırı preparasyon nedeniyle fiziksel ve/veya kimyasal olabilir (99). Nitzan ve arkadaşları (99) yaptıkları çalışmada etyolojik faktörleri şu şekilde belirtmiştir:

1. Gümüş ve güta-perka konileri gibi sert maddeler veya preparasyonda kullanılan eğeler sinir liflerine doğrudan zarar verebilir.
2. Kök kanal dolgu maddeleri sinir demetini çevreleyen boşluklara yayılabilir. Fazla miktarda dolgu maddesi, siniri veya kan akışını tamamen ya da kısmen baskılayabilir.
3. Oluşan hematoma veya yaralanmanın inflamatuvar aşamasında oluşan ödem, sinir üzerinde dolaylı yoldan bir basınca neden olabilir. İnflamasyon süresinin uzaması, sinir veya kan akışında skar dokusu gibi geri dönüşü olmayan hasarlar yaratma olasılığını artırır.
4. Kök kanal tedavisinde uygulanan medikamentlerin veya dolgu maddelerinin apeksten taşarak içerisindeki toksik maddeler sayesinde sinir üzerinde kimyasal hasara neden olması (100).

Ek olarak Fanibunda ve Blanas'ın yaptıkları çalışmalarda, termoplastik güta-perka dolum tekniği uygulandığında, taşan dolgu maddesinin inferior alveolar sinir üzerinde yüksek sıcaklık nedeniyle termal hasar oluşturduğu bildirilmiştir (100, 101).

İnferior alveolar sinir ile dişlerin apeksi arasındaki anatomik ilişki bu tip komplikasyonların gelişimi açısından önem taşır. Yapılan bir çalışmaya göre bu mesafe alt birinci büyükazı dişleri için 1 ila 4 mm arasında değişirken; alt ikinci ve üçüncü büyükazı dişleri içinse bu mesafe 1 mm'den de az olabilir (102). Alt premolarlarda da mental foramenin yakınlığı her zaman dikkate alınmalıdır (103).

İnferior alveolar sinirinin, kök kanalı dolgusunun aşırı taşması sonucu oluşan yaralanmaları, endodontik tedavilerde karşılaşılan en ciddi komplikasyonlardan biridir. Sinirin mekanik baskı nedeniyle hasar görmesi, dolgu maddesinin hacmi, uygulama basıncı ve mandibular kanalda ortaya çıkan inflamatuvar ödemle ilişkilidir.

Bu faktörler, sinir üzerinde baskı oluşturarak hasara neden olabilir ve tedavi edilmezse kalıcı sinir hasarına yol açabilir (104-107).

Ayrıca, çeşitli kök kanal dolgu materyallerinin kimyasal toksisitesi hem hayvan deneylerinde hem de hücre kültürlerinde tanımlanmıştır. Bu araştırmalarda kullanılan dolgu materyallerinin sinir dokusu üzerinde nörotoksik etkiler oluşturduğu gözlemlenmiştir (105, 108-117). Yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında, kök kanallarında geçici veya daimi olarak kullanılan 14 farklı dolgu materyali incelenmiş ve tüm vakalarda nörotoksik etkiler gözlemlenmiştir (118).

Taşkın kök kanal dolgusuna sahip periapikal lezyonlar, esas olarak T-lenfositler ve çift kırılımlı antikorlara sahip makrofajlardan oluşan immünolojik bir yanıtı neden olur (119). Işık ve elektron mikroskobu kullanılarak, dolgu maddesinin sinirle doğrudan temas etmesi sonrası demiyelinizasyon gerçekleşir. Bunu interaksonal ve perinöral ödem, ardından da aksonun yok olması takip eder. Sinirdeki basınç ve ödem, mandibular kanal içinde genişleme mümkün olmadığı için lokal nekroza yol açar. Skar dokusu ile iyileşme sonucunda, hassas bir sinirin tüm fonksiyonlarında bozukluk meydana geldiği bildirilmiştir (109, 118).

Ayrıca, kök kanal dolgu materyalinin aşırı taşması sonrası oluşan lokal enfeksiyonlar da sinir hasarına yol açabilir (120). Bazı kök dolgu materyallerinin, belirli mikroorganizmaların büyümesini teşvik ettiği rapor edilmiştir (121).

Kök kanal dolgusu mandibular kanala taşırıldığında, ilk klinik belirti genellikle lokal anesteziye rağmen hasta tarafından bildirilen ani bir ağrıdır ve bu ağrı lokal anestezinin etkisi geçtikten sonra da devam edebilir (122). Ağrıya genellikle tedavi edilen dişte perküsyon ağrısı gibi lokal inflamatuvar belirtiler, vestibül alveolar prosete palpasyon ağrısı veya mekanik ve inflamatuvar sinir hasarının bir kombinasyonu eşlik

edebilir. Bu durum, alt dudakta ağrı ya da kulak ağrısı (otalji) şeklinde kendini gösterebilir (107). Bazı hastalar, lokal anestezinin etkisinin kalıcı olduğunu belirtirler (123). Parestezi ve disestezi ise daha nadir görülen semptomlardır (104, 107). Bazı vakalarda, paroksizmal nevralji benzeri ağrı atakları tarif edilmiştir (107). Nadir durumlarda, alt dudağın bir yarısında hiperestezi gözlemlenebilir (107).

Tedavi için nörobion ve karbamazepin veya B vitamini kompleksi önerilmektedir (124, 125). Ancak cerrahi müdahale olmadan iyileşme birkaç ay sürebilir ve bazı durumlarda hiç gerçekleşmeyebilir. Günümüzde, neredeyse tüm yazarlar, aşırı taşan kök dolgu materyalinin en kısa sürede tamamen cerrahi olarak çıkarılmasının gerekli olduğu konusunda hemfikirdir (104, 107, 118, 125). İritasyon süresi uzadıkça, sinir liflerinin dejenerasyonu da hız kazanmaktadır. Bu tür tedavi yöntemlerinde kullanılan ilaçlar arasında antibiyotikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, kortikosteroidler, pıhtı çözücü proteolitik enzimler ve iskemiye bağlı hasarı azaltan, aynı zamanda antioksidan özellik gösteren C vitamini de yer alır (126).

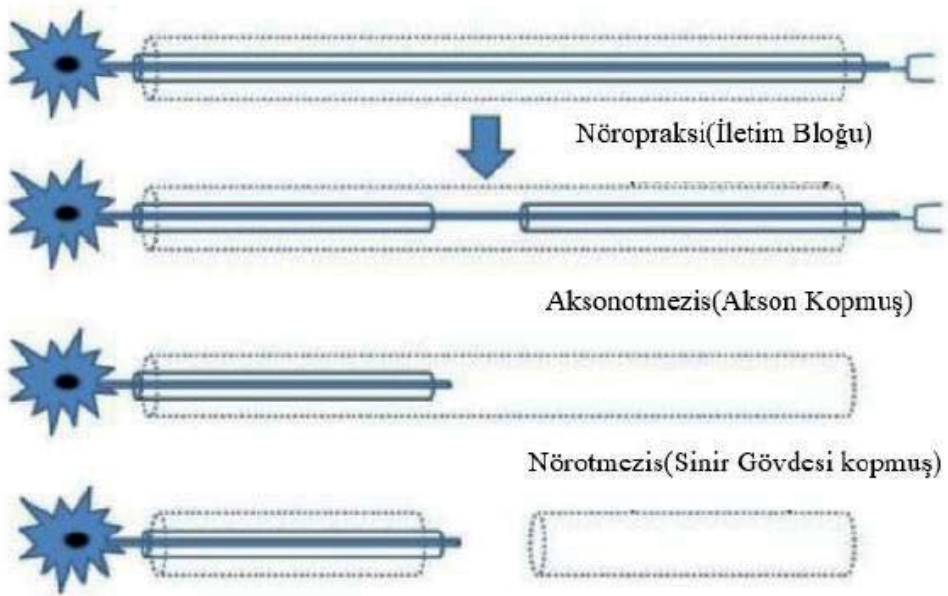
Periferik sinir yaralanmalarında, rejenerasyonun ilk aşaması, hasar gören bölgedeki akson ve miyelin kılıfının parçalanmasıyla meydana gelen dejenerasyondur. Bu süreç, Wallerian dejenerasyonu olarak bilinir ve ciddi yaralanmaların ardından, birkaç hafta süren bir zaman diliminde aksonun tümünde meydana gelen bir dejenerasyondur (127).

Seddon (127) sinir hasarlarını büyüklüğüne göre 3 ana gruba ayırarak sınıflamıştır:

- 1. Nöropraksi:** En hafif sinir yaralanmasıdır. Bu durumda, sinir iletiminde geçici bir blokaj oluşur ancak Wallerian dejenerasyonu meydana gelmez. Bu

yaralanma tipi haftalar ya da aylar içinde iyileşir ve geçici paresteziyle sonuçlanır.

2. **Aksonotmezis:** Daha hafif bir yaralanma türü olup, aksonlar zarar görse de endonöral ve epinöral yapılar korunur. Bu durum, genellikle paresteziye neden olur ve iyileşme, sinir hasarının kapsamına bağlı olarak değişir.
3. **Nörotmezis:** Sinir hasarının en ciddi şeklidir. Endonöryum, perinöryum ve epinöryum yapıları tamamen bozulur ve sinir iletimi durur. Bu durumda, klinik olarak tam duyu kaybı (anestezi) ortaya çıkar ve bazı durumlarda yanma hissiyle karakterize edilen dizestezi de görülebilir. İyileşme olasılığı çok düşük olup, cerrahi müdahale ile prognoz değerlendirilir.



Şekil 4.5. Seddon Sınıflaması (128, 129).

4.4. Parestezi

Parestezi, sinir dokusunda meydana gelen hasar veya lezyon sonucunda ortaya çıkan bir nörosensitivite bozukluğudur. Bu durum, yanma, uyuşma, batma hissi veya kısmi duyu kayıpla karakterize edilir (130).

Endodontik tedaviye bağılı parestezi, kök ucu ile sinir demetleri arasındaki yakın anatomik ilişki nedeniyle dikkatle araştırılmalıdır. Ayrıca, bu durum şiddetliyse geri dönüşü olmayan bir sinir lezyonu oluşabilir (130).

Endodontik tedaviye bağılı pareteziden en çok etkilenen sinirler, inferior alveolar sinir ve mental sinirdir (130, 131). Bununla birlikte, endodontik sorunlara ve spesifik dişlere bağılı parestezinin prevalansı ve insidansı hala tam olarak bilinmemektedir. Mandibular premolarların tedavisine bağılı parestezi vakalarını inceleyen retrospektif bir çalışmada (132), parestezi insidansı %0,96 (8/832) olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, birçok parestezi vakası endodontist tarafından fark edilmeyebilir ve bu nedenle raporlanmamaktadır (130).

Endodontik enfeksiyon ile parestezi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma olmasına rağmen, bu tür sorunlar genellikle büyük çaplı periradiküler lezyonları olan dişlerde gözlemlenmiştir (133-135). Bu tip sinir yaralanmaları, genellikle kompresyon mekanizmalarından kaynaklanabilir, ancak yaralanan dokulardan salınan inflamatuvar mediatörler ve periradiküler lezyonlarda bulunan bakteriyel ürünler de bu duruma katkıda bulunabilir (136). Özellikle, interlökin-1, tümör nekroz faktörü ve nitrik oksit gibi inflamatuvar mediatörlerin nörotoksik aktiviteye sahip olduğu ve lipopolisakkarit gibi bakteriyel endotoksinlerin sinir dokusuna zarar verebileceği gösterilmiştir (137).

Endodontik tedavinin paresteziye neden olma potansiyeline ilişkin olarak Rowe (138), sinirin kök kanal tedavisi sırasında aşırı enstrümantasyon yoluyla doğrudan zarar görebileceğini öne sürmüştür. Bununla birlikte, Rowe, bir endodontik aletin neden olduğu mekanik hasarın iyileşme sürecinde onarılabileceğini ve bu tür parestezinin genellikle geçici olduğunu savunmuştur (138). Mikroorganizmaların

dışarı taşmasının biyolojik hasar potansiyeli göz önüne alındığında, bu mekanizmanın paresteziye yol açabileceği düşünülse de, bu konu literatürde yeterince araştırılmamıştır.

Kök kanal dolgularının mandibular kanala yakın bölgelere sızması sonucunda ortaya çıkan sitotoksikite ve mekanik basınç, sinir hasarına neden olabilecek diğer potansiyel mekanizmalardır. Bu tür komplikasyonlardan en çok etkilenen sinirler inferior alveolar sinir ve mental sinirdir. Özellikle, paraformaldehit içeren materyaller bu komplikasyonlarla en sık ilişkilendirilen maddelerdir (130, 135).

Paresteziye neden olabilecek faktörler taşkın kanal dolgusu haricinde oldukça geniştir. Bunlar arasında, mandibulada travmatik yaralanmalar, bening veya malign tümörlerin sinir dokusuna baskı yapması, gömülü dişlerin baskısı, osteomiyelit, periapikal veya periimplant enfeksiyonlar gibi lokal enfeksiyonlar yer alır. Aynı zamanda diş çekimi sonrası gelişen iyatrojenik yaralanmalar, anestezi uygulamaları, ortodontik ve preprotetik cerrahi işlemler, multiple skleroz gibi demiyelinizan hastalıklar, viral enfeksiyonlar, diyabet, hipotiroidizm gibi metabolik bozukluklar, vitamin eksiklikleri, Paget hastalığı, sifiliz, geçici iskemik atak, felç, sinir tümörleri, metastatik kanserler ve bazı ilaçların sistemik etkileri de paresteziye yol açabilecek faktörler arasında sayılabilir (131, 139-144).

4.5. Kök Kanal Dolgusunun Önemi

Kök kanal tedavisinde, kanalların prepare edilip temizlenmesi ve ardından kök apeksine kadar sızdırmaz bir materyalle doldurulması gereklidir. Bu işlemin amacı, mikroorganizmaların koronal bölgeden kök kanalına sızmasını engellemek, kök kanalında kalan mikroorganizmaların çoğalmasını durdurmak, doku sıvısının lateral ve furkal kanallar ya da apeks yoluyla pulpa boşluğuna geçişini önlemek ve

periodontal cepler ile dişeti oluşundan kaynaklanabilecek bakteri istilasını ortadan kaldırmaktır (26). Kanal dolgusu, yalnızca kanaldaki dentin ile değil, apikal bölgedeki bağ dokusuyla da yakın temas halindedir. Bu yüzden, kullanılan dolgu materyallerinin kimyasal ve biyolojik özellikleri periapikal dokunun iyileşme sürecinde büyük bir öneme sahiptir (145).

4.6. Kök Kanal Dolgu Patları

Kök kanal dolgu patları, dentin duvarı ile kor materyali arasındaki boşlukları doldurmak için gereklidir. Bu patlar, kök kanal sisteminde bulunan boşluklar ve düzensizliklerin yanı sıra, yan kanallarda ve lateral kompaksiyondaki güta-perka materyalleri arasında olan boşlukları da kapatır. Ayrıca, kök kanal dolgusu sırasında lubrikant bir etki göstererek uygulamayı kolaylaştırır (6). Grossman (146), ideal bir kök kanal dolgu patının taşıması gereken özellikleri şu şekilde özetlemiştir.

1. Kanal duvarı ile arasında iyi bir adezyon sağlayabilmek için yapışkanlık özelliği gösterir.
2. Hermetik tıkama sağlar.
3. Radyoopaktır, böylece radyografide izlenebilir.
4. Tozu çok ince kıvamdadır, böylece sıvısıyla kolay karışırılabilir.
5. Sertleşme sırasında büzülmez.
6. Bakteriyostatiktir veya bakteri üremesini desteklemez.
7. Yavaş sertleşir.
8. Doku sıvılarında çözünmez.
9. Periradiküler dokuları irrite etmez, dokuların tolere edebileceği yapıdadır.
10. Kök kanal dolgusunun kanaldan uzaklaştırılması gerektiğinde, bir solvent (çözücü) ile çözünebilir.

Günümüzde, hiçbir kök kanal dolgu patı tüm bu kriterleri karşılamamaktadır (6).

4.6.1. Kök Kanal Dolgu Patları Sınıflandırılması

4.6.1.1. Çinko Oksit Öjenol Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Çinko oksit-öjenol bazlı kök kanal dolgu patları, uzun yıllardır başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (6). Genellikle toz ve likit şeklinde iki bileşenden oluşur. Likit kısmı öjenol içerirken, toz kısmı ise patın akışkanlığını artırmak amacıyla inceltilmiş çinko oksit tozundan oluşur (63). Periradiküler dokulara taşmaları durumunda rezorbe olabilen bu patların sertleşme süresi uzundur ve sertleşme esnasında büzülme gösterirler; ayrıca çözünebilir ve diş yapısında renk değişimlerine yol açabilirler (147-151). Bu patların avantajlarından biri ise antimikrobiyal özelliklere sahip olmalarıdır (152-154).

Çinko oksit-öjenol esaslı kök kanal dolgu patları, ex vivo hücre kültürü çalışmalarında belirgin sitotoksikite ve doku irritasyonu potansiyeline sahip olmalarına rağmen, retrospektif ve prospektif insan klinik çalışmalarında klinik açıdan faydalı oldukları açıkça gösterilmiştir (155-157). In vitro ve in vivo sitotoksikite testleri arasındaki bu farklılık, çoğu hücre kültürü sisteminin yalnızca tek bir hücre tipi ile temsil edilmesi, yani hücre-hücre etkileşimlerinin eksikliği ile açıklanabilir. Ayrıca, kültür koşullarının homeostatik olmaması ve in vivo ortamda olduğu gibi toksik maddelerin elimine edilmemesi de önemli bir faktördür. Buna karşılık, insan vücudunda toksik maddeleri uzaklaştırmaya yardımcı olan polimorfonükleer lökositler, plazma hücreleri ve makrofajlar gibi lenfatik sistem devreye girer (158). Bu mekanizmalar kültür ortamında bulunmaz ve hücre kültürü bazlı sitotoksikite çalışmalarının endodontik literatürdeki sonuçlarının yorumlanmasında bu durum dikkate alınmalıdır.

Bu gruba dahil olan patlara örnek olarak: Pulp Canal Sealer EWT (Kerr), Tubli-Seal (Kerr), EndoSeal (Ultradent) Grossman patı, Wachs's patı ve Ricket's patı verilebilir.

4.6.1.2. Öjenol İçermeyen Kök Kanal Dolgu Patları

Nogenol (GC America):

Öjenolün irrite edici etkilerini göstermeyen, periodontal pattan türetilmiş bir kök kanal dolgu patıdır. Çift tüplü olarak formüle edilmiştir. Baz kısmı çinko oksit, baryum sülfat ve bizmut oksiklorür bileşenlerini içerir. Katalizöründe ise hidrojenize edilmiş çam reçinesi, klorotimol, laurik asit, metil abietat ve salisilik asit bulunur (6, 63).

Canals-N (Showa Yakuhin)

Tozunda çinko oksit, bizmut bikarbonat, çam sakızı ve baryum sülfat, likitinde ise propilen glikol ve yağ asitleri bulunan bir kök kanal dolgu patıdır (63).

4.6.1.3. Kalsiyum Hidroksit Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Kalsiyum hidroksit $[Ca(OH)_2]$ içeren kök kanal dolgu patları, terapötik etkiler sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu patların antimikrobiyal aktiviteye sahip olacağı ve osteojenik-sementojenik özellikler göstereceği düşünülmüştür; ancak, bu etkiler kanıtlanamamıştır (159, 160). $Ca(OH)_2$ 'nin salınımı ve sürekli aktivitesi için çözünürlük gereklidir, fakat bu durum kök kanal dolgu patının amacıyla çelişmektedir (6).

Kalsiyum hidroksit bazlı kök kanal dolgu patlarında osteojenik bir yanıt gözlemlenmiş olmasına rağmen, bu patların zaman içinde yüksek pH'ı koruma ve kök yüzeyinde alkali pH üretme kapasitesi sorgulanmaktadır (120, 161-163).

Ca(OH)₂ salınımı yapan trikalsiyum silikat bazlı kök kanal dolgu patlarında, geleneksel Ca(OH)₂ esaslı patlara göre daha iyi biyouyumluluk ve osteojenik potansiyel rapor edilmiştir (164).

Bu gruba dahil olan patlara örnek olarak: Sealapex (Sybron Endo/Kerr), Kalsibiyotik kök kanal dolgu patı (CRCS; Coltene/Whaledent) ve Apexit Plus (Ivoclar Vivadent) verilebilir.

4.6.1.4. Cam İyonomer Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Cam iyonomerlerin kök kanal dolgusunda kullanımı, dentine bağlanma özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir (6). Ketac-Endo (3M ESPE) kök kanal dolgu materyali, kanal duvarları ile adezyon sağlar ve daha önceki çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir (165). Ancak, cam iyonomer esaslı kök kanal dolgu patının uygulanabilmesi için apikal ve orta üçte birlik bölgedeki dentin yüzeylerinin doğru bir şekilde hazırlanması zorlayıcıdır. Ayrıca, yeniden endodontik tedavi gerektiğinde cam iyonomerin kök kanalından çıkarılması oldukça zordur ve bu patın antimikrobiyal etkisi sınırlıdır (166, 167).

Activ GP (Brasseler) ise cam iyonomer dış kaplamaya sahip güta-perka konları ve cam iyonomer esaslı kök kanal dolgu patından oluşur. Bu sistem, 0,04 ve 0,06 koniklik açısına sahip konlara sahiptir; boyutları daha hassas bir uyum sağlamak amacıyla lazerle hazırlanmıştır. Tek kon tekniği, dentin kanal duvarı, ana kon ve cam iyonomer doldurucu partikülleri arasında monoblok bir yapı oluşturma iddiası ile tasarlanmıştır (168).

4.6.1.5. Rezin Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Rezin esaslı kök kanal dolgu patları, uzun süredir kullanımda olup iyi bir adezyon sağlama özelliğine sahiptir ve öjenol içermez. İki ana çeşidi bulunmaktadır: epoksi rezin ve metakrilat rezin (6).

4.6.1.5.1. Epoksi Rezin Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

AH-26 (Dentsply DeTrey), yavaş sertleşen bir epoksi rezindir ve sertleşme sırasında formaldehit saldıgı tespit edilmiştir (169, 170). AH-26'nın geliştirilmiş bir versiyonu olan AH Plus (Dentsply DeTrey) ise formaldehit salmaz (171). AH-26 ve AH Plus'ın sızdırmazlık özellikleri benzer görünmektedir. AH Plus, iki tüpten oluşan epoksi rezin bazlı bir sistemdir. Epoksit macun tüpü ana bileşen olarak bir diepoksit (bisfenol A diglisidil eter) ve doldurucu maddesi içerirken, amin macun tüpü monoamin, diamin, silikon yağı ve dolgu maddeleri içerir. Yaklaşık 4 saatlik bir çalışma süresine sahiptir (6).

4.6.1.5.2. Metakrilat Rezin Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Metakrilat rezin esaslı kök kanal dolgu patlarının dört jenerasyonu vardır (172, 173). Hidrofilik metakrilat rezin bazlı materyalin ilk jenerasyonu, 1970'lerin ortalarında dentin bağlama teknikleri henüz yeni geliştirilirken Hydron (Hydron Technologies) adı altında piyasaya sunulmuştur ve tek tip dolgu uygulamaları için tasarlanmıştır. Ana bileşeni poli[HEMA] olan Hydron, kök kanal sistemine enjekte edilip kor materyali olmaksızın polimerize edilmiştir. Ancak, klinik sonuçların kabul edilemez olması nedeniyle 1980'lerde piyasadan kaldırılmıştır (174).

İkinci jenerasyonlar ise asitleme işlemine ihtiyaç duymaz, doğal olarak hidrofiliktir ve dentin adezivi kullanımını gerektirmez. NaOCl ve EDTA ile smear tabakası uzaklaştırıldıktan sonra, retansiyon ve sızdırmazlık sağlamak amacıyla rezin

tag oluşumunu kolaylaştıracak şekilde aksesuar kanallara ve dentin tübüllerine akması için tasarlanmıştır (6). EndoREZ (Ultradent Products), asidik olmayan diüretan dimetakrilat içeren, dual-cure, radyoopak, hidrofilik bir metakrilat esaslı kök kanal dolgu patıdır. Kök kanal dolgu patına trietilenglikol dimetakrilat eklenmesi, onun hidrofilik olmasını sağlar; böylece kök kanal sisteminin nemli ortamında etkili bir şekilde kullanılabilir, dentin tübüllerine nüfuz ederek uzun rezin taglar oluşturabilir (175, 176).

Self-etch primer kullanımını içeren üçüncü jenerasyon metakrilat rezin bazlı kök kanal dolgu patları, polikaprolakton esaslı termoplastik kök kanal dolgu malzemesi içeren bir dimetakrilat olan Resilon'un (Resilon Research) piyasaya sürülmesiyle popülerlik kazanmıştır (177). Ancak, günümüzde bu ürün piyasadan kaldırılmış olup artık mevcut değildir.

Dördüncü jenerasyon metakrilat rezin bazlı kök kanal dolgu patları (örneğin, MetaSEAL, Parkell Inc., RealSeal SE, SybronEndo), asitleme ve bondlama adımlarını ortadan kaldırarak işlevsel olarak yakın zamanda piyasaya sürülen self-adeziv rezin yapıştırıcı simanlarla benzer özellikler göstermektedir (178). Dentin adeziv primerlerinde başlangıçta bulunan asidik rezin monomerleri artık rezin bazlı pat ve simanlarda da kullanılmakta olup, bu sayede dentin yüzeylerine self-adeziv özellik kazandırılmaktadır. Self-etch, self-adeziv kök kanal dolgu patlarının asitleme, primer ve pat uygulama aşamalarını bir arada sunması, uygulama süresini kısaltarak her bir yapıştırma adımında oluşabilecek hata riskini azaltmaktadır. MetaSEAL, ticari olarak temin edilebilen ilk dördüncü jenerasyon self-adeziv dual-cure kök kanal dolgu patıdır (179). Kök kanal dolgu patının, hem termoplastik kök kanal dolgu malzemelerine hem de kök dentinine hibrit tabakalar oluşturarak bağlandığı iddia edilmektedir. MetaSEAL

aynı zamanda Hybrid Bond SEAL (Sun Medical Co. Ltd.) olarak pazarlanmaktadır ve bağlanma özelliği olmayan epoksi rezin bazlı kök kanal dolgu patları ile eşdeğer veya biraz daha düşük sızdırmazlık özellikleri gösterdiği bildirilmiştir (180, 181).

4.6.1.6. Silikon Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

RoekoSeal (Coltène/Whaledent AG), sertleşme sırasında hafif genişleme gösterdiği bildirilen bir polidimetilsiloksan türüdür (182).

GuttaFlow ve GuttaFlow2 (Coltène/Whaledent), toz haline getirilmiş gütaperka parçacıkları içeren soğuk akışkan matrislerdir ve RoekoSeal'e eklenmiş 30 µm'den daha küçük gütaperka parçacıklarından oluşur. Bu materyaller, kapsüller içinde temin edilir ve kök kanal sistemine enjekte edildikten sonra tek bir ana konun yerleştirilmesiyle uygulanır. Materyal, 15 dakika çalışma süresi sunar ve yaklaşık 25-30 dakikada sertleşir. Çalışmalar, bu materyalin kanal düzensizliklerini etkin şekilde doldurduğunu ve biyouyumlu olduğunu göstermiş, ancak sertleşme süresinin tutarsızlık gösterebildiği tespit edilmiştir (183-186). Ayrıca, sodyum hipoklorit ile yapılan son irrigasyonun sertleşme süresini uzatabileceği bildirilmiştir (183).

Silikon bazlı kök kanal dolgu patları grubuna en son katılan GuttaFlow Bioseal, formülasyona kalsiyum ve silikat gibi biyoaktif bileşenler eklenerek doku iyileşmesi ve rejenerasyonu teşvik etme potansiyeli iddiasıyla öne çıkmaktadır (187). Bir çalışmada, GuttaFlow Bioseal'in, ek büyüme faktörleri olmadan insan periodontal ligament kök hücrelerinin sementoblast benzeri hücrelere kendiliğinden farklılaşmasını desteklediği rapor edilmiştir (188). Bu bulgular in vitro deneylerle doğrulanabilirse, GuttaFlow Bioseal'in apikal periodontitis veya kronik apseye sahip dişlerde sement rejenerasyonunu teşvik etme potansiyeli taşıdığı düşünülebilir (6).

4.6.1.7. Paraformaldehit Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Paraformaldehit içeren kök kanal dolgu patları, endodontik tedavilerde kesinlikle kontrendikedir (6). Çinko oksit-öjenol formlarından zamanla kurşun ve civa bileşenleri çıkarılmış olsa da, ciddi toksik özelliklere sahip paraformaldehit içeriği sabit kalmıştır. Bu tür kök kanal dolgu patları, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmamış olup, periradiküler dokular üzerinde ciddi ve kalıcı toksik etkiler oluşturduğu için klinik tedavilerde hiçbir şekilde kabul edilemez (189, 190). Sargenti (191), %6,5 oranında paraformaldehitin yanı sıra kurşun ve civa içeren bir pat geliştirmiş ve bunu N2 adıyla piyasaya sürmüştür. N2 kanal boşluğuna yerleştirildiğinde, vücutta uzak organ dokularında kurşun varlığı tespit edilmiştir (192). Başka bir çalışmada da, N2'nin paraformaldehit bileşeninin sistemik yayılımına dair benzer sonuçlar elde edilmiştir (193). Ağır metallerin pat içeriğinden uzaklaştırılmasıyla RC2B adı verilen yeni bir formülasyon oluşturulmuştur. Diğer paraformaldehit içeren kök kanal dolgu patları arasında Endometazon, SPAD ve Reibler kök kanal dolgu patı bulunmaktadır. Bu materyallerin pulpa ve periapikal dokular üzerindeki toksik in vivo etkileri gösterilmiştir (194, 195).

Materyalin toksik doğasına ek olarak, bu pat lentulo ile yerleştirildiğinde, taşkın kanal dolguları osteomiyelit ve paresteziye yol açabilmekte; paraformaldehitin foramen apikaleden periapikal dokulara yayılması sonucunda ise geri dönüşü olmayan nörotoksik etkiler ve dizestezi oluşabilmektedir (124, 196).

4.6.1.8. Biyoseramik Esaslı Kök Kanal Dolgu Patları

Biyoseramikler, tıp ve diş hekimliğinde vücuttaki hasar görmüş veya işlev kaybına uğramış organların onarımı, yeniden yapılandırılması ya da yerinin doldurulması amacıyla tasarlanmış seramik tabanlı biyomalzemelerdir. Bu malzemeler

arasında alümina ve zirkonyum, biyoaktif cam, cam seramikler, kompozitler, hidroksiapatit ve rezorbe edilebilir kalsiyum fosfatlar bulunmaktadır (63). Son yıllarda biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patları, tri/dikalsiyum silikat esaslı patlar olarak da anılmaktadır (6).

Bu biyoseramik kök kanal dolgu patları, kök kanal sistemini doldurmak üzere geliştirilen en yeni biyoaktif pat grubudur ve özellikle trikalsiyum silikat ve dikalsiyum silikat gibi su ile sertleşen, hidrolik mineral trioksit agregat (MTA) malzemelerinin artan popülaritesiyle dikkat çekmektedir (197-200).

MTA; temel bileşenleri arasında trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat ve genellikle bizmut oksit gibi bir radyopak toz içeren hidrolik aktif bir tozdur. Bizmut oksit, NaOCl ile kahverengi, klorheksidinle gri ve glutaraldehitte siyah renklenmeye neden olabilir. Bu sebeple, bazı formülasyonlarda radyopak bileşen olarak zirkonya dioksit veya tantal oksit tercih edilmektedir. Bu maddeler, MTA'nın radyografik görünümde ayırt edilebilir olmasını sağlar. Trikalsiyum alüminat ve kalsiyum sülfat gibi minör bileşenler de MTA içinde sıklıkla bulunur; bazı ürünlerde ise kalsiyum karbonat veya tetrakalsiyum alüminoferrit içerebilir. Bu kapsamda MTA terimi tri ve dikalsiyum silikat temelli tüm ürünleri ifade eder (6).

Biyoseramik kök kanal dolgu patları suyla temas ettiklerinde sertleşir ve sert bir kalsiyum silikat hidrat matriksinden oluşan, oldukça alkali bir yapı (pH: 12) oluşturur (201, 202). Bu hidrat yapılar, kalsiyum silikat parçacıklarının yüzeyinde oluşur ve hidrasyon yavaşça iç kısımlara doğru ilerler.

Biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patlarının genel özellikleri şunlardır (203-205):

1. Sertleşme esnasında genişirler. BioAggregate, iRoot SP ve iRoot BP gibi bazı patlar %0.20 oranında genişme gösterir.
2. Kök kanalında uzun vadeli biyoyum sağlar ve antimikrobiyal özellikleriyle bakterilerin üremesini engeller. Özellikle pH değeri yüksek olan biyoseramik esaslı patlar, bakteriyel gelişimi baskılar.
3. Düşük çözünürlük gösterirler, boyutsal stabilite bakımından üst düzeydedir.
4. Yüksek radyoopasite özelliği, radyografik olarak izlenmeyi kolaylaştırarak tedavi sonrası kontrollerde kök kanal dolumunun kalitesini değerlendirmede yardımcı olur.
5. Biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patlarının hidrofilik yapısı ve dentin duvarına kimyasal olarak bağlanması, lateral kanalların daha kolay bir şekilde doldurulmasına olanak tanır. Bu durum, mikrosızdırmazlığı artırarak tedavi başarısını destekler.
6. Sertleşme esnasında hidroksiapatit üreterek periapikal alanda doku iyileşmesini destekler. Hidroksiapatit, kemik dokusunun doğal bileşeni olarak osteoindüktif özellikler sergileyip doku iyileşmesine katkı sağlar.

Bugün pek çok biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patı ticari olarak piyasadadır (198, 206-210). Bunlara örnek olarak: AH Plus® Bioceramic Sealer, MTA Fillapex, iRoot SP (diğer adıyla EndoSequence BC Sealer), Endo CPM Sealer, MTA Plus, Endoseal MTA, Smartpastebio, Total Fill BC Sealer, Bio-Root RCS ve Seal Plus BC sayılabilir.

Trikalsiyum silikat tozunun kök kanal dolgu patlarında sağladığı avantajları klinik çalışmalarla gösteren makaleler henüz bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalar in vitro ve hayvan testlerine dayanmaktadır. Uzun süreli klinik deneylerin olmamasına

rağmen, önceden karıştırılmış biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patları in vitro ve hayvan çalışmalarında geleneksel kök kanal dolgu patlarına benzer veya daha iyi sonuçlar vermiştir; ayrıca fiziko-kimyasal ve biyolojik özellikler bakımından olumlu performans sergilemişlerdir (211).

Biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patlarının kullanımıyla ilgili bir endişe ise sertleştikten sonra kanaldan çıkarılmasının zorluk yaratabilmesidir (212, 213). Diğer kök kanal dolgu patlarında olduğu gibi, biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patları hem tek kon hem de lateral kompaksiyon teknikleriyle kullanılırken ince bir film tabakası şeklinde uygulanmalıdır. Güta-perka ve biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patları ile doldurulmuş kanalların yeniden tedavisi, epoksi veya rezin bazlı kök kanal dolgu patlarından daha zor değildir (214, 215).

AH Plus® Bioceramic Sealer (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre)

AH Plus® Bioceramic Sealer, yüksek düzeyde sızdırmazlık sağlamayı hedefleyen yeni bir biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patıdır. Biyouyumludur ve bizmut oksit içermez; bu da renk değişimi riskini ortadan kaldırır. Retreatment gerektiğinde sökülmesi kolaydır. Diğer biyoseramik patlara göre daha yüksek radyoopasiteye sahiptir. Hidroksiapatit oluşumu için uygun bir ortam sağlar, düşük film kalınlığı sunar, yıkama direnci yüksektir ve kök kanalında uzun süreli stabilite sunar. Ayrıca lipofilik ve hidrofilik özelliklere sahiptir. Enjektördeki pat, kanala gönderilmeden önce karıştırma gerektirmez ve üretici tarafından sağlanan 24-gauge kanal içi uç ile doğrudan kanala uygulanır. Üretici firma sertleşme süresini 2-4 saat olarak belirtmiştir (216, 217). AH Plus® Bioceramic Sealer kök kanal dolgu patı ile ilgili literatürde çok az çalışma mevcuttur. Sanz (204), Souza (205) ve Hamdy (218), AH Plus® Bioceramic Sealer'in özellikleri hakkında çalışmalar yapmıştır. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. AH Plus® Bioceramic Sealer’ın özellikleri (204, 205, 218)

Kök Kanal Dolgu Patı	Üretici / Dağıtıcı	Tedarik Şekli	Bileşimi
AH Plus® Bioceramic Sealer	Maruchi Medical Industry tarafından üretilmiş, Dentsply Maillefer tarafından dağıtılmaktadır.	Önceden karıştırılmış formda, 3 gramlık şırınga halinde	Zirkonyum dioksit (%50 - %75) Triksiyum silikat (%5 - %15) Dimetil sülfoksit (%10 - %30) Lityum karbonat (< %0.5) Yoğunlaştırıcı ajan (< %6)

4.6.2. Kök Kanal Dolgu Patlarının Biyouyumluluklarının Önemi

Biyouyumluluk, bir materyalin klinik kullanım sırasında uygun bir konak yanıtı oluşturabilme kapasitesini ifade eder ve genellikle kimyasal parçalanma sonucu ortaya çıkan bileşenlerle belirlenir. Bu bileşenler hücrelere zarar verebilir veya inflamatuvar bir tepkiyi uyandırabilir (219, 220). Endodontik materyallerin değerlendirilmesinde pulpa ve yumuşak dokulara zarar vermemesi, sistemik toksisite veya alerjik reaksiyon oluşturma riski taşıyan maddeler içermemesi gibi özellikler dikkate alınır (221). Kök kanal dolgu maddesinin biyouyumluluğu kabul edilebilir düzeydeyse, apikal sızıntı ve manipülasyon gibi endodontik faktörlere uygun olup olmadığı test edilerek değerlendirilir (221, 222).

Çeşitli çalışmalar, kök kanal dolgularının parçalanma ürünleri veya saldırdığı maddelerin dentin tübülleri, aksesuar ve lateral kanallar ile apikal foramen yoluyla çevredeki dokulara yayılabildiğini göstermektedir (223, 224). Potansiyel olarak iritan materyallerin periapikal dokulara temas etmesi durumunda enflamasyon, nekroz ve ağrı gibi tepkiler ortaya çıkabilir. Bu durumlarda dokuların iyileşme kapasitesinin azalması veya işlev kaybı, başarı şansını düşürebilir. Dolayısıyla, kök kanal dolgu maddelerinin biyolojik özellikleri ve klinik uygunluğu titizlikle değerlendirilmelidir (225).

Kök kanal dolgu maddelerinin tümü belirli düzeyde sitotoksik etki gösterir, ancak bu maddeler kök kanalı sınırları içinde tutulduğunda, sitotoksik etkisi minimuma indirgenebilir (226). Yapılan bir çalışmada, kullanılan dolgu maddesinden bağımsız olarak taşkın dolgu yapılmış dişlerde periapikal dokularda kronik inflamatuvar reaksiyonlar rapor edilmiştir (227). Bu doku reaksiyonlarının şekli ve

yoğunluğu, kullanılan dolgu maddesinin türüne ve miktarına, taşkın bölgenin konumuna ve periodontal dokuların durumuna bağlı olarak değişiklik gösterir (228).

Ingle (54), endodontik materyallerin toksik etkilerinin değerlendirilmesi için dört yöntem sunmuştur:

1. Sitotoksisite testleri,
2. Cilt altı ve kas içi implantasyonlar,
3. Kemik içi implantasyonlar ve
4. Kök çevresi dokularda oluşan reaksiyonların in vivo incelenmesi.

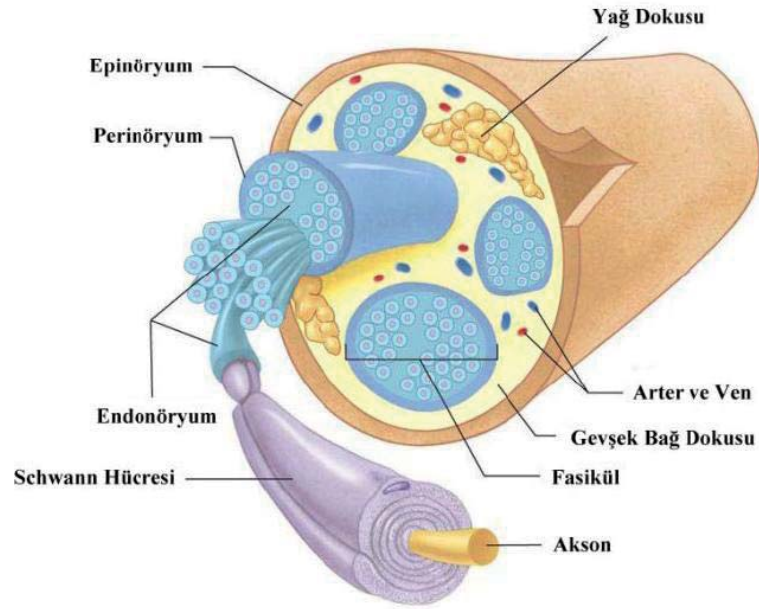
Sitotoksisite testleri, materyallerin hücreler üzerindeki etkisini ölçer ve fibroblast kültürleri veya radyoaktif işaretli hücre kültürleri gibi çeşitli yöntemlerle yapılır (229-234). Ancak, in vitro testlerin yalnızca hücresel hasarı belirlediği, doku tamiri veya inflamatuvar yanıt hakkında bilgi sağlayamadığı belirtilmiştir (234, 235). İmplantasyon ve hücre kültürü testleri arasında doğrudan bir bağlantı bulunamamış, Wennberg (236) in vitro ve in vivo test sonuçlarının anlamlı bir ilişki göstermediğini bildirmiştir. Asrari ve arkadaşları (237) fare kortikal hücre kültüründe dolgu maddelerinin nörotoksisitesini değerlendirmiş ve hücre ölüm oranını laktat dehidrojenaz (LDH) salınımı yoluyla ölçmüştür.

Endodontik materyallerin biyolojik uyumluluğunu incelemek için en çok kullanılan yöntemlerden biri, materyalin küçük hayvanların cilt altı bağ dokusuna implante edilmesidir (221, 238-240). Bu basit cerrahi teknik, guinea pig, tavşan ve sıçan gibi hayvan türlerinde uygulanmaktadır (241-251). Materyal, cerrahi insizyon veya hipodermik iğne ile dokunun içine yerleştirilir (252). Bununla birlikte, bu yöntemin tüm reaksiyonları değerlendirme konusunda sınırlı olduğu, ancak bazı biyolojik özelliklerin değerlendirilmesine olanak sağladığı ifade edilmiştir (253).

Kemik içi implantasyon yöntemi ise biyoyumluluğun değerlendirilmesi amacıyla mandibula, femur veya tibia gibi kemik bölgelerine uygulanır ve materyalin neden olduğu doku değişikliklerinin histolojik incelemeleri yapılır (254-259). Bu yöntemin, taşıyıcının hareketine bağlı iltihaplanma riskini azaltması ve standart doku teması sağlaması gibi avantajları vardır, ancak cerrahi işlemleri daha karmaşıktır (260-262).

4.7. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi, Fizyolojisi ve Patolojik Süreçleri

Periferik sinir sistemi, çevresel organlarla merkezi sinir sistemi arasında iki yönlü bir iletişim sağlar (263). Üç temel sinir tipi vardır: motor, duyu ve otonom sinirler. Motor sinirler, omuriliğin ön boynuz hücrelerinden çıkarak çizgili kasları innerve eder. Duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise arka köklerde yer alır. Duyu ve motor sinirlerinin birleşimi ile periferik sinirler meydana gelir. Otonom sinir hücreleri ise merkezi sinir sistemi içi ve dışındaki çekirdek ve ganglionlarda bulunur (264).



Şekil 4.6. Periferik Sinir Anatomisi (265).

Motor ve duysal aksonların gruplar halinde bir araya gelmesiyle oluşan fasiküller, bir periferik sinirde ortalama 3-5 adet olarak bulunur. Fasikül gruplarını

çevreleyen epinöryum, kollajen ve elastin liflerden oluşan bir bağ dokusu olup, sinire destek ve koruma sağlar (266). Epinöryumun iç bileşeni, fasiküllerin hareketine olanak tanırken, dış bileşen siniri dış etkenlerden korur ve yastık görevi görür (267). Bu yapının içerdiği yağ hücreleri, sinirleri travmalardan korumakta önemlidir. Fasiküller ise ince, güçlü bir bağ dokusu olan perinöryum ile çevrelenmiştir; bu doku, ozmotik dengeyi korur ve endonöryum içindeki sıvı basıncını düzenler (267, 268). Endonöryum, her bir sinir lifini çevreleyen ve akson, Schwann hücreleri, kollajen, fibroblastlar, makrofajlar gibi hücrelerden oluşan hassas bir bağ dokusudur; esnek yapısıyla uzamaya karşı uyumludur (269).

Periferik sinirlerin hücre gövdeleri dorsal kök gangliyonunda veya omuriliğin ön boynuzunda bulunur ve aksonları bir metreyi aşabilen uzunluklara ulaşabilir. Miyelinli liflerde Schwann hücrelerinin oluşturduğu miyelin kılıf, iletimi hızlandırır. Aksonlarda, hücre gövdesinden çevreye ve çevreden hücre gövdesine çeşitli hızlarda taşıma sistemleri mevcuttur (270).

4.7.1. Periferik Sinir Sistemi Yaralanmaları

Periferik sinir hücrelerinde üç ana yaralanma modeli vardır: Wallerian Dejenerasyonu, Aksonal Dejenerasyon ve Segmental Demiyelinizasyon (247).

- 1. Wallerian Dejenerasyonu:** Bu yaralanma türü, sinir aksonunun travma, infarktüs veya uzun süreli baskı gibi nedenlerle kesintiye uğraması sonucu ortaya çıkar. Yaralanma bölgesinin distalinde akson ve çevresindeki miyelin kılıf bozularak makrofajlar tarafından temizlenir. Ancak, aksonun proksimalinde kalan kısım ve hücre gövdesi sağlam kalır. Bu dejenerasyonun başlaması 4-11 gün sürebilir ve distal kesinti ne kadar uzakta ise dejenerasyon o kadar hızlı gerçekleşir.

2. Aksonal Dejenerasyon: Burada, sinir hücre gövdesi veya akson doğrudan zarar görmüştür ve bu genellikle metabolik ya da toksik nedenlerle oluşur. Sinir hücresi ölürse geri dönüş mümkün değildir. Ancak, bütünlük bozulmadan etken ortadan kaldırılırsa, akson zamanla işlevini geri kazanabilir. Aksonal dejenerasyonda, sinir iletimi normal değerlere yakın olabilir, ancak motor sinirlerde bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) ve duysal sinirlerde, duysal sinir aksiyon potansiyeli (SNAP) amplitüdleri düşük çıkar. İleri aşamalarda ise uyarımla potansiyel kaydedilmez.

3. Segmental Demiyelinizasyon: Bu tip yaralanmada, miyelin kılıfı ya da schwann hücresi zarar görürken akson zarar görmez. Miyelin yenilenebilir bir yapıya sahip olduğundan, etken ortadan kalktığında demiyelinizasyon geri dönüşlüdür.

4.8. Rat Siyatik Siniri

Ratlar, periferik sinir araştırmalarında ideal hayvan modelleri arasında yer alır çünkü yapılar histolojik olarak insanlarla benzerdir ve bu sebeple çalışmaların daha kolay yürütülmesini sağlar. Ratların siyatik siniri, L4, L5 ve L6 omurilik segmentlerinden gelir ve pelvisten çıktıktan sonra torakanter major etrafında kıvrılarak tek fasiküllü hale gelir. Bu noktadan 3-5 mm sonra iki dala ayrılır. Rat siyatik sinirinin yaklaşık 27.000 akson içerdiği, bunların %6'sının miyelinli motor akson, %23'ünün miyelinli duysal akson, %48'inin miyelinsiz duysal akson ve %23'ünün miyelinsiz sempatik akson olduğu tespit edilmiştir (271).

4.9. Kök Hücreler

Kök hücreler, bir organizmanın yaşam süresi boyunca kendini yenileyebilme ve farklı hücre tiplerine (kan, deri, sinir hücreleri gibi) dönüşebilme kapasitesine sahip

olgunlaşmamış hücrelerdir (272). Memelilerin embriyonik gelişiminin erken döneminde iki temel hücre tipi gelişir: Tüm organizmayı oluşturma kapasitesine sahip olan totipotent hücreler ve yalnızca embriyonik ve ekstraembriyonik dokulara farklılaşabilen pluripotent hücreler. Gelişimin morula evresinden önce blastomerler totipotent kabul edilirken, bu hücreler daha sonra pluripotent hale gelir (273).

Kök hücreler, sahip oldukları farklı fenotipler ile de öne çıkar. Pluripotent kök hücreler hem hematopoietik hem de hematopoietik olmayan hücelere dönüşebilirken, multipotent mezenkimal stromal hücreler hematopoietik değildir (274, 275). MKH'ler, kendi kendini yenileyebilme yetenekleriyle birlikte, pankreas adacıklarındaki osteoblastlar, kondrositler, nöronlar, kas hücreleri, adipositler ve insülin üreten hücreler gibi birçok farklı hücreye dönüşebilir (276, 277). MKH'lerin, ayrıca inflamasyonu azaltma ve bağışıklık sistemini düzenleme gibi benzersiz immünomodülatör özellikleri de bulunmaktadır. İnflamasyonun kontrolü, doku iyileşmesinde oldukça önemli bir faktördür; zira kronik inflamasyon, iyileşme sürecini olumsuz yönde etkileyebilir. MKH'ler, bu inflamatuvar yanıtı hem enflamatuvar hücre göçünü azaltarak hem de interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktör (TNF)-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini düşürerek etkili bir şekilde modüle edebilir (22, 278-280).

MKH; yağ dokusu, iskelet kası, sinovyum, dalak, timus, kan, akciğer, fetal kan ve amniyotik sıvı gibi birçok dokudan izole edilebilir (281-283). Bu hücrelerin en kolay erişilebilen ve iyi karakterize edilmiş kaynağı kemik iliğidir. Hakkında en fazla bilgiye sahip olduğumuz MKH türü, kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler olup, yapılan çalışmalar bu hücrelerin immünomodülatör özelliklerini ve doku iyileşmesini destekleyen anti-enflamatuvar etkilerini ortaya koymuştur (23-25).

Dolaşımdaki kök hücrelerin doku onarımındaki rolü oldukça kritiktir (284). Kemik iliği kök hücreleri mobilize edildiğinde dolaşıma geçer, hasarlı dokulara yönelir ve inflamasyonu düzenleyerek sağlıklı bir iyileşme sürecine katkıda bulunur (22).

4.9.1. Periferik Sinir Hücresi Hasarında Kök Hücrelerin Rolü

Periferik sinir sistemi, vücut ile merkezi sinir sistemi arasında iletişimi sağlayan karmaşık sinir ağlarından oluşur. Travma, kimyasal etkenler, dejeneratif hastalıklar veya iltihaplanma gibi çeşitli nedenlerle periferik sinirlerde hasar meydana gelebilir. Bu tür hasarların tedavisinde kök hücreler giderek daha fazla umut vaat eden bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Periferik sinir hasarlarında kök hücrelerin oynadığı roller şu şekilde sıralanabilir (276, 285, 286):

- 1. Nöronal Dönüşüm:** Mezenkimal kök hücreler, periferik sinir hasarlarında nöron ve glial hücrelere dönüşme yeteneğine sahiptir. Bu özellik, sinir hücrelerinin yeniden yapılandırılmasını ve hasarlı bölgelerin onarılmasını kolaylaştırır.
- 2. Sinir Hücrelerinin Yenilenmesi:** Periferik sinir hücrelerinde oluşan hasarın tedavisinde, kök hücrelerin salgıladığı büyüme faktörleri ve nöroprotektif moleküller, sinir hücrelerinin onarılmasına katkıda bulunur. Kök hücre kaynaklı bu biyomoleküller, akson uzamasını teşvik ederek hasarlı sinirlerin yenilenmesini hızlandırır.
- 3. İmmün Modülasyon:** Kök hücrelerin, periferik sinir yaralanmalarında enflamatuvar yanıtı düzenleme özellikleri, iyileşme sürecini destekler. Kök hücreler çevreye anti-enflamatuvar sitokinler salarak hasarlı dokunun korunmasına ve iyileşme sürecine katkıda bulunur.

4.10. Stemregen®

Stemregen® (Biomics™, ABD) kapsülleri, farklı miktarlarda aktif bileşenlerden oluşan (Tablo 4.2) ve kök hücre mobilizasyonunu destekleyen bir takviye edici gıdadır. Her bir kapsül 715 miligramdır.

Tablo 4.2. Stemregen® içindeki her bir kapsülün mevcut aktif bileşenleri

Etken Madde	Miktar
Kır İğdesi Ekstresi (%30 Proantosiyanidinler)	250 mg
Mavi-Yeşil Alg (Aphanizomenon flos-aquae) Ekstresi	150 mg
Kabarcıklı Alg (Fucus vesiculosus) Ekstresi (%20 Phlorotannins)	125 mg
Notoginseng (Panax Notoginseng) Ekstresi (%10 Notoginsenosides)	62,5 mg
Aloe Vera Jeli Tozu (Stemaloe®)	50 mg
1→3 Beta-Glukan (%85)	50 mg
Kolostrum Tozu (Transfer Faktörü)	25 mg
Karabiber (Piper Nigrum) Ekstresi	2,5 mg

4.10.1. Kır İğdesi (*Hippophae rhamnoides*)

Kır iğdesi (*Hippophae rhamnoides*), genellikle "deniz iğdesi" olarak da bilinir ve Asya'nın çeşitli bölgelerinde yetişen bir bitkidir. Bu bitki özellikle antioksidan, antiinflamatuvar ve bağışıklığı destekleyici özellikleriyle dikkat çekmektedir (287).

Kır iğdesi ekstresinin zengin proantosiyanidin içeriği, kök hücre mobilizasyonunu teşvik ederek dolaşımda bulunan kök hücrelerin sayısını artırma yeteneğine sahiptir. Bu ekstre, kemik iliği kök hücrelerinin aktive edilmesini takiben doku onarım süreçlerinde yer alabilir, lokal inflamasyonu düzenleyebilir ve genel sağlık üzerinde olumlu etkiler sağlayabilir (22).

Kır iğdesinin doğal antioksidan özellikleri, plazma lipid peroksidasyonunu, hücrel toksisiteyi ve hatta DNA hasarını engelleyici etki gösterdiği bildirilmiştir (288). Aynı zamanda, kır iğdesi, başta kalsiyum, fosfor, demir ve potasyum olmak

üzere önemli minerallerin yanı sıra A, B1, B2, C, E ve K vitaminleri bakımından zengin bir kaynaktır (289).

4.10.2. Mavi-Yeşil Alg (Aphanizomenon flos-aquae)

Aphanizomenon flos-aquae (AFA), dünya genelinde bilinen adıyla mavi-yeşil alg, doğal olarak tatlı su ortamlarında, özellikle Oregon, ABD'deki Klamath Gölü'nde bulunan tek hücreli, prokaryot bir siyanobakteri türüdür. AFA, besleyici içeriğiyle dikkat çeken, insan sağlığı adına birçok faydası olduğu öne sürülen bir mikroorganizmadır.

AFA, antioksidan, anti-inflamatuar ve antikanser özelliklere sahip birçok protein, çoklu doymamış yağ asitleri, mineraller, steroller, karotenoidler ve fikosiyaninler açısından zengin bir kaynaktır (290). Ayrıca AFA, kemik iliğindeki kök hücrelerin korunmasında önemli bir role sahip olan L-selektin'i bloke eden bileşikler içerir. L-selektin'in blokajı, kök hücrelerin kemik iliğinden mobilize olmasına yardımcı olur (291). Çalışmalar, AFA ekstrelerinin bu mobilizasyonu destekleyerek kardiyomiyopati, felç, diyabet, romatoid artrit, böbrek yetmezliği ve Parkinson hastalığı gibi durumların iyileşmesine katkı sağladığını göstermektedir (22).

4.10.3. Kabarcıklı Alg (Fucus vesiculosus)

Fucus vesiculosus, Atlantik ve Baltık denizlerinin kıyılarında sıklıkla rastlanan bir kahverengi alg türüdür ve "bladderwrack" ya da "kabarcıklı alg" adıyla da anılır. Sağlık açısından pek çok fayda sunduğu düşünülen bu alg, zengin biyokimyasal yapısı ve biyoaktif bileşenleriyle dikkat çeker.

Kimyasal bileşenlerinden birisi olan fukoidan, antioksidan, anti-inflamatuar, antikoagülan ve antitümör özellikler sergiler. Fukoidanın kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği ve kanser tedavisinde potansiyel bir yardımcı ajan olarak

değerlendirildiği bilinmektedir. Fukoidanlar, kanser karşıtı etkilerini bağışıklık sisteminin uyarılması, oksidatif stresin kontrol altına alınması ve kök hücrelerin mobilizasyonunun desteklenmesi gibi yollarla göstermektedir (292, 293). Ayrıca insülin hassasiyetini artırarak ve glikoz emilimini azaltarak kan şekeri seviyelerini düzenlemeye yardımcı olur, böylece diyabet tedavisinde potansiyel bir katkı sunabilir (294). İyot içeriği bakımından zengin olan *Fucus vesiculosus*, özellikle tiroid sağlığını destekleyici bir rol üstlenir ve hipotiroidizm gibi durumlarda iyot eksikliğini gidermeye katkı sağlar (295). Fenolik bileşikler bakımından da zengin olan bu alg, güçlü antioksidan özellikleriyle oksidatif stresi azaltmada ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yardımcı olabilir (296).

4.10.4. Notoginseng (*Panax Notoginseng*)

Notoginseng (*Panax Notoginseng*), geleneksel Çin tıbbında sıklıkla kullanılan bir bitki olup, özellikle kan dolaşımı, kalp-damar sağlığı, sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve yara iyileşmesi üzerinde gösterdiği etkilerle tanınır. *Panax notoginseng*'in kök ve rizom kısımları; başta saponinler (ginsenosid Rg1, Rb1 ve notoginsenosid R1), flavonoidler, polisakkaritler ve amino asitler gibi birçok aktif bileşeni içerir. Bu bileşenler, bitkinin anti-inflamatuvar, antioksidan ve antitrombotik özelliklerini desteklemekte ve insan sağlığı üzerinde çok yönlü olumlu etkiler sağlamaktadır (297-299).

Panax notoginseng saponinlerinin, kemik iliğinde kök hücre faktörlerinin (KHF) üretimini teşvik ettiği ve kemik iliği kök hücrelerinin üzerindeki adezyon moleküllerinin etkilerini azaltarak bu hücrelerin plazmaya geçişini kolaylaştırdığı belirlenmiştir. Kök hücre faktörleri, mobilizasyon sürecinde en etkili ajanlardan biri olarak kabul edilmekte olup, daha fazla kök hücrenin plazmaya taşınmasını

destekleyerek kök hücre göçü, birikimi ve çoğalması üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (300).

Ginsenosidler, sinir kök hücreleri üzerinde koruyucu etkiler gösteren bir bileşiktir. Sinir kök hücrelerinin çoğalmasını, farklılaşmasını ve uzun süre işlevsel kalmasını destekler. Sinir hücrelerinin oksidatif strese karşı korunmasına, enflamasyonun azaltılmasına ve sinir dokusunun yenilenmesine katkıda bulunarak özellikle nörodejeneratif hastalıklarda faydalı olur (301-303).

4.10.5. Aloe Vera Jeli Tozu (Stemaloe®)

Stemaloe®, Madagaskar'da yetişen ve "vahona" adıyla bilinen özel bir aloe vera türünden elde edilen bir ekstrattır. Kök hücre sayısını artırma potansiyeline sahip olan bu bileşen, yüzyıllardır sağlığa olan faydaları için kullanılan aloe vera bitkisinden türetilmiş olup, günümüzde kök hücre destekleyici takviyelerde önemli bir rol oynamaktadır. Üretici firma Stemaloe®'nun, dolaşımdaki kök hücrelerin sayısını %80 oranında artırdığı iddia etmiştir (304). Yapılan bir çalışmada kullanımından sonraki 2 saat içinde kök hücre sayısının %53'e kadar artabildiği ve etkisinin 3 saatten uzun sürdüğü gösterilmiştir (305).

4.10.6. 1→3 Beta-Glukan

1→3 beta-glukan, glukoz moleküllerinin β -(1→3) glikozidik bağlarla birbirine bağlanmasıyla oluşan bir polisakkarittir. Bu yapı, özellikle mantar, maya ve bazı bakteri hücre duvarlarında bulunur. 1→3 beta-glukanlar, bağışıklık sistemini modüle etme, anti-inflamatuar ve antioksidan etkiler gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Özellikle, ekmek mayasından (*Saccharomyces cerevisiae*) elde edilen 1→3 / 1→6 bağ yapısına sahip beta-glukanların bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve vücudun

savunma hücrelerinin patojenleri daha etkili şekilde yok etmesini sağladığı gözlenmiştir (306).

1→3 beta-glukanlar, hematopoietik kök hücrelerin (HPH) mobilizasyonunu destekleyerek bağışıklık sistemini güçlendirmede önemli bir rol oynar. Bu bileşikler, kök hücrelerin kemik iliğinden kana geçişini hızlandırarak bağışıklık yanıtının yenilenmesini sağlar. Mobilizasyon sürecinin etkinleşmesi, özellikle çözünebilir formdaki poli-(1,6)-beta-D-glukopiranosil-(1,3)-beta-D-glukopiranoz (PGG) beta-glukanın kullanımıyla 24-48 saat içinde en yüksek seviyeye ulaşır. Ayrıca, 1→3 beta-glukanlar matris metalloproteinaz (MMP)-9 enziminin salınımını artırarak kök hücrelerin geçiş bölgesindeki dokuları yumuşatıp hareket etmelerini kolaylaştırır. Bu etkiler, bağışıklık sisteminin hızlı yenilenme ihtiyacı duyduğu durumlarda kök hücre mobilizasyonuna katkıda bulunur (307-309).

4.10.7. Kolostrum Tozu (Transfer Faktörü)

Kolostrum, doğumdan sonraki ilk günlerde salgılanan ve salgısal IgA yoluyla bebeğe gastrointestinal enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan bir pasif bağışıklık kaynağıdır (310). Proteinler, karbonhidratlar, yağlar, vitaminler ve minerallerden oluşan besleyici yapısıyla kolostrum, modern çağda nutrasötik olarak değerlendirilmektedir (311). İnsan ve sığır kolostrumları benzer özellikler taşır; sığır kolostrumu ise bol miktarda elde edilebilmesiyle daha erişilebilir bir alternatiftir (312). Kolostrumda bulunan büyüme faktörleri ve sitokinler, kemik iliğindeki kök hücre nişini destekler ve doğuştan gelen bağışıklık sistemini uyararak kök hücre aktivasyonunu teşvik eder. Sığır kolostrumunun interlökin-6 (IL-6), granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini artırarak kök hücre aktivitesini desteklediği gösterilmiştir (313-315).

4.10.8. Karabiber (Piper Nigrum)

Karabiber (*Piper nigrum*), geleneksel ve modern tıpta insan sağığına faydaları nedeniyle geniş bir araştırma yelpazesine konu olmuştur. Aktif bileşeni olan piperin, antioksidan, anti-inflamatuar, sindirimi destekleyici, biyoaktif bileşiklerin emilimini artırıcı, antimikrobiyal ve ağrı kesici özellikler göstermektedir (316-318).

Piperin, serbest radikalleri nötralize eden güçlü bir antioksidan olarak oksidatif stresi ve hücre hasarını azaltır. Enflamasyonu baskılayarak sitokin üretimini düşürür ve siklooksijenaz (COX)-2 ile lipooksijenaz (LOX) gibi inflamatuvar enzimleri inhibe ederek kronik inflamatuvar hastalıklara karşı koruyucu etkiler sağlar. Sindirim sisteminde de etkili olan piperin, pankreas enzimlerinin salgısını artırır ve mide asidini yükselterek yiyeceklerin daha etkili sindirilmesine yardımcı olur. Ayrıca bağırsakta bulunan enzimleri inhibe ederek düşük biyoyararlanıma sahip bileşiklerin emilimini artırır; örneğin, kurkumin gibi bileşiklerin emilimini 20 kat yükseltebilir (316, 317, 319).

Antimikrobiyal özellikleriyle piperin, *pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, *escherichia coli*, *candida albicans* ve *aspergillus* gibi bakteriyel ve fungal patojenlerin çoğalmasını engeller (318, 320, 321). Bu özelliğıyle cilt enfeksiyonları ve gıda kaynaklı patojenlere karşı savaşmada etkili olabilir. Ek olarak, piperin kanser hücre döngüsünü durdurarak ve apoptozu teşvik ederek tümör gelişimini baskılayabilir; özellikle meme, prostat ve kolon kanserlerinde bu etkinin daha belirgin olduğu gözlenmiştir (322).

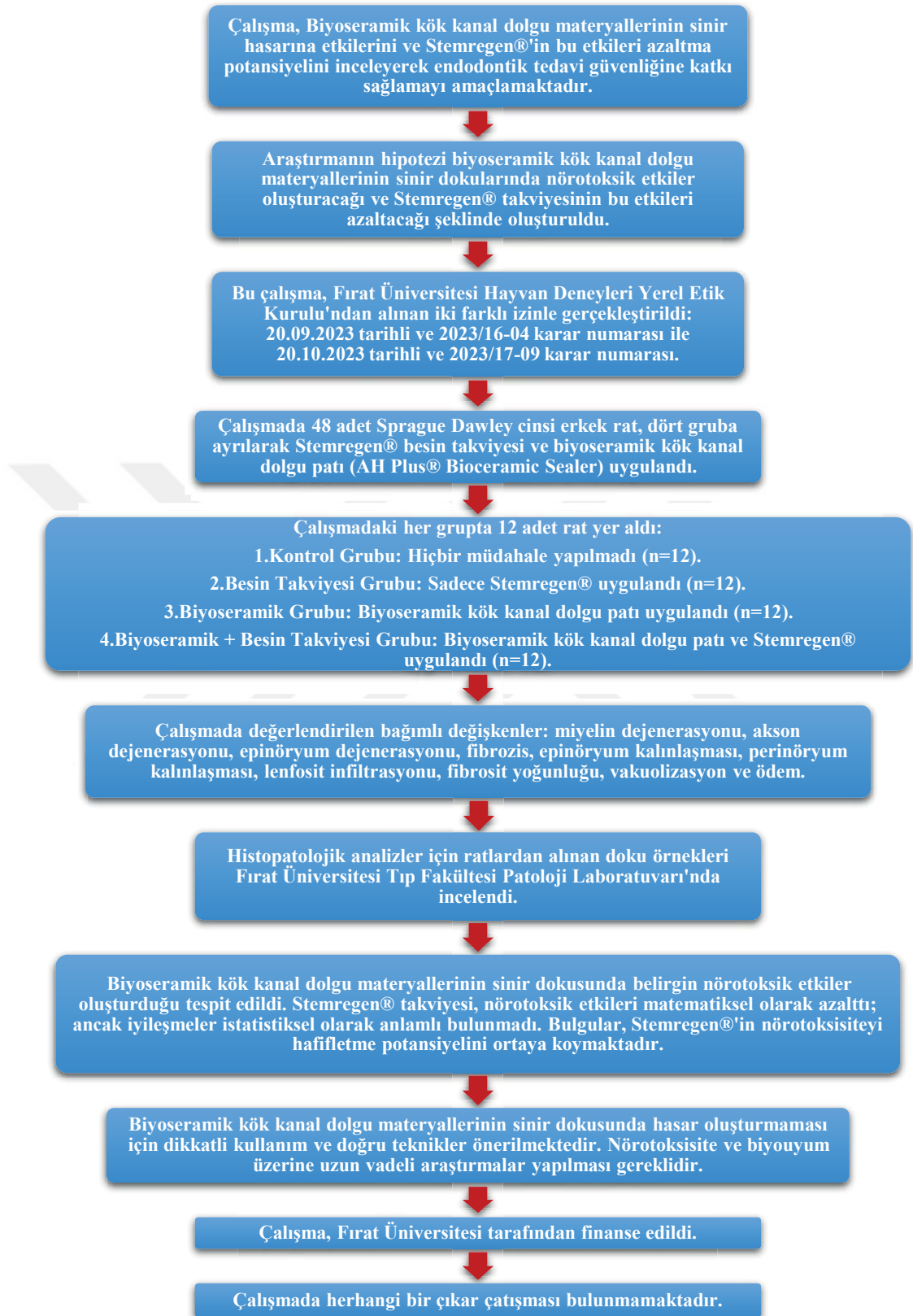
5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın tüm deneyleri Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 20.09.2023 tarihli, 2023/16-04 karar numaralı ve 20.10.2023 tarihli, 2023/17-09 karar numaralı etik kurul izni ile yürütüldü. Deneysel aşamalar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde, analiz aşamaları Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

5.1. Çalışma Dizaynı ve Deney Hayvanlarının Seçimi

Çalışmamızda örneklem sayısı, alfa hata 0.05 ve %80 güçte G*Power 3.1 programı yardımı ile her grupta 12 (n=12) toplamda 48 adet rat olacak şekilde belirlendi.

Araştırmamızda, 0.5-1 yaş aralığında ortalama ağırlıkları 300-350 gram olan Sprague Dawley cinsi erkek ratlar tercih edildi. Ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) temin edildi. Tüm deney hayvanları, deney süresince 22-24 °C sıcaklıkta, yem ve suya sınırsız erişim sağlanabilen polietilen kafeslerde, özel havalandırma sistemi bulunan odalarda tutuldu. Ratlar, deney için rastgele dört farklı gruba ayrıldı (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Çalışmanın akış şeması

- 1. Kontrol grubu (K) (n=12):** Bu gruptaki deneklere çalışmanın 0. günü sağ siyatik sinirin etrafına içi boş steril ve nontoksik polietilen tüp yerleştirildi. 15 gün boyunca ad libitum dışında hiçbir işlem yapılmadı. 15 günlük düzenek sonunda denekler sakrifiye edildi ve sağ siyatik sinir çıkarıldı.
- 2. Besin Takviyesi Grubu (B) (n=12):** Bu gruptaki deneklere çalışmanın 0. günü sağ siyatik sinirin etrafına içi boş steril ve nontoksik polietilen tüp yerleştirildi. 15 gün boyunca ad libitum'a ek olarak 300mg/kg Stemregen® ek gıda takviyesi distile suda çözündürülerek oral gavaj yoluyla verildi. 15 günlük düzenek sonunda denekler sakrifiye edildi ve sağ siyatik sinir çıkarıldı.
- 3. Biyoseramik Grubu (BS) (n=12):** Bu gruptaki deneklere çalışmanın 0. günü sağ siyatik sinirin etrafına, içerisine biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patı enjekte edilmiş steril ve nontoksik polietilen tüp yerleştirildi. 15 gün boyunca ad libitum dışında hiçbir işlem yapılmadı. 15 günlük düzenek sonunda denekler sakrifiye edildi ve sağ siyatik sinir çıkarıldı.
- 4. Biyoseramik + Besin Takviyesi Grubu (BS+B) (n=12):** Bu gruptaki deneklere çalışmanın 0. günü sağ siyatik sinirin etrafına, içerisine biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patı enjekte edilmiş steril ve nontoksik polietilen tüp yerleştirildi. 15 gün boyunca ad libitum'a ek olarak 300mg/kg Stemregen® ek gıda takviyesi distile suda çözündürülerek oral gavaj yoluyla verildi. 15 günlük düzenek sonunda denekler sakrifiye edildi ve sağ siyatik sinir çıkarıldı. 15 günlük deney süresi boyunca her gün, deney hayvanlarının sağlık durumları ayrıntılı olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde, hayvanların davranışları, vücut ağırlıkları, deri ve tüy yapısındaki değişiklikler, yiyecek ve su tüketim oranları ile idrar ve dışkılama durumları gözlemlendi.

5.2. Cerrahi İşlemler

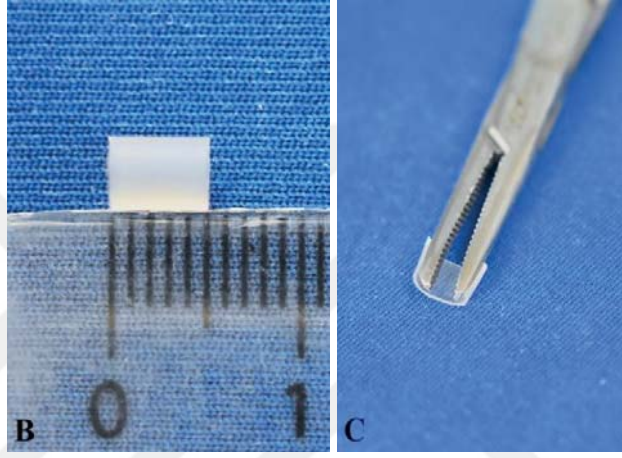
Anestezi dozajını doğru bir şekilde belirlemek için, tüm gruplarda bulunan toplam 48 adet ratın ağırlıkları ölçüldü. Deneklere 0. günde ketamin (5 mg/kg, Ketazol % 10, Richter Pharma, Avusturya) ve ksilazin (45 mg/kg, Rompun %2 BAYER, Brezilya) ile kas içinden anestezi uygulandı. Anestezinin derinliği parmak sıkıştırma testi ile kontrol edildi. Ratların glutea ve uyluk bölgeleri tıraş edildikten sonra, yüz üstü pozisyonda işlem tahtasına flaster ile sabitlendi. İşlem sahası povidone iodine (Batticon®, ADEKA İlaç San. ve Tic. A.Ş. Samsun, Türkiye) solüsyonu ile dezenfekte edildi.

Ratların sağ siyatik sinirine ulaşmak için sağ trokanter majörden femurun lateral kondiline kadar uzanan posterolateral uzunlamasına düz bir insizyon yapıldı ve ardından gluteus superficialis ile biceps femoris arasında siyatik sinir künt diseksiyonla açığa çıkarıldı ve sinir görünür hale getirildi. Ardından sinir üzerindeki membranöz yapılar kaldırılarak çevre dokulardan izole edildi (Resim 5.1).



Resim 5.1. Siyatik sinirin açığa çıkarılması

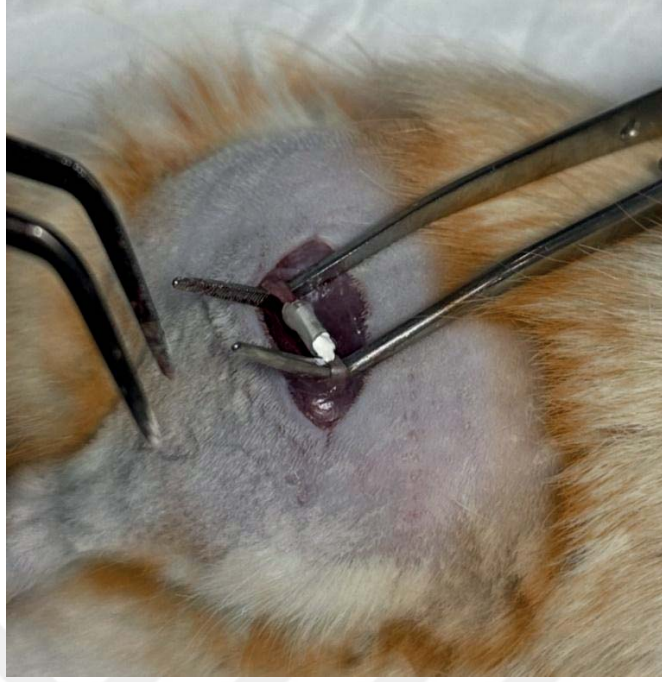
Biyoseramik ve biyoseramik + besin Takviyesi gruplarında, kök kanal dolgu patı ile siyatik sinir dokusu arasındaki temas alanını standardize etmek ve patın çevre dokularla temasını en aza indirmek amacıyla, 4 mm çapında ve 0.5 cm uzunluğunda steril ve nontoksik bir polietilen tüp (Galena® Infusion Set; Galena Sağlık San., İstanbul, Türkiye) kullanıldı (Resim 5.2 A-B-C). Tüpün içine yerleştirilen patın siyatik sinire temas edebilmesi için, tüp steril bir bistüri ile boylamasına kesilerek elastik hale getirildi (Resim 5.2). AH Plus® Bioceramic Sealer (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) (Resim 5.3 A-B) patı karışmış halde enjektör içinde yer aldığı için özel ucu vasıtasıyla direkt olarak polietilen tüp içerisine uygulandı. Uzunlamasına kesi ile açılmış olan plastik polietilen tüpler pat ile doldurulduktan sonra ince bir parafin şeritle ortamdaki izole edilen siyatik sinire yerleştirildi (Resim 5.4).



Resim 5.2. Çalışmamızda kullanılan polietilen tüp



Resim 5.3. Çalışmamızda kullanılan AH Plus® Bioceramic Sealer



Resim 5.4. İçerisine kök kanal dolgu patı enjekte edilmiş polietilen tüpün siyatik sinire yerleştirilmesi

Kontrol ve Besin Takviyesi gruplarında siyatik sinirinin etrafına 4 mm çapında ve 0.5 cm uzunluğunda steril ve nontoksik bir polietilen tüp yerleştirildi. Daha sonra bu tüpler ince bir parafin şeritle sabitlendi, tüpün içerisine kök kanal dolgu patı uygulanmadı (Resim 5.5).



Resim 5.5. İçi boş polietilen tüpün siyatik sinire yerleştirilmesi

Tüm deneklerde yapılan işlemler sonrasında siyatik sinir anatomik konumuna geri yerleştirildi ve insizyon bölgesi 3/0 ipek suture (Boz Tıbbi Malzeme A.Ş., Ankara, Türkiye) ile kapatıldı (Resim 5.6).



Resim 5.6. İnsizyon hattının ipek suture ile kapatılması

5.3 Besin Takviyesi Uygulaması

Kapsüllerde toz karışım halde bulunan Stemregen® (Biomics™, ABD) (Resim 5.7) 300mg/kg oranında hassas terazide tartılıp ve deney tüpüne aktarıldıktan sonra distile suyla sulandırılarak vorteks cihazı ile çözünene kadar karıştırıldı (Resim 5.8 A-B). Bu karışım besin takviyesi ve biyoseramik + besin Takviyesi grubundaki deneklere günde bir kez olacak şekilde 15 gün boyunca oral gavaj yoluyla uygulandı (Resim 5.9).



Resim 5.7. Çalışmamızda kullanılan Stemregen® besin takviyesi



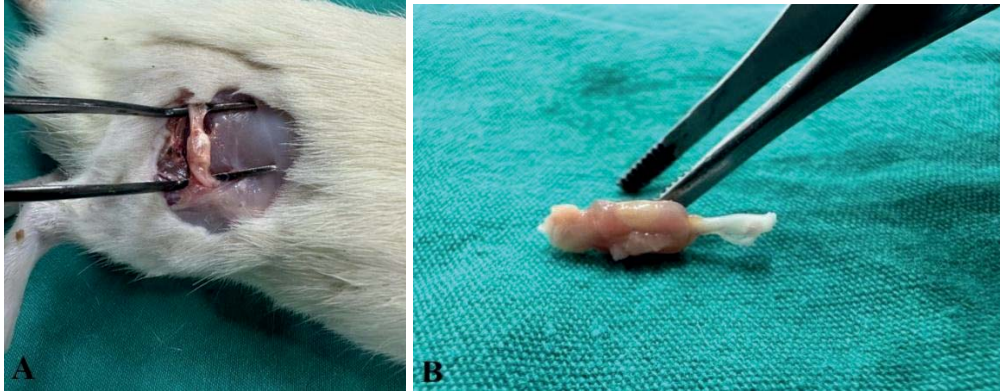
Resim 5.8. Çalışmamızda kullanılan hassas tartı ve vorteks cihazı



Resim 5.9. Stemregen® besin takviyesinin oral gavaj yolu ile uygulanması

5.4. Sakrifikasyon ve Doku Örneklerinin Alınması

15.günün sonunda denekler dekapitasyon ile sakrifiye edildi. Siyatik sinir, tüpün yerleştirildiği bölgenin proksimal ve distalinden kesilerek çıkarıldı ve ardından sinir üzerine uygulanan polietilen tüp sinir üzerinden çıkarıldı (Resim 5.10 A-B).



Resim 5.10. Siyatik sinirin histopatolojik inceleme için çıkarılması

5.5 Histopatolojik Analiz

Histopatolojik inceleme için alınan siyatik sinir doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonda 24 saat bekletilerek tespit edildi. Tespit edilen dokular, önce 4-8 saat boyunca akan su altında yıkandıktan sonra artan

konsantrasyonlarda alkol (%50-%100) ve ksilol serilerinden geçirilerek doku işleme aşamasına alındı. Sonrasında, dokular parafin ile bloklanarak gömüldü. Parafin bloklardan otomatik rotary mikrotom cihazı (RM2255; Leica, Almanya) ile 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı ve bu kesitler lamalar üzerine yerleştirildi. Alınan kesitler, 60 °C'deki etüvde iki saat boyunca deparafinize edildi. Daha sonra kesitler Hematoksilen-Eosin (H&E) ve Luxol Fast Blue ile boyanarak Entellan (Merck) ile kapatıldı. Boyanmış kesitler, histolojik inceleme için hazır hale getirildi. Tüm örnekler, trinoküler ışık mikroskobu (BX53; Olympus, Tokyo, Japonya) ile incelenip fotoğraflandı.

Deney gruplarının değerlendirilmesi üç aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada sinir dokusu miyelin, akson ve epinöryum dejenerasyonu açısından değerlendirildi. İkinci aşamada sinir dokusu fibrozis, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması yönünden değerlendirildi. Üçüncü aşamada ise doku, lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, vakuolizasyon ve ödem yönünden semikantitatif olarak değerlendirildi.

Her üç aşamada da skorelama yapılırken:

1. (G0) sayısal olarak 0 (sıfır); yok
2. (G1) sayısal olarak 1 (bir); hafif
3. (G2) sayısal olarak 2 (iki); orta
4. (G3) sayısal olarak 3 (üç); önemli
5. (G4) sayısal olarak 4 (dört); şiddetli
6. (G5) sayısal olarak 5 (beş); çok şiddetli,

şeklinde esas alınarak değerlendirme bir uzman patolog tarafından yapıldı ve skorlandı (117).

5.6 İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirildi ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan, frekans) yanı sıra parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Deneyde elde edilen dokulara ait örnekler miyelin, akson ve epinöryum dejenerasyonu, fibrozis, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması, lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, vakuolizasyon ve ödem yönünden histopatolojik görüntülerde semikantitatif olarak değerlendirildi (Resim 6.1, Resim 6.2 ve Resim 6.3).

Miyelin dejenerasyonu, biyoseramik grubunda, kontrol ve besin takviyesi gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Kontrol ve besin takviyesi gruplarında miyelin yapısı genel olarak korunurken, biyoseramik grubunda belirgin dejenerasyonlar ve düzensizlikler tespit edildi. Biyoseramik + besin takviyesi grubunda bu belirtilerin kısmen azaldığı ancak kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 6.1. ve Tablo 6.2.).

Akson dejenerasyonu, biyoseramik grubunda, kontrol ve besin takviyesi gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu aynı zamanda dejeneratif bulguların eşlik ettiği aksonal yapıların belirgin şekilde hasar gördüğü belirlendi ($p<0.001$). Biyoseramik + besin takviyesi grubunda bu hasarın kısmen azaldığı ancak biyoseramik grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlendi ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise akson yapısının bozulmadan korunduğu görüldü (Tablo 6.3. ve Tablo 6.4.).

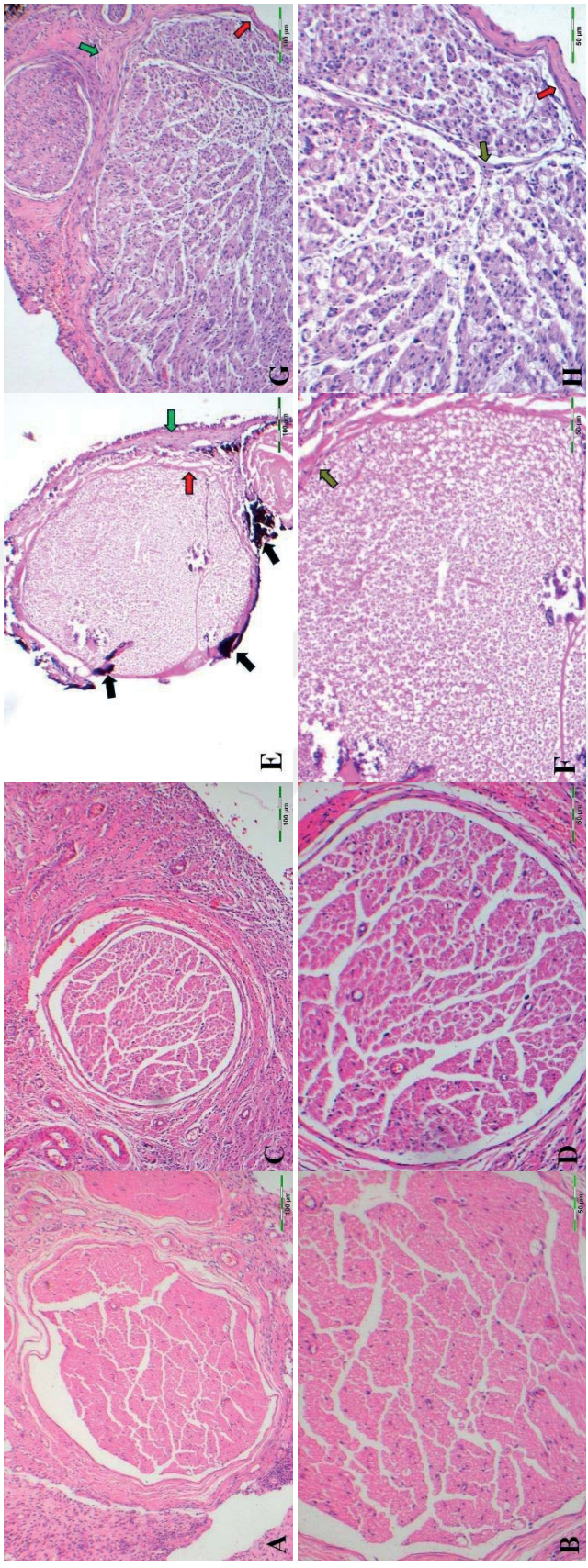
Histopatolojik analizlerde biyoseramik grubunda epinöryum tabakasında hücresel ve dejeneratif değişiklikler tespit edildi. Epinöryum dejenerasyonu biyoseramik grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterdi ($p<0.05$). Biyoseramik + besin takviyesi grubunda epinöryum

yapısında iyileşmeye yönelik belirtiler saptansa da bu fark biyoseramik grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Kontrol ve besin takviyesi gruplarında epinöryum yapısı düzenli ve sağlam olarak gözlemlendi (Tablo 6.5. ve Tablo 6.6.).

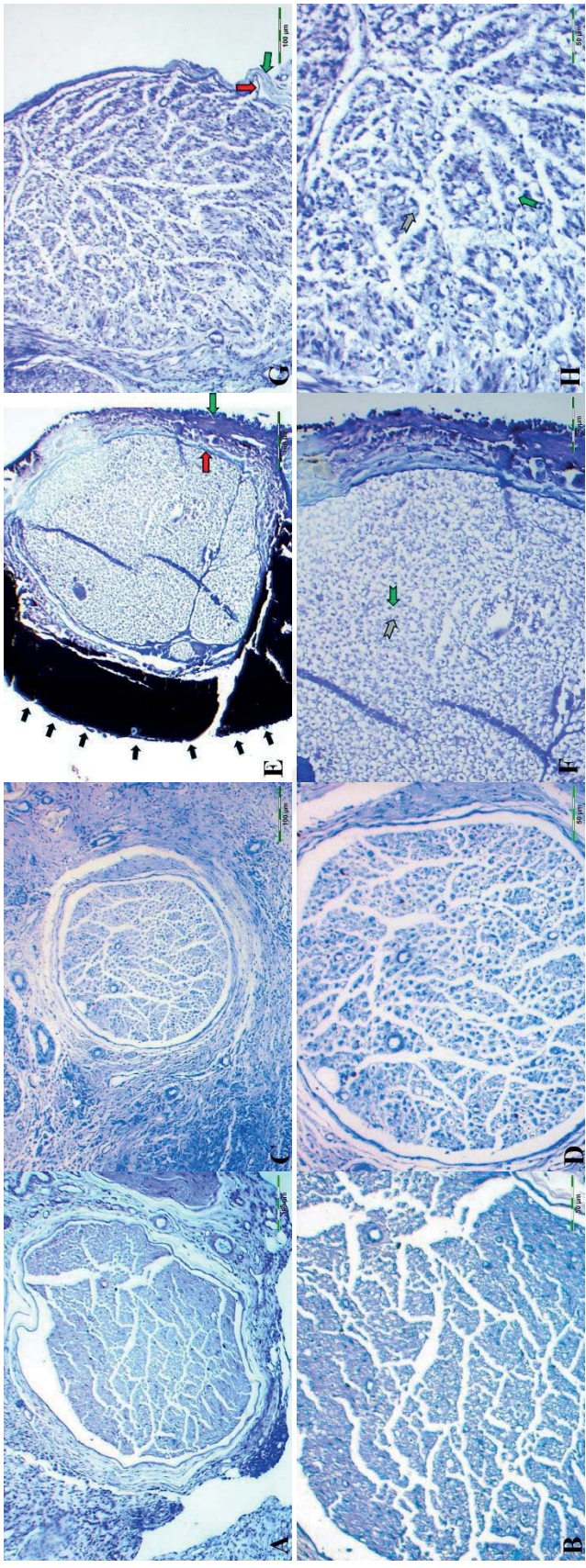
Fibrozis düzeyleri açısından biyoseramik grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.001$). Histopatolojik olarak, biyoseramik grubunda yoğun fibrotik yapılar gözlenirken, biyoseramik + besin takviyesi grubunda bu yapılar daha az yoğunlukta izlendi ancak istatistiksel fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubu ve besin takviyesi grubunda fibrozis neredeyse hiç gözlenmedi (Tablo 6.7. ve Tablo 6.8.).

Biyoseramik grubunda, epinöryum kalınlaşması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Histopatolojik incelemelerde biyoseramik grubunda epinöryumda belirgin hücresel yoğunlaşma ve kalınlaşma izlendi. Biyoseramik + besin takviyesi grubunda bu kalınlaşmanın kısmen azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermediği tespit edildi ($p>0.05$). Kontrol grubunda ve besin takviyesi grubunda ise epinöryum kalınlaşması izlenmedi (Tablo 6.9. ve Tablo 6.10.).

Perinöryum kalınlaşması, biyoseramik grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artarken ($p<0.001$) histopatolojik olarak, biyoseramik grubunda perinöryumun yapısal bütünlüğünde bozulma ve kalınlaşma gözlemlendi. Biyoseramik + besin takviyesi grubunda bu kalınlaşma kısmen azaldı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda ve besin takviyesi grubunda belirgin bir perinöryum kalınlaşması gözlenmedi (Tablo 6.11. ve Tablo 6.12.).



Resim 6.1.1. Örneklerle ait H&E boyama görüntüleri; Kontrol Grubu A) 10X Büyütme B) 20X Büyütme, Besin Takviyesi Grubu C) 10X Büyütme D) 20X Büyütme, Bioseramik Grubu E) 10X Büyütme (kırmızı ok; perinöryumda kalınlaşma, yeşil ok; epinöryumda kalınlaşma ve dejenerasyon, siyah ok; pat kalıntısı) F) 20X Büyütme (koyu yeşil ok; fibrozis), Bioseramik + Besin Takviyesi Grubu G) 10X Büyütme (kırmızı ok; perinöryumda kalınlaşma, yeşil ok; epinöryumda kalınlaşma ve dejenerasyon) H) 20X Büyütme (kırmızı ok; perinöryumda kalınlaşma, koyu yeşil ok; fibrozis).



Resim 6.2. Örneklere ait Luxol Fast Blue boyama görüntüleri; Kontrol Grubu A) 10X Büyütme B) 20X Büyütme, Besin Takviyesi Grubu C) 10X Büyütme D) 20x Büyütme, Biyoseramik Grubu E) 10X Büyütme (kırmızı ok; perinöryumda kalınlaşma, yeşil ok; epinöryumda kalınlaşma ve dejenerasyon, siyah ok; pat kalıntısı) F) 20X Büyütme (yeşil çentikli ok; miyelin dejenerasyonu, gri çentikli ok; akson dejenerasyonu), Biyoseramik + Besin Takviyesi Grubu G) 10X büyütme (kırmızı ok; perinöryumda kalınlaşma, yeşil ok; epinöryumda kalınlaşma ve dejenerasyon) H) 20X Büyütme (yeşil çentikli ok; miyelin dejenerasyonu, gri çentikli ok; akson dejenerasyonu).

Tablo 6.1. Miyelin dejenerasyonuna ilişkin değerlendirmeler

Miyelin dejenerasyonu	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Biyoseramik + Besin Takviyesi	<i>p</i>
0	7 (%58.3)	8 (%66.7)	0 (%0)	0 (%0)	
1	5 (%41.7)	4 (%33.3)	0 (%0)	4 (%33.3)	
2	0 (%0)	0 (%0)	3 (%25)	5 (%41.7)	
3	0 (%0)	0 (%0)	7 (%58.3)	3 (%25)	
4	0 (%0)	0 (%0)	2 (%16.7)	0 (%0)	
Min-Max	0-1	0-1	2-4	1-3	
Ort±SS (Medyan)	0.42±0.51 (0)	0.33±0.49 (0)	2.92±0.67 (3)	1.92±0.79 (2)	0.001*
Kruskal Wallis Test	* <i>p</i> <0.05				

Tablo 6.2. Miyelin dejenerasyonu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

Miyelin dejenerasyonu	<i>p</i>
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik + Besin Takviyesi	0.010*
Besin Takviyesi / Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi / Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.005*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.622
Dunn's Test	* <i>p</i> <0.05

Tablo 6.3. Akson dejenerasyonuna ilişkin değerlendirmeler

Akson dejenerasyonu	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Biyoseramik + Besin Takviyesi	<i>p</i>
0	8 (%66.7)	9 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	
1	4 (%33.3)	3 (%25)	3 (%25)	6 (%50)	
2	0 (%0)	0 (%0)	4 (%33.3)	3 (%25)	
3	0 (%0)	0 (%0)	5 (%41.7)	3 (%25)	
Min-Max	0-1	0-1	1-3	1-3	
Ort±SS (Medyan)	0.33±0.49 (0)	0.25±0.45 (0)	2.17±0.83 (2)	1.75±0.87 (1.5)	0.001*
Kruskal Wallis Test	* <i>p</i> <0.05				

Tablo 6.4. Akson dejenerasyonu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

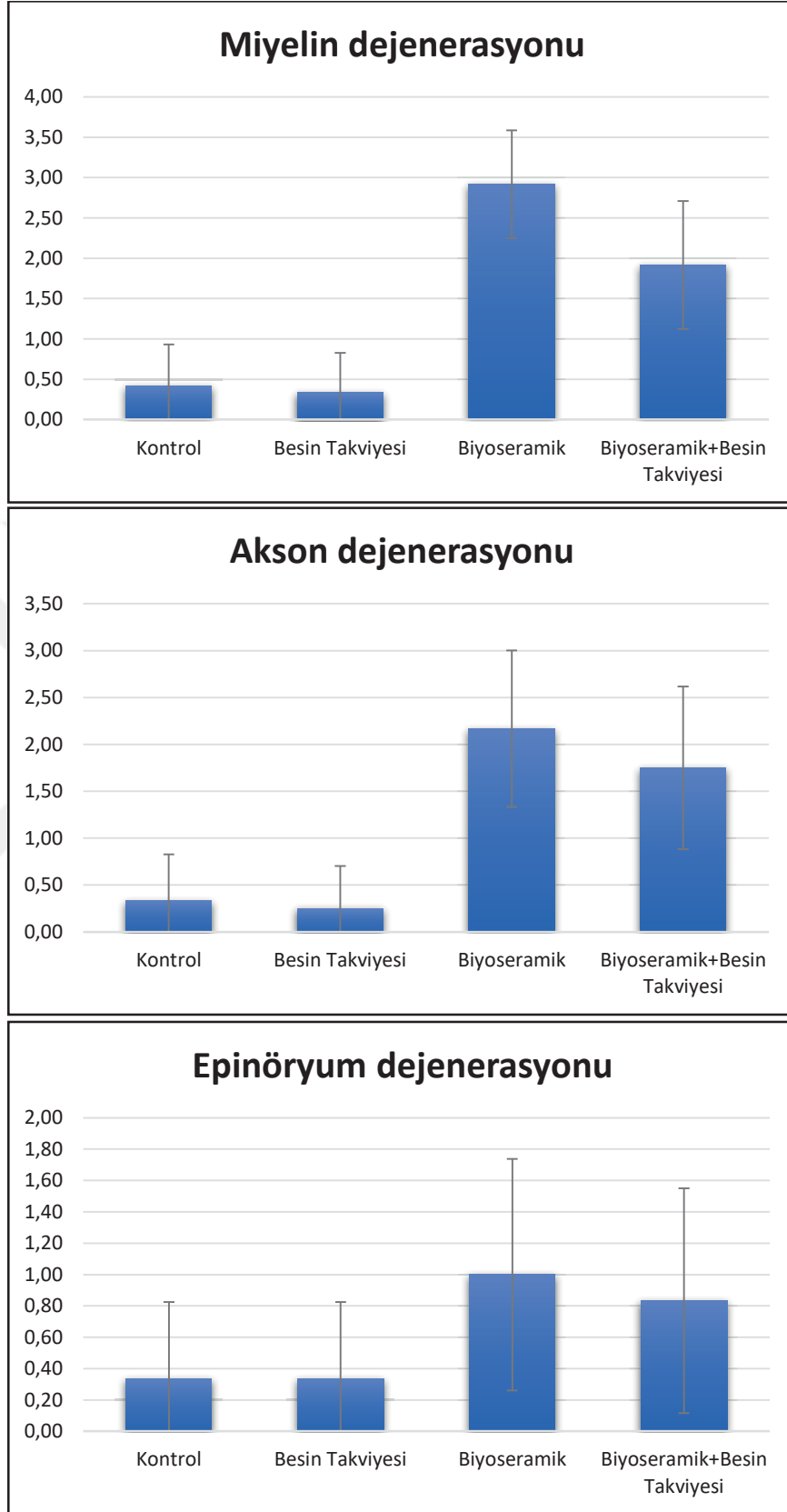
Akson dejenerasyonu	<i>p</i>
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.004*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.001*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	1.000
Dunn's Test	*p<0.05

Tablo 6.5. Epinöryum dejenerasyonuna ilişkin değerlendirmeler

Epinöryum dejenerasyonu	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Biyoseramik+ Besin Takviyesi	<i>p</i>
0	8 (%66.7)	8 (%66.7)	3 (%25)	4 (%33.3)	
1	4 (%33.3)	4 (%33.3)	6 (%50)	6 (%50)	
2	0 (%0)	0 (%0)	3 (%25)	2 (%16.7)	
Min-Max	0-1	0-1	0-2	0-2	
Ort±SS (Medyan)	0.33±0.49 (0)	0.33±0.49 (0)	1.0±0.74 (1)	0.83±0.72 (1)	0.032*
Kruskal Wallis Test	*p<0.05				

Tablo 6.6. Epinöryum dejenerasyonu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

Epinöryum dejenerasyonu	<i>p</i>
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.019*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.073
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.019*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.073
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.583
Dunn's Test	*p<0.05



Şekil 6.1. Gruplara göre miyelin, akson ve epinöryum dejenerasyonu düzeyleri

Tablo 6.7. Fibrozis düzeyine ilişkin değerlendirmeler

Biyoseramik + <i>p</i>					
Fibrozis	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Besin Takviyesi	
0	9 (%75)	9 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	
1	3 (%25)	3 (%25)	5 (%41.7)	6 (%50)	
2	0 (%0)	0 (%0)	5 (%41.7)	4 (%33.3)	
3	0 (%0)	0 (%0)	2 (%16.7)	2 (%16.7)	
Min-Max	0-1	0-1	1-3	1-3	
Ort±SS (Medyan)	0.25±0.45 (0)	0.25±0.45 (0)	1.75±0.75 (2)	1.67±0.78 (1.5)	0.001*
Kruskal Wallis Test	*p<0.05				

Tablo 6.8. Fibrozis düzeyi için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

Fibrozis	<i>p</i>
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.001*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	1.000
Dunn's Test	*p<0.05

Tablo 6.9. Epinöryum kalınlaşmasına ilişkin değerlendirmeler

Epinöryum	Besin			Biyoseramik +	<i>p</i>
kalınlaşması	Kontrol	Takviyesi	Biyoseramik	Besin Takviyesi	
0	10 (%83.3)	10 (%83.3)	0 (%0)	0 (%0)	
1	2 (%16.7)	2 (%16.7)	4 (%33.3)	9 (%75)	
2	0 (%0)	0 (%0)	8 (%66.7)	3 (%25)	
Min-Max	0-1	0-1	1-2	1-2	
Ort±SS (Medyan)	0.17±0.39 (0)	0.17±0.39 (0)	1.67±0.49 (2)	1.25±0.45 (1)	0.001*
Kruskal Wallis Test	*p<0.05				

Tablo 6.10. Epinöryum kalınlaşması için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

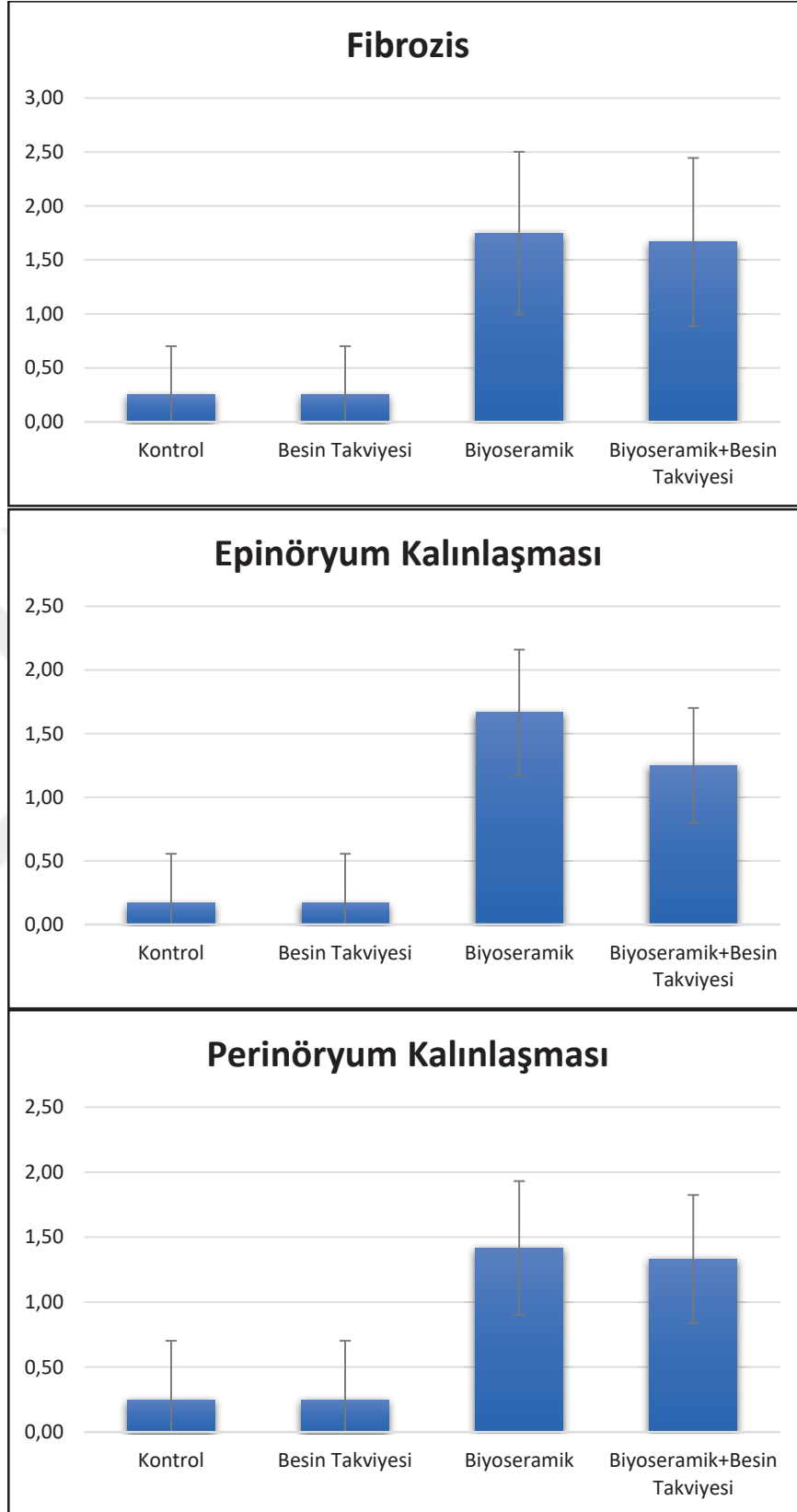
Epinöryum Kalınlaşması	p
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.002*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.002*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	1.000
Dunn's Test	*p<0.05

Tablo 6.11. Perinöryum kalınlaşmasına ilişkin değerlendirmeler

Perinöryum Kalınlaşması	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Biyoseramik+ Besin Takviyesi	p
0	9 (%75)	9 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	
1	3 (%25)	3 (%25)	7 (%58.3)	8 (%66.7)	
2	0 (%0)	0 (%0)	5 (%41.7)	4 (%33.3)	
Min-Max	0-1	0-1	1-2	1-2	
Ort±SS (Medyan)	0.25±0.45 (0)	0.25±0.45 (0)	1.42±0.51 (1)	1.33±0.49 (1)	0.001*
Kruskal Wallis Test	*p<0.05				

Tablo 6.12. Perinöryum kalınlaşması için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

Perinöryum Kalınlaşması	p
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.001*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	1.000
Dunn's Test	*p<0.05



Şekil 6.2. Gruplara göre fibrosiz, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması düzeyleri

Biyoseramik grubunda lenfosit infiltrasyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttığı tespit edildi ($p<0.001$). Histopatolojik değerlendirmelerde ise biyoseramik grubunda lenfosit kümelenmeleri ve inflamatuvar hücresel yanıtın yoğun olarak bulunduğu gözlemlendi. Biyoseramik + besin takviyesi grubunda lenfosit infiltrasyonunun kısmen azaldığı ancak kontrol grubuna oranla yüksek seviyelerde olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Kontrol ve besin takviyesi gruplarında, lenfosit infiltrasyonunun minimal düzeyde veya görülmediği tespit edildi (Tablo 6.13. ve Tablo 6.14.).

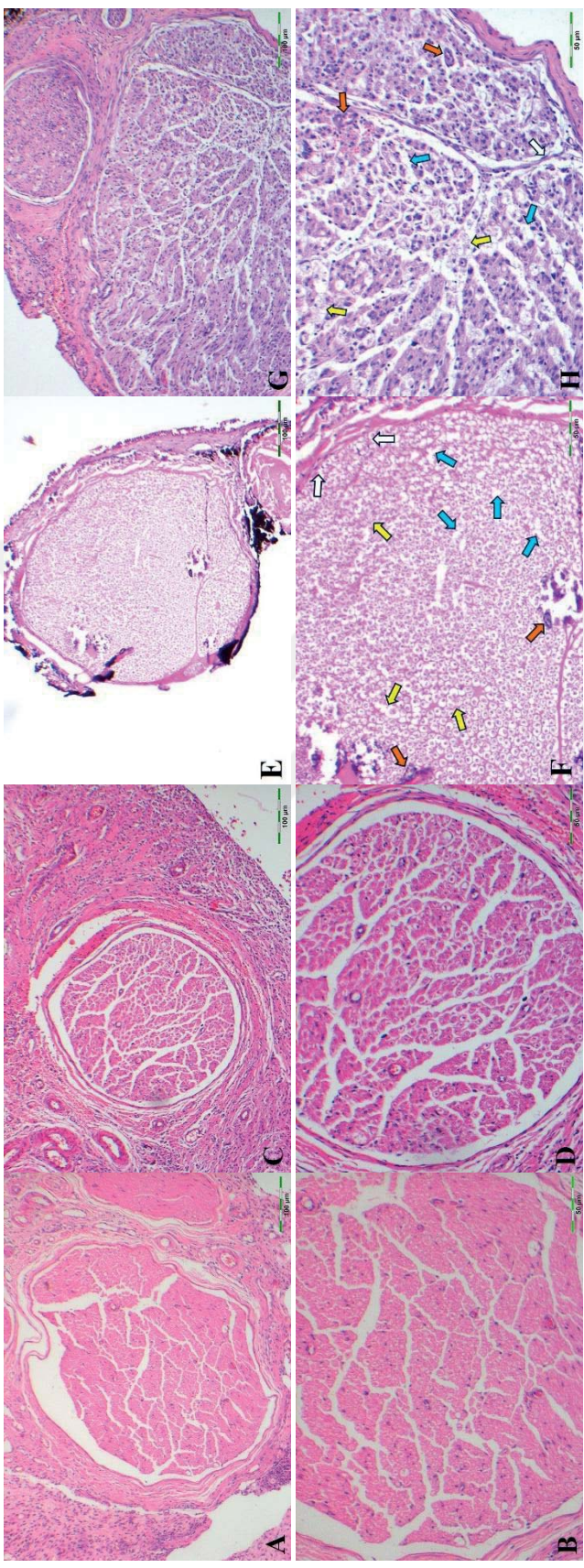
Fibrosit yoğunluğu, biyoseramik grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Histopatolojik analizlerde biyoseramik grubunda fibrosit birikimi ve düzensizlikler izlenirken, biyoseramik + besin takviyesi grubunda fibrosit yoğunluğunun azaldığı gözlemlendi ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubu ve besin takviyesi grubunda fibrosit yoğunluğu gözlemlenmedi (Tablo 6.15. ve Tablo 6.16.).

Vakuolizasyonun biyoseramik grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ($p<0.001$). Histopatolojik incelemelerde, biyoseramik grubunda hücrelerde belirgin vakuoller izlenirken, biyoseramik + besin takviyesi grubunda vakuolizasyon seviyelerinin azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Kontrol ve besin takviyesi grubunda vakuolizasyon minimal düzeyde veya hiç tespit edilmedi (Tablo 6.17. ve Tablo 6.18.).

Histopatolojik değerlendirmelerde, biyoseramik grubunda dokularda belirgin ödem ve hücresel şişkinlik saptandı. Biyoseramik grubunda ödem, kontrol grubuna

kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunurken ($p<0.001$) biyoseramik + besin takviyesi grubunda 6dem d6zeylerinin kısmen azaldığı ancak bu azalmanın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Kontrol grubu ve besin takviyesi grubunda 6dem belirtileri minimal d6zeyde izlendi (Tablo 6.19. ve Tablo 6.20.)





Resim 6.3. Örneklerle ait H&E boyama görüntüleri; Kontrol Grubu A) 10X Büyütme B) 20X Büyütme, Besin Takviyesi Grubu C) 10X Büyütme D) 20X Büyütme, Biyoseramik Grubu E) 10X Büyütme F) 20X Büyütme (turuncu ok; lenfosit infiltrasyonu, beyaz ok; fibrosit yoğunluğu, sarı ok; vakuolizasyon, mavi ok; ödem) Biyoseramik + Besin Takviyesi Grubu G) 10X Büyütme H) 20X Büyütme (turuncu ok; lenfosit infiltrasyonu, beyaz ok; fibrosit yoğunluğu, sarı ok; vakuolizasyon, mavi ok; ödem).

Tablo 6.13. Lenfosit infiltrasyonuna ilişkin değerlendirmeler

Lenfosit İnfiltrasyonu	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Biyoseramik+ Besin Takviyesi	p
0	7 (%58.3)	8 (%66.7)	0 (%0)	0 (%0)	
1	5 (%41.7)	4 (%33.3)	0 (%0)	4 (%33.3)	
2	0 (%0)	0 (%0)	7 (%58.3)	5 (%41.7)	
3	0 (%0)	0 (%0)	4 (%33.3)	3 (%25)	
4	0 (%0)	0 (%0)	1 (%8.3)	0 (%0)	
Min-Max	0-1	0-1	2-4	1-3	
Ort±SS (Medyan)	0.42±0.51 (0)	0.33±0.49 (0)	2.5±0.67 (2)	1.92±0.79 (2)	0.001*
Kruskal Wallis Test	*p<0.05				

Tablo 6.14. Lenfosit infiltrasyonu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

Lenfosit İnfiltrasyonu	p
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.004*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.002*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	1.000
Dunn's Test	*p<0.05

Tablo 6.15. Fibrosit yoğunluğuna ilişkin değerlendirmeler

Fibrosit Yoğunluğu	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Biyoseramik+ Besin Takviyesi	p
0	8 (%66.7)	8 (%66.7)	0 (%0)	0 (%0)	
1	4 (%33.3)	4 (%33.3)	6 (%50)	7 (%58.3)	
2	0 (%0)	0 (%0)	4 (%33.3)	3 (%25)	
3	0 (%0)	0 (%0)	2 (%16.7)	2 (%16.7)	
Min-Max	0-1	0-1	1-3	1-3	
Ort±SS (Medyan)	0.33±0.49 (0)	0.33±0.49 (0)	1.67±0.78 (1.5)	1.58±0.79 (1)	0.001*
Kruskal Wallis Test	*p<0.05				

Tablo 6.16. Fibrosit yoğunluğu için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

Fibrosit yoğunluğu	<i>p</i>
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.002*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.002*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	1.000
Dunn's Test	* <i>p</i> <0.05

Tablo 6.17. Vakuolizasyon düzeyine ilişkin değerlendirmeler

Vakuolizasyon	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Biyoseramik+ Besin Takviyesi	<i>p</i>
0	8 (%66.7)	9 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	
1	4 (%33.3)	3 (%25)	5 (%41.7)	7 (%58.3)	
2	0 (%0)	0 (%0)	4 (%33.3)	5 (%41.7)	
3	0 (%0)	0 (%0)	3 (%25)	0 (%0)	
Min-Max	0-1	0-1	1-3	1-2	
Ort±SS (Medyan)	0.33±0.49 (0)	0.25±0.45 (0)	1.83±0.83 (2)	1.42±0.51 (1)	0.001*
Kruskal Wallis Test	* <i>p</i> <0.05				

Tablo 6.18. Vakuolizasyon düzeyi için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

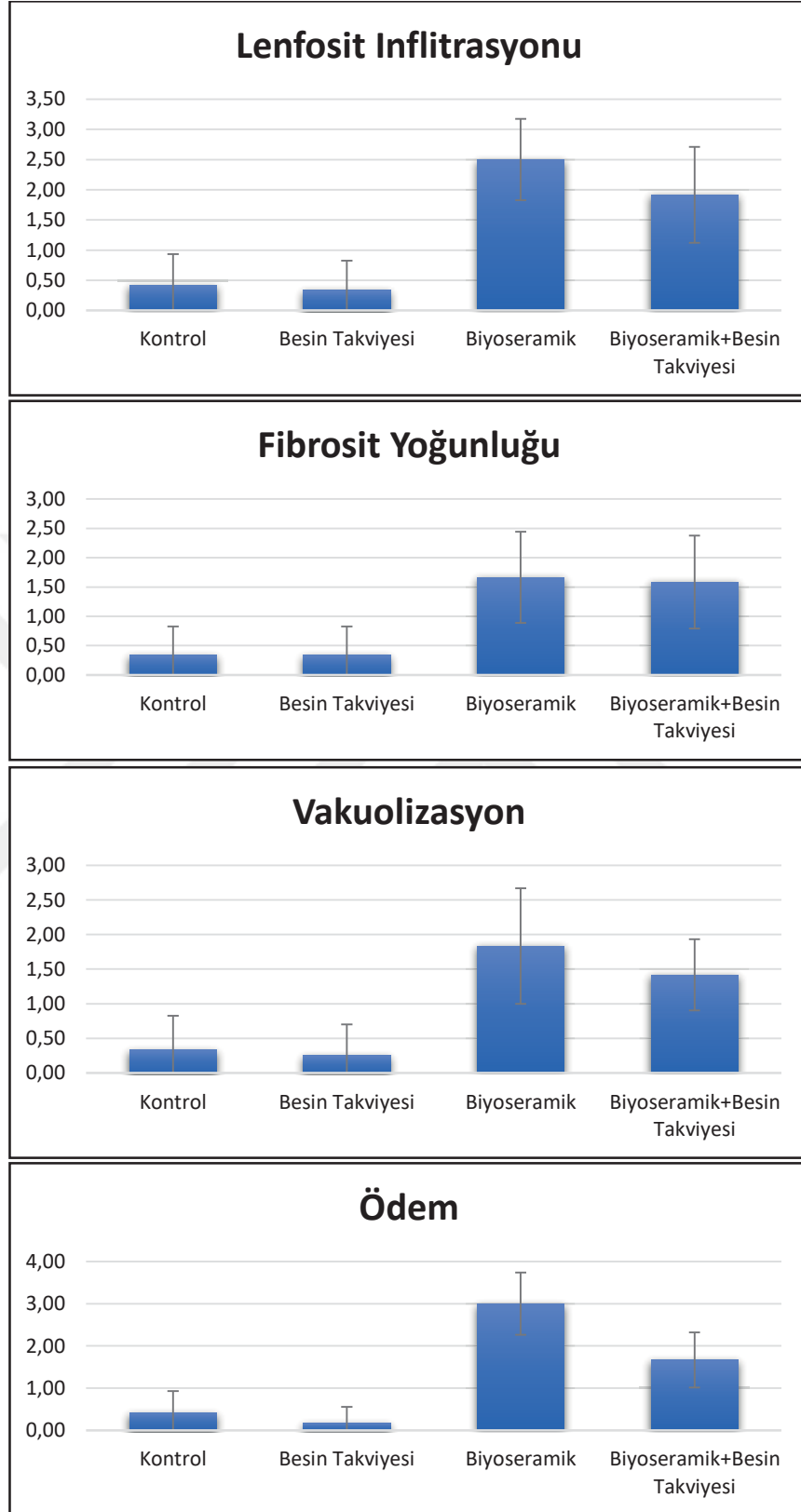
Vakuolizasyon	<i>p</i>
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.006*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.002*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	1.000
Dunn's Test	* <i>p</i> <0.05

Tablo 6.19. Ödem düzeyine ilişkin değerlendirmeler

Ödem	Kontrol	Besin Takviyesi	Biyoseramik	Biyoseramik+ Besin Takviyesi	<i>p</i>
0	7 (%58.3)	10 (%83.3)	0 (%0)	0 (%0)	
1	5 (%41.7)	2 (%16.7)	0 (%0)	5 (%41.7)	
2	0 (%0)	0 (%0)	3 (%25)	6 (%50)	
3	0 (%0)	0 (%0)	6 (%50)	1 (%8.3)	
4	0 (%0)	0 (%0)	3 (%25)	0 (%0)	
Min-Max	0-1	0-1	2-4	1-3	
Ort±SS (Medyan)	0.42±0.51 (0)	0.17±0.39 (0)	3.0±0.74 (3)	1.67±0.65 (1)	0.001*
Kruskal Wallis Test	*p<0.05				

Tablo 6.20. Ödem düzeyi için yapılan post hoc karşılaştırma sonuçları

Ödem	<i>p</i>
Kontrol/Besin Takviyesi	1.000
Kontrol/ Biyoseramik	0.001*
Kontrol/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.034*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik	0.001*
Besin Takviyesi/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.004*
Biyoseramik/ Biyoseramik+ Besin Takviyesi	0.281
Dunn's Test	*p<0.05



Şekil 6.3. Gruplara göre lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, vakuolizasyon ve ödem düzeyleri

Tablo 6.21. Gruplar arasında histopatolojik incelemelerin karşılaştırılması (Skorlama Tablosu)

	KONTROL						BESİN TAKVİYESİ						BİYOSERAMİK						BİYOSERAMİK + BESİN TAKVİYESİ						p
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	
Miyelin dejenerasyonu	7	5	—	—	—	—	8	4	—	—	—	—	—	—	3	7	2	—	—	4	5	3	—	—	0,001*
Akson dejenerasyonu	8	4	—	—	—	—	9	3	—	—	—	—	—	3	4	5	—	—	—	6	3	3	—	—	0,001*
Epinöryum dejenerasyonu	8	4	—	—	—	—	8	4	—	—	—	—	3	6	3	—	—	—	4	6	2	—	—	—	0,032*
Fibrozis	9	3	—	—	—	—	9	3	—	—	—	—	—	5	5	2	—	—	—	6	4	2	—	—	0,001*
Epinöryum Kalınlaşması	10	2	—	—	—	—	10	2	—	—	—	—	—	4	8	—	—	—	—	9	3	—	—	—	0,001*
Perinöryum Kalınlaşması	9	3	—	—	—	—	9	3	—	—	—	—	—	7	5	—	—	—	—	8	4	—	—	—	0,001*
Lenfosit İnfiltrasyonu	7	5	—	—	—	—	8	4	—	—	—	—	—	—	7	4	1	—	—	4	5	3	—	—	0,001*
Fibrosit Yoğunluğu	8	4	—	—	—	—	8	4	—	—	—	—	—	6	4	2	—	—	—	7	3	2	—	—	0,001*
Vakuolizasyon	8	4	—	—	—	—	9	3	—	—	—	—	—	5	4	3	—	—	—	7	5	—	—	—	0,001*
Ödem	7	5	—	—	—	—	10	2	—	—	—	—	—	—	3	6	3	—	—	5	6	1	—	—	0,001*

G0: Yok, G1: Hafif, G2: Orta, G3: Önemli, G4: Şiddetli, G5: Çok Şiddetli *p<0,05

7. TARTIŞMA

Başarılı bir kök kanal tedavisi, kök kanalının kemomekanik olarak prepare edilip biyouyumlu bir materyalle sızdırmaz şekilde doldurmasını hedefler (26). Ancak tedavi sürecinde iyatrojenik sebeplerden ötürü, özellikle alt büyükazı dişlerinde görülen; kanal dolgu maddelerinin apikalden taşması ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle apeks ile mandibular kanal arasındaki mesafeye de dikkat etmek gerekir (20, 138, 139, 323-325). Apikal taşkınlık, mandibular kanal perforasyonu gibi sorunlara yol açarak kanal dolgu maddelerinin nörovasküler yapılara yayılmasına neden olabilir (19, 326). Özellikle mandibulanın posterior bölgesinin, trabeküler ve vakuollerden zengin spongiyöz kemik yapısı, endodontik patların çevre dokulara difüzyonunu kolaylaştırır (102). Ayrıca, periapikal enfeksiyon, kemiğin gevşek trabeküler yapısını daha da zayıflatır, bu da endodontik patların difüzyon olasılığını artırır (327). Bu durum, ağrı, parestezi ve anestezi gibi nörolojik bozukluklara neden olabilirken aynı zamanda kanal dolgu maddelerinin toksisitesi ile bu maddelerin sinir dokusuyla olan temas süresi meydana gelen semptomların şiddetini artırır (109, 139, 328, 329). Bu duyuşal bozukluklar, patların nörotoksik etkilerinin sinir hücrelerinin membran potansiyelini değiştirmesi ve aksiyon potansiyelini bloke etmesiyle ilişkilidir (109, 326, 329, 330).

Mandibular kanal veya mental foramen bölgesine taşan kök kanal dolgu patlarının neden olduğu komplikasyonlar, semptomların şiddeti, kullanılan patın türü ve yayılım alanına göre farklı tedavi yöntemleriyle yönetilmeye çalışılır (331). Bu tedavi yöntemleri konusunda fikir birliği bulunmamakla birlikte, "bekle ve gör" yaklaşımından, erken dönemde veya acil olarak cerrahi debridman yapılmasına kadar geniş bir yelpaze mevcuttur (18, 107, 332). Cerrahi yaklaşımlar arasında dişin

çekilerek sinire soket üzerinden ulaşılması, mandibulanın intraoral ya da ekstraoral bir yaklaşımla yan taraftan dekortikasyonu ve mandibulanın sagittal olarak bölünmesiyle sinire erişim sağlanması gibi yöntemler bulunur (107, 122, 332-334). Şiddetli semptomlar, hem mekanik hem de kimyasal kaynaklı olabileceği için taşan patın çıkarılması yeterli olmayabilir. Sinir lifleri kimyasal olarak dejenerasyona uğramışsa, tam bir iyileşme sağlanamayabilir. Geçici sinir tahrişi nedeniyle oluşan semptomlar genellikle birkaç gün içinde geçer. Ancak 6 ay içinde iyileşme görülmezse, iyileşme şansı önemli ölçüde düşer. Yine de bu süre sonrasında normal duyu işlevinin geri dönebilme ihtimali vardır (102, 122, 133).

Bu tür periferik sinir hasarlarının tedavisi, rejeneratif tıbbın da çözüm aradığı önemli konulardan birisidir ve günümüzde kök hücre modülasyonu, bu tür hasarların iyileştirilmesinde umut vadeden bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Bu tedavi yaklaşımının temelinde, kök hücrelerin immünomodülatör özellikleri, nörorejeneratif faktör salınımı ve sinir dokusundaki inflamasyonu azaltma kapasiteleri yer almaktadır (335-337). Kök hücre modülasyonu yönteminin ileriki yıllarda gelişmesi ile sinir dokusu onarımında cerrahi müdahalenin gerekliliği azaltılabilir.

Bu çalışmada, biyoseramik esaslı bir kök kanal dolgu patı olan AH Plus® Bioceramic Sealer'ın nörotoksisite potansiyeli ve kök hücre modülasyonu sağlayan Stemregen® besin takviyesinin bu potansiyel üzerindeki olası düzenleyici etkileri rat siyatik sinir dokusu üzerinde histopatolojik olarak araştırıldı. Kolay erişilebilirlikleri, düşük maliyetli olmaları ve geniş bir kullanım alanına sahip olmalarından dolayı genetik olarak insana benzeyen ve araştırmalarda sıkça kullanılan ratlar tercih edildi (265). Siyatik sinirin tercih edilme nedeni ise inferior alveolar sinir gibi mikst bir yapıya sahip olması ve cerrahi müdahaleyle kolayca izole edilebilmesidir (265).

Literatürdeki çalışmalarda materyaller; genellikle doğrudan dokuya veya çeşitli taşıyıcılarla, örneğin silikon, teflon, polietilen tüpler ya da dentin tüpleri kullanılarak uygulanmıştır (252, 338). Pat miktarında standardizasyon sağlanması ve siyatik sinir üzerindeki patın sertleşene kadar stabil şekilde tutulması amacıyla çalışmamızda 0.5 cm x 4 mm ölçülerinde kullanılan polietilen tüpler, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, kök kanal dolgu patı yerleştirilmeyen deney gruplarında da uygulandı. Bu yaklaşım, cerrahi işlemlerin sinir dokusu üzerindeki etkilerini bağımsız olarak değerlendirme imkânı sundu. Böylece, yalnızca kök kanal dolgu patlarının neden olduğu nörotoksik etkiler değil, aynı zamanda olabilecek fiziksel travmanın yol açtığı küçük çaplı hasarın ve uygulanan besin takviyesiyle ne derece onarıldığı da gözlemlendi.

Araştırmamızda, Stemregen® besin takviyesinin ratlara uygulanmasında oral gavaj yöntemi tercih edildi. Bu uygulama modeli hayvan tarafından alınacak bileşik miktarının kesin kontrolüne izin verdiği için çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır (339, 340). Stemregen®'in dozajı, kök hücre mobilizasyonu sağlayan ve benzer içeriklere sahip StemEnhance'in fareler üzerinde uygulandığı çalışmanın metodolojisi esas alınarak belirlendi. İnsanlar için önerilen dozun 10 katına denk gelen 300 mg/kg Stemregen® uygulandı (341). Literatürde Stemregen®'in ratların siyatik sinir hasarındaki etkisini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmadığından, çalışmamız bu alanda yapılmış ilk araştırma olma özelliği taşımaktadır ve elde edilen sonuçlar literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmada, uygulanan kök kanal dolgu patının ve besin takviyesinin sinir dokusu üzerinde neden olduğu biyolojik değişiklikleri değerlendirmek amacıyla histopatolojik analiz yapıldı ve işlemten on beş gün sonra siyatik sinir, tüpün

yerleştirildiği bölgenin bir santimetre proksimal ve distalinden sağlam dokuyu da kapsayacak şekilde çıkarıldı (117). Bu on beş günlük süre, sinir dokusunda akut inflamatuvar yanıtın azaldığı ve rejeneratif süreçlerin başlangıç belirtilerinin görülebileceği bir geçiş dönemi olarak değerlendirilir (342). Bu sayede, histopatolojik incelemede biyoseramik materyalin nörotoksik etkileri ile Stemregen®'in rejeneratif potansiyeli arasındaki farklar daha net bir şekilde gözlemlendi.

Histopatolojik değerlendirme, Hematoksilen Eozin ve Luxol Fast Blue boyaları kullanılarak gerçekleştirildi ve dokulardaki dejenerasyon, fibrozis ve inflamasyon detaylı olarak incelendi. Elde edilen bulgulara AH Plus® Bioceramic Sealer'ın sinir dokusu üzerinde inflamasyon ve dejenerasyon gibi nörotoksik etkiler oluşturduğu ve Stemregen® uygulamasının bu etkiler üzerinde matematiksel olarak bir iyileşme sağladığı gözlemlendi.

BS ve BS+B grubunda, K ve B gruplarına kıyasla akson, miyelin ve epinöryum dejenerasyonu, fibrosit yoğunluğu, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması gibi sinir hasarını gösteren belirteçlerin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). BS ve BS+B grubu kendi arasında kıyaslandığında BS grubunun akson, miyelin ve epinöryum dejenerasyonu, fibrosit yoğunluğu, epinöryum ve perinöryum kalınlaşma seviyeleri BS+B grubuna göre matematiksel olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). K ve B grubu kendi arasında kıyaslandığında K grubunun akson, miyelin ve epinöryum dejenerasyonu, fibrosit yoğunluğu, epinöryum ve perinöryum kalınlaşma değerlerinin B grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da matematiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p>0.05$).

BS ve BS+B gruplarında, K ve B gruplarına kıyasla lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, vakuolizasyon ve ödem gibi sinir dokusundaki inflamasyonu gösteren belirteçlerin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Bu belirteçlerde özellikle ödemin çok yüksek olması dikkat çekmektedir. BS ve BS+B grubu kendi arasında kıyaslandığında BS grubunun lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, vakuolizasyon ve ödem seviyeleri BS+B grubuna göre yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). K ve B grubu kendi arasında kıyaslandığında K grubunun lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, vakuolizasyon ve ödem değerleri için B grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da matematiksel olarak yüksekti ($p>0.05$).

Sanz ve arkadaşlarının (204) yaptığı çalışmada AH Plus® Bioceramic Sealer'ın hücrel uyumluluğunu, sitotoksitesini ve biyoaktivitesini insan periodontal kök hücrelerinde in vitro olarak incelemiş ve önemli ölçüde pozitif sonuçlar göstermiştir. Souza ve arkadaşları (205), AH Plus®, AH Plus® Bioceramic Sealer ve EndoSequence® BC Sealer kök kanal dolgu patlarının biyolojik özelliklerini insan periodontal ligament fibroblastları üzerinde in vitro olarak incelemiş ve AH Plus® Bioceramic Sealer'ın biyouyumluluğu, periodontal ligament hücrelerinde yüksek canlılık oranı ile desteklemiştir. Başka bir çalışmada, kalsiyum silikat içerikli bir kök kanal dolgu patının, yeni karıştırıldığında ve sertleştikten sonra biyouyumluluklarını hücre kültürü çalışması ile değerlendirilmiş ve kök kanal dolgu patının yüksek biyouyumluluk gösterdiği tespit edilmiştir (343). Elde ettiğimiz bulgulara göre AH Plus® Bioceramic Sealer nörotoksik etkiler göstermiş olup literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla uyum taşımamaktadır.

Biyoseramik esaslı bir kök kanal dolgu patının nörotoksitesinin rat siyatik siniri üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada kullanılan patın, şiddetli inflamasyon ve dejenerasyon oluşturduğu bildirilmiştir ve bu bulgular verilerimizle paralellik göstermektedir (117). Başka bir araştırmada, biyoseramik esaslı bir kök kanal dolgu patının düşük düzeyde sitotoksositeye neden olduğu, ancak suyla seyreltildiğinde bu etkinin azaldığı belirtilmiştir. Gözlenen toksik etkilerin, malzemenin yüksek pH değerine bağlı olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, biyoseramik kök kanal dolgu patının sertleşme sürecinde ortaya çıkan kalsiyum hidroksitin hücre ölümlerine neden olabileceği öne sürülmüştür (344).

Loescher (345), kimyasalların sinir iletimini iki şekilde etkileyebileceğini ifade etmiştir. İlk olarak, aksonları çevreleyen ekstraselüler sıvıda oluşan iyon dengesizliği nedeniyle geçici bir iletim bloğu ortaya çıkar. Bu etkiler genellikle geri dönüşümlüdür ve iyileşme süreci hızlı ve tamdır. İkinci olarak, daha ciddi kimyasal yaralanmalar, hasarlı bölgenin distalinde aksonal dejenerasyona neden olur ve sinir iletimi kesilir. Bu tür yaralanmalarda iyileşme süreci daha yavaş ilerler ve genellikle tam bir düzelme sağlanamaz. Bu mekanizmalar, kök kanal dolgu maddelerinin neden olduğu nörotoksik etkilerle doğrudan ilişkilendirilebilir.

AH Plus® Bioceramic Sealer'ın içeriğinde zirkonyum dioksit, trikalsiyum silikat, dimetil sülfoksit, lityum karbonat ve yoğunlaştırıcı ajanlar bulunmaktadır (117, 204). AH Plus® Bioceramic Sealer'ın nörotoksik etki göstermesinin en önemli sebebinin içeriğinde yer alan Trikalsiyum silikatın ortamın pH seviyesini yükseltmesinden kaynaklanmaktadır. Trikalsiyum silikat su ile reaksiyona girdiğinde kalsiyum silikat hidrat ve kalsiyum hidroksit açığa çıkar ve ortama hidroksit iyonlarının salınması pH seviyesini yükseltir (204). Oluşan alkali ortam sinir

hücrelerindeki enzim aktivitesini, hücre zarındaki membran proteinlerini denatüre eder ve lipid peroksidasyonuna yol açar bu da membran bütünlüğünü bozar. Böylece hücre içi ve dışındaki iyon dengesinin sağlanmasını engeller ve hücre ölümüne neden olur. Alkali pH, aynı zamanda hücre içi sinyal yollarını etkileyerek apoptozu başlatabilir (346, 347).

Çalışmada kullandığımız kök kanal dolgu patı içeriğinde yer alan dimetil sülfoksit, hücre zarının geçirgenliğini arttıran ve çeşitli biyolojik uygulamalarda çözücü olarak kullanılan bir bileşiktir (348). Kök kanal dolgu patlarında aktif bileşenlerin homojen bir şekilde dağılmasını sağlar ve bu maddelerin etkili bir şekilde dokuya ulaşmasına yardımcı olur (349). Yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli maruziyetlerde sitotoksik etkiler gözlemlendiği bildirilmiş olup AH Plus® Bioceramic Sealerın nörotoksik etki göstermesinin nedenlerinden birisi olduğunu düşünmekteyiz (350).

Lityum karbonat, biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patlarında sertleşme reaksiyonunu hızlandırıcı ajan olarak kullanılır. Aynı zamanda malzemenin biyouyumluluğunu ve düşük olsa da antimikrobiyal özelliklerini destekler (205). Terapötik dozlarda kullanıldığında genellikle güvenli kabul edilirken, yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımda nörotoksik etkiler oluşturabileceği bildirilmesine rağmen bu etkilerin nasıl oluştuğuna dair mekanizmalar halen açıklanamamıştır (351). Bu bileşen, çalışmamızdaki nörotoksik verilerin oluşmasında bir etkiye sahip olabilir.

Kullandığımız kök kanal dolgu patı içeriğinde yer alan bileşiklerin nörotoksik etkiler oluşturmaya ek olarak sinir dokusunun etrafına uygulanan polietilen tüp içerisindeki kök kanal dolgu patının mekanik basınca neden olabileceği de varsayılabilir. Bu basınç, kan akışını bozup, sinirde iskemi ve hipoksiye yol açarak

sinir dokusunda ödem ve inflamasyonu tetikleyebilir (352). Ayrıca, K ve B gruplarında gözlenen hafif seviyedeki inflamatuvar ve doku hasarı bulgularının uygulanan cerrahi işlemin yaratmış olduğu fiziksel travmadan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (353). Bu cerrahi işlemler aynı zamanda BS ve BS+B gruplarındaki doku hasarı ve inflamasyon seviyelerinin de yüksek çıkmasına neden olabilir.

Uygulanan besin takviyesi sonucu B ve BS+B gruplarındaki sınırlı seviyede gözlenen iyileşmeler Stemregen®'nin içerisinde yer alan aktif bileşenler ile ilişkilendirilebilir.

Bu bileşenlerden kır iğdesi, özellikle antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri ile dikkat çeker (287). Kır iğdesinin zengin proantosiyanidin içeriği, kök hücre mobilizasyonunu teşvik ederek kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin aktive edilmesini takiben doku onarım süreçlerinde yer alabilir ve sinir dokusunda oluşan lokal inflamasyonu düzenleyebilir (22). Ayrıca, kır iğdesinin antioksidan özellik gösteren C ve E vitaminleri bakımından zengin olması, lipid peroksidasyonunu ve sitotoksiteyi önleyebilir (289).

Mavi-yeşil alg, L-selektin'i bloke ederek kök hücrelerin kemik iliğinden mobilize olmasına yardımcı olur (291). Bu özelliklerin, sinir dokusundaki inflamasyonun azalmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Kabarcıklı algin kimyasal bileşenleri arasında fukoidan bulunur. Fukoidan, antioksidan, anti-inflamatuvar, antikoagülan ve antitümör özellikler sergiler ve bağışıklık sisteminin uyarılmasını, oksidatif stresin kontrol altına alınmasını ve kök hücrelerin mobilizasyonunu destekler (292, 293).

Fenolik bileşikler bakımından da zengin olan kabarcıklı alg, güçlü antioksidan özellikleriyle oksidatif stresi azaltmada ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde

yardımcı olabilir (296). Oksidatif stresi düzenlemesi ve kök hücre mobilizasyonun desteklemesi, sinir dokusundaki inflamasyonun azalmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir.

Notoginseng'in içeriğinde bulunan saponinlerin, özellikle ginsenosidlerin ve notoginsenosidlerin, kemik iliğinde kök hücre faktörlerinin üretimini teşvik ettiği, kemik iliği kök hücrelerinin üzerindeki adezyon moleküllerinin etkilerini azaltarak bu hücrelerin plazmaya geçişini kolaylaştırdığı; aynı zamanda hasar gören sinir hücrelerini oksidatif strese karşı koruyarak enflamasyonu azaltıp sinir dokusunun yenilenmesine katkı sağladığını düşünmekteyiz (300-303).

Aloe Vera jeli tozu (Stemaloe®), kullanıldığında iki saat içerisinde dolaşımdaki kök hücre sayısını %53'e kadar arttırdığını gösteren çalışmalar ile öne çıkmıştır (305). Bu özellik meydana gelen sinir hasarında dokunun onarılmasına yardımcı bir etki gösterebilir.

1→3 beta-glukanlar, hematopoietik kök hücrelerin mobilizasyonunu destekleyerek bağışıklık sistemini güçlendirmede önemli bir rol oynar (307-309). Bu bileşiğin kök hücrelerin mobilizasyonunu desteklemesi, sinir hasarı durumunda dokunun iyileşmesine olumlu katkılar sağlayabilir.

Kolostrum tozunda bulunan büyüme faktörleri ve sitokinler, kemik iliğindeki kök hücrelerin bulunduğu mikroçevreyi destekler ve doğuştan gelen bağışıklık sistemini uyararak kök hücre aktivasyonunu teşvik eder (313-315). Bu sayede, meydana gelen sinir hasarında dokunun onarılmasına yardımcı olabilir.

Son olarak Stemregen®'in içeriğinde bulunan karabiberin aktif bileşeni piperin; antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler göstermekte, aynı zamanda biyoaktif bileşiklerin emilimini artırarak antimikrobiyal ve ağrı kesici etkiler

sunmaktadır (316-318). Bu özellikleri, meydana gelen sinir hasarında dokunun onarılmasında etkili olabilir.

Bu çalışmanın hipotezi, AH Plus® Bioceramic Sealer'ın sinir dokusu üzerinde nörotoksik etkiler yaratabileceği ve Stemregen® besin takviyesinin bu etkileri azaltabileceği yönündeydi. Araştırma sonuçlarına göre AH Plus® Bioceramic Sealer'ın sinir dokusunda nörotoksik etkiler yarattığı tespit edilmesi hipotezin ilk kısmını doğrulamaktadır. Stemregen® besin takviyesinin inflamasyonu ve dejenerasyonu kısmen azaltabileceği gözlemlendi. Bu durum, hipotezin ikinci kısmını doğrulaması da besin takviyesi kullanımının toksik etkileri azaltabileceği görülmektedir.

Çalışmada kullanılan deneysel rat modeli, insan anatomisi ve klinik durumlarla birebir örtüşmemesinden dolayı elde edilen bulguların insan klinik uygulamalarına doğrudan yansıtılmasını sınırlandırabilir. Ayrıca, uygulanan materyal ve besin takviyesinin uzun vadeli etkilerinin değerlendirilememesi, sonuçların sürekliliği konusunda eksiklik yaratmaktadır. Stemregen® besin takviyesinin kök kanal tedavisi sonrasında oluşan sinir hasarının tedavisinde kullanımına dair veri bulunmaması da bulguların klinik geçerliliğini sınırlandırmaktadır. Çalışma, sadece histopatolojik değerlendirmelerle sınırlı kalmış olup, fonksiyonel (örneğin; yürüyüş testleri gibi) ve elektrofizyolojik analizlerle desteklenmesi önerilmektedir. Bu sebeple kapsamlı ve uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. AH Plus® Bioceramic Sealer kök kanal dolgu maddesinin sinir dokusunda inflamasyon ve dejenerasyon oluşturarak nörotoksik etki gösterdiği tespit edildi.
2. Stemregen® besin takviyesinin nörotoksik etkileri kısmen azalttığı, ancak bu iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.
3. Trikalsiyum silikat içeren biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patlarının sinir dokusunda hasar oluşturmamasından dolayı dolgu materyalinin periapikal alana taşırılmaması önerilmektedir. Bu amaçla, endodontik tedavi sırasında doğru çalışma boyutunun tespiti için radyografiler ve elektronik apeks bulucular gibi yöntemlerin dikkatli kullanılması gerekmektedir.
4. Biyoseramik esaslı kök kanal dolgu patlarının nörotoksitesine ve tedavisine ilişkin uzun süreli hayvan deneylerine ve klinik çalışmalar yapılması önerilir.
5. Biyoseramik materyallerin nörotoksite potansiyelinin değerlendirilmesi ve bu alanda biyouyumlu materyaller geliştirilmesi önemli bir araştırma alanı olarak görülmelidir.

9. KAYNAKLAR

1. Wesselink P. Consensus report of the European Society of Endodontology on quality guidelines for endodontic treatment. *International Endodontic Journal*. 1994;27(3).
2. Saleh I, Ruyter I, Haapasalo M, Ørstavik D. The effects of dentine pretreatment on the adhesion of root-canal sealers. *International endodontic journal*. 2002;35(10).
3. ElDeeb ME. The sealing ability of injection-molded thermoplasticized gutta-percha. *Journal of endodontics*. 1985;11(2):84-6.
4. Schäfer E, Olthoff G. Effect of three different sealers on the sealing ability of both thermafil obturators and cold laterally compacted Gutta-Percha. *Journal of endodontics*. 2002;28(9):638-42.
5. Skinner RL, Himel VT. The sealing ability of injection-molded thermoplasticized gutta-percha with and without the use of sealers. *Journal of endodontics*. 1987;13(7):315-7.
6. Berman LH, Hargreaves KM. *Cohen's Pathways of the Pulp 12th Edition*: Elsevier Inc.; 2021.
7. Bouillaguet S, Wataha JC, Lockwood PE, Galgano C, Golay A, Krejci I. Cytotoxicity and sealing properties of four classes of endodontic sealers evaluated by succinic dehydrogenase activity and confocal laser scanning microscopy. *European journal of oral sciences*. 2004;112(2):182-7.
8. Siqueira Jr JF, Favieri A, Gahyva SM, Moraes SR, Lima KC, Lopes HP. Antimicrobial activity and flow rate of newer and established root canal sealers. *Journal of endodontics*. 2000;26(5):274-7.
9. Ricucci, Langeland. Apical limit of root canal instrumentation and obturation, part 2. A histological study. *International endodontic journal*. 1998;31(6):394-409.
10. Baugh D, Wallace J. The role of apical instrumentation in root canal treatment: a review of the literature. *Journal of endodontics*. 2005;31(5):333-40.
11. Budak N. Elektronik Kök Kanal Uzunluğu Ölçüm Cihazları. *Aydın Dental Journal*. 2017;3(2):49-60.
12. Sjögren U, Hägglund B, Sundqvist G, Wing K. Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *Journal of endodontics*. 1990;16(10):498-504.
13. Fairbourn DR, McWalter GM, Montgomery S. The effect of four preparation techniques on the amount of apically extruded debris. *Journal of endodontics*. 1987;13(3):102-8.
14. McKendry DJ. Comparison of balanced forces, endosonic, and step-back filing instrumentation techniques: quantification of extruded apical debris. *Journal of endodontics*. 1990;16(1):24-7.
15. Glickman GN, Gluskin AH, Johnson WT, Lin J. The crisis in endodontic education: current perspectives and strategies for change. *Journal of Endodontics*. 2005;31(4):255-61.
16. Brodin P, Røed A, Aars H, Ørstavik D. Neurotoxic effects of root filling materials on rat phrenic nerve in vitro. *Journal of dental research*. 1982;61(8):1020-3.

17. Escoda-Francoli J, Canalda-Sahli C, Soler A, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Inferior alveolar nerve damage because of overextended endodontic material: a problem of sealer cement biocompatibility? *Journal of Endodontics*. 2007;33(12):1484-9.
18. Ørstavik D, Brodin P, Aas E. Paraesthesia following endodontic treatment: survey of the literature and report of a case. *International endodontic journal*. 1983;16(4).
19. Gallas-Torreira MM, Reboiras-López MD, García-García A, Gándara-Rey J. Mandibular nerve paresthesia caused by endodontic treatment. *Medicina oral: organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*. 2003;8(4):299-303.
20. Morse DR. Infection-related mental and inferior alveolar nerve paresthesia: literature review and presentation of two cases. *Journal of endodontics*. 1997;23(7):457-60.
21. Öztürk Ş, Aydemir I, Öztürk KE, Özkut MM, Yeşil H, Varol T, et al. Kök Hücre ve Nöronal Rejenerasyon. *Türkiye Klinikleri J Neur*. 2013;8(3):86-92.
22. Drapeau C, Benson KF, Jensen GS. Rapid and selective mobilization of specific stem cell types after consumption of a polyphenol-rich extract from sea buckthorn berries (*Hippophae*) in healthy human subjects. *Clinical interventions in aging*. 2019;253-63.
23. Kalervo Väänänen H. Mesenchymal stem cells. *Annals of medicine*. 2005;37(7):469-79.
24. Kemp KC, Hows J, Donaldson C. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Leukemia & lymphoma*. 2005;46(11):1531-44.
25. Iyer SS, Rojas M. Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies. *Expert opinion on biological therapy*. 2008;8(5):569-81.
26. Sundqvist G, Figdor D, Persson S, Sjögren U. Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998;85(1):86-93.
27. Torabinejad M, Walton RE. *Principles and Practice of Endodontics*. 3 ed: USA: W.B. Saunders Company; 2002. 310-30 p.
28. Duigou C. Discuss the prevention and management of procedural errors during endodontic treatment. *Australian Endodontic Journal*. 2004;30(2):74-8.
29. Gutmann J. *Problem Solving in Endodontics: Prevention, Identification, and Management*, Mosby, St. Louis, Miss, USA. 1997.
30. Johnson BR. Access-related complications. *Common Complications in Endodontics: Prevention and Management*. 2018:67-85.
31. Burns R. Access openings and tooth morphology. *Pathways of the pulp* 4th ed St Louis, MO: The CV Mosby Co. 1987:120-1.
32. Castellucci A. Access cavity and endodontic anatomy. *Endodontics*. 2004;1:245-329.
33. Krasner P, Rankow HJ. Anatomy of the pulp-chamber floor. *Journal of endodontics*. 2004;30(1):5-16.
34. White SN, Boehne DJ. Endodontic complications. *Avoiding and Treating Dental Complications: Best Practices in Dentistry*. 2016:50-72.

35. Vertucci FJ, Haddix JE. Tooth morphology and access cavity preparation. *Cohen's Pathways of the Pulp*. 2011:136-222.
36. Jafarzadeh H, Abbott PV. Ledge formation: review of a great challenge in endodontics. *Journal of endodontics*. 2007;33(10):1155-62.
37. Eleftheriadis G, Lambrianidis T. Technical quality of root canal treatment and detection of iatrogenic errors in an undergraduate dental clinic. *International endodontic journal*. 2005;38(10):725-34.
38. Kapalas A, Lambrianidis T. Factors associated with root canal ledging during instrumentation. *Dental Traumatology*. 2000;16(5):229-31.
39. Adina SS, Irina-Maria G, Loredana M, Mitran M, Anca-Nicoleta T, Liviu GE, et al. Assessment of three techniques in surpassing Ledges in Curved Canals. *ARS Medica Tomitana*. 2018;24(4):159-63.
40. Gabardo MCL, Silva WJd, Gonçalves LM, Deonízio MDA. Effectiveness of different obturation techniques in surpassing the ledge formed in simulated curved canals. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2013;12:138-42.
41. Endodontists AAo. Glossary of endodontic terms: American Association of Endodontists; 2003.
42. Roda RS, Gettleman BH. Nonsurgical retreatment. *Cohen's Pathways of the Pulp*: Elsevier; 2011. p. 890-952.
43. Estrela C, Biffi J, Moura M, Lopes H. Treatment of endodontic failure. *Estrela C Endodontic Science 2nd ed* São Paulo: Artes Médicas. 2009:917-52.
44. Tsesis I, Fuss Z. Diagnosis and treatment of accidental root perforations. *Endodontic Topics*. 2006;13(1):95-107.
45. Roda RS. Root perforation repair: surgical and nonsurgical management. *Practical procedures & aesthetic dentistry: PPAD*. 2001;13(6):467-72; quiz 74.
46. Fuss Z, Trope M. Root perforations: classification and treatment choices based on prognostic factors. *Dental Traumatology*. 1996;12(6):255-64.
47. Oswald RJ. Procedural accidents and their repair. *Dental Clinics of North America*. 1979;23(4):593-616.
48. Frank AL. Resorption, perforations, and fractures. *Dental Clinics of North America*. 1974;18(2):465-87.
49. Frank AL, Weine FS. Nonsurgical therapy for the perforative defect of internal resorption. *The Journal of the American Dental Association*. 1973;87(4):863-8.
50. Seltzer S, Sinai I, August D. Periodontal effects of root perforations before and during endodontic procedures. *Journal of dental research*. 1970;49(2):332-9.
51. Nicholls E. Treatment of traumatic perforations of the pulp cavity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1962;15(5):603-12.

52. Estrela C, Pécora JD, Estrela CR, Guedes OA, Silva BS, Soares CJ, et al. Common operative procedural errors and clinical factors associated with root canal treatment. *Brazilian dental journal*. 2017;28(2):179-90.
53. Benenati FW, Roane JB, Biggs JT, Simon JH. Recall evaluation of iatrogenic root perforations repaired with amalgam and gutta-percha. *Journal of endodontics*. 1986;12(4):161-6.
54. Ingle JI, Bakland LK. *Endodontics*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2002.
55. Cameron SM, Whitlock WL, Tabor MS. Foreign body aspiration in dentistry: a review. *The Journal of the American Dental Association*. 1996;127(8):1224-9.
56. Cohen S, Schwartz S. Endodontic complications and the law. *Journal of Endodontics*. 1987;13(4):191-7.
57. Abusamaan M, Giannobile WV, Jhavar P, Gunaratnam NT. Swallowed and aspirated dental prostheses and instruments in clinical dental practice: a report of five cases and a proposed management algorithm. *The Journal of the American Dental Association*. 2014;145(5):459-63.
58. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Ghedini G, Franco F. Severe facial edema following root canal treatment. *Archives of dermatology*. 1996;132(2):231-3.
59. Becker GL, Cohen S, Borer R. The sequelae of accidentally injecting sodium hypochlorite beyond the root apex: report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1974;38(4):633-8.
60. Patterson C, McLundie A. Apical penetration by a root canal irrigant: a case report. *International Endodontic Journal*. 1989;22(4).
61. Gursoy U, Bostancı V, Kosger H. Palatal mucosa necrosis because of accidental sodium hypochlorite injection instead of anaesthetic solution. *International Endodontic Journal*. 2006;39(2):157-61.
62. Mehra P, Clancy C, Wu J. Formation of a facial hematoma during endodontic therapy. *The Journal of the American Dental Association*. 2000;131(1):67-71.
63. Alaçam T. *Endodonti*: Ankara: Özyurt Matbaacılık; 2012.
64. Kuttler Y. Microscopic investigation of root apexes. *The Journal of the American Dental Association*. 1955;50(5):544-52.
65. Ricucci. Apical limit of root canal instrumentation and obturation, part 1. Literature review. *International Endodontic Journal*. 1998;31(6):384-93.
66. Dummer PM, McGINN JH, Rees DG. The position and topography of the apical canal constriction and apical foramen. *International Endodontic Journal*. 1984;17(4):192-8.
67. ElAyouti A, Weiger R, Löst C. The ability of root ZX apex locator to reduce the frequency of overestimated radiographic working length. *Journal of endodontics*. 2002;28(2):116-9.
68. Seltzer S, Naidorf IJ. Flare-ups in endodontics: I. Etiological factors. *Journal of endodontics*. 1985;11(11):472-8.
69. Martin H, Cunningham WT. The effect of endosonic and hand manipulation on the amount of root canal material extruded. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1982;53(6):611-3.

70. Bender I, Freedland JB. Adult root fracture. *The Journal of the American Dental Association*. 1983;107(3):413-9.
71. Fuss Z, Lustig J, Tamse A. Prevalence of vertical root fractures in extracted endodontically treated teeth. *International endodontic journal*. 1999;32(4):283-6.
72. Tamse A. Iatrogenic vertical root fractures in endodontically treated teeth. *Dental Traumatology*. 1988;4(5):190-6.
73. Wilcox LR, Roskelley C, Sutton T. The relationship of root canal enlargement to finger-spreader induced vertical root fracture. *Journal of Endodontics*. 1997;23(8):533-4.
74. Shemesh H, Bier C, Wu MK, Tanomaru-Filho M, Wesselink P. The effects of canal preparation and filling on the incidence of dentinal defects. *International endodontic journal*. 2009;42(3):208-13.
75. Barreto MS, do Amaral Moraes R, da Rosa RA, Moreira CHC, Só MVR, Bier CAS. Vertical root fractures and dentin defects: effects of root canal preparation, filling, and mechanical cycling. *Journal of endodontics*. 2012;38(8):1135-9.
76. Dang DA, Walton RE. Vertical root fracture and root distortion: effect of spreader design. *Journal of Endodontics*. 1989;15(7):294-301.
77. Saw LH, Messer HH. Root strains associated with different obturation techniques. *Journal of Endodontics*. 1995;21(6):314-20.
78. Hülsmann M, Peters OA, Dummer PM. Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. *Endodontic topics*. 2005;10(1):30-76.
79. Dummer P, Davies J, Harris M. Automated thermatic condensation of gutta-percha root fillings in teeth with open (immature) apices. *Journal of Oral Rehabilitation*. 1985;12(4):323-30.
80. Vier FV, Figueiredo JAPd. Prevalence of different periapical lesions associated with human teeth and their correlation with the presence and extension of apical external root resorption. 2002.
81. Blaškovič-Šubat V, Maričić B, Šutalo J. Asymmetry of the root canal foramen. *International endodontic journal*. 1992;25(3):158-64.
82. Nino-Barrera JL, Gamboa-Martinez LF, Laserna-Zuluaga H, Unapanta J, Hernández-Mejia D, Olaya C, et al. Factors associated to apical overfilling after a thermoplastic obturation technique-Calamus® or Guttacore®: a randomized clinical experiment. *Acta Odontol Latinoam*. 2018;31(1):45-52.
83. AlRahabi MK. Evaluation of complications of root canal treatment performed by undergraduate dental students. *Libyan Journal of Medicine*. 2017;12(1).
84. Keçeci A, Çelik Ünal G, Şen B. Comparison of cold lateral compaction and continuous wave of obturation techniques following manual or rotary instrumentation. *International endodontic journal*. 2005;38(6):381-8.
85. Alantar A, Tarragano H, Lefevre B. Extrusion of endodontic filling material into the insertions of the mylohyoid muscle: a case report. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1994;78(5):646-9.

86. Yaltirik M, Berberoglu HK, Koray M, Dulger O, Yildirim S, Aydil BA. Orbital pain and headache secondary to overfilling of a root canal. *Journal of endodontics*. 2003;29(11):771-2.
87. Hülsmann M, Schäfer E. Endodontide Problemler - Etiyoloji, Tanı ve Tedavi. Şen BH, editor. İstanbul: Quintessence Yayıncılık; 2014.
88. Murthy SP, Paderno A, Balasubramanian D. Management of the marginal mandibular nerve during and after neck dissection. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2019;27(2):104-9.
89. Al-Qahtani K, Mlynarek A, Adamis J, Harris J, Seikaly H, Islam T. Intraoperative localization of the marginal mandibular nerve: a landmark study. *BMC research notes*. 2015;8:1-7.
90. Auersvald A, Auersvald LA. Management of the submandibular gland in neck lifts. *Clinics in Plastic Surgery*. 2018;45(4):507-25.
91. Somayaji SK, Acharya SR, Mohandas K, Venkataramana V. Anatomy and clinical applications of the mandibular nerve. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2012;113(7):431-40.
92. Al-Rawee RY, Abdalfattah MM. Anatomy respect in implant dentistry. assortment, location, clinical importance. *Journal of Dental Problems and Solutions*. 2020;7(2):068-78.
93. Ghatak RN, Helwany M, Ginglen JG. Anatomy, head and neck, mandibular nerve. 2018.
94. Von Arx T, Nakashima MJ, Lozanoff S. The face—a musculoskeletal perspective. A literature review. *Swiss Dental Journal SSO—Science and Clinical Topics*. 2018;128(9):678-88.
95. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O, Parkkola R. Difficult diagnosis of facial pain: A case report and mini-review. *Scandinavian Journal of Pain*. 2010;1(4):179-83.
96. Agur AM, Dalley II AF. Grant's atlas of anatomy: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
97. Martini F, Timmons MJ, McKinley MP. Human Anatomy: Prentice Hall; 2000.
98. Reina MA, Sala-Blanch X, Fabiola M, Arriazu R, Prats-Galino A. Connective tissues of peripheral nerves. *Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2015.
99. Nitzan D, Stabholz A, Azaz B. Concepts of accidental overfilling and over instrumentation in the mandibular canal during root canal treatment. *Journal of endodontics*. 1983;9(2):81-5.
100. Fanibunda K, Whitworth J, Steele J. The management of thermomechanically compacted gutta-percha extrusion in the inferior dental canal. *British dental journal*. 1998;184(7):330-2.
101. Blanas N, Kienle F, Sandor GK. Inferior alveolar nerve injury caused by thermoplastic gutta-percha overextension. *Journal-Canadian Dental Association*. 2004;70:384-7.
102. Tilotta-Yasukawa F, Millot S, El Haddioui A, Bravetti P, Gaudy J-F. Labiomandibular paresthesia caused by endodontic treatment: an anatomic and clinical study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;102(4):e47-e59.
103. Ngeow WC. Is there a " safety zone" in the mandibular premolar region where damage to the mental nerve can be avoided if periapical extrusion occurs? *Journal of the Canadian Dental Association*. 2010;76.
104. Kockapan C. Überfüllung in den Mandibularkanal als endodontische Komplikation. *Schweizerische monatschrift für Zahnmedizin*. 1993;103:20-.

105. Leinenbach F, Leyhausen G, Geurtsen W. Biocompatibility of root-canal filling materials in fibroblast cultures. *J Dent Res.* 1993;72:219.
106. Schmelzle R. Sensibilitätsstörungen des Nervus alveolaris inferior. *Dtsch Zahnärztl Z.* 1986;41:792.
107. Grötz K, Al-Nawas B, De Aguiar E, Schulz A, Wagner W. Treatment of injuries to the inferior alveolar nerve after endodontic procedures. *Clinical oral investigations.* 1998;2:73-6.
108. Arenholt-Bindslev D, Hörsted-Bindslev P. A simple model for evaluating relative toxicity of root filling materials in cultures of human oral fibroblasts. *Dental Traumatology.* 1989;5(5):219-26.
109. Boiesen J, Brodin P. Neurotoxic effect of two root canal sealers with calcium hydroxide on rat phrenic nerve in vitro. *Dental Traumatology.* 1991;7(6):242-5.
110. Brodin P. Neurotoxic and analgesic effects of root canal cements and pulp-protecting dental materials. *Dental Traumatology.* 1988;4(1):1-11.
111. Castagnola L. Das Überfüllen der Wurzelkanäle im Gebiet der Sinus maxillaris und Canalis mandibularis. *Schweiz Monatsschr Zahnheilkd.* 1951;61:295-300.
112. Fromme H, Guttzeit R, Riedel H. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der mechanischen und chemischen Wurzelkanalaufbereitung sowie zur Wandständigkeit von Wurzelfüllungsmaterialien. *Dtsch Zahnärztl.* 1970(25/9):865-76.
113. Holland G. A histological comparison of periapical inflammatory and neural responses to two endodontic sealers in the ferret. *Archives of oral biology.* 1994;39(7):539-44.
114. Meryon S, Brook A. In vitro comparison of the cytotoxicity of twelve endodontic materials using a new technique. *International Endodontic Journal.* 1990;23(4):203-10.
115. Orlay H. Overfilling in root canal treatment. Two accidents with N2. *British dental journal.* 1966;120(8):376-.
116. Pascon EA, Leonardo MR, Safavi K, Langeland K. Tissue reaction to endodontic materials: methods, criteria, assessment, and observations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology.* 1991;72(2):222-37.
117. Tuğ Kılıkış B, Er K, Taşdemir T, Yildirim M, Taskesen F, Tümkaya L, et al. Neurotoxicity of various root canal sealers on rat sciatic nerve: an electrophysiologic and histopathologic study. *Clinical oral investigations.* 2015;19:2091-100.
118. Schmelzle R. Sensation disorders of the inferior alveolar nerve. A rare complication caused by extruded root canal filling materials. *Deutsche zahnärztliche Zeitschrift.* 1986;41(8):792-4.
119. Bruno E, Paini L, Giardini R. Root canal overfilling. Periapical immune reactions. *Minerva Stomatologica.* 1995;44(10):439-44.
120. Sonat B, Dalat D, Günhan O. Periapical tissue reaction to root fillings with Sealapex. *International Endodontic Journal.* 1990;23(1):46-52.
121. Legent F, Billet J, Beauvillain C, Bonnet J, Miegerville M. The role of dental canal fillings in the development of *Aspergillus* sinusitis: a report of 85 cases. *Archives of oto-rhino-laryngology.* 1989;246:318-20.

122. LaBanc JP, Epker BN. Serious inferior alveolar nerve dysesthesia after endodontic procedure: report of three cases. *Journal of the American Dental Association* (1939). 1984;108(4):605-7.
123. Neaverth EJ. Disabling complications following inadvertent overextension of a root canal filling material. *Journal of endodontics*. 1989;15(3):135-9.
124. Erişen R, Yücel T, Küçükay S. Endomethasone root canal filling material in the mandibular canal: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1989;68(3):343-5.
125. Lindner G. Irritation des Nervus mentalis nach Wurzelfüllung des linken, unteren, zweiten Prämolaren. *Quintessenz*. 1971;22:29-30.
126. Franco M, Ferronato G. Il nervo mandibolare in odontostomatologia: FRAFIN; 1996.
127. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain*. 1943;66(4):237-88.
128. Karalar Ş. Periferik Sinir Sisteminde Kompresyon Süresinin ve Şiddetinin Sinir İletimine ve Sinirin Yeniden Toparlama Süresine Etkisinin Elektrodagnostik Olarak Değerlendirilmesi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2022.
129. Timothy H, eV HW. Nerve injury: Classification, clinical assessment, investigation, and management. *Living Textbook of Hand Surgery* Cologne: gms. 2014.
130. Alves FR, Coutinho MS, Gonçalves LS. Endodontic-related facial paresthesia: systematic review. *J Can Dent Assoc*. 2014;80(80):e13.
131. Cohenca N, Rotstein I. Mental nerve paresthesia associated with a non-vital tooth. *Dental Traumatology*. 1996;12(6):298-300.
132. Knowles KI, Jergenson MA, Howard JH. Paresthesia associated with endodontic treatment of mandibular premolars. *Journal of endodontics*. 2003;29(11):768-70.
133. Giuliani M, Lajolo C, Deli G, Silveri C. Inferior alveolar nerve paresthesia caused by endodontic pathosis: a case report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2001;92(6):670-4.
134. Ozkan BT, Celik S, Durmus E. Paresthesia of the mental nerve stem from periapical infection of mandibular canine tooth: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;105(5):e28-e31.
135. Ahonen M, Tjäderhane L. Endodontic-related paresthesia: a case report and literature review. *Journal of endodontics*. 2011;37(10):1460-4.
136. Di Lenarda R, Cadenaro M, Stacchi C. Paresthesia of the mental nerve induced by periapical infection: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000;90(6):746-9.
137. Skaper SD, Facci L, Leon A. Inflammatory mediator stimulation of astrocytes and meningeal fibroblasts induces neuronal degeneration via the nitridergic pathway. *Journal of neurochemistry*. 1995;64(1):266-76.
138. Rowe A. Damage to the inferior dental nerve during or following endodontic treatment. *British dental journal*. 1983;155(9):306-7.

139. Morse D. Endodontic-related inferior alveolar nerve and mental foramen paresthesia. *Compendium of continuing education in dentistry* (Jamesburg, NJ: 1995). 1997;18(10):963-8, 70.
140. Antrim DD. Paresthesia of the inferior alveolar nerve caused by periapical pathology. *Journal of Endodontics*. 1978;4(7):220-1.
141. Joubert J, Farman AG, Nortjé C. Lip paresthesia of dental origin. *Journal of oral medicine*. 1979;34(1):26-7.
142. Gilbert BO, Dickerson II AW. Paresthesia of the mental nerve after an acute exacerbation of chronic apical periodontitis. *The Journal of the American Dental Association*. 1981;103(4):588-90.
143. Glassman GD. Flare-up with associated paresthesia of a mandibular second premolar with three root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1987;64(1):110-3.
144. Lambrianidis T, Molyvdas J. Paresthesia of the inferior alveolar nerve caused by periodontal-endodontic pathosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1987;63(1):90-2.
145. Mjör IA. Dental materials: biological properties and clinical evaluations. (No Title). 1985.
146. Grossman LI, Oliet S, Del Rio CE. *Endodontic practice* (Eleventh Edition). 11 ed: Lea & Febiger, Philadelphia, PA; 1988.
147. Allan NA, Walton RE, Schaffer M. Setting times for endodontic sealers under clinical usage and in vitro conditions. *Journal of Endodontics*. 2001;27(6):421-3.
148. Augsburger RA, Peters DD. Radiographic evaluation of extruded obturation materials. *Journal of endodontics*. 1990;16(10):492-7.
149. Kazemi RB, Safavi KE, Spångberg LS. Dimensional changes of endodontic sealers. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1993;76(6):766-71.
150. Krastl G, Allgayer N, Lenherr P, Filippi A, Taneja P, Weiger R. Tooth discoloration induced by endodontic materials: a literature review. *Dental traumatology*. 2013;29(1):2-7.
151. Peters DD. Two-year in vitro solubility evaluation of four gutta-percha sealer obturation techniques. *Journal of Endodontics*. 1986;12(4):139-45.
152. Al-Khatib ZZ, Baum RH, Morse DR, Yesilsoy C, Bhambhani S, Furst ML. The antimicrobial effect of various endodontic sealers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1990;70(6):784-90.
153. Barkhordar RA. Evaluation of antimicrobial activity in vitro of ten root canal sealers on *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus mutans*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1989;68(6):770-2.
154. Heling I, Chandler NP. The antimicrobial effect within dentinal tubules of four root canal sealers. *Journal of endodontics*. 1996;22(5):257-9.
155. Cotton TP, Schindler WG, Schwartz SA, Watson WR, Hargreaves KM. A retrospective study comparing clinical outcomes after obturation with Resilon/Epiphany or Gutta-Percha/Kerr sealer. *Journal of Endodontics*. 2008;34(7):789-97.

156. Kaur A, Shah N, Logani A, Mishra N. Biotoxicity of commonly used root canal sealers: A meta-analysis. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*. 2015;18(2):83-8.
157. Thakur S, Emil J, Paulaian B. Evaluation of mineral trioxide aggregate as root canal sealer: A clinical study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*. 2013;16(6):494-8.
158. Camps J, About I. Cytotoxicity testing of endodontic sealers: a new method. *Journal of endodontics*. 2003;29(9):583-6.
159. Desai S, Chandler N. Calcium hydroxide-based root canal sealers: a review. *Journal of endodontics*. 2009;35(4):475-80.
160. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International endodontic journal*. 2011;44(8):697-730.
161. Esberard RM, Carnes Jr DL, del Rio CE. Changes in pH at the dentin surface in roots obturated with calcium hydroxide pastes. *Journal of Endodontics*. 1996;22(8):402-5.
162. Holland G. Periapical response to apical plugs of dentin and calcium hydroxide in ferret canines. *Journal of endodontics*. 1984;10(2):71-4.
163. Tagger M, Tagger E, Kfir A. Release of calcium and hydroxyl ions from set endodontic sealers containing calcium hydroxide. *Journal of Endodontics*. 1988;14(12):588-91.
164. Chang S-W, Lee S-Y, Kang S-K, Kum K-Y, Kim E-C. In vitro biocompatibility, inflammatory response, and osteogenic potential of 4 root canal sealers: Sealapex, Sankin apatite root sealer, MTA Fillapex, and iRoot SP root canal sealer. *Journal of endodontics*. 2014;40(10):1642-8.
165. Friedman S, Löst C, Zarrabian M, Trope M. Evaluation of success and failure after endodontic therapy using a glass ionomer cement sealer. *Journal of endodontics*. 1995;21(7):384-90.
166. Çobankara FK, Altinöz HC, Erganiş O, Kav K, Belli S. In vitro antibacterial activities of root-canal sealers by using two different methods. *Journal of endodontics*. 2004;30(1):57-60.
167. Moshonov J, Trope M, Friedman S. Retreatment efficacy 3 months after obturation using glass ionomer cement, zinc oxide-eugenol, and epoxy resin sealers. *Journal of endodontics*. 1994;20(2):90-2.
168. Fransen JN, He J, Glickman GN, Rios A, Shulman JD, Honeyman A. Comparative assessment of ActiV GP/glass ionomer sealer, Resilon/Epiphany, and gutta-percha/AH plus obturation: a bacterial leakage study. *Journal of endodontics*. 2008;34(6):725-7.
169. Koch M. Formaldehyde release from root-canal sealers: influence of method. *International endodontic journal*. 1999;32(1):10-6.
170. Spångberg LS, Barbosa SV, Lavigne GD. AH26 releases formaldehyde. *Journal of endodontics*. 1993;19(12):596-8.
171. Leonardo MR, da Silva LAB, Tanomaru Filho M, da Silva RS. Release of formaldehyde by 4 endodontic sealers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999;88(2):221-5.
172. Kim YK, Grandini S, Ames JM, Gu L-s, Kim SK, Pashley DH, et al. Critical review on methacrylate resin-based root canal sealers. *Journal of endodontics*. 2010;36(3):383-99.

173. Pameijer CH, Zmener O. Resin materials for root canal obturation. *Dental Clinics*. 2010;54(2):325-44.
174. Langeland K, Olsson B, Pascon E. Biological evaluation of Hydron. *Journal of endodontics*. 1981;7(5):196-204.
175. Bergmans L, Moisiadis P, De Munck J, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Effect of polymerization shrinkage on the sealing capacity of resin fillers for endodontic use. *Journal of Adhesive Dentistry*. 2005;7(4).
176. Tay FR, Loushine RJ, Monticelli F, Weller RN, Breschi L, Ferrari M, et al. Effectiveness of resin-coated gutta-percha cones and a dual-cured, hydrophilic methacrylate resin-based sealer in obturating root canals. *Journal of endodontics*. 2005;31(9):659-64.
177. Shipper G, Ørstavik D, Teixeira FB, Trope M. An evaluation of microbial leakage in roots filled with a thermoplastic synthetic polymer-based root canal filling material (Resilon). *Journal of endodontics*. 2004;30(5):342-7.
178. Radovic I, Monticelli F, Goracci C, Vulicevic ZR, Ferrari M. Self-adhesive resin cements: a literature review. *Journal of Adhesive Dentistry*. 2008;10(4).
179. Lawson MS, Loushine B, Mai S, Weller RN, Pashley DH, Tay FR, et al. Resistance of a 4-META-containing, methacrylate-based sealer to dislocation in root canals. *Journal of endodontics*. 2008;34(7):833-7.
180. Belli S, Ozcan E, Derinbay O, Eldeniz AU. A comparative evaluation of sealing ability of a new, self-etching, dual-curable sealer: hybrid root SEAL (MetaSEAL). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;106(6):e45-e52.
181. Onay EO, Ungor M, Unver S, Ari H, Belli S. An in vitro evaluation of the apical sealing ability of new polymeric endodontic filling systems. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009;108(2):e49-e54.
182. Ørstavik D, Nordahl I, Tibballs JE. Dimensional change following setting of root canal sealer materials. *Dental materials*. 2001;17(6):512-9.
183. Bouillaguet S, Wataha JC, Tay FR, Brackett MG, Lockwood PE. Initial in vitro biological response to contemporary endodontic sealers. *Journal of endodontics*. 2006;32(10):989-92.
184. Collado-González M, Tomás-Catalá CJ, Oñate-Sánchez RE, Moraleda JM, Rodríguez-Lozano FJ. Cytotoxicity of GuttaFlow Bioseal, GuttaFlow2, MTA Fillapex, and AH Plus on human periodontal ligament stem cells. *Journal of endodontics*. 2017;43(5):816-22.
185. Mandal P, Zhao J, Sah SK, Huang Y, Liu J. In vitro cytotoxicity of guttaflow 2 on human gingival fibroblasts. *Journal of endodontics*. 2014;40(8):1156-9.
186. Zielinski TM, Baumgartner JC, Marshall JG. An evaluation of Guttaflow and gutta-percha in the filling of lateral grooves and depressions. *Journal of endodontics*. 2008;34(3):295-8.
187. Camargo RVd, Silva-Sousa YTC, Rosa RPFd, Mazzi-Chaves JF, Lopes FC, Steier L, et al. Evaluation of the physicochemical properties of silicone-and epoxy resin-based root canal sealers. *Brazilian Oral Research*. 2017;31:e72.

188. Rodríguez-Lozano FJ, Collado-González M, Tomás-Catalá C, García-Bernal D, López S, Oñate-Sánchez R, et al. GuttaFlow Bioseal promotes spontaneous differentiation of human periodontal ligament stem cells into cementoblast-like cells. *Dental Materials*. 2019;35(1):114-24.
189. FDA explains status of N2 material. *J Am Dent Assoc*. 1992;123(7):236-7.
190. Serper A, Üçer O, Onur R, Etikan Ib. Comparative neurotoxic effects of root canal filling materials on rat sciatic nerve. *Journal of Endodontics*. 1998;24(9):592-4.
191. Sargenti A. The Sargenti N-2 method. *Dental Survey*. 1978;54(10):55-8.
192. Oswald RJ, Cohn SA. Systemic distribution of lead from root canal fillings. *Journal of endodontics*. 1975;1(2):59-63.
193. Block RM, Lewis RD, Hirsch J, Coffey J, Langeland K. Systemic distribution of N2 paste containing 14C paraformaldehyde following root canal therapy in dogs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1980;50(4):350-60.
194. Cohler CM, Newton CW, Patterson SS, Kafrawy AH. Studies of Sargenti's technique of endodontic treatment: short-term response in monkeys. *Journal of Endodontics*. 1980;6(3):473-8.
195. Newton CW, Patterson SS, Kafrawy AH. Studies of Sargenti's technique of endodontic treatment: six-month and one-year responses. *Journal of Endodontics*. 1980;6(4):509-17.
196. Kleier DJ, Averbach RE. Painful dysesthesia of the inferior alveolar nerve following use of a paraformaldehyde-containing root canal sealer. *Dental Traumatology*. 1988;4(1):46-8.
197. Awawdeh L, Al-Qudah A, Hamouri H, Chakra RJ. Outcomes of vital pulp therapy using mineral trioxide aggregate or biodentine: a prospective randomized clinical trial. *Journal of endodontics*. 2018;44(11):1603-9.
198. Jafari F, Jafari S, Etesamnia P. Genotoxicity, bioactivity and clinical properties of calcium silicate based sealers: a literature review. *Iranian endodontic journal*. 2017;12(4):407.
199. Parirokh M, Torabinejad M, Dummer P. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview—part I: vital pulp therapy. *International endodontic journal*. 2018;51(2):177-205.
200. Torabinejad M, Parirokh M, Dummer PM. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview—part II: other clinical applications and complications. *International endodontic journal*. 2018;51(3):284-317.
201. Cuesta A, Zea-Garcia JD, Londono-Zuluaga D, De la Torre AG, Santacruz I, Vallcorba O, et al. Multiscale understanding of tricalcium silicate hydration reactions. *Scientific reports*. 2018;8(1):8544.
202. Darvell B, Wu R. “MTA”—an hydraulic silicate cement: review update and setting reaction. *Dental Materials*. 2011;27(5):407-22.
203. Kossev AD. Ceramics-based sealers as a new alternative to currently used endodontic sealers. *Roots*. 2009;1:42-8.

204. Sanz JL, López-García S, Rodríguez-Lozano FJ, Melo M, Lozano A, Llena C, et al. Cytocompatibility and bioactive potential of AH Plus Bioceramic Sealer: An in vitro study. *International Endodontic Journal*. 2022;55(10):1066-80.
205. de Souza LC, Neves GST, Kirkpatrick T, Letra A, Silva R. Physicochemical and biological properties of AH plus bioceramic. *Journal of endodontics*. 2023;49(1):69-76.
206. Lim E-S, Park Y-B, Kwon Y-S, Shon W-J, Lee K-W, Min K-S. Physical properties and biocompatibility of an injectable calcium-silicate-based root canal sealer: in vitro and in vivo study. *BMC oral health*. 2015;15:1-7.
207. Mendes AT, Silva PBd, Só BB, Hashizume LN, Vivan RR, Rosa RAd, et al. Evaluation of physicochemical properties of new calcium silicate-based sealer. *Brazilian dental journal*. 2018;29(6):536-40.
208. Siboni F, Taddei P, Zamparini F, Prati C, Gandolfi M. Properties of BioRoot RCS, a tricalcium silicate endodontic sealer modified with povidone and polycarboxylate. *International endodontic journal*. 2017;50:e120-e36.
209. Urban K, Neuhaus J, Donnermeyer D, Schäfer E, Dammaschke T. Solubility and pH value of 3 different root canal sealers: a long-term investigation. *Journal of endodontics*. 2018;44(11):1736-40.
210. Walsh RM, He J, Schweitzer J, Opperman LA, Woodmansey KF. Bioactive endodontic materials for everyday use: a review. *Gen Dent*. 2018;66(3):48-51.
211. Almeida LHS, Moraes RR, Morgental RD, Pappen FG. Are premixed calcium silicate-based endodontic sealers comparable to conventional materials? A systematic review of in vitro studies. *Journal of endodontics*. 2017;43(4):527-35.
212. Hess D, Solomon E, Spears R, He J. Retreatability of a bioceramic root canal sealing material. *Journal of endodontics*. 2011;37(11):1547-9.
213. Kok D, Da Rosa RA, Barreto MS, Busanello FH, Santini MF, Pereira JR, et al. Penetrability of AH plus and MTA fillapex after endodontic treatment and retreatment: A confocal laser scanning microscopy study. *Microscopy research and technique*. 2014;77(6):467-71.
214. Carpenter MT, Sidow SJ, Lindsey KW, Chuang A, McPherson III JC. Regaining apical patency after obturation with gutta-percha and a sealer containing mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*. 2014;40(4):588-90.
215. Neelakantan P, Grotra D, Sharma S. Retreatability of 2 mineral trioxide aggregate-based root canal sealers: a cone-beam computed tomography analysis. *Journal of endodontics*. 2013;39(7):893-6.
216. Chopra V. *Bioceramics in Endodontics*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2024.
217. AH Plus Bioceramic Sealer Brochure: Dentsply Sirona; 2022 [Available from: <https://www.dentsplysirona.com/en-us/discover/discover-by-brand/ah-plus-bioceramic-sealer.html> (accessed 08 June 2024)].

218. Hamdy TM, Galal MM, Ismail AG, Saber S. Physicochemical properties of AH plus bioceramic sealer, Bio-C Sealer, and ADseal root canal sealer. *Head & Face Medicine*. 2024;20(1):2.
219. Murray PE, García Godoy C, García Godoy F. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* (Internet). 2007;12(3):258-66.
220. Schmalz G. Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clinical oral investigations*. 1998;1:154-62.
221. Phillips RW. Biological consideration in use of dental materials. *Skinner's Science of Dental Materials* Indiana. 1991.
222. Bayırlı G. *Pratik Endodonti*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi; 1990.
223. De Deus Q. Frequency, location, and direction of the lateral, secondary, and accessory canals. *Journal of endodontics*. 1975;1(11):361-6.
224. Dongari A, Lambrianidis T. Periodontally derived pulpal lesions. *Dental Traumatology*. 1988;4(2):49-54.
225. Gulati N, Chandra S, Aggarwal P, Jaiswal J, Singh M. Cytotoxicity of eugenol in sealer containing zinc-oxide. *Dental Traumatology*. 1991;7(4):181-5.
226. Holland R, Valle GF, Taintor JF, Ingle JJ. Influence of bony resorption on endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1983;55(2):191-203.
227. Soares I, Goldberg F, Massone EJ, Soares IM. Periapical tissue response to two calcium hydroxide-containing endodontic sealers. *Journal of endodontics*. 1990;16(4):166-9.
228. Lambrianidis TP. Risk management in root canal treatment: University Studio Press Thessaloniki; 2001.
229. Neff T, Layman D, Jeanson BG. In vitro cytotoxicity evaluation of endodontic sealers exposed to heat before assay. *Journal of Endodontics*. 2002;28(12):811-4.
230. de Oliveira Mendes ST, Sobrinho APR, de Carvalho AT, de Souza Côrtes MI, Vieira LQ. In vitro evaluation of the cytotoxicity of two root canal sealers on macrophage activity. *Journal of endodontics*. 2003;29(2):95-9.
231. Safavi KE, Spangberg LS, Costa NS, Sapounas G. An in vitro method for longitudinal evaluation of toxicity of endodontic sealers. *Journal of Endodontics*. 1989;15(10):484-6.
232. Schwarze T, Fiedler I, Leyhausen G, Geurtsen W. The cellular compatibility of five endodontic sealers during the setting period. *Journal of Endodontics*. 2002;28(11):784-6.
233. Schwarze T, Leyhausen G, Geurtsen W. Long-term cytocompatibility of various endodontic sealers using a new root canal model. *Journal of Endodontics*. 2002;28(11):749-53.
234. Spangberg L, Langeland K. Biologic effects of dental materials: 1. Toxicity of root canal filling materials on HeLa cells in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1973;35(3):402-14.

235. Shipper G, Teixeira FB, Arnold RR, Trope M. Periapical inflammation after coronal microbial inoculation of dog roots filled with gutta-percha or resilon. *Journal of endodontics*. 2005;31(2):91-6.
236. Wennberg A. Biological evaluation of root canal sealers using in vitro and in vivo methods. *Journal of Endodontics*. 1980;6(10):784-7.
237. Asrari M, Lobner D. In vitro neurotoxic evaluation of root-end-filling materials. *Journal of Endodontics*. 2003;29(11):743-6.
238. Olsson B, Sliwkowski A, Langeland K. Subcutaneous implantation for the biological evaluation of endodontic materials. *Journal of Endodontics*. 1981;7(8):355-69.
239. Görduysus MÖ, Etikan I, Gököz A. Histopathological evaluation of the tissue reactions to Endo-Fill root canal sealant and filling material in rats. *Journal of endodontics*. 1998;24(3):194-6.
240. Kolokouris I, Economides N, Beltes P, Vlemmas I. In vivo comparison of the biocompatibility of two root canal sealers implanted into the subcutaneous connective tissue of rats. *Journal of endodontics*. 1998;24(2):82-5.
241. Ørstavik D, Mjör IA. Histopathology and x-ray microanalysis of the subcutaneous tissue response to endodontic sealers. *Journal of endodontics*. 1988;14(1):13-23.
242. Gençoglu N, Türkmen C, Ahiskali R. A new silicon-based root canal sealer (Roekoseal®-Automix). *Journal of oral rehabilitation*. 2003;30(7):753-7.
243. Bilginer S, Esener IT, Söylemezoğlu F, Tiftik AM. The investigation of biocompatibility and apical microleakage of tricalcium phosphate based root canal sealers. *Journal of endodontics*. 1997;23(2):105-9.
244. Figueiredo J, Pesce HF, Gioso MA, Figueiredo M. The histological effects of four endodontic sealers implanted in the oral mucosa: submucous injection versus implant in polyethylene tubes. *International endodontic journal*. 2001;34(5):377-85.
245. Kaplan AE, Ormaechea M, Picca M, Canzobre M, Ubios A. Rheological properties and biocompatibility of endodontic sealers. *International endodontic journal*. 2003;36(8):527-32.
246. Mittal M, Chandra S, Chandra S. Comparative tissue toxicity evaluation of four endodontic sealers. *Journal of endodontics*. 1995;21(12):622-4.
247. Molloy D, Goldman M, White RR, Kabani S. Comparative tissue tolerance of a new endodontic sealer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1992;73(4):490-3.
248. Silva LB, Leonardo MR, Faccioli LH, Figueiredo F. Inflammatory response to calcium hydroxide based root canal sealers. *Journal of endodontics*. 1997;23(2):86-90.
249. Yaltirik M, Ozbas H, Bilgic B, Issever H. Reactions of connective tissue to mineral trioxide aggregate and amalgam. *Journal of Endodontics*. 2004;30(2):95-9.
250. Zmener O, Guglielmotti MB, Cabrini RL. Tissue response to an experimental calcium hydroxide-based endodontic sealer: a quantitative study in subcutaneous connective tissue of the rat. *Dental Traumatology*. 1990;6(2):66-71.

251. Economides N, Kotsaki-Kovatsi V-P, Pouloupoulos A, Kolokuris I, Rozos G, Shore R. Experimental study of the biocompatibility of four root canal sealers and their influence on the zinc and calcium content of several tissues. *Journal of endodontics*. 1995;21(3):122-7.
252. Spangberg L. The study of biological properties of dental materials In: *Experimental Endodontics*. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1990.
253. Makkes PC, van Velzen ST, Wesselink P, De Greeve P. Polyethylene tubes as a model for the root canal. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1977;44(2):293-300.
254. Bhambhani SM, Bolanos OR. Tissue reactions to endodontic materials implanted in the mandibles of guinea pigs. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1993;76(4):493-501.
255. Deemer JP, Tsaknis PJ. The effects of overfilled polyethylene tube intraosseous implants in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1979;48(4):358-73.
256. Liggett WR, Brady JM, Tsaknis PJ, Del Rio CE. Light microscopy, scanning electron microscopy, and microprobe analysis of bone response to zinc and nonzinc amalgam implants. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1980;49(3):254-62.
257. Ogasawara T, Yoshimine Y, Yamamoto M, Akamine A. Biocompatibility of an experimental glass-ionomer cement sealer in rat mandibular bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003;96(4):458-65.
258. Olsen FK, Austin BP, Walia H. Osseous reaction to implanted ZOE retrograde filling materials in the tibia of rats. *Journal of Endodontics*. 1994;20(8):389-94.
259. Kurtuluş B. Farklı kök kanalı dolgu maddelerinin (sealer) kemik içi implantasyonu ile biyouyumluluklarının histopatolojik olarak incelenmesi= Intraosseous biocompatibility of different root canal sealers: Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Endodonti; 2007.
260. Pertot W-J, Stephan G, Tardieu C, Proust J-P. Comparison of the intraosseous biocompatibility of Dyract and Super EBA. *Journal of Endodontics*. 1997;23(5):315-9.
261. Pissiotis E, Spngberg L. Reaction of bony tissue to implanted silver glass ionomer and a reinforced zinc oxide-eugenol cement. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2000;89(5):623-9.
262. Olsson B, Sliwowski A, Langeland K. Intraosseous implantation for biological evaluation of endodontic materials. *Journal of Endodontics*. 1981;7(6):253-65.
263. Fitzgerald MT, Folan-Curran J. *Clinical neuroanatomy and related neuroscience*. 2002.
264. Shenaq S, Kim J. *Repair and grafting of peripheral nerve*. Plastic surgery 2nd ed Philadelphia: Saunders Elsevier. 2006;1:719-43.
265. Kılıkş BT. Değişik İçerikli Kök Kanal Patlarının Rat Siyatik Siniri Üzerine Nörotoksik Etkileri. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi; 2013.
266. Landers M, Altenburger P. *Peripheral nerve injury*. *Advances in Physiotherapy*. 2003;5(2):67-82.
267. Burnstock G, Milner P. *Nervous System*. Newyork: Churchill Livingstone1995.

268. Hunt GC. Peripheral nerve biomechanics: application to neuromobilization approaches. *Physical therapy reviews*. 2002;7(2):111-21.
269. Mills S. *Histology for pathologists*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
270. Okutan Ö, Solaroğlu İ. Periferik sinir ve pleksusların anatomisi. *TND Temel Nöroşirürji Kitabı*. Ankara 2010. 91-3 p.
271. Bain J, Mackinnon S, Hunter D. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plastic and reconstructive surgery*. 1989;83(1):129-36.
272. Shah VK, Shalia KK. Stem cell therapy for acute myocardial infarction-long term 24 months follow-up. *J Clin Trials Cardiol*. 2014;1:1-5.
273. Zheng R, Geng T, Wu D-Y, Zhang T, He H-N, Du H-N, et al. Derivation of feeder-free human extended pluripotent stem cells. *Stem cell reports*. 2021;16(7):1686-96.
274. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *cell*. 2000;100(1):157-68.
275. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *cell*. 2006;126(4):663-76.
276. Orbay H, Tobita M, Mizuno H. Mesenchymal stem cells isolated from adipose and other tissues: basic biological properties and clinical applications. *Stem cells international*. 2012;2012(1):461718.
277. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *science*. 1999;284(5411):143-7.
278. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *Journal of cellular biochemistry*. 2006;98(5):1076-84.
279. Prockop DJ. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Molecular Therapy*. 2009;17(6):939-46.
280. Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mayer B, Parmelee A, Doi K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E₂-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nature medicine*. 2009;15(1):42-9.
281. Dicker A, Le Blanc K, Åström G, van Harmelen V, Götherström C, Blomqvist L, et al. Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue. *Experimental cell research*. 2005;308(2):283-90.
282. Young H, Mancini M, Wright R, Smith J, Black Jr A, Reagan C, et al. Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs. *Developmental dynamics*. 1995;202(2):137-44.
283. Tsai M-S, Hwang S-M, Chen K-D, Lee Y-S, Hsu L-W, Chang Y-J, et al. Functional network analysis of the transcriptomes of mesenchymal stem cells derived from amniotic fluid, amniotic membrane, cord blood, and bone marrow. *Stem Cells*. 2007;25(10):2511-23.
284. Merino JJ, Cabaña-Muñoz ME, Pelaz MJ. The Bluegreen Algae (AFA) Consumption over 48 h Increases the Total Number of Peripheral CD34⁺ Cells in Healthy Patients: Effect of Short-

- Term and Long-Term Nutritional Supplementation (Curcumin/AFA) on CD34+ Levels (Blood). *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10(2):49.
285. Kingham PJ, Terenghi G. Bioengineered nerve regeneration and muscle reinnervation. *Journal of Anatomy*. 2006;209(4):511-26.
 286. Guo RW, F.; Wu, Y.; Liu, J. Neuroprotective potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in ex vivo models of peripheral nerve injury. *Neuroscience Letters*. 2016;618:84-92.
 287. Usubalieva A, Eyiz V, Totubaeva N, Tontul I. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Sea-Buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) Grown in Issyk-Kul Region, Kyrgyz Republic. *Akademik Gıda*. 2022;20(4):321-8.
 288. Olas B, Kontek B, Malinowska P, Żuchowski J, Stochmal A. *Hippophae rhamnoides* L. fruits reduce the oxidative stress in human blood platelets and plasma. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016(1):4692486.
 289. Fatima T, Snyder CL, Schroeder WR, Cram D, Datla R, Wishart D, et al. Fatty acid composition of developing sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berry and the transcriptome of the mature seed. *PloS one*. 2012;7(4):e34099.
 290. Amato A, Terzo S, Marchesa P, Maffongelli A, Martorana M, Scoglio S, et al. Spasmolytic effects of aphanizomenon flos aquae (afa) extract on the human colon contractility. *Nutrients*. 2021;13(10):3445.
 291. Jensen GS, Hart AN, Zaske LA, Drapeau C, Gupta N, Schaeffer DJ, et al. Mobilization of human CD34+ CD133+ and CD34+ CD133– stem cells in vivo by consumption of an extract from *Aphanizomenon flos-aquae*—related to modulation of CXCR4 expression by an L-selectin ligand? *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2007;8(3):189-202.
 292. Ale MT, Mikkelsen JD, Meyer AS. Important determinants for fucoidan bioactivity: A critical review of structure-function relations and extraction methods for fucose-containing sulfated polysaccharides from brown seaweeds. *Marine drugs*. 2011;9(10):2106-30.
 293. Cabral EM, Mondala JRM, Oliveira M, Przyborska J, Fitzpatrick S, Rai DK, et al. Influence of molecular weight fractionation on the antimicrobial and anticancer properties of a fucoidan rich-extract from the macroalgae *Fucus vesiculosus*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;186:994-1002.
 294. Wang J, Hu S, Jiang W, Song W, Cai L, Wang J. Fucoidan from sea cucumber may improve hepatic inflammatory response and insulin resistance in mice. *International Immunopharmacology*. 2016;31:15-23.
 295. Teas J, Pino S, Critchley A, Braverman LE. Variability of iodine content in common commercially available edible seaweeds. *Thyroid*. 2004;14(10):836-41.
 296. Obluchinskaya ED, Pozharitskaya ON, Zakharova LV, Daurtseva AV, Flisyuk EV, Shikov AN. Efficacy of natural deep eutectic solvents for extraction of hydrophilic and lipophilic compounds from *Fucus vesiculosus*. *Molecules*. 2021;26(14):4198.

297. Ma L, Wang W-Q, Shi R, Zhang X-M, Li X, Yang Y-S, et al. Effects of organic acids on the chemotaxis profiles and biocontrol traits of antagonistic bacterial endophytes against root-rot disease in *Panax notoginseng*. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2021;114:1771-89.
298. Sha M, Zhou Y, Zhang H, Li Y, Qin Q. Study on differences of chemical components in different parts of *Panax notoginseng*. *Mod Chin Med*. 2018;20:832-6.
299. Xu C, Wang W, Wang B, Zhang T, Cui X, Pu Y, et al. Analytical methods and biological activities of *Panax notoginseng* saponins: Recent trends. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019;236:443-65.
300. Zhang J-s, Zhang B-x, Du M-m, Wang X-y, Li W. Chinese preparation Xuesaitong promotes the mobilization of bone marrow mesenchymal stem cells in rats with cerebral infarction. *Neural Regeneration Research*. 2016;11(2):292-7.
301. Zheng M, Xin Y, Li Y, Xu F, Xi X, Guo H, et al. Ginsenosides: a potential neuroprotective agent. *BioMed research international*. 2018;2018(1):8174345.
302. Li Y, Suo L, Liu Y, Li H, Xue W. Protective effects of ginsenoside Rg1 against oxygen-glucose-deprivation-induced apoptosis in neural stem cells. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;373:107-12.
303. Yang S-j, Wang J-j, Cheng P, Chen L-x, Hu J-m, Zhu G-q. Ginsenoside Rg1 in neurological diseases: From bench to bedside. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2023;44(5):913-30.
304. Stemregen®. Stemaloe® [Available from: <https://www.stemregen.co/>. (accessed 25 June 2024).
305. Drapeau C, Benson K, James J, Jensen G. Aloe macroclada from Madagascar triggers transient bone marrow stem cell mobilization. *J Stem Cell Res Ther*. 2015;5(06):287.
306. Şöhretoğlu D, Uz AK. β -glukanlar ve immün sistem. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2015(2):103-15.
307. Chan GC-F, Chan WK, Sze DM-Y. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of hematology & oncology*. 2009;2:1-11.
308. Vetvicka V, Vetvickova J. β 1, 3-Glucan: Silver bullet or hot air? *Open Glycoscience*. 2010;3(1).
309. Cramer DE, Wagner S, Li B, Liu J, Hansen R, Reca R, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells by yeast-derived β -glucan requires activation of matrix metalloproteinase-9. *Stem Cells*. 2008;26(5):1231-40.
310. Thapa B. Health factors in colostrum. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2005;72:579-81.
311. Godhia ML, Patel N. Colostrum—its Composition, Benefits as a Nutraceutical—A Review. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*. 2013;1(1):37-47.
312. Pakkanen R, Aalto J. Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. *International Dairy Journal*. 1997;7(5):285-97.
313. Tokuyama H, Tokuyama Y, Migita S. Isolation of two new proteins from bovine colostrum which stimulate epidermal growth factor-dependent colony formation of NRK-49F cells. *Growth Factors*. 1990;3(2):105-14.

314. Stelwagen K, Carpenter E, Haigh B, Hodgkinson A, Wheeler T. Immune components of bovine colostrum and milk. *Journal of animal science*. 2009;87(suppl_13):3-9.
315. Rusu D, Drouin R, Pouliot Y, Gauthier S, Poubelle PE. A bovine whey protein extract stimulates human neutrophils to generate bioactive IL-1Ra through a NF- κ B-and MAPK-dependent mechanism. *The Journal of nutrition*. 2010;140(2):382-91.
316. Srinivasan K. Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2007;47(8):735-48.
317. Atal C, Dubey RK, Singh J. Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1985;232(1):258-62.
318. Dorman HD, Deans SG. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of applied microbiology*. 2000;88(2):308-16.
319. Platel K, Srinivasan K. Influence of dietary spices and their active principles on pancreatic digestive enzymes in albino rats. *Food/Nahrung*. 2000;44(1):42-6.
320. Dahigaonkar K, Yelpure S, Syed F, Wajid A. Use of spices in treatment of dental infections. *World J Pharm Res*. 2018;7:360-71.
321. Karthikeyan G, Geetha R, Lakshmi D. Antimitotic activity of *Piper nigrum* on clinical isolates of *Candida*. *Int J Res Pharm Sci*. 2019;10:1167-71.
322. Pradeep C, Kuttan G. Effect of piperine on the inhibition of lung metastasis induced B16F-10 melanoma cells in mice. *Clinical & experimental metastasis*. 2002;19:703-8.
323. Poveda R, Bagán JV, Fernández JMD, Sanchis JM. Mental nerve paresthesia associated with endodontic paste within the mandibular canal: report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;102(5):e46-e9.
324. Kothari P, Hanson N, Cannell H. Bilateral mandibular nerve damage following root canal therapy. *British dental journal*. 1996;180(5):189-90.
325. Tamse A, Kaffe I, Littner M, Kozlovsky A. Paresthesia following overextension of AH-26: report of two cases and review of the literature. *Journal of Endodontics*. 1982;8(2):88-90.
326. Köseog˘lu BG, Tanrikulu Ş, Sübay RK, Sencer S. Anesthesia following overfilling of a root canal sealer into the mandibular canal: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006;101(6):803-6.
327. Pelka M, Petschelt A. Permanent mimic musculature and nerve damage caused by sodium hypochlorite: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;106(3):e80-e3.
328. Pogrel MA. Damage to the inferior alveolar nerve as the result of root canal therapy. *The Journal of the American Dental Association*. 2007;138(1):65-9.
329. Kozam G. The effect of eugenol on nerve transmission. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1977;44(5):799-805.

330. Ahlgren FK, Johannessen AC, Hellem S. Displaced calcium hydroxide paste causing inferior alveolar nerve paraesthesia: report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2003;96(6):734-7.
331. Plotino G, Venturi M, Grande NM. Complications due to root canal filling procedures. *Common Complications in Endodontics: Prevention and Management*. 2018:101-46.
332. Yaltirik M, Ozbas H. Surgical management of overfilling of the root canal: a case report. *Quintessence international*. 2002;33(9).
333. Scolozzi P, Lombardi T, Jaques B. Successful inferior alveolar nerve decompression for dysesthesia following endodontic treatment: report of 4 cases treated by mandibular sagittal osteotomy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004;97(5):625-31.
334. Fanibunda K. Adverse response to endodontic material containing paraformaldehyde. *British dental journal*. 1984;157(7):231-5.
335. Li X, Guan Y, Li C, Zhang T, Meng F, Zhang J, et al. Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in peripheral nerve injury. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022;13(1):18.
336. Sullivan R, Dailey T, Duncan K, Abel N, Borlongan CV. Peripheral nerve injury: stem cell therapy and peripheral nerve transfer. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(12):2101.
337. Hussain G, Wang J, Rasul A, Anwar H, Qasim M, Zafar S, et al. Current status of therapeutic approaches against peripheral nerve injuries: a detailed story from injury to recovery. *International journal of biological sciences*. 2020;16(1):116.
338. de Souza Costa CA, Teixeira HM, do Nascimento ABL, Hebling J. Biocompatibility of two current adhesive resins. *Journal of Endodontics*. 2000;26(9):512-6.
339. Folwarczna J, Janas A, Cegiela U, Pytlik M, Śliwiński L, Matejczyk M, et al. Caffeine at a moderate dose did not affect the skeletal system of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Nutrients*. 2017;9(11):1196.
340. Shin J, Choi Y, Kim J, Yu AR, Shin JS, Choi YY, et al. High doses of caffeine reduce in vivo osteogenic activity in prepubertal rats. *Journal of anatomy*. 2015;227(1):10-20.
341. Drapeau C, Antarr D, Ma H, Yang Z, Tang L, Hoffman RM, et al. Mobilization of bone marrow stem cells with StemEnhance® improves muscle regeneration in cardiotoxin-induced muscle injury. *Cell Cycle*. 2010;9(9):1819-23.
342. Gordon T, English AW. Strategies to promote peripheral nerve regeneration: electrical stimulation and/or exercise. *European Journal of Neuroscience*. 2016;43(3):336-50.
343. Zoufan K, Jiang J, Komabayashi T, Wang Y-H, Safavi KE, Zhu Q. Cytotoxicity evaluation of Gutta flow and endo sequence BC sealers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;112(5):657-61.

344. Mukhtar-Fayyad D. Cytocompatibility of new bioceramic-based materials on human fibroblast cells (MRC-5). *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2011;112(6):e137-e42.
345. Loescher A, Robinson P. The effect of surgical medicaments on peripheral nerve function. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1998;36(5):327-32.
346. Theparambil SM, Hosford PS, Ruminot I, Kopach O, Reynolds JR, Sandoval PY, et al. Astrocytes regulate brain extracellular pH via a neuronal activity-dependent bicarbonate shuttle. *Nature Communications*. 2020;11(1):5073.
347. Ruffin VA, Salameh AI, Boron WF, Parker MD. Intracellular pH regulation by acid-base transporters in mammalian neurons. *Frontiers in physiology*. 2014;5:43.
348. Seo D-G, Lee D, Kim Y-M, Song D, Kim S-Y. Biocompatibility and mineralization activity of three calcium silicate-based root canal sealers compared to conventional resin-based sealer in human dental pulp stem cells. *Materials*. 2019;12(15):2482.
349. Park JH, Kim HJ, Lee KW, Yu MK, Min KS. Push-out bond strength and intratubular biomineralization of a hydraulic root-end filling material premixed with dimethyl sulfoxide as a vehicle. *Restorative Dentistry & Endodontics*. 2023;48(1).
350. Fonseca DA, Paula AB, Marto CM, Coelho A, Paulo S, Martinho JP, et al. Biocompatibility of root canal sealers: a systematic review of in vitro and in vivo studies. *Materials*. 2019;12(24):4113.
351. Ataoğlu A. Lityuma bağlı nörotoksisite. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(29):52-9.
352. Lundborg G, Dahlin LB. The pathophysiology of nerve compression. *Hand clinics*. 1992;8(2):215-27.
353. Hildenborg M. Systemic inflammation and neuroimmunity in surgical trauma: Karolinska Institutet; 2024.

10.EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 20.09.2023-18326



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARARLARI

Oturum Tarihi
20.09.2023

Oturum Saati
14:00

Oturum Sayısı
2023/16-04

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 20.09.2023 tarihinde saat 14:00'da Kurul Başkanı Prof. Dr. Mustafa İSSİ başkanlığında, aşağıda imzaları bulunan kurul üyelerinin katılımlarıyla toplanarak gündemdeki konuları görüşmüş ve aşağıdaki kararları almıştır.

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Sinan OCAK tarafından yürütülecek olan "**Besin takviyesi uygulanmış ratlarda sıyatik sinir üzerine yerleştirilen biyoseramik esaslı bir kök kanal dolgu patının nörotoksitesinin değerlendirilmesi: histopatolojik bir çalışma**" başlıklı araştırma projenizde **48 adet erkek Wistar Albino Rat** kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait projenin "Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi" gereği altı ay aralıklarla Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna bilgi verilmesi şartıyla uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

1. Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Sinan OCAK
2. Arş. Gör. Dt Haydar İrfan Yücel
3. Prof. Dr. Serkan DÜNDAR

Kurul Üyeleri:

Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Prof. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE
Prof. Dr. Sinan CANPOLAT (Bulunmadı)
Prof. Dr. Asiye BAŞUSTA
Prof. Dr. Cemal Georg ORHAN
Prof. Dr. Serkan DÜNDAR (Bulunmadı)
Doç. Dr. Burcu GÜL
Dr. Öğr. Üyesi Eşef BOLAT (Bulunmadı)
Öğr. Gör. Vet. Hek. Ebru GÖKDERE
Murat ÇİÇEK
Şaban YAŞA

Başkan
Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Gülsüm ÖKSÜZTEPE

Prof. Dr. Asiye BAŞUSTA

Prof. Dr. Cemal Georg ORHAN

Doç. Dr. Burcu GÜL

Öğr. Gör. Ebru GÖKDERE

Murat ÇİÇEK

Şaban YAŞA

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARARLARI

Oturum Tarihi
20.10.2023

Oturum Saati
14:00

Oturum Sayısı
2023/17-09

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 20.10.2023 tarihinde saat 14:00'da Kurul Başkanı Prof. Dr. Mustafa İSSİ başkanlığında, aşağıda imzaları bulunan kurul üyelerinin katılımlarıyla toplanarak gündemdeki konuları görüşmüş ve aşağıdaki kararları almıştır.

Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt Sinan OCAK tarafından yürütülen "**Besin takviyesi uygulanmış ratlarda siyatik sinir üzerine yerleştirilen biyoseramik esaslı bir kök kanal dolgu patının nörotoksitesinin değerlendirilmesi: histopatolojik bir çalışma**" başlıklı araştırma projelerinizde hayvan türü olarak kullanacağınız *Wistar Albino Sıçan yerine Sprague-Dawley Sıçan* kullanma talebiniz Etik Kurulumuzda görüşülmüş ve uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Kurul Üyeleri:

Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Prof. Dr. Seyfettin GÜR
Prof. Dr. Sinan CANPOLAT
Prof. Dr. Cemal Georg ORHAN
Prof. Dr. Serkan DÜNDAR (Bulunmadı)
Prof. Dr. Muhammet Enis YONAR
Doç. Dr. Burcu GÜL
Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU
Öğr. Gör. Vet. Hek. Ebru GÖKDERE
Murat ÇİÇEK
Şaban YAŞA

Başkan
Prof. Dr. Mustafa İSSİ
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Seyfettin GÜR
Prof. Dr. Cemal Georg ORHAN
Doç. Dr. Burcu GÜL
Öğr. Gör. Ebru GÖKDERE
Şaban YAŞA

Prof. Dr. Sinan CANPOLAT
Prof. Dr. Muhammet Enis YONAR
Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU
Murat ÇİÇEK

Ek 2. Orijinallik Raporu



Sayfa 1 of 41 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3116563395

Haydar İrfan YÜCEL

**BESİN TAKVİYESİ UYGULANMIŞ RATLARDA SİYATİK SİNİR
ÜZERİNE YERLEŞTİRİLEN BİYOSERAMİK ESASLI BİR KÖK K...**

İRFAN

Asistan

Fırat Üniversitesi

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği

trn:oid::1:3116563395

Gönderi Tarihi

16 Ara 2024 14:48 GMT+3

İndirme Tarihi

16 Ara 2024 15:03 GMT+3

Dosya Adı

İRFAN_TEZ_TURNİTİN.docx

Dosya Boyutu

201.0 KB

36 Sayfa

13.341 Sözcük

95.128 Karakter



Sayfa 1 of 41 - Kapak Sayfası

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3116563395

12% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

- Bibliyografya

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 10% İnternet kaynakları
- 5% Yayınlar
- 2% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

Ön Sıradaki Kaynaklar

10%	İnternet kaynakları
5%	Yayınlar
2%	Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Ön Sıradaki Kaynaklar

Gönderi içinde en yüksek eşleşme sayısına sahip kaynaklar. Çakışan kaynaklar görüntülenmeyecektir.

1	İnternet	acikbilim.yok.gov.tr	7%
2	Yayın	Deniz Burcu Mert. "Biyoseramik esaslı kanal dolgu patlarının fiziksel özelliklerinin...	1%
3	Öğrenci makaleleri	Recep Tayyip Erdogan University	1%
4	Öğrenci makaleleri	The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)	0%
5	İnternet	acikerisim.baskent.edu.tr:8080	0%
6	Öğrenci makaleleri	Fırat Üniversitesi	0%
7	İnternet	kongre.akademikiletisim.com	0%
8	Yayın	Odabaşı Tezer, Emine. "Farklı Son Yıkama Solüsyonlarının Epoksi Rezın Esaslı Kök ...	0%
9	İnternet	abakus.inonu.edu.tr	0%
10	Öğrenci makaleleri	Hacettepe University	0%
11	İnternet	philarchive.org	0%