

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**GEN POLİMORFİZMİ İLE KÖK KANAL TEDAVİSİ
SONRASI GÖRÜLEN POSTOPERATİF AĞRI
YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Nuray AKBIYIK

**Endodonti Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ**

**ERZURUM
2020**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**GEN POLİMORFİZMİ İLE KÖK KANAL TEDAVİSİ SONRASI
GÖRÜLEN POSTOPERATİF AĞRI YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Nuray AKBIYIK

Tez Savunma Tarihi: 15.09.2020

Tez Danışmanı; Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ

Jüri Üyesi; Prof. Dr. Hikmet AYDEMİR

Jüri Üyesi; Prof. Dr. Kezban Meltem ÇOLAK

Jüri Üyesi; Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

**Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM - 2020**

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-------------|
| İÇİNDEKİLER | I |
| TEŞEKKÜR | III |
| ÖZET | IV |
| ABSTRACT | V |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | VI |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | VII |
| TABLolar DİZİNİ | VIII |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Ağrı | 3 |
| 2.2. Dental Ağrının Algılanma Mekanizması | 3 |
| 2.2.1. Tespit: Ağrı Algısında İlk Adım | 3 |
| 2.2.3. Algi: Talamustan Kortekse | 4 |
| 2.3. Endodontide Postoperatif Ağrı | 4 |
| 2.3.1.Endodontide Postoperatif Ağrı Yoğunluğunu Etkileyebilecek Faktörler:..... | 5 |
| 2.4. Genetik..... | 6 |
| 2.4.1. İnsan Genom Projesi (HGP) | 7 |
| 2.4.2. Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)..... | 7 |
| 2.4.3. Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) ve Ağrı..... | 10 |
| 3. MATERYAL ve METOT | 13 |
| 3.1. Çalışma Katılımcıları | 13 |
| 3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri | 13 |
| 3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri | 13 |
| 3.2. Tedavi Protokolü..... | 14 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3. Aday Genlerin Seçimi ve SNP..... | 16 |
| 3.4. Tükürükten DNA İzolasyon Protokolü..... | 16 |
| 3.5. SNPType Protokolü | 18 |
| 3.5.1. 10 X SNPType Spesifik Target Amplifikasyon (STA) Primerlerinin Hazırlanması:..... | 18 |
| 3.5.2. STA Adımı..... | 18 |
| 3.5.3. SNPType Primer Karışımının Hazırlanması..... | 19 |
| 3.5.4. 10 X Assay Karışımının Hazırlanması | 19 |
| 3.5.5. Örneklerin Hazırlanması..... | 20 |
| 3.5.6. Dynamic Array'e Pipetlemelerin Yapılması..... | 20 |
| 3.5.7. IFC Controller da Dynamic Array'in Load edilmesi..... | 20 |
| 3.5.8. Dynamic Array'in BioMark'da çalışılması..... | 21 |
| 3.6. İstatiksel Analiz | 21 |
| 4. BULGULAR..... | 22 |
| 5. TARTIŞMA..... | 32 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 40 |
| KAYNAKLAR | 41 |
| EKLER | 52 |
| EK-1. ÖZGEÇMİŞ | 52 |
| EK-2. ETİK KURUL ONAYI..... | 53 |
| EK-3. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU | 55 |
| EK-4. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU | 57 |
| EK-5. HASTA TAKİP FORMU | 58 |

TEŞEKKÜR

Uzmanlık sürem boyunca tüm bilgisini, tecrübelerini ve önerilerini içtenlikle benimle paylaşan, tezimin planlanma aşamasından bitimine kadar yardım ve desteklerini hiç esirgemeyen, meslek hayatım boyunca da kendisini örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ'a,

Endodonti eğitimim boyunca öğrendiklerimi borçlu olduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa KÖSEOĞLU'na, Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK'a, Dr. Öğr. Ü. Halit ALADAĞ'a, Dr. Öğr. Ü. Aziz Şahin ERDOĞAN'a,

Tez izleme komitesinde yer alan Prof. Dr. Hikmet AYDEMİR'e, genetik alanındaki bilgileriyle tez çalışmama büyük katkıları olan Dr. Öğr. Ü. Çiğdem YÜCE KAHRAMAN'a,

Benim için çok değerli olan Fatma TEKİN'e, her alanda desteğini gördüğüm Vildan TEK'e, her zaman yanımda olan Gizem TAŞ'a, her konuda yardımını esirgemeyen Esra ULUKÖYLÜ'ye, her zorluğa beraber katlandığımız eş kıdemlim Hatice SAĞLAM'a, kardeşim yerine koyduğum ve her birini ayrı ayrı çok sevdiğim Fatma ATASEVER'e, Ceren YENİAY'a, Büşra Nur ÇETİN'e, Burcu YERLİ'ye, Aşlı SERÇEOĞLU'na, hemşirelerimize ve tüm bölüm personeline,

Sevgileri ve bana duydukları güvenle beni bugünlere getiren, varlıklarıyla bana güç veren, her daim yanımda olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nuray AKBIYIK

ÖZET

Gen Polimorfizmi ile Kök Kanal Tedavisi Sonrası Görülen Postoperatif Ağrı Yoğunluğu Arasındaki İlişki

Amaç: Çalışmamızın amacı, tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile kök kanal tedavisi sonrası meydana gelen postoperatif ağrı yoğunluğu arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metot: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti kliniğine ağrı şikayetiyle başvuran hastalar arasından, görsel ağrı skalasına göre (GAS) büyük azı dişlerindeki ağrı düzeyi 50 ve üzeri olan 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen hastaların tedavi öncesi cinsiyet, yaş, diş numarası ve perküsyon ağrısı gibi bilgileri kaydedildi ve genetik analizler için gerekli olan tükürük örnekleri eppendorf tüpleri içine alındı. Hastalara cerrahi olmayan kök kanal tedavisi uygulandı ve katılımcılar 1., 2., 3. ve 7. günlerdeki ağrı düzeylerini GAS üzerine işaretlediler.

Bulgular: SCN9A rs6746030 polimorfizminde postoperatif 1. ve 2. günlerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Rs4286289 polimorfizminde CC genotipine sahip bireylerde diğer genotip gruplarına göre postoperatif 1., 2. ve 3. günlerde daha fazla ağrı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). SCN10A rs6801957 polimorfizmi CC genotipine sahip bireylerde, CT ve TT genotipine sahip bireylere göre postoperatif 1. günde ağrının daha az olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). İkinci kromozomdaki SCN9A rs6746030, rs4286289 ve üçüncü kromozomda bulunan SCN10A rs6801957 ile oluşturulan GAT, GCT, GAC, GCC, ACC, AAT, ACT ve AAC haplotipleri arasında postoperatif 1. ve 2. günlerdeki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: SCN9A geni rs6746030, rs4286289 ve SCN10A geni rs6801957 polimorfizmleri, kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı yoğunluğu ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: kök kanal tedavisi, postoperatif ağrı, SCN9A geni, SCN10A geni, SCN11A geni, tek nükleotid polimorfizmi

ABSTRACT

The Association Between Gene Polymorphism and Postoperative Pain Intensity After Root Canal Treatment

Aim: The aim of our study is to examine the association between single nucleotide polymorphism (SNP) and intensity of postoperative pain after root canal treatment.

Material and method: Among the patients referred to Atatürk University Faculty of Dentistry Endodontic Department with a chief complaint of pain on tooth, 95 patients presented with pain level 50 and above according to visual analog scale (VAS) were included into the study. Data such as gender, age, tooth number and percussion pain of the included patients were recorded before the treatment and saliva samples required for genetic analysis were taken into the eppendorf tubes. Non-surgical root canal treatment was applied to the patients and the participants marked their pain levels on the 1st, 2nd, 3rd and 7th days on the VAS.

Result: SCN9A rs6746030 polymorphism was associated with significantly different between the groups on postoperative 1st and 2nd days ($p < 0.05$). Patients with CC genotype had more pain on the 1st, 2nd and 3rd postoperative days than other genotype groups at rs4286289 polymorphism ($p < 0,05$). On the 1st postoperative day the patients with CC genotype SCN10A rs6801957 polymorphism had less pain than the patients with CT and TT genotype ($p < 0,05$). There was a statistically significant difference between GAT, GCT, GAC, GCC, ACC, AAT, ACT and AAC haplotypes created with SCN9A rs6746030, rs4286289 at the 2nd chromosome and SCN10A rs6801957 at the 3rd chromosome according to pain levels on the 1st and 2nd postoperative days ($p < 0,05$).

Conclusion: SCN9A gene rs6746030, rs4286289 and SCN10A gene rs6801957 polymorphisms are associated with postoperative pain intensity after root canal treatment.

Key words: postoperative pain, root canal treatment, single nucleotide polymorphism, SCN9A gene, SCN10A gene, SCN11A gene

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| A | : Adenin |
| C | : Sitozin |
| CGRP | : Kalsitonin geniyle ilişkili peptit |
| CNS | : Santral sinir sistemi |
| CNV | : Kopya sayısı varyasyonu |
| COMT | : Katekol-O-metiltransferaz |
| COX1 | : Siklooksijenaz enzimi 1 |
| COX2 | : Siklooksijenaz enzimi 2 |
| DNA | : Deoksiribo nükleik asit |
| G | : Guanin |
| GAS | : Görsel analog skala |
| HGP | : İnsan genom projesi |
| HIV | : İnsan immünyetmezlik virüsü |
| İL 10 | : İnterlökin 10 |
| İL 4 | : İnterlökin 4 |
| İL 6 | : İnterlökin 6 |
| İS | : İskemik inme |
| KKH | : Koroner kalp hastalığı |
| NaOCl | : Sodyum hipoklorit |
| OPRM1 | : Mü-opioid reseptörü |
| SNP | : Tek nükleotid polimorfizmi |
| SP | : Substans P |
| T | : Timin |
| VNTR | : Değişken sayılı tekrar dizileri |

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 4.1. Çalışmada yer alan katılımcıların çalışma sürecine dahil olma diyagramı 22



TABLULAR DİZİNİ

| <u>Tablo No</u> | <u>Sayfa No</u> |
|--|------------------------|
| Tablo 3.1. İncelenen SNP'lerin detaylı bilgileri | 16 |
| Tablo 4.1. Yaş, cinsiyet, diş numarasının SCN9A geni rs6746030 polimorfizmindeki genotiplere göre dağılımı | 23 |
| Tablo 4.2. SCN9A geni rs6746030 polimorfizmindeki genotiplere göre ağrı değerleri ve ağrı kesici kullanımı | 24 |
| Tablo 4.3. SCN9A geni rs6746030 polimorfizmindeki allellere göre postoperatif 1. gün ağrı değerleri | 25 |
| Tablo 4.4. Yaş, cinsiyet, diş numarasının SCN9A geni rs4286289 polimorfizmindeki genotiplere göre dağılımı | 26 |
| Tablo 4.5. SCN9A geni rs4286289 polimorfizmindeki genotiplere göre ağrı seviyeleri ve ağrı kesici kullanımı | 27 |
| Tablo 4.6. SCN9A geni rs4286289 polimorfizmindeki allellere göre postoperatif 1. gün ağrı değerleri | 27 |
| Tablo 4.7. Yaş, cinsiyet, diş numarasının SCN10A geni rs6801957 polimorfizmindeki genotiplere göre dağılımı | 28 |
| Tablo 4.8. SCN10A geni rs6801957 polimorfizmindeki genotiplere göre ağrı değerleri ve ağrı kesici kullanımı | 29 |
| Tablo 4.9. SCN10A geni rs6801957 polimorfizmindeki allellere göre postoperatif 1. gün ağrı değerleri | 29 |
| Tablo 4.10. SCN11A geni rs13080116 genotip dağılımı..... | 30 |
| Tablo 4.11. SCN9A rs6746030 ve rs4286289 arasındaki yüksek bağlantı dengesizliği | 30 |
| Tablo 4.12. 2. kromozomdaki SCN9A rs6746030, rs4286289 ve 3. kromozomdaki SCN10A rs6801957 ile oluşturulan haplotiplerin ağrı değerleri | 31 |

1. GİRİŞ

Kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı, diş hekimleri ve hastaları için büyük bir endişe kaynağı olmakla birlikte, postoperatif ağrının tedavi edilen hastaların %3-58'inde meydana geldiği bildirilmiştir.⁽¹⁻⁴⁾ Hastaların %20'si kadarı orta ile şiddetli postoperatif ağrı bildirirken, en fazla ağrı şiddetinin tedaviden sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıktığı bulunmuştur.^(5,6)

Kök kanal tedavisi yapılırken postoperatif ağrı oluşumuna neden olan birçok faktör bulunmaktadır.⁽⁷⁾ Enstrümantasyonla ilgili mekanik, kimyasal ve mikrobiyal faktörler, tedavi sonrası ağrının prevalansını ve şiddetini etkileyen periapikal enflamatuvar süreçlere katkıda bulunabilir.⁽⁸⁾ Ayrıca preoperatif ve postoperatif ağrı arasında güçlü bir ilişki vardır.⁽⁹⁾ Akut preoperatif ağrısı olan hastalarda postoperatif ağrı daha şiddetli olabilir.^(8,10,11) Bununla birlikte postoperatif ağrı algısı hastalar arasında değişkenlik gösterir ve sosyal davranışlardan, kültürel öğrenmeden ve psikolojik faktörlerden etkilenebilir.⁽¹²⁾ Her ne kadar ağrı deneyiminde bireyler arası farklılıklar klinisyenler tarafından belirtilmiş olsa da, kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı gibi akut ağrı koşullarının genetik temeli tam olarak açığa çıkarılmamıştır.⁽¹³⁾ Hayvan çalışmaları, genetik varyasyonların ağrı deneyiminin %28 ile %76'sını oluşturduğunu göstermektedir.⁽¹⁴⁾ Klinik ağrı genetik çalışmalarının yapılmasının mantıklılığı, melezlenmiş fare türleri üzerinde yapılan; sinir hasarı, iç organlar ve derinin, termal ve kimyasal uyarılmasını da içeren yirmiden fazla farklı akut ve kronik ağrı durumuna karşı davranışsal yanıtta önemli farklılıklar meydana geldiğini gösteren çalışmalarla desteklenmektedir.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Bu sonuçlar, ağrı işlemeyi etkileyen genetik varyantların yaygın olduğunu ve memeli popülasyonlarında görüldüğünü göstermektedir.⁽¹⁷⁾

Bir popülasyondaki bireylerin DNA dizisinde % 1 veya daha yüksek bir frekansta meydana gelen varyasyona *polimorfizm* denir.⁽¹⁸⁾ Popülasyondaki bu yüksek insidans hem etkisiz olabilen, hem de zararlı⁽¹⁹⁾ veya faydalı bir etkiye yol açabilen bir polimorfizmin doğal olarak meydana geldiğini göstermektedir.⁽²⁰⁾ Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), insan genomundaki her 1000 baz çiftinde ortaya çıktığı düşünülen ve en yaygın görülen polimorfizm türüdür.⁽²¹⁾ Birçok gendeki SNP'lerin ağrı duyarlılığı üzerinde önemli etkileri olduğu bulunmuştur.⁽²²⁾ Kök kanal tedavisi sonrası görülen ağrı yoğunluğu üzerine gen polimorfizminin etkisi hakkında literatürde sınırlı bilgi mevcuttur. Applebaum ve ark.⁽¹³⁾ spesifik COX-1 ve COX-2 genetik varyantlarının kök kanal tedavisi sonrası ağrı riskini ve ilaçların yararını öngörmeye yardımcı olabileceğini göstermiştir. Ancak COX-1 ve COX-2 enflamasyonla ilişkili enzimler olup bireyin periferik kaynaklı ağrı duyarlılığını belirlemede önemlidir.⁽²³⁾

Na_v1.7 voltaj kapılı sodyum kanallarını kodlayan SCN9A geni, Na_v1.8 voltaj kapılı sodyum kanallarını kodlayan SCN10A geni ve Na_v1.9 voltaj kapılı sodyum kanallarını kodlayan SCN11A geni polimorfizmlerinin ağrı sinyaline ve ağrı oluşumuna önemli katkısı olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir⁽²⁴⁻²⁶⁾. Çalışmamızın amacı, ağrı iletiminde yer alan bu genlerdeki polimorfizmlerin endodontik tedavi sonrası postoperatif ağrı yoğunluğu üzerindeki etkisini incelemek ayrıca bireysel olarak ağrı duyarlılığı ve şiddetindeki farklılıkları açıklamada genetik faktörlerinde etkisi olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Ağrı, “gerçek veya potansiyel doku hasarına bağlı ya da bu tür hasarlarla ilgili olarak tarif edilen hoş olmayan bir duyu ve duygusal deneyim” olarak tanımlanmıştır.⁽²⁷⁾ Ağrı, tüm sinir sistemini kapsayan çok yönlü bir duyudur.⁽²⁸⁾ *Ağrı*; duyu, duygusal ve bilişsel bileşenler olarak da tanımlanabilir. Ağrının bu 3 bileşeni ağırlı uyarıların iletim ve modülasyon mekanizmalarına yansır.⁽²⁹⁾ Bu tür mekanizmalara, nosiseptör nöronlar (ağrı reseptörleri ve sinir lifleri), omurilik ve beyin aracılık eder.⁽²⁹⁾

2.2. Dental Ağrının Algılanma Mekanizması

Hasta ağrıyı 3 aşamalı olarak algılamaktadır,⁽³⁰⁾

2.2.1. Tespit: Ağrı Algısında İlk Adım

Trigeminal sistemde, motor, propriyosepsiyon, dokunma, basınç ve kas iğciği gerdirme fonksiyonları ile ilişkili büyük çaplı, miyelinli A α A β ve A γ lifleri dahil olmak üzere çeşitli periferik nöron tipleri bulunur. Ayrıca ağrı olarak algılanması muhtemel bilgileri ileten lifler daha küçük, daha az miyelinli A δ ve yine daha küçük ve miyelinsiz C lifleridir.⁽³⁰⁾ Ağrıyı algılayan bu iki sinir lifi veya nosiseptörler sınıfı diş pulpasında bulunur ve pulpada miyelinsiz C lifleri, A δ liflerinden üç ile sekiz kat daha fazladır.^(31,32) Na_v1.7, Na_v1.8 ve Na_v1.9 gibi voltaj kapılı sodyum kanalları, nosiseptörlerden eksprese edilen başlangıç dönüştürücü akımını güçlendirmek ve aksiyon potansiyelini tetiklemekten sorumludur, bu nedenle duyu nöronlarının sinyalizasyonu ve uyarılmasını belirlemede anahtar rol oynamaktadır.⁽³³⁾ Bir aksiyon potansiyeli üretilmesinden sonra, yalnızca santral sinir sistemine (CNS) bilgi gönderimiyle kalmaz, aynı zamanda pulpa ve periradiküler dokulardaki afferent terminallerden substans P (SP), kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP), nörokininler

ve klasik nörotransmitter, glutamat gibi proinflamatuvar peptitlerin antidromik bir şekilde (yani impulsun tersi yönünde) salınmasına neden olur.⁽³⁰⁾

2.2.2. İşleme:Ağrı Algısında İkinci Adım

Dental ve kraniyofasiyal bölgelerden gelen duyuusal bilgiler ilk olarak spinal trigeminal nükleer kompleksine (spinal trigeminal çekirdek) aktarılır. Trigeminal kompleks rostrokaudal olarak; subnükleus oralis, interpolaris ve kaudalis olarak ayrılır.⁽³⁴⁾ Kranial orofasiyal bölgeden gelen nosiseptif bilginin başlangıçta, omurilik dorsal boynuzu ile önemli benzerlik gösteren nükleus kaudaliste⁽³⁵⁾ işlendiği ve bu yüzden medüller dorsal boynuz olarak adlandırıldığı yaygın olarak kabul edilmektedir.⁽³⁶⁾

Trigeminal subnükleus kaudalis, nosiseptif iletimi daha yüksek beyin merkezlerine aktaran (talamus) ikinci dereceli duyu nöronlarını içerir.⁽³⁷⁾ Bu bölgeden iletim şiddeti arttırılabilir (hiperaljezi), azaltılabilir (analjezi) veya iletim yanlış yorumlanabilir (yansıyan ağrı).⁽³⁰⁾ Bu yüzden, bu tür işlemlerde yer alan fonksiyonel bileşenleri anlamak, sadece bu klinik olguların bazılarını açıklamakla kalmaz, aynı zamanda halen araştırılmakta olan potansiyel terapötik modalitelerin değerlendirilmesine de olanak tanır.⁽³⁰⁾

2.2.3. Algı: Talamustan Kortekse

Trigeminal ağrı yolundaki son anatomik adım, talamusu terk eden ve serebral kortekse uzanan nöronlara dayanır.⁽³⁰⁾ Hasta aslında ağrıyı kortikal düzeyde algılar.⁽³⁰⁾ Kortekste, daha önceki ağrı deneyimlerinden kalan anılar ile benzer yeni deneyimler değerlendirilir ve hastanın bir uyarana verilecek tepkisi şekillendirilir.⁽³⁰⁾

2.3. Endodontide Postoperatif Ağrı

Kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrının, diş hekimleri ve hastaları için büyük bir endişe kaynağı olduğu ve tedavi edilen hastaların %3-58'inde

meydana geldiği bildirilmiştir.⁽¹⁻⁴⁾ Hastaların %20'si kadarı orta ile şiddetli postoperatif ağrı bildirirken, en fazla ağrı şiddetinin tedaviden sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıktığı bulunmuştur.^(5,6)

2.3.1.Endodontide Postoperatif Ağrı Yoğunluğunu Etkileyebilecek

Faktörler:

1. Cinsiyet⁽³⁸⁻⁴¹⁾
2. Yaş⁽³⁸⁻⁴⁰⁾
3. Sistemik hastalıklar^(38,40,42)
4. Alerji^(38,40)
5. Diş tipi⁽⁴³⁻⁴⁵⁾
6. Anksiyete⁽⁴³⁻⁴⁵⁾
7. Periapikal lezyon varlığı^(38,46)
8. Preoperatif şişlik varlığı^(40,43)
9. Preoperatif ağrı varlığı^(38,40,41,43,44,47)
10. Preoperatif fistül varlığı^(38,40,43)
11. Kanal yenileme işlemi yapılması^(38,43,48,49)
12. Endodontik tedavinin seans sayısı^(3,40,50-53)
13. Yetersiz veya taşkın preparasyon ve obturasyon^(40,54)
14. Tespit ve tedavi edilemeyen kanal varlığı^(40,54)
15. İrrigasyon tekniği⁽⁵⁵⁾
16. İrrigasyon solüsyonu seçimi⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾
17. Çalışma boyu tespit yöntemi⁽⁵⁹⁾
18. Kök kanal preparasyon tekniği⁽⁶⁰⁻⁷⁰⁾
19. Rehber yol oluşturulması^(71,72)
20. Apikal açıklığın devam ettirilmesi^(54,72-77)

21. Foraminal genişletme⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾
22. Kök kanal dolum tekniği^(81,82)
23. Oklüzal travmaya neden olacak yüksek dolgu kalması^(40,54)
24. Hekim ile ilişkili faktörler^(40,43,83)
25. Genetik⁽¹³⁾

2.4. Genetik

Genetik, organizmalarda genleri, varyasyonları ve kalıtımı inceleyen biyolojinin bir dalıdır.⁽⁸⁴⁾ Modern genetik çok sayıda araştırmacının ilgisini çekmiş olmakla birlikte, Augustinian rahip Johann Gregor Mendel'in temel genetik yasalarını keşfetmesi halen bilim için önem taşımaktadır.⁽⁸⁵⁾ Sonraki yıllarda tıbbi genetik alanı, hücresel ve moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde nadir görülen kalıtsal bozuklukları inceleyen küçük bir klinik alt uzmanlıktan çıkmış olup, hem yaygın hem de nadir görülen bozuklukların teşhis ve yönetiminde önemli kavram ve yaklaşımları olan tanınmış bir tıbbi uzmanlığa dönüşmüştür.⁽⁸⁶⁾

Kromozom, hücre çekirdeğinde bulunan organize DNA paketidir. Her organizmanın farklı sayıda kromozomu vardır.⁽⁸⁷⁾ İnsan somatik hücrelerinin çekirdeğinde bulunan genom, 24 farklı tipten oluşan ve 23 çift halinde düzenlenmiş 46 kromozom içerir.⁽⁸⁶⁾ *DNA*, genetik bilgileri içeren molekülün kimyasal adı olup çift sarmal oluşturmak için birbirine sarılmış iki zincirden meydana gelir.⁽⁸⁷⁾ Genetik bilgi, zincirleri oluşturan nükleotidlerin doğrusal dizileri içinde kodlanır.⁽⁸⁸⁾ Merdiven veya merdivenin kenarları olarak adlandırılan zincirler, deoksiriboz ve fosfat molekülleri tarafından oluşturulurken, merdivenin basamakları baz adı verilen 4 farklı azot (adenin (A), timin (T), guanin (G) ve sitozin (C)) içeren halka bileşiğinden oluşur.⁽⁸⁹⁾ *Gen*, belirli bir moleküler ürünün ifade edildiği bir DNA dizisidir.⁽⁹⁰⁾ İnsan genomunda, başlangıçta tahmin edilenden çok daha az olmak üzere yaklaşık 20.000 ile 25.000 arası

gen vardır.⁽⁹¹⁾ Genler kromozomlar boyunca doğrusal olarak yerleşmişlerdir ve her gen kesin bir pozisyona veya lokusa (kromozom üzerinde genlerin bulunduğu özel konumlar/yerler) sahiptir.⁽⁸⁶⁾ Lokusta bulunan bir genin alternatif formlarına *allel* denir.⁽⁸⁸⁾ Doğal popülasyonlarda veya mutasyonun bir sonucu olarak sıklıkla birden fazla allel görülmesine rağmen, her gamette her genin sadece bir alleli bulunabilir ve her organizma her genin en fazla iki farklı allelini taşıyabilir.⁽⁹²⁾ Bir ebeveynen bireysel olarak alınan farklı genlerdeki alleller dizisine *haplotip* denir.⁽⁹³⁾

2.4.1. İnsan Genom Projesi (HGP)

Yüzlerce yıldır yapılan genetik çalışmalar, insan toplumunda meydana gelen fenomenleri kalıtsal faktörlerle açıklamaktadır.⁽⁹⁴⁾ Sağlık ve hastalık hakkında bildiğimiz veya anlamayı umduğumuz her şey genom bağlamında anlaşılmalıdır.⁽⁹⁵⁾ İnsan Genom Projesi resmi olarak 1990'da başlamıştır. Bu projenin ana hedefleri; insan DNA'sındaki yaklaşık 20.000-25.000 genin tümünü tanımlamak, daha sonraki biyolojik çalışmalar için erişilebilir hale getirmek ve insan genomundaki tüm nükleotid dizisini belirlemektir.^(96,97) Uluslararası HGP, 14 Nisan 2003 tarihinde “Altı Ülke Hükümeti Başkanlarının İnsan Genomu Dizisinin Tamamlanmasına İlişkin Ortak Beyannamesi” ile resmen kapatıldı.⁽⁹⁸⁾ HGP’de 13 yıl boyunca yapılan çalışmalar sayesinde genetikle ilgili bilim önemli ölçüde gelişmiş olup, ilişkisiz kişilerin genomlarında 1.200 ile 1.500 bazda bir nükleotid değişikliği olduğu görülmüştür.⁽⁹⁹⁾ İnsan genom projesi tek nükleotid polimorfizmini (SNP) en yaygın varyant olarak tanımlamıştır.^(100,101)

2.4.2. Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)

İnsan genomunun dizilenmesi - insan DNA'sını oluşturan yaklaşık 25.000 gen içindeki baz çiftlerinin tüm dizisinin tanımlanması - farklı insanlar arasında % 99'dan fazla özdeşlik olduğunu ortaya koymuştur.⁽¹⁰²⁾ Yaklaşık 3,3 milyar baz çifti içeren insan genomunda bu %99'dan fazla benzerlik seviyesiyle bile, herhangi iki kişinin genomları

arasında hala 12 milyondan fazla potansiyel varyasyon oluşma ihtimali bulunmaktadır.^(101,103,104) Bir popülasyonda %1 veya daha yüksek bir frekansta meydana gelen DNA dizisindeki bir varyasyona *polimorfizm* denir.⁽¹⁸⁾ Bu polimorfizmler birkaç farklı formda olabilir:

1. Kopya sayısı varyasyonu (CNV) adı verilen DNA replikasyonu sırasında DNA'ya dizi eklenmesi veya silinmesi,
2. Değişken sayılı tekrar dizileri (VNTR), 200-300 baz çifti uzunluğunda yüzlerce tekrarı içerebilir ve,
3. Tek nükleotid polimorfizmi veya SNP adı verilen tek baz çifti değişimi.⁽⁸⁹⁾

SNP, popülasyonda % 1'den daha fazla frekansa sahip bir dizi varyasyonudur.⁽¹⁰⁵⁾ SNP, insan genomundaki her 1000 baz çiftinde ortaya çıktığı düşünülen en yaygın polimorfizmi örneklendirir ve genellikle protein kodlayan genleri çevreleyen alanlarda bulunur,⁽²¹⁾ yani mikroRNA bağlanması ve gen/protein ekspresyonunun düzenlenmesi için kritik olarak kabul edilen bölgelerde olabilir.⁽¹⁰⁶⁾ Bununla birlikte, SNP'ler, intronlarda veya intergenik bölgelerde de görülebilir.⁽²¹⁾ SNP'ler, hastalıklar da dahil olmak üzere belirli özelliklere yatkınlığı araştırmak için popülasyonlarda genetik imza olarak kullanılmakla birlikte, 50.000-200.000 SNP'nin biyolojik olarak önemli olabileceği tahmin edilmektedir.⁽¹⁰⁵⁾ Hastalıkların genetik temelini araştırmak için SNP'leri kullanan çalışmalar, bir hastalığa yatkınlık, monogenik bir hastalığın fenotipinin değiştirilmesi ve farmakolojik tedaviye yanıt gibi farklı soruları açıklayabilir.⁽¹⁰⁷⁾

Li ve arkadaşları⁽¹⁹⁾ yaptıkları bir çalışmada, Çin nüfusunda H19 geni rs217727'de görülen SNP ile akciğer kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve H19 genindeki rs217727 polimorfizminin akciğer kanserine yatkınlıkla anlamlı derecede ilişkili olduğunu bulmuşlar ve homozigot AA genotipini akciğer kanseri için

bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Zhao ve arkadaşları⁽¹⁰⁸⁾ da, ATM geni rs189037'deki SNP'nin kanser oluşumunu etkileyip etkilemediğini belirlemek için yaptıkları meta-analizde, rs189037 SNP'nin, akciğer kanseri, meme kanseri ve oral kanser oluşumu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Tip 1 diyabetli hastalarda SLC30A8 genotipi ve hastalık arasındaki ilişki tek nükleotid polimorfizmi rs13266634 için analiz edilmiş ve Tip 1 diyabetli hastalar ile kontrol denekleri arasında rs13266634'ün allel ve genotip frekansları arasında fark bulunamamıştır.⁽¹⁰⁹⁾ McKnight ve arkadaşları,⁽¹¹⁰⁾ BMP gen varyantlarının Tip 1 diyabette görülen nefropati ile ilişkisi üzerine yaptıkları bir çalışmada, BMP genlerindeki yaygın polimorfizmlerin, Tip 1 diyabetli beyaz bireylerde, diyabetik nefropatiye genetik yatkınlığa neden olmayacağı sonucuna varmışlardır.

MVK geni rs2287218'de görülen SNP ile koroner kalp hastalığı (KKH) ve iskemik inme (İS) riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir vaka kontrol çalışması, MVK rs2287218'deki SNP'nin çalışma popülasyonundaki serum HDL-C düzeylerini düşürerek, KKH ve IS riskini artıracakını göstermiştir.⁽¹¹¹⁾ Khounphinith ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada, Güney Çin Han popülasyonunda TIMD4 geni rs6882076'de ortaya çıkan SNP ve serum lipit düzeyleri ile koroner kalp hastalığı ve iskemik inme riskini araştırmışlar ve TIMD4 rs6882076'deki SNP'nin çalışma popülasyonunda azalmış KKH ve İS riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.⁽¹¹²⁾

Genetik bir belirteç ve karmaşık bir bozukluk arasındaki ilişkinin en iyi örnekleri arasında, apolipoprotein E'nin ε4 allelinin Alzheimer hastalığı riski ile ilişkili olması, gösterilebilir.⁽¹¹³⁾ Sitokinlerin promotör bölgelerindeki SNP'lerin, yani tümör nekroz faktörü, IL4, IL6 ve IL10'un (bağışıklık yanıtını koordine eden genler) polimorfizmlerinin bir dizi enfeksiyöz ve otoimmün bozukluk ile ilişkili olduğu da dikkat çekicidir.⁽¹⁰⁷⁾

Bazı durumlarda, genetik varyantlar belirli bir hastalıktan korunmaya aracılık edebilir.⁽¹¹⁴⁾ HIV araştırma topluluğu, kemokin reseptör geninin bir delesyon (silinme) varyantı olan CKR-5'in, virüse birden fazla maruz kalma durumunda bile HIV enfeksiyonuna karşı artan dirençle yüksek oranda ilişkili olduğu keşfiyle umutlanmışlardır.⁽¹¹⁵⁾ Benzer şekilde, CCR-5 ve diğer kemokin reseptör genlerindeki SNP'lerin, hastalık ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve AIDS'in başlangıcında önemli ölçüde rol oynadığı gösterilmiştir.⁽¹¹⁶⁾

Birden fazla gendeki tek nükleotid polimorfizmlerinin ağrı algısını ve yorumunu etkilediğini gösteren kanıtlar da vardır.⁽¹¹⁷⁾

2.4.3. Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) ve Ağrı

Ağrı algısı, çeşitli çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir.⁽¹¹⁸⁾ Günümüzde birçok ağrı araştırma laboratuvarı, insanlarda yaygın genetik varyantların ağrı duyarlılığı veya klinik ağrı durumlarıyla ilişkilerini araştırmaktadır.⁽¹¹⁹⁾ Kobay çalışmalarına dayanan kalıtım tahminleri, ağrıdaki varyansın %30-76 düzeyinde olduğunu göstermektedir.^(15,120) Ağrıyla ilişkili birçok gende, protein ürününün ifadesini (ekspresyonu) veya işleyişini değiştiren, ağrı cevabını etkileyen polimorfizmler tanımlanmıştır.⁽¹²¹⁾ Ayrıca bu tek nükleotid polimorfizmlerinin, artmış ağrı duyarlılığı ve postoperatif ağrı riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁽¹²²⁻¹²⁴⁾ Polimorfizmler, ağrıyı ilettiği veya engellediği düşünülen nörotransmitterleri, reseptörleri ve metabolik enzimleri kodlayan serotonin taşıyıcısı, prodinorfin, 2A-adrenerjik reseptörü, kainat-3 reseptörü, katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve tirozin hidroksilaz gibi genleri etkiler.⁽¹⁷⁾ Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, voltaj geçişli kanal alfa alt birimi 11 (SCN11A) ve mü-opioid reseptörü (OPRM1) genlerindeki varyasyonlar da postoperatif ağrı ile ilişkili kanıtlar göstermiştir.⁽¹²⁵⁾ Ayrıca SCN9A, SCN10A, Serotonin, TRPV-1

gibi genlerin ağrı yollarındaki reseptör, enzim ve iyon kanallarının genetik polimorfizmleri de santral ağrı algısında önemli yer tutar.⁽¹²⁶⁻¹³⁰⁾

SCN9A, periferel duyu nöronlarında, özellikle nosiseptif küçük çaplı dorsal kök gangliyon nöronlarında, yüksek seviyelerde eksprese edilen tetrodotoksine duyarlı voltaj kapılı sodyum kanalının α alt birimi olan $Na_v1.7$ 'yi kodlar.^(131,132) Son çalışmalar, SCN9A'da ağrı fenotip riskine veya ağrı şiddetine katkıda bulunan genetik polimorfizmleri tanımlamıştır.^(133,134) Duan ve ark.⁽¹²⁶⁾ jinekolojik laparoskopik cerrahi uygulanan kadın hastalarda, laparoskopik cerrahi sonrası ağrı şiddeti ile SCN9A geni rs4286289'daki SNP arasında anlamlı bir ilişki ortaya koymuşlardır. SCN10A tarafından kodlanan $Na_v1.8$ sodyum kanalı, insan periferik ağrılı nöropatisi ile ilişkilidir⁽¹³⁵⁾ ve periferik nosiseptif nöronlardan, özellikle dorsal kök gangliyonundan eksprese edilir.⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾ $Na_v1.8$ 'in biyofiziksel özelliklerine ve tekrarlayan iletimdeki kritik rolüne dayanarak, $Na_v1.8$ 'in nosiseptör uyarılabilirliğini etkilediği ve böylece ağrıya katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁽¹³⁹⁻¹⁴²⁾ Önceki çalışmalar $Na_v1.8$ ekspresyonundaki değişikliklerin, inflamasyon ve nöropatik ağrı da dahil olmak üzere çeşitli ağrı fenotiplerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir.^(143,144) Duan ve ark.⁽¹²⁷⁾ yaptıkları çalışmada, SCN10A enhancer (transkripsiyonu arttıran) bölgesinde bulunan rs6801957 varyantının insan ağrılarını etkileme potansiyelini değerlendirmiş ve rs6801957 Enh-A varyantlarının, SCN10A gen ekspresyonunu etkileyebileceğini ve insan mekanik ağrı duyarlılığında önemli bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir. SCN11A tarafından kodlanan $Na_v1.9$, ağrı iletiminde rol oynayan ana sodyum kanallarından biridir.⁽¹⁴⁵⁾ Araştırmalar SCN11A disfonksiyonunun ağrıya konjenital duyarsızlık ve ailesel epizodik ağrı gibi bir dizi semptomla sonuçlanabileceğini göstermiştir.⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾ Sun ve ark.⁽¹⁴⁵⁾, SCN11A genindeki SNP'lerin, 309 Çinli kadın hastada uygulanan jinekolojik laparoskopik cerrahi sonrası, postoperatif ağrı duyarlılığı

ile ilişkisini araştırmışlar ve SNP'lerin jinekolojik postoperatif ağrı ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir.

Literatürdeki alışmalar gözönünde bulundurulduğunda gen polimorfizmlerinin postoperatif ağrı üzerindeki etkileri görülmektedir. Ancak literatürde ağrı iletim yolaklarındaki gen polimorfizmleri ile kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bu yüzden biz de çalışmamızda, kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı yoğunluğu ile ağrı iletim yolaklarındaki bazı genlerin (SCN9A, SCN10A ve SCN11A) polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyeceğiz.

3. MATERYAL ve METOT

Bu tez araştırması Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı. (EK; tarih:15.01.2019, toplantı sayısı:01, karar no:07) Tez çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi.

3.1. Çalışma Katılımcıları

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti kliniğine ağrı şikayetiyle başvuran hastalar arasından büyük azı dişlerindeki ağrı düzeyi görsel analog skalaya göre (GAS) 50 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Görsel değerlendirme ölçeği (GAS) ağrı skoru 50 ve üzeri olan hastalar,
2. Büyük azı dişleri mevcut kişiler,
3. Herhangi bir genetik rahatsızlığı olmayan hastalar (Down Sendromu, Konjenital Ağrıya Duyarsızlık sendromu vb.)

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Sistemik hastalık ya da alerji hikayesi olan hastalar,
2. Psikiyatrik ve ruhsal bir sorunu olan hastalar,
3. Şişlik, sinüs yolu ya da preoperatif palpasyon ağrısı olan hastalar,
4. Bruksizim olan hastalar,
5. İlgili dişte rezorpsiyon olması,
6. İlgili dişte 3mm'den fazla periodontal cep varlığı,
7. Son 12 saat içinde analjezik ya da antienflamatuar ilaç kullanmış olan hastalar,
8. İlgili dişin oklüzyonda karşılığının bulunmaması,
9. Kök kırığı, ankiloz ve patolojik mobilitesi olan dişler,

10. Hamile ya da laktasyon dönemindeki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların tedavi öncesi cinsiyet, yaş ve diş numarası bilgileri kaydedildi. Katılımcılar, tedavi öncesi perküsyon ağrı değerlerini çalışma formundaki GAS üzerine işaretlediler. Tedaviye başlamadan önce hastalardan, genetik analizler için gerekli olan tükürük örnekleri, içinde en az 1 ml tükürük olacak şekilde eppendorf tüplerine alındı ve daha sonra tüpler -80°C koşulunda çalışılacağı zamana kadar muhafaza edilmek üzere saklandı.

3.2. Tedavi Protokolü

Tedavi öncesi çalışmaya katılan her hastadan ayrıntılı anamnez alınıp, gönüllü onam formları okutularak imzalatıldı. Tüm hastaların tedavisi tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

Dahil edilme kriterlerine uyan hastalara, 1:100.000 epinefrin içeren 2 ml artikain HCl (Ultracain DS Forte; Pharma Vision San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) kullanılarak alt çene büyük azı dişleri için inferior alveolar sinir bloğuyla birlikte bukkal infiltrasyon anestezisi; üst çene büyük azı dişleri içinse tuber ve bukkal infiltrasyon anestezisi ile palatinal infiltrasyon anestezisi uygulanarak gerekli pulpal anestezi sağlandı.

Kök kanal tedavisi için gerekli olan giriş kavitesi, çürük temizlenerek ve eğelerin kanallara düz bir şekilde girişine izin verecek şekilde dizayn edilerek açıldı. Rubber dam (Royal Shield; Elastomade Accessories SDN. BHD., Malezya) alt ve üst büyük azı dişleri için uygun boyuttaki klempler kullanılarak takıldı ve uygun izolasyon Opal-Dam (Spident; Spident CO. LTD., Incheon, Güney Kore) uygulanarak sağlandı.

Kanal ağzları ve kanal lokalizasyonları belirlendikten sonra Reciproc R25 (VDW, Münih, Almanya) ile kök kanalının koronal kısmı genişletildi. Kanalın darlık derecesine göre seçilen 8-10-15 K tipi eğeler (Mani Inc.;Utsunomiya, Tochigi, Japonya)

ile elektronik apeks bulucu (Raypex 6, VDW GmbH, Bayerwaldstr, Mnh, Almanya) kullanılarak uygun çalışma boyu tespit edildi. Daha sonra, kanal boyunu tespit ettiğimiz boyuttaki K tipi eğe (Mani Inc.;Utsunomiya, Tochigi, Japonya) ile kanal çalışma boyunda genişletilerek rehber yol oluşturuldu. Ardından uygun Reciproc (R25, R40 veya R50) eğeler (VDW, Mnh, Almanya) retici firmanın tavsiye ettiği doğrultuda, endodontik motoru (VDW silver) “Reciproc All” modunda kullanarak kanal şekillendirmesine geçildi; R25 eğesi kök kanalının dar olarak kabul edildiği ve 20 numaralı el aletinin çalışma boyuna pasif olarak ilerleyemediği zamanlarda, R40 eğesi kök kanalının orta genişlikte kabul edildiği ve 20 numaralı el aletinin çalışma boyuna zorlanmadan ilerleyebildiği, ancak 30 numaralı el aletinin çalışma boyuna pasif olarak ilerleyemediğinde, R50 eğesi ise kök kanalının geniş kabul edildiği yani 30 numaralı el aletinin çalışma boyuna kadar zorlanmadan yerleştirilebildiği durumlarda kullanıldı. Her eğe gagalama hareketiyle kullanıldı ve eğelerin her  gagalama hareketi arasında kök kanalları 1 ml %1’lik NaOCl ile yıkandı.

Kemomekanik debridman sonrası final irrigasyonu sırasıyla her kanal için ayrı ayrı olmak üzere 5 ml %1’lik NaOCl ve 5 ml %10’luk sitrik asit ile yapıldı. Asit etkisini nötralize etmek için NaOCl ile nihayi yıkama işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra kanallar kağıt konlar (Pearl Endo; Beraydent, Ankara, Türkiye) ile kurulandı. Kurulanan kök kanalları açılı guta-perka konlar (VDW) ve kanal patı (Sealapex, Sybron Kerr, WA) kullanılarak lateral kondansasyon tekniğiyle dolduruldu. Daimi restorasyon bonding işlemi sonrası (Single Bond Universal Adeziv; 3M ESPE, Neuss, Almanya) akıcı kompozit ve kompozit rezin dolgu materyalleri (3M Espe, Kerr, USA) kullanılarak aynı seansta bitirildi. Toplanan tükürük örnekleri çalışma tamamlanıncaya kadar -80°C koşulunda muhafaza edildi.

Hastalara tedavi sonrası 1., 2., 3. ve 7. günlerdeki ağrı değerlerini ve ağrı kesici kullanımlarını görsel ağrı skalasını (GAS) kullanarak kaydetmeleri için form verildi. Katılımcılar 7. günün sonunda kontrol seansına çağrıldı. Hastaların klinik muayenesi yapıldı ve hastadan işlem yapılan dişteki perküsyon ağrı değerini formdaki GAS üzerine işaretlemesi istendi.

3.3. Aday Genlerin Seçimi ve SNP

SCN9A, SCN10A ve SCN11A genlerini içeren dört tek nükleotid polimorfizmi incelendi. Genler ve SNP'ler yapılan literatür araştırması sonrası ağrı ile ilişkisi olduğu belirlenerek seçildi. Ayrıca genlerle ilgili bilgileri elde etmek için ulusal biyoteknoloji bilgi merkezi dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.gov/SNP/>) ve (<https://www.ensembl.org/index.html>) genom veritabanlarından da yararlandı. Seçilen polimorfizmler ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. İncelenen SNP'lerin detaylı bilgileri

| Gen | Kromozom | SNP ID | Baz Çifti Pozisyonu* | SNP Fonksiyonu | Alleller ^o |
|--------|----------|------------|----------------------|-------------------|-----------------------|
| SCN9A | 2 | rs6746030 | 166242648 | Missense varyantı | A/G |
| | 2 | rs4286289 | 166305201 | İntron varyantı | C/A |
| SCN10A | 3 | rs6801957 | 38725824 | İntron varyantı | T/C |
| SCN11A | 3 | rs13080116 | 38865732 | İntron varyantı | T/C |

SNP ID:Polimorfizm kimliği, *Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi GRCh38.p12 kuruluna göre.
^oAtasal allel koyu renkte.

3.4. Tükürükten DNA İzolasyon Protokolü

Tüm örnekler toplanana kadar -80°C'de bekletilen tükürük örneklerinin DNA izolasyonları, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik bölümü laboratuvarında yapıldı. DNA

izolasyonları The QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany) kullanılarak manuel olarak şu şekilde yapıldı:

1. Eppendorf tüplerindeki tükürük örnekleri 8000 rpm'de 1 dk santrifüj edilerek üst faz atıldı.
2. Kalan pellet kısmı serum ile yıkayıp tekrar santrifüj edildi.
3. Sonra pellet kısmından öze ile bir loop (kıvrılarak ilmik/kordon şekil oluşturmak) alınıp yeni bir tüpe konuldu.
4. Yeni örneğin konulduğu tüpe 50 µl Proteinaz K ve 5 µl RNase A eklenip kısa vorteks (girdap oluşturma) yapıldı.
5. Üzerine 400 µl Buffer AL eklenip, öze aldığımız looptan tüpün içerisine bırakıp sert vorteks yapıldı.
6. Hazırlanan karışım 15 sn vortekslelendikten sonra 1 saat 30 dakika, 56 derecede inkübe edildi.
7. Daha sonra 650 rpm'de kısa spin santrifüj yapılarak örneğe 250 µl %96 etanol eklendi ve vorteks-spin yapıldı.
8. Örnekten alınan 700 µl miktarındaki karışım santrifüj kolonuna eklenerek 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
9. Tüm karışım kolondan geçene kadar 8000 rpm'deki santrifüj tekrarlandı.
10. Santrifüjden alınan kolona 500 µl AW1 solüsyonundan eklenerek 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmeye devam edildi.
11. Daha sonra santrifüjden alınan kolona 500 µl AW2 solüsyonu da eklenerek yine 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
12. Santrifüjden alınan kolon yeni toplama tüpüne alındı ve maksimum hızda 1 dakika santrifüj edildi.

13. Temiz bir 1,5 µl'lik santrifüj tüpüne içinde tükürük örneği bulunan kolon yerleştirilerek üzerine kolonun yarısına kadar gelecek şekilde 50 µl Buffer AE eklendi.

14. Oda ısısında 1-3 dakika inkübe edilip yine 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.

15. Son olarak genetik analiz için yeterli DNA miktarı (2-20 ng/µl) olup olmadığını ölçmek amacıyla Nanodrop (ND-1000, Thermo Fischer Scientific, Wilmington DE, USA) cihazında konsantrasyon ölçümü yapıldı.

3.5. SNPType Protokolü

3.5.1. 10 X SNPType Spesifik Target Amplifikasyon (STA) Primerlerinin

Hazırlanması:

1. Bir adet primer hazırlanması için; lokus spesifik primer (LSP)'den 2 µl, STA primer'den 2 µl, DNA suspension buffer (Teknova, T0221)'dan 396 µl alınarak toplamda 400 µl'lik bir karışım tüp içerisinde hazırlandı.
2. Tüp vortekslendi ve kullanılma zamanına kadar -20/-80 derecede muhafaza edildi.

3.5.2. STA Adımı

1. 96 örneğin STA reaksiyonları için 2 x Multiplex PCR Master Mix'den (Qiagen, PN 206143) 300 µl, 10 x SNPType STA Primer Pool'dan 60 µl ve RNase-DNase free water'dan 90 µl alınarak toplamda 450 µl'lik karışım hazırlandı.
2. Bu karışım bir 8'li strip tüpün tüm kuyularına her birine 56 µl olmak üzere transfer edildi.

3. Buradan 8 kanallı pipet yardımı ile 3.75'er µl alınarak temiz bir 96'lık plate'in tüm kuyularına pipetlendi.
4. Karışım üzerine DNA örneklerinden her kuyuya 1.25'er µl olmak üzere pipetlendi.
5. Plate, film ile kaplandı ve karıştırıcıda 2000 rpm'de 3 dakika karıştırıldıktan sonra vorteks ile 2 saniye karıştırıldı.
6. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi ve Plate Thermal Cycler'da 95°C'de 15 dk tutuldu.
7. Daha sonra sırasıyla 95°C'de 15 sn. ve 60°C'de 4 dk olmak üzere 14 adet döngü gerçekleştirildi.
8. 10 ng/µl altında olan örnekler için 18 döngü olarak yapıldı.
9. Ardından 4°C'de işlem sonlandırıldı.
10. Bu termal programın sonunda plate'in oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
11. Ardından plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi.
12. Tüm STA DNA örnekleri 1:100 oranında DNA süspansiyon buffer ile sulandırıldı ve sonraki adıma devam edildi.

3.5.3. SNPType Primer Karışımının Hazırlanması

1. Kullanılacak her primer için ASP 1/ASP 2 primer karışımından 3.0 µl, LSP primerden 8.0 µl, DNA süspansiyon buffer'dan 29.0 µl karıştırılarak hazırlandı.

3.5.4. 10 X Assay Karışımının Hazırlanması

1. Her primer için ayrı ayrı olacak şekilde 2 x Assay Loading Reagent'dan (Fluidigm, PN85000736) 2.5 µl, RNase-free water'dan (RNAz enzimi içermeyen saf su) 1.5 µl karıştırıldı.
2. Bu karışım üzerine, her primerin SNPType primer karışımından 1.0 µl pipetlendi.

3. Bu şekilde tüm primerler için hazırlanan Assay Plate, film ile kaplandı.
4. Plate karıştırıcısı üzerine plate konuldu ve el ile bastırılarak 10 saniye vortekslendi.
5. Bu işlem 3 kez, her defasında 4-5 saniye ara verilerek tekrarlandı.
6. Plate santrifüjde 2 dakika santrifüj edildi.

3.5.5. Örneklerin Hazırlanması

1. 96'lık örnek analizi için 2 x Fast Probe Master Mix'den (Biotium, PN31005) 360 µl, 20 x SNPType Sample Loading Reagent'dan (Fluidigm, PN 100-3425) 36 µl, 60 x SNPtype Peagent'dan (Fluidigm, PN 100-3402) 12 µl, ROX'dan (Biotium, PN 29052) 4.3 µl ve RNase-free water'dan 7.7 µl alınarak karıştırıldı.
2. Bu karışım 8'li strip tüplere 52.5 µl olarak transfer edildi.
3. Aynı zamanda bu karışımın 3.5 µl'si temiz bir 96'lık plağın tüm kuyularına pipetlendi.
4. Her bir sulandırılmış STA DNA örneğinden, 2.5 µl plate'e transfer edildi.
5. Plate, yeni bir film ile kaplandı.
6. Plate, plate karıştırıcıda 2000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı.
7. Ardından vorteks ile karıştırıldı ve plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi.

3.5.6. Dynamic Array'e Pipetlemelerin Yapılması

1. Assayler, 4.00 µl olarak Dynamic Array Assay kuyularına transfer edilirken, örnekler de 5.00 µl olarak Dynamic Array Sample kuyularına transfer edildi.
2. Tüm kuyulardaki örnekler bu şekilde Dynamic Array'e transfer edildi.

3.5.7. IFC Controller da Dynamic Array'in Load edilmesi

1. Dynamic Array IFC Controller'a yerleştirildi ve LOAD seçeneği seçilerek LOAD işlemi başlatıldı.

2. Bu işlemi başlattıktan sonra BioMark Data Collection yazılımı başlatıldı ve “Double Click to Turn Lamp On” kısmına çift tıklanarak BioMark’ın lambası çalıştırıldı.

3.5.8. Dynamic Array’in BioMark’da çalışılması

1. Dynamic Array IFC Controller’den alındı.
2. Dynamic Array altındaki mavi filmin uzaklaştırıldığından emin olundu ve chip yüzeyinin temiz olup olmadığı kontrol edildi.
3. Dynamic Array BioMark’a barcode kısmı dışarı bakacak şekilde yerleştirildi.
4. BioMark Data Collection yazılımı yardımı ile Dynamic Array çalıştırıldı.
5. Verilerin kaydedileceği yer ve dosya adı seçildikten sonra diğer sayfada “Genotyping” seçildi.
6. Passive Reference Dye olarak “ROX” seçildi.
7. “Probe Type” kısmında “SNPType-FAM” ve "SNPType-HEX" seçildi.
8. Sonraki ekrandaki protokoller arasından “SNPType 96.96 v1.” seçilerek program başlatıldı.

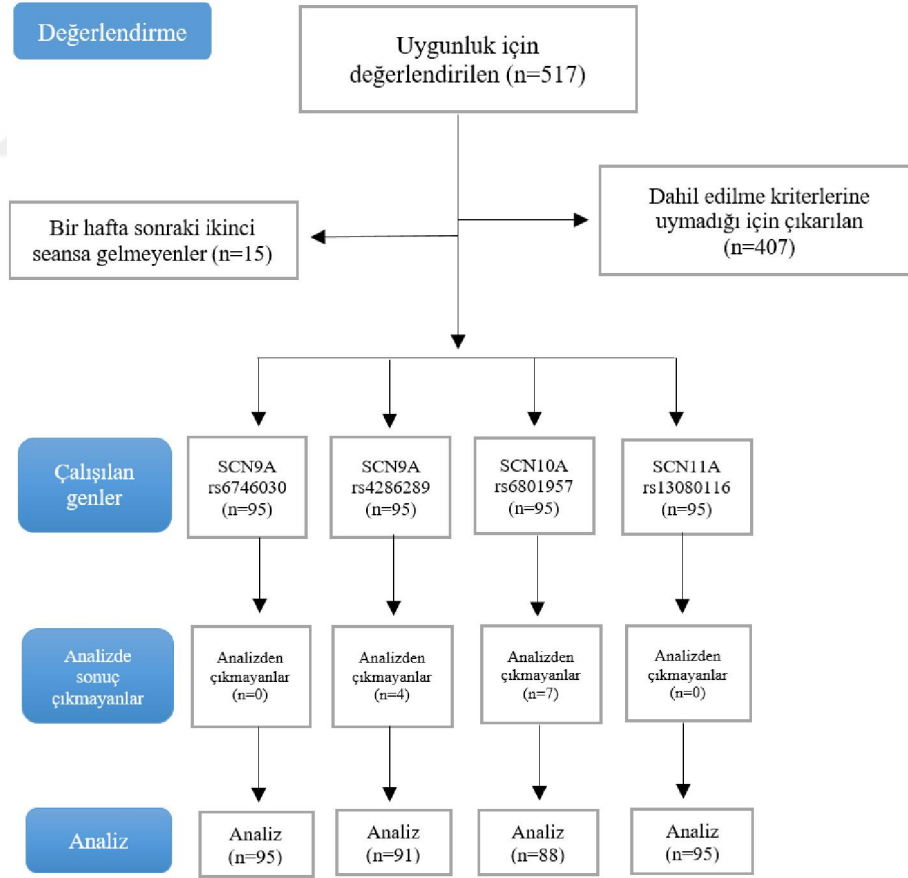
Genetik analiz sonuçları bu şekilde elde edildi.

3.6. İstatiksel Analiz

IBM SPSS Statistics 20 (USA) yazılımı kullanılarak elde edilen veriler analiz edilmiştir. Yaş, preoperatif spontan ağrı, perküsyon ağrısı, postoperatif 1, 2, 3 ve 7. günlerdeki ağrı değerleri ve 1 hafta sonraki perküsyon ağrı değeri normal dağılım sergilemediği için gruplar arası karşılaştırmalar (genotip değişkenler, alleler, haplotipler) non-parametrik testler kullanılarak yapılmıştır (Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testleri). Gruplar arası cinsiyet, diş numarası ve ağrı kesici kullanımı dağılım verilerinin analizi için Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır. Testler %95 güven aralığında değerlendirilmiştir (p=0.05).

4. BULGULAR

Tez çalışmamız kapsamında kanal tedavisi için Mayıs 2019-Kasım 2019 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı Kliniğine şiddetli ağrı şikayetiyle başvuran 517 hasta değerlendirildi. 407 hasta çalışma kriterlerini karşılamadığı için dahil edilmedi. 110 hastanın planlanan şekilde kanal tedavileri gerçekleştirildi. Ancak bir hafta sonraki ikinci seansa 15 hasta gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız 15-52 yaşları arasında preoperatif ve postoperatif ağrı verisi (GAS) ve tükürük DNA'sını aldığımız 95 hasta (60 kadın + 35 erkek) ile tamamlandı. Detaylar Şekil 4.1'de görülmektedir. Çalışmaya katılan hiçbir hastanın postoperatif ağrı, şişlik ve fistül yolu oluşumu nedeniyle fazladan randevu talebi olmadı.



Şekil 4.1. Çalışmada yer alan katılımcıların çalışma sürecine dahil olma diyagramı

SCN9A geni rs6746030 polimorfizmindeki genotipler ile yaş, cinsiyet ve diş numarası arasındaki dağılım Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet ve diş numarasının gruplara dağılımı açısından genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. Yaş, cinsiyet, diş numarasının SCN9A geni rs6746030 polimorfizmindeki genotiplere göre dağılımı

| SCN9A rs6746030 | AA | AG | GG | <i>P</i> <i>value</i> |
|--------------------|------------|------------|---------|--------------------------|
| N | 7 | 21 | 67 | |
| Yaş (ortalama) | 34,00±2,77 | 32,24±2,04 | 30,72±1 | 0,496 |
| Cinsiyet | | | | 0,558 |
| <i>Kadın</i> | 5 | 15 | 40 | |
| <i>Erkek</i> | 2 | 6 | 27 | |
| | | | | |
| Diş Numarası | | | | 0,959 |
| #16 | 1 | 1 | 8 | |
| #17 | 1 | 4 | 9 | |
| #26 | 1 | 1 | 11 | |
| #27 | 1 | 2 | 11 | |
| #36 | 1 | 4 | 8 | |
| #37 | 0 | 2 | 8 | |
| #38 | 0 | 0 | 1 | |
| #46 | 1 | 4 | 6 | |
| #47 | 1 | 3 | 5 | |

Rs6746030 polimorfizmi genotip gruplarına göre ağrı değerleri arasındaki dağılım Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Rs6746030 AA, AG ve GG genotipleri arasında postoperatif 1. ve 2. günlerdeki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). AA genotipine sahip bireylerde, AG ve GG genotiplerine sahip

bireylere göre postoperatif 1. ve 2. günlerde daha fazla ağrı meydana gelmiştir. Genotip grupları arasında ağrı kesici kullanımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.2. SCN9A geni rs6746030 polimorfizmindeki genotiplere göre ağrı değerleri ve ağrı kesici kullanımı

| SCN9A rs6746030 | AA | AG | GG | <i>P</i> <i>value</i> |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| N | 7 | 21 | 67 | |
| Preoperatif ağrı | 67±12,54 | 74±17,17 | 75±15,51 | 0,385 |
| Preoperatif perküsyon | 85±13,39 | 75±18,36 | 78±19,07 | 0,438 |
| Postoperatif 1.gün | 81±24,60 ^a | 34±24,13 ^b | 32±26,79 ^b | 0,003 |
| Postoperatif 2.gün | 63±27,48 ^a | 21±22,07 ^b | 19±22,76 ^b | 0,001 |
| Postoperatif 3.gün | 35±40,45 | 12±16,98 | 15±20,73 | 0,380 |
| Postoperatif 7.gün | 10±13,21 | 8±17,14 | 4±9,58 | 0,206 |
| Postoperatif perküsyon | 14±18,69 | 9±13,58 | 6±11,95 | 0,292 |
| Ağrı kesici kullanımı | 4 | 5 | 18 | 0,208 |

*Farklı küçük harfler gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu gösterir ($p < 0,05$)

Ayrıca rs6746030 polimorfizmindeki allel grupları arasında postoperatif ağrı değerlerinin dağılımını belirlemek için de istatistiksel analiz yapılmıştır. Bu analiz sonucunda A ve G allelleri arasında postoperatif ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Postoperatif 1. günde A alleli, G alleleline göre daha yüksek ağrı seviyesi ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. SCN9A geni rs6746030 polimorfizmindeki allellere göre postoperatif 1. gün ağrı değerleri

| SCN9A rs6746030 | A | G | P Value |
|------------------------|---------------|--------------|------------|
| N | 35 | 155 | |
| Postoperatif 1. gün | 53 ± 33,21 | 33 ± 26,3 | 0,047 |

Tablo 4.4, SCN9A geni rs4286289 polimorfizmindeki genotiplere göre yaş, cinsiyet ve diş numarası arasındaki dağılımı göstermektedir. Rs4286289 polimorfizmindeki genotipler arasında yaş, cinsiyet ve diş numarası değişkenlerinin gruplara göre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.4. Yaş, cinsiyet, diş numarasının SCN9A geni rs4286289 polimorfizmindeki genotiplere göre dağılımı

| SCN9A rs4286289 | AA | AC | CC | <i>P</i> <i>value</i> |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------|
| N | 52 | 35 | 4 | |
| Yaş (ortalama) | 30 ± 9,02 | 32 ± 9,34 | 36 ± 6,68 | 0,308 |
| Cinsiyet | | | | 0,827 |
| <i>Kadın</i> | 33 | 21 | 3 | |
| <i>Erkek</i> | 19 | 14 | 1 | |
| Diş Numarası | | | | 0,269 |
| #16 | 5 | 4 | 1 | |
| #17 | 9 | 3 | 0 | |
| #26 | 9 | 4 | 0 | |
| #27 | 5 | 8 | 0 | |
| #36 | 8 | 4 | 0 | |
| #37 | 7 | 3 | 0 | |
| #38 | 1 | 0 | 0 | |
| #46 | 6 | 4 | 1 | |
| #47 | 2 | 5 | 2 | |

Tablo 4.5, ağrı değerlerinin rs4286289 polimorfizmindeki genotiplere göre dağılımını göstermektedir. Rs4286289 polimorfizminde postoperatif 1., 2. ve 3. günlerdeki ağrı değerleri açısından AA, AC ve CC genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). CC genotipine sahip bireylerde, AA ve AC genotiplerine sahip bireylerle karşılaştırıldığında, postoperatif 1., 2. ve 3. günlerde ağrının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ağrı kesici kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.5. SCN9A geni rs4286289 polimorfizmindeki genotiplere göre ağrı seviyeleri ve ağrı kesici kullanımı

| SCN9A rs4286289 | AA | AC | CC | P value |
|------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|---------|
| N | 52 | 35 | 4 | |
| Preoperatif ağrı | 75 ± 14,85 | 74±16,16 | 80 ±11,55 | 0,723 |
| Preoperatif perküsyon | 77 ± 19,78 | 73±17,31 | 84 ± 15,03 | 0,552 |
| Postoperatif 1.gün | 34 ±27,97 ^a | 36±27,50 ^a | 85 ± 16,60 ^b | 0,011 |
| Postoperatif 2.gün | 20 ± 22,43 ^a | 22±24,84 ^a | 74 ± 27,92 ^b | 0,015 |
| Postoperatif 3.gün | 15 ± 19,68 ^a | 13±20,85 ^a | 60 ± 34,73 ^b | 0,020 |
| Postoperatif 7.gün | 3 ± 9,05 | 8±15,21 | 13 ± 15,35 | 0,051 |
| Postoperatif perküsyon | 7 ± 12,02 | 7 ± 13,31 | 19 ± 22,74 | 0,386 |
| Ağrı kesici kullanımı | 15 | 11 | 1 | 0,946 |

*Farklı küçük harfler gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu gösterir (p<.05)

SCN9A geni rs4286289 polimorfizminde A ve C allel grupları arasında postoperatif ağrı değerleri açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). Postoperatif 1. günde rs4286289 polimorfizmindeki C alleli, A allele göre artmış ağrı duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. SCN9A geni rs4286289 polimorfizmindeki allellere göre postoperatif 1. gün ağrı değerleri

| SCN9A rs4286289 | A | C | P Value |
|---------------------|------------|------------|---------|
| N | 139 | 43 | |
| Postoperatif 1. gün | 34 ± 27,66 | 45 ± 31,99 | 0,047 |

Yaş, cinsiyet ve diş numarasının SCN10A geni rs6801957 polimorfizmi genotiplerine göre dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Yaş, cinsiyet, diş numarasının SCN10A geni rs6801957 polimorfizmindeki genotiplere göre dağılımı

| SCN10A rs6801957 | CC | CT | TT | <i>P</i> <i>value</i> |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------|
| N | 32 | 42 | 14 | |
| Yaş (ortalama) | 30 $\pm 9,78$ | 32 $\pm 8,78$ | 31 $\pm 8,14$ | 0,591 |
| Cinsiyet | | | | 0,810 |
| <i>Kadın</i> | 19 | 28 | 9 | |
| <i>Erkek</i> | 13 | 14 | 5 | |
| Diş Numarası | | | | 0,692 |
| #16 | 4 | 4 | 2 | |
| #17 | 5 | 5 | 1 | |
| #26 | 4 | 4 | 4 | |
| #27 | 2 | 8 | 3 | |
| #36 | 5 | 7 | 1 | |
| #37 | 6 | 3 | 1 | |
| #38 | 0 | 1 | 0 | |
| #46 | 5 | 5 | 1 | |
| #47 | 1 | 5 | 1 | |

Postoperatif 1. gündeki ağrı seviyesi açısından SCN10A geni rs6801957’de CC, CT ve TT genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Postoperatif 1. günde CC genotipine sahip bireylerde, CT ve TT genotipine sahip bireylere göre ağrının daha az olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.8). Ayrıca genotip grupları arasında ağrı kesici kullanımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.8. SCN10A geni rs6801957 polimorfizmindeki genotiplere göre ağrı değerleri ve ağrı kesici kullanımı

| SCN10A rs6801957 | CC | CT | TT | P value |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| N | 32 | 42 | 14 | |
| Preoperatif ağrı | 72 ± 16,99 | 75 ± 14,41 | 76 ± 16,89 | 0,719 |
| Preoperatif perküsyon | 77 ± 17,74 | 79 ± 19,62 | 71 ± 19,07 | 0,323 |
| Postoperatif 1.gün | 25 ± 25,52 ^a | 43 ± 27,56 ^b | 45 ± 25,08 ^b | 0,022 |
| Postoperatif 2.gün | 14 ± 16,99 | 27 ± 27,46 | 24 ± 23,37 | 0,079 |
| Postoperatif 3.gün | 10 ± 17,58 | 19 ± 21,94 | 18 ± 27,15 | 0,097 |
| Postoperatif 7.gün | 4 ± 13,2 | 4 ± 8,15 | 8 ± 17,06 | 0,303 |
| Postoperatif perküsyon | 5 ± 9,47 | 8 ± 14,004 | 10 ± 17,33 | 0,825 |
| Ağrı kesici kullanımı | 5 | 16 | 5 | 0,095 |

*Farklı küçük harfler gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu gösterir (p<.05)

SCN10A geni rs6801957 C ve T allel grupları arasında da postoperatif ağrı oluşumu açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). T allelinin postoperatif 1. günde artmış ağrı duyarlılığıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. SCN10A geni rs6801957 polimorfizmindeki allellere göre postoperatif 1. gün ağrı değerleri

| SCN10A rs6801957 | C | T | P Value |
|---------------------|------------|------------|---------|
| N | 106 | 70 | |
| Postoperatif 1. gün | 32 ± 27,52 | 44 ± 26,25 | 0,010 |

SCN11A geni rs13080116 için incelediğimiz popülasyondaki tüm bireyler heterozigot CT genotipine sahip bulunmuştur (Tablo 4.10). Bu nedenle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Tablo 4.10. SCN11A geni rs13080116 genotip dağılımı

| SCN11A rs13080116 | CC | CT | TT |
|-------------------|----|----|----|
| N | 0 | 95 | 0 |

Hardy-Weinberg dengesi, bir popülasyonun geniş, bağımsız ve rastgele eşleşme durumunda oluşan genotip dağılımını tanımlamak için kullanılır.⁽¹⁴⁹⁾ Çalışmamızda değerlendirilen SCN9A geni rs4286289 ve SCN10A geni rs6801957 polimorfizmleri Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermemiştir. Hardy-Weinberg dengesinden sapmanın olmaması çalışma genotiplemesinin genel bir popülasyonu temsil ettiğini düşündürür.⁽¹⁵⁰⁾ Ancak SCN9A geni rs6746030 polimorfizmi Hardy-Weinberg dengesinden sapma göstermiştir. Hardy-Weinberg dengesinden sapmaların genotipleme hatasıyla ilişkisini araştırmak için ham genotip verilerinin sistematik laboratuvar incelemesi yapılmış ve hata kanıtı bulunamamıştır. Ülkemizde yapılmış genel popülasyon genotipleme çalışması olmadığı için “<https://www.ensembl.org/index.html>” genom tarayıcısında yaptığımız araştırmaya göre, 1000 genom projesi ile Tokyo, Japonya popülasyonunda yapılan çalışma referans alınarak SCN9A rs6746030 ve rs4286289 arasında yüksek bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) tespit edilmiştir ($D' = 0.99-1$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. SCN9A rs6746030 ve rs4286289 arasındaki yüksek bağlantı dengesizliği

| Popülasyon | Tanımlama | Odak varyant | 2. Varyant | 2. varyant lokasyonu | r^2 | D' |
|--------------------|----------------|--------------|------------|----------------------|----------|----------|
| 1000 genom projesi | Tokyo, Japonya | rs6746030 | rs4286289 | 2:166305201 | 0,082463 | 0,999953 |

2. kromozomda bulunan SCN9A geni rs6746030, rs4286289 ve 3. kromozomda bulunan SCN10A rs6801957 polimorfizmlerindeki minör alleller baz alınarak haplotip grupları oluşturulmuştur (8 adet haplotip). Tablo 4.12, haplotip gruplarına göre ağrı değerlerini göstermektedir. GAT, GCT, GAC, GCC, ACC, AAT, ACT ve AAC haplotipleri arasında postoperatif 1. ve 2. günlerdeki ağrı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Postoperatif 1. günde GCC ve GAC haplotiplerine sahip bireyler, GCT, AAT, ACT haplotiplerine sahip bireylere göre daha az ağrı bildirmiştir. Bununla birlikte, ACT haplotipine sahip bireylerde, GAT ve ACC haplotiplerine sahip bireylere göre postoperatif 1. günde ağrının daha fazla olduğu bulunmuştur. Postoperatif 2. günde GCC, GAC ve GAT haplotiplerine sahip bireyler, AAT ve ACT haplotiplerine sahip bireylere göre daha az ağrı rapor etmişlerdir. Ayrıca ACC haplotip grubu, AAT haplotip grubuna göre daha az ağrı bildirmiştir.

Tablo 4.12. 2. kromozomdaki SCN9A rs6746030, rs4286289 ve 3. kromozomdaki SCN10A rs6801957 ile oluşturulan haplotiplerin ağrı değerleri

| 2. kromozom SCN9A rs6746030 - SCN9A rs4286289 / 3. kromozom SCN10A rs6801957 | | | | | | | | | |
|--|---------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------|
| | GAT | GCT | GAC | GCC | ACC | AAT | ACT | AAC | <i>P Value</i> |
| N | 25 | 19 | 15 | 5 | 5 | 5 | 6 | 4 | |
| Preoperatif ağrı | 75±16,07 | 76±15,54 | 80 ±14,2 | 68±16,43 | 62±17,89 | 68±8,37 | 77±10,33 | 68±12,58 | 0,367 |
| Preoperatif perküsyon | 74±21,69 | 80±17,26 | 83±18,12 | 71±16,63 | 70±18,77 | 76±20,57 | 88±12,94 | 71±19,60 | 0,211 |
| Postoperatif 1.gün | 35±25,32 ^{a,b,d} | 44±24,75 ^{b,c} | 21±24,6 ^d | 18±29,1 ^d | 24±24,62 ^{a,b,d} | 60±31,53 ^{a,b,c} | 63±25 ^c | 52±22,13 ^{a,b,d,c} | 0,019 |
| Postoperatif 2.gün | 18±22,43 ^b | 27±27,01 ^{a,b} | 14±16,36 ^b | 9±20,57 ^b | 13±11,89 ^{c,b} | 50±19,32 ^a | 45±30,77 ^{a,c} | 28±21,85 ^b | 0,043 |
| Postoperatif 3.gün | 18±20,6 | 19±23,73 | 8±17,24 | 10±21,91 | 8±11,23 | 19±19,92 | 20±38,42 | 23±25,98 | 0,736 |
| Postoperatif 7.gün | 5±11,72 | 6±11,35 | | 2±3,58 | 18±30,75 | 4±8,94 | 7±11,52 | 5±9,5 | 0,459 |
| Postoperatif perküsyon | 5±11,48 | 9±15,63 | 4±9,12 | 4±9,39 | 4±9,39 | 18±19,08 | 13±20,26 | 16±10,71 | 0,313 |

*Farklı küçük harfler gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu gösterir ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Endodontik tedavi sonrası ağrı, diş hekimleri ve hastaları için büyük bir endişe kaynağı olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda postoperatif ağrının, tedavi edilen hastalarda %3-58 oranında oluşabileceği bildirilmiştir.⁽¹⁻⁴⁾ Postoperatif ağrı, birçok faktörün bir sonucu olarak ortaya çıkan bir doku cevabı olarak tanımlanır.⁽¹⁵¹⁾ Bu faktörler arasında olan genetik farklılıklar tedavi sonrası ağrı oluşumunda önemli rol oynar.⁽¹³⁾

Bu çalışmada, endodontik hastalarda iki SCN9A (rs6746030, rs4286289), bir SCN10A (rs6801957) ve bir SCN11A (rs13080116) SNP ile postoperatif ağrı arasındaki ilişkiyi araştırdık. Literatürde SCN9A rs6746030, rs4286289, SCN10A rs6801957 ve SCN11A rs13080116 genleri polimorfizmleri ile kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı yoğunluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen başka çalışma bulunamamıştır. Bu yüzden yaptığımız çalışma ile bu genlerdeki incelediğimiz polimorfizmlerin ağrı iletiminde ve ağrı duyarlılığındaki bireysel değişikliklere neden olduğunu gösteren diğer çalışmalar baz alınarak karşılaştırmaları yapılmıştır.

Reeder ve arkadaşları, SCN9A rs6746030 polimorfizminin interstisyel sistit/mesane ağrısı sendromu ile arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve interstisyel sistit/mesane ağrısı sendromu olan hastalardaki AA veya AG genotipinin ağrı sendromuyla ilişkisi olduğunu bulmuşlardır.⁽¹³⁴⁾ SCN9A rs6746030 polimorfizminin semptomatik disk herniasyonu olan hastalarda ağrı yoğunluğu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.⁽¹⁵²⁾ SCN9A geninin rs6746030 SNP'si ile Parkinson hastalığına bağlı oluşan ağrı arasında anlamlı bir nominal ilişki tespit edilmiştir.⁽¹⁵³⁾ Hem klinik hem de deneysel ağrı çalışmaları, rs6746030 polimorfizminde en fazla ağrının AA genotipini taşıyan bireylerde hissedildiğini, en az ağrının ise GG genotipini taşıyan bireylerde hissedildiğini göstermiştir.⁽¹⁵⁴⁾ Yaptığımız çalışmada rs6746030 polimorfizminde AA

genotipine sahip bireylerde, AG ve GG genotiplerine sahip bireylere göre postoperatif 1. ve 2. günlerde daha fazla ağrı meydana geldiği tespit edilmiştir. Reimann ve arkadaşları, osteoartrit, siyatik, fantom ağrısı, lomber diskektomi ve pankreatit gibi çeşitli kronik ağrı durumlarında SCN9A'yı genotiplemişler ve benzer klinik tabloları olup farklı ağrı seviyeleri olan bireyleri incelerken, rs6746030'un A alleli ile ağrı algısı arasında bir ilişki bulmuşlardır.⁽¹⁵⁴⁾ Ayrıca Reeder ve arkadaşları, SCN9A geni rs6746030 polimorfizmindeki A allelinin, interstisyel sistit/mesane ağrısı sendromunun gelişme riskini arttırdığını kuvvetle göstermişlerdir.⁽¹³⁴⁾ Tez çalışmamızda postoperatif 1. günde A alleli daha yüksek ağrı değeriyle ilişkili bulunmuştur. Rs6746030 polimorfizmi ile ilgili çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur. SCN9A'daki bazı genetik polimorfizmlerin yakın zamanda yaygın ağrı fenotipi riskine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.^(134, 154) SNP rs6746030 ekson 18'de bulunur ve Na_v1.7 1150. pozisyondaki amino asidi etkiler, G alleli arjinin amino asidini kodlarken, A alleli triptofan amino asidini kodlar.⁽¹⁵⁴⁾ Literatürdeki bilgiler göz önünde bulundurularak, rs6746030 polimorfizminin ağrı duyarlılığındaki bu farklı etkileri missense varyantın neden olduğu amino asit değişikliğine bağlanabilir. Üzerinde çalıştığımız diğer bir polimorfizm SCN9A rs4286289'dur. Duan ve ark.⁽¹²⁶⁾ jinekolojik laparoskopik cerrahi uygulanan kadın hastalarda cerrahi sonrası ağrı şiddeti ile SCN9A geni rs4286289 polimorfizmi arasında ilişki bulmuşlardır. Çalışmamızda rs4286289'da postoperatif 1., 2. ve 3. günlerde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca C alleli postoperatif 1. gündeki artmış ağrı duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde bildiğimiz kadarıyla SCN9A rs4286289 polimorfizminin postoperatif ağrı üzerine etkisini inceleyen Duan ve ark.'nın yaptığı araştırmadan başka yapılan bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapacak fazla seçenek yoktur. Bununla birlikte, yaptığımız çalışmanın sonuçları Duan ve ark. yaptığı çalışma ile uyumludur.

Rs4286289 polimorfizminin ağrı fenotipleri üzerindeki fonksiyonel etkisi intronik bir bölgede bulunduğu için net değildir.⁽¹²⁶⁾ Genetik ve fonksiyonel çalışmalar, SCN9A tarafından kodlanan Na_v1.7 sodyum kanalının, dorsal kök ganglion nöronlarından ve sempatik ganglion nöronlarından ağırlıklı olarak eksprese edilen ağrı sinyaline ve ağrı oluşumuna önemli katkısı olduğunu göstermiştir.^(24, 155, 156) Ayrıca SCN9A geni ağrı bozukluklarından da sorumludur.⁽¹⁵⁴⁾ Bu bozukluklar; Na_v1.7'nin fonksiyon kaybına neden olan SCN9A'daki inaktive edici mutasyonlar, ağrıya konjenital duyarsızlığa neden olurken⁽¹⁵⁷⁾, bu gene fonksiyon kazandıran mutasyonlar, kalıtsal eritromelalji ve paroksizmal aşırı ağrı bozukluğu gibi farklı ağrı sendromlarına neden olurlar.^(158, 159) Literatürdeki bu bilgilere dayanarak, rs4286289 polimorfizminin SCN9A geninin kodladığı Na_v1.7 kanalının fonksiyonlarında değişikliğe neden olması nedeniyle ağrıya duyarlılığı etkilediği düşünülebilir.

Çalışmamızda incelemiş olduğumuz diğer bir polimorfizm SCN10A geni rs6801957'dir. Duan ve ark.⁽¹²⁷⁾ yaptıkları çalışmada SCN10A enhancer bölgesinde bulunan rs6801957 varyantının, mekanik ve ısı uyarımları da dahil olmak üzere deneysel ağrı duyarlılıklarını değerlendirmişler ve rs6801957 polimorfizmindeki AA minör homozigot allele sahip bireylerde mekanik ağrı duyarlılığının diğer bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Tez çalışmamızda rs6801957 polimorfizmi için postoperatif 1. günde major CC homozigot allele sahip bireylerde, CT ve TT genotiplerine sahip bireylere göre ağrının daha düşük değerde olduğu belirlenmiştir. Literatürde A/G polimorfizminden bahsedilmiştir.⁽¹²⁷⁾ Buna karşı bizim çalışmamızdaki polimorfizm C/T polimorfizmidir. <https://www.ensembl.org/index.html> genom tarayıcısında da C/T polimorfizmi olarak geçmektedir. Bazlardaki bu farklılıklar genotipleme yapılırken DNA'nın forward (ileri) zincirine ait primer kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Literatürde yapılmış SCN10A rs6801957 polimorfizmi ile

postoperatif ağrı duyarlılığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma bulunamamıştır. Duan ve ark., rs6801957 polimorfizminin mekanik ağrı hassasiyeti üzerindeki etkisini test etmek için elle tutulan bir elektronik mekanik algometre kullanırken, yaptığımız çalışmada postoperatif ağrı değerini ölçmek için görsel analog skala kullanılmıştır. İkisinin gösterdiği parametreler farklı olduğu için çalışmalar arası korelasyon sağlamak güçtür.

Literatürde SCN10A geni polimorfizmlerinin ağrı üzerine etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur.^(160, 161) SCN10A tarafından kodlanan Na_v1.8 sodyum kanalı, nosiseptif olan dorsal kök gangliyonu ve trigeminal ganglion nöronlarından eksprese edilmekle birlikte, Na_v1.8 sodyum kanalı, cilt ve korneada periferik akson ile serbest sinir terminalleri boyunca bulunur.^(132, 136, 162, 163) Na_v1.8'in biyofiziksel özellikleri, tekrarlayan iletimdeki kritik rolü ve serbest sinir uçlarındaki varlığı, Na_v1.8'in nosiseptör uyarılabilirliğini önemli ölçüde etkileyebileceğini ve böylece ağrıya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.^(24, 25, 137, 164) Na_v1.8'i kodlayan SCN10A genindeki fonksiyon kazandıran mutasyonların ağrılı nöropati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁽²⁵⁾

Diğer bir incelenen gen ise SCN11A rs13080116 polimorfizmidir. SCN11A, nosiseptörlerden yüksek oranda eksprese edilen ağrı sinyallerini periferden merkezi sinir sistemine doğru ileten aktarma istasyonları olarak işlev gören voltaj kapılı sodyum iyon kanalı Na_v1.9'u kodlar.^(26, 165) Yapılan çalışmalar, SCN11A disfonksiyonunun ağrıya konjenital duyarsızlık ve ailesel epizodik ağrı gibi bir dizi semptomla sonuçlanabileceğini göstermiştir.^(146, 147) Sun ve ark.⁽¹⁴⁵⁾, Çinli kadın hastalarda SCN11A tek nükleotid polimorfizmlerinin jinekolojik cerrahi sonrası postoperatif ağrı duyarlılığı üzerine etkilerini araştırmak için yaptıkları çalışmada, rs13080116'nın minör allellerinin, hastalarda jinekolojik cerrahi sonrası artmış postoperatif ağrı duyarlılığı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yaptığımız araştırmada rs13080116 polimorfizmi için 95

hastamızın da heterozigot allele sahip olduğunu bulduk. Sun ve arkadaşları bizim yaptığımız çalışmaya göre daha geniş bir popülasyonda inceleme yaptıkları için rs13080116 polimorfizminin postoperatif ağrı duyarlılığıyla ilişkisini tespit etmiştir. Endodontik postoperatif duyarlılığın daha net anlaşılabilmesi için daha geniş popülasyonda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ağrı, “gerçek veya potansiyel doku hasarına bağlı ya da bu tür hasarlarla ilgili olarak tarif edilen hoş olmayan bir duyuşsal ve duygusal deneyim” olarak tanımlanmıştır.⁽²⁷⁾ Ağrı düzeyinin ölçülebilmesi için çeşitli metot ve skalalar mevcuttur. Bu yöntemler, hastaların hissettikleri ağrıyı nicel ve sözcüklerle ifade edebilmesine ve ağrı değerlendirmesinin daha somut bir şekilde yapılabilmesine imkan tanımıştır. Günümüzde en çok kullanılan ağrı değerlendirme yöntemlerinden biri de görsel analog skala (GAS)’tır.⁽¹⁶⁶⁾ GAS’ın ağrı şiddeti ölçümünde güvenilir bir yöntem olduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir.^(167,168) Bu skalada 100 mm uzunluğunda ağrının hiç olmamasını ve en yüksek ağrı değerini gösteren iki ucu olan bir çizgi mevcuttur. Bu çizgi üzerinde hasta hissettiği ağrı yoğunluğunu en iyi anlattığını düşündüğü noktayı işaretleyebilmektedir. Bu yüzden yaptığımız çalışmada hastalar tarafından anlaşılması ve uygulanmasındaki kolaylık nedeniyle ağrı düzeylerini değerlendirebilmek için görsel analog skala kullanılmıştır.

Endodontik tedavi sonrası görülen postoperatif ağrı nedenlerinden biri de preoperatif ağrı varlığıdır.^(38,40) Ng YL ve ark.⁽⁴³⁾, kök kanal tedavisi gören hastalarda kanal dolumu sonrası görülen postoperatif ağrının yaygınlığını ve ağrıyı etkileyen faktörleri araştırmışlar ve preoperatif ağrısı olan hastalarda tedavi sonrası ağrı prevalansını daha yüksek bulmuşlardır. Ali ve ark.⁽⁴⁴⁾ tarafından preoperatif ağrı yoğunluğunun kök kanal tedavisi sonrası oluşan ağrıya etkisini ölçmek için yapılan prospektif bir klinik çalışmada, preoperatif ağrı varlığının, postoperatif ağrı prevalansını

en fazla etkileyen değişken olduğu sonucuna varılmıştır. Akut preoperatif ağrılı hastalarda, daha şiddetli postoperatif ağrı görülebilir.^(8,10,11) Bu yüzden tez çalışmamızda standardizasyonu sağlamak için, preoperatif spontan ağrı değeri GAS skalasına göre 50 ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Son zamanlarda, endodontik uygulamalar, uygulanan tedavinin verimliliğini, güvenliğini ve kalitesini geliştirecek birkaç yeni teknolojiden yararlanmıştır.⁽¹⁶⁹⁾ Bunlardan biri de endodontik tedavi prosedürlerinin süresini azaltan ve başarı oranını arttıran döner nikel titanyum sistemleridir.⁽¹⁷⁰⁾ Nekoofar ve ark.'nın⁽⁶⁸⁾ rotasyonel ve resiprokal hareketlerle çalışan eğe sistemlerinin postoperatif ağrıya olan etkilerini karşılaştırmak için 42 katılımcıyla yaptıkları bir çalışmada; resiprokal prensiple alışan Ni-Ti eğe sistemlerinin, rotasyonel sistemlerle kıyaslandığında daha fazla postoperatif ağrıya neden olduğunu bildirilmişlerdir. Buna rağmen, Neelakantan ve ark.⁽⁶⁷⁾ 624 hastanın katılımıyla yaptıkları araştırmada, rotasyonel sistemlerde, resiprokal sistemlere göre kök kanal tedavisi sonrası ağrı şiddetinin ve analjezik kullanımının istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla olduğunu bildirmişlerdir. Shokraneh ve ark.⁽¹⁷¹⁾ yaptıkları çalışmada, resiprokal hareket yapan sistemler kullanılarak yapılan kök kanal tedavisi sonrası oluşan ağrı yoğunluğu ile rotasyonel sistemlerle ve el eğeleriyle yapılan kök kanal tedavileri sonrası oluşan ağrı yoğunluğunu karşılaştırdıklarında anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Yapılan alışmalar kullanılan alet türünün postoperatif ağrı üzerine etkisi olduğunu gösterdiği için araştırmamızda tüm hastalarda aynı eğe sistemi (Reciproc) kullanılmıştır.

Yapılan birkaç çalışma, kök kanal tedavisi ardından 12-24 saat içinde ciddi postoperatif ağrı meydana geldiğini rapor etmiştir.^(8,43,172,173) Ağrı tipik olarak 24-48 saat sürmesine rağmen bazı hastalar kök kanal tedavisini takiben 3-9 gün devam eden ağrı bildirmiştir.^(3,4,174,175) Başka bir çalışmada kök kanal tedavisi sonrasındaki ilk günde

ağrı şiddetinin yarı yarıya azaldığı ve 7 gün sonrasında <%10 seviyelerine kadar düştüğü gösterilmiştir.⁽¹⁷⁶⁾ Di Renzo ve ark.⁽¹⁷⁷⁾ tek ve çok seansta yapılan kök kanal tedavileri sonrası 6., 12., 24. ve 48. saat noktalarındaki postoperatif ağrıyı değerlendirmişlerdir. El Mubarak ve ark.⁽⁸⁾ hastaların kök kanal tedavileri tamamlandıktan sonraki ilk 12 ve 24 saat içindeki postoperatif ağrı değerlerini araştırmışlardır. Arslan ve ark.⁽¹⁷⁸⁾ kök kanal tedavisi sonrası 1., 3., 5. ve 7. günlerdeki ağrı seviyelerini değerlendirmişlerdir. Applebaum ve ark.⁽¹³⁾ kök kanal tedavisi tamamlandıktan sonraki 1., 2., 3., 4. ve 5. günlerdeki ağrı yoğunluğunu araştırmışlardır. Literatürdeki bu bilgiler göz önünde bulundurularak tez çalışmamızda endodontik tedavi sonrası 1., 2., 3. ve 7. günlerdeki ağrı yoğunluğu değerlendirilmiştir.

Epidemiyoloji çalışmalarında biyolojik örneklerin toplanması, genetik faktörlerin araştırılmasına verilen önemin artması ve biyolojik dokudan DNA elde edilmesinin basitliği nedeniyle artmaktadır.⁽¹⁷⁹⁾ Bu hem hastalar hem de klinisyenler için uygun ve kabul edilebilir örnek toplama prosedürlerini gerektirir.⁽¹⁸⁰⁾ Bu prosedürler arasında tükürük, kan gibi biyolojik örneklerin toplanması gösterilebilir.⁽¹⁸¹⁾ DNA izolasyonu için hastalardan tükürük örneği almak, bir kan örneği almaya kıyasla daha basit, enfeksiyon riski daha az, daha düşük maliyetli, ağrısız, invaziv olmayan bir tekniktir.^(180,182) Çoğu hasta, kan örneği elde edilmesi invaziv bir teknik gerektirdiği için bu işlemden korkarak örnek vermeyi reddedebilir.⁽¹⁸³⁾ Tükürük örnekleri ev rahatlığında bile elde edilebilir, bu da süreci katılımcılar için daha kolay ve daha kabul edilebilir hale getirir.⁽¹⁸⁰⁾ Hansen ve ark.⁽¹⁸⁴⁾ Danimarka'da hemşireler arasında kan, tükürük ve bukkal hücre örneklerini toplayarak genomik DNA'nın cevap oranı ve kalitesini karşılaştırmak için yaptıkları bir pilot çalışmada, tükürük örnekleri kullanımının yüksek kalitede genomik DNA elde etmek için kan örneklerine iyi bir alternatif olduğu ve DNA izolasyonu için biyolojik materyal olarak tükürük örnekleri kullanılmasının

epidemiyolojik çalışmalardaki cevap oranını önemli ölçüde arttırdığı sonucuna varmışlardır. Applebaum ve ark.⁽¹³⁾ yaptıkları çalışmada DNA izolasyonu için tükürük örneklerini kullanmışlardır. Petean ve ark.⁽¹⁸⁵⁾ RANK ve RANKL'daki genetik polimorfizmler ile persistan apikal periodontitis arasındaki ilişkiyi araştırmak için biyolojik materyal olarak tükürük örneği kullanmışlardır. CD14 ve TLR4 genlerinin polimorfizminin tedavi sonrası apikal periodontitis üzerine etkisi üzerine yapılan başka bir çalışmada da yine tükürük örnekleri kullanılmıştır.⁽¹⁸⁶⁾ Yapılan alışmalar tükürük örneklerinin hem alınmasındaki kolaylığı hem de tükürükten kaliteli DNA izole edilebileceğini gösterdiği için tez çalışmamızda tükürük örnekleri kullanılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SCN9A rs6746030, rs4286289 ve SCN10A rs6801957 polimorfizmleri ile kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı yoğunluğu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Postoperatif ağrı SCN9A rs6746030 AA genotipinde, AG ve GG genotiplerine göre ve rs4286289 CC genotipinde, AA ve AC genotiplerine göre daha yüksek değerde gözlenirken, SCN10A rs6801957 CC genotipinde, CT ve TT genotiplerine göre daha düşük değerde bulunmuştur. Rs6746030 A alleli, rs4286289 C alleli ve rs6801957 T alleli kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı değerlerinin daha yüksek olması ile ilişkilidir. SCN11A rs13080116 polimorfizminde çalışma popülasyonunda incelenen tüm hastalarda aynı genotip saptanmıştır.

Endodontik postoperatif ağrı yoğunluğunun genetik polimorfizmler ile arasındaki ilişkinin incelenmesi için daha geniş popülasyonlar ve farklı genlerle yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sathorn C, Parashos P, Messer H. The prevalence of postoperative pain and flare-up in single- and multiple-visit endodontic treatment: a systematic review. *Int Endod J* 2008;41(2):91-99.
2. Henry M, Reader A, Beck M. Effect of penicillin on postoperative endodontic pain and swelling in symptomatic necrotic teeth. *J Endod* 2001;27(2):117-123.
3. Albashaireh ZS, Alnegrish AS. Postobturation pain after single- and multiple-visit endodontic therapy. A prospective study. *J Dent* 1998;26(3):227-232.
4. Arias A, de la Macorra JC, Hidalgo JJ, Azabal M. Predictive models of pain following root canal treatment: a prospective clinical study. *Int Endod J* 2013;46(8):784-793.
5. Harrison JW, Baumgartner JC, Svec TA. Incidence of pain associated with clinical factors during and after root canal therapy. Part 2. Postobturation pain. *J Endod* 1983;9(10):434-438.
6. O'Keefe EM. Pain in endodontic therapy: preliminary study. *J Endod* 1976;2(10):315-319.
7. Nagendrababu V, Gutmann JL. Factors associated with postobturation pain following single-visit nonsurgical root canal treatment: A systematic review. *Quintessence Int* 2017;48(3):193-208.
8. El Mubarak AH, Abu-bakr NH, Ibrahim YE. Postoperative pain in multiple-visit and single-visit root canal treatment. *J Endod* 2010;36(1):36-39.
9. AlRahabi MK. Predictors, prevention, and management of postoperative pain associated with nonsurgical root canal treatment: A systematic review. *J Taibah Univ Med Sci* 2017;12(5):376-384.
10. Ali SG, Mulay S, Palekar A, Sejpal D, Joshi A, Gufran H. Prevalence of and factors affecting post-obturation pain following single visit root canal treatment in Indian population: A prospective, randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent* 2012;3(4):459-463.
11. Sadaf D, Ahmad MZ. Factors associated with postoperative pain in endodontic therapy. *Int J Biomed Sci* 2014;10(4):243-247.
12. Negm MM. Intracanal use of a corticosteroid-antibiotic compound for the management of posttreatment endodontic pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92(4):435-439.
13. Applebaum E, Nackley AG, Bair E, Maixner W, Khan AA. Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 Contribute to Post-treatment Pain among Endodontic Patients. *J Endod* 2015;41(8):1214-1218.
14. Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, Raber P, et al. Heritability of nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain* 1999;80(1-2):67-82.
15. Lariviere WR, Wilson SG, Laughlin TM, Kokayeff A, West EE, Adhikari SM, et al. Heritability of nociception. III. Genetic relationships among commonly used assays of nociception and hypersensitivity. *Pain* 2002;97(1-2):75-86.
16. Seltzer Z, Wu T, Max MB, Diehl SR. Mapping a gene for neuropathic pain-related behavior following peripheral neurectomy in the mouse. *Pain* 2001;93(2):101-106.
17. Belfer I, Wu T, Kingman A, Krishnaraju RK, Goldman D, Max MB. Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. *Anesthesiology* 2004;100(6):1562-1572.
18. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene* 1999;234(2):177-186.

19. Li L, Guo G, Zhang H, Zhou B, Bai L, Chen H, et al. Association between H19 SNP rs217727 and lung cancer risk in a Chinese population: a case control study. *BMC medical genetics* 2018;19(1):136.
20. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC medical genomics* 2015;8(1):37.
21. Aerts J, Wetzels Y, Cohen N, Aerssens J. Data mining of public SNP databases for the selection of intragenic SNPs. *Human Mutation* 2002;20(3):162-173.
22. Foulkes T, Wood JN. Pain genes. *PLoS genetics* 2008;4(7).
23. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56(3):387-437.
24. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium channels in normal and pathological pain. *Annual review of neuroscience* 2010;33:325-347.
25. Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *The Lancet Neurology* 2014;13(6):587-599.
26. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature medicine* 2010;16(11):1248.
27. Renton T. Pain. Part 1: Introduction to pain. *Dent Update* 2015;42(2):109-112, 114-106, 118-120 passim.
28. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol* 2014;32(16):1647-1654.
29. Katz WA, Rothenberg R. Section 3: The nature of pain: pathophysiology. *J Clin Rheumatol* 2005;11(2 Suppl):S11-15.
30. Fristad I BE. Structure and Functions of the Dentin-Pulp Complex. In: Hargreaves KM BL, editor. *Cohen's Pathways of The Pulp*. 11 ed.; 2016. p. 551-556.
31. Byers MR. Dynamic plasticity of dental sensory nerve structure and cytochemistry. *Arch Oral Biol* 1994;39 Suppl:13s-21s.
32. Byers M, Narhi M. Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1999;10(1):4-39.
33. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain* 2016;17(9 Suppl):T50-69.
34. Olszewski J. On the anatomical and functional organization of the spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol* 1950;92(3):401-413.
35. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11(1):57-91.
36. Gobel S. Anatomical similarities between medullary and spinal dorsal horn. *Oral-facial sensory and motor functions* 1981.
37. Brown AG. Review article the dorsal horn of the spinal cord. *Quarterly Journal of Experimental Physiology: Translation and Integration* 1982;67(2):193-212.
38. Torabinejad M, Kettering JD, McGraw JC, Cummings RR, Dwyer TG, Tobias TS. Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. *J Endod* 1988;14(5):261-266.
39. Watkins CA, Logan HL, Kirchner HL. Anticipated and experienced pain associated with endodontic therapy. *J Am Dent Assoc* 2002;133(1):45-54.
40. Walton R, Fouad A. Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. *J Endod* 1992;18(4):172-177.
41. Udoye CI, Jafarzadeh H, Aguwa EN, Habibi M. Flare-up incidence and related factors in Nigerian adults. *J Contemp Dent Pract* 2011;12(2):120-123.

42. Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc* 2003;134(1):43-51; quiz 117-118.
43. Ng YL, Glennon JP, Setchell DJ, Gulabivala K. Prevalence of and factors affecting post-obturation pain in patients undergoing root canal treatment. *Int Endod J* 2004;37(6):381-391.
44. Ali A, Olivieri JG, Duran-Sindreu F, Abella F, Roig M, Garcia-Font M. Influence of preoperative pain intensity on postoperative pain after root canal treatment: A prospective clinical study. *J Dent* 2016;45:39-42.
45. Segura-Egea JJ, Cisneros-Cabello R, Llamas-Carreras JM, Velasco-Ortega E. Pain associated with root canal treatment. *Int Endod J* 2009;42(7):614-620.
46. Harrison JW, Gaumgartner JC, Svec TA. Incidence of pain associated with clinical factors during and after root canal therapy. Part 1. Interappointment pain. *J Endod* 1983;9(9):384-387.
47. Torabinejad M, Cymerman JJ, Frankson M, Lemon RR, Maggio JD, Schilder H. Effectiveness of various medications on postoperative pain following complete instrumentation. *J Endod* 1994;20(7):345-354.
48. Imura N, Zuolo ML. Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study. *Int Endod J* 1995;28(5):261-265.
49. Alves Vde O. Endodontic flare-ups: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(5):e68-72.
50. Mulhern JM, Patterson SS, Newton CW, Ringel AM. Incidence of postoperative pain after one-appointment endodontic treatment of asymptomatic pulpal necrosis in single-rooted teeth. *J Endod* 1982;8(8):370-375.
51. Oliet S. Single-visit endodontics: a clinical study. *J Endod* 1983;9(4):147-152.
52. Patil AA, Joshi SB, Bhagwat SV, Patil SA. Incidence of Postoperative Pain after Single Visit and Two Visit Root Canal Therapy: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* 2016;10(5):Zc09-12.
53. TOPÇUOĞLU HS, Arslan H, Çakici F, ALADAĞ H, Evcil MS. The incidence and severity of postoperative pain after root canal treatment performed in one visit or multiple visits. *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences* 2012;18(2):158-162.
54. de Oliveira Alves V. Endodontic flare-ups: a prospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2010;110(5):e68-e72.
55. Gondim E, Jr., Setzer FC, Dos Carmo CB, Kim S. Postoperative pain after the application of two different irrigation devices in a prospective randomized clinical trial. *J Endod* 2010;36(8):1295-1301.
56. Bashetty K, Hegde J. Comparison of 2% chlorhexidine and 5.25% sodium hypochlorite irrigating solutions on postoperative pain: a randomized clinical trial. *Indian Journal of Dental Research* 2010;21(4):523.
57. Estrela C, Estrela CR, Barbin EL, Spanó JCE, Marchesan MA, Pécora JD. Mechanism of action of sodium hypochlorite. *Brazilian dental journal* 2002;13(2):113-117.
58. Gondim Jr E, Setzer FC, Dos Carmo CB, Kim S. Postoperative pain after the application of two different irrigation devices in a prospective randomized clinical trial. *Journal of Endodontics* 2010;36(8):1295-1301.
59. Tuncer AK, Gerek M. Effect of working length measurement by electronic apex locator or digital radiography on postoperative pain: a randomized clinical trial. *Journal of endodontics* 2014;40(1):38-41.

60. Wei X, Lin Z, Peng S. The effect of root canal preparation with nickel-titanium rotary instruments in reducing post-operative pain. *Hua xi kou qiang yi xue za zhi=Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology* 2003;21(3):202-204.
61. Soi S, Yadav S, Sharma S, Sharma M. In vitro comparison of apically extruded debris during root canal preparation of mandibular premolars with manual and rotary instruments. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects* 2015;9(3):131.
62. Arias A, José C, Azabal M, Hidalgo JJ, Peters OA. Prospective case controlled clinical study of post-endodontic pain after rotary root canal preparation performed by a single operator. *Journal of dentistry* 2015;43(3):389-395.
63. Topçuoğlu HS, Topçuoğlu G. Postoperative pain after the removal of root canal filling material using different techniques in teeth with failed root canal therapy: a randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica* 2017;75(4):249-254.
64. Fava L. Single visit root canal treatment: incidence of postoperative pain using three different instrumentation techniques. *International endodontic journal* 1995;28(2):103-107.
65. Relvas JBF, Bastos MMB, Marques AAF, Garrido ADB, Sponchiado EC. Assessment of postoperative pain after reciprocating or rotary NiTi instrumentation of root canals: a randomized, controlled clinical trial. *Clinical oral investigations* 2016;20(8):1987-1993.
66. Kherlakian D, Cunha RS, Ehrhardt IC, Zuolo ML, Kishen A, da Silveira Bueno CE. Comparison of the incidence of postoperative pain after using 2 reciprocating systems and a continuous rotary system: a prospective randomized clinical trial. *Journal of endodontics* 2016;42(2):171-176.
67. Neelakantan P, Sharma S. Pain after single-visit root canal treatment with two single-file systems based on different kinematics—a prospective randomized multicenter clinical study. *Clinical oral investigations* 2015;19(9):2211-2217.
68. Nekoofar MH, Sheykhrezae MS, Meraji N, Jamee A, Shirvani A, Jamee J, et al. Comparison of the effect of root canal preparation by using WaveOne and ProTaper on postoperative pain: a randomized clinical trial. *J Endod* 2015;41(5):575-578.
69. Arslan H, Khalilov R, Doganay E, Karatas E. The effect of various kinematics on postoperative pain after instrumentation: a prospective, randomized clinical study. *J Appl Oral Sci* 2016;24(5):503-508.
70. Arslan H, Doganay E, Alsancak M, Capar ID, Karatas E, Gunduz HA. Comparison of apically extruded debris after root canal instrumentation using Reciproc((R)) instruments with various kinematics. *Int Endod J* 2016;49(3):307-310.
71. Pasqualini D, Mollo L, Scotti N, Cantatore G, Castellucci A, Migliaretti G, et al. Postoperative pain after manual and mechanical glide path: a randomized clinical trial. *J Endod* 2012;38(1):32-36.
72. Arias A, Azabal M, Hidalgo JJ, de la Macorra JC. Relationship between postendodontic pain, tooth diagnostic factors, and apical patency. *J Endod* 2009;35(2):189-192.
73. Goldberg F, Massone EJ. Patency file and apical transportation: an in vitro study. *J Endod* 2002;28(7):510-511.
74. Vera J, Hernandez EM, Romero M, Arias A, van der Sluis LW. Effect of maintaining apical patency on irrigant penetration into the apical two millimeters of large root canals: an in vivo study. *J Endod* 2012;38(10):1340-1343.
75. Arora M, Sangwan P, Tewari S, Duhan J. Effect of maintaining apical patency on endodontic pain in posterior teeth with pulp necrosis and apical periodontitis: a randomized controlled trial. *Int Endod J* 2016;49(4):317-324.

76. Lambrianidis T, Tosounidou E, Tzoanopoulou M. The effect of maintaining apical patency on periapical extrusion. *J Endod* 2001;27(11):696-698.
77. Tinaz AC, Alacam T, Uzun O, Maden M, Kayaoglu G. The effect of disruption of apical constriction on periapical extrusion. *J Endod* 2005;31(7):533-535.
78. Siqueira JF, Jr., Rocas IN, Favieri A, Machado AG, Gahyva SM, Oliveira JC, et al. Incidence of postoperative pain after intracanal procedures based on an antimicrobial strategy. *J Endod* 2002;28(6):457-460.
79. Silva EJ, Menaged K, Ajuz N, Monteiro MR, Coutinho-Filho Tde S. Postoperative pain after foraminal enlargement in anterior teeth with necrosis and apical periodontitis: a prospective and randomized clinical trial. *J Endod* 2013;39(2):173-176.
80. Cruz Junior JA, Coelho MS, Kato AS, Vivacqua-Gomes N, Fontana CE, Rocha DG, et al. The Effect of Foraminal Enlargement of Necrotic Teeth with the Reciproc System on Postoperative Pain: A Prospective and Randomized Clinical Trial. *J Endod* 2016;42(1):8-11.
81. Alonso-Ezpeleta LO, Gasco-Garcia C, Castellanos-Cosano L, Martin-Gonzalez J, Lopez-Frias FJ, Segura-Egea JJ. Postoperative pain after one-visit root-canal treatment on teeth with vital pulps: comparison of three different obturation techniques. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(4):e721-727.
82. Peng L, Ye L, Tan H, Zhou X. Outcome of root canal obturation by warm gutta-percha versus cold lateral condensation: a meta-analysis. *J Endod* 2007;33(2):106-109.
83. SEDIGH SM, Moazami F, Sahebi S, Vahabi P. Comparison of Flare up Incidence in Patients Treated by Different Practitioners. 2012.
84. Griffiths AJFM, Jeffrey H.; Suzuki, David T.; Lewontin, Richard C.; Gelbart, eds. 7th ed. *An Introduction to Genetic Analysis* (7th ed.); 2000.
85. Weiling F. Historical study: Johann Gregor Mendel 1822-1884. *Am J Med Genet* 1991;40(1):1-25; discussion 26.
86. Nussbaum RL MR, Willard HF, Hamosh A. THOMPSON & THOMPSON GENETICS IN MEDICINE. 8 ed; 2016.
87. Corella D, Ordovas JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70(9):744-753.
88. Waters CK. Genes made molecular. *Philosophy of Science* 1994;61(2):163-185.
89. Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *Jama* 2009;301(1):74-81.
90. Griffiths PE, Neumann-Held EM. The many faces of the gene. *BioScience* 1999;49(8):656-662.
91. Gutmacher AE, Collins FS. Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med* 2002;347(19):1512-1520.
92. Hartl DL JE. *Genetics: Principles and Analysis*. 4 ed; 1998.
93. Fishelson M, Geiger D. Exact genetic linkage computations for general pedigrees. *Bioinformatics* 2002;18(suppl_1):S189-S198.
94. An JY. National human genome projects: an update and an agenda. *Epidemiol Health* 2017;39:e2017045.
95. Venter JC, Smith HO, Adams MD. The Sequence of the Human Genome. *Clin Chem* 2015;61(9):1207-1208.
96. Carrasco-Ramiro F, Peiro-Pastor R, Aguado B. Human genomics projects and precision medicine. *Gene Ther* 2017;24(9):551-561.
97. Mota NR, Franke B. 30-year journey from the start of the Human Genome Project to clinical application of genomics in psychiatry: are we there yet? *Lancet Psychiatry* 2020;7(1):7-9.

98. Wang X, Xia Z, Chen C, Yang H. The international Human Genome Project (HGP) and China's contribution. *Protein Cell* 2018;9(4):317-321.
99. Moraes F, Goes A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge. *Biochem Mol Biol Educ* 2016;44(3):215-223.
100. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-1351.
101. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409(6822):928-934.
102. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. 2001.
103. Altshuler D, Donnelly P, Consortium IH. A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437(7063):1299.
104. Consortium IH. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449(7164):851.
105. Chanock S. Candidate genes and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the study of human disease. *Disease markers* 2001;17(2):89-98.
106. Lee EK, Gorospe M. Coding region: the neglected post-transcriptional code. *RNA biology* 2011;8(1):44-48.
107. Taylor JG, Choi E-H, Foster CB, Chanock SJ. Using genetic variation to study human disease. *Trends in molecular medicine* 2001;7(11):507-512.
108. Zhao Z-l, Xia L, Zhao C, Yao J. ATM rs189037 (G> A) polymorphism increased the risk of cancer: an updated meta-analysis. *BMC medical genetics* 2019;20(1):28.
109. Gohlke H, Ferrari U, Koczwara K, Bonifacio E, Illig T, Ziegler A-G. SLC30A8 (ZnT8) polymorphism is associated with young age at type 1 diabetes onset. *The review of diabetic studies: RDS* 2008;5(1):25.
110. McKnight A, Pettigrew K, Patterson C, Kilner J, Sadlier D, Maxwell A, et al. Investigation of the association of BMP gene variants with nephropathy in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2010;27(6):624-630.
111. Wang D-S, Yin R-X, Li K-G, Lu L, Su Y, Yan R-Q. Association between the MVK rs2287218 SNP and the risk of coronary heart disease and ischemic stroke: A case-control study. *Bioscience trends* 2018;12(4):403-411.
112. Khounphinith E, Yin R-X, Cao X-L, Huang F, Wu J-Z, Li H. TIMD4 rs6882076 SNP Is Associated with Decreased Levels of Triglycerides and the Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke. *International journal of medical sciences* 2019;16(6):864.
113. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1993;90(5):1977-1981.
114. Orr N, Chanock S. Common genetic variation and human disease. *Advances in genetics* 2008;62:1-32.
115. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86(3):367-377.
116. O'Brien SJ, Nelson GW. Human genes that limit AIDS. *Nature genetics* 2004;36(6):565-574.

117. Resnick B, Klinedinst NJ, Yerges-Armstrong L, Magaziner J, Orwig D, Hochberg MC, et al. Pain, Genes, and Function in the Post-Hip Fracture Period. *Pain Manag Nurs* 2016;17(3):181-196.
118. Mogil JS. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999;96(14):7744-7751.
119. Edwards RR. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Current rheumatology reports* 2006;8(6):411-417.
120. Mogil JS, Wilson SG, Bon K, Lee SE, Chung K, Raber P, et al. Heritability of nociception I: responses of 11 inbred mouse strains on 12 measures of nociception. *Pain* 1999;80(1-2):67-82.
121. Devor M. Chapter 23. What are pain genes and why are they interesting. *Pain* 2010:227-237.
122. Sorge RE, Trang T, Dorfman R, Smith SB, Beggs S, Ritchie J, et al. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity. *Nature medicine* 2012;18(4):595-599.
123. Kambur O, Kaunisto MA, Tikkanen E, Leal SM, Ripatti S, Kalso EA. Effect of catechol-o-methyltransferase-gene (COMT) variants on experimental and acute postoperative pain in 1,000 women undergoing surgery for breast cancer. *Anesthesiology* 2013;119(6):1422.
124. Clarke H, Katz J, Flor H, Rietschel M, Diehl SR, Seltzer Ze. Genetics of chronic post-surgical pain: a crucial step toward personal pain medicine. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 2015;62(3):294-303.
125. Palada V, Kaunisto MA, Kalso E. Genetics and genomics in postoperative pain and analgesia. *Current Opinion in Anesthesiology* 2018;31(5):569-574.
126. Duan G, Xiang G, Guo S, Zhang Y, Ying Y, Huang P, et al. Genotypic analysis of SCN9A for prediction of postoperative pain in female patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. *Pain physician* 2016;19(1):E151-162.
127. Duan G, Sun J, Li N, Zheng H, Guo S, Zhang Y, et al. A variant in the SCN10A enhancer may affect human mechanical pain sensitivity. *Molecular pain* 2018;14:1744806918763275.
128. Lebe M, Hasenbring MI, Schmieder K, Jetschke K, Harders A, Epplen JT, et al. Association of serotonin-1A and-2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms, functional recovery, and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery. *PAIN®* 2013;154(3):377-384.
129. Jounger SL, Christidis N, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P, Schalling M, et al. Influence of polymorphisms in the HTR3A and HTR3B genes on experimental pain and the effect of the 5-HT3 antagonist granisetron. *PloS one* 2016;11(12).
130. Buttari F, Zagaglia S, Marciano L, Albanese M, Landi D, Nicoletti CG, et al. TRPV1 polymorphisms and risk of interferon β -induced flu-like syndrome in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 2017;305:172-174.
131. Klugbauer N, Lacinova L, Flockerzi V, Hofmann F. Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. *The EMBO journal* 1995;14(6):1084-1090.
132. Sangameswaran L, Fish LM, Koch BD, Rabert DK, Delgado SG, Ilnicka M, et al. A novel tetrodotoxin-sensitive, voltage-gated sodium channel expressed in rat and human dorsal root ganglia. *Journal of Biological Chemistry* 1997;272(23):14805-14809.

133. Duan G, Xiang G, Zhang X, Yuan R, Zhan H, Qi D. A single-nucleotide polymorphism in SCN9A may decrease postoperative pain sensitivity in the general population. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2013;118(2):436-442.
134. Reeder JE, Byler TK, Foster DC, Landas SK, Okafor H, Stearns G, et al. Polymorphism in the SCN9A voltage-gated sodium channel gene associated with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology* 2013;81(1):210. e211-210. e214.
135. Dib-Hajj SD, Geha P, Waxman SG. Sodium channels in pain disorders: pathophysiology and prospects for treatment. *Pain* 2017;158(Suppl 1):S97.
136. Akopian AN, Sivilotti L, Wood JN. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 1996;379(6562):257-262.
137. Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG. Contribution of Nav1. 8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *Journal of neurophysiology* 2001;86(2):629-640.
138. Han C, Huang J, Waxman SG. Sodium channel Nav1. 8: emerging links to human disease. *Neurology* 2016;86(5):473-483.
139. Duan G, Han C, Wang Q, Guo S, Zhang Y, Ying Y, et al. A SCN10A SNP biases human pain sensitivity. *Molecular pain* 2016;12:1744806916666083.
140. Huang J, Yang Y, Zhao P, Gerrits MM, Hoeijmakers JG, Bekelaar K, et al. Small-fiber neuropathy Nav1. 8 mutation shifts activation to hyperpolarized potentials and increases excitability of dorsal root ganglion neurons. *Journal of Neuroscience* 2013;33(35):14087-14097.
141. Zimmermann K, Leffler A, Babes A, Cendan CM, Carr RW, Kobayashi J-i, et al. Sensory neuron sodium channel Nav1. 8 is essential for pain at low temperatures. *e-Neuroforum* 2007;13(3):100-102.
142. Daou I, Beaudry H, Ase AR, Wieskopf JS, Ribeiro-da-Silva A, Mogil JS, et al. Optogenetic silencing of Nav1. 8-positive afferents alleviates inflammatory and neuropathic pain. *eneuro* 2016;3(1).
143. Wu X-B, Cao D-L, Zhang X, Jiang B-C, Zhao L-X, Qian B, et al. CXCL13/CXCR5 enhances sodium channel Nav1. 8 current density via p38 MAP kinase in primary sensory neurons following inflammatory pain. *Scientific reports* 2016;6(1):1-14.
144. Huang Q, Chen Y, Gong N, Wang Y-X. Methylglyoxal mediates streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain via activation of the peripheral TRPA1 and Nav1. 8 channels. *Metabolism* 2016;65(4):463-474.
145. Sun J, Duan G, Li N, Guo S, Zhang Y, Ying Y, et al. SCN11A variants may influence postoperative pain sensitivity after gynecological surgery in Chinese Han female patients. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(39):e8149.
146. Zhang XY, Wen J, Yang W, Wang C, Gao L, Zheng LH, et al. Gain-of-function mutations in SCN11A cause familial episodic pain. *The American Journal of Human Genetics* 2013;93(5):957-966.
147. Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel NaV1. 9 in painful neuropathy. *Brain* 2014;137(6):1627-1642.
148. Leipold E, Liebmann L, Korenke GC, Heinrich T, Gießelmann S, Baets J, et al. A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nature genetics* 2013;45(11):1399.
149. Yu C, Zhang S, Zhou C, Sile S. A likelihood ratio test of population Hardy-Weinberg equilibrium for case-control studies. *Genetic Epidemiology: The*

- Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society 2009;33(3):275-280.
150. Maheshwari K, Silva RM, Guajardo-Morales L, Garlet GP, Vieira AR, Letra A. Heat shock 70 protein genes and genetic susceptibility to apical periodontitis. *Journal of endodontics* 2016;42(10):1467-1471.
151. Yılmaz K, Tüfenkçi P, Adıgüzel M. The effects of QMix and EndoActivator on postoperative pain in mandibular molars with nonvital pulps: a randomized clinical trial. *Clinical oral investigations* 2019;23(11):4173-4180.
152. Kurzawski M, Rut M, Dziedziejko V, Safranow K, Machoy-Mokrzynska A, Drozdziak M, et al. Common missense variant of SCN9A gene is associated with pain intensity in patients with chronic pain from disc herniation. *Pain Medicine* 2018;19(5):1010-1014.
153. Greenbaum L, Tegeder I, Barhum Y, Melamed E, Roditi Y, Djaldetti R. Contribution of genetic variants to pain susceptibility in Parkinson disease. *European journal of pain* 2012;16(9):1243-1250.
154. Reimann F, Cox JJ, Belfer I, Diatchenko L, Zaykin DV, McHale DP, et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010;107(11):5148-5153.
155. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na^v 1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nature Reviews Neuroscience* 2013;14(1):49-62.
156. Raymond CK, Castle J, Garrett-Engle P, Armour CD, Kan Z, Tsinores N, et al. Expression of alternatively spliced sodium channel α -subunit genes unique splicing patterns are observed in dorsal root ganglia. *Journal of Biological Chemistry* 2004;279(44):46234-46241.
157. Yuan R, Zhang X, Deng Q, Si D, Wu Y, Gao F, et al. Two novel SCN9A gene heterozygous mutations may cause partial deletion of pain perception. *Pain medicine* 2011;12(10):1510-1514.
158. Choi J-S, Boralevi F, Brissaud O, Sánchez-Martín J, Te Morsche RH, Dib-Hajj SD, et al. Paroxysmal extreme pain disorder: a molecular lesion of peripheral neurons. *Nature Reviews Neurology* 2011;7(1):51.
159. Cregg R, Laguda B, Werdehausen R, Cox JJ, Linley JE, Ramirez JD, et al. Novel mutations mapping to the fourth sodium channel domain of Nav1.7 result in variable clinical manifestations of primary erythromelalgia. *Neuromolecular medicine* 2013;15(2):265-278.
160. Waxman SG, Merkies IS, Gerrits MM, Dib-Hajj SD, Lauria G, Cox JJ, et al. Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *The Lancet Neurology* 2014;13(11):1152-1160.
161. Dabby R, Sadeh M, Broitman Y, Yosovich K, Dickman R, Leshinsky-Silver E. Painful small fiber neuropathy with gastroparesis: a new phenotype with a novel mutation in the SCN10A gene. *Journal of Clinical Neuroscience* 2016;26:84-88.
162. Black JA, Waxman SG. Molecular identities of two tetrodotoxin-resistant sodium channels in corneal axons. *Experimental eye research* 2002;75(2):193-199.
163. Persson A-K, Black JA, Gasser A, Cheng X, Fischer TZ, Waxman SG. Sodium-calcium exchanger and multiple sodium channel isoforms in intra-epidermal nerve terminals. *Molecular Pain* 2010;6:1744-8069-1746-1784.
164. Garrison SR, Weyer AD, Barabas ME, Beutler BA, Stucky CL. A gain-of-function voltage-gated sodium channel 1.8 mutation drives intense hyperexcitability of A- and C-fiber neurons. *PAIN®* 2014;155(5):896-905.

165. Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA, Akopian AN, Wood JN, Waxman SG. A novel persistent tetrodotoxin-resistant sodium current in SNS-null and wild-type small primary sensory neurons. *Journal of Neuroscience* 1999;19(24):RC43-RC43.
166. Huskisson EC. Measurement of pain. *The lancet* 1974;304(7889):1127-1131.
167. Revill S, Robinson J, Rosen M, Hogg M. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* 1976;31(9):1191-1198.
168. Caton D, Corry MP, Frigoletto FD, Hopkins DP, Lieberman E, Mayberry L, et al. The nature and management of labor pain: executive summary. *American Journal of obstetrics and Gynecology* 2002;186(5):S1-S15.
169. Kishen A, Peters OA, Zehnder M, Diogenes AR, Nair MK. Advances in endodontics: Potential applications in clinical practice. *Journal of conservative dentistry: JCD* 2016;19(3):199.
170. Fleming CH, Litaker MS, Alley LW, Eleazer PD. Comparison of classic endodontic techniques versus contemporary techniques on endodontic treatment success. *Journal of endodontics* 2010;36(3):414-418.
171. Shokraneh A, Ajami M, Farhadi N, Hosseini M, Rohani B. Postoperative endodontic pain of three different instrumentation techniques in asymptomatic necrotic mandibular molars with periapical lesion: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Oral Investig* 2017;21(1):413-418.
172. Law A, Nixdorf D, Aguirre A, Reams G, Tortomasi A, Manne B, et al. Predicting severe pain after root canal therapy in the National Dental PBRN. *Journal of dental research* 2015;94(3_suppl):37S-43S.
173. Law AS, Nixdorf DR, Rabinowitz I, Reams GJ, Smith Jr JA, Torres AV, et al. Root canal therapy reduces multiple dimensions of pain: a national dental practice-based research network study. *Journal of endodontics* 2014;40(11):1738-1745.
174. Risso PdA, Cunha A, Araujo M, Luiz R. Postobturation pain and associated factors in adolescent patients undergoing one-and two-visit root canal treatment. *Journal of dentistry* 2008;36(11):928-934.
175. Al-Negrish ARS, Habahbeh R. Flare up rate related to root canal treatment of asymptomatic pulpally necrotic central incisor teeth in patients attending a military hospital. *Journal of dentistry* 2006;34(9):635-640.
176. Pak JG, White SN. Pain prevalence and severity before, during, and after root canal treatment: a systematic review. *Journal of endodontics* 2011;37(4):429-438.
177. DiRenzo A, Gresla T, Johnson BR, Rogers M, Tucker D, BeGole EA. Postoperative pain after 1-and 2-visit root canal therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2002;93(5):605-610.
178. Arslan H, Seckin F, Kurklu D, Karatas E, Yanikoglu N, Capar ID. The effect of various occlusal reduction levels on postoperative pain in teeth with symptomatic apical periodontitis using computerized analysis: a prospective, randomized, double-blind study. *Clin Oral Investig* 2017;21(3):857-863.
179. Bhutta MF, Hobson L, Lambie J, Scaman ES, Burton MJ, Giele H, et al. Alternative recruitment strategies influence saliva sample return rates in community-based genetic association studies. *Annals of human genetics* 2013;77(3):244-250.
180. Abraham JE, Maranian MJ, Spiteri I, Russell R, Ingle S, Luccarini C, et al. Saliva samples are a viable alternative to blood samples as a source of DNA for high throughput genotyping. *BMC medical genomics* 2012;5(1):19.
181. Mullegama SV, Alberti MO, Au C, Li Y, Toy T, Tomasian V, et al. Nucleic Acid Extraction from Human Biological Samples. *Methods Mol Biol* 2019;1897:359-383.

182. James G, McMullin MF, Duncombe AS, Clarke M, Anderson LA. The MOSAICC study: Assessing feasibility for biological sample collection in epidemiology studies and comparison of DNA yields from saliva and whole blood samples. *Ann Hum Genet* 2018;82(2):114-118.
183. Mathew SM, King MR, Glynn SA, Dietz SK, Caswell SL, Schreiber GB. Opinions about donating blood among those who never gave and those who stopped: a focus group assessment. *Transfusion* 2007;47(4):729-735.
184. Hansen TvO, Simonsen MK, Nielsen FC, Hundrup YA. Collection of blood, saliva, and buccal cell samples in a pilot study on the Danish nurse cohort: comparison of the response rate and quality of genomic DNA. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2007;16(10):2072-2076.
185. Petean IBF, K uchler EC, Soares IMV, Segato RAB, da Silva LAB, Antunes LAA, et al. Genetic polymorphisms in RANK and RANKL are associated with persistent apical periodontitis. *Journal of endodontics* 2019;45(5):526-531.
186. R ocas IN, Siqueira Jr JF, Del Aguila CA, Provenzano JC, Guilherme BP, Gonçalves LS. Polymorphism of the CD14 and TLR4 genes and post-treatment apical periodontitis. *Journal of endodontics* 2014;40(2):168-172.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

| Kişisel Bilgiler | |
|-------------------------------|---|
| Adı Soyadı: | Nuray AKBIYIK |
| Doğum Tarihi: | 18/02/1989 |
| Doğum Yeri: | Kayseri |
| Medeni Hali: | Bekar |
| Uyruğu: | T.C. |
| Adres: | Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, 25240 Erzurum |
| Tel: | 0442 2311746 |
| Faks: | 0442 2360945 |
| E-mail: | nryakbyk@gmail.com |
| Eğitim | |
| Lise: | Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi (2003-2007) |
| Lisans: | Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2008-2013) |
| Uzmanlık: | Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı (2017- Devam Ediyor) |
| Yabancı Dil Bilgisi | |
| İngilizce: | 70 (TIPDİL, Mart 2016) |
| Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar | |
| | • Türk Endodonti Derneği |
| İlgi Alanları ve Hobiler | |
| | |

EK-2. ETİK KURUL ONAYI



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Sayı : 07

15.01.2019

ENDODONTİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

02.01.2019 tarih ve 01 sayılı yazınız ile gönderilen Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ'ın yürütücülüğünde Arş. Gör. Dt. Nuray AKBİYİK'in birlikte hazırladığı "*Gen Polimorfizmi ile Kök Kanal Tedavisi Sonrası Görülen Postoperatif Ağrı Yoğunluğu Arasındaki İlişki*" konulu Uzmanlık Tezinin Etik Kurul başvurusu kurulumuz tarafından amacı ve uygulama yöntemleri incelenmiş olup, konu ile ilgili alınan karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz ve rica ederim.

Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM
Etik Kurul Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı ERZURUM
Tel : (442) 2360942




T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİKKURULU

Oturum Tarihi: 15.01.2019
Oturum Sayısı: 1/2019

KARAR

| | |
|--------------------------------|--|
| SORUMLU ARAŞTIRMACI | Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ Arş. Gör. Dt. Nuray AKBIYIK |
| Araştırmanın Açık Adı | <i>Gen Polimorfizmi ile Kök Kanal Tedavisi Sonrası Görülen Postoperatif Ağrı Yoğunluğu Arasındaki İlişki</i> |
| Karar No | 07. |
| Alınan Karar | Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ'ın yürütücülüğünde Arş. Gör. Dt. Nuray AKBIYIK'ın birlikte hazırladığı " <i>Gen Polimorfizmi ile Kök Kanal Tedavisi Sonrası Görülen Postoperatif Ağrı Yoğunluğu Arasındaki İlişki</i> " konulu Uzmanlık Tezinin Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" hükümlerine bağlı kalınarak yapılmak şartıyla; kabul edilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına mevcut oybirliği ile karar verildi. |


Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Recep ORBAK
ÜYE

Prof. Dr. Ümit ERTAŞ
ÜYE
(Katılmadı)

Prof. Dr. A. Berhan YILMAZ
ÜYE

Prof. Dr. Sinan EYÇİL
ÜYE

EK-3.AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

28.12.2018

ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU (GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMESİ VE RIZASININ ALINMASI PROTOKOLÜ)



GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLDİĞİ VE RIZASININ ALINDIĞI GÖSTEREN ANA ESASLAR

Gen polimerfizmi ile kök kanal tedavisi sonrası görülen postoperatif ağrı yoğunluğu arasındaki ilişki

Sizin de bu araştırmaya katılımınızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararnızdan önce araştırmaya hakkında sizi bilgilendirmekte istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Çalışmamızın amacı endodontik hastalarda gen polimerfizminin tedavi sonrası ağrı yoğunluğu üzerine etkilerini incelemektir. Böylece tedavi sonrası postoperatif ağrıyla genetik ilişki tespit edilebilecektir. Kliniklerimizde kök kanal tedavisi ve lokal anestezi uygulamaları rutin olarak yapılmaktadır. Bu rutin tedavinin dışında hastalara uygulanacak herhangi bir girişimsel işlem planlanmamaktadır.

Eğer araştırmaya katılımı kabul ederseniz veya onun görevlendireceği bir hekim/araştırmacı tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. İnceleme sonucunda uygun görünürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Kliniklerimizde rutin olarak uygulanan kök kanal tedavisi dışında hiçbir girişimsel işlem yapılmayacaktır. Tükürük örneği alınarak PCR incelemesi yapılacaktır.

Gönüllüler tedavi süresince araştırmaya dahil edileceklerdir. bunun dışında ek süreye ihtiyaç yoktur. Kök kanal tedavisi komplikasyonları dışında herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılımınız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Proje yürütülmesi esnasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz (ancak araştırmacılar zor durumda bırakılmak için araştırmadan çekileceğinizi önceden bildirmenizi uygun olacaktır). Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi kouluyla araştırmacı tarafından araştırmaya d tutulabilirsiniz.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırmaya uygulamadan kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük talep edilmeyecektir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Yapılan tüm açıklamaları ayrıntılı olarak anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırmaya projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Velisi

Ad - Soyad

<https://atauni.edu.tr/uploads/dis/HekForm2/>

1/2

28.12.2018

ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU

Adres

Telefon

İmza

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Görüşme Tanığı:

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Görev

EK-4. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:

Hastanın Adı Soyadı :

TC.No:

Yaş:

Diş No:

Tel No :

SİSTEMİK DURUM:

Hasta Son 1 Hafta ab/ağrı kesici aldı mı:

PRE-OPERATİF

| | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli | Çok şiddetli |
|------------------|-----|-------|------|----------|--------------|
| AĞRI | | | | | |
| PERKÜSYON | | | | | |

PALPASYON (Var, Yok):

ŞİŞLİK (Var, Yok):

FİSTÜL (Var, Yok):

EK-5.HASTA TAKİP FORMU

POST-OPERATİF (1-7 GÜN)

AĞRI (Yok, Hafif, Orta, Şiddetli, Çok şiddetli) (Hasta tarafından doldurulacak)

| | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli | Çok şiddetli |
|--------|-----|-------|------|----------|--------------|
| 1. Gün | | | | | |
| 2. Gün | | | | | |
| 3. Gün | | | | | |
| 4. Gün | | | | | |
| 5. Gün | | | | | |
| 6. Gün | | | | | |
| 7. Gün | | | | | |

Ağrı kesici kullanacak kadar şiddetli ağrınız oldu mu? (Evet, Hayır)

Kaçıncı gün ağrı kesici kullandınız?

POSTOPERATİF (1 HAFTA)

PERKÜSYON :

| Yok | Hafif | Orta | Şiddetli | Çok şiddetli |
|-----|-------|------|----------|--------------|
| | | | | |

PALPASYON (Var, Yok):

ŞİŞLİK (Var, Yok):

FİSTÜL (Var, Yok):