



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

**DEĞİŞİK İÇERİKLİ KÖK KANAL
PATLARININ RAT SİYATİK SİNİRİ
ÜZERİNE NÖROTOKSİK ETKİLERİ**

BUKET TUĞ KILKIŞ

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Tamer TAŞDEMİR

Doç. Dr. Kürşat ER

TRABZON-2013



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

**DEĞİŞİK İÇERİKLİ KÖK KANAL
PATLARININ RAT SİYATİK SİNİRİ
ÜZERİNE NÖROTOKSİK ETKİLERİ**

BUKET TUĞ KILKIŞ

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Tamer TAŞDEMİR

Doç. Dr. Kürşat ER

TRABZON-2013

ONAY SAYFASI

Bu tez Doktora Tezi Standartlarına Uygun Bulunmuştur.

Doç. Dr. Tamer TAŞDEMİR

Endodonti Anabilim Dalı Başkanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Endodonti Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Buket TUĞ KILKIŞ'ın hazırladığı “Değişik İçerikli Kök Kanal Patlarının Rat Siyatik Siniri Üzerine Nörotoksik Etkileri” başlıklı tez KTÜ Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek oybirliği ile Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Doç. Dr. Tamer TAŞDEMİR

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

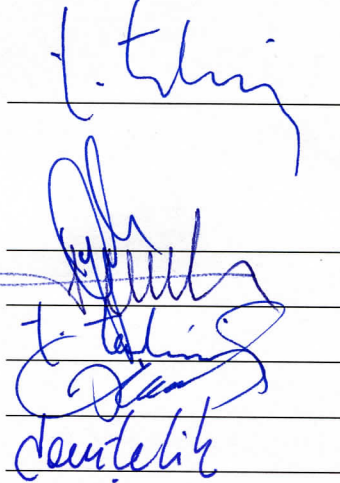
Prof. Dr. Hamdi Oğuz YOLDAŞ

Doç. Dr. Kürşat ER

Doç. Dr. Tamer TAŞDEMİR

Doç. Dr. Tahsin YILDIRIM

Yrd. Doç. Dr. Davut ÇELİK



Tarih:29/01/2013

Bu tez KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/....../..... tarih ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. Ahmet KALKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

09.01.2013

Buket TUĞ KILKIŞ

İthaf

Anneme ve Babama...

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam ve eğitim sürecim boyunca değerli bilgileri ile yol gösteren tez danışmanım KTÜ Endodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Tamer TAŞDEMİR'e ve doktora sürecim boyunca her konuda ilgi, yardım ve desteklerini esirgemeyen, tezimin planlaması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında her an yanımda yer alan tez danışmanım sevgili hocam Akdeniz Üniversitesi Endodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Kürşat ER'e,

Araştırmanın elektrofizyolojik değerlendirme aşamasında yardımlarını, fikir ve desteklerini esirgemeyen KTÜ Fizyoloji Anabilim Dalından Sayın Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM'a, KTÜ Biyofizik Anabilim Dalından Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail ABİDİN'e,

Araştırmanın gelişimindeki ve histopatolojik değerlendirme aşamasında yardımları ile desteklerini esirgemeyen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalından Sayın Yrd. Doç. Dr. Levent TÜMKAYA ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Yıldırım KALKAN'a

Araştırmanın deney aşamasında yardım ve desteklerinden dolayı sevgili arkadaşlarım KTÜ Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalından Arş. Gör. Fatih TAŞKESEN'e ve KTÜ Fizyoloji Anabilim Dalından Arş. Gör. Metehan AKÇA'ya

Doktora sürecim boyunca klinik deneyimlerini benimle paylaşan Sayın Yrd. Doç. Dr. Davut ÇELİK ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Kadir Tolga CEYHANLI'ya,

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, beraber çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm personelimize,

Hayatım boyunca beni her konuda destekleyen, varlıkları bana güç veren ve bu günlere gelmemi sağlayan anneme, babama ve canım aileme, doktora sürecinin her aşamasında bana destek olan ve bu süre boyunca bir çok fedakarlıklar yapan sevgili eşim Doğan KILKIŞ'a

en içten sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

KABUL ve ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

TABLOLAR DİZİNİ

ix

ŞEKİLLER DİZİNİ

xi

KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

xii

1. ÖZET

1

2. SUMMARY

2

3. GİRİŞ ve AMAÇ

3

4. GENEL BİLGİLER

5

4.1 Kök Kanal Tedavisi Sırasında Yapılan İşlemsel Kazalar

5

4.1.1 Giriş Kavitesi Hazırlanırken Yapılan Perforasyonlar

5

4.1.2 Temizleme ve Şekillendirme Sırasında Meydana Gelen Kazalar

6

4.1.2.1 Ledge Oluşumu

6

4.1.2.2 Kök Perforasyonu

6

4.1.2.3 Eğe Kırılması

6

4.1.2.4 Eğenin Aspirasyonu veya Yutulması

7

4.1.2.5 İriğan Taşırılması

7

4.1.2.6 Taşkın Preparasyon Yapılması

7

4.1.3 Kanal Dolgusu Esnasında Meydana Gelen Kazalar

10

4.1.3.1 Vertikal Kök Kırığı

10

4.1.3.2 Kısa Kanal Dolgusu

10

4.1.3.3 Taşkın Kanal Dolgusu

10

4.2 Parestezi

11

4.3 Mandibular Kanal ve İnferior Alveolar Sinir Anatomisi

12

4.4 İnferior Alveoler Sinir Hasarı

13

4.5 Kök Kanal Dolgusunun Önemi

15

4.6 Kök Kanal Dolgu Patları

16

4.6.1 Kök Kanal Dolgu Patlarının Sınıflandırılması

17

4.6.1.1 Çinko Oksit Öjenol İçerikli Patlar

17

4.6.1.2 Kalsiyum Hidroksit İçerikli Patlar	18
4.6.1.3 Cam İyonomer İçerikli Patlar	20
4.6.1.4 Silikon Esaslı Patlar	21
4.6.1.5 Polimer İçerikli Kök Kanal Patları	22
4.6.1.6 Paraformaldehit İçerikli Patlar	26
4.6.1.7 Biyoseramik Yapıdaki Kök Kanal Patları	26
4.6.2 Kök Kanal Dolgu Maddelerinin Biyouyumluluklarının Önemi	28
4.7 Periferik Sinirlerin Anatomisi, Fizyolojisi ve Patolojik Süreçleri	31
4.7.1 Zar Aksiyon Potansiyeli	33
4.7.2 Periferik Sinir İleti İncelemeleri	33
4.7.3 Periferik Sinir Yaralanması	34
4.8 Rat Siyatik Siniri	35
4.9 Araştırmanın Amacı	36
5. GEREÇ ve YÖNTEM	37
5.1 Denek	37
5.2 Yöntem	38
5.2.1 Cerrahi İşlemler	38
5.2.2 Kök Kanal Patlarının Hazırlanması	39
5.2.3 Elektrofizyolojik Kayıt İşlemi	43
5.2.4 Histopatolojik İşlemler	45
5.2.5 Histopatolojik Değerlendirme ve Skorlama	46
5.3 İstatistiksel Değerlendirme	47
6. BULGULAR	48
6.1 Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları	48
6.1.1 Grup İçi Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme	48
6.1.1.1 Kontrol Grubu	48
6.1.1.2 AH Plus Grubu	48
6.1.1.3 GuttaFlow Grubu	50
6.1.1.4 Sealapex Grubu	51
6.1.1.5 Smartpastebio Grubu	52
6.1.2 Gruplar Arası Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme	52
6.2 Histopatolojik Bulgular	54
6.2.1 Kontrol Grubu Sonuçları	54
6.2.2 AH Plus Grubu Sonuçları	55

6.2.3 GuttaFlow Grubu Sonuçları	56
6.2.4 Sealapex Grubu Sonuçları	57
6.2.5 Smartpastebio Grubu Sonuçları	58
6.2.6 Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi	59
6.2.6.1 Miyelin Dejenerasyonu	59
6.2.6.2 Akson Dejenerasyonu	61
6.2.6.3 Epinöryum Dejenerasyonu	63
6.2.6.4 Fibrozis	65
6.2.6.5 Epinöryum Kalınlaşması	67
6.2.6.6 Perinöryum Kalınlaşması	69
6.2.6.7 Lenfosit İnfiltrasyonu	71
6.2.6.8 Fibrosit Yoğunluğu	73
6.2.6.9 Vakoulizasyon	75
6.2.6.10 Ödem	76
7. TARTIŞMA	80
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	94
8. KAYNAKLAR	95
9. ETİK KURUL ONAYI	118
10. ÖZGEÇMİŞ	120

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 6.1. Gruplardaki sinir iletim hızı ortalamalarının karşılaştırılması ve öneminin belirlenmesi	49
Tablo 6.2. AH Plus patının zaman periyotları arasındaki değişiminin anlamlılığının belirlenmesi	50
Tablo 6.3. Gruplardaki sinir iletim hızında erken (Başlangıç-120 dk arası) ve geç (Başlangıç-2 hafta arası) dönemde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması ve anlamlılığının belirlenmesi (Mann-Whitney U)	50
Tablo 6.4. Gruplardaki sinir iletim hızı ortalamalarının geç dönemdeki değişiminin incelenmesi ve anlamlılığının belirlenmesi (Wilcoxon)	51
Tablo 6.5. Miyelin dejenerasyon derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	59
Tablo 6.6. Miyelin dejenerasyon derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	60
Tablo 6.7. Akson dejenerasyon derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	61
Tablo 6.8. Akson dejenerasyon derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	62
Tablo 6.9. Epinöryum dejenerasyon derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	63
Tablo 6.10. Epinöryum dejenerasyon derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	64
Tablo 6.11. Fibrozis derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	65
Tablo 6.12. Fibrozis derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	66
Tablo 6.13. Epinöryum kalınlaşması derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	67
Tablo 6.14. Epinöryum kalınlaşması derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	68
Tablo 6.15. Perinöryum kalınlaşması derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	69

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 6.16. Perinöryum kalınlaşması derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	70
Tablo 6.17. Lenfosit infiltrasyonu derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	71
Tablo 6.18. Lenfosit infiltrasyonu derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	72
Tablo 6.19. Fibrosit yoğunluğu derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	73
Tablo 6.20. Fibrosit yoğunluğu derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	74
Tablo 6.21. Vakoulizasyon derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	75
Tablo 6.22. Ödem derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi	76
Tablo 6.23. Ödem derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri	77
Tablo 6.24. Gruplar arasında histopatolojik incelemelerin karşılaştırılması ve öneminin belirlenmesi (Skorlama Tablosu)	78
Tablo 6.25. Gruplar arasında histopatolojik incelemelerin karşılaştırılması ve öneminin belirlenmesi	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 4.1.	Kök ucu anatomik yapıları	8
Şekil 4.2.	Apikal daralımın sınıflandırması	8
Şekil 4.3.	Normal periferik sinir anatomisi	32
Şekil 6.1.	Gruplarda ve gruplar arasında farklı zaman periyotlarındaki sinir iletim hızlarının karşılaştırılması	53
Şekil 6.2.	Tüm gruplarda miyelin dejenerasyonu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	60
Şekil 6.3.	Tüm gruplarda akson dejenerasyonu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	62
Şekil 6.4.	Tüm gruplarda epinöryum dejenerasyonu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	64
Şekil 6.5.	Tüm gruplarda fibrozis derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	66
Şekil 6.6.	Tüm gruplarda epinöryum kalınlaşması derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	68
Şekil 6.7.	Tüm gruplarda perinöryum kalınlaşması derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	70
Şekil 6.8.	Tüm gruplarda lenfosit infiltrasyonu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	72
Şekil 6.9.	Tüm gruplarda fibrosit yoğunluğu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	74
Şekil 6.10.	Tüm gruplarda vakoulizasyon derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	75
Şekil 6.11.	Tüm gruplarda ödem derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi	77

KISALTMA SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

BAP	Birleşik Aksiyon Potansiyeli
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Cm	Santimetre
CRCS	Calsibiotic Root Canal Sealer
dk	Dakika
H&E	Hemotoksilen Eozin
İAS	İnferior Alveolar Sinir
kg	Kilogram
LDH	Laktat Dehidrojenaz
mg	Miligram
mm	Milimetre
ms	Milisaniye
MMP	Matriks Metallo Proteinaz
MTA	Mineral Trioksit Agregat
mV	Milivolt
p	Anlamlılık Düzeyi
ppm	Parts Per Million
RCS	Root Canal Sealer
RSA	Roeko Seal Automix
SİH	Sinir İleti Hızı
SEM-EDS	Enerji Dispersif X Işını Spektroskopi Yöntemi
µm	Mikrometre

Simgeler

Ca(OH)₂	Kalsiyum Hidroksit
Cl	Klor
C°	Santigrat Derece
K	Potasyum
Na	Sodyum
NaOCl	Sodyum Hipoklorit
%	Yüzde

ÖZET

Değişik İçerikli Kök Kanal Patlarının Rat Siyatik Siniri Üzerine Nörotoksik Etkileri

Bu çalışmanın amacı değişik içerikli kök kanal patlarının rat siyatik siniri üzerindeki nörotoksik etkilerini değerlendirmektir. Toplam 40 adet Sprague-Dawley ırkı erkek rat kullanılacak kanal patlarına 4 deney (AH Plus, Smartpastebio, Sealapex ve GuttaFlow) ve 1 kontrol grubuna ayrıldı. Deneklerin siyatik sinirleri açığa çıkarıldı ve tüm gruplarda başlangıç, 5., 30. ve 120. dakikadaki (erken dönem) ve 2 hafta (geç dönem) sonraki aksiyon potansiyelleri elektrofizyolojik veri kazanım sistemi kullanılarak ölçülerek sinir ileti hızları hesaplandı. Geç dönem ölçümlerinin ardından histopatolojik inceleme için tüm hayvanlar sakrifiye edildi ve siyatik sinir patsız alanı da içerecek şekilde kesilerek çıkarıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde gruplar arasında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri, grup içinde ise Friedman ve Wilcoxon testleri yanılma düzeyleri düzeltilerek kullanıldı. Grup içi değerlendirmede, başlangıç ölçümleri ile 120. dakikadaki ölçümler karşılaştırıldığında, tüm deney gruplarındaki ortalama sinir ileti hızında 120. dakikada azalma meydana geldiği ancak bu azalmanın sadece AH Plus patında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0125$) olduğu tespit edildi. AH Plus ve GuttaFlow patlarının geç dönemde başlangıç değerine yakın ortalama sinir ileti hızına ulaştığı gözlemlendi. Erken dönem ve geç dönemde sinir ileti hızlarında meydana gelen değişimler karşılaştırıldığında sadece AH Plus patındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Sinir ileti hızı bakımından gruplar arasındaki değişimler karşılaştırıldığında Kontrol grubuna göre Sealapex grubunda 30. dakikada ve AH Plus grubunda 120. dakikada istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0125$) azalmanın meydana geldiği tespit edildi. Yapılan histolojik değerlendirmede Sealapex patının diğer patlara göre daha fazla dejeneratif etki gösterdiği belirlendi. Çalışmamızda kullanılan patların tamamı siyatik sinir üzerinde çeşitli derecelerde nörotoksik etkiler göstermiş olmasına rağmen, bu nörotoksiste sinir ileti hızını tamamen durduracak şiddette değildi.

Anahtar Sözcükler: Kök kanal tedavisi, Pat taşırılması, Parestezi, Elektrofizyolojik işlem, Histopatolojik değerlendirme

SUMMARY

Neurotoxic Effects of Root Canal Sealers with Different Compounds on Rat Sciatic Nerves

The aim of this study was to determine the neurotoxic effects of root canal sealers with different compounds on rat sciatic nerves. A total of 40 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 5 groups: Control, AH Plus, Smartpastebio, Sealapex, and Guttaflow. Sciatic nerves of the rats were exposed and the compound action potentials were recorded for initial, 5, 30 and 120 minutes (early period) and 2 weeks (late period) by using an electrophysiologic data acquisition system for all groups and nerve conduction velocities were calculated. All the rats were sacrificed for histopathological evaluation following late period calculations and sciatic nerves were removed including the non-paste-contaminated area. Statistical evaluation of the data was performed by using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests for intergroup variables and Friedman and Wilcoxon test for intragroup variables with correcting p values. It was detected that reduction was observed in nerve conduction velocity in all study groups however this reduction was only statistically significant in AH Plus paste in intragroup evaluations when initial values were compared with 120th minute values ($p < 0.0125$). It was observed that AH Plus and GuttaFlow pastes reached almost near initial nerve conduction velocity values in the late period. Only the difference in AH Plus paste was statistically significant when changes in nerve conduction velocity in initial and late period were compared ($p < 0.05$). When intergroup comparisons were performed, it was observed that statistically significant difference occurred in 30th minute in Sealapex group and 120th minute in AH Plus group compared with the Control group ($p < 0.0125$). It was found that Sealapex paste demonstrated more degenerative effect compared with other pastes in histological evaluation. Though all the pastes used in this study exerted various neurotoxic effects on sciatic nerve, this neurotoxicity was not strong enough to completely block nerve conduction velocity.

Key Words: Root canal treatment, Sealer extrusion, Paresthesia, Electrophysiological Processes, Histopathological evaluation

GİRİŞ ve AMAÇ

Endodontik teknikler kullanılarak şekillendirilen kanal boşluğunun, pulpa odasından apikal daralıma kadar biyouyumlu bir materyal ile üç boyutlu olarak sızdırmaz bir şekilde doldurulması ile kaliteli bir endodontik tedavi elde edilebilir (1).

Kök kanal boşluğunun doldurulmasında kor materyalleri (genellikle güta perka) kanal dolgu patları ile kombine olarak kullanılmaktadır (2). Güta perkanın kanal dolgu patı olmadan kullanılmasının iyi bir apikal tıkama sağlamadığı ve doldurulan kök kanallarının çok daha kısa bir zamanda sızıntıya neden olduğu bildirilmiştir (3-5). Patlar dentin duvarı ile kor materyali arasındaki alanı kapatmak için gereklidir. Aynı zamanda; kök kanalındaki düzensizlikleri, lateral ve aksesuar kanalları ve eğer kullanılıyorsa yardımcı konlar arasındaki alanları doldurmaktadır.

İdeal bir kanal dolgu patının akışkanlık, adeziv yapı, radyoopasite, boyutsal stabilite ve minimum sitotoksiste gibi özelliklere sahip olması gerekmektedir (6,7). Ancak bilinen hiç bir kanal patı bu özelliklerin tamamına sahip değildir.

Kök kanal tedavisinde karşılaşılan en önemli zorluklardan biri çalışma boyutunun doğru tespit edilemesidir. Genel olarak biyomekanik preperasyon kök kanal dolgu maddesi ile apikal dokular arasında en az temasın olduğu apikal daralma noktasında sonlandırılmaktadır (8). Apikal daralmayı geçen aşırı preperasyon periodontal ligament ve alveoler kemikte hasar, periapikal alanda hemoraji ve hastada ağrı oluşturmaktadır (9,10). Taşkın preparasyon sonucunda apikal daralımın kaybedilmesi kök kanal dolgu maddelerinin periapikal alana taşmasına yol açmaktadır. Kök kanal dolgu materyallerinin kanal dışına taşırılması, ilgili dişle komşuluğu olan alveolar kemik, inferior alveolar sinir, mental sinir ve maksiler sinüs gibi anatomik yapıları olumsuz olarak etkileyebilmektedir (11).

Periapikal alana yayılan az miktarlardaki taşkın materyal periradiküler dokular tarafından genel olarak iyi tolere edilebilmelerine rağmen bu materyallerin apikal foramenden geçerek sinir dokularına temas etmesi toksik içerikleri nedeniyle anestezi, parestezi gibi geri dönüşümlü veya dönüşümsüz duyuşsal bozukluklara yol açmaktadır (12,13). Kanal dolgu patlarının inferior alveolar sinir üzerinde oluşturduğu hasarın kimyasal ve mekanik orijinli olduğu belirtilmektedir (14). Kimyasal yaralanma ile sinir

üzerinde oluşan etkinin kullanılan maddenin içeriğine ve ortamdan uzaklaştırılma hızına bağlı olduğu ifade edilmiştir (15).

Kök kanal dolgu patlarının biyolojik ve irritan özellikleri birçok yöntemler değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemler, doku ve hücre kültür çalışmalarını (16-18), insanlar ve hayvanlar üzerindeki deneysel çalışmaları (19,20) ve histokimyasal veya X ışını mikroanalizi gibi yeni değerlendirme yöntemlerini içermektedir (21).

Bu çalışmada endodontik tedavide yaygın olarak kullanılan epoksi rezin içerikli AH Plus, silikon esaslı GuttaFlow ve kalsiyum hidroksit içerikli Sealapex ile piyasaya yeni tanıtılan kalsiyum silikat içerikli SmartpasteBio patlarının rat siyatik siniri üzerinde oluşturduğu erken ve geç dönem elektrofizyolojik etkiler ve histopatolojik değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Endodontik tedavi, pulpanın tamamının ya da bir kısmının sağlığını devam ettirebilmek amacıyla uygulanan işlemleri kapsamaktadır. Endodontik tedavinin amacı pulpa hastalığında ya da pulpa yaralanmalarında periradiküler dokuların normal biçimde kalmasını sağlamak veya pulpal hastalık periradiküler dokulara yayıldığında periradiküler dokuları yeniden sağlığına kavuşturmadır (1).

Başarılı bir kök kanal tedavisi, kök kanal sisteminin tamamen temizlenmesine, patojen mikroorganizmaların eliminasyonuna ve kanal sisteminin inert, boyutsal olarak stabil ve biyouyumlu bir kök kanal dolgu materyali ile apikal foramene kadar üç boyutlu olarak tamamen doldurulmasına bağlıdır (22).

Diş hekimliğinin diğer disiplinlerinde olduğu gibi endodontik tedavi sırasında da klinisyen, tedavinin prognozunu etkileyebilecek istenmeyen ya da öngörülemeyen durumlarla karşılaşabilmektedir. Karşılaşılan bu durumlar genel olarak ‘işlemsel kazalar’ olarak adlandırılmaktadır (23). Bu kazaların büyük bir kısmı hekimin bilgi eksikliği ve tedavi sırasındaki konsantrasyon kaybı nedeniyle gerçekleşmektedir (24). İşlemsel kazalara neden olan etiyolojik faktörlerin bunların önlenmesi adına bilinmesi gereklidir. Guttman ve ark (25)’na göre endodontik işlemsel kazaların çoğunluğu hastanın durumunun dikkatli şekilde değerlendirilmesi, doğru bir teşhis yapılması ve tedavi prensiplerine bağlı kalınması ile önlenmektedir. Ayrıca bu tür kazaların prognoz üzerine etkileri yanında tespit ve tedavi yöntemlerinin öğrenilmesi de şarttır.

4.1 Kök Kanal Tedavisi Sırasında Yapılan İşlemsel Kazalar

4.1.1 Giriş Kavitesi Hazırlanırken Yapılan Perforasyonlar

Giriş kavitesi hazırlanırken uyulması gereken en önemli kural apikal foramene tam ve doğrudan ulaşma imkanı sağlayan bir kavite oluşturmaktır. Doğrudan girişi sağlamadaki başarısızlık kanal içinde meydana gelen kazaların başlıca sebebidir (26). Kanalları lokalize etmeye çalışırken aşırı madde kaybı ya da perforasyon gibi kazalar oluşabilmektedir. Pulpa dokusu dişin uzun aksında yer alır ve frezi dişin uzun aksına paralel olarak yerleştirmedeki hatalar oyuk ya da perforasyon oluşumuna neden olur (23). Perforasyonlar, pulpa anatomisi hakkında eksiksiz bilgiye sahip olmakla, giriş

kavitesi açmadan önce pulpa odasının pozisyonunun radyografi üzerinde dikkatle değerlendirilmesi ve uygun aydınlatma ve büyütme altında kavite hazırlanması ile önlenabilir (27).

4.1.2 Temizleme ve Şekillendirme Sırasında Meydana Gelen Kazalar

4.1.2.1 Ledge Oluşumu

Tespit edilen çalışma uzunluğunun korunamayarak, kanaldaki doğal patensinin kaybedilmesi sonucunda orijinal kanal kurvatüründeki sapma ile ledge oluşumu meydana gelir (28). Ledge oluşumunun temel nedenleri arasında kanala doğrudan girişime olanak tanımayan yetersiz giriş kavitesi preparasyonu, hatalı kanal boyu tespiti, yetersiz irrigasyon ve kanal eğelerinin aşırı kuvvet uygulanarak kullanılması yer alır (29).

4.1.2.2 Kök Perforasyonu

Temizleme ve şekillendirme sırasında kökler değişik seviyelerde perfore olabilir. Tedavinin hangi aşamada olduğu ve perforasyonun lokasyonu, prognoz üzerine etki etmektedir (30). Perforasyonun büyüklüğü ve konumu oluşan periodontal cevabı da etkiler. Ayrıca, temizleme ve şekillendirmenin erken bir aşamasında oluşan perforasyon prognoz üzerine önemli ölçüde etki eder (23). Kök perforasyonları kökün apikal, orta ve koronal bölümünde meydana gelebilir.

4.1.2.3 Eğe Kırılması

Kanal eğelerinin sınırlı esnekliği ve aşırı kullanımı nedeniyle kanal içinde alet kırılması meydana gelebilmektedir. Paslanmaz çelik, nikel titanyum el eğeleri ve döner eğeler kanalda kırılabilir. Kanal içinde alet kırılmalarının temel nedeni aletlerin aşırı kullanımı ve uygulanan aşırı kuvvetlerdir. Bu nedenle kullanılan aletler düzenli şekilde gözden geçirilmeli ve bükülmüş, yivleri açılmış, parlak alanlara sahip eğeler atılmalıdır (31).

4.1.2.4 Eğin Aspirasyonu veya Yutulması

Tedavi sırasında kullanılan aletlerin veya materyallerin aspire edilmesi ya da yutulması diş hekimliğinin tüm dallarında gerçekleşebilen bir kazadır. Bu yabancı cisimler çeşitli şekil ve ebatlarda olmakla birlikte, endodontik eğeler, frezler, postlar, ortodontik braketler, ölçü maddeleri yutulan ya da aspire edilen materyaller arasında yer alır (32). Palatal mukozadaki dokunma hassasiyetinin azalmasıyla ilişkili olarak tam protez kullanan hastalarda, dar bir oral kavite, kısa damak veya makroglossia gibi anatomik zorluklar nedeniyle erişim zorluğu yaşanan hastalarda, obeziteye sahip hastalarda yabancı cisim aspirasyonu ya da yutma riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (33). Endodontik tedavi sırasında kanal eğelerinin aspirasyon veya yutulma riskini en aza indirmek için rutin olarak rubber-dam kullanılmalıdır (23,33).

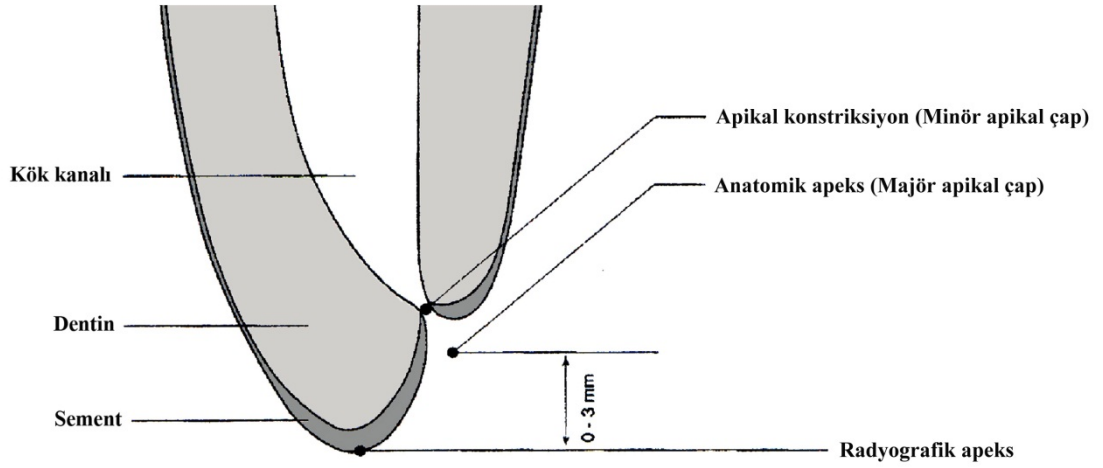
4.1.2.5 İrrigan Taşırılması

İrrigasyon iğnesinin kanal içinde sıkışması ve irriganın iğne ucundan kuvvetle çıkışı, solüsyonun periradiküler dokulara penetre olmasına, enflamasyona ve hastada rahatsızlık oluşmasına yol açar. En yaygın kullanılan kanal irriganı olan NaOCl solüsyonunun periapikal dokularla, maksiler sinüsle ve oral mukozayla istenmeyen teması sonucunda oluşan pek çok komplikasyon bildirilmiştir. NaOCl'nin periapikal dokulara itilmesi ya da oral dokulara yanlışlıkla enjekte edilmesi sonrasında başlangıçta ağrılı ödem meydana gelir. Bu ödem lokal olarak kalabilir ya da komşu dokulara yayılabilir (34,35). Şiddetli lokalize cevabı takiben çevre dokularda nekroz, yaygın ödem ve hemoraji görülebilir (36-38).

4.1.2.6 Taşkın Preparasyon Yapılması

Kök Ucunun Yapısı

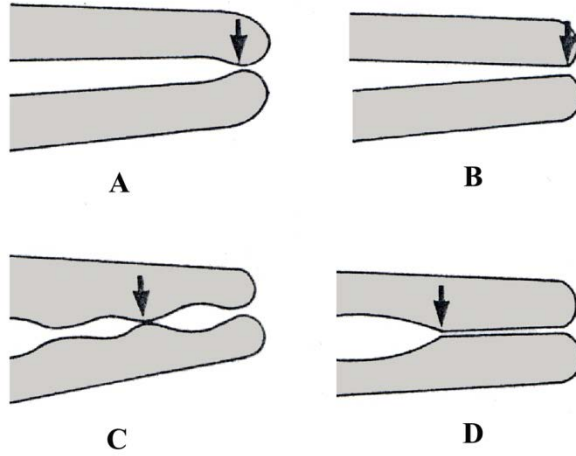
Pulpayı besleyen damar ve sinirler kök ucundaki apikal foramen adı verilen delikten girerler ve çıkarlar. Kök ucunda birçok küçük foramina bulunmakta ve en geniş olanı apikal foramen olarak adlandırılmaktadır. Radyografi üzerinde görülen ve ölçümlerde kullanılan nokta, radyografik apeks olarak tanımlanır ve kökün radyograf görüntüsündeki en uç noktasıdır (39,40) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kök ucu anatomik yapıları(41)

Apikal daralımın sınıflandırması aşağıdaki şekilde yapılmıştır (42) (Şekil 4.2);

- 1- A tipi geleneksel basit konstrüksiyon
- 2- B tipi gittikçe daralan konstrüksiyon
- 3- C tipi multikonstrüksiyon
- 4- D tipi paralel konstrüksiyon



Şekil 4.2. Apikal daralımın sınıflandırması

Yapılan ilk çalışmalarda, biyomekanik preparasyonun ve tıkamanın apikal bölgede sementodentinal birleşimde bitirilmesi gerektiği savunulmakta idi (43). Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda, çalışma boyutunun sonlanacağı en uygun sınırın,

sement veya dentinle çevrili olup olmadığına bakılmaksızın kanalın en dar yeri olan apikal daralım bölgesi olduğu gösterilmiştir (44,45).

Kök kanal tedavisinde kök ucundaki en son nokta olarak apikal daralımın seçilmesi, çevre dokularda kan akımının normale dönebilmesi, preparasyon ve tıkama sırasında kullanılan materyallerin ve enstrümanların oluşturabileceği irritasyonlardan korunabilmesi ve tıkama materyallerine bir matriks oluşturulması açısından önemlidir. Bunun yanında, endodontik tedaviden sonra oluşması beklenen seiment yapımı, doğal olarak daha dar bir alanda, daha kısa sürede ve daha kolay tamamlanacaktır. Dummer ve ark (42) yaptıkları bir çalışmada, anatomik apeksle apikal daralım arasındaki mesafeyi ortalama 0.38 mm ve radyografik apeksle apikal daralım arasındaki mesafeyi ortalama 0.89 mm olduğunu göstermişlerdir. Kuttler (46) yaptığı incelemede, seiment dentin birleşiminin apikal daralım ile çakışmasının %50'den daha az olduğunu göstermiştir. Dahası, seiment-dentin birleşimi yaş ve anatomik yapı değişiklikleri gibi nedenlerden dolayı radyografik apeksten koronale doğru ortalama 2 mm uzakta konumlanabilir. Kanalın en dar noktasının korunabilmesi, çalışma boyutunun doğru hesaplanması ile gerçekleştirilebilir. Çalışma boyutunun doğru olarak tespitinde ise, parmak hassasiyeti, radyografik yöntemler ve elektronik apeks bulucu cihazlar kullanılmaktadır (47,48).

Taşkın Preparasyon

Apikal daralımı geçen taşkın preparasyon periodontal ligament ve alveoler kemikte hasar oluşturmaktadır. Apikal daralım bölgesini geçen taşkın preparasyon, kanalın apikal bölümünde hemoraji ve hastada oluşan ağrı ile kendini gösterir (9,10). Ayrıca, kök kanallarının biyomekanik preparasyonu esnasında çalışma boyutu doğru olarak tespit edilse bile dentin parçacıkları, nekrotik pulpa artıkları, irrigasyon solüsyonları ve mikroorganizmalar periapikal dokulara itilebilmektedir (10). Taşan bu maddeler periapikal iltihaba, postoperatif ağrıya ve iyileşmenin gecikmesine neden olabilmektedir (49,50). Bu yüzden, postoperatif komplikasyonları minimuma indirebilmek için apikalden taşan debris ve sıvı miktarını en aza indirmek gerekmektedir.

4.1.3 Kanal Dolgusu Esnasında Meydana Gelen Kazalar

4.1.3.1 Vertikal Kök Kırığı

Vertikal kök kırığı oluşumunun temel nedenlerinden biri kanal dolumu sırasında yapılan kondensasyon bir diğeri ise post simantasyonudur (51,52). Lateral ve vertikal yönde yapılan kondensasyon aşırı sıkıştırma kuvveti oluşturarak vertikal kök kırığına neden olmaktadır (53,54). Kök kanal dolgusu yapılırken aksesuar konları yerleştirmek amacıyla spreaderın kanal içine defalarca yerleştirilmesi esnasında uygulanan kondensasyon kuvveti en sık karşılaşılan vertikal kök kırığı oluşum nedenidir (55,56).

4.1.3.2 Kısa Kanal Dolgusu

Kısa kanal dolgusu oluşumunun nedenleri arasında kök kanalının preparasyon artıkları ile tıkanması, preparasyon sırasında ledge oluşumu, yetersiz genişletme ve ana konun zayıf adaptasyonu yer almaktadır (25). Kısa kanal dolgusu bakteri ve diğeri olası iritasyonların kanal içinde kalmasına neden olarak periapikal enflamasyona yol açabilir (23).

4.1.3.3 Taşkın Kanal Dolgusu

Taşkın kanal dolgusu kanalın apikal daralmanın ötesinde prepare edilmesi ya da aşırı genişletilmesi sonucunda dolgu maddelerinin kanaldan periapikal dokulara taşırılması ile meydana gelen işlemsel bir kazadır (23,57,58). Dolgu maddelerinin apekten öteye taşırılmasının nedenleri arasında enflamatuvar rezorpsiyon ya da tamamlanmamış kök formasyonu da yer alır (23).

Alantar ve ark (59) pat ve simanların periapikal alandan 4 yolla yayıldığını belirtmiştir;

1. Mandibular kanala doğru,
2. Periapikal damarlar yoluyla sistemik difüzyon,
3. Lenfatik damarlar aracılığıyla sistemik drenaj ve
4. Kemik ve mukozal membran arasındaki yumuşak dokulara ilerleme.

Kanal dolgu maddelerinin kanal dışına taşırılması, ilgili dişle komşuluğu olan alveolar kemik, inferior alveolar sinir, mental sinir ve maksiler sinüs gibi anatomik

yapıları etkileyebilir (11). Molar bölgedeki kanselöz kemiğin düşük trabekülasyon yoğunluğu ve boşluklu bir yapıya sahip olması taşkın materyallerin nörovasküler ağa doğru yayılmasını kolaylaştırır (60). Nasseh ve Berberiyeye (61) göre bu difüzyon apeks ve nörovasküler demet arasındaki kemik bariyerin zayıfladığı periapikal bir enfeksiyon nedeniyle de kolaylaşabilir.

Bugüne kadar tamamen biyouyumlu bir kanal dolgu maddesi üretilmemiştir. Çok az taşırılan kanal dolgu patları periradiküler dokular tarafından genel olarak iyi tolere edilebilmelerine rağmen bu materyallerin apikal foramenden öteye yayılmaları toksik içerikleri nedeniyle anestezi, hipoestezi, parestezi ya da dizestezi gibi geri dönüşümsüz klinik sonuçlar doğurabilmektedir (12,13).

Kanal dolgusu sırasında mandibular kanal içerisine kanal patı taşırıldığında ilk semptom hastanın duyduğu ani ağrıdır ve lokal anestetikğin etkisi kaybolduğunda bu ağrı kalıcı hale gelebilmektedir (62). Ağrıya, ilgili dişte perküsyon hassasiyeti, vestibüler bölgede palpasyona pozitif cevap gibi enflamatuvar belirtiler, alt dudakta hissizlik ve kulak ağrısı eşlik edebilir (63).

4.2 Parestezi

Sinir hasarı sonucunda oluşan parestezi yanma veya karıncalanma hissi ya da parsiyel hissizlik durumudur (64). Hastalar bu durumu ısı artışı, soğukluk, yanma, acı, karıncalanma, sızlama, iğne batması, kaşınma hissi veya hissizlik olarak tarif etmektedir (14). Taşkın kanal dolgusu dışında paresteziye neden olan diğer etiyolojik faktörler mandibular yaralanmalar, benign ya da malign neoplazi ya da kist gibi lezyonların büyüyerek basınç oluşturması, gömülü dişler, osteomiyelit, periapikal ya da peri-implant enfeksiyonları gibi lokal enfeksiyonlar, diş çekimi sonrası gelişen iatrojenik lezyonlar, anestetik enjeksiyonu, ortodontik ve preprotetik cerrahi uygulamaları, multiple skleroz gibi demineralizasyon hastalıkları, viral enfeksiyonlar, diyabet ve hipotiroidizm gibi metabolik hastalıklar, hipovitaminoz, Paget hastalığı, sifiliz, geçici istemik atak, beyin felci, nöral neoplazi, metastatik malignansiler ve bazı sistemik ilaç reaksiyonlarıdır (14,65-70).

4.3 Mandibular Kanal ve İ inferior Alveolar Sinir Anatomisi

Mandibular sinir kraniyal sinirlerin en büyüğü olan trigeminal sinirin üçüncü dalıdır. Oftalmik ve maksiler dallarından farklı olarak mandibular sinir yalnızca aferent lifleri içermez aynı zamanda eferent lifleri de içermektedir. Trigeminal gangliondan çıkarak foramen ovaleden geçer ve mandibulada infratemporal fossada pek çok dal verir (71).

Mandibular sinirin arka dallarından biri olan inferior alveolar sinir (İAS) mandibulaya girmeden önce mylohyoid dalını verir. Daha sonra mandibular foramenden geçer ve inferior alveolar arterle birlikte mandibular kanalda İAS-damar paketini oluşturur. Mandibular kanalda aşağı, ileri yönde ve genellikle arka dişlerin apeksleri hizasında ilerler ve bu dişlerin ve diş etinin inervasyonu sağlar. Birinci ve ikinci premolar dişlerin apeksleri seviyesinde kanal içinde iki terminal dala ayrılır; mental sinir, daha geniş olan daldır ve mental foramenden çıkar, çene derisini, alt dudak mukoza ve derisini inerve eder, daha küçük olan insiziv sinir ise mandibulada ilerlemeye devam eder ve premolar, kanin, kesici dişler ve bu dişlerin diş etlerinin duysal inervasyonunu sağlar (71,72).

İAS epinörium ile çevrelenmiş periferik bir sinirdir. Anatomik yapı olarak sinir lifi fasiküllerinin bir araya gelmesiyle oluşur. Bu fasiküller perinöriumla kuşatılmıştır. Her bir sinir fasikülü Schwann hücre kılıfı ile sarılı aksonların bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Sinir aksonları damarsal destek sağlayan endonörium ile çevrelenmiştir (73). Periferik sinirler bu sinirlere eşlik eden arterler ve çevre dokulardan penetre olmuş çok sayıdaki damar vasıtasıyla zengin bir kan desteğine sahiptir.

Mandibular kanal ile posterior dişler arasındaki uzaysal ilişkinin incelendiği bir çalışmada ikinci premolar ve ikinci molar dişlerle mandibular kanal arasındaki ortalama mesafe sırasıyla 4.7 mm ve 3.7 mm bulunmuştur. Bu çalışmada posterior dişlerin %5'inde mandibular kanal kök apekslerinin direkt altında seyrediyordu. Veriler mandibular yükseklik azalırken aynı zamanda kanal ve kök apeksi arasındaki uzaklığın da azaldığını göstermiştir (74).

4.4 Inferior Alveoler Sinir Hasarı

Endodontik travma sonrasında gelişen İAS lezyonu fiziksel travma, kimyasal travma ya da her ikisinin kombinasyonu sonucunda meydana gelebilir. Nitzan ve ark (75) etyopatojenik mekanizmayı şu şekilde gruplandırmıştır;

1. Kök kanal tedavisi sırasında eğeler yoluyla ya da kanal dolgu maddeleri ile İAS'de oluşturulan direkt travma
2. Hematom ya da mandibular kanaldaki kanal dolgu maddesinin sinir üzerine uyguladığı direkt basınç (60,76)
3. Kök kanalı içine uygulanan medikamentlerin ya da dolgu maddelerinin toksik içeriklerinin kök apeksinden taşarak sinir üzerinde kimyasal hasar oluşturması (76)

Ayrıca, termoplastik güta-perka yöntemi ile yapılan kanal dolgusunun kanaldan taşarak İAS'de termal travma oluşturduğu bildirilmiştir (76,77)

Herhangi bir periferik sinir yaralanmasında rejenerasyonun ilk fazı sinir lifinin hasara uğradığı alan boyunca akson ve miyelin kılıfın dejenerasyonudur. Sinir boyunca meydana gelen bu değişiklikler Wallerian dejenerasyonu olarak bilinir ve şiddetli bir hasarı takiben bir kaç haftayı aşan sürede tüm aksonda dejenerasyon gerçekleşir (78).

Seddon (78) tarafından sinir hasarının büyüklüğüne göre yapılan sınıflandırmada nörotmezis, en şiddetli hasarın olduğu yaralanma şekli nörotmezisdir. Endonöryum, perinöryum ve epinöryumdaki anatomik bütünlük bozulduğu için iletim tamamen durmuştur. Klinik olarak nörotmeziste his ve duyu kaybının olduğu anestezi mevcuttur. Bunun dışında yanma ile karakterize bir durum olan dizestezi de görülebilir. İyileşme muhtemel değildir ya da çok sınırlıdır. Prognoz cerrahi müdahale sonrasında belirlenir. Aksonotmezis aksonların zarar gördüğü, endonöral ve epinöral yapıların korunduğu daha az şiddetli sinir yaralanmasını ifade eder. Aksonotmezis paresteziye yol açar ve destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoza sahiptir. Nöropraksi ise en hafif yaralanma formudur, sinirde lokalize iletim bloğu mevcuttur, ancak Wallerian dejenerasyonu gerçekleşmez. Haftalar ve aylar içinde iyileşen geçici parestezi görülür.

Kanal dolgu patlarının kök kanalından taşarak İAS üzerinde yarattığı hasarın kimyasal ve mekanik orijinli olduğu belirtilmektedir (14). Kimyasal yaralanma ile sinir üzerinde oluşan etki kullanılan maddenin içeriğine (toksisite) ve ortamdan uzaklaştırılma hızına bağlıdır (15).

Çinkooksit ve öjenol bazlı kanal dolgu patları endodontik tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Kozam (79) öjenolün nörotoksik etkisini ve İAS ile direkt temasa geçtiğinde parestezi ve anestezi geliştiğini bildirmiştir. Pek çok çalışmada öjenol içerikli simanların kompleman sistemini aktive ettiği, makrofaj bağlantısını inhibe ettiği ve sonuç olarak önemli enflamatuvar yanıtı yol açtığı gösterilmiştir (80-82).

Laboratuvar hayvanlarının izole sinirleri üzerinde yapılan in vitro deneylerde paraformaldehit, öjenol ve kalsiyum hidroksit içeren farklı kanal dolgu patlarının sinir aksiyon potansiyeli iletimini değişen derecelerde inhibe ettiği ve hem paraformaldehit hem de öjenol içeren Endomethasone ve N2 patlarının çok fazla toksik olduğu gösterilmiştir (12,83,84). Brodin ve ark (12) endomethazonun rat firenik sinirinde aksiyon potansiyeli iletimini geri dönüşümsüz biçimde engelleyebildiğini rapor etmiştir (12). Serper ve ark (84) Endomethasone'nin izole rat siyatik sinirleri üzerinde inhibitör etkisinin reversible olduğunu ancak bu etkinin Sealapex ve Calcibiotic kanal dolgu patlarından daha belirgin olduğunu ve 2 saat içinde yalnızca %10-20 oranında bir düzelme gerçekleştiğini bulmuşlardır. Bunun dışında AH 26, Hydron, Diaket, İodoform, Calapex, Endoseal ve Kloroperkanın mandibular kanala taşıtığında şiddetli nörotoksik komplikasyonlar oluşturduğu çeşitli klinik çalışmalarda bildirilmiştir (20,85-87).

Doku hasarı vakalarının çoğu analjezikler, soğuk kompres, kortikosteroidler ve sekonder enfeksiyonları önlemek için antibiyotik kullanımı gibi cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi edilebilmektedir (88). Nörotoksik materyal İAS demeti boyunca ilerlediğinde cerrahi müdahale yapılması ve mümkün olduğunca kısa sürede etkenin ortadan kaldırılması, enflamasyonun, ödemin, hematoma ya da enfeksiyonun kontrol altına alınması gerektiği belirtilmektedir (62,89). Mekanik ya da kimyasal irritasyon süresi uzadıkça liflerin dejenerasyonu da artmaktadır. Bu tür tedaviler için mevcut ilaçlar antibiyotikler, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, pıhtı çözücü proteolitik enzimler ve iskeminin etkisini azaltan ve antioksidan etkiye sahip olan C vitamini kullanımıdır (90). Parestezi vakalarının literatür derlemelerinde taşkın kök

kanal patlarının mandibular kanaldan cerrahi olarak uzaklaştırılmasının etkili bir tedavi olduğu belirtilmekte ve etkilenmiş bölgenin normal duyusunun kazanılabileceği ifade edilmektedir. Ancak, endodontik kazanın üzerinden geçen zamanın uzaması, patın kimyasal özellikleri ve patın İAS segmentindeki lokasyonu gibi faktörlerin tümü cerrahi tedavi ile iyileşmeyi etkilemektedir. Uzamış bekle ve gör periyodu Endomethasone gibi çok daha toksik patların İAS'e vereceği hasarı geri dönüşümsüz kılabilir. Muhtemel diğer invaze tedavi yöntemleri dişin çekimi, insizyon ve drenajdır (88). Radyografiler (özellikle konisel ışın demetli BT) sert dokularla ilişkili hasarlı doku sahasının görüntülenmesinde ve cerrahi işlemlerin planlanmasında yararlıdır (91).

4.5 Kök Kanal Dolgusunun Önemi

Kök kanal tedavisinde kanalların temizlenmesi ve şekillendirilmesini takiben kanalların kök ucuna kadar sızdırmaz bir materyalle doldurulması esastır. Kök kanallarının doldurulma amacı; bakterilerin koronal olarak kök kanalına sızmasının engellenmesi, kök kanalında kalan mikroorganizmaların çoğalmasının önlenmesi, doku sıvısının yan kanallar, furkal kanallar ve apeks yoluyla pulpa boşluğuna sızmasının engellenmesi ve periodontal cepler ve dişeti oluşu aracılığı ile oluşacak bakteri invazyonunun ortadan kaldırılmasıdır (22). Kanal dolgusu kanal dentini ile olduğu kadar apikal bölgede de bağ dokusu ile yakın temastadır. Bu nedenle kullanılan dolgu materyallerinin biyolojik özellikleri periapikal iyileşmede çok önemli rol oynar (92).

Kanal dolgu maddeleri, kanal patları ve kor materyallerinden oluşmaktadır. Kor materyalleri kök kanalını tamamen doldurup, tam bir sızdırmazlık sağlayamayacağından kanal dolgu patı ile beraber kullanılmaktadır (2). Kor materyali akıcı olan kanal patının yayılması, boşlukların doldurması ve şekillendirilmiş dentin duvarlarına kanal dolgusunun yapışması için piston görevi görmektedir (93). İdeal kök kanal dolgu sistemi biyouyumlu olmalı, kanal duvarlarına adezyon ve sızdırmazlık gibi yüzey özelliklerine sahip olmalı, nemden etkilenmemeli, düşük çözünürlük göstermeli, mekanik özellikleri iyi olmalı, uygulanmaları ve kanaldan sökülebilmeleri kolay olmalıdır (94).

4.6 Kök Kanal Dolgu Patları

Kanal patlarının katı kor materyali ile birlikte başlıca kullanım amaçları; içeriğindeki antimikrobiyal bileşenler sayesinde kanalda germisidal etki göstermesi, katı kanal dolgu maddelerinin kanal duvarına adaptasyonunu sağlaması, meydana gelen boşlukları doldurması ve oluşturduğu kayganlaştırıcı özellik sayesinde gütâ perkanın kanal boşluğunda istenilen yere ulaşmasını sağlamasıdır (95).

İdeal kök kanal patında bulunması gereken özellikler Grossman (96) tarafından şu şekilde sıralanmıştır;

1. Kök kanal patı kanal duvarı ve dolgu maddesi ile iyi bir adezyon sağlamalıdır.
 2. Sızdırmaz bir tıkama sağlamalıdır.
 3. Radyografide görülebilmesi için radyopak olmalıdır.
 4. Likiti ile kolayca karışabilmesi için toz partiküller oldukça küçük olmalıdır.
 5. Boyutsal olarak stabil olmalıdır.
 6. Dış yapılarını boyamamalıdır.
 7. Bakteriyostatik olmalıdır veya en azından bakteriyel büyümeyi desteklememelidir.
 8. Yavaş sertleşmelidir.
 9. Doku sıvılarında çözünmemelidir.
 10. Periapikal dokuları irrite etmemelidir.
 11. Kök kanal dolgusunun sökülmesi gerektiğinde kolayca sökülebilmelidir.
- Daha sonra Grossman'ın temel prensiplerine şunlar eklenmiştir (97);
12. Periapikal dokularda immün yanıt oluşturmamalıdır.
 13. Mutajen ve karsinojen olmamalıdır.

Kök kanal patlarının hiç biri bu kriterlerin tamamına sahip değildir. Güncel olarak literatürde yer alan bilimsel veriler ışığında pek çok kanal dolgu patına karşı konak doku tarafından reaksiyon oluştuğu bilinmektedir. Son 50 yılda endodontik patlarla ilgili varılan ortak görüşler şu şekildedir (98-100).

1. Tüm kanal dolgu patları taze karıştırıldıklarında irritan yapıdadır.
2. Setleştikten sonra bazı patlar irritan bileşenlerini kaybederek göreceli olarak daha inert duruma geçerler.
3. Tüm patlar absorbe edilebilir.
4. Absorbsiyon sürecinde patların bileşenleri immün sistem tarafından kuşatılır.
5. Tüm kanal boşluklarına yayılma eğiliminde olan dolgu materyalleri daha katı maddelere göre daha hızlı absorbe edilme eğilimine sahiptir.
6. Periapikal dokularla mümkün olduğunca en az miktarda pat temas halinde olmalıdır.

Eğer apikal foramen zayıf bir biçimde kapatılırsa kan kaynaklı proteinler apikalden sızarak canlı kalan mikroorganizmaların yeniden üreyip çoğalmasına ve endodontik başarısızlığa yol açar (47).

4.6.1 Kanal Dolgu Patlarının Sınıflandırılması

4.6.1.1 Çinko Oksit Öjenol İçerikli Patlar

Bu patlar basit çinko oksit öjenol simanının endodontik kullanım için modifiye edilmiş formlarıdır. Genellikle toz ve likit olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Likit kısmını öjenol oluştururken, toz kısmı patın akıcılığını artırmak amacıyla inceltirilmiş çinko oksit tozu içermektedir. Bu patların oluşumunda çinko oksit ile öjenolün reaksiyonu esastır. Çinko oksit öjenol, çinko oksit öjenolat kristal matriksi içerisine gömülmüş ve sertleşmiş çinko oksit partiküllerinden oluşan bir bileşiktir (39). Çinko oksitin partikül boyutu, pH ve nem varlığı sertleşme reaksiyonuna etki edebilen faktörlerdir (93). Nemsiz ortamda yavaş sertleşen pat öjenol ve çinko oksitin dokularda ayrışmasından dolayı bir miktar hacim kaybı gösterir. Tüm çinko oksit öjenol patları yeterince çalışma zamanı sunmakta olup vücut sıcaklığında ve nem varlığında bu zaman kısalmaktadır (101). Ortamda bulunan Ca(OH)_2 sertleşme reaksiyonunu hızlandırmaktadır. Bu nedenle dolum öncesi çok iyi irrigasyon yapılmalı ve Ca(OH)_2 kanaldan tamamen uzaklaştırılmalıdır (102).

Çinko oksit içerikli kök kanal patı sertleştikten sonra içerisinde kalan serbest öjenol hücre membranını hidrolize eder ve hücrel solunumu inhibe ederek periapikal dokularda irritasyon oluşturur (13,97,103). Yapılan çalışmalar, çinko oksit öjenol esaslı kanal patlarının güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduklarını, fakat aynı zamanda yüksek toksisite gösterdiklerini bildirmiştir (7,104-106). Serene ve ark (82), yaptıkları çalışmada çinko oksit öjenol patlarının kompleman sistemini ve iltihabi reaksiyonu aktive ettiğini göstermişlerdir. Guigand ve ark (77) ise bu patların fibroblast hücreleri üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve aşırı sitotoksik bulmuşlardır. Toksisitenin kaynağı çoğunlukla periapikal dokulara taşırılan pat içerisinde reaksiyona girmemiş serbest öjenol veya çözünen öjenoldur. Ayrıca, başka bir çalışmada çinko oksit öjenol esaslı patların nörotoksik olduğu bildirilmiştir (79).

Bu gruptaki bazı patların ticari isimleri şu şekildedir; Rickert' s patı, Grossman patı, Kerr PCS, Roth's 501 ve 801 patı, Pulp Canal Sealer (EWT), Tubliseal patı, Wach's patı, Proco-sol.

4.6.1.2 Kalsiyum Hidroksit İçerikli Patlar

Kalsiyum bazlı kimyasallar diş hekimliğinde yüz yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Endodontide temel olarak pulpa kuafaj tedavilerinde, kanal içi ilaç olarak, bazı apeksifikasyon tekniklerinde, kök perforasyon tamirinde, kök rezorpsiyonlarının durdurulmasında, eksuda kontrolünde ve bazı kök kanal patlarının temel bileşeni olarak kullanılmaktadır (107,108).

Kalsiyum hidroksit iki önemli nedenle kök kanal dolgu materyali olarak kullanılmaktadır; ilki periapikal dokularda iyileşmeyi stimule etmesi, ikinci olarak da sahip olduğu antimikrobiyal etkiler (108). Kalsiyum hidroksitin antimikrobiyal etkinliği kullanılabilir serbest hidroksil iyonlarına bağlıdır (109,110). Oldukça yüksek pH değeri tamiri destekler ve kalsifikasyon mekanizmasını aktive eder. Kalsiyum hidroksit dentin tübüllerinden diffüze olur ve periodontal ligament aralığında eksternal kök rezorpsiyonunu durdurarak iyileşmeyi hızlandırır (111,112). Kalsiyum hidroksitin alkalın pH'ı osteoklastlar tarafından salınan laktik asiti nötralize eder ve dişin mineralize bileşenlerinin çözünmesini önler, ayrıca bu yüksek pH sert doku oluşumunda önemli rol oynayan alkalin fosfatazı da aktive eder (113).

Kök kanal patlarının temel rolü kanal içindeki boşlukları doldurmaktır bu yüzden çözünürlük, sızıntı ve adezyon temel kaygılardır. Buna göre kanal patları çözünmemeli ve doku sıvıları içinde parçalanmamalıdır. Kalsiyum hidroksit düşük çözünürlük ve diffüze olabilirliğe sahip olsa da kalsiyum ve hidroksil iyonları ayrılmadıkça çevre dokularda iyileştirici etki göstermesi beklenemez (114). Bu durum kalsiyum hidroksit içerikli patların uzun dönemli tıkama kabiliyetleri ve terapötik etkileri konusunda ciddi soru işaretleri doğurmuştur (108). Kalsiyum hidroksit içerikli patlar kök kanal sistemi içindeki anaerobik ve aerobik bakterilere karşı orta dereceli antibakteriyel etki gösterir (104,115,116).

Yapılan bir çalışmada kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal patlarının rat firenik sinir iletimini 30 dk'lık uygulama sonunda geri dönüşümsüz biçimde bloke ettiği bildirilmiştir (117). Bir başka çalışmada ise kalsiyum hidroksit patının insan fibroblastları üzerine ilk 48 saatte şiddetli sitotoksik etkileri olduğu, üçüncü ve beşinci günler arasında ise toksisitenin anlamlı biçimde azaldığı gösterilmiştir (18). Bu grupta yer alan bazı patların ticari isimleri şöyledir; Sealapex, CRCS, Apexit, Biocalex, Acroseal.

Sealapex (SybronEndo, Glendora, CA, ABD)

Kalsiyum hidroksit içerikli, öjenol içermeyen bir kök kanal patı olan Sealapex'in içeriği; kalsiyum oksit, bizmut oksit, çinko oksit, silika, titanyum dioksit, çinko sitrat, trikalsiyum fosfat, etil tolüen sülfonamid, polirezin, izobütil salisilat ve boya maddelerinden oluşmaktadır. Üretici talimatına göre eşit oranlarda baz ve katalizör 15-20 saniye karıştırılmalıdır. Sertleşme süresi 23°C sıcaklıkta ve %50 bağıl nemde en az 2 saattir. Bununla birlikte Sealapex 37°C sıcaklıkta ve %100 bağıl nemde kanal içinde 60 dakikada sertleşmektedir.

Sealapex iyon difüzyonu ile ilişkili olan, arzu edilir iyileşme etkisi nedeniyle klinik olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (118). Pattaki bu difüzyon periodontal dokulara komşu kök yüzeyindeki pH'ı artırır ve iyileşmeyi destekler (119), ayrıca bu yüksek pH antimikrobiyal etkiyi artırır (110), bakteriyel lipopolisakkaritlerin parçalanmasını sağlar (120), sert doku oluşumunu indükler ve enflamatuvar kök rezorpsiyonunu kontrol altına alır (121,122).

Gomes-Filho ve ark (123) Sealapex Plus'ın ilk 24 saatte toksik olmadığını, biyouyumlu olduğunu ve doku mineralizasyonunu stimule ettiğini göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise Sealapex ile birlikte Pulp Canal Sealer EWT, Real Seal ve MTA Fillapex'in sitotoksiteleri değerlendirilmiştir. Tüm patlar karıştırıldıktan sonraki 24 saat içinde oldukça sitotoksik bulunmuşlar, uzun dönemli periyotta ise (7 gün) Sealapex için canlılık anlamlı biçimde artmıştır (124). Silva ve ark (125) dört farklı kanal patının insan fibroblastlarındaki metalloproteinaz matrikslerine olan jelatinolitik aktivite ve sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir. AH Plus, Endomethasone N, Pulp Canal Sealer EWT ve Sealapex patlarının MMP'ler üzerine sitotoksik etkilerinin olduğunu, AH Plus patının ise en yüksek sitotoksikite değeri gösterdiğini bulmuşlardır. Huang ve ark (126) yaptığı sitotoksikite çalışmasında ise Sealapex patının hazırlandığı ilk anda daha toksik olduğu bu toksisitenin zamanla azaldığı ve DNA hasarı oluşturmadığı iddia edilmiştir.

4.6.1.3 Cam İyonomer İçerikli Patlar

Biyolojik toleransı ve adeziv özelliğinden dolayı kanal patı olarak kullanımı önerilmiştir (127). İyon sızabilir özel camlar ve poliakrilik asitin aköz solüsyonu arasındaki reaksiyonla sertleşirler. Mine ve dentinin hidroksiapatitine kimyasal olarak bağlanırlar ve flor iyonları açığa çıkarırlar (95). In vitro ve in vivo deneylerde hafif toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir (128,129).

Üngör ve ark (130), cam iyonomer esaslı Ketac-Endo patının sitotoksik özelliklerini rezin esaslı, çinko oksit öjenol esaslı ve kalsiyum hidroksit esaslı patlarla kıyasladıkları çalışmalarında Ketac-Endo patının çok iyi biyouyumluluk gösterdiğini vurgulamışlardır. Yapılan mikrosızıntı çalışmalarında çinkooksit öjenol içerikli patlardan önemli düzeyde daha fazla sızıntı gösterdiği bildirilmiştir (131). Oldukça düşük antibakteriyel etkiye sahiptir (105). Bu patların en büyük dezavantajı kök kanal dolgusunun yenilenmesi gerektiğinde kanaldan sökülmelerinin oldukça zor olmasıdır (132). Bu materyalin sökülmesini kolaylaştıran her hangi bir çözücü yoktur.

Bu grupta yer alan bazı patların ticari isimleri şöyledir; Ketac-Endo, Endion.

4.6.1.4 Silikon Esaslı Patlar

Silikon esaslı kök kanal patları tipik olarak polimetilsiloksan esaslıdır. Polidimetilsiloksan diş hekimliğinde, özellikle protez alanında çok uzun yıllardır kullanılmaktadır. Silikon bazlı ölçü maddeleri düşük boyutsal değişiklik göstermeleri (%0.6-0.15) ve düşük su emme özelliklerinden dolayı tercih edilmektedir (133). Yapılan bir çalışmada silikon içerikli bir pat olan RoekoSeal'ın 4 hafta içinde %0.2'lik bir genişleme gösterdiği ve daha sonra stabil hale geldiği gösterilmiştir (134). Silikon esaslı patlar kabul edilebilir kanal duvarı örtücülüğüne ve biyouyumluluğa sahiptir ve düşük toksisite gösterirler (135-137). Dentin ile arasında kimyasal bir bağ oluşturmadığı için kanaldan sökülmeleri kolaydır (137). Bu patların en büyük dezavantajı düşük antibakteriyel etkinliğe sahip olmalarıdır (138).

Piyasada bulunan silikon içerikli kök kanal patlarından bazıları şunlardır; RoekoSeal, Lee Endofill, GuttaFlow.

GuttaFlow (Coltene/Whaledent, Alstatten, İsviçre)

Yeni nesil endodontik patlardan biri olan GuttaFlow polimetilsiloksan silikon esaslı bir pattır; RSA'nın (Roeko Seal Automix) modifikasyonu olup doldurucu olarak 30 µm'den daha küçük boyutlarda gütta perka partikülleri içerir. Gütta perka pastası olarak da adlandırılan 2 pattan oluşur. GuttaFlow; kapsül içinde yer alır, tabancası ve özel ucu ile piyasaya sürülmüştür. Üretici firma tarafından belirtilen içerikte şunlar yer alır; gütta perka tozu, polimetilsiloksan, silikon yağı, parafin yağı, platin katalizörü, zirkonyum dioksit, koruyucu amaçlı gümüş partikülleri, renklendirici.

Çalışma süresi 10-15 dakika, sertleşme süresi ise 25-30 dakika olarak belirtilmiştir. Hammad ve ark (139) tarafından yapılan bir çalışmada sertleşme sırasında çok az ekspansiyon gösterdiği bulunmuştur. Bu genişlemenin patın sızdırmazlığını artırdığı iddia edilmiştir (140). AH Plus, Pulp Canal Sealer EWT, RoekoSeal ve GuttaFlow'un sızdırmazlık yeteneklerinin incelendiği bir çalışmada silikon içerikli patların daha az bakteriyel kontaminasyon sergilediği ve tıkama kabiliyetlerinin diğer iki pattan daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (141).

Bouillaguet ve ark (142,143) GuttaFlow, AH Plus ve Epiphany patlarının 3T3 fibroblastları üzerindeki sitotoksitelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, GuttaFlow patının diğer patlara oranla çok düşük sitotoksisite gösterdiğini ancak toksisitesinin

zamanla arttığını bildirmişler, bunu içeriğindeki gümüş parçacıklarının salınmasına bağlamışlardır.

4.6.1.5 Polimer İçerikli Kök Kanal Patları

Epoksi Rezin İçerikli Kök Kanal Patları

Toz-likitten veya pat-pat sisteminden oluşmaktadırlar. Son zamanlarda piyasaya çıkan kök kanal patlarının büyük çoğunluğu polimer yapıdadır. Adezyon ve apikal örtücülüğünün fazla olması, radyoopasitesinin yüksek olması gibi avantajlarının yanı sıra fizikokimyasal özellikleri de iyi olan patlardır (144).

AH 26; Schröder tarafından 1957 yılında piyasaya sürülmüştür. Likidinde bisfenol-A-diglisidileter; tozunda hekzametilen tetramin, bizmut oksit, gümüş, titanyum dioksit bulunur. Epoksi-rezin esaslı, reaktif epoksit halkası ile karakterizedir. Bu halkada meydana gelen kırılma sonucunda polimerizasyon başlar. Polimerizasyon sırasında açığa çıkan formaldehit, patın antiseptik özelliğinin uzun sürmesini sağlar. İlk başta açığa çıkan formaldehit yüksek oranda toksik etki gösterir ancak 24 saat sonra endodontik patlar arasında en az toksisiteyi gösterir (145).

AH 26; yüksek rayoopasite, düşük çözünürlük ve büzülme, doku uyumu ve yüksek adeziv özellik göstermesi gibi avantajlarının (146) yanında formaldehit açığa çıkarması, uzun sürede sertleşmesi ve içeriğindeki gümüşten dolayı dişte renklenmeye neden olması gibi dezavantajları nedeniyle geliştirilerek yerini AH Plus (DeTrey Dentsply, Konstanz, Almanya) patına bırakmıştır (134).

Forfenan ve Spad; toz ve çift likit sistemli birer rezorsinol ve formaldehit bileşiğidir. İki likit arasındaki reaksiyon sonucu polimerik reçineler oluşur ve bunlarda toz bileşenle reaksiyona girer. Tozunda bulunan az miktardaki kalsiyum hidroksit, likitte bulunan hidroklorik asidin yarattığı asidik pH'yı dengelemektedir (95).

AH Plus (Dentsply DeTrey, Konstanz, Almanya)

Epoksi-amin rezin kök kanal patı olan AH 26 esas alınarak geliştirilmiştir. Bisfenol diglisidil eterin, katalizör olan hekzametilentetraminle birleşerek polimerize olmasıyla formaldehit açığa çıktığı ve oluşan bu formaldehitin antiseptik etkiyi

sağladığı belirtilmiştir. AH 26'nın epoksi amin kimyası korunarak, renkleşme eğilimi ve formaldehit açığa çıkışı elimine edilerek AH Plus geliştirilmiştir. Yeni formülde titanyum dioksit bulunmamaktadır ve hekzametilentetramin %25'ten %20'ye düşürülmüştür (147). Üretici firma AH Plus'ın formaldehit salmadığını belirtmesine rağmen Cohen ve ark (148) yaptıkları çalışmada, AH Plus'ın çok az miktarda (3.9 ppm) formaldehit salınımı yaptığını bulmuşlar ve bu sonucu epoksi rezinlerle aminlerin sertleşmeyi başlatmak için girdikleri reaksiyona bağlamışlardır.

Baz ve Katalizör patları olarak adlandırılan iki ayrı tüpün manuel olarak karıştırılması ile oluşan AH Plus içeriği üretici firma tarafından şu şekilde belirtilmiştir:

<u>Baz</u>	<u>Katalizör</u>
• Bisfenol-A epoksi rezin • Bisfenol-F epoksi rezin • Kalsiyum tungstat • Silika • Zirkonyum oksit • Demir oksit pigmentleri	• Dibenzildiamin • Aminoadamanten • Trisiklodekan-diamin • Kalsiyum tungstat • Zirkonyum oksit • Silika • Silikon yağı

Çalışma süresi 23°C'de 4 saat, sertleşme süresi ise 37°C'de 8 saat olarak belirtilmiştir. A ve B patları eşit hacimlerde kullanılır ve homojen bir kıvam elde edilinceye kadar metal bir spatülle karıştırılır.

AH Plus patı AH 26 ile karşılaştırıldığında daha radyoopaktır, daha kısa sürede sertleşir, daha düşük çözünürlüğe sahiptir ve daha akıcıdır (149). AH Plus erken dönemde toksik etki gösterirken karıştırıldıktan 4 saat sonra bu etkinin ortadan kalktığı ileri sürülmüştür (148,150-154). Huang ve ark (155), astrosit hücreleri üzerinde MTT testi kullanarak yaptıkları sitotoksitesite deneyinde AH Plus patının karıştırılmış halini ve komponentleri olan A ve B patlarını sitotoksik bulmuşlardır.

Cohen ve ark (148) AH Plus patının sitotoksitesini L929 fare fibroblastları üzerinde 48 saat gözlemledikleri çalışmalarında patı yüksek derecede sitotoksik bulmuşlardır.

In vivo ve in vitro analizler (UMU, AMES, DIT ve AFE) kullanılarak AH Plus patının genotoksitesinin değerlendirildiği bir çalışmada patın farklı konsantrasyonlarda sulandırılmış ekstraktlarının genotoksik etkileri görülmemiş sitolojik açıdan biyouyumlu bulunmuş ve AH Plus'ın sertleşme durumunda mutajenik aktiviteye sahip olmadığı gösterilmiştir (149). AH Plus patının AH 26 patına benzer mutajenik etki göstermesi için miktarının AH 26'dan yaklaşık 10 kat fazla olması gerektiği belirtilmiştir (156).

Poliketon İçerikli Kök Kanal Patları

İlk defa 1952 yılında piyasaya sunulan Diaket (3M/Espe; Minneapolis, ABD) poliketon taşıyıcıda bulunan bir polivinil reçine içerir. Çinko oksit ve sıvı B-Diketon içinde çözülmüş az miktarda plastiğin şelasyonu ile geliştirilmiştir. Sertleşme reaksiyonu sonucunda çinko oksit tozu ile diketon arasında reçine destekli şelat bağları oluşmaktadır. Yapışkan bir materyaldir. Su emme özelliği, sertleşme sırasında meydana gelen büzülmeyle kompanse eder (157). Diaketin dentine ve güta perkaya yüksek bağlanma göstermesi, periapikal dokular üzerinde iyileştirici etkisinin bulunması, retrograd dolgu maddesi olarak kullanıldığında iyi kapama özelliği göstermesi avantajları arasındadır (158,159). Sertleşme esnasında görece toksik olduğu ve etkilerinin kalıcı olduğu belirtilmiştir (17,21).

Ørstavik ve Mjör (21)'un yaptığı in vivo çalışmada Diaketin 14 gün sonunda çinko oksit öjenol, formaldehit ve kloroform içerikli patlara ve AH 26 patına oranla düşük doku reaksiyonu oluşturduğu görülmüş ve 90 gün sonunda ise orta düzeyde reaksiyon gözlemlenmiştir. Brodin ve ark (12), in vitro olarak Diaket patının sinir iletiminde kısmi inhibisyona neden olduğunu ancak bu durumun geri dönüşümlü olduğunu vurgulamışlardır.

Metakrilat Rezin Esaslı Kök Kanal Patları

Metakrilat rezin esaslı kök kanal patlarının geçmişi 1970'lere dayanmaktadır (160-162). Birinci nesil metakrilat rezin bazlı kanal patı olan Hydron'un kullanımı sızdırmazlığının başarısız olması, su absorpsiyonu sonucu şişmesi ve ciddi enflamatuvar reaksiyon göstermesi nedeniyle çok kısa sürmüştür (163-165).

İkinci nesil bondlanabilir pat olan EndoREZ dual-cure, radyoopak, hidrofilik bir metakrilat kanal patıdır (166). Nemli kök kanal sistemi içinde kullanılabilir ve dentin tübüllerine etkin bir biçimde penetre olarak kanal duvarlarına çok iyi adapte olabilir. EndoRez'in hem geleneksel gütâ perka konlarla hem de özel EndoREZ konları ile (rezin kaplı gütâ perka) kullanılabileceği belirtilmesine rağmen konvansiyonel gütâ perka konlarla dentin duvarlarına zayıf bağlantı yaptığı rapor edilmiştir (167). Yapılan bir retrospektif çalışmada EndoREZ kanal patının periradiküler dokular tarafından iyi tolere edildiği rapor edilmiştir (168).

Üçüncü nesil self etching patlar self etching primer ve dual cure rezin kompozit kök kanal patından oluşmaktadır (169). Self etching primerlerin kullanımı, el ya da döner aletlerin oluşturduğu smear tabakasının pat ve dentin arasındaki bağlantı için kullanılması esasına dayanır (170,171). FibreFill RCS kök kanal patı üçüncü nesil metakrilat bazlı kök kanal patıdır. Bu pat termoplastik kök kanal dolgu materyalinin ucuna atake olabilen fiberle güçlendirilmiş doldurucular içermektedir. Self-cure ve self etching primer sistemi (Fibrefill Primer A ve B) ile birlikte kullanılır. Adeziv sistem ve dentin arasındaki bağlantı monomerlerin dentin yüzeyine penetrasyonuna bağlıdır böylece dentin kollajeni ve rezin arasında mikromekanik bir kilitlenme meydana gelerek hibrit tabakası oluşur (169). FibreFill RCS patının iyi bir tıkama sağladığı ve radiküler dentine bağlantısının kabul edilebilir olduğu rapor edilmiştir (172,173). Diğer üçüncü nesil metakrilat rezin içerikli kanal patları Epiphany, RealSeal, Resinate ve Smart sistemleridir.

Yapılan çalışmalarda FibreFill patının adeziv özelliklerinin oldukça iyi olduğu ve sızdırmazlık özelliğinin kabul edilebilir seviyelerde olduğu rapor edilmiştir (172,173). Ayrıca Gambarani ve ark (174) yaptıkları in vitro bir çalışmada bu patın hafif sitotoksikite gösterdiği bildirilmiştir.

Dördüncü nesil metakrilat rezin içerikli patlar fonksiyonel olarak self adeziv rezin kompozitlerin analogudur. Bu sistemler ayrı etching ve bonding aşamalarını birleştirmektedir (175). Böylece her bir bonding aşamasında meydana gelebilecek hatalar kadar uygulama süresini de azaltarak büyük bir avantaj sağlar (169). MetaSEAL, RealSeal SE dördüncü nesil metakrilat rezin içerikli patlardan bir kaçıdır.

4.6.1.6 Paraformaldehit İçerikli Patlar

Bu gruptaki patlar genellikle toz ve likitten oluşur. Likidi öjenol ya da rezorsinol-gliserol'dür. Paraformaldehitli kanal dolgu patları, devamlı formaldehit saldıklarından sürekli fiksatif ve antiseptik etki elde edilmesi amaçlanarak kullanılmaktadır (39). Formaldehitin sinir uçlarını nekroze ederek enflamatuvar cevabı baskılaması nedeniyle bu patlar yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak formaldehit düşük konsantrasyonlarda bile, protein hücrelerine temas ettiğinde aşırı reaksiyon oluşturmaktadır (176). Bu nedenle Amerikan Diş Hekimleri Birliği Dental Terapötik Kurulu, paraformaldehit içeren kanal dolgu patlarının kullanılmasını onaylamamaktadır (177).

Kanal dolgu maddesinin mandibular kanala penetre olmasının ardından İAS parestezisinin rapor edildiği çok sayıda çalışmada paraformaldehit içerikli farklı patların bileşenlerinin sinirde hasara neden olduğu belirtilmiştir (62,178-181). Brodin ve ark (12) N2 patının in vitro olarak sinir iletimini kalıcı olarak kesintiye uğrattığını göstermiştir.

Bu gruptaki bazı patların ticari isimleri şu şekildedir; Endomethasone, Kri patı, Riebler's patı, N2 Universal ve Oxpara.

4.6.1.7 Biyoseramik Yapıdaki Kök Kanal Patları

Biyoseramik teknolojisinin gelişmesi ile birlikte tıp alanında ve diş hekimliğinde kullanım amacıyla biyoyumlu seramik materyaller geliştirilmiştir. Biyoseramikler alümina, zirkonya, biyoaktif cam, cam seramik eşitleri, kalsiyum silikat, doldurucu, kompozit, hidroksiapatit ve rezorbe olabilen kalsiyum fosfat içermektedir (182-184).

Alüminyum ve zirkonyum protetik uygulamalarda kullanılan biyoinert seramiklerdir. Biyoaktif cam ve cam seramik diş hekimliğinde farklı ticari isimlerle kullanılan maddelerdir. Buna ek olarak gözenekli seramik olan kalsiyum fosfat esaslı materyaller kemik defektlerinin kapatılması için kullanılmaktadır. Ayrıca bazı kalsiyum silikat seramikler (MTA; Tulsa Dentsply) diş hekimliğinde kök kanal tamir materyali ve apikal retrograt dolgu materyali olarak kullanılmaktadır (184).

Biyoseramikler oldukça biyoyumlu ve biyolojik ortamda kimyasal olarak stabil olan materyallerdir. Sertleşirken büzölme göstermezler aksine sertleşme sürecinde çok

az genişleme gösterirler. Materyalin en önemli avantajlarından biri sertleşme sürecinde hidroksiapatite dönüşmesi ve sonuç olarak dentin ve dolgu maddesi arasında kimyasal bağlantı oluşturmaktır (185). Endodontik olarak sağladığı yararlar; biyouyumluluk, büzülme göstermemesi, rezorbe olmaması, sertleşme sürecinde ilk 24 saatte yüksek pH (12.8) göstermesi, üstün tıkama kabiliyeti ve kullanımının kolay olmasıdır. Sahip olduğu yüksek pH, materyali sertleşme periyodunda oldukça antibakteriyel kılmaktadır (185). Zhang ve ark (186) tarafından yapılan bir çalışmada iRoot SP tüm bakterileri 2 dakika içinde yok etmiştir. Yazarlar bu antibakteriyel etkinin yüksek pH, hidrofilik yapı ve aktif kalsiyum hidroksit difüzyonunun kombine bir sonucu olabileceğini belirtmiştir.

Seramik Esaslı Patların Özellikleri (187):

1. Yüksek hidrofiliktir ve düşük değme açısına sahiptirler. Bu özelliği dentin duvarı üzerinde kolayca yayılmasını ve lateral kanalların doldurulmasını sağlar.
2. Sertleşme sırasında patlar genişlemektedir. Bioaggregate ve iRoot SP %20 oranında genişleme gösterir.
3. Dentin ile kimyasal olarak bağlanmaktadır. Toz içerisindeki kalsiyum silikat hidrate olur ve kalsiyum silikat jel ile kalsiyum hidroksit oluşur. Kalsiyum hidroksit de fosfat iyonları ile tepkimeye girerek hidroksiapatit çökmesini ve su oluşmasını sağlar.
4. MTA benzeri materyaller düşük radyoopasiteye sahiptir, biyoseramik esaslı patların radyoopasitesi ise yüksektir.
5. Doku sıvılarında erimezler.

Yapılan bir sitotoksikite değerlendirme çalışmasında iRoot SP'nin karıştırıldıktan sonra hafif toksisite gösterdiği, sertleştikten sonra ise sitotoksikite göstermediği rapor edilmiştir (188). Bir başka çalışmada ise GuttaFlow ve EndoSequence BC'nin biyouyumlu olduğu gösterilmiştir (189).

Bu grupta yer alan bazı patların ticari isimleri şöyledir; iRoot SP, BC Sealer, ProRoot Endo Sealer, SmartpasteBio, MTA FillApex

Smartpastebio (DRFP, Stamford, İngiltere)

Biyoseramik içerikli bir kök kanal dolgu patı olan Smartpastebio alimünyum içermeyen ve çözünmeyen bir yapıda olup radyoopaktır ve temel olarak kalsiyum silikat bileşiğinden oluşmaktadır. Donma ve sertleşme süreci için su varlığına ihtiyaç duyar. Üretici firma tarafından zirkonyum oksit, kalsiyum silikatları (trikalsiyum ve dikalsiyum silikat), kalsiyum fosfat monobazık, kalsiyum hidroksit, doldurucu ve yoğunlaştırıcı ajanlar içerdiği belirtilmiştir. Sertleşmesi kök kanalı içindeki nem varlığına bağlıdır. Su içindeki pH'nın 12'den büyük olduğu ifade edilmiştir.

Enjektör içerisindeki karıştırma gerektirmeyen pat, kanal içerisine enjektöre yerleştirilen kanal içi uç aracılığı ile iletilir. Patın kanal içine yerleştirilmesinin ardından geleneksel güta perka konlarla veya Smartpoint konlarla (DRFP) kanal dolgusu tamamlanır. Smartpastebio patı ile ilgili her hangi bir literatür çalışması mevcut değildir.

4.6.2 Kök Kanal Dolgu Maddelerinin Biyouyumluluklarının Önemi

Biyouyumluluk bir maddenin klinik kullanımı sırasında uygun ve faydalı konak cevabı oluşturabilme kabiliyetidir (190). Bir materyalin biyouyumluluğu temel olarak kimyasal parçalanma ya da çözünme ile açığa çıkan substanslarla belirlenir. Açığa çıkan bu maddeler hücrelere zarar verebilir veya hücresel protein sentezini stimule ederek (örneğin interlökin 1 ya da interlökin 6 gibi pro-enflamatuar medyatörler) enflamasyonu indükleyebilir (191).

Endodontik uygulamalarda yer alan herhangi bir materyal değerlendirilirken farklı kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Pulpa ve yumuşak dokulara zararlı olmaması, dolaşım sistemine geçerek sistemik toksisiteye ve alerjik reaksiyonlara neden olabilecek herhangi bir madde içermemesi bu kriterlerden sadece birkaçıdır (192). Eğer bir materyal yumuşak dokulara zarar veriyorsa, o maddenin sağlam veya deformasyona karşı dayanıklı olmasının hiçbir önemi yoktur. Bir kök kanal dolgu maddesinin biyolojik uyumluluğu kabul edilebilir seviyelerde ise apikal sızıntı, manipülasyon ve diğer faktörler için test edilerek endodontik kullanım için uygun olup olmadığı belirlenebilir (192,193).

Pek çok çalışmada kanal dolgularından açığa çıkan substansların ya da parçalanma ve korozyon ürünlerinin dentin tübülleri, aksesuar ya da lateral kanallar ve apikal foramen yoluyla çevre dokulara yayıldığı gösterilmiştir (194,195). Potansiyel olarak irrite edici özelliğe sahip materyallerin periapikal dokularla temas etmesi halinde enflamasyon, nekroz ve beraberinde ağrı oluşabilir. İlgili bölgenin rejenerasyonunun ve fonksiyonunun sağlanamaması durumunda ise başarı şansı düşer. Bu nedenle kök kanal dolgu materyallerinin biyolojik özellikleri ve klinik uygulamalar açısından uygunluğunun değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (196).

Kanal dolgu maddesi olarak kullanılan tüm patlar farklı derecelerde sitotoksik etki gösterirler ve eğer madde kök kanalı sınırları içinde kalırsa sitotoksik etkisi minimal olabilir (197). Yapılan bir çalışmada kullanılan kanal dolgu patlarından bağımsız olarak çekilen dişler incelendiğinde tüm taşkın örneklerde periapikal dokularda kronik iltihabi reaksiyonların izlendiği rapor edilmiştir (198). Taşkın dolgu sonrası oluşan doku reaksiyonunun şekli ve derecesi, kullanılan kanal dolgu maddesinin tipi ve miktarına, taşıdığı bölgenin lokalizasyonuna ve periodontal dokuların durumuna bağlıdır (199).

Dental materyallerin biyolojik değerlendirmelerinde kullanılan metotları standardize etmek amacıyla, ISO/TR 7405-1984 şeklinde yayımlanmış olan dökümanda biyolojik testler şu şekilde gruplandırılmıştır (200,201).

1) Başlangıç Testleri (in vitro deneyler): Bunlar arasında kısa dönem sistemik toksisite testleri, akut sistemik toksisite testleri, hemoliz testi, Ames' mutajenite testi, Styles' hücre transformasyon testi ve sitotoksisite testleri yer almaktadır.

2) İkincil Testler (in vivo hayvan deneyleri): Cilt altı implant testi, kemik implant testi, sensitizasyon testi, oral müköz membran irritasyon testi bu grupta yer alan testlerden bazılarıdır.

3) Kullanım Testleri: Pulpa ve dentin testi, pulpa kuafajı ve pulpotomi testi, endodontik kullanım testi ve kemik implant kullanım testi bu testler arasında yer almaktadır.

Ingle (31) endodontik materyallerin toksik etkilerinin ve doku yanıtlarının bilimsel olarak değerlendirilmesinde kullanılan yöntemleri dört grupta toplamıştır;

1. Sitotoksik değerlendirmeler
2. Cilt altı ve kas içine implantasyonlar
3. Kemik içi implantasyonlar
4. Kök çevresi dokularda oluşan reaksiyonların in vivo incelenmesi

In vitro değerlendirme yöntemlerinden biri olan sitotoksisite testleri, materyallerin yerleştirildikleri dokulardaki hücrelere olan etkilerinin incelenmesinde kullanılmaktadır. Günümüzde bu test yönteminde farklı metotlar uygulanmaktadır. Bunlara örnek olarak; Boyden kabında lökosit migrasyonu, maddelerin fibroblast veya HeLa hücre kültürlerinde hücreler üzerindeki etkileri, radyoaktif maddelerle işaretlenmiş hücre kültürleri, agar ile kaplanmış doku kültürleri, milipor filtreler üzerinde tek tabakalı fibroblast kültürleri verilebilir (202-207).

Bazı çalışmalarda in vitro test yöntemlerinde kullanılan hücre kültürlerinin sadece hücrelerde oluşabilecek zararları belirleyebildikleri, doku tamiri konusunda bir fikir veremedikleri ve canlı dokuda oluşacak iltihabi yanıtın incelenmesine olanak tanımadıkları bildirilmiştir (207,208). İmplantasyon testleri ile hücre kültürü testleri arasında her hangi bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (209,210). Wennberg (211) yapmış olduğu bir çalışmada in vitro ve in vivo olarak kök kanal dolgu maddelerini incelemiştir. Aynı materyallerin erken doku reaksiyonu ile erken hücre reaksiyonlarının karşılaştırıldığı bu çalışmada in vitro ve in vivo test sonuçları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Literatürde kanal dolgu patlarının in vitro kültür ortamında nörotoksisitesinin incelendiği her hangi bir çalışma mevcut değildir. Asrari ve ark (212) nöral ve glial hücrelerden oluşan fare kortikal hücre kültür ortamında kök ucu dolgu maddelerinin nörotoksisitesini değerlendirmiştir. Bu çalışmada dolgu maddelerinin karıştırıldıktan hemen sonra ve 7 gün sonraki hücre canlılığına etkileri değerlendirilmiş ve hücre ölümü laktat dehidrojenaz (LDH) salınımı ile belirlenmiştir.

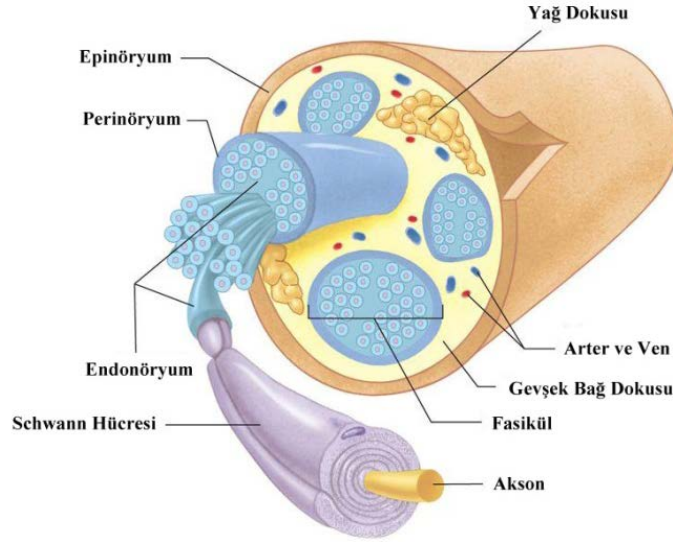
Endodontik materyallerin biyolojik uyumluluklarının değerlendirilmesi için en uygun metotlardan birisi de materyallerin küçük deney hayvanlarının cilt altı bağ dokusuna implantasyonudur (192,213-215). In vivo hayvan deneyleri grubunda yer alan cilt altı implantasyon yöntemi kullanılarak yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda guinea piglerin, tavşanların veya sıçanların cilt altı bağ dokularına implantasyon metodu kullanılarak materyallerin biyolojik uyumlulukları test edilmiştir (21,137,216-224). Bu yöntem kolay ve basit bir cerrahi teknikle uygulandığından tercih edilmektedir. Cilt altı bağ dokusuna implantasyonda deney materyali bir taşıyıcı içinde cerrahi insizyonla ya da hipodermik iğneler aracılığı ile doğrudan doku içine uygulanabilmektedir (225). Cilt altı bağ dokusu implantasyonlarının, maddeye karşı oluşan reaksiyonların tamamının değerlendirilmesinde yetersiz olduğu ancak materyallerin bazı biyolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği savunulmuştur (226).

Bir diğer biyoyumluluk değerlendirme testi olan kemik içi implantasyon metodunda çeşitli hayvanların mandibula, femur, tibia gibi farklı kemik bölgeleri kullanılmaktadır (227-231). Biyoyumlulukları incelenen maddelerin kemik dokuya implantasyonu sonrası çeşitli zaman periyotlarında dokuda meydana getirdikleri değişiklikleri incelemek amacıyla belirli sürelerde deneklerin sakrifikasyonu gerçekleştirilmektedir. Bunu takiben implantasyonun yapıldığı bölge dezartiküle edilerek çıkartılıp histolojik incelemesi yapılmaktadır (232). Bu yöntemin avantajları arasında taşıyıcının hareketine bağlı iltihabi reaksiyonların engellenmesi ve standart bir materyal doku temasının elde edilebilmesi yer almaktadır (233,234). Kemik içi implant uygulaması cilt altı implantasyona göre cerrahi işlemleri daha komplike olan bir yöntemdir (235).

4.7 Periferik Sinirlerin Anatomisi, Fizyolojisi ve Patolojik Süreçleri (Şekil 4.3)

Periferik sinir sistemi, periferik hedef organlar ile santral sinir sistemi arasında köprü görevi görerek çift yönlü uyarı iletimi sağlar (236). Motor, duyu ve otonom olmak üzere üç tip periferik sinir bulunmaktadır. Bunlardan motor sinirlerin hücre gövdeleri spinal kordun ön boynuz hücrelerinden çıkıp, önde spinal kökün liflerinden geçer ve çizgili kasları uyarır. Duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kökler içerisinde yerleşmiştir. Duyusal ve motor sinirleri içeren periferik sinirler, dorsal

ve ventral spinal köklerin birleşmesinden oluşmaktadır. Otonom sinir sistemine ait sinir hücreleri ise santral sinir sistemi içinde ve dışında bulunan çekirdek ve ganglionlarda toplanmıştır (237).



Şekil 4.3. Normal periferik sinir anatomisi

Motor ve duysal aksonların gruplar halinde bir araya gelmesiyle fasikül adı verilen yapılar meydana gelmektedir. Bir periferik sinir içinde ortalama 3-5 adet fasikül yer alır. Sinir boyunca boyuna yerleşimli kollajen ve elastin liflerden oluşan epinöryum fasikül gruplarını çevrelemektedir (238). Epinöryumun internal bileşimi fasikülleri ayırarak birbiri üzerinde kaymasına izin verirken eksternal bileşen ise periferik siniri dış etkenlerden koruyan bir yastık görevi görür (239,240). Epinöryumun içerdiği yağ hücreleri travmalara karşı sinir hücrelerini korur.

Her bir fasikül demeti sağlam bir yapıya sahip olan perinöryum tarafından çevrelenmiştir. Perinöryum kollajen liflerden oluşan ince fakat kuvvetli bir bağ doku tabakasıdır (241). Ana görevi çevrelediği fasikülleri korumak olan perinöryum ayrıca ozmotik dengenin sürdürülmesinde ve endonöryum içindeki sıvı basıncının korunmasında da önemli rol oynamaktadır (239).

Her bir sinir lifinin bazal zarını saran endonöryum hassas bir bağ dokusu tabakasıdır (241). Endonöryum akson ve bunu çevreleyen Schwann hücreleri, kollajen

ve retiküler lifler, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapiller sistemden oluşur (242). Morfolojik olarak dalgalı bir yapıya sahiptir ve bu sayede uzamaya karşı uyumludur. Endonöral sıvı basıncı, çevre dokulara göre daha yüksektir ve bu sayede aksona zarar verebilecek toksik maddeler uzak tutulur (239).

Bir periferik sinirin hücre gövdesi ve aksonu vardır. Hücre gövdesi arka kök gangliyonunda veya omurilik ön boynuzunda yerleşimli iken aksonun uzunluğu 1 metreyi aşabilir. Miyelinli liflerde aksonun etrafının miyelin örter. Hızlı ileten sinir liflerinde iletim fonksiyonunda rol oynayan miyelin, Schwann hücrelerinin akson çevresinde kıvrılması ile oluşur. Akson içinde hücre gövdesinden periferik ve periferden hücre gövdesine doğru değişik hızlarda taşıma mekanizmaları bulunmaktadır (243).

4.7.1 Zar Aksiyon Potansiyeli

Sinir hücresinin yarı geçirgen zarı hücre içi ve hücre dışı sıvı arasında membran potansiyel farkının oluşmasına neden olur. Akson zarı sodyum iyonuna karşı geçirgen değildir. Sodyum transferi aktif olarak zardaki sodyum/potasyum pompası yoluyla olur (244,245). Bu sayede hücre içi sıvıda yüksek yoğunlukta potasyum iyonu (K^+) ve diğer anyonlar bulunurken düşük yoğunlukta sodyum (Na^+) ve klor (Cl^-) iyonu bulunur. Zarın denge halindeki potansiyeli -70 mV'dir. Zar elektrik uyarı ile uyarıldığında depolarizasyon olur. Zardaki Na iyonlarının geçirgenliği artar ve sodyum dengelenir. Zar potansiyeli +30 mV'ye ulaşır ve aksiyon potansiyeli açığa çıkar. Bu potansiyel sinir lifi boyunca yayılım gösterir (244,245). Miyelinsiz sinir liflerinde potansiyelin yayılımı zar boyunca kesintisiz iletim şeklinde olurken, miyelinli sinirlerde depolarizasyon yalnızca Ranvier boğumlarında olmakta ve akım bir noddan diğerine sıçrayarak ilerlemektedir. Miyelinli liflerde bu sıçrayıcı ileti sayesinde elektrik miyelinsiz liflerden çok daha hızlı iletilir (246).

4.7.2 Periferik Sinir İleti İncelemeleri

Bir demeti oluşturan liflerin bireysel aksiyon potansiyellerinin katkıları ile oluşan elektriksel aktiviteye bileşik aksiyon potansiyeli denir. Bu potansiyel periferik bir sinirin elektriksel uyarıya verdiği dereceli yanıt olarak da tanımlanabilir. Deneysel olarak ekstraselüler elektrotlar ile tüm sinirin uyarılması sonucunda meydana

gelmektedir. Bileşik aksiyon potansiyeli tek bir siniri değil farklı sinirleri içeren bir sinir demetini temsil eder (247).

Latans: Bileşik aksiyon potansiyelinin uyarı elektrodundan kayıt elektroduna iletim oranının bir ölçüsüdür. Elektrik uyarım verildiği andan potansiyelin başlangıcına kadar geçen sürenin milisaniye cinsinden ifadesidir. İletim uzaklığı ve uyarılan akson çeşidine göre farklılık gösterir (247).

İletim Hızı: İletim hızının hesaplanabilmesi için latans değerinin ve elektrotlar arası uzaklığın bilinmesi gerekir. Akson boyunca iletim hızı akson çapı ve miyelin durumuna göre değişir. Sinir ileti hızı şu şekilde hesaplanır; uyarı elektrodu sinirin proksimaline kayıt elektrodu ise sinirin distaline yerleştirilir. Sinir uyarılıp aksiyon potansiyeli oluşturulur ve meydana gelen latans kaydedilir. Kaydedilen ilk latans distal latans adını alır. Kayıt koşulları değiştirilmeksizin uyarı elektrodu sinirin daha proksimal bir noktasına yerleştirilip sinir ikinci kez uyarılarak yeni bir aksiyon potansiyeli elde edilir ve oluşan ikinci latans değeri de kaydedilir. Proksimal ve distal uyarım noktaları arasındaki mesafe elde edilen latans farkına bölündüğünde ölçüm yapılan periferik sinirin sinir ileti hızı milimetre/saniye cinsinden hesaplanmış olur (247).

$$\text{Sinir İleti Hızı} = \frac{\text{Proksimal uyarı ile Distal uyarı arası mesafe}}{\text{Latans farkı}}$$

Amplitüd: Dinlenim zar potansiyeli ile maksimum potansiyel değer arasındaki potansiyel farktır.

4.7.3 Periferik Sinir Yaralanması

Periferik sinir hücresinde başlıca üç tip yaralanma modeli söz konusudur. Bunlar Waller Dejenerasyonu, Aksonal Dejenerasyon, Segmental Demiyelinizasyon'dur (247).

Wallerian Dejenerasyonu; periferik sinir aksonunun her hangi bir bölümünün travma, infarktüs, uzamış veya şiddetli baskı gibi bir nedenle yaralanması ve bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşan yaralanma tipidir. Aksonun kesintiye

uğradığı yerin distalinde, akson ve ardından çevresindeki miyelin kılıf dejenere olur ve makrofajlarca fagosite edilir. Aksonun hasar yerinin proksimalinde kalan kısmı ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Periferik sinir hücresinin aksonu kesintiye uğradığında Wallerian dejenerasyonunun gelişimi belirli bir zaman alır. Bu süre 4-11 gün arasında değişebilir. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa Wallerian dejenerasyonu o kadar erken gelişir.

Aksonal Dejenerasyonda; periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonun hasarı söz konusudur. Nedeni çoklukla metabolik veya toksiktir. Periferik sinir hücresi canlılığını yitirdiyse artık geri dönüşü yoktur. Eğer neden aksonun bütünlüğü bozulmadan ortadan kaldırılırsa akson haftalar-aylar içinde fonksiyonuna kavuşabilir. Aksonal dejenerasyonda sinir ileti incelemelerinde sinir hala uyarılabilir durumdaysa ileti hızı normal veya normale yakın değerlerde bulunurken, aksonal dejenerasyonun olduğu motor sinirde Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli amplitüdü, duysal sinirde ise Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli amplitüdü ufak bulunur. Daha ileri aşamada ise motor veya duysal sinir uyarımıyla hedeften potansiyel kaydedilmez.

Segmental Demiyelinizasyonda; miyelinli sinir liflerinde periferik sinir aksonunda bir hasar olmaksızın etrafındaki Schwann hücresinde ve/veya miyelin kılıfında hasar söz konusudur. Miyelin yenilenebilir bir yapıdır. Bu nedenle etken ortadan kalktığında demiyelinizasyon tamamen geri dönüşü olan bir süreçtir.

4.8 Rat Siyatik Siniri

Sıçan; periferik sinirinin anatomik yapısının iyi bilinmesi, kolay çalışılabilir olması ve histolojik yapısının insaninkine benzemesinden dolayı, periferik sinir deneylerinde kullanılan uygun hayvan modellerinden birisidir. Sıçan siyatik siniri L4, L5 ve L6 spinal segmentlerinden oluşur. Pelvisi terk ettikten sonra torakanter major etrafında döner ve bu bölümde tek fasiküllüdür. Torakanter majorün 3-5 mm distalinde ikiye ayrılır.

Sıçan siyatik sinirinin yaklaşık 27000 aksondan oluştuğu, bunların %6'sının miyelinli motor aksondan, %23'nün miyelinli, %48'nin miyelinsiz duysal aksondan oluştuğu, %23'nün ise miyelinsiz sempatik aksondan meydana geldiği bildirilmiştir (248).

4.9 Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı; endodontide yaygın olarak kullanılan AH Plus, Sealapex ve GuttaFlow patları ile piyasaya yeni sunulan kalsiyum silikat içerikli bir pat olan Smartpastebio'nun rat siyatik siniri üzerinde oluşturduğu nörotoksik etkilerin elektrofizyolojik ölçüm yöntemi ve histopatolojik değerlendirme ile karşılaştırmalı olarak incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

5.1 Denek

Bu çalışmada Sealapex (SybronEndo, Glendora, CA, ABD), AH Plus (Dentsply DeTrey, Konstanz, Almanya), Smartpastebio (DRFP, Stamford, İngiltere) ve GuttaFlow (Coltene/Whaledent, Alstatten, İsviçre) kök kanal dolgu patlarının rat siyatik siniri ile teması sonrasında oluşabilecek elektrofizyolojik ve patolojik değişikliklerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız iki ayrı aşamadan oluşmaktadır.

1. Rat siyatik sinirinde yapılan akut ve uzun dönemli elektrofizyolojik ölçüm çalışması
2. Elektrofizyolojik ölçümlerin tamamlanmasının ardından siyatik sinirin histopatolojik olarak değerlendirilmesi.

Çalışmanın yürütülebilmesi için Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 16.06.2011 tarihli 2011/16-01 karar numaralı etik kurul raporu alınmıştır. Çalışmamızın ilk aşaması Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji ve Deneysel Epilepsi Laboratuvarında, ikinci aşaması Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında yürütüldü.

Çalışmamızda KTÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi tarafından temin edilen 300-350 gr ağırlığında 40 adet Sprague-Dawley ırkı erkek sıçan kullanıldı. Denekler deney süresi boyunca 20 ± 2 °C sıcaklıkta, bağıl nem oranı %50-55, ışık periyodu 12 saat aydınlık 12 saat karanlık standardını sağlayacak şekilde otomatize edilmiş olan ortamda tel kapaklı Tip 3 kafesler içerisinde tutuldu. Deneklerin beslenmesi için su ve yem yeteri kadar (ad libitum) verildi.

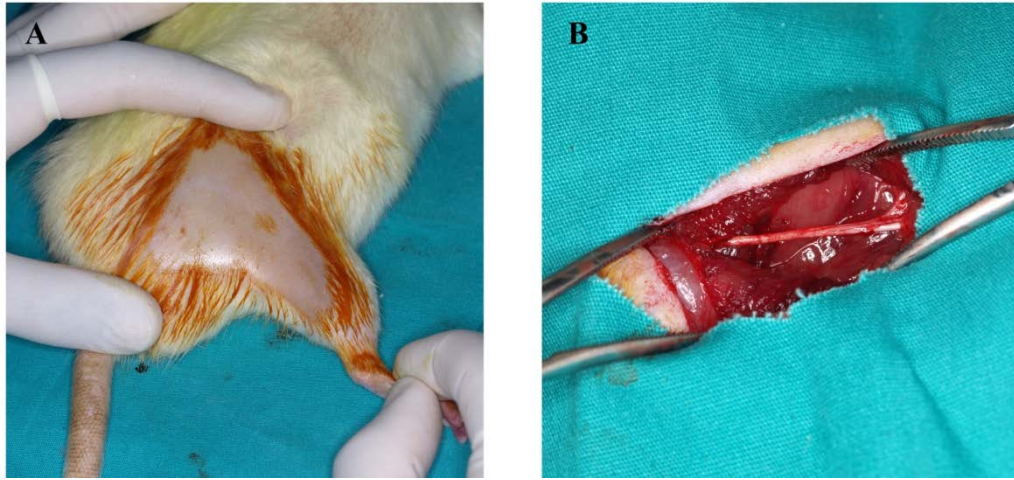
Deney hayvanları basit randomizasyon yöntemi ile 4 deney ve 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 5 gruba ayrıldı. Her bir grup 8 denekten oluşmaktaydı. Birinci deney grubu Kontrol grubu olarak belirlendi ve bu gruba hiç bir pat uygulanmadı. İkinci deney grubunu oluşturan deneklere AH Plus, üçüncü deney grubunu oluşturan

deneklere GuttaFlow, dördüncü deney grubunu oluşturan deneklere Sealapex ve beşinci deney grubunu oluşturan deneklere ise Smartpastebio kök kanal patları uygulandı.

5.2 Yöntem

5.2.1 Cerrahi İşlemler

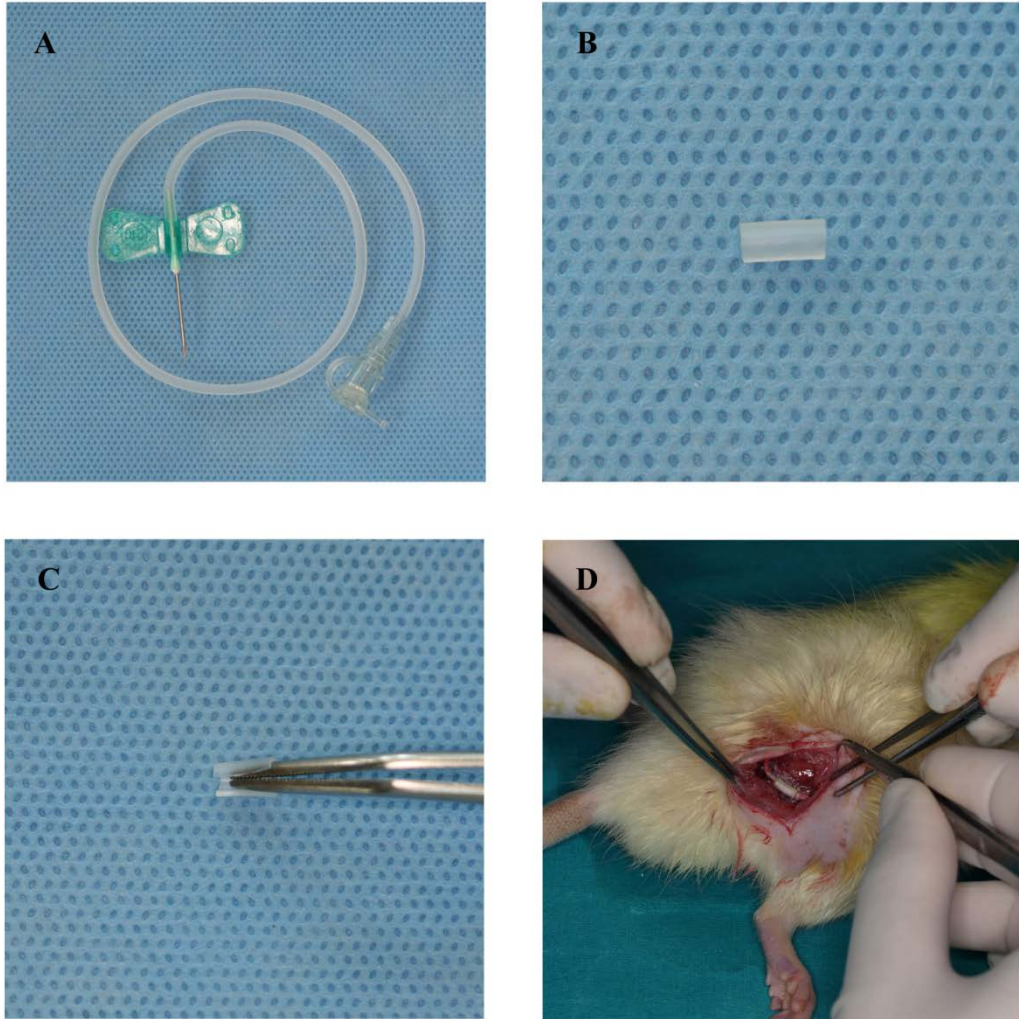
Hayvanlara intraperitoneal olarak 100 mg/kg Ketalar (Ketamin baz [Ketamin hidroklorür]) Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 7 mg/kg Rompun (Xylasin %2) (Bayer Türk, İstanbul, Türkiye) verilerek anestezi sağlandı. Ratların glutea ve uyluk bölgeleri traş edildikten sonra, yüz üstü pozisyonda işlem tahtasına flaster ile sabitlendi. İşlem sahası povidone iodine (Glivin, Bikar İlaç San., İstanbul, Türkiye) solüsyonu ile dezenfekte edildi (Resim 5.1A). Sol arka kalça ve uyluk boyunca yapılan yaklaşık 3 cm'lik insizyon ile sol gluteal ve biceps femoris kaslarının bileşke hattı ve üzerini çevreleyen fasya künt diseksiyonla ayrılarak siyatik sinire ulaşıldı. Sinir siyatik foramenden, tibial ve peroneal dallarının ayrıldığı noktaya kadar olan bölümünde, üzerindeki membranöz yapılar ayrılarak çevre dokulardan izole edildi (Resim 5.1 B).



Resim 5.1. Deney aşamaları; A: Preoperatif hazırlık, B: Siyatik sinirin açığa çıkarımı

5.2.2 Kanal Patlarının Hazırlanması

Kanal dolgu patı ile siyatik sinir dokusu arasındaki kontakt sahasını standardize etmek ve patın çevre dokularla temasını en aza indirmek için 4 mm çapında ve 0.5 cm uzunluğunda steril ve nontoksik polietilen tüp (Kelebek Set; YC Medikal, Ankara, Türkiye) kullanıldı (Resim 5.2 A-B). Polietilen tüp içine yerleştirilen patın siyatik sinire temasını sağlayabilmek için, polietilen tüp steril bir bistüri ile uzunluğu boyunca kesilerek elastik duruma getirildi (Resim 5.2 C).



Resim 5.2. A-C: Araştırmamızda kullanılan steril ve non toksik polietilen tüp, D: Pat ile doldurulmuş tüpün ince bir parafin şeritle ortamdan izole edilmiş siyatik sinir üzerindeki yerleşimi.

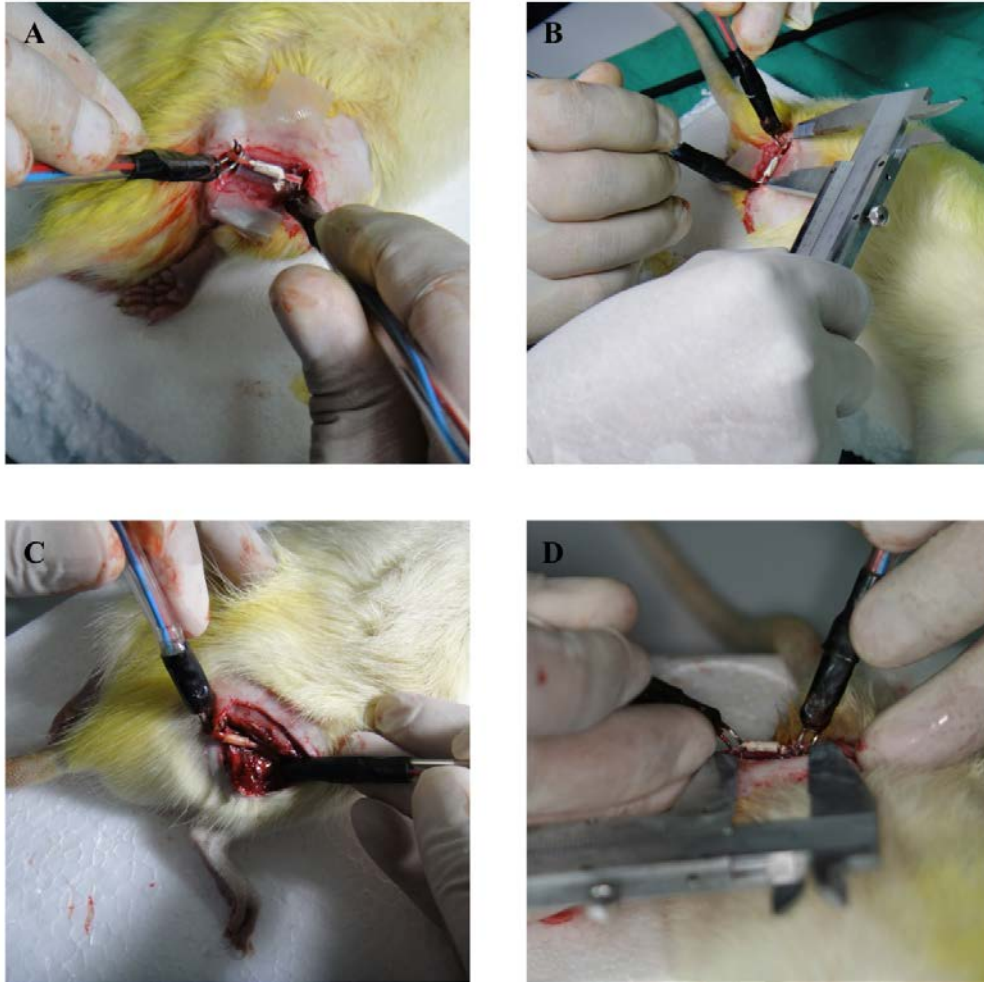
AH Plus patı (Resim 5.3A), üretici firma önerisi ile baz ve katalizör patlarından eşit hacimlerde olacak şekilde homojen bir kıvam elde edilene dek steril bir spatülle karıştırıldı. Bir kapsül içinde yer alan GuttaFlow (Resim 5.3B) patının hazırlanması için kapsül aktive edilerek amalgamatörde 30 saniye karıştırıldı. Sealapex patı (Resim 5.4A), üretici firmanın önerisi doğrultusunda baz ve katalizör eşit oranda olacak biçimde steril bir spatül ile steril bir cam üzerinde 15-20 saniye karıştırıldı. Smartpastebio patı (Resim 5.4B) karışmış halde enjektör içinde yer aldığı için özel ucu vasıtasıyla direkt polietilen tüp içine uygulandı. Tüm patlar üretici talimatına göre hazırlandıktan sonra polietilen tüp içine hiç hava kabarcığı kalmayacak şekilde yerleştirildi. Longitudinal kesi ile açılmış olan plastik polietilen tüpler pat ile doldurulduktan sonra ince bir parafin şeritle ortamdan izole edilen siyatik sinire yerleştirildi (Resim 5.2D).



Resim 5.3. Araştırmamızda kullanılan patlar; A: AH Plus, B: GuttaFlow.

5.2.3 Elektrofizyolojik Kayıt İşlemi

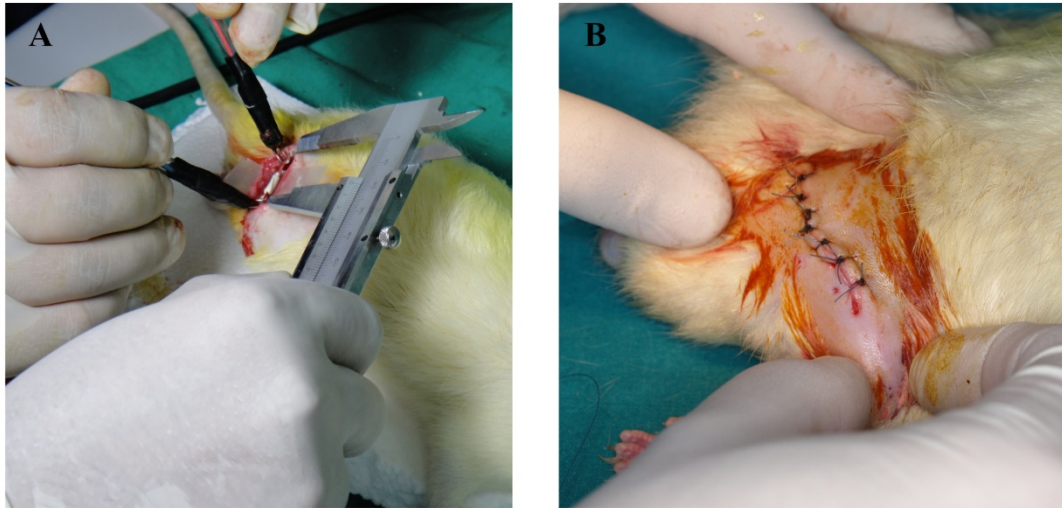
Sinir potansiyel kayıtları fizyolojik veri kayıt sistemi kullanılarak gerçekleştirildi (PowerLab 16/30; ADInstruments, Castle Hill, Avustralya). Siyatik siniri uyarmak ve sinir potansiyellerini kaydetmek için bipolar kanca elektrot kullanıldı (Resim 5.5A). İlk uyarı noktası için kanca elektrot siyatik sinirin proksimaline yerleştirildi. Kayıt elektrodu ise siyatik sinirin distaline yerleştirildi. İlk noktada uyarı ve kayıt oluşturulduktan sonra uyarı elektrodu ve kayıt elektrodu arasındaki mesafe kumpasla iki kez ölçüldü (Resim 5.5B). Daha sonra uyarı elektrodu ilk noktanın yaklaşık 1 cm daha distaline kaydırılarak ikinci uyarı noktası oluşturuldu (Resim 5.5C) ve siyatik sinire PowerLab 16/30 veri kayıt sistemi üzerindeki bir uyarıcıdan 0.2 ms süresince supramaksimal uyarılar gönderildi. Uyarı ve kayıt elektrodu arasındaki mesafe kumpasla iki kez ölçüldü (Resim 5.5D).



Resim 5.5. Araştırmamızda kullanılan elektrofizyolojik ölçüm tekniği. A-B: İlk uyarı noktası ve kayıt işlemi, C-D: İkinci uyarı noktası ve kayıt işlemi.

Oluşan tüm yanıtlar bir amplikatör (ML136 AnimalBioAmp, AD Instruments, ABD) yardımıyla yükseltildi ve bilgisayarda depolandı. Verileri elde etmek ve analiz etmek için Scope v3.9.1 (AD Instruments) yazılımı kullanıldı. Latanslar uyarı artefaktından ilk dalga defleksiyonuna kadar ölçüldü. Sinir ileti hızı iki uyarı noktası arasındaki mesafenin (ilk uyarı noktası ve ikinci uyarı noktası), bileşik aksiyon potansiyelleri (BAP) arasında oluşan ortalama latans farkına bölünmesi ile hesaplandı.

Elektrofizyolojik kayıt işlemi 5 grupta da aynı şekilde gerçekleştirildi. Siyatik sinir üzerinde yapılan ilk ölçümler (baz ölçümleri) patla dolu plastik polietilen tüp siyatik sinire yerleştirilmeden hemen önce, yerleştirildikten 5 dakika sonra, 30 dakika sonra ve 120 dakika sonra yapıldı. Kontrol grubu ölçümlerinde siyatik sinire her hangi bir işlem uygulanmadan kayıt alındı (Resim 5.6A). Tüm ölçüm periyotları süresince dokuyu korumak amacıyla 10 dakikada bir steril salin solüsyonu ile ilgili bölge irriye edildi. 120 dakika ölçümleri tamamlandıktan sonra yerleştirilen patla dolu plastik polietilen tüp siyatik sinir üzerinde bırakıldı. Yara yerleri 3/0 ipek sütur ile kapatıldı ve hayvanlar 15 günlük iyileşme periyoduna alındılar (Resim 5.6B).



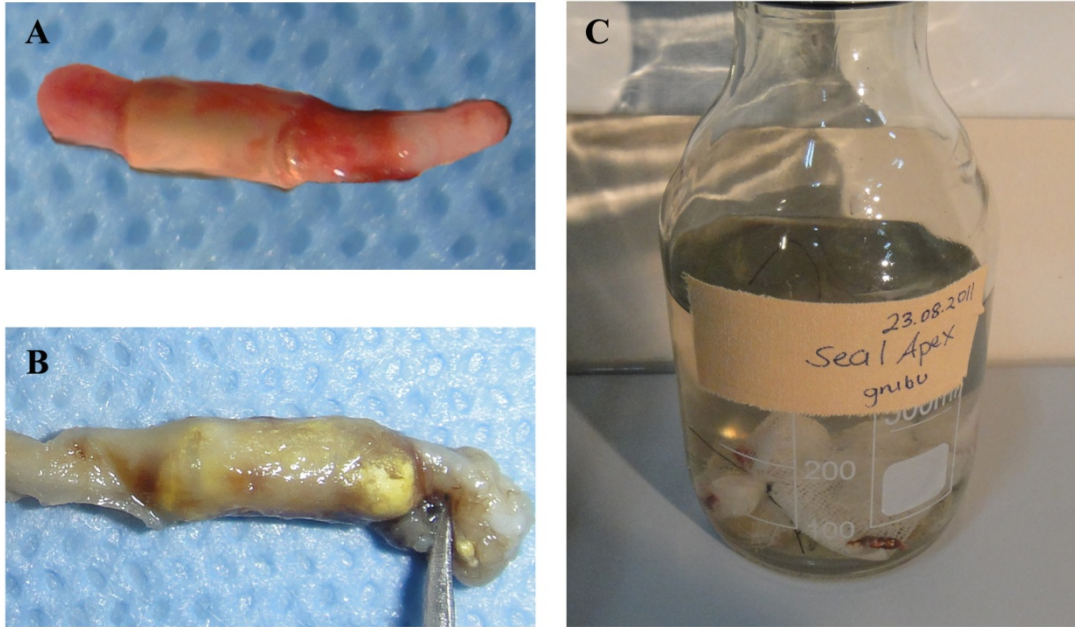
Resim 5.6. Deney Aşamaları; A: Pat yerleşimini takiben yapılan elektrofizyolojik ölçümler, B: Kesi hattının dikilmesi.

On beş gün sonunda hayvanlar tekrar anesteziye edilerek aynı cerrahi işlemler gerçekleştirildi ve siyatik sinir tekrar açığa çıkarıldı. Geç dönem ölçümleri için daha önce tarif edilen elektrofizyolojik kayıtlar tüm gruplarda yinelendi. Sealapex grubunda deneklerden 2'sinde, GuttaFlow grubunda deneklerden 1'inde, Smartpastebio grubunda deneklerden 1'inde siyatik sinir açığa çıkarılırken sinir koptuğu için geç dönem ölçümleri yapılamadı. Bu nedenle ilgili denekler çalışmadan çıkarıldı.

5.2.4 Histopatolojik İşlemler

On beş günün sonunda genel anestezi altında geç döneme ait elektrofizyolojik kayıtlar elde edildikten sonra tüm hayvanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Histopatolojik ve histomorfolojik analizler için siyatik sinir, implant materyallerinin yerleştirildiği bölgeden proksimal ve distaldeki patın değmediği kısımları da içerecek biçimde çıkarıldı ve ardından patı sabitlemek için kullanılan polietilen tüp sinir üzerinden çıkarıldı (Resim 5.7 A).

Histopatolojik inceleme için alınan siyatik sinir doku örnekleri %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonda 24 saat bekletilerek tespit edildi (Resim 5.7 B-C).



Resim 5.7. A: Histopatolojik inceleme için çıkarılan siyatik sinir implant materyalinin görünümü. B-C: Siyatik sinir doku örneklerinin tamponlanmış formalin solüsyonundaki görünümü ve tespiti.

Tespit edilen dokular akarsu altında 4-8 saat yıkandıktan sonra artan dereceli alkol (%50-%100) serilerinden ve ksilolden geçirilerek doku takibine alındı. Daha sonra dokular parafine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan otomatik rotary mikrotomu (RM2255; Leica, Almanya) ile 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak lamalar üzerine yerleştirildi. Alınan kesitler etüvde 60 °C sıcaklıkta, iki saat süreyle deparafinize edildi. Kesitler Hematoksilen-Eosin ve Luxol fast blue ile boyanarak Entellan (Merck) ile kapatıldı. Daha sonra histolojik değerlendirmeye alındı. Tüm preparatlar dijital kamera (DP72; Olympus, Tokyo, Japonya) ataçmanlı trinoküler ışık mikroskopunda (BX51; Olympus) incelenerek fotoğraflar çekildi.

5.2.5 Histopatolojik Değerlendirme ve Skorlama

Deney ve kontrol grupları değerlendirmelerinin tümü üç aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada sinir dokusu miyelin, akson ve epinöryum dejenerasyonu açısından değerlendirildi. İkinci aşamada sinir dokusu fibrozis, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması yönünden değerlendirildi. Üçüncü aşamada ise doku, lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, vakoulizasyon ve ödem yönünden değerlendirildi.

Her üç aşamada da skorlama yapılırken;

(-) sayısal olarak 0(sıfır); hiç yok,

(+) sayısal olarak 1; hafif,

(++) sayısal olarak 2; orta,

(+++) sayısal olarak 3; belirgin,

(++++) sayısal olarak 4; şiddetli,

(+++++) sayısal olarak 5; çok şiddetli, esas alınarak değerlendirme iki histolog tarafından yapıldı. Gruplara ait tüm preparatların hangi gruba ait olduğu bilinmeden kör skorlama ile değerlendirme gerçekleştirildi.

5.3 İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS Versiyon 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) paket programında yapıldı. Gruplardaki denek sayısı 10' dan az olduğu için verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakılmaksızın verilerin karşılaştırılması amacıyla nonparametrik testler kullanıldı. Sonuçlar, olasılık değeri (p) 0.05 den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Zaman dilimlerinde gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan grubu ve/ve ya grupları belirlemek amacıyla yanılma düzeyi aşağı çekilerek Mann-Whitney U testi uygulandı. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı karşılaştırıldığı için yanılma düzeyi $p < 0.0125$ olarak düzeltildi.

Her bir grubun zaman dilimleri arasındaki değişimler Friedman iki-yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Friedman testi ile sonucun önemli bulunması halinde farka neden olan zaman dilimini ve/ve ya dilimlerini belirlemek amacıyla yanılma düzeyi aşağı çekilerek Wilcoxon testi uygulandı. Başlangıç değeri ile diğer zaman dilimleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı karşılaştırıldığı için yanılma düzeyi $p < 0.0125$ olarak düzeltildi. Her bir grubun erken dönemde ve geç dönemde sinir ileti hızında meydana gelen değişimler ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tek bir ikili karşılaştırmamız olduğu için p değeri düzeltilmedi.

Miyelin, akson ve epinöryum dejenerasyonu, fibrozis, epinöryum ve perinöryum kalınlaşması, lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, vakoulizasyon ve ödem gibi histolojik parametreler Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan grubu ve/ve ya grupları belirlemek amacıyla yanılma düzeyi aşağı çekilerek Mann-Whitney U testi uygulandı. Tüm gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı karşılaştırıldığı için yanılma düzeyi $p < 0.005$ olarak düzeltildi.

BULGULAR

6.1 Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları

6.1.1 Grup İçi Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme

Her bir grupta her bir denekten pat uygulanmadan önce, uygulandıktan 5 dakika sonra, 30 dakika sonra, 120 dakika sonra ve 15 gün sonra elde edilen verilere göre 5 ayrı zaman dilimine ait sinir ileti hızları hesaplandı ve grup içi sinir ileti hızı ortalaması belirlendi.

6.1.1.1 Kontrol Grubu

Hiç bir patın yerleştirilmediği Kontrol Grubunda siyatik sinir üzerinde 0. dakika, 5. dakika, 30. dakika ve 120. dakikalarda yapılan erken dönem ve 15 gün sonra yapılan geç dönem elektrofizyolojik ölçümler sonucunda bileşik aksiyon potansiyelleri ve latanslar belirlenerek her bir zaman dilimine ait ortalama sinir ileti hızları hesaplandı. Kontrol Grubunda yer alan 8 hayvana ait ortalama sinir ileti hızlarında ölçüm yapılan beş zaman dilimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

6.1.1.2 AH Plus Grubu

AH Plus Grubunda 5. dakika, 30. dakika ve 120. dakikadaki ortalama sinir ileti hızları pat yerleştirilmeden önce elde edilen başlangıç sinir ileti hızı ortalamasına göre kademeli biçimde azalma gösterdi (Tablo 6.1). Ancak, başlangıç ölçümü ile 5. dakika ve 30. dakika değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.0125$) yalnızca başlangıçtaki ortalama sinir ileti hızı ile 120. dakikadaki ortalama sinir ileti hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.0125$) (Tablo 6.2). Geç döneme (15. gün) ait ortalama sinir ileti hızının ise erken dönemde alınan son ölçüm değerine (120. dakika) göre belirgin bir artış göstererek başlangıç değerine yakın bir değere yükseldiği görüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmede 15. gündeki ortalama sinir ileti hızı ile başlangıçtaki sinir ileti hızı arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.0125$). Erken dönemde ve geç dönemde sinir ileti hızlarında meydana gelen değişimler karşılaştırıldığında AH Plus patında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın meydana geldiği tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.1. Gruplardaki sinir iletim hızı ortalamalarının karşılaştırılması ve öneminin belirlenmesi

	n	Sinir ileti hızı (m/s)					Grup içi <i>p</i> değeri
		Başlangıç	5 dk sonra	30 dk sonra	120 dk sonra	2 hafta sonra	
Kontrol	8	45.76±12.32 ^{A,a}	46.41±9.57 ^{A,a}	54.22±14.19 ^{A,a}	48.43±16.70 ^{A,a}	49.94±13.73 ^{A,a}	.699
AH Plus	8	45.51±15.84 ^{A,a}	39.61±14.42 ^{A,a}	34.61±15.22 ^{A,a}	24.43±7.48 ^{B,b}	43.65±9.05 ^{A,a}	.002*
GuttaFlow	7	45.77±11.18 ^{A,a}	35.62±17.22 ^{A,a}	39.77±8.87 ^{A,a}	34.86±8.30 ^{A,a}	45.20±13.50 ^{A,a}	.348
Sealapex	6	47.90±23.19 ^{A,a}	34.82±14.11 ^{A,a}	31.13±13.26 ^{B,a}	31.24±16.41 ^{A,a}	31.90±9.84 ^{A,a}	.388
Smartpastebio	7	46.05±16.99 ^{A,a}	45.96±10.92 ^{A,a}	51.74±16.91 ^{A,a}	32.63±17.50 ^{A,a}	37.70±14.04 ^{A,a}	.093
Gruplar arası <i>p</i> değeri		.999	.246	.022*	.036*	0.152	

p: istatistiksel anlamlılık değeri, *: p<0.05, ^{A,B,a,b}: Her bir sütunda, farklı üst simge büyük harfler, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılığı (p<0.0125) göstermekte iken aynı harfler anlamlı bir farklılık olmadığına işaret etmektedir. Her bir satırda, farklı üst simge küçük harfler, başlangıç ölçümü ile diğer ölçümler arasında anlamlı farklılığı (p<0.0125) göstermekte iken aynı harfler anlamlı bir farklılık olmadığına işaret etmektedir.

Tablo 6.2. AH Plus patının zaman periyotları arasındaki değişiminin anlamlılığının belirlenmesi

AH Plus Grubu	<i>p</i>
Başlangıç - Dk5	.575
Başlangıç - Dk30	.123
Başlangıç - Dk120	.012*
Başlangıç - Hafta2	.674

p: istatistiksel anlamlılık değeri, *: $p < 0.0125$

Tablo 6.3. Gruplardaki sinir iletim hızında erken (Başlangıç-120 dk arası) ve geç (Başlangıç-2 hafta arası) dönemde meydana gelen değişimlerin karşılaştırılması ve anlamlılığının belirlenmesi (Mann-Whitney U)

	Sinir ileti hızı (m/s)		<i>p</i>
	Erken dönem değişim	Geç dönem değişim	
Kontrol	2.67±26.61	4.18±23.40	0.834
AH Plus	-21.09±15.45	-1.86±19.79	0.016*
GuttaFlow	-10.91±13.93	-0.57±21.97	0.277
Sealapex	-16.66±25.64	-16.00±20.16	0.873
Smartpastebio	-13.42±14.63	-8.36±26.40	0.655

p: istatistiksel anlamlılık değeri, *: $p < 0.05$

6.1.1.3 GuttaFlow Grubu

GuttaFlow Grubunda 5. dakika, 30. dakika ve 120. dakikadaki ortalama sinir ileti hızları başlangıç ortalama sinir ileti hızına göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterdi ($p > 0.0125$) (Tablo 6.1). 15. gün ortalama sinir ileti hızı değeri incelendiğinde bu değerin 120. dakikadan sonra artarak başlangıç değerine yakın bir değere ulaştığı ve başlangıçtaki sinir ileti hızı ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p > 0.0125$). Erken dönemde ve geç dönemde sinir ileti hızlarında meydana gelen değişimler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın meydana gelmediği tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 6.3).

6.1.1.4 Sealapex Grubu

Sealapex Grubunda 5. dakika, 30. dakika ve 120. dakikadaki ortalama sinir ileti hızları başlangıç ortalama sinir ileti hızına göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma gösterdi ($p>0.0125$) (Tablo 6.1). 15. gün ortalama sinir ileti hızı değeri incelendiğinde, 120. dakikadan sonra sinir ileti hızının değişmediği ve başlangıçtaki sinir ileti hızı ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p>0.0125$). Ancak, gruplar arasında başlangıç ölçümü ile geç dönem ölçümü arasındaki anlamlılık düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine en yakın değişimin Sealapex Grubunda meydana geldiği tespit edildi ($p=0.075$) (Tablo 6.4). Erken dönemde ve geç dönemde sinir ileti hızlarında meydana gelen değişimler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın meydana gelmediği tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 6.3).

Tablo 6.4. Gruplardaki sinir iletim hızı ortalamalarının geç dönemdeki değişiminin incelenmesi ve anlamlılığının belirlenmesi (Wilcoxon)

	n	Sinir ileti hızı (m/s)		p
		Başlangıç	2 hafta sonra	
Kontrol	8	45.76±12.32	49.94±13.73	.575
AH Plus	8	45.51±15.84	43.65±9.05	.674
GuttaFlow	7	45.77±11.18	45.20±13.50	.866
Sealapex	6	47.90±23.19	31.90±9.84	.075
Smartpastebio	7	46.05±16.99	37.70±14.04	.499

p: istatistiksel anlamlılık değeri

6.1.1.5 Smartpastebio Grubu

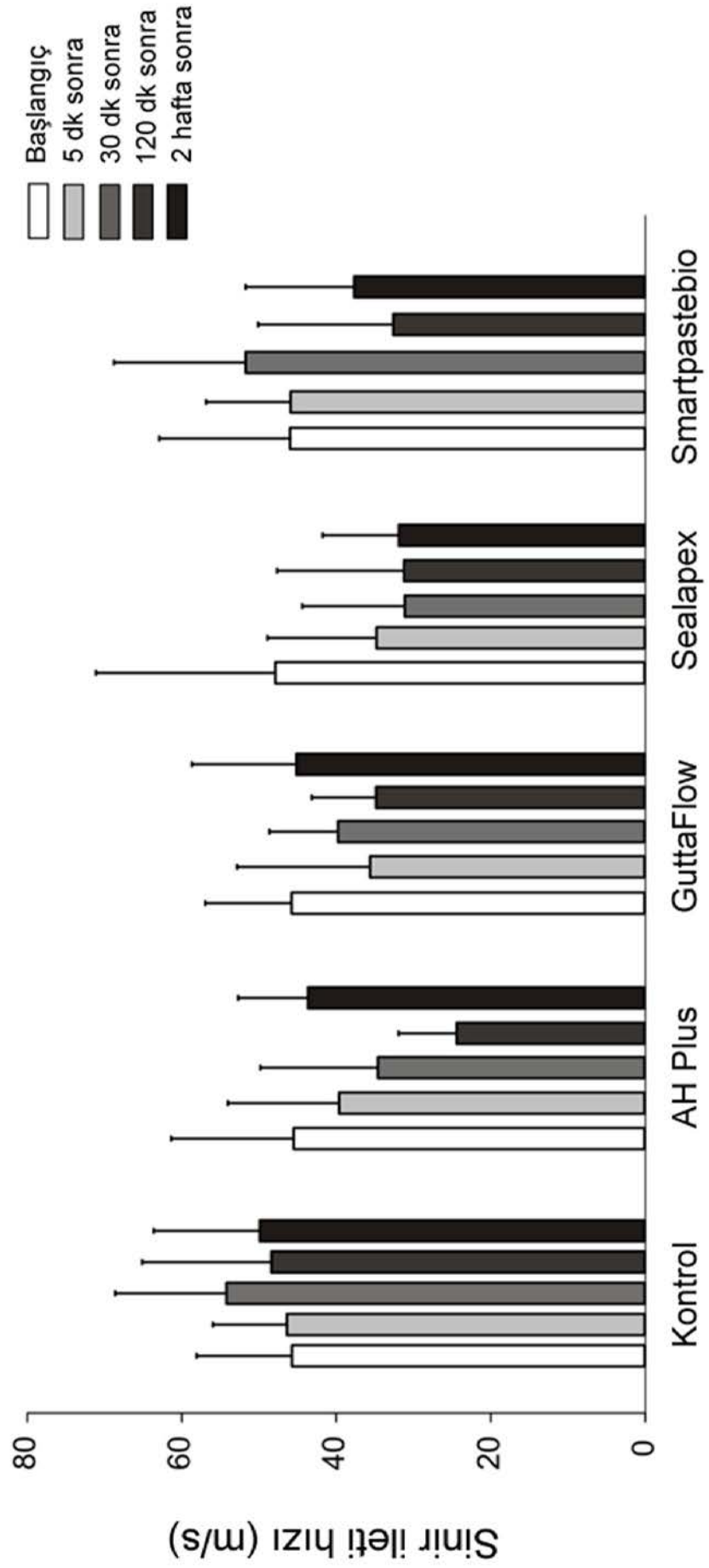
Smartpastebio Grubunda 5. dakika ve 30. dakika ortalama sinir ileti hızları başlangıç değeri ile benzer değerde bulundu. 120. dakika ve 15. gün ortalama sinir hızı değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalmanın meydana geldiği tespit edildi ($p>0.0125$) (Tablo 6.1). Erken dönemde ve geç dönemde sinir ileti hızlarında meydana gelen değişimler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın meydana gelmediği tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 6.3).

6.1.2. Gruplar Arası Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme (Şekil 6.1)

Zaman dilimlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan grubu ve/veya grupları belirlemek amacıyla yanılma düzeyi aşağı çekilerek Mann-Whitney U testi uygulandı. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığı karşılaştırıldığı için yanılma düzeyi $p<0.0125$ olarak düzeltildi. Buna göre gruplar başlangıç ortalama sinir ileti hızı yönünden benzer özellikler göstermekteydi ($p=0.999$) (Tablo 6.1). Beşinci dakika ve 15. gün ortalama sinir hızlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla $p=0.246$, $p=0.152$).

Gruplar arasında 30. dakika ortalama sinir ileti hızları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın meydana geldiği tespit edildi ($p>0.05$). Bu farkın Sealapex Grubundaki istatistiksel olarak anlamlı azalmadan kaynaklandığı görüldü ($p<0.0125$) (Tablo 6.1).

Gruplar arasında 120. dakika ortalama sinir ileti hızları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın meydana geldiği tespit edildi ($p>0.05$). Bu farkın ise AH Plus Grubundaki istatistiksel olarak anlamlı azalmadan kaynaklandığı görüldü ($p<0.0125$) (Tablo 6.1).

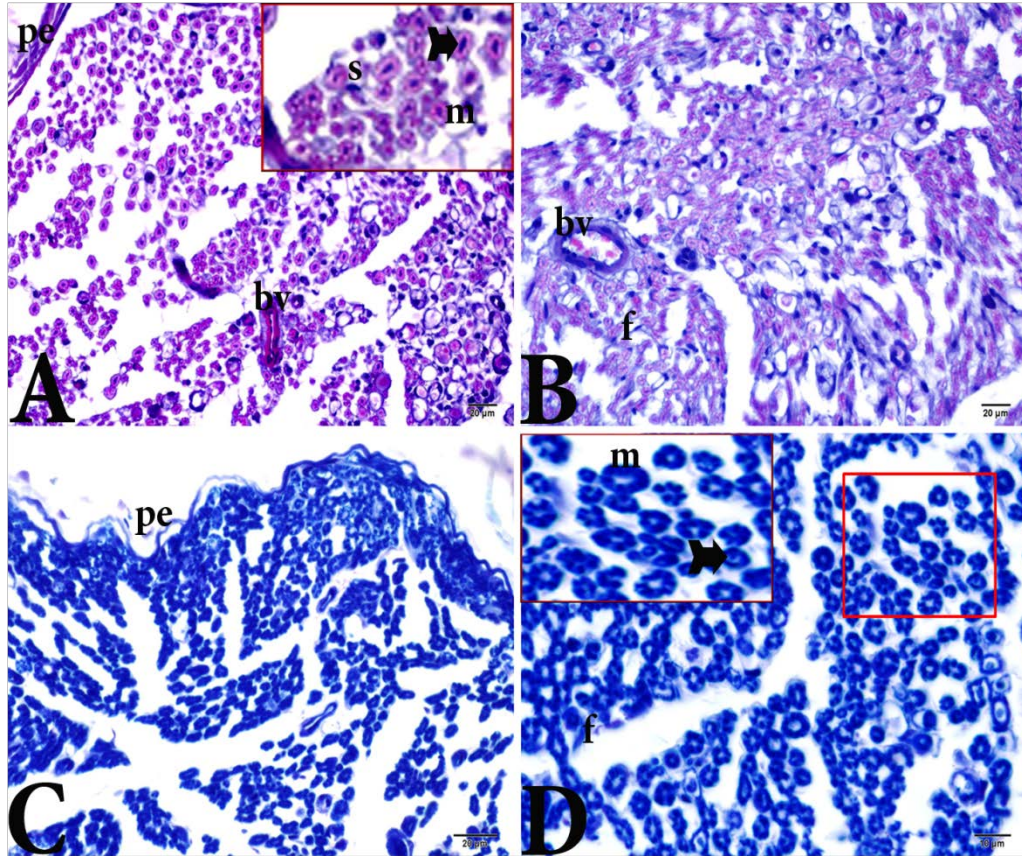


Şekil 6.1.1. Gruplarda ve gruplar arasında farklı zaman periyotlarındaki sinir iletim hızlarının karşılaştırılması

6.2 Histopatolojik Bulgular

6.2.1 Kontrol Grubu Sonuçları

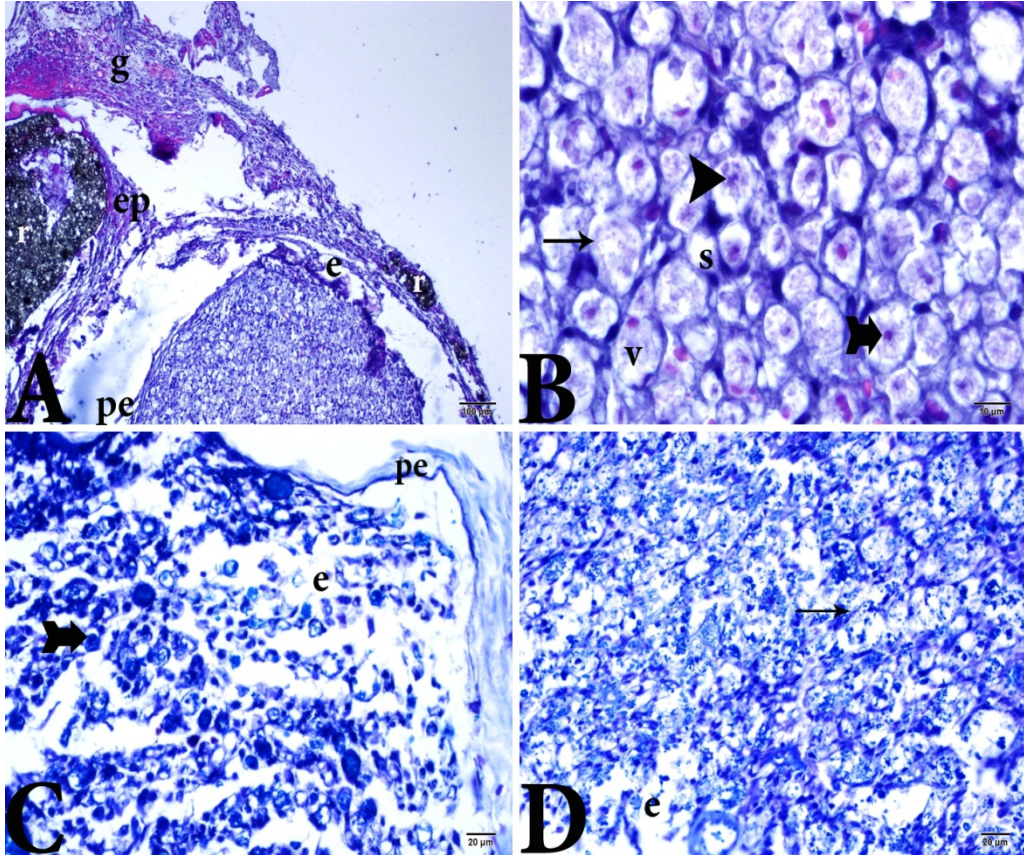
Deney kontrol grubundan elde edilen siyatik sinirinin yarı ince kesitlerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, sinirin dıştan fibröz bir bağ dokudan oluşan epinöryum ile çevrili olduğu izlendi. Epinöryumda fibröz bağ dokusu dışında, kan damarlarının varlığı da gözlemlendi. Epinöryumun altında, içerisinde miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin bulunduğu sinir fasiküllerinin varlığı ayırt edildi. Sinir liflerinin bazılarında akson ve miyelin kılıfın dejenere olduğu, miyelin kılıf lamellerinin birbirlerinden ayrıldıkları, aksonun bazı liflerde hafif düzeyde dejenere olduğu dikkati çekti. Bunların yanında, miyelinli sinir liflerinin önemli bir kısmının normal yapılarını korudukları görüldü. Miyelinli sinir liflerinin aralarında, miyelinsiz lifler, fibroblastlar ile fibröz bağ dokusunun varlığı gözlemlendi.



Resim 6.1. Kontrol grubunun ışık mikroskopunda histopatolojik değerlendirmesi (A, B, C ve D); pe: perinöryum, s: Schwann hücreleri, m: miyelin, kalın ok: akson, bv: kan damarı, f: fibrosit (H&E ve Luxol Fast Blue boyama, x40).

6.2.2 AH Plus Grubu Sonuçları

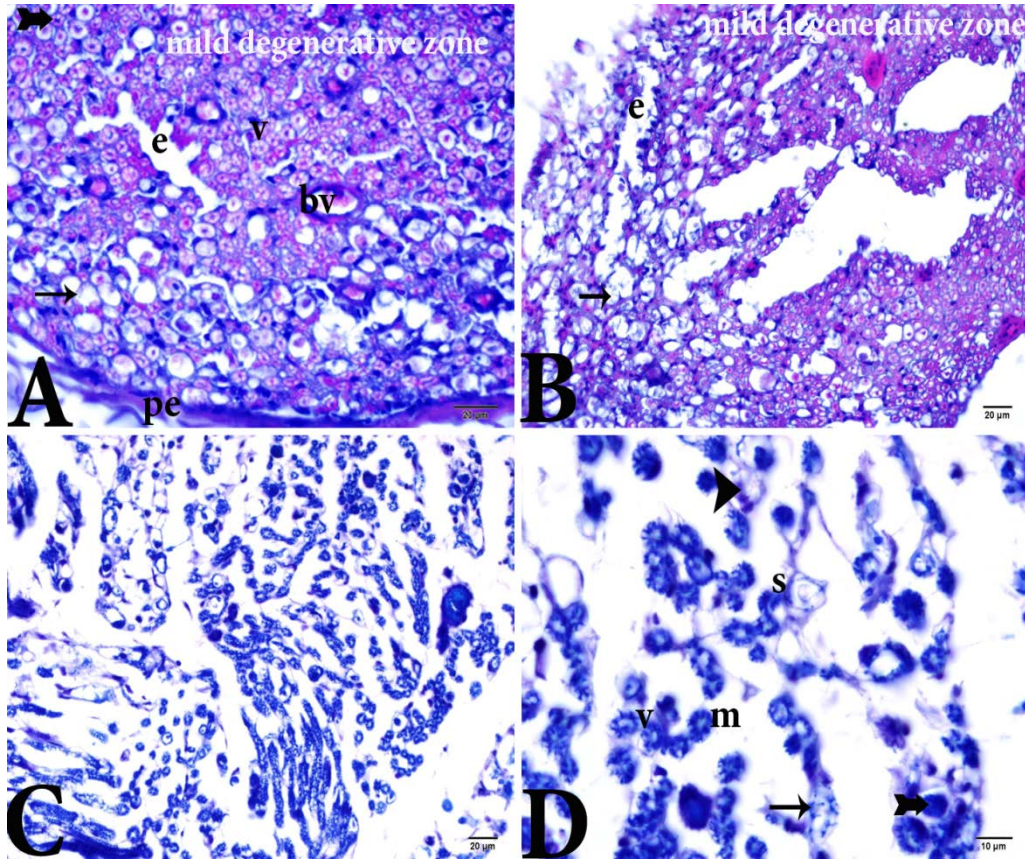
Bu grupta örneklerin tamamında çeşitli seviyelerde miyelin ve akson dejenerasyonu gözlemlendi. Beş örnekte belirgin epinöryum dejenerasyonu gözlenirken diğer üç örnekte hafif ve orta seviyede epinöryum dejenerasyonu görüldü. Örneklerin tamamında enflamasyon bulgularına rastlandı. Bunların büyük bir kısmında orta ve belirgin düzeyde lenfosit infiltrasyonu, ödem, fibrozis ve granülasyon doku oluşumu gözlenirken, örneklerde yoğun eozinofil infiltrasyonu da tespit edildi. Ayrıca sinirleri besleyen damarlarda dilatasyon görüldü. Fibrozis yönünden değerlendirilen örneklerin büyük bir bölümünde hafif ve orta seviyede epinöryum ve perinöryum kalınlaşması tespit edildi.



Resim 6.2. AH Plus grubunun ışık mikroskobunda histopatolojik değerlendirmesi (A, B, C ve D); g:granülasyon dokusu, pe: perinöryum, ep: epinöryum, r: pat kalıntıları, s: Schwann hücreleri, m:miyelin, e: ödem, kalın ok: akson, v: vakuolizasyon, ok başı: aksonal dejenerasyon, ince ok: miyelin dejenerasyonu (H&E ve Luxol Fast Blue boyama, x40).

6.2.3 GuttaFlow Grubu Sonuçları

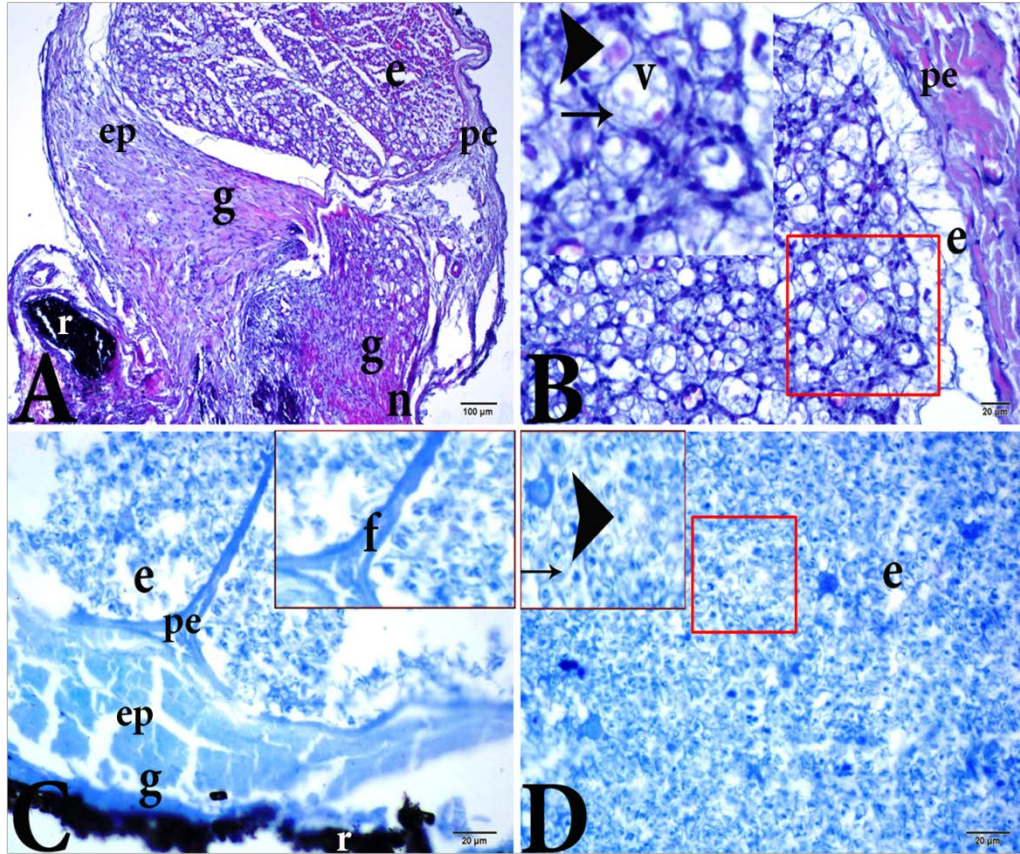
GuttaFlow patı uygulanan gruptaki örneklerin büyük bir kısmında akson ve miyelin dejenerasyonunun hafif ve orta düzeyde gerçekleştiği ve bu dejenerasyonun uygulama alanına yakın bölgelerde meydana geldiği görüldü. Beş örnekte epinöryum dejenerasyonu gözlenmezken yalnızca iki örnekte hafif düzeyde epinöryumda dejenerasyon görüldü. Örneklerin tamamında enflamasyon sahaları tespit edildi ve orta ve belirgin düzeyde ödem, fibrözis ve granülasyon doku oluşumu gözlemlendi.



Resim 6.3. GuttaFlow grubunun ışık mikroskopunda histopatolojik değerlendirilmesi (A, B, C ve D); pe: perinöryum, s: Schwann hücreleri, m: myelin, e: ödem, kalın ok: akson, bv: kan damarı, v: vakuolizasyon, ok başı: aksonal dejenerasyon, ince ok: miyelin dejenerasyonu (H&E ve Luxol Fast Blue boyama, x40).

6.2.4 Sealapex Grubu Sonuçları

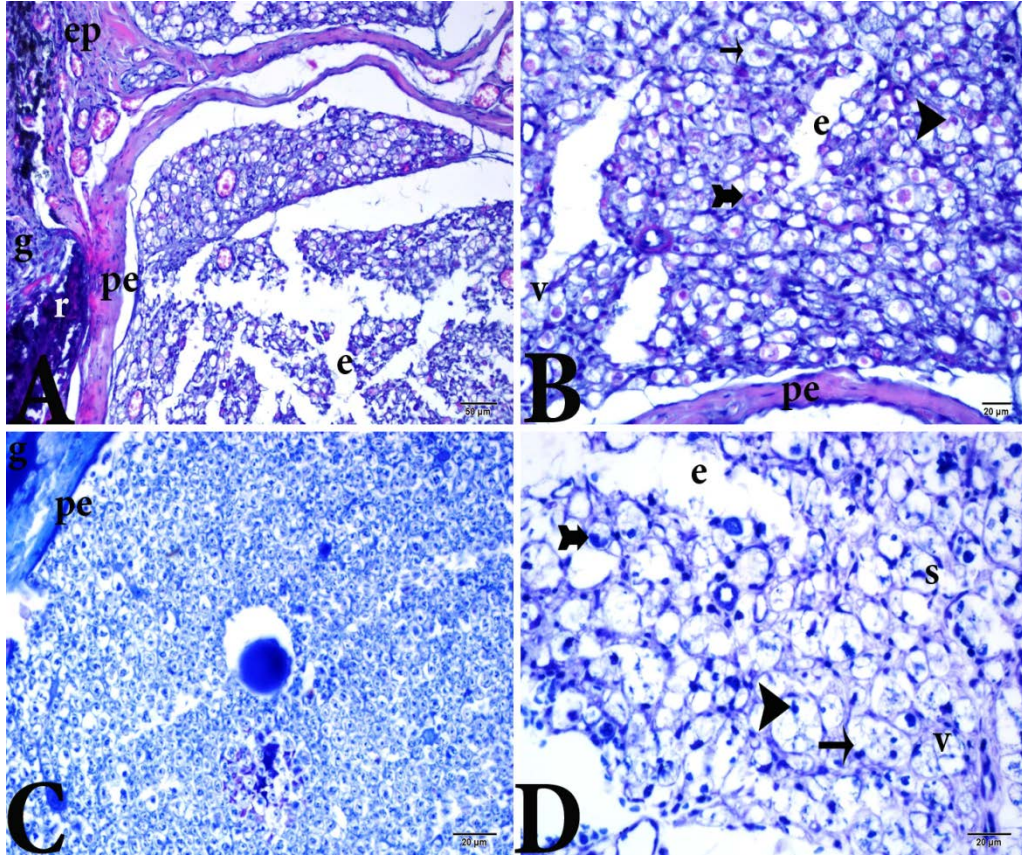
Sealapex patının uygulandığı grupta epinöryumda dejenerasyon, ödem, perinökleer lenfosit infiltrasyonu ve fibrozis gözlemlendi. Ayrıca siyatik sinir etrafındaki patın yer yer epinöryum içerisinde birikerek fibröz bir kapsül ile çevrelenmiş olduğu tespit edildi. Sinir fasikülleri arasında yoğun fibrozis gözlenirken, siniri besleyen arter duvarında kalınlaşma ve damar duvarında vakuolizasyon gözlemlendi. Pek çok örnekte patın ilk temas yerine yakın bölgede şiddetli veya çok şiddetli miyelin ve akson dejenerasyonu gözlenirken uzak kalan bölgelerde hafif düzeyde miyelin ve akson dejenerasyonu olduğu gözlemlendi. Endonöryum civarında ödem ve yoğun granülasyon doku oluşumları tespit edildi.



Resim 6.4. Sealapex grubunun ışık mikroskopunda histopatolojik değerlendirmesi (A, B, C ve D); g: granülasyon dokusu, pe: perinöryum, ep: epinöryum, r: pat kalıntıları, s: Schwann hücreleri, m: miyelin, e: ödem, kalın ok: akson, v: vakuolizasyon, ok başı: aksonal dejenerasyon ince ok: miyelin dejenerasyonu (H&E ve Luxol Fast Blue boyama, x40).

6.2.5 Smartpastebio Grubu Sonuçları

Smartpastebio patının uygulandığı grupta örneklerin çoğunda epinöryum ve perinöryumda belirgin bir kalınlaşma, granülasyon doku oluşumu görülürken tüm örneklerde orta ve belirgin seviyede fibrozis gözlemlendi. Uygulanan maddenin epinöryumu geçerek perinöryuma kadar nüfuz ettiği görüldü. Örneklerde kesit alınan siyatik sinirin tamamında yoğun miyelin ve akson dejenerasyonu ile ödem tespit edildi.



Resim 6.5. *Smartpastebio* grubunun ışık mikroskopunda histopatolojik değerlendirmesi (A, B, C ve D); g: granülasyon dokusu, pe: perinöryum, ep: epinöryum, r: pat kalıntıları, s: Schwann hücreleri, m: miyelin, e: ödem, kalın ok: akson, v: vakuolizasyon, ok başı: aksonal dejenerasyon, ince ok: miyelin dejenerasyonu (H&E ve Luxol Fast Blue boyama, x40).

6.2.6 Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi (Tablo 6.25)

6.2.6.1 Miyelin Dejenerasyonu

Miyelin dejenerasyonu parametresi incelendiğinde kontrol grubu ile deney grupları arasında ve GuttaFlow Grubu ile Sealapex Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.6).

Sealapex Grubunun %50'sinde çok şiddetli miyelin dejenerasyonu meydana gelirken Smartpastebio Grubunun %57.1'inde şiddetli, AH Plus Grubunun %25'inde şiddetli ve GuttaFlow Grubunun %14.3'ünde şiddetli miyelin dejenerasyonu görüldü (Tablo 6.5).

P ve *yüzde değeri* dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği miyelin dejenerasyonu şiddetine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.2).

Sealapex > Smartpastebio > AH Plus > GuttaFlow

Tablo 6.5. Miyelin dejenerasyon derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

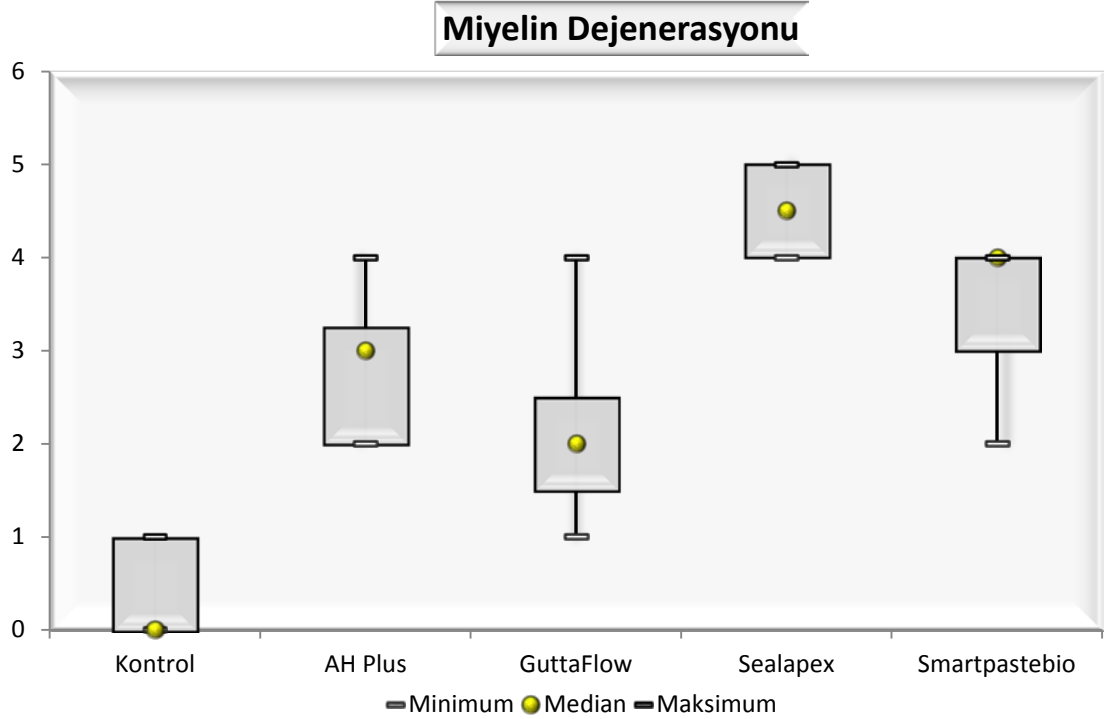
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	5	62.5%
	(1)	3	37.5%
AH Plus Grubu	(2)	3	37.5%
	(3)	3	37.5%
	(4)	2	25.0%
GuttaFlow Grubu	(1)	2	28.6%
	(2)	3	42.8%
	(3)	1	14.3%
	(4)	1	14.3%
Sealapex Grubu	(4)	3	50.0%
	(5)	3	50.0%
Smartpastebio Grubu	(2)	1	14.3%
	(3)	2	28.6%
	(4)	4	57.1%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.6. Miyelin dejenerasyon derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>P</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.003*
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.001*
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.146
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.005
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.106
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.004*
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.022
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	0.027

*: $p < 0.005$



Şekil 6.2. Tüm gruplarda miyelin dejenerasyonu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

6.2.6.2 Akson Dejenerasyonu

Akson dejenerasyonu parametresi incelendiğinde Kontrol Grubu ile deney grupları arasında, AH Plus Grubu ile Sealapex Grubu arasında ve GuttaFlow Grubu ile Sealapex Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.8).

Sealapex Grubunun %50'sinde şiddetli akson dejenerasyonu meydana gelirken Smartpastebio Grubunun %28.6'sında, AH Plus Grubunun %25'inde ve GuttaFlow Grubunun %14.3'ünde belirgin akson dejenerasyonu görüldü (Tablo 6.7).

P ve *yüzde değeri* dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği akson dejenerasyonu şiddetine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.3).

Sealapex > Smartpastebio > AH Plus > GuttaFlow

Tablo 6.7. Akson dejenerasyon derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

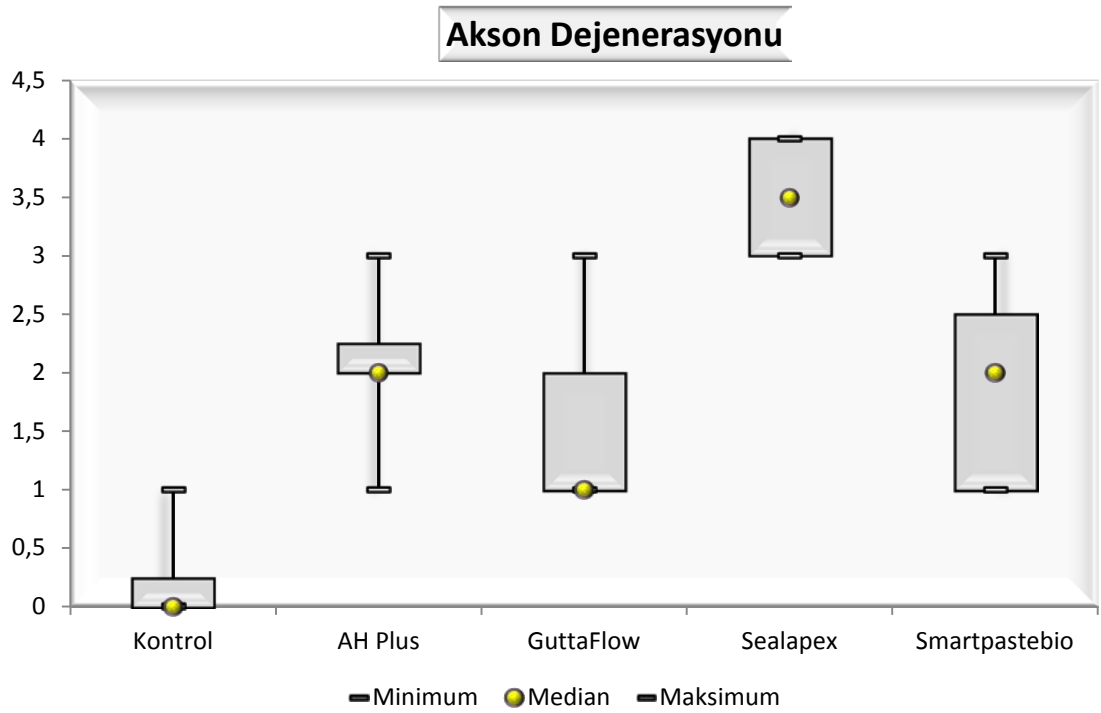
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	6	75.0%
	(1)	2	25.0%
AH Plus Grubu	(1)	1	12.5%
	(2)	5	62.5%
	(3)	2	25.0%
GuttaFlow Grubu	(1)	4	57.1%
	(2)	2	28.6%
	(3)	1	14.3%
Sealapex Grubu	(3)	3	50.0%
	(4)	3	50.0%
Smartpastebio Grubu	(1)	3	42.8%
	(2)	2	28.6%
	(3)	2	28.6%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.8. Akson dejenerasyon derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>p</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.004*
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.002*
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.019
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.004*
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.750
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.002*
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.080
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	0.007

*: $p < 0.005$



Şekil 6.3. Tüm gruplarda akson dejenerasyonu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

6.2.6.3 Epinöryum Dejenerasyonu

Epinöryum dejenerasyonu parametresi incelendiğinde Kontrol Grubu ile AH Plus ve Sealapex Grupları arasında, AH Plus Grubu ile GuttaFlow Grubu arasında ve GuttaFlow Grubu ile Sealapex Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.10).

Sealapex grubunun %33.3'ünde şiddetli epinöryum dejenerasyonu meydana gelirken, AH Plus Grubunun %62.5'inde belirgin, Smartpastebio Grubunun %42.8'inde orta düzeyde ve GuttaFlow Grubunun %28.6'sında hafif düzeyde epinöryum dejenerasyonu görüldü (Tablo 6.9).

P ve yüzde değeri dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği epinöryum dejenerasyonu şiddetine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.4).

Sealapex > AH Plus > Smartpastebio > GuttaFlow

Tablo 6.9. Epinöryum dejenerasyon derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

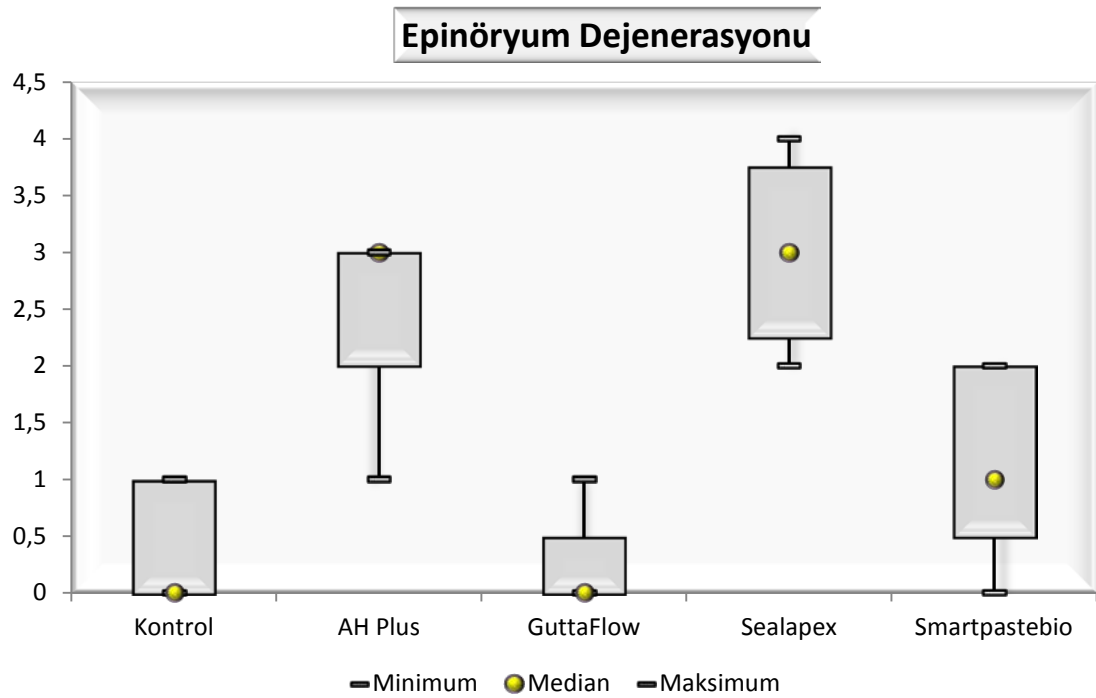
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	5	62.5%
	(1)	3	37.5%
AH Plus Grubu	(1)	1	12.5%
	(2)	2	25.0%
	(3)	5	62.5%
GuttaFlow Grubu	(0)	5	71.4%
	(1)	2	28.6%
Sealapex Grubu	(2)	2	33.3%
	(3)	2	33.3%
	(4)	2	33.3%
Smartpastebio Grubu	(0)	2	28.6%
	(1)	2	28.6%
	(2)	3	42.8%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.10. Epinöryum dejenerasyon derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>p</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.838
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.025
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.001*
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.328
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.013
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.002*
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.040
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	0.008

*: $p < 0.005$



Şekil 6.4. Tüm gruplarda epinöryum dejenerasyonu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

6.2.6.4 Fibrozis

Fibrozis parametresi incelendiğinde kontrol grubu ile deney grupları arasında ve GuttaFlow Grubu ile Sealapex Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.12).

Sealapex Grubunun %16.7'sinde çok şiddetli fibrozis meydana gelirken, Smartpastebio Grubunun %14.3'ünde şiddetli, AH Plus Grubunun %25'inde ve GuttaFlow Grubunun %14.3'ünde belirgin düzeyde fibrozis görüldü (Tablo 6.11).

P ve *yüzde değeri* dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği fibrozis derecesine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.5).

Sealapex > Smartpastebio > AH Plus > GuttaFlow

Tablo 6.11. Fibrozis derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

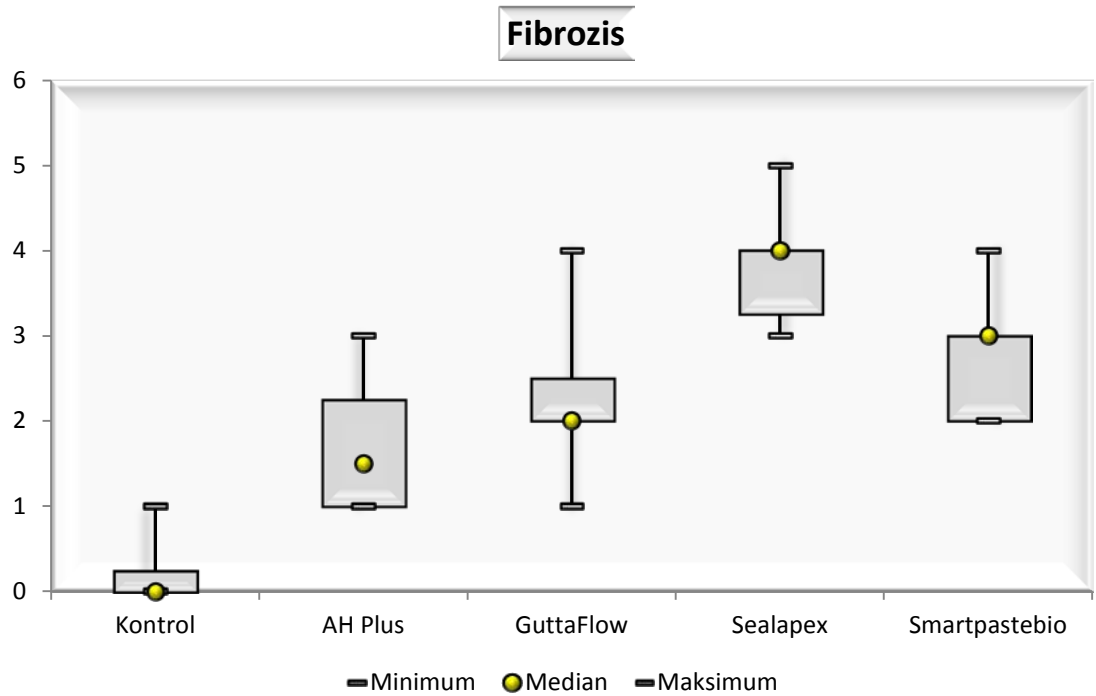
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	6	75.0%
	(1)	2	25.0%
AH Plus Grubu	(1)	4	50.0%
	(2)	2	25.0%
	(3)	2	25.0%
GuttaFlow Grubu	(0)	1	14.3%
	(1)	4	57.1%
	(2)	1	14.3%
	(3)	1	14.3%
Sealapex Grubu	(3)	2	33.3%
	(4)	3	50.0%
	(5)	1	16.7%
Smartpastebio Grubu	(2)	3	42.8%
	(3)	3	42.8%
	(4)	1	14.3%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.12. Fibrozis derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>p</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.002*
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.001*
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.146
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.005
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.106
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.004*
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.022
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	0.027

*: $p < 0.005$



Şekil 6.5. Tüm gruplarda fibrozis derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

6.2.6.5 Epinöryum Kalınlaşması

Epinöryum kalınlaşması parametresi incelendiğinde kontrol grubu ile deney grupları arasında, AH Plus Grubu ile Sealapex Grubu arasında ve GuttaFlow Grubu ile Sealapex Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.14).

GuttaFlow Grubunun %28.6'sında, Smartpastebio Grubunun %14.3'ünde ve AH Plus Grubunun %12.5'inde belirgin düzeyde epinöryum kalınlaşması meydana gelirken, Sealapex Grubunun %16.7'sinde orta düzeyde epinöryum kalınlaşması görüldü (Tablo 6.13).

P ve *yüzde değeri* dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği epinöryum kalınlaşması derecesine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.6).

$$\text{GuttaFlow} > \text{Smartpastebio} > \text{AH Plus} > \text{Sealapex}$$

Tablo 6.13. Epinöryum kalınlaşması derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

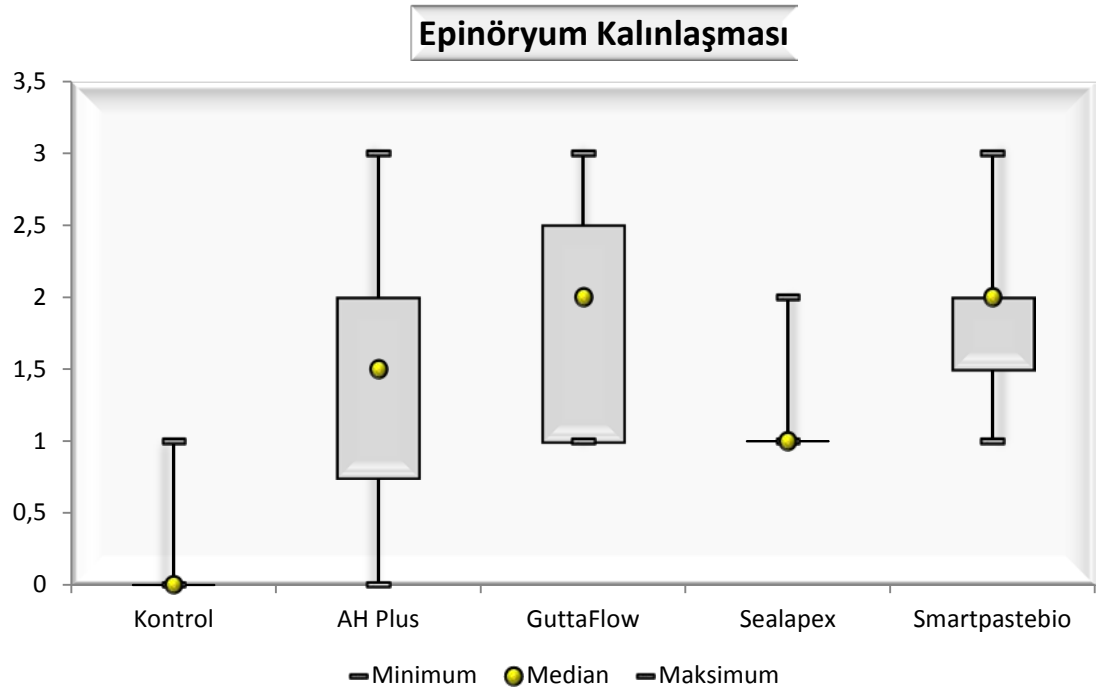
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	7	87.5%
	(1)	1	12.5%
AH Plus Grubu	(0)	2	25.0%
	(1)	2	25.0%
	(2)	3	37.5%
	(3)	1	12.5%
GuttaFlow Grubu	(1)	3	42.8%
	(2)	2	28.6%
	(3)	2	28.6%
Sealapex Grubu	(1)	5	83.3%
	(2)	1	16.7%
Smartpastebio Grubu	(1)	2	28.6%
	(2)	4	57.1%
	(3)	1	14.3%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.14. Epinöryum kalınlaşması derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>p</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.000**
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.001*
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.019
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.004*
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.750
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.002*
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.080
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	0.007

*: $p < 0.005$, **: $p < 0.001$



Şekil 6.6. Tüm gruplarda epinöryum kalınlaşması derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

6.2.6.6 Perinöryum Kalınlaşması

Perinöryum kalınlaşması parametresi incelendiğinde kontrol grubu ile AH Plus Grubu ve Sealapex Grubu arasında, AH Plus Grubu ile GuttaFlow Grubu arasında ve GuttaFlow Grubu ile Sealapex Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.16).

GuttaFlow Grubunun %14.3'ünde ve AH Plus Grubunun %12.5'inde belirgin düzeyde perinöryum kalınlaşması meydana gelirken, Smartpastebio Grubunun %57.1'inde ve Sealapex Grubunun %33.3'ünde orta düzeyde perinöryum kalınlaşması görüldü (Tablo 6.15).

P ve yüzde değeri dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği perinöryum kalınlaşması derecesine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.7).

GuttaFlow > Smartpastebio > AH Plus > Sealapex

Tablo 6.15. Perinöryum kalınlaşması derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

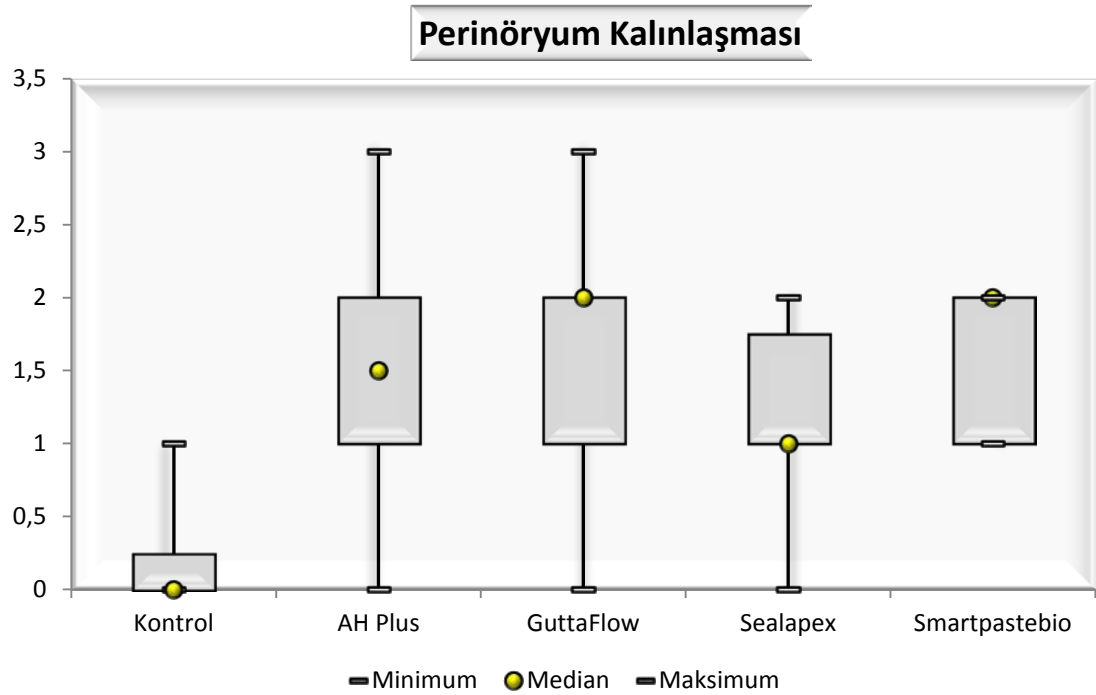
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	6	75.0%
	(1)	2	25.0%
AH Plus Grubu	(0)	1	12.5%
	(1)	3	37.5%
	(2)	3	37.5%
	(3)	1	12.5%
GuttaFlow Grubu	(0)	1	14.3%
	(1)	2	28.6%
	(2)	3	42.8%
	(3)	1	14.3%
Sealapex Grubu	(0)	1	16.7%
	(1)	3	50.00%
	(2)	2	33.3%
Smartpastebio Grubu	(1)	3	42.9%
	(2)	4	57.1%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.16. Perinöryum kalınlaşması derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>p</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.480
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.012
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.001*
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.328
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.013
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.002*
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.040
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	0.008

*: $p < 0.005$



Şekil 6.7. Tüm gruplarda perinöryum kalınlaşması derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

6.2.6.7 Lenfosit İnfiltrasyonu

Lenfosit infiltrasyonu parametresi incelendiğinde Kontrol Grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.18).

GuttaFlow Grubunun %42.8'inde, Sealapex Grubunun %33.3'ünde ve Smartpastebio Grubunun %14.3'ünde şiddetli lenfosit infiltrasyonu meydana gelirken, AH Plus Grubunun %37.5'inde orta düzeyde lenfosit infiltrasyonu görüldü (Tablo 6.17).

P ve yüzde değeri dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği lenfosit infiltrasyonu derecesine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.8).

Sealapex > GuttaFlow > Smartpastebio > AH Plus

Tablo 6.17. Lenfosit infiltrasyonu derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

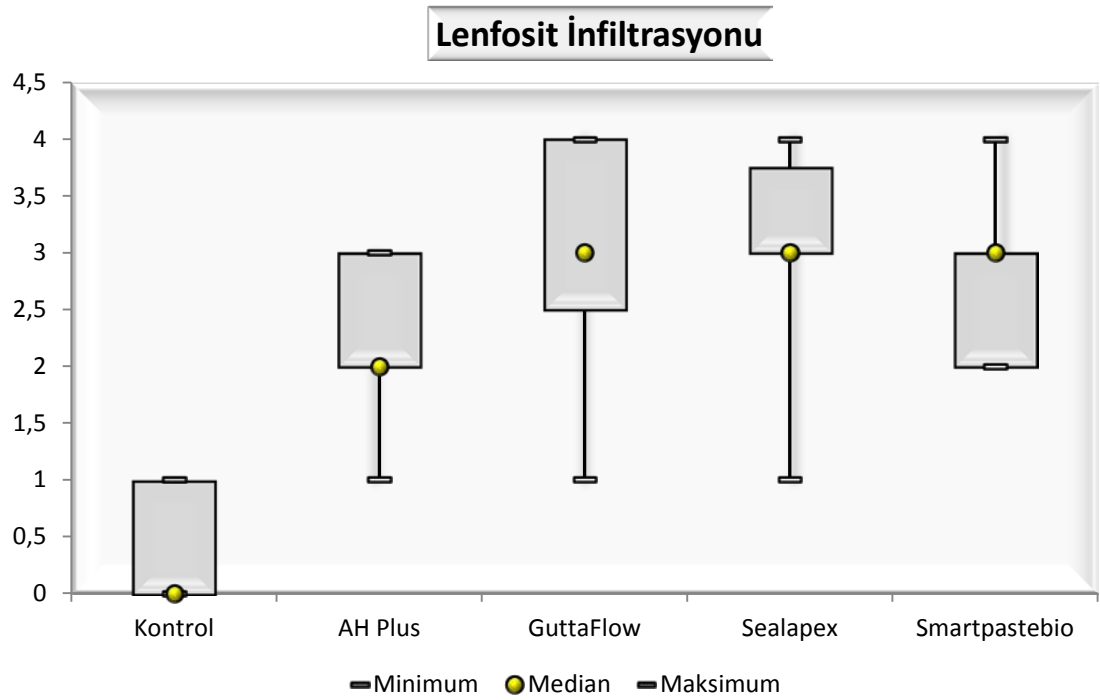
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	5	62.5%
	(1)	3	37.5%
AH Plus Grubu	(1)	1	12.5%
	(2)	4	50.0%
	(3)	3	37.5%
GuttaFlow Grubu	(1)	1	14.3%
	(2)	1	14.3%
	(3)	2	28.6%
	(4)	3	42.8%
Sealapex Grubu	(1)	1	16.7%
	(3)	3	50.0%
	(4)	2	33.3%
Smartpastebio Grubu	(2)	3	42.8%
	(3)	3	42.8%
	(4)	1	14.3%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.18. Lenfosit infiltrasyonu derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>p</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.002*
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.002*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.001*
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.131
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.102
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.282
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.940
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.462
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	0.403

*: $p < 0.005$



Şekil 6.8. Tüm gruplarda lenfosit infiltrasyonu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

6.2.6.8 Fibrosit Yoğunluğu

Fibrosit yoğunluğu parametresi incelendiğinde kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.20).

Sealapex Grubunun %50'sinde, GuttaFlow Grubunun %14.3'ünde ve AH Plus Grubunun %12.5'inde şiddetli fibrosit yoğunluğu meydana gelirken Smartpastebio Grubunun %28.6'sında belirgin düzeyde fibrosit yoğunluğu görüldü (Tablo 6.19).

P ve *yüzde değeri* dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği fibrosit yoğunluğu derecesine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.9).

Sealapex > GuttaFlow > AH Plus > Smartpastebio

Tablo 6.19. Fibrosit yoğunluğu derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

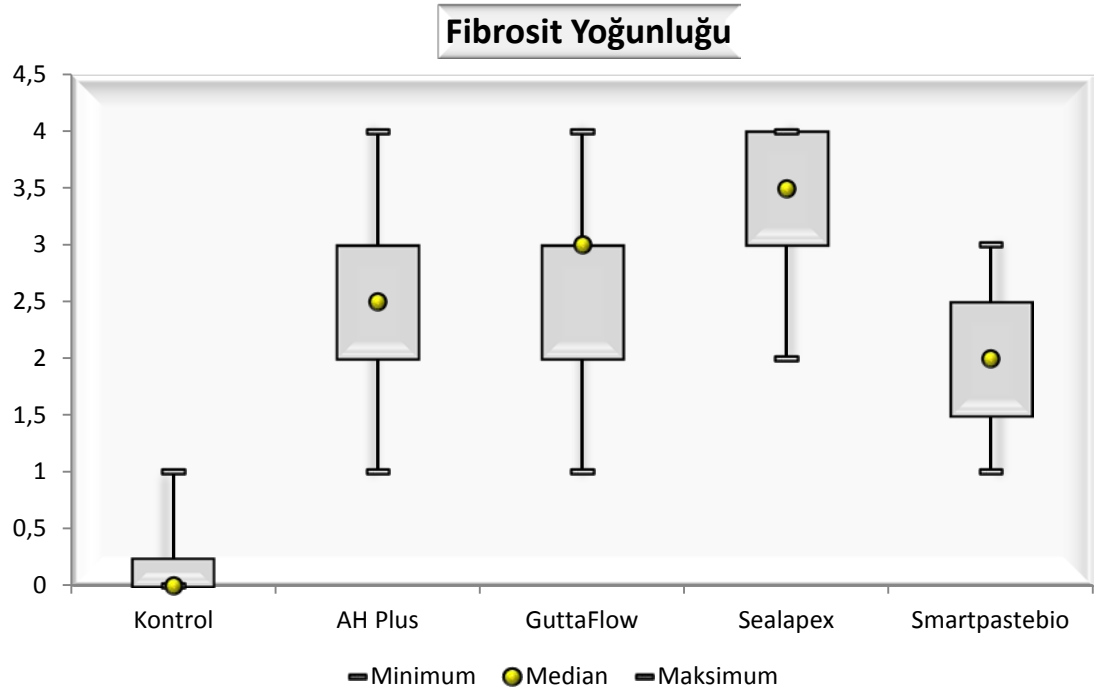
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	6	75.0%
	(1)	2	25.0%
AH Plus Grubu	(1)	1	12.5%
	(2)	3	37.5%
	(3)	3	37.5%
	(4)	1	12.5%
GuttaFlow Grubu	(1)	1	14.3%
	(2)	2	28.6%
	(3)	3	42.8%
	(4)	1	14.3%
Sealapex Grubu	(2)	1	16.7%
	(3)	2	33.3%
	(4)	3	50.00%
Smartpastebio Grubu	(1)	2	28.6%
	(2)	3	42.8%
	(3)	2	28.6%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.20. Fibrosit yoğunluğu derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>p</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.002*
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.855
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.105
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.298
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.154
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.253
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	0.022

*: $p < 0.005$



Şekil 6.9. Tüm gruplarda fibrosit yoğunluğu derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

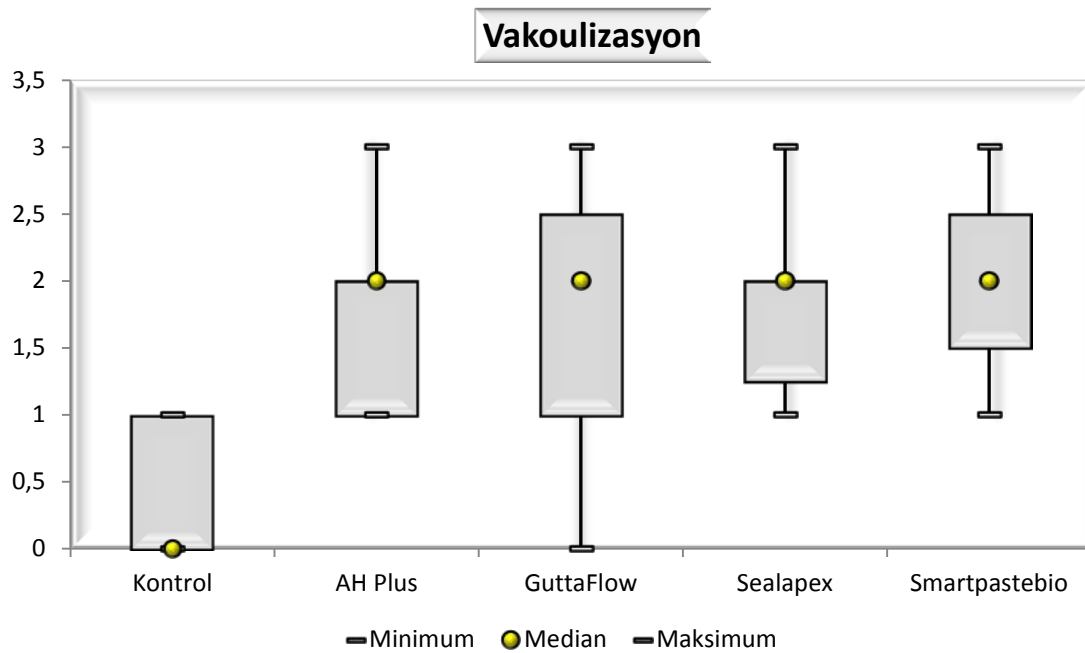
6.2.6.9 Vakoulizasyon

Vakoulizasyon parametresi incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.005$) (Tablo 6.24).

Tablo 6.21. Vakoulizasyon derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	5	62.5%
	(1)	3	37.5%
AH Plus Grubu	(1)	3	37.5%
	(2)	4	50.0%
	(3)	1	12.5%
GuttaFlow Grubu	(0)	1	14.3%
	(1)	2	28.6%
	(2)	2	28.6%
	(3)	2	28.6%
Sealapex Grubu	(1)	2	33.3%
	(2)	3	50.0%
	(3)	1	16.7%
Smartpastebio Grubu	(1)	2	28.6%
	(2)	3	42.8%
	(3)	2	28.6%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli



Şekil 6.10. Tüm gruplarda vakoulizasyon derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

6.2.6.10 Ödem

Ödem parametresi incelendiğinde Kontrol Grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p<0.005$) (Tablo 6.23).

AH Plus Grubunun %50'sinde, Sealapex Grubunun %33.3'ünde, GuttaFlow ve Smartpastebio Gruplarının %28.6'sında belirgin düzeyde ödem görüldü (Tablo 6.22).

P ve *yüzde değeri* dikkate alınarak, patlar meydana getirdiği ödem derecesine göre çoktan aza doğru aşağıdaki belirtildiği şekilde sıralandı (Şekil 6.11).

AH Plus > GuttaFlow > Smartpastebio > Sealapex

Tablo 6.22. Ödem derecelerinin tüm gruplarda yüzdesel olarak gösterimi

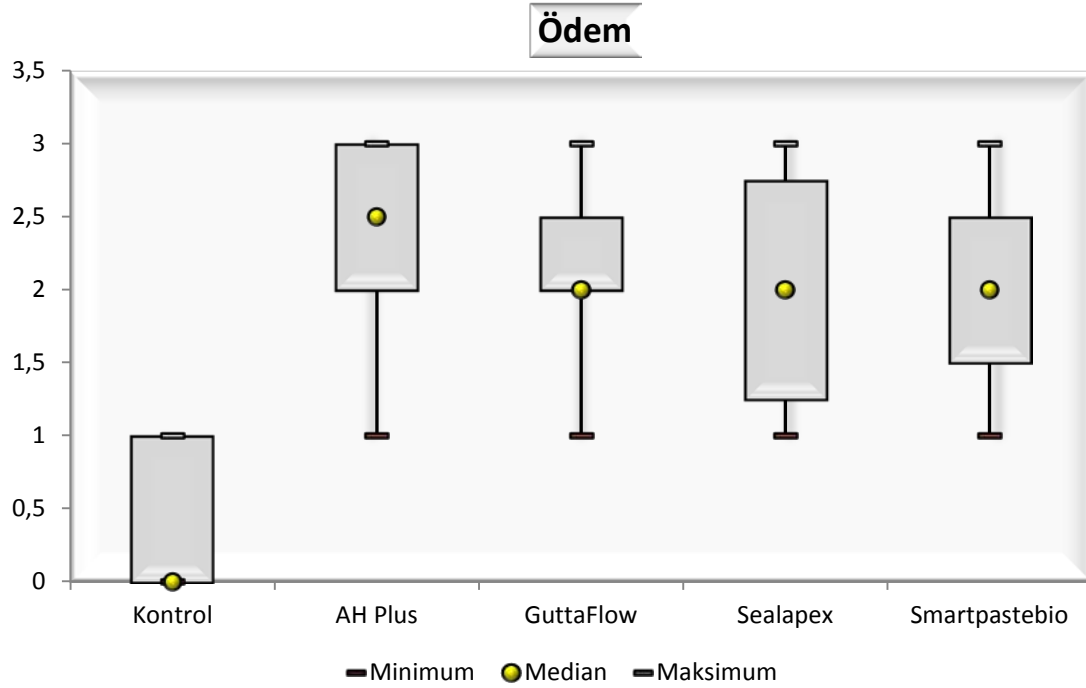
	Derece	Denek Sayısı (n)	% değeri
Kontrol Grubu	(0)	5	62.5%
	(1)	3	37.5%
AH Plus Grubu	(1)	1	12.5%
	(2)	3	37.5%
	(3)	4	50.0%
GuttaFlow Grubu	(1)	1	14.3%
	(2)	4	57.1%
	(3)	2	28.6%
Sealapex Grubu	(1)	2	33.3%
	(2)	2	33.3%
	(3)	2	33.3%
Smartpastebio Grubu	(1)	2	28.6%
	(2)	3	42.8%
	(3)	2	28.6%

(1) Hafif, (2) Orta, (3) Belirgin, (4) Şiddetli, (5) Çok şiddetli

Tablo 6.23. Ödem derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri

	<i>p</i>
Kontrol Grubu-AH Plus Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-GuttaFlow Grubu	0.001*
Kontrol Grubu-Sealapex Grubu	0.004*
Kontrol Grubu-Smartpastebio Grubu	0.003*
AH Plus Grubu-GuttaFlow Grubu	0.486
AH Plus Grubu-Sealapex Grubu	0.406
AH Plus Grubu-Smartpastebio Grubu	0.351
GuttaFlow Grubu-Sealapex Grubu	0.759
GuttaFlow Grubu-Smartpastebio Grubu	0.728
Sealapex Grubu-Smartpastebio Grubu	1.000

*: $p < 0.005$



Şekil 6.11. Tüm gruplarda ödem derecelerinin kutu grafiği ile gösterimi

Tablo 6.24. Gruplar arasında histopatolojik incelemelerin karşılaştırılması ve öneminin belirlenmesi (Skorlama Tablosu)

	Kontrol						AH Plus						GuttaFlow						Sealapex						Smartpaste bio						p
	G 0	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 0	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 0	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 0	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 0	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	
Miyelin dejenerasyonu	5	3	-	-	-	-	-	-	3	3	2	-	-	2	3	1	1	-	-	-	-	3	3	-	-	-	1	2	4	-	.000**
Akson dejenerasyonu	6	2	-	-	-	-	-	1	5	2	-	-	-	4	2	1	-	-	-	-	3	3	-	-	-	-	3	2	2	-	.000**
Epinöryum dejenerasyonu	5	3	-	-	-	-	-	1	2	5	-	-	5	2	-	-	-	-	-	-	2	2	2	-	2	2	3	-	-	-	.000**
Fibrozis	6	2	-	-	-	-	-	4	2	2	-	-	1	4	1	1	-	-	-	-	2	3	1	-	-	-	3	3	1	-	.000**
Epinöryum kalınlaşması	7	1	-	-	-	-	2	2	3	1	-	-	-	3	2	2	-	-	-	5	1	-	-	-	-	-	2	4	1	-	.000**
Perinöryum kalınlaşması	6	2	-	-	-	-	1	3	3	1	-	-	1	2	3	1	-	-	1	3	2	-	-	-	-	-	3	4	-	-	.000**
Lenfosit infiltrasyonu	5	3	-	-	-	-	-	1	4	3	-	-	-	1	1	2	3	-	-	1	-	3	2	-	-	-	3	3	1	-	.001*
Fibrosit yoğunluğu	6	2	-	-	-	-	-	1	3	3	1	-	-	1	2	3	1	-	-	-	1	2	3	-	-	-	2	3	2	-	.000**
Vakoulizasyon	5	3	-	-	-	-	-	3	4	1	-	-	1	2	2	2	-	-	-	2	3	1	-	-	-	2	3	2	-	-	.007
Ödem	5	3	-	-	-	-	-	1	3	4	-	-	-	1	4	2	-	-	-	2	2	2	-	-	-	2	3	2	-	-	.002*

p: istatistiksel anlamlılık değeri, *: $p < 0.005$, **: $p < 0.001$, (G0) hiç yok, (G1) hafif, (G2) orta, (G3) belirgin, (G4) şiddetli, (G5) çok şiddetli

Tablo 6.25. Gruplar arasında histopatolojik incelemelerin karşılaştırılması ve öneminin belirlenmesi

	Kontrol (K)			AH Plus (A)			GuttaFlow (G)			Sealapex (SA)			Smartpaste bio (SP)			p
	Min	Med	Mak	Min	Med	Mak	Min	Med	Mak	Min	Med	Mak	Min	Med	Mak	
Miyelin dejenerasyonu	0	0	1	2	3 _(A-K*)	4	1	2 _(G-K*)	4	4	4.5 _(SA-K*) 4 _(SA-G*)	5	2	4 _(SP-K*)	4	.000**
Akson dejenerasyonu	0	0	1	1	2 _(A-K*) 2 _(A-SA*)	3	1	1 _(G-K*)	2	3	3.5 _(SA-K*) 3 _(SA-G*)	4	1	2 _(SP-K*)	3	.000**
Epinöryum dejenerasyonu	0	0	1	1	3 _(A-K*) 3 _(A-G*)	3	0	0	1	2	3 _(SA-K*) 3 _(SA-G*)	4	0	1	2	.000**
Fibrozis	0	0	1	2	3 _(A-K*)	4	1	2 _(G-K*)	4	4	4.5 _(SA-K*) 4 _(SA-G*)	5	2	4 _(SP-K*)	4	.000**
Epinöryum kalınlaşması	0	0	1	1	2 _(A-K*) 2 _(A-SA*)	3	1	1 _(G-K*)	2	3	3.5 _(SA-K*) 3 _(SA-G*)	4	1	2 _(SP-K*)	3	.000**
Perinöryum kalınlaşması	0	0	1	1	3 _(A-K*) 3 _(A-G*)	3	0	0	1	2	3 _(SA-K*) 3 _(SA-G*)	4	0	1	2	.000**
Lenfosit infiltrasyonu	0	0	1	1	2 _(A-K*)	3	1	3 _(G-K*)	4	1	3 _(SA-K*)	4	2	3 _(SP-K*)	4	.001*
Fibrosit yoğunluğu	0	0	1	1	2.5 _(A-K*)	4	1	3 _(G-K*)	4	2	3.5 _(SA-K*)	4	1	2 _(SP-K*)	3	.000**
Vakoulizasyon	0	0	1	1	2	3	0	2	3	1	2	3	1	2	3	.007
Ödem	0	0	1	1	2.5 _(A-K*)	3	1	2 _(G-K*)	3	1	2 _(A-K*) ^(S)	3	1	2 _(SP-K*)	3	.002*

p: istatistiksel anlamlılık değeri, *: p<0.005, **: p<0.001, (Min) minimum, (Med) medyan, (Mak) maksimum

TARTIŞMA

Başarılı bir kök kanal tedavisinin amacı, etkili ve yeterli düzeydeki temizleme ve şekillendirme işlemleri sonrasında kök kanal boşluğunun inert, boyutsal stabiliteye sahip, biyolojik uyumluluğu olan bir materyal ile sızdırmaz bir biçimde doldurulmasıdır (22). İdeal olarak kanal dolgu maddesi periapikal dokulara ya da diğer komşu yapılara taşmayacak şekilde kök kanal sisteminin içinde kalmalıdır. Ancak, kanal dolgusunun apikalden taşırılması zaman zaman karşılaşılan iyatrojenik kazalardandır (13-15,85-87).

Literatürde en sık karşılaşılan taşkın kanal dolgu vakaları alt birinci ve ikinci büyük azı dişlerle ilişkilidir (249-252). Endodontik tedavi sırasında kök kanalının taşkın preparasyonu mandibular kanalda perforasyon oluşturarak patların, kanal içi ilaçların ve irrigasyon solüsyonlarının kanal içine yayılabileceği belirtilmiştir (250,253). Pineda ve Kuttler (254) kök kanallarının %78 ile %93'ünde apikal foramenin lateralde konumlandığını göstererek taşkın preparasyon riskinin küçük azı ve büyük azı dişlerinde çok daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, büyük azı bölgesindeki kanselöz kemiğin düşük trabekülasyon yoğunluğunun ve boşluklu yapısının irrigasyon ve kanal dolgu maddelerinin nörovasküler demete difüzyonunu kolaylaştırdığı belirtilmiştir (27).

Mandibular kanal boşluğuna yayılan kanal dolgu patı hafif enflamatuvar reaksiyonlardan şiddetli nörotoksik hasara varan problemlere yol açabilmektedir (58,89). Oluşan bu hasar sonucunda klinik olarak ağrı, parestezi, hipoestezi ve anestezi gibi duysal bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (13,15). Bu duysal bozuklukların temelinde patların, nörotoksik etkilerle sinir membran potansiyelinde değişiklikler oluşturması ve aksiyon potansiyeli iletimini inhibe ederek sinir iletimini geçici ya da kalıcı biçimde bloke etmesinin yattığı bildirilmiştir (79,117,250,255).

Kimyasal yaralanma ile sinir üzerinde oluşan etki kullanılan maddenin toksik içeriğine ve maddenin ortamdan uzaklaştırılma hızına bağlıdır (15). Bazı araştırmacılar patın sinir üzerinde kaldığı süre ve parestezinin prognozu arasında direkt ilişki olduğundan bahsetmektedir (14,89).

Bu çalışmada endodontide yaygın olarak kullanılan AH Plus, Sealapex ve GuttaFlow patları ile piyasaya yeni sunulan kalsiyum silikat içerikli bir pat olan

Smartpastebio'nun nörotoksik etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Bir materyalin biyolojik olarak kabul edilebilirliğini test eden birçok metot vardır. Bu metotlar içerisinde sitotoksisite testleri gibi yöntemleri barındıran in vitro testler, muköz membran irritasyon testleri, deri duyarlılık testleri, implantasyon testleri gibi metotları içeren hayvan deneyleri ve pulpal irritasyon testleri, kemik, mukoza veya gingiva içerisine yerleştirilen implantasyon yöntemlerini içeren kullanım testleri yer almaktadır (200,201).

Literatürde kanal dolgu patlarının nörotoksisitesini değerlendiren sınırlı sayıda in vitro ve in vivo çalışma mevcuttur. İlk kez Brodin ve ark (12) çeşitli patların in vitro ortamda, rat firenik siniri üzerindeki aksiyon potansiyeli iletimine etkilerini değerlendirmiştir. Serper ve ark'da (84) aynı yöntemi kullanarak Endomethasone, N2 Universal, Traitement SPAD, Sealapex ve Calcibiotic Root Canal Sealer (CRCS) patlarının izole rat siyatik siniri üzerindeki nörotoksik etkilerini incelemiştir. Asgari ve ark (256) ise AH-26 ve Roth 801 patlarının salyangoz sinir hücrelerinin aksiyon potansiyeli üzerinde yaptığı değişimi değerlendirmiştir.

Patların nörotoksisitesi ile ilgili sınırlı sayıdaki in vivo çalışmalardan biri Kawakami ve ark (257) tarafından köpekler üzerinde yapılan bir hayvan deneyidir. Bu çalışmada, Vitapex kanal dolgu maddesi köpeklerin küçük azı ve büyük azı diş apekslerinden mandibular kanal içine kasti olarak taşırılıp birinci günden bir yıla kadarki farklı zaman dilimlerinde İAS üzerinde meydana gelen histopatolojik değişimler incelenmiştir.

Kanal dolgu maddelerinin biyolojik özelliklerini araştırmak için yapılan in vivo çalışmalarda guinea-pig, köpek, maymun, tavşan, rat gibi değişik deney hayvanları kullanılmıştır (21,137,216-224). Araştırmamızda genetik yapısı insan ırkına yakın olanlar içerisinde mümkün olan en alt sınıftaki hayvan türü olan rat tercih edilmiştir. Bununla beraber, ratların yaygın olarak kullanılmaları, ucuz olmaları, kolay elde edilebilme özellikleri de tercih sebebidir.

Bu çalışmada; AH Plus, GuttaFlow, Sealapex ve Smartpastebio kanal dolgu patlarının nörotoksik etkileri rat siyatik sinir dokusu üzerinde değerlendirildi.

Araştırmanın siyatik sinir üzerinde yapılmasının nedeni, İAS gibi mikst bir sinir olması, cerrahi olarak hasar vermeden açığa çıkarılmasının kolay olması ve sinir demetinin elektrofizyolojik ölçümleri yapmaya izin verecek kalınlıkta olmasıdır.

Yapılan implantasyon çalışmalarında materyaller doku içine ya direkt olarak (225) ya da silikon, teflon ve polietilen gibi farklı yapıda taşıyıcılar veya dentin tüpleri kullanılarak yerleştirilmiştir (258). Bu çalışmada kullanılan pat miktarını standardize edebilmek, patın elektrofizyolojik ölçümler sırasında ve sertleşene dek siyatik sinir üzerinde stabil olarak kalmasını sağlamak amacıyla 0.5 cm x 4 mm ebadında polietilen taşıyıcılar kullanıldı.

Loescher (259) ilaçların ya da kimyasalların sinir iletimini iki yolla etkilediğini belirtmiştir. Aksonları çevreleyen ekstraselüler sıvıda oluşan iyon dengesizliği nedeniyle geçici bir iletim bloğu meydana gelebilir. Bu durum geri dönüşümlüdür, iyileşme hızlı ve tam olur. İkinci durumda ise daha şiddetli kimyasal yaralanmalar hasarlı bölgenin distalinde aksonal dejenerasyona yol açar ve uyarı iletimi durur. Bu tür bir yaralanmada iyileşme yavaştır ve sıklıkla tamamen düzelme gerçekleşmez. Bu nedenle, çalışmamızda patların siyatik sinir üzerindeki ani etkilerini ve uzun dönemli etkilerini değerlendirebilmek amacıyla erken dönemde her bir denekten 4 defa ve geç dönemde de 1 defa olmak üzere toplam 5 defa elektrofizyolojik kayıt alındı. Patlar sinir üzerine tatbik edilmeden, tatbik edildikten 5 dakika, 30 dakika, 120 dakika sonra (erken dönem) ve iki hafta sonra (geç dönem) kayıtlar alındı. Ayrıca, cerrahi işlemlerin ve elektrofizyolojik kayıt işlemlerinin sinir dokusu üzerinde oluşturduğu olası hasarı belirlemek amacıyla hiç bir patın uygulanmadığı kontrol grubunda da siyatik sinir üzerinden aynı sürelerde kayıtlar elde edildi.

Bu çalışmanın yöntemi Alkan ve ark (260) tarafından yapılan hayvan deneyi modeli ile benzerlik göstermektedir. Araştırmacılar İAS üzerinde nörotoksik etkileri olduğu düşünülen hemostatik ajanları rat siyatik sinirine uygulayıp elektrofizyolojik ölçüm yaparak bileşik aksiyon potansiyeli ve SIH'teki değişimleri incelemiştir. Benzer çalışma modeli Pampu (261) ve Loescher (259) tarafından da kullanılmıştır.

Bu çalışmada patların sinir dokusu üzerinde oluşturduğu uzun dönemli biyolojik değişiklikleri değerlendirebilmek amacıyla histolojik inceleme yapıldı. On beş gün

sonraki geç dönem ölçümlerinin ardından siyatik sinir, patların uygulandığı alanın birer santimetre proksimal ve distalindeki patsız alanı da içerecek şekilde kesilerek çıkarıldı. Kontrol grubunda ise siyatik sinir doku rneği kayıt elektrotlarının yerleştirildiği bölge üzerinden alındı ve histopatolojik değerlendirme yapıldı. Histopatolojik incelemede rutin histolojik boyamalar olan Hematoksilen Eozin ve Luxol Fast Blue ile siyatik sinir dokusunda meydana gelen dejenerasyon, fibrozis ve enflamasyon bulguları kapsamlı olarak değerlendirildi.

Bu çalışmanın erken dönem elektrofizyolojik bulgularına göre AH Plus, GuttaFlow, Sealapex ve Smartpastebio patlarının tümünün rat siyatik sinirinde ileti hızını azalttığı tespit edildi. Ancak bu azalma GuttaFlow, Sealapex ve Smartpastebio gruplarında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, AH Plus patında 120. dakikadaki SİH'in istatistiksel olarak anlamlı biçimde azalma gösterdiği tespit edildi. On beş gün sonraki geç dönem SİH, AH Plus ve GuttaFlow patlarında başlangıç değerlerine yakın değerlere ulaşırken Sealapex ve Smartpastebio grubunda ise başlangıç değerinden daha az bulundu. Ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Kontrol grubunda erken dönem ve geç dönem sonuçları arasında herhangi bir fark olmadığı görüldü. Kontrol grubundan elde edilen bu bulgu ile siyatik siniri açığa çıkarmak için yapılan cerrahi müdahalelerin ve kayıt almak için sinir üzerine yerleştirilen elektrotların sinir dokusu üzerinde oluşturduğu travmanın SİH'i etkilemediği sonucuna varıldı.

AH Plus patının 120. dakikada sinir ileti hızını azaltması ve geç dönem değerlerinin başlangıç değerine yakın bulunması, bu patın sinir dokusu üzerinde geri dönüşümlü bir iletim bloğu oluşturduğunu gösterebilir. AH Plus patının sertleşme sırasında minimal düzeyde formaldehit salınımı yaptığı bilinmektedir (262). Grossman ve Tatoian (263) paraformaldehit içeren kanal dolgu maddelerinin kullanımın riski olduğunu ve bu maddelerin sinir dokusu ile teması sonrasında duyusal iletimi bozabileceklerini bildirmiştir. Çalışmamızda AH Plus patında görülen SİH'teki geri dönüşümlü hasar formaldehit salınımının yalnızca sertleşme sırasında ve çok az miktarda salınmasına bağlanabilir. Sealapex grubunda görülen erken dönemdeki azalmanın 15 gün sonunda değişmeden kalması Sealapex patının sinir üzerindeki etkisinin devam ettiğini göstermektedir.

Asgari ve ark (256)'nın hücre içi kayıt tekniğini kullanarak AH-26'nın salyangoz F1 nöronları üzerindeki nörotoksik etkilerini inceledikleri çalışmada patın sinirin yer aldığı solüsyona direkt uygulanması ya da çözünmüş halde uygulanması sonrasında nöronların uyarılabilirliği ve elektriksel davranışı değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda AH 26'nın iki yönde etki yaptığı; erken dönem etkisinin uyarıcı olduğu ancak daha sonra patın uyarılabilirlik ve elektriksel davranışta belirgin düzeyde inhibisyon oluşturduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar elektriksel davranıştaki değişimleri ve repolarizasyondaki ani yükselmeleri, patın iç ve dış iyon kanallarını etkileyerek iyonik akımı bloke etmesine bağlamışlardır. AH Plus patı içerik olarak AH 26 ile benzerlik göstermektedir. AH Plus patında AH 26'dan farklı olarak titanyum dioksit bulunmamaktadır ve hekzametilentetramin oranı %25'ten %20'ye düşürülmüştür (147). Patların benzerliği nedeniyle karşılaştırma yaptığımız bu çalışmada elde edilen bulgular AH Plus grubunda elde ettiğimiz bulgularla paralellik göstermektedir.

Serper ve ark (84) izole rat siyatik siniri üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada Sealapex patının bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) üzerinde geri dönüşümlü bir inhibisyon oluşturduğunu rapor etmiştir. Bu çalışmada Sealapex patı ortalama 49.6 dakikada izole siyatik sinir BAP amplitüdünü tamamen inhibe etmiştir. İnhibisyon sonrasında sinir yıkanmış ve içinde bulunduğu Tyrode solüsyonunda perfüze edilerek yeniden aksiyon potansiyeli oluşumu takip edilmiştir. Yaklaşık 6 dakika sonra aksiyon potansiyeli yeniden oluşmuş ve 60-70 dakika sonra BAP amplitüdü başlangıç değerinin yaklaşık %43'üne ulaşmıştır. Bu çalışmada, Sealapex Grubunda kademeli bir azalma gözlenmiş ancak tam bir inhibisyon gerçekleşmemiştir. Bahsedilen çalışma in vitro koşullarda bir banyo solüsyonu içinde yapılmıştır. Buna göre pat sıvı ortam sayesinde sinir demetinin merkezinde yer alan sinir fasiküllerine daha etkin bir biçimde diffüze olmuş olabilir. Bahsedilen bu çalışmada patın sinir üzerinde geri dönüşümlü bir etki oluşturması nörotoksik etkinin kalıcı olmadığını göstermekte ve daha önce bahsettiğimiz patların membran iyon değişimi üzerine etkileri olabileceği fikrini desteklemektedir.

Boisen ve Brodin (117)'in yaptıkları başka bir in vitro çalışmada Sealapex patı rat firenik sinir BAP amplitüdünü 5 dakikalık temas sonrasında geri dönüşümlü biçimde

inhibe ederken 60 dakikalık temas sonrasında geri dönüşümsüz olarak inhibe etmiştir. Rat firenik sinir üzerinde yapılan bu in vitro çalışmanın bulguları şimdiki çalışmanın bulguları ile uyuşmamaktadır.

Bu çalışmada histolojik olarak sinir üzerindeki dejeneratif değişimler akson, miyelin ve epinöryum dejenerasyonu ile belirlendi. Skar doku oluşum parametresini değerlendirmek için epinöryum ve perinöryum kalınlaşması ve fibrozis oluşumu, enflamasyon oluşumunu değerlendirmek için ise lenfosit infiltrasyonu, fibrosit yoğunluğu, ödem ve vakuolizasyon dereceleri incelendi. Yapılan değerlendirmede tüm patların siyatik sinir üzerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde nörotoksik etki oluşturduğu tespit edildi. Rat siyatik sinirine polietilen bir taşıyıcı içinde yerleştirilen patların sinir demeti ile direkt temasta oldukları alanlarda daha fazla toksik etki gösterdiği, merkezde yer alan sinir fasiküllerinde ise hafif ve orta düzeyde dejeneratif ve enflamatuar değişimler olduğu görüldü. Kontrol grubunda bazı deneklerde hafif seviyede görülen toksisite bulguları uygulanan cerrahi işlemlerin ve elektrofizyolojik kayıt işlemlerinin sinir dokusu üzerinde oluşturduğu travmanın etkisine atfedilebilir.

Akson, miyelin ve epinöryum dejenerasyonu yönünden kontrol grubuna göre en fazla toksisite gösteren pat Sealapex ve en az toksisite gösteren pat ise GuttaFlow patı idi. AH Plus ve Smartpastebio patlarının ise belirgin düzeyde dejeneratif etki oluşturduğu gözlemlendi. Dejenerasyona bağlı bağ dokusu artışının bir göstergesi olan fibrozis oluşumu sırasıyla en yüksek seviyeden en düşük seviyeye doğru Sealapex, Smartpastebio, AH Plus ve GuttaFlow patı şeklinde sıralandı. Epinöryum ve perinöryum kalınlaşma parametreleri incelendiğinde tüm patlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede kalınlaşma gözlemlendi. Enflamasyon bulguları değerlendirildiğinde patların tamamı sinir dokusu üzerinde orta ile şiddetli derecede enflamatuar yanıtı yol açtığı görüldü. Oluşan enflamatuar yanıt tüm gruplarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık sergilediği tespit edildi. Gruplar arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Çok büyük çeşitlilik sergileyen kanal dolgu patları arasında epoksi rezin bazlı bir pat olan AH Plus patının altın standart kanal dolgu patı olduğu düşünülmektedir (264). Ancak, bu çalışmanın bulgularına göre, AH Plus patının sinir dokusu üzerinde orta ile

belirgin düzeyde irritasyon oluşturduğu ve enflamatuvar yanıtı yol açtığı tespit edildi. Görülen dejenerasyon ve enflamasyon bulguları diğer pat gruplarında olduğu gibi sinir demetinin merkezindeki fasiküllerden ziyade patın direkt temasta olduğu yüzey fasiküllerinde daha belirgin seviyede meydana gelmiştir. Yapılan pek çok in vitro çalışmada AH Plus patının proenflamatuvar aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (143,265). Zoufan ve ark (266)'nın yaptıkları in vitro bir çalışmada AH Plus patının karıştırıldıktan sonra şiddetli sitotoksikite gösterdiği, sertleştikten sonra ise bu toksik etkinin azaldığı belirlenmiştir. Pinna ve ark (267) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise şiddetli toksisitenin ilk 3 gün boyunca sürdüğü ve 3 hafta sonra patın nontoksik duruma geldiği gösterilmiştir. Yeni karıştırıldığında oldukça yüksek sitotoksikite sergilemesi formaldehit salınımına veya epoksi rezin bileşenlerine atfedilmiştir (126,147). Başka araştırmacılar tarafından AH Plus patının sitotoksikitesi bisfenol A diglisidil eter salınımı ile ilişkilendirilmiştir (268). Literatürde bu çalışmalara zıt olarak AH Plus patının çok az veya hiç hücrel hasar oluşturmadığına dair veriler de bulunmaktadır (106,149).

Yapılan in vivo bir çalışmada epoksi rezin içerikli patların, cilt altı doku implantasyonlarında makrofaj ve çok çekirdekli dev hücrelerden oluşan granülasyon dokusu ile birlikte enflamatuvar yanıt oluşturduğu gözlenmiştir (269). Silveira ve ark (270) tarafından yapılan cilt altı implantasyon çalışmasında AH Plus patının 7. günde kontrol grubu ile benzer şekilde ince bir fibröz kapsülle çevrelendiği ve de 15. ve 30. günlerde hafif enflamatuvar cevaba yol açtığı gösterilmiştir. Silva Herzog ve ark (271) tarafından yapılan bir başka in vivo çalışmada AH Plus'ın başlangıçta şiddetli doku cevabına yol açtığı ve zamanla irritasyonun azaldığı gösterilmiştir. Araştırmacılar AH Plus'ın polimerizasyonunu hızlandıran aminlerin başlangıçtaki şiddetli doku cevabında rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızın bulguları bu çalışma ile paralellik göstermektedir. AH Plus patının sertleşmeden önceki sitotoksikitesi doku üzerinde göze çarpan dejeneratif ve enflamatuvar yanıtta rol oynuyor olabilir. Bu çalışmada ayrıca AH Plus Grubunda diğer patlardan farklı olarak hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkili olan yoğun eozinofil infiltrasyonu göze çarpmıştır.

GuttaFlow endodontik tedavide kullanılan göreceli olarak yeni bir pattır. Gütaperka tozu, polidimetilsiloksan ve gümüş partiküllerinin enjekte edilebilir bir sistem içinde birleştirilmesiyle oluşmuştur. Stres kuvvetleri altında viskozitesini azaltmak

amacıyla oluşturulan akışkan yapısı nedeniyle uygulama sonrasında periapikal dokulara taşma riski çok daha olasıdır (59,233,272). Bu çalışmada GuttaFlow'un sinir dokusu üzerinde genel olarak hafif ve orta seviyede dejeneratif etki gösterirken belirgin enflamatuvar yanıtı yol açtığı görüldü. Oluşturduğu dejenerasyon değerlendirildiğinde kullandığımız 4 kanal patı içerisinde en az iritan etkiye sahip pat GuttaFlow'du.

AH Plus ile karşılaştırıldığında GuttaFlow'un MTT testlerinde hücrelerin canlılığı ve proliferasyonu yönünden anlamlı şekilde daha az toksik etki gösterdiği belirtilmiştir (142). İnsan periferik kan lenfositleri üzerinde komet testi ve kromozal ayrılma analiz testleri kullanılarak yapılan başka bir in vitro çalışmada da GuttaFlow'un iyi bir biyouyumluluğa sahip olduğu ve gentoksisitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (273). Ayrıca GuttaFlow'un toksik olmadığını belirten çok sayıda in vitro çalışma da mevcuttur (142,274). Wistar ratları kullanılarak yapılan bir in vivo deri altı implantasyon çalışmasında doku örneklerinde malondialdehit (oksidatif stres marker'ı) ve glutatyon (bir antioksidan) seviyeleri değerlendirilmiştir. Farklı serum parametreleri ölçülerek dokular GuttaFlow implantasyonu sonrasında histolojik olarak incelenmiştir. GuttaFlow'un iyi bir biyouyumluluk ve kabul edilebilir doku toksisitesi sergilediği rapor edilmiştir (275). Çalışmamızın bulguları bu çalışmanın bulguları ile uyumludur.

Ghanaati ve ark (276) tarafından yapılan bir çalışmada GuttaFlow'un fibröz bir kapsül ile çevrelendiği ve analiz edilen hayvanlarda patın hücresel olarak absorbe edilemediği rapor edilmiştir. GuttaFlow'un hermetik yapısına bir delil olarak materyal üzerinde bağ dokusu oluşmaması gösterilmiştir. Araştırmacılar materyalin indüklediği bu yanıtı, konak enflamatuvar hücreleri tarafından parçalanamayacak olması nedeniyle olumsuz olarak değerlendirmişler ve GuttaFlow'un taşkın dolgu vakalarında periapikal dokularda yabancı cisim olarak kalıp enfeksiyona yol açabileceğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada AH Plus'ın proenflamatuvar bir yanıt oluşturduğu ve böylece kolayca parçalanabileceği ifade edilmiştir.

Kalsiyum hidroksitin biyolojik etkilerinden yararlanmak için üretilmiş olan ve yaygın olarak kullanılan kanal patlarından biri de Sealapex patıdır. Kanal dolgu maddesi olarak kullanılmasının temel nedenleri arasında periapikal dokularda iyileşmeyi uyarması ve sahip olduğu antimikrobiyal etkiler yer alır. Bu iki önemli etkinin kaynağı ise serbest hidroksil iyonlarına bağlı olarak sahip olduğu yüksek pH seviyesidir (108). Bu çalışmada 4 pat içinde en şiddetli akson, miyelin ve epinöryum

dejenerasyonu bu grupta görüldü. Bu şiddetli dejeneratif etkinin nedeninin kalsiyum ve hidroksil iyonlarının ayrışması ile meydana gelen yüksek pH seviyesi olabileceği düşünüldü.

Huang ve ark (126) tarafından yapılan bir in vitro çalışmada yeni karıştırılmış Sealapex'in çok yüksek sitotoksosite gösterdiği belirtilmiş ve bu toksisitenin yüksek pH değeri ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. In vivo çalışmalarda Sealapex'in dokularda kolayca parçalanabildiği ve enflamatuar reaksiyona yol açabileceği gösterilmiştir (198,277). Zmener ve ark (278) tarafından cilt altı implantasyon tekniği ile yapılan bir in vivo çalışmada bağ dokusunda Sealapex'e karşı granümatöz doku ile beraber yabancı cisim reaksiyonu gözlenmiştir. Oluşan reaksiyon 30 gün boyunca yavaş yavaş artış göstermiş ve 90 gün devam etmiştir. Guinea pigleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise 6, 15 ve 80 günlük periyotlarda Sealapex'in hafif enflamatuar yanıtı yol açtığı belirtilmiştir (279). Yapılan bir başka hayvan çalışmasında ise Sealapex'in şiddetli enflamatuar yanıtı neden olduğu ve zaman içinde bu cevabın hafiflediği belirtilmiştir (280). Pek çok çalışmada elde edilen farklı sonuçlar patın miktarına, uygulanış biçimine ve uygulanma süresine bağlı olarak farklı etkiler sergilemiş olabilir.

Geçtiğimiz 10 yılda endodontik materyal biliminde yeni gelişmeler yaşanmıştır. Bu değişikliklerden en önemlisi biyoseramik teknolojisinin endodontide pek çok uygulamaya izin verecek biçimde geliştirilmesidir. Nanoteknolojide yeni gelişmeler sayesinde biyoseramikler artık yalnızca kök tamir materyali ve apikal dolgu materyali olarak değil kök kanal patı olarak da kullanılabilmektedir. Biyoseramik yapıdaki patlar sahip oldukları yüksek pH, hidrofilik yapı ve aktif kalsiyum hidroksit difüzyonu özellikleri nedeniyle güçlü antimikrobiyal aktivite sergilemektedirler (186). Ayrıca bu patların oldukça biyouyumlu, nontoksik ve kimyasal olarak stabil olduğu rapor edilmiştir (185). Piyasaya yeni sunulan biyoseramik yapıdaki Smartpastebio patının içeriğinde zirkonyum oksit, kalsiyum silikatları (trikalsiyum ve dikalsiyum silikat), kalsiyum fosfat monobazik, kalsiyum hidroksit, doldurucu ve yoğunlaştırıcı ajanlar olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada bu patın sinir dokusu üzerinde enflamatuar yanıtı neden olduğu, akson ve miyelin üzerinde şiddetli dejenerasyon oluşturduğu tespit edildi.

Zoufan ve ark (266) tarafından yapılan in vivo sitotoksosite çalışmasında biyoseramik esaslı BC Sealer patı ve GuttaFlow patının yeni karıştırıldıklarında ve

sertleştikten sonraki sitotoksiteleri değerlendirilmiştir. Her iki pat da oldukça biyouyumlu bulunmuştur. Çalışmamızın bulguları bu çalışma ile çelişmektedir. Mukthar-Fayyad (281)'ın yaptığı bir sitotoksite çalışmasında biyoseramik yapıdaki iRoot SP patının yüksek konsantrasyonda orta seviyede sitotoksite gösterdiği ve pat seyreltildikçe sitotoksitesini azaldığı rapor edilmiştir. Yüksek konsantrasyondaki toksik etkisi, sahip olduğu yüksek pH ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca BioAggregate ve iRoot SP'nin sertleşme reaksiyonu sırasında açığa çıkan kalsiyum hidroksitin, hücre ölümünden sorumlu olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada patın direkt olarak sinir dokusu üzerine yerleştirilmesi nedeniyle patın sahip olduğu yüksek pH'nın yıkıcı etkilere neden olmuş olabileceği düşünülmektedir. Şimdiki çalışmadan elde edilen bulguların aksine Zhang (188) ve Damas (282) tarafından yapılan iki farklı çalışmada seyreltilmeyen iRoot SP'nin sitotoksik etkilerde bulunmadığı rapor edilmiştir.

Bu çalışma endodonti pratiğinde kanal dolgu patlarının mandibular kanala taşması sonucunda meydana gelen kalıcı veya geçici duysal bozuklukların patofizyolojisini değerlendirebilmek amacıyla tasarlandı. Çalışmamızın elektrofizyolojik ve histopatolojik bulguları birlikte değerlendirildiğinde kullanılan tüm patların rat siyatik sinir dokusu üzerinde çeşitli derecelerde nörotoksik etkiler gösterdiği belirlendi. Ancak, bu nörotoksitenin sinir üzerindeki iletimi tamamen durduracak şiddette olmadığı görüldü. Patlar sinir dokusuna uygulandıktan sonraki ileti hızı, AH Plus Grubunda 120. dakikada %46 oranında azalma gösterirken, geç dönemdeki hız başlangıç değerine çok yakındı. GuttaFlow Grubunda 120. dakikadaki SİH %24 oranında azalırken, 15 gün sonra başlangıç değeri ile benzer bir değerde idi. Sealapex Grubunda da diğer gruplardaki gibi SİH'te kademeli azalma gözlenerek 120. dakikada %34 oranında azalma olduğu görüldü. 15 gün sonraki değerlendirmede ise önceki iki gruptan farklı olarak SİH artış göstermeyip başlangıç değerinden %34 daha düşük bir değere sahipti. Smartpastebio patında 5. ve 30. dakika SİH ölçümleri başlangıç değeri ile benzerlik sergilerken 120. dakikada %30'luk bir azalma sergiledi. Sealapex patı ile benzer şekilde geç dönem ölçümlerinde başlangıç değerine göre yaklaşık %17'lik bir azalma belirlendi. Bu bulgular histolojik incelememizdeki miyelin ve akson dejenerasyonu ve fibrozis parametreleri ile örtüşmektedir. Bu sonuçlara göre; başlangıçta görülen SİH değişimleri patların membran iyon konsantrasyonu ve iyon değişimi üzerine olan ani etkilerine geç dönemdeki değişimler ise toksik etkilere atfedilebilir.

Literatürde endodontik tedavi sonucunda oluşan nöropatilere dair pek çok vaka raporu bulunmaktadır (13,91,250). Oluşan duyuşal bozukluklar kanal dolgu patının taşırılmasıyla oluşan kimyasal hasara, patın yaptığı basınca veya taşkın enstrümantasyon nedeniyle meydana gelen travmatik yaralanmaya atfedilmektedir (86,250,253,283). Brodin ve ark (12,117) tarafından yapılan in vitro çalışmalarda elde edilen kalıcı sinir iletim bloğu, Endomethasone içerikli patlardan salınan formaldehitin sinir üzerinde oluşturduğu şiddetli toksisiteye bağlanmış ve literatürdeki pek çok parestezi vakası patların kimyasal nörotoksitesisi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, günümüzde Endomethasone içerikli patların kullanımı azalmış olmasına rağmen biyouyumluluğu kabul edilebilir düzeydeki patlarla ilgili de pek çok rapor yayınlanmaktadır (89,250).

Ahlgren ve ark (255) kalsiyum hidroksit içerikli bir kanal içi ilaç olan Calasept'in mandibular kanala taşırılması ile ilgili yayınladıkları bir vaka raporunda hastanın mevcut ilk şikayetlerinin ağrı ve şişlik olduğunu, parestezinin ise yaklaşık 3-4 hafta sonra ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Patın cerrahi olarak uzaklaştırılmasından altı ay sonra hastada tüm semptomlar ortadan kalkmış ve İAS duyuşal olarak normale dönmüştür. Deneysel modellerde kalsiyum hidroksitin sinirle 60 dakikalık teması sonrasında sinir dokusunda geri dönüşümsüz bir hasarın oluştuğu ve sinir iletiminin tamamen durduğu gösterilmiştir (117). Ancak bu vakada patın sinirle temasından yaklaşık bir ay sonra görülen parestezi cerrahi müdahale sonrasında ortadan kaybolmuştur. Bahsedilen vaka raporu ve deneysel model sonuçları birbiri ile uyumluluk arz etmemektedir. Kök kanal patının sinir dokusu üzerindeki uzun süreli varlığının iskeminin çözülmesini engelleyebildiği, epinöral ödeme yol açarak sinir üzerinde daha fazla basınç oluşturduğu ve bağ dokusu proliferasyonuna yol açarak epinöral fibrozise yol açtığı belirtilmiştir (284). Endodontik dolgu maddesinin nörovasküler demete yaptığı bası sonucunda oluşan parestezi ile ilişkili pek çok vaka raporu vardır (58,76,77,253).

Kawakami ve ark (257) tarafından yapılan hayvan deneyinde kalsiyum hidroksit içerikli bir patın İAS üzerindeki erken ve geç dönem etkileri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar sinir dokusu üzerinde görülen değişikliklerin Wallerian dejenerasyonu ve rejenerasyonu olduğunu, uzun dönemde (bir yıla kadar) dejenere dokuların fagositozla

uzaklaştırılmasının ardından Schwann tüplerinin, aksonların ve Schwann hücrelerinin rejenerasyonu için bir iskelet görevi gördüğünü belirtmiştir. Araştırmacılar kalsiyum hidroksitin doku üzerindeki nörotoksik etkilerini alkali pH'sına bağlamışlardır. Gözlemledikleri rejenerasyona bağlı olarak kalsiyum hidroksit içerikli patın kimyasal etkilerinin kısa süreli olduğunu ifade etmişlerdir.

AH Plus'ın taşırılması ile ilgili literatürde yer alan bir vaka raporunda sol ikinci büyük azı dişin kök kanal tedavisi sırasında patın mandibular kanala taşırılmasından bir gün sonra alt dudağın sol tarafında ve de molar ve premolar dişlerin bukkal diş etinde uyuşukluk olduğu belirtilmiştir (251). Herhangi bir cerrahi müdahaleyi kabul etmeyen hastanın semptomlarının bir ay içinde hızla düzeldiği, yedi ay sonunda alt dudakla ilişkili parestezi ve anestezinin önemli ölçüde azaldığı ancak üç yıllık takip sonunda sol alt dudak bölgesindeki anestezinin persiste olarak kaldığı rapor edilmiştir. AH Plus'ın mandibular kanala taşırılması ile ilgili bir başka vaka raporunda hastada ilgili dişte şiddetli ağrı, sol alt dudakta uyuşukluk rapor edilmiştir (252). Hasta cerrahi müdahaleyi reddettiği için hastaya steroid yapıdaki prednisone ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan pregabalin türevi ilaçlar reçete edilmiş ve hasta takibe alınmıştır. Hastanın tüm semptomları iki hafta içinde ortadan kaybolmuştur. Araştırmacılar bu hızlı iyileşmeyi taşan pat miktarının az olmasına bağlamışlardır.

Pogrel (89) yayınladığı bir vaka serisinde kanal içinde radyografik olarak belirgin pat varlığının her zaman hastalarda semptom oluşturmadığını, hafif semptoma sahip pek çok vakada cerrahi müdahale yapılmadan semptomların düzelebildiğini ve şiddetli ağrı veya semptomlara sahip vakalarda ilk 48 saatin cerrahi müdahale için kritik öneme sahip olduğunu belirtmiştir. Patların nörotoksitesinin birbirinden farklı olması, patın mandibular kanala taşmasına rağmen epinöryum içine difüze olmadan kalması ve sinir fasiküllerine temas etmemiş olması görülen farklı durumların olası nedenleri olarak gösterilmiştir. Ayrıca taşkın preparasyonun epinöryumu perfore ederek patların perinöryuma yayılmasını kolaylaştırabileceği de belirtilmiştir. Kanal patının taşırılmasının ardından 24-36 saat sonra meydana gelen parestezinin prognozunun daha iyi olduğu bu durumun kullanılan patın daha az toksik olduğunun bir göstergesi olabileceği de ifade edilmiştir.

Literatürde yer alan bir başka vaka raporunda mandibular kanala taşan pat, ilgili bölgeden cerrahi işlemle altı ay sonra uzaklaştırılmıştır (285). Hastanın mevcut parestezi ve ağrı şikayeti cerrahi müdahaleden sekiz ay sonra tamamen düzelmiştir. Uzaklaştırılan madde histolojik olarak incelenmiş ve enerji dispersif x-ışını spektroskopisi yöntemi ile (SEM-EDS) analiz edilmiştir. Histolojik değerlendirmede granümatöz yabancı cisim reaksiyonu ile birlikte enflamatuvar doku varlığı tespit edilmiş, SEM-EDS analizinde ise yabancı cismin büyük oranda kalsiyum tungstat ve çok az miktarda zirkonyum oksitten oluştuğu belirlenmiştir. Pek çok kanal dolgu patının içeriğinde yer alan bu iki bileşik patın sertlik ve dayanıklılığını artırmak amacıyla kullanılmaktadır (285). AH Plus'ın içeriğinde de bu iki bileşik yer almaktadır. Araştırmacılar oluşan semptomları patın sinir üzerinde yaptığı mekanik basınç ile ilişkilendirmiştir.

Spielman (286) sinir üzerinde oluşan mekanik hasarın hasta üzerinde hemen duyuşsal bir bozukluk oluşturacağını oysa kimyasal hasarın bir kaç gün içinde algılanacağını belirtmiştir. Lokal anestetik ajanların depozisyonu veya endodontik taşkın preparasyon sonucunda meydana gelen paretezilerin bir kaç gün içinde düzeldiğı belirtilmiştir. Paretezinin uzun sürmesi veya kalıcı olması sinir lifinin yırtılması, sinir üzerinde devam eden basınç veya toksik endodontik materyalin varlığı ile ilişkilendirilmektedir (253).

Schwartz ve ark (287) iskemi ile sonuçlanan enflamatuvar ödemin mandibular kanal gibi dar ve kompakt bir boşlukta yer alan sinir ve yumuşak dokuların beslenmesini sağlayan kan damarları üzerinde yaptığı basınç ve oluşturduğu riskleri kompartman sendromu olarak adlandırmıştır. Kompartman sendromunun patofizyolojisi normal lokal doku homeostazının azalmasıdır ve bu artmış doku basıncı, azalmış kapiller kan akımı ve oksijen yoksunluğunun neden oduğı lokal doku nekrozu ile sonuçlanır. İlgili alandaki lokalize hemoraji ve ödem fibrozise yol açarak aksonal rejenerasyona engel olur. Klinik olarak bu tür bir yaralanmada hasta aniden ağrı duyabilir ve azalmış duyarlılık oluşabilir (287).

Çalışmamızın sonuçları ve literatür bilgileri göstermektedir ki; nörovasküler dokular içerisine yayılan taşkın dolguların oluşturduğu sekel ve prognozu değerlendirirken oluşan paretezinin kesin sebebini ve primer etiyolojisini belirlemek

oldukça zordur. Bu nedenle hekim taşkın kanal dolgusu vakalarında eğerin İAS üzerinde direkt hasar oluşturma ihtimalini (75,288), güta perka gibi solid materyallerin yaptığı basınca bağlı hasarı (75,76), nöroma (62) ile sonuçlanan epinöral fibrozis ihtimallerini göz önünde bulundurmalıdır.

Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde etik nedenlerden dolayı kullanılan denek sayısı oldukça sınırlıdır. Sınırlı sayıda denek kullanılması, çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde her bir örnekten elde edilen sonuçları oldukça etkin kılmıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Yaptığımız çalışmada AH Plus, GuttaFlow, Sealapex ve Smartpastebio kanal dolgu patlarının sinir dokusu üzerinde dejeneratif ve enflamatuvar yanıt oluşturarak nörotoksisite gösterdikleri tespit edildi.

2. Değerlendirilen 4 pat arasında histolojik olarak en fazla nörotoksik etki gösteren patın Sealapex, en az toksik etki gösteren patın ise GuttaFlow olduğu belirlendi.

3. Bütün patların siyatik sinir üzerinde durdukları 5 dk, 30 dk, 120 dk ve 15 günlük zaman periyotları sonunda sinir ileti hızını değişen derecelerde azalttığı ancak bu etkinin sinir iletimini durduracak şiddette olmadığı görüldü.

4. Endodonti pratiğinde yaygın olarak kullanılan bu patların sahip olduğu nörotoksisite nedeniyle kök kanal dolgusunun periapikal alana taşırılmaması için endodontik tedavinin her aşaması dikkatle değerlendirilmeli, doğru çalışma boyutu tespiti için radyografiler ve elektronik apeks bulucular kullanılmalıdır.

5. Kök kanal tedavisi sırasında oluşan sinir hasarına bağlı olarak gelişen geri dönüşümsüz parestezi, anestezi ve hipoestezi gibi duysal bozukluklar ile sinir demetinde oluşan kimyasal yaralanmanın şiddeti arasında doğrudan bir ilişki olup olmadığının anlaşılması için daha ileri hayvan deneyleri ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. ESE (1994). Consensus report of the European Society of Endodontology on quality guidelines for endodontic treatment. *Int Endod J* 27: 115-124.
2. Saleh IM, Ruyter IE, Haapasalo M, Orstavik D (2002). The effects of dentine pretreatment on the adhesion of root-canal sealers. *Int Endod J* 35: 859-866.
3. ElDeeb ME (1985). The sealing ability of injection-molded thermoplasticized gutta-percha. *J Endod* 11: 84-86.
4. Skinner RL, Himel VT (1987). The sealing ability of injection-molded thermoplasticized gutta-percha with and without the use of sealers. *J Endod* 13: 315-317.
5. Schafer E, Olthoff G (2002). Effect of three different sealers on the sealing ability of both thermafil obturators and cold laterally compacted Gutta-Percha. *J Endod* 28: 638-642.
6. Siqueira JF, Jr., Favieri A, Gahyva SM, Moraes SR, Lima KC (2000). Antimicrobial activity and flow rate of newer and established root canal sealers. *J Endod* 26: 274-277.
7. Bouillaguet S, Wataha JC, Lockwood PE, Galgano C, Golay A (2004). Cytotoxicity and sealing properties of four classes of endodontic sealers evaluated by succinic dehydrogenase activity and confocal laser scanning microscopy. *Eur J Oral Sci* 112: 182-187.
8. Baugh D, Wallace J (2005). The role of apical instrumentation in root canal treatment: a review of the literature. *J Endod* 31: 333-340.
9. Fairbourn DR, McWalter GM, Montgomery S (1987). The effect of four preparation techniques on the amount of apically extruded debris. *J Endod* 13: 102-108.
10. McKendry DJ (1990). Comparison of balanced forces, endosonic, and step-back filing instrumentation techniques: quantification of extruded apical debris. *J Endod* 16: 24-27.
11. Glickman GN, Gluskin AH, Johnson WT, Lin J (2005). The crisis in endodontic education: current perspectives and strategies for change. *J Endod* 31: 255-261.
12. Brodin P, Roed A, Aars H, Orstavik D (1982). Neurotoxic effects of root filling materials on rat phrenic nerve in vitro. *J Dent Res* 61: 1020-1023.

13. Poveda R, Bagan JV, Fernandez JM, Sanchis JM (2006). Mental nerve paresthesia associated with endodontic paste within the mandibular canal: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102: e46-49.
14. Morse DR (1997). Endodontic-related inferior alveolar nerve and mental foramen paresthesia. *Compend Contin Educ Dent* 18: 963-968, 970-963, 976-968.
15. Kothari P, Hanson N, Cannell H (1996). Bilateral mandibular nerve damage following root canal therapy. *Br Dent J* 180: 189-190.
16. Briseno BM, Willershausen B (1990). Root canal sealer cytotoxicity on human gingival fibroblasts. 1. Zinc oxide-eugenol-based sealers. *J Endod* 16: 383-386.
17. Briseno BM, Willershausen B (1991). Root canal sealer cytotoxicity on human gingival fibroblasts: 2. Silicone- and resin-based sealers. *J Endod* 17: 537-540.
18. Briseno BM, Willershausen B (1992). Root canal sealer cytotoxicity with human gingival Fibroblasts. III. Calcium hydroxide-based sealers. *J Endod* 18: 110-113.
19. Zmener O (2004). Tissue response to a new methacrylate-based root canal sealer: preliminary observations in the subcutaneous connective tissue of rats. *J Endod* 30: 348-351.
20. Orstavik D, Brodin P, Aas E (1983). Paraesthesia following endodontic treatment: survey of the literature and report of a case. *Int Endod J* 16: 167-172.
21. Orstavik D, Mjor IA (1988). Histopathology and x-ray microanalysis of the subcutaneous tissue response to endodontic sealers. *J Endod* 14: 13-23.
22. Sundqvist G, Figdor D, Persson S, Sjogren U (1998). Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 86-93.
23. Torabinejad M, Lemon RR. (2002). Procedural Accidents. *Principles and Practice of Endodontics* (Ed: Walton RE, Torabinejad M.). 3rd ed. USA: W.B. Saunders Company. 310-330.
24. Duigou C (2004). Discuss the prevention and management of procedural errors during endodontic treatment. *Aust Endod J* 30: 74-78.
25. Gutmann JL, Dumsha TC, Lovdah PE, Hovlan EJ (1997). Problem solving in endodontics: prevention. identification and management. 3rd ed. St Louis: Mosby. 1-199.

26. Vertucci FJ, Haddix JE, Britto LR (2006). Tooth morphology and access cavity preparation. Pathways of the pulp (Ed: Cohen S, Hargreaves KM). 9th ed. Canada: Mosby. 148-232.
27. Oswald RJ (1979). Procedural accidents and their repair. Dent Clin North Am 23: 593-616.
28. Jafarzadeh H, Abbott PV (2007). Ledge formation: review of a great challenge in endodontics. J Endod 33: 1155-1162.
29. Kapalas A, Lambrianidis T (2000). Factors associated with root canal ledging during instrumentation. Endod Dent Traumatol 16: 229-231.
30. Benenati FW, Roane JB, Biggs JT, Simon JH (1986). Recall evaluation of iatrogenic root perforations repaired with amalgam and gutta-percha. J Endod 12: 161-166.
31. Ingle JI, Bakland LK. (2002). Endodontics. Hamilton, Ontario: BC Decker. 109-113, 572-657, 815-133.
32. Cameron SM, Whitlock WL, Tabor MS (1996). Foreign body aspiration in dentistry: a review. J Am Dent Assoc 127: 1224-1229.
33. Zitzmann NU, Elsasser S, Fried R, Marinello CP (1999). Foreign body ingestion and aspiration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 88: 657-660.
34. Becker GL, Cohen S, Borer R (1974). The sequelae of accidentally injecting sodium hypochlorite beyond the root apex. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 38: 633-638.
35. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Ghedini G, Papadia F (1996). Severe facial edema following root canal treatment. Arch Dermatol 132: 231-233.
36. Mehra P, Clancy C, Wu J (2000). Formation of a facial hematoma during endodontic therapy. J Am Dent Assoc 131: 67-71.
37. Gursoy UK, Bostanci V, Kosger HH (2006). Palatal mucosa necrosis because of accidental sodium hypochlorite injection instead of anaesthetic solution. Int Endod J 39: 157-161.
38. Patterson CJ, McLundie AC (1989). Apical penetration by a root canal irrigant: a case report. Int Endod J 22: 197-199.
39. Alaçam T (2000). Endodonti. Ankara: Barış yayınları.

40. Ruddle CJ (2002). Cleaning and shaping the root canal system. Pathways of the pulp (Ed: Cohen S, Burns RC). 8th ed. St. Louise: Mosby Inc. 231-291.
41. Walton RE, Vertucci FJ. (2002). Internal Anatomy. Principles and Practice of Endodontics (Ed: Walton RE, Torabinejad M). 3rd ed. USA: W.B. Saunders. 176.
42. Dummer PM, McGinn JH, Rees DG (1984). The position and topography of the apical canal constriction and apical foramen. *Int Endod J* 17: 192-198.
43. Weine FS (1982). Endodontic Therapy. St. Louise: Mosby Co.
44. Ricucci D (1998). Apical limit of root canal instrumentation and obturation, part 1. Literature review. *Int Endod J* 31: 384-393.
45. Ricucci D, Langeland K (1998). Apical limit of root canal instrumentation and obturation, part 2. A histological study. *Int Endod J* 31: 394-409.
46. Kuttler Y (1955). Microscopic investigation of root apexes. *J Am Dent Assoc* 50: 544-552.
47. Gluskin AH (2005). Mishaps and serious complications in endodontic obturation. *Endodontic Topics* 12: 52-70.
48. ElAyouti A, Weiger R, Lost C (2001). Frequency of overinstrumentation with an acceptable radiographic working length. *J Endod* 27: 49-52.
49. Seltzer S, Naidorf IJ (1985). Flare-ups in endodontics: I. Etiological factors. *J Endod* 11: 472-478.
50. Siqueira JF, Jr. (2003). Microbial causes of endodontic flare-ups. *Int Endod J* 36: 453-463.
51. Ross RS, Nicholls JI, Harrington GW (1991). A comparison of strains generated during placement of five endodontic posts. *J Endod* 17: 450-456.
52. Walton RE (2002). Longitudinal Tooth Fractures. Principles and Practice of Endodontics (Ed: Walton RE, Torabinejad M.). 3rd ed. USA: W.B. Saunders. 499-519.
53. Ricks-Williamson LJ, Fotos PG, Goel VK, Spivey JD, Rivera EM, et al. (1995). A three-dimensional finite-element stress analysis of an endodontically prepared maxillary central incisor. *J Endod* 21: 362-367.
54. Harvey TE, White JT, Leeb IJ (1981). Lateral condensation stress in root canals. *J Endod* 7: 151-155.

55. Holcomb JQ, Pitts DL, Nicholls JI (1987). Further investigation of spreader loads required to cause vertical root fracture during lateral condensation. *J Endod* 13: 277-284.
56. Dang DA, Walton RE (1989). Vertical root fracture and root distortion: effect of spreader design. *J Endod* 15: 294-301.
57. Gutierrez JH, Brizuela C, Villota E (1999). Human teeth with periapical pathosis after overinstrumentation and overfilling of the root canals: a scanning electron microscopic study. *Int Endod J* 32: 40-48.
58. Scolozzi P, Lombardi T, Jaques B (2004). Successful inferior alveolar nerve decompression for dysesthesia following endodontic treatment: report of 4 cases treated by mandibular sagittal osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 97: 625-631.
59. Alantar A, Tarragano H, Lefevre B (1994). Extrusion of endodontic filling material into the insertions of the mylohyoid muscle. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 78: 646-649.
60. Knowles KI, Jergenson MA, Howard JH (2003). Paresthesia associated with endodontic treatment of mandibular premolars. *J Endod* 29: 768-770.
61. Nasseh I, Berberi A. (1992). Paresthésies d'origine endodontique. A propos de deux cas. *Rev Fr Endod* 11: 69-75.
62. LaBanc JP, Epker BN (1984). Serious inferior alveolar nerve dysesthesia after endodontic procedure: report of three cases. *J Am Dent Assoc* 108: 605-607.
63. Grotz KA, Al-Nawas B, de Aguiar EG, Schulz A, Wagner W (1998). Treatment of injuries to the inferior alveolar nerve after endodontic procedures. *Clin Oral Investig* 2: 73-76.
64. AAE (1994). Glossary. Contemporary terminology for endodontics. Chicago, Illinois: American Association of Endodontists.
65. Antrim DD (1978). Paresthesia of the inferior alveolar nerve caused by periapical pathology. *J Endod* 4: 220-221.
66. Cohenca N, Rotstein I (1996). Mental nerve paresthesia associated with a non-vital tooth. *Endod Dent Traumatol* 12: 298-300.
67. Joubert JJ, Farman AG, Nortje CJ (1979). Lip paresthesia of dental origin. *J Oral Med* 34: 26-27.

68. Gilbert BO, Dickerson AW, 2nd (1981). Paresthesia of the mental nerve after an acute exacerbation of chronic apical periodontitis. *J Am Dent Assoc* 103: 588-590.
69. Glassman GD (1987). Flare-up with associated paresthesia of a mandibular second premolar with three root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 64: 110-113.
70. Lambrianidis T, Molyvdas J (1987). Paresthesia of the inferior alveolar nerve caused by periodontal-endodontic pathosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63: 90-92.
71. Rodella LF, Buffoli B, Labanca M, Rezzani R (2012). A review of the mandibular and maxillary nerve supplies and their clinical relevance. *Arch Oral Biol* 57: 323-334.
72. Piagkou M, Demesticha T, Skandalakis P, Johnson EO (2011). Functional anatomy of the mandibular nerve: consequences of nerve injury and entrapment. *Clin Anat* 24: 143-150.
73. Martini FH, Timmons MJ, McKinley MP (2000). *Human Anatomy*. 3rd ed New Jersey: Prentice-Hall: 359
74. Denio D, Torabinejad M, Bakland LK (1992). Anatomical relationship of the mandibular canal to its surrounding structures in mature mandibles. *J Endod* 18: 161-165.
75. Nitzan DW, Stabholz A, Azaz B (1983). Concepts of accidental overfilling and overinstrumentation in the mandibular canal during root canal treatment. *J Endod* 9: 81-85.
76. Fanibunda K, Whitworth J, Steele J (1998). The management of thermomechanically compacted gutta percha extrusion in the inferior dental canal. *Br Dent J* 184: 330-332.
77. Blanas N, Kienle F, Sandor GK (2004). Inferior alveolar nerve injury caused by thermoplastic gutta-percha overextension. *J Can Dent Assoc* 70: 384-387.
78. Seddon HJ (1943). Three types of nerve injuries. *Brain* 66: 237–288.
79. Kozam G (1977). The effect of eugenol on nerve transmission. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 44: 799-805.

80. de Oliveira Mendes ST, Ribeiro Sobrinho AP, de Carvalho AT, de Souza Cortes MI, Vieira LQ (2003). In vitro evaluation of the cytotoxicity of two root canal sealers on macrophage activity. *J Endod* 29: 95-99.
81. Guigand M, Pellen-Mussi P, Le Goff A, Vulcain JM, Bonnaure-Mallet M (1999). Evaluation of the cytocompatibility of three endodontic materials. *J Endod* 25: 419-423.
82. Serene TP, Vesely J, Boackle RJ (1988). Complement activation as a possible in vitro indication of the inflammatory potential of endodontic materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65: 354-357.
83. Brodin P (1988). Neurotoxic and analgesic effects of root canal cements and pulp-protecting dental materials. *Endod Dent Traumatol* 4: 1-11.
84. Serper A, Ucer O, Onur R, Etikan I (1998). Comparative neurotoxic effects of root canal filling materials on rat sciatic nerve. *J Endod* 24: 592-594.
85. Tamse A, Kaffe I, Littner MM, Kozlovsky A (1982). Paresthesia following overextension of AH-26: report of two cases and review of the literature. *J Endod* 8: 88-90.
86. Rowe A (1983). Damage to the inferior dental nerve during or following endodontic treatment. *Br Dent J* 155: 306-307.
87. Morse DR (1997). Infection-related mental and inferior alveolar nerve paresthesia: literature review and presentation of two cases. *J Endod* 23: 457-460.
88. Farren ST, Sadoff RS, Penna KJ (2008). Sodium hypochlorite chemical burn. Case report. *N Y State Dent J* 74: 61-62.
89. Pogrel MA (2007). Damage to the inferior alveolar nerve as the result of root canal therapy. *J Am Dent Assoc* 138: 65-69.
90. Franco A, Ferronato G. (1996). *Il nervo mandibolare in odontostomatologia*. Padova, Italy: Frafra Sas.
91. Gambarini G, Plotino G, Grande NM, Testarelli L, Prencipe M (2011). Differential diagnosis of endodontic-related inferior alveolar nerve paraesthesia with cone beam computed tomography: a case report. *Int Endod J* 44: 176-181.
92. Mjör IA, Orstavik D. (1985). *Endodontics. Dental Materials: Biological Properties and Clinical Evaluations* (Ed: Mjör IA) Boca Raton, FL: CRC Press Inc.:125-135.

93. Spangberg L (1982). Endodontic Filling Materials. Biocompatibility of Dental Materials volume III Biocompatibility of Dental Restorative Materials (Ed: Smith DC, Williams DF). Boca Raton, FL: CRC Pres Inc. 161-222.
94. Combe EC, Burke FJT, Douglas WH. (1999). Dental Biomaterials. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers.
95. Çalışkan MK (2006). Endodontide Tanı ve Tedaviler. 2nd ed. İstanbul: Nobel. 401-424.
96. Grossman LI (1982). Endodontic practice. Philadelphia: Lea & Febiger.
97. Ingle JI, Luebke RG, Zidel JD, Walton RE, Taintor JF. (1985). Obturation of the radicular space. Endodontics (Ed: Ingle J.I, Taintor JF) 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 223-307.
98. Langeland K (1974). Root canal sealants and pastes. Dent Clin North Am 18: 309-327.
99. Block RM, Lewis RD, Hirsch J, Coffey J, Langeland K (1983). Systemic distribution of ¹⁴C-labeled Paraformaldehyde incorporated within Formocresol following pulpotomies in dogs. J Endod 9: 176-189.
100. Branstetter J, von Fraunhofer JA (1982). The physical properties and sealing action of endodontic sealer cements: a review of the literature. J Endod 8: 312-316.
101. Gatewood RS (2007). Endodontic materials. Dent Clin North Am 51: 695-712, vii.
102. Johnson WT, Gutmann JL. (2006). Obturation of the cleaned and shaped root canal system. Pathways of the Pulp (Ed: Cohnen S, Hargreaves K). 9th ed. St Louis, MO: Mosby-Elsevier Inc. 358-399.
103. Hume WR (1984). Effect of eugenol on respiration and division in human pulp, mouse fibroblasts, and liver cells in vitro. J Dent Res 63: 1262-1265.
104. al-Khatib ZZ, Baum RH, Morse DR, Yesilsoy C, Bhambhani S, et al. (1990). The antimicrobial effect of various endodontic sealers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 70: 784-790.
105. Kaplan AE, Picca M, Gonzalez MI, Macchi RL, Molgatini SL (1999). Antimicrobial effect of six endodontic sealers: an in vitro evaluation. Endod Dent Traumatol 15: 42-45.
106. Camps J, About I (2003). Cytotoxicity testing of endodontic sealers: a new method. J Endod 29: 583-586.

107. Sleder FS, Ludlow MO, Bohacek JR (1991). Long-term sealing ability of a calcium hydroxide sealer. *J Endod* 17: 541-543.
108. Desai S, Chandler N (2009). Calcium hydroxide-based root canal sealers: a review. *J Endod* 35: 475-480.
109. Cvek M (1974). Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. IV. Periodontal healing and closure of the root canal in the coronal fragment of teeth with intra-alveolar fracture and vital apical fragment. A follow-up. *Odontol Revy* 25: 239-246.
110. Bystrom A, Claesson R, Sundqvist G (1985). The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol* 1: 170-175.
111. Manhart MJ (1982). The calcium hydroxide method of endodontic sealing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 54: 219-224.
112. Tronstad L, Andreasen JO, Hasselgren G, Kristerson L, Riis I (1981). pH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide. *J Endod* 7: 17-21.
113. Stock CJ (1985). Calcium hydroxide: root resorption and perio-endo lesions. *Br Dent J* 158: 325-334.
114. Barnett F, Trope M, Rooney J, Tronstad L (1989). In vivo sealing ability of calcium hydroxide-containing root canal sealers. *Endod Dent Traumatol* 5: 23-26.
115. Kayaoglu G, Erten H, Alacam T, Orstavik D (2005). Short-term antibacterial activity of root canal sealers towards *Enterococcus faecalis*. *Int Endod J* 38: 483-488.
116. Lai CC, Huang FM, Yang HW, Chan Y, Huang MS (2001). Antimicrobial activity of four root canal sealers against endodontic pathogens. *Clin Oral Investig* 5: 236-239.
117. Boiesen J, Brodin P (1991). Neurotoxic effect of two root canal sealers with calcium hydroxide on rat phrenic nerve in vitro. *Endod Dent Traumatol* 7: 242-245.

118. Tagger M, Tagger E (1989). Periapical reactions to calcium hydroxide-containing sealers and AH 26 in monkeys. *Endod Dent Traumatol* 5: 139-146.
119. Tronstad L (1988). Root resorption-etiology, terminology and clinical manifestations. *Endod Dent Traumatol* 4: 241-252.
120. Safavi KE, Nichols FC (1993). Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *J Endod* 19: 76-78.
121. Holland R, de Mello W, Nery MJ, Bernabe PF, de Souza V (1977). Reaction of human periapical tissue to pulp extirpation and immediate root canal filling with calcium hydroxide. *J Endod* 3: 63-67.
122. Wong GG, Witek-Giannotti J, Hewick RM, Clark SC, Ogawa M (1988). Interleukin 6: identification as a hematopoietic colony-stimulating factor. *Behring Inst Mitt*: 40-47.
123. Gomes-Filho JE, Gomes AC, Watanabe S, Oliveira SH, Bernabe PF (2011). Evaluation of tissue reaction, cell viability and cytokine production induced by Sealapex Plus. *J Appl Oral Sci* 19: 329-336.
124. Scelza MZ, Linhares AB, da Silva LE, Granjeiro JM, Alves GG (2012). A multiparametric assay to compare the cytotoxicity of endodontic sealers with primary human osteoblasts. *Int Endod J* 45: 12-18.
125. Silva EJ, Accorsi-Mendonca T, Almeida JF, Ferraz CC, Gomes BP (2012). Evaluation of cytotoxicity and up-regulation of gelatinases in human fibroblast cells by four root canal sealers. *Int Endod J* 45: 49-56.
126. Huang TH, Ding SJ, Hsu TZ, Lee ZD, Kao CT (2004). Root canal sealers induce cytotoxicity and necrosis. *J Mater Sci Mater Med* 15: 767-771.
127. Pitt Ford TR (1979). The leakage of root fillings using glass ionomer cement and other materials. *Br Dent J* 146: 273-278.
128. Pissiotis E, Sapounas G, Spangberg LS (1991). Silver glass ionomer cement as a retrograde filling material: a study in vitro. *J Endod* 17: 225-229.
129. Kolokuris I, Beltes P, Economides N, Vlemmas I (1996). Experimental study of the biocompatibility of a new glass-ionomer root canal sealer (Ketac-Endo). *J Endod* 22: 395-398.

130. Üngör M, Yavru S., Kont F., Simsek A. (1998). Kanal dolgu patlarının sitotoksitelerinin Vero hücre kültürleri üzerinde araştırılması. Selçuk Üniv Dis Hek Fak Dergisi 8: 66-70.
131. Smith MA, Steiman HR (1994). An in vitro evaluation of microleakage of two new and two old root canal sealers. J Endod 20: 18-21.
132. Loest C, Trope M., Friedman S. (1993). Follow-up of root canals obturated with glass ionomer and epoxy resin root canal sealer. J Endod 19: 201.
133. Saleh IM (2007). Root canal sealers: adhesive and antibacterial properties in relation to sealing ability.: Faculty of Dentistry University of Oslo.
134. Orstavik D, Nordahl I, Tibballs JE (2001). Dimensional change following setting of root canal sealer materials. Dent Mater 17: 512-519.
135. Miletic I, Devcic N, Anic I, Borcic J, Karlovic Z, et al. (2005). The cytotoxicity of RoekoSeal and AH plus compared during different setting periods. J Endod 31: 307-309.
136. Ardila CN, Wu MK, Wesselink PR (2003). Percentage of filled canal area in mandibular molars after conventional root-canal instrumentation and after a noninstrumentation technique (NIT). Int Endod J 36: 591-598.
137. Gencoglu N, Turkmen C, Ahiskali R (2003). A new silicon-based root canal sealer (Roekoseal-Automix). J Oral Rehabil 30: 753-757.
138. Nawal RR, Parande M, Sehgal R, Naik A, Rao NR (2011). A comparative evaluation of antimicrobial efficacy and flow properties for Epiphany, Guttaflow and AH-Plus sealer. Int Endod J 44: 307-313.
139. Hammad M, Qualtrough A, Silikas N (2008). Extended setting shrinkage behavior of endodontic sealers. J Endod 34: 90-93.
140. Bouillaguet S, Shaw L, Barthelemy J, Krejci I, Wataha JC (2008). Long-term sealing ability of Pulp Canal Sealer, AH-Plus, GuttaFlow and Epiphany. Int Endod J 41: 219-226.
141. De-Deus G, Brandao MC, Fidel RA, Fidel SR (2007). The sealing ability of GuttaFlow in oval-shaped canals: an ex vivo study using a polymicrobial leakage model. Int Endod J 40: 794-799.

142. Bouillaguet S, Wataha JC, Tay FR, Brackett MG, Lockwood PE (2006). Initial in vitro biological response to contemporary endodontic sealers. *J Endod* 32: 989-992.
143. Eldeniz AU, Mustafa K, Orstavik D, Dahl JE (2007). Cytotoxicity of new resin-, calcium hydroxide- and silicone-based root canal sealers on fibroblasts derived from human gingiva and L929 cell lines. *Int Endod J* 40: 329-337.
144. Barthel CR, Losche GM, Zimmer S, Roulet JF (1994). Dye penetration in root canals filled with AH26 in different consistencies. *J Endod* 20: 436-439.
145. Mamootil K, Messer HH (2007). Penetration of dentinal tubules by endodontic sealer cements in extracted teeth and in vivo. *Int Endod J* 40: 873-881.
146. Christensen GJ (1998). Bleaching teeth: report of a survey, 1997. *J Esthet Dent* 10: 16-20.
147. Spangberg LS, Barbosa SV, Lavigne GD (1993). AH 26 releases formaldehyde. *J Endod* 19: 596-598.
148. Cohen BI, Pagnillo MK, Musikant BL, Deutsch AS (2000). An in vitro study of the cytotoxicity of two root canal sealers. *J Endod* 26: 228-229.
149. Leyhausen G, Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Geurtsen W (1999). Genotoxicity and cytotoxicity of the epoxy resin-based root canal sealer AH plus. *J Endod* 25: 109-113.
150. Azar NG, Heidari M, Bahrami ZS, Shokri F (2000). In vitro cytotoxicity of a new epoxy resin root canal sealer. *J Endod* 26: 462-465.
151. Geurtsen W, Leinenbach F, Krage T, Leyhausen G (1998). Cytotoxicity of four root canal sealers in permanent 3T3 cells and primary human periodontal ligament fibroblast cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 592-597.
152. Koulaouzidou EA, Papazisis KT, Beltes P, Geromichalos GD, Kortsaris AH (1998). Cytotoxicity of three resin-based root canal sealers: an in vitro evaluation. *Endod Dent Traumatol* 14: 182-185.
153. Meryon SD, Brook AM (1990). In vitro comparison of the cytotoxicity of twelve endodontic materials using a new technique. *Int Endod J* 23: 203-210.
154. Vajrabhaya L, Sithisarn P (1997). Multilayer and monolayer cell cultures in a cytotoxicity assay of root canal sealers. *Int Endod J* 30: 141-144.

155. Huang TH, Yang JJ, Li H, Kao CT (2002). The biocompatibility evaluation of epoxy resin-based root canal sealers in vitro. *Biomaterials* 23: 77-83.
156. Schweikl H, Schmalz G, Federlin M (1998). Mutagenicity of the root canal sealer AHPlus in the Ames test. *Clin Oral Investig* 2: 125-129.
157. Lloyd A, Gutmann J, Dummer P, Newcombe R (1997). Microleakage of Diaket and amalgam in root-end cavities prepared using MicroMega sonic retro-prep tips. *Int Endod J* 30: 196-204.
158. Wennberg A, Orstavik D (1990). Adhesion of root canal sealers to bovine dentine and gutta-percha. *Int Endod J* 23: 13-19.
159. Wu MK, De Gee AJ, Wesselink PR, Moorer WR (1993). Fluid transport and bacterial penetration along root canal fillings. *Int Endod J* 26: 203-208.
160. Rising DW, Goldman M, Brayton SM (1975). Histologic appraisal of 3 experimental root canal filling materials. *J Endod* 1: 172-177.
161. Benkel BH, Rising DW, Goldman LB, Rosen H, Goldman M, et al. (1976). Use of a hydrophilic plastic as a root canal filling material. *J Endod* 2: 196-202.
162. Kronman JH, Goldman M, Goldman LB, Coleman E, Kliment CK (1979). Microbiologic evaluation of poly-HEMA root canal filling material. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 48: 175-177.
163. Langeland K, Olsson B, Pascon EA (1981). Biological evaluation of Hydron. *J Endod* 7: 196-204.
164. Rhome BH, Solomon EA, Rabinowitz JL (1981). [Isotopic evaluation of the sealing properties of lateral condensation, vertical condensation, and Hydron]. *J Endod* 7: 458-461.
165. Murrin JR, Reader A, Foreman DW, Beck M, Meyers WJ (1985). Hydron versus gutta-percha and sealer: a study of endodontic leakage using the scanning electron microscope and energy-dispersive analysis. *J Endod* 11: 101-109.
166. Zmener O, Pameijer CH, Serrano SA, Vidueira M, Macchi RL (2008). Significance of moist root canal dentin with the use of methacrylate-based endodontic sealers: an in vitro coronal dye leakage study. *J Endod* 34: 76-79.
167. Jainan A, Palamara JE, Messer HH (2007). Push-out bond strengths of the dentine-sealer interface with and without a main cone. *Int Endod J* 40: 882-890.

168. Zmener O, Pameijer CH (2004). Clinical and radiographic evaluation of a resin-based root canal sealer. *Am J Dent* 17: 19-22.
169. Kim YK, Grandini S, Ames JM, Gu LS, Kim SK, et al. (2010). Critical review on methacrylate resin-based root canal sealers. *J Endod* 36: 383-399.
170. Perdigao J, Lopes MM, Gomes G (2007). Interfacial adaptation of adhesive materials to root canal dentin. *J Endod* 33: 259-263.
171. Kokkas AB, Boutsoukias A, Vassiliadis LP, Stavrianos CK (2004). The influence of the smear layer on dentinal tubule penetration depth by three different root canal sealers: an in vitro study. *J Endod* 30: 100-102.
172. Economides N, Kokorikos I, Kolokouris I, Panagiotis B, Gogos C (2004). Comparative study of apical sealing ability of a new resin-based root canal sealer. *J Endod* 30: 403-405.
173. Gogos C, Economides N, Stavrianos C, Kolokouris I, Kokorikos I (2004). Adhesion of a new methacrylate resin-based sealer to human dentin. *J Endod* 30: 238-240.
174. Gambarini G, Andreasi-Bassi M, Bolognini G, Testarelli L, Nocca G, et al. (2003). Cytotoxicity of a new endodontic filling material. *Aust Endod J* 29: 17-19.
175. Radovic I, Monticelli F, Goracci C, Vulicevic ZR, Ferrari M (2008). Self-adhesive resin cements: a literature review. *J Adhes Dent* 10: 251-258.
176. Himel VT, McSpadden JT, Goodis HE. (2006). Instruments, materials and devices. *Pathways of the Pulp* (Ed: Cohen S, Hargreaves MK) 9nd ed. St Louis: Mosby. 263-290.
177. Johnson DJ (2008). Root canal filling materials. *Ingle's Endodontics 6* (Ed: Ingle JI, Bakland LK, Baumgartner JC) BC Decker Inc. 1019-1087.
178. Fanibunda KB (1984). Adverse response to endodontic material containing paraformaldehyde. *Br Dent J* 157: 231-235.
179. Allard KU (1986). Paraesthesia--a consequence of a controversial root-filling material? A case report. *Int Endod J* 19: 205-208.
180. Kleier DJ, Averbach RE (1988). Painful dysesthesia of the inferior alveolar nerve following use of a paraformaldehyde-containing root canal sealer. *Endod Dent Traumatol* 4: 46-48.

181. Kaufman AY, Rosenberg L (1980). Paresthesia caused by Endomethasone. *J Endod* 6: 529-531.
182. Best S.M. PA, Thian ES, Huang J. (2008). Bioceramics: Past, Present and for the Future. *Journal of the European Ceramic Society* 28: 1319-1327.
183. Dubok V (2000). Bioceramics Yesterday, Today, Tomorrow. *Powder Metallurgy and Metal Ceramics* 39: 381-394.
184. Hench L (1991). Bioceramics: from concept to clinic. *J Am Ceram Soc* 74: 1487-1510.
185. Koch KA, Brave DG, Nasseh AA (2010). Bioceramic technology: closing the endo-restorative circle, Part I. *Dent Today* 29: 100-105.
186. Zhang H, Shen Y, Ruse ND, Haapasalo M (2009). Antibacterial activity of endodontic sealers by modified direct contact test against *Enterococcus faecalis*. *J Endod* 35: 1051-1055.
187. Kossev D, Stefanov V (2009). Ceramics-based sealers as new alternative to currently used endodontic sealers. *Roots* 1: 42-48.
188. Zhang W, Li Z, Peng B (2010). Ex vivo cytotoxicity of a new calcium silicate-based canal filling material. *Int Endod J* 43: 769-774.
189. Willershausen I, Callaway A, Briseno B, Willershausen B (2011). In vitro analysis of the cytotoxicity and the antimicrobial effect of four endodontic sealers. *Head Face Med* 7: 15.
190. Murray PE, García-Godoy C., García-Godoy F. (2007). How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12: E258-266.
191. Schmalz G (1997). Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clin Oral Investig* 1: 154-162.
192. Phillipps RW (1991). Biological consideration in use of dental materials. *Skinner's Science of Dental Materials* Indiana: W. B. Saunders Company.
193. Bayırlı G (1990). *Pratik Endodonti*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi.
194. De Deus QD (1975). Frequency, location, and direction of the lateral, secondary, and accessory canals. *J Endod* 1: 361-366.

195. Dongari A, Lambrianidis T (1988). Periodontally derived pulpal lesions. *Endod Dent Traumatol* 4: 49-54.
196. Gulati N, Chandra S, Aggarwal PK, Jaiswal JN, Singh M (1991). Cytotoxicity of eugenol in sealer containing zinc-oxide. *Endod Dent Traumatol* 7: 181-185.
197. Holland R, Valle GF, Taintor JF, Ingle JI (1983). Influence of bony resorption on endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55: 191-203.
198. Soares I, Goldberg F, Massone EJ, Soares IM (1990). Periapical tissue response to two calcium hydroxide-containing endodontic sealers. *J Endod* 16: 166-169.
199. Lambrianidis TP (2001). *Risk Management in Root Canal Treatment*. Greece: University Studio Press.
200. Stanford JW (1980). Recommended standard practices for biological evaluation of dental materials. *Int Dent J* 30: 140-188.
201. Stanley HR (1992). Biological evaluation of dental materials. *Int Dent J* 42: 37-46.
202. Neff T, Layman D, Jeansonne BG (2002). In vitro cytotoxicity evaluation of endodontic sealers exposed to heat before assay. *J Endod* 28: 811-814.
203. Mendes STO, Sobrinho APR, Carvalho AT, Cortes MIS, Vieira LQ. (2003). In vitro evaluation of the cytotoxicity of two root canal sealers on macrophage activity. *J Endod* 29: 95- 99.
204. Safavi KE, Spangberg LS, Costa NS, Jr., Sapounas G (1989). An in vitro method for longitudinal evaluation of toxicity of endodontic sealers. *J Endod* 15: 484-486.
205. Schwarze T, Fiedler I, Leyhausen G, Geurtsen W (2002). The cellular compatibility of five endodontic sealers during the setting period. *J Endod* 28: 784-786.
206. Schwarze T, Leyhausen G, Geurtsen W (2002). Long-term cytocompatibility of various endodontic sealers using a new root canal model. *J Endod* 28: 749-753.
207. Spangberg L, Langeland K (1973). Biologic effects of dental materials. 1. Toxicity of root canal filling materials on HeLa cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 35: 402-414.
208. Shipper G, Teixeira FB, Arnold RR, Trope M (2005). Periapical inflammation after coronal microbial inoculation of dog roots filled with gutta-percha or resilon. *J Endod* 31: 91-96.

209. Langeland K (1978). Correlation of screening tests to usage tests. *J Endod* 4: 300-303.
210. Schmalz G (2002). Materials science: biological aspects. *J Dent Res* 81: 660-663.
211. Wennberg A (1980). Biological evaluation of root canal sealers using in vitro and in vivo methods. *J Endod* 6: 784-787.
212. Asrari M, Lobner D (2003). In vitro neurotoxic evaluation of root-end-filling materials. *J Endod* 29: 743-746.
213. Olsson B, Sliwowski A, Langeland K (1981). Subcutaneous implantation for the biological evaluation of endodontic materials. *J Endod* 7: 355-367.
214. Gorduysus MO, Etikan I, Gokoz A (1998). Histopathological evaluation of the tissue reactions to Endo-Fill root canal sealant and filling material in rats. *J Endod* 24: 194-196.
215. Kolokouris I, Economides N, Beltes P, Vlemmas I (1998). In vivo comparison of the biocompatibility of two root canal sealers implanted into the subcutaneous connective tissue of rats. *J Endod* 24: 82-85.
216. Bilginer S, Esener T, Soylemezoglu F, Tiftik AM (1997). The investigation of biocompatibility and apical microleakage of tricalcium phosphate based root canal sealers. *J Endod* 23: 105-109.
217. Economides N, Kotsaki-Kovatsi VP, Pouloupoulos A, Kolokuris I, Rozos G, et al. (1995). Experimental study of the biocompatibility of four root canal sealers and their influence on the zinc and calcium content of several tissues. *J Endod* 21: 122-127.
218. Figueiredo JA, Pesce HF, Gioso MA, Figueiredo MA (2001). The histological effects of four endodontic sealers implanted in the oral mucosa: submucous injection versus implant in polyethylene tubes. *Int Endod J* 34: 377-385.
219. Kaplan AE, Ormaechea MF, Picca M, Canzobre MC, Ubios AM (2003). Rheological properties and biocompatibility of endodontic sealers. *Int Endod J* 36: 527-532.
220. Mittal M, Chandra S, Chandra S (1995). Comparative tissue toxicity evaluation of four endodontic sealers. *J Endod* 21: 622-624.
221. Molloy D, Goldman M, White RR, Kabani S (1992). Comparative tissue tolerance of a new endodontic sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73: 490-493.

222. Silva LA, Leonardo MR, Faccioli LH, Figueiredo F (1997). Inflammatory response to calcium hydroxide based root canal sealers. *J Endod* 23: 86-90.
223. Yaltirik M, Ozbas H, Bilgic B, Issever H (2004). Reactions of connective tissue to mineral trioxide aggregate and amalgam. *J Endod* 30: 95-99.
224. Zmener O, Guglielmotti MB, Cabrini RL (1990). Tissue response to an experimental calcium hydroxide-based endodontic sealer: a quantitative study in subcutaneous connective tissue of the rat. *Endod Dent Traumatol* 6: 66-72.
225. Spangberg LSW (1990). *Experimental Endodontics*. Florida: CRC Press, Inc.
226. Makkes PC, van Velzen SK, Wesselink PR, de Greeve PC (1977). Polyethylene tubes as a model for the root canal. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 44: 293-300.
227. Bhambhani SM, Bolanos OR (1993). Tissue reactions to endodontic materials implanted in the mandibles of guinea pigs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76: 493-501.
228. Deemer JP, Tsaknis PJ (1979). The effects of overfilled polyethylene tube intraosseous implants in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 48: 358-373.
229. Liggett WR, Brady JM, Tsaknis PJ, Del Rio CE (1980). Light microscopy, scanning electron microscopy, and microprobe analysis of bone response to zinc and nonzinc amalgam implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49: 254-262.
230. Ogasawara T, Yoshimine Y, Yamamoto M, Akamine A (2003). Biocompatibility of an experimental glass-ionomer cement sealer in rat mandibular bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96: 458-465.
231. Olsen FK, Austin BP, Walia H (1994). Osseous reaction to implanted ZOE retrograde filling materials in the tibia of rats. *J Endod* 20: 389-394.
232. Kurtuluş B (2007). Farklı Kök Kanal Dolgu Maddelerinin (Sealer) Kemik İçi İmplantasyonu ile Biyouyumluluklarının Histopatolojik Olarak İncelenmesi İstanbul İstanbul Üniversitesi.
233. Pertot WJ, Stephan G, Tardieu C, Proust JP (1997). Comparison of the intraosseous biocompatibility of Dyract and Super EBA. *J Endod* 23: 315-319.
234. Pissiotis E, Spangberg L (2000). Reaction of bony tissue to implanted silver glass ionomer and a reinforced zinc oxide-eugenol cement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89: 623-629.

235. Olsson B, Sliwowski A, Langeland K (1981). Intraosseous implantation for biological evaluation of endodontic materials. *J Endod* 7: 253-265.
236. Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. (2002). *Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience*. Edinburg: W.B.Saunders Company.
237. Shenaq SM, Kim JYS. (2006). Repair and grafting of peripheral nerve. *Plastic surgery* (Ed: Mathes SJ). 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 719–743.
238. Landers M, Altenburger P. (2003). Peripheral Nerve Injury. *Advances in Physiotherapy* 5: 67-82.
239. Burnstock G, Milner P. (1995). *Nervous System*. Newyork: Churchill Livingstone.
240. Lawrence R, Robinson LR. (2000). Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve* 23: 863-873.
241. Hunt CG (2002). Peripheral nerve biomechanics: Application to neuromobilization approaches. *Phys Ther* 7: 111-121.
242. Mills SE (2007). *Histology For Pathologists*: Lippincott Williams &Wilkins.
243. Okutan Ö, Solaroğlu İ. (2010). Periferik sinir ve pleksusların anatomisi. *TND Temel nöroşirürji kitabı* (Ed: Korfalı E, Zileli M.). Ankara. 91-93.
244. Siegelbaum SA, Koester J. (1991). Ion Channels. *Principles of Neural Science* (Ed: Kandel ER, Schwartz JH., Jessel TM.). 3rd ed. New York: Elsevier. 66-79.
245. Guyton AC, Hall JE. (2001). *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: WB Saunders.
246. Ganong WF (2002). *Tıbbi Fizyoloji (Lange)*.
247. Basio MB (2002). *Transmembran Potansiyelleri. Klinik Nörofizyoloji*. İstanbul: EEG-EMG Derneği Yayınları.
248. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA (1989). Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 83: 129-138.
249. Froes FG, Miranda AM, Abad Eda C, Riche FN, Pires FR (2009). Non-surgical management of paraesthesia and pain associated with endodontic sealer extrusion into the mandibular canal. *Aust Endod J* 35: 183-186.
250. Koseoglu BG, Tanrikulu S, Subay RK, Sencer S (2006). Anesthesia following overfilling of a root canal sealer into the mandibular canal: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101: 803-806.

251. Gonzalez-Martin M, Torres-Lagares D, Gutierrez-Perez JL, Segura-Egea JJ (2010). Inferior alveolar nerve paresthesia after overfilling of endodontic sealer into the mandibular canal. *J Endod* 36: 1419-1421.
252. Lopez-Lopez J, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Segura-Egea JJ (2012). Inferior alveolar nerve injury resulting from overextension of an endodontic sealer: non-surgical management using the GABA analogue pregabalin. *Int Endod J* 45: 98-104.
253. Gallas-Torreira MM, Reboiras-Lopez MD, Garcia-Garcia A, Gandara-Rey J (2003). Mandibular nerve paresthesia caused by endodontic treatment. *Med Oral* 8: 299-303.
254. Pineda F, Kuttler Y (1972). Mesiodistal and buccolingual roentgenographic investigation of 7,275 root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 33: 101-110.
255. Ahlgren FK, Johannessen AC, Hellem S (2003). Displaced calcium hydroxide paste causing inferior alveolar nerve paraesthesia: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96: 734-737.
256. Asgari S, Janahmadi M, Khalilkhani H (2003). Comparison of neurotoxicity of root canal sealers on spontaneous bioelectrical activity in identified Helix neurones using an intracellular recording technique. *Int Endod J* 36: 891-897.
257. Kawakami T, Nakamura C, Eda S (1991). Effects of the penetration of a root canal filling material into the mandibular canal. 2. Changes in the alveolar nerve tissue. *Endod Dent Traumatol* 7: 42-47.
258. Costa CA, Teixeira HM, do Nascimento AB, Hebling J (2000). Biocompatibility of two current adhesive resins. *J Endod* 26: 512-516.
259. Loescher AR, Robinson PP (1998). The effect of surgical medicaments on peripheral nerve function. *Br J Oral Maxillofac Surg* 36: 327-332.
260. Alkan A, Inal S, Yildirim M, Bas B, Agar E (2007). The effects of hemostatic agents on peripheral nerve function: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 630-634.
261. Pampu A, Yildirim M, Tüzüner T, Baygin Ö, Abidin İ, Dayisoğlu EH, Senel FC. (2012). Comparison of the effects of new folkloric hemostatic agent on peripheral nerve function: An electrophysiologic study in rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (Article in press).

262. Cohen BI, Pagnillo MK, Musikant BL, Deutsch AS (1998). Formaldehyde evaluation from endodontic materials. *Oral Health* 88: 37-39.
263. Grossman LI, Tatoian J (1978). Paresthesia from N2. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 46: 700-701.
264. Brackett MG, Martin R, Sword J, Oxford C, Rueggeberg FA, et al. (2006). Comparison of seal after obturation techniques using a polydimethylsiloxane-based root canal sealer. *J Endod* 32: 1188-1190.
265. Willershausen B, Marroquin BB, Schafer D, Schulze R (2000). Cytotoxicity of root canal filling materials to three different human cell lines. *J Endod* 26: 703-707.
266. Zoufan K, Jiang J, Komabayashi T, Wang YH, Safavi KE, et al. (2011). Cytotoxicity evaluation of Gutta Flow and Endo Sequence BC sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: 657-661.
267. Pinna L, Brackett MG, Lockwood PE, Huffman BP, Mai S, et al. (2008). In vitro cytotoxicity evaluation of a self-adhesive, methacrylate resin-based root canal sealer. *J Endod* 34: 1085-1088.
268. Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Leyhausen G, Geurtsen W (1996). Genotoxicity of dental materials. *Mutat Res* 368: 181-194.
269. Gomes-Filho JE, Gomes BP, Zaia AA, Ferraz CR, Souza-Filho FJ (2007). Evaluation of the biocompatibility of root canal sealers using subcutaneous implants. *J Appl Oral Sci* 15: 186-194.
270. Silveira CM, Pinto SC, Zedebski Rde A, Santos FA, Pilatti GL (2011). Biocompatibility of four root canal sealers: a histopathological evaluation in rat subcutaneous connective tissue. *Braz Dent J* 22: 21-27.
271. Silva-Herzog D, Ramirez T, Mora J, Pozos AJ, Silva LA, et al. (2011). Preliminary study of the inflammatory response to subcutaneous implantation of three root canal sealers. *Int Endod J* 44: 440-446.
272. Legent F, Billet J, Beauvillain C, Bonnet J, Miegerville M (1989). The role of dental canal fillings in the development of *Aspergillus* sinusitis. A report of 85 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 246: 318-320.
273. Brzovic V, Miletic I, Zeljezic D, Mladinic M, Kasuba V, et al. (2009). In vitro genotoxicity of root canal sealers. *Int Endod J* 42: 253-263.

274. Brackett MG, Marshall A, Lockwood PE, Lewis JB, Messer RL, et al. (2008). Cytotoxicity of endodontic materials over 6-weeks ex vivo. *Int Endod J* 41: 1072-1078.
275. Gencoglu N, Sener G, Omurtag GZ, Tozan A, Uslu B, et al. (2010). Comparison of biocompatibility and cytotoxicity of two new root canal sealers. *Acta Histochem* 112: 567-575.
276. Ghanaati S, Willershausen I, Barbeck M, Unger RE, Joergens M, et al. (2010). Tissue reaction to sealing materials: different view at biocompatibility. *Eur J Med Res* 15: 483-492.
277. Tronstad L, Barnett F, Flax M (1988). Solubility and biocompatibility of calcium hydroxide-containing root canal sealers. *Endod Dent Traumatol* 4: 152-159.
278. Zmener O, Guglielmotti MB, Cabrini RL (1988). Biocompatibility of two calcium hydroxide-based endodontic sealers: a quantitative study in the subcutaneous connective tissue of the rat. *J Endod* 14: 229-235.
279. Yesilsoy C, Koren LZ, Morse DR, Kobayashi C (1988). A comparative tissue toxicity evaluation of established and newer root canal sealers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65: 459-467.
280. Gomes-Filho JE, Bernabe PF, Nery MJ, Otoboni-Filho JA, Dezan-Junior E, et al. (2008). Reaction of rat connective tissue to a new calcium hydroxide-based sealer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 106: e71-76.
281. Mukhtar-Fayyad D (2011). Cytocompatibility of new bioceramic-based materials on human fibroblast cells (MRC-5). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112: e137-142.
282. Damas BA, Wheeler MA, Bringas JS, Hoen MM (2011). Cytotoxicity comparison of mineral trioxide aggregates and EndoSequence bioceramic root repair materials. *J Endod* 37: 372-375.
283. Manisali Y, Yucel T, Erisen R (1989). Overfilling of the root. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68: 773-775.
284. Gatot A, Tovi F (1986). Prednisone treatment for injury and compression of inferior alveolar nerve: report of a case of anesthesia following endodontic overfilling. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 62: 704-706.

285. Escoda-Francoli J, Canalda-Sahli C, Soler A, Figueiredo R, Gay-Escoda C (2007). Inferior alveolar nerve damage because of overextended endodontic material: a problem of sealer cement biocompatibility? *J Endod* 33: 1484-1489.
286. Spielman A, Gutman D, Laufer D (1981). Anesthesia following endodontic overfilling with AH26. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 52: 554-556.
287. Schwartz S, Shires GT., Spencer FC. (1999). *Principles of Surgery*. New York: McGraw-Hill.
288. Forman GH, Rood JP (1977). Successful retrieval of endodontic material from the inferior alveolar nerve. *J Dent* 5: 47-50.

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE**

Sayı: 478
Konu:

Tarih:16/06/2011

Sayın : Doç.Dr.Kürşat ER
Endodonti ABD.

“Değişik İçerikli Kök Kanal Patlarının Rat Siyatik Siniri Üzerine Nörotoksik Etkileri”
başlıklı 2011/26 protokol no’lu tez çalışması incelenmiş olup bilimsel ve etik yönden uygun
olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

**T.C. KARADENİZ
TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI**



**KARADENİZ
TECHNICAL UNIVERSITY
ANIMAL CARE AND ETHICS
COMMITTEE**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL ONAY BELGESİ**

Çalışmasının Adı : “Değişik İçerikli Kök Kanal Patlarının Rat Siyatik Siniri Üzerine Nörotoksik Etkileri”

Çalışmacılar : Doç.Dr.Kürşat ER, Doktora Öğr.Buket TUĞ KILKIŞ, Doç.Dr.Mehmet YILDIRIM, Y.Doç.Dr.İsmail ABİDİN, Doç.Dr.Tamer TAŞDEMİR, Yük.Lis.Öğr.Metehan AKÇA, Prof.Dr.Ahmet SERPER

Anabilim Dalı : Endodonti ABD.

**Etik Kurul
Dosya No**
2011/26

**Etik Kurul
Toplantı Tarihi**
14.06.2011

**Etik Kurul
Toplantı No**
2011/16

**Etik Kurul
Karar No**
1

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Salonu’nda Prof.Dr.Yavuz ÖZORAN’ın başkanlığında “Değişik İçerikli Kök Kanal Patlarının Rat Siyatik Siniri Üzerine Nörotoksik Etkileri” başlığını taşıyan tez çalışmasının, Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde yürütülmesinin mümkün olduğuna; çalışmacıların bu çalışmayı yürütülebilecek kalifikasyonda olduklarına; araştırmanın dosyada belirtilen haliyle tıbbi etik açıdan uygun olduğuna; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. (14.06.2011)

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

T.C. Kimlik/Pasaport No : 10592684106
Soyadı,Adı : Tuğ Kalkış, Buket
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve Yeri : 01/10/1984 – Kırşehir (Kaman)
Medeni Hali : Evli
Telefon : 0 (462) 3774775
Faks : 0 (462) 3253017
E-Posta : buketug@hotmail.com
Yazışma Adresi : KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.D.
: Trabzon

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans/Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2007
Lise	Kırıkkale Fen Lisesi	2002

AKADEMİK / MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1. Araştırma Görevlisi	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2009 -

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Endodonti

YAYINLAR / BİLDİRİLER

B. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında (Proceedings) Basılan Bildiriler

1. Tuğ Kalkış B. Restoration of the cervical crown-root fracture with the original crown. *15th congress of the BASS*, 22-25 April 2010, Thessaloniki-Greece.

D. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

1. Eyüboğlu GB, Bayram M, Atagün ÖS, Tuğ Kılış B. Ön dişlerin estetik ve konservatif restorasyonunda multidisipliner tedavi yaklaşımı: Bir olgu sunumu. *XV. Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalları Toplantısı*; 25-27 Ekim 2010, Trabzon.
2. Ercan E, Ceyhanlı KT, Uzun BC, Tuğ Kılış B, Taşdemir T. Palatogingival oluğa bağlı gelişen defektin interdisipliner yaklaşımla tedavisi: Olgu Sunumu. *42. Türk Periodontolojisi Kongresi*; 8–10 Kasım 2012, Ankara.

HOBİLER

1. Kitap okumak
2. Kort Tenis

