

DERLEME

Endodontik çalışmalarda deney hayvanlarının kullanımı ve seçim kriterleri

Using and Selection Criterias of Laboratory Animals with Experimental Purpose in Endodontics

İhsan Furkan Ertuğrul, Murat Maden, Ekim Onur Orhan

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet:

Hayvan deneyleri, hayvanların bilimsel çalışmalarda kullanılması olarak tanımlanır. Bu deneyler insanlar ve hayvanlarda var olan hastalıklar hakkında bilgi edinilmesinde, yeni bir madde veya yeni bir cerrahi tekniğin test edilmesinde bilim adamlarına yardımcı olmaktadır. Hayvan modelleri endodontide önemli bir yer tutmaktadır. Bu derlemede, bir hayvan çalışması planlarken hayvan modelinin seçimi ve çalışmalarda etik prensiplerin uygulanması ele alınmıştır. Sonuç olarak endodontide kök hücre çalışmaları dışındaki bütün çalışmalar fare, rat ve dağ gelincikleri üzerinde yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Laboratuvar Hayvanları, Hayvan Deneyleri, Endodonti

Abstract:

Animal experimentation is the use of animals in scientific research. Animal experiments help scientists understanding diseases that exist animals and humans, for example new medicines or new surgical techniques. Animal models have an significant place in endodontics. Planning the animal experiments, choosing the animal models and the applying ethical principles, in researchs have been included in this review. We concluded that the animal experimants could be conducted on rats, mices and ferrets except the stem cell researches which should be done in endodontics

Keywords: Laboratory Animals, Animal Experiments, Endodontics

Giriş:

Endodontinin bilim dalı haline gelmesinden itibaren endodontik materyallerin biyoyoumluluklarının incelenmesi ve endodontik prosedürlerin uygulanması için hayvanlar üzerinde birçok deneyler yapılmıştır (1–20). Bu deneyler esnasında bazı zorluklarla karşılaşmış ve bazen de deneyin evrim düzeyi daha düşük deney hayvanlarında da yapılabileceği anlaşılmıştır.

Ulaşılabılır kaynaklarda deney hayvan model seçimi ile endodontik çalışmaların ilişkisinin değerlendirildiği herhangi bir kaynağa rastlanmamıştır. Bu derlemede SCI üyesi dergilerde yayımlanmış fare, rat, dağ gelinciği, tavşan, köpek ve maymun ile ilgili yapılmış endodontik çalışmalar incelendi. Her hayvan için 10 makale tavşan için ise 3 makale rastgele olarak seçildi. Hayvanlar üzerinde uygulanan endodontik işlemler incelenerek hangi

hayvanda hangi çalışmaların yapıldığı ve nasıl yapıldığı ile ilgili tablolar oluşturuldu. Çalışmalarda kullanılan hayvan modellerinin ne gibi kolaylıklar sağladığı ve ne gibi zorluklarla karşılaşıldığı ile ilgili bilgiler toplandı. Ayrıca çalışmalarda kullanılan hayvanların ne derece etik olduğu ve aynı deneyin evrim düzeyi daha düşük hayvan modellerinde uygulanıp uygulanamayacağı ele alındı.

Fareler (*Mus Musculus*)

Albinos türü fare bütün hayvan deneylerinde en çok kullanılan fare çeşidi olarak bilinmektedir. Fareler deneysel çalışmalarda çok eskiden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür farelerin yıllık kullanılma miktarı yaklaşık 100.000.000 adet olup kullanılan tüm deney hayvanlarının %70–80'ini oluşturmaktadır. Bu modelin maliyetleri düşük, üretimleri ve bakımı kolaydır, dişler yönünden ise monohidonttur (1)

Tablo 1. Fareler ile yapılan güncel endodontik çalışmalar

Araştırmacı	Amaç veya İnceleme	Hangi Diş veya Dişler	Denek Sayısı/ Süre
Sobrinho ve Ark. 1998 (4)	Kök Kanal Enfeksiyonlarının Steril ve Klasik Farelerde İncelenmesi	Orta Kesiciler	36 Fare, 32 Gün
Fouad ve ark.2002 (6)	Tip 1 Diyabetli Farelerde Apikal Lezyonların İyileşmesi	Birinci Molar Dişler	29 Dişi Fare, Akut 1–2 Hafta, Kronik 5 Hafta
Maltos ve Ark. 2003 (8)	Kök Kanal Sistemindeki Bakteriyel Kontaminasyon ve Bu Bakterilerin Steril Farelerdeki Lenf Nodlarına Geçişi	Bütün Dişler	72 Erkek ve Dişi Fare, 10 Gün
Faria ve Ark. 2007 (9)	Klorheksidinin Toksikitesinin Fare Peçesine Enjekte Edilerek Değerlendirilmesi ve L929 Fibroblast Kültürünün Eklenmesi	Farenin Peçesi	120 Erkek Fare, 14 Gün
Rezende ve Ark. 2008 (10)	MTA'nın Farelerdeki Endodontik Patogenezlere İmmün Yanıt Etkisi	Periradiküler ve Periodontal Dokular	36 Fare, 32 Gün
Noriko Mutoh ve Ark. 2009 (11)	Şiddetli İmmün Yetmezliği Olan Farelerde İnflamasyon Pulpalardaki Tool-Like 2 ve 4 Reseptörlerinin İşlevliği	Birinci Molar Dişler	3 Erkek, 3 Dişi Fare 24 Saat
AlShwaimi ve Ark. 2009 (12)	Fare Periapikal Lezyonlarında Düzenleyici T Hücrelerini Rolü	Alt Birinci Molar Dişler	30 Fare, 21 Gün
Metzger ve ark. 2009 (13)	P. Gingivalis ve F. Nucleatum'un Periapikal Dokulardaki Virulansı	Orta Kesici Dişler ve Subkutan Tabaka	7 Dişi Fare, 40 Gün
Garlet ve Ark. 2010 (14)	CCR2 Eksikliğindeki Periapikal Lezyonlarda Kemik Yıkımının Artışı	Alt Birinci Molar Dişler	5 Fare 3,7,14 ve 21 Günlerde
Flake ve Ark. 2012 (15)	Cannabinoid 2 Reseptörü Devre Dışı Bırakılan Farelerde Açık Pulpaya Etkisinin Gösterilmesi	Alt ve Üst Çene 1. Molar	15 Fare, 3 Hafta

Fareler insan anatomisi, fizyolojisi, histolojisi ve biyokimyasına yakınlıklarıyla bilinmektedir. Endodontik açıdan değerlendirildiklerinde ise insanlarda meydana gelen periapikal granülom hücre kompozisyonu ile fare modellerinde meydana gelen granülomdaki hücre komponentleri neredeyse aynıdır ve bakterikaynaklı diş apselerinin insan ve faredeki histolojik yapıları birbirlerine oldukça benzerdir (2,3). Ayrıca fare gibi küçük hayvan modellerinde kök kanal mikrobiyal kompozisyonu yapıları insanlarınkı ile büyük benzerlik göstermektedir (4).

Farelerde görülen sistemik hastalıkların da insanlarınkine benzerliği, fareler üzerinde yapılacak sistemik hastalık endodonti ilişkisini değerlendirmek bakımından oldukça önemlidir. Diyabet hastalığı üzerine yapılan çalışmalar için obez olmayan diyabetli fareler tip 1 diyabet araştırmaları için oldukça popüler deney modelleridir. Çünkü insanlarda görülen tip 1 diyabet patogenezi farelerle aynıdır ve T hücresi salımına neden olur (5). Ashraf ve ark. diyabetli hastalarda apikal lezyonların iyileşmesini incelerken deney faresi modelini kullanmışlardır (6).

Ayrıca fareler erken dönem çalışmaları için oldukça uygun modellerdir. Çünkü insanlarda ve primatlarda gözlemlenen biyolojik yanıt sürecinin ilerleyişi fareler ve ratlarda 30 kat daha hızlı olarak gerçekleşmektedir (7).

Ratlar (*Rattus Norvegicus*)

Ratlar farelerden sonra araştırmalarda en çok kullanılan memeli hayvanlardır. Diş hekimliği çalışmalarında iyi bir deney modeli oluşturduğundan önemli bir yer tutmaktadır. Diş hekimliği araştırmalarında kullanılan beyaz rat (*rattus norvegicus*) yabani boz ratın değişik bir tipidir (16) (Tablo 2).

Tablo 2. Ratlar ile yapılan güncel endodontik çalışmalar

Araştırmacı	Amaç veya İnceleme	Hangi Diş veya Dişler	Denek Sayısı/Süre
Metzger ve Ark. 2002 (29)	Dexhamethasone ile Ratlardaki Periapikal Lezyonların Gelişiminin Durudurulması	Birinci ve İkinci Molar Dişler	Rat Sayısı Belirtilmemiştir, 21 Gün
Nakamura ve Ark. 2002 (30)	Metotraksat'ın Pulpal Enfeksiyonu Uyarma Etkisi	Sol Alt Çene Birinci Molar Dişler	36 Rat, 7 Gün
Johnson ve Ark. 2004 (31)	Birçok Dentin Lezyonunun Diş Pulpası Üzerine Etkisi	Üst Çene Molar Dişler	16 Rat, 7 Gün
Xiong ve Ark. 2007 (32)	Östrojen Eksikliği ile Birlikte Alendronate Kullanımının Periapikal Bölge Lezyonlarındaki Kemik Kaybı Üzerine Etkisi	Alt Çene Birinci Molar Dişler	40 Dişi Rat, 21 Gün
Morimoto ve Ark. 2008 (33)	Makrofaj ve Nötrofillerden Salgılanan Periradiküler Lezyonlerdeki Elastaz Enzimi	Alt Çene Birinci Molar Dişler	24 Erkek Rat, 42 Gün
Garber ve Ark. 2009 (34)	Hipergliseminin Pulpal İyileşmeye Etlisi	Üst Çene Birinci Molar Dişler	22 Rat, 4 Hafta
Lee ve Ark. 2009 (35)	Yeşil Çaydan Elde Edilen Epigallocatechin-3-Gallate'in Osteoblastlardan Salgılanan	Alt Çene Birinci Molar	20 Rat, 20 Gün
Garcia ve Ark. 2010 (36)	Epiphany/Resilon Kök Kanal Dolgu Sisteminin Subkutan Dokulardaki Biyolojik Uyumluluğunun Değerlendirilmesi	Üst Çene Molar Dişler	50 Erkek Rat, 42 Gün
Filho ve Ark. 2011 (37)	Alveolar Kemiğin Angelus MTA veya Işıklı Sertleşen MTA'ya verdiği Yanıtın Işıklı Mikroskopuyla Değerlendirilmesi	Üst Kesici Dişler	12 Rat, 30 Gün
Scarparo ve Ark. 2011 (38)	Gelişimini Tamamlamamış Nekrotik Pulpalı Dişlerin Kök Kanalının Antibiyotik Medikasyonu	Alt Birinci Molar Dişler	60 Erkek Rat, 6 Hafta

Ratlar, evrimsel olarak farelere yakınlıklarıyla bilinmektedir. Hacimsel olarak farelerden büyük olmaları nedeniyle hayvan deneyleri için oldukça sık kullanılan modellerdendir.

Ratlar *in vivo* biyoyumluluk çalışmalarında en çok kullanılan deney modelidir. Bu tür çalışmalarda sıklıkla subkutan implantasyon yöntemi kullanılmaktadır. Memeli hayvanların basitlik, korunma yöntemleri ve diğer hayvanlarla metabolizmaları karşılaştırıldığında ratlar, kısa dönemli çalışmalar için oldukça uygun modellerdir (17).

Rat modellerindeki pulpa ve periodontal dokular insanlarınkine oldukça benzemektedir. Buna ek olarak ratların oral mikroflorası da diğer deney hayvan modellerine göre insanlarınkine daha yakındır (18–20). Ekonomik avantajlarından dolayı ratlar sıklıkla kullanılmaktadır (21). Ayrıca genetik ve moleküler çalışmalarda da kullanılabilir (22). Rat modeli ortodontik (23), periodontal (24), diş pulpasının koruyucu tedavisi (21) ve dişin embriyogenezis safhasındaki moleküler mekanizmaların incelenmesi için sıkça kullanılmaktadır (25). Fakat gelişimini tamamlamamış dişlerin tedavi stratejilerini geliştirmek için rejeneratif tedavilerde genellikle köpek modelleri üzerinde çalışılmaktadır (2628). Tablo 2'de ratlar ile yapılan güncel endodontik çalışmalar görülmektedir (29–38).

Dağ Gelincikleri (*Mustela putorius furo*)

Endodontide deney hayvanlarının kullanıldığı apikal lezyon tedavisi çalışmalarında birçok farklı hayvan modeli kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar ışığında dağ gelinciği dişlerinin periapikal lezyonların incelenmesi için uygun model olduğu düşünülmektedir. Fare, rat gibi klinik endodontik tekniklerin uygulanamayacağı küçük dişlerin, dar kanallar gibi olumsuz durumlarına karşın, dağ gelinciğinin kanin dişleri endodontik deneylerde başarılı bir model olarak kullanılmıştır (39). Torabinejad ve ark. dağ gelinciklerinin kanin dişlerinin anatomisi ve boyutları bakımından endodontik prosedürlerin uygulanabilmesi için uygun olduğunu belirtmişlerdir (40).

Ekonomik açıdan kedi, köpek ve maymuna göre daha avantajlı olan bu hayvan modeli etik açıdan da daha uygundur (40–48) (Tablo 3).

Tablo 3. Dağ gelinciği ile yapılan güncel endodontik çalışmalar

Araştırmacı	Amaç veya İnceleme	Hangi Diş veya Dişler	Denek Sayısı/Süre
Holland ve Ark. 1984 (41)	Dağ Gelinciği Kaninlerinde Apikalin Kalsiyum Hidroksitle Tıkanmasının Periapikal Yanıtı	Kanin Dişleri	6 Dağ Gelinciği, 3 Ay
Holland ve Ark. 1992 (42)	Dağ Gelinciği Kanin Dışında Pulpektomiden Bir Yıl Sonra Periapikal Bölgedeki Sinir Dokusunun Yenilenmesinin İzlenmesi	Kanin Dişleri	10 Dağ Gelinciği, Bir Yıl
Fouad ve Ark. 1993 (39)	Dağ Gelinciklerinin Kanin dışındaki Periapikal Lezyonların İyileşmesinin İndüklenmesi	Alt Çene Kanin Dişleri	6 Dağ Gelinciği, 12 Hafta
Mah ve Ark. 1996 (43)	Kök kanalları Doldurulmuş Dağ Gelinciği Kaninlerinin Ortodontik Tedaviden Sonraki Periapikal Değişiklikleri	Alt Çene Kanin Dişler	12 Erkek Dağ Gelinciği, 3 Ay
Rutherford ve Ark. 2000 (44)	İnflama Dağ Gelinciği Pulpasının Tamamlatıcı Morfogenetik Kemik Protein-7 (BMP7) İle Tedavisi	Üst çene Kanin Dişleri	32 Dağ Gelinciği, 60 Gün
Pileggi ve Ark. 2009 (45)	Oluşturulan Tramvadan Sonra Dental Pulpadan Heat Shock Protein 70'in (HSP 70) Ekspres Edilmesi	Sağ Alt ve Üst Çene Kanin Dişleri	20 Dağ Gelinciği, Bir Hafta
Kline ve Ark. 2009 (46)	Kalsitoninin Endodontik Tedaviye Etkisi	Kanin Dişler	12 Erkek Dağ Gelinciği, 6 Hafta
Dickens ve Ark. 2010 (47)	Yeni Bir Pulpa Kaplama Materyalinin Klini Öncesi Etkinliğinin Araştırılması (VLCCCH , RCPC)	Alt ve Üst Çene Premolar ve birinci Molar Dişler	6 Dağ Gelinciği, 3 Köpek, Dağ Gelinciği 45 Gün, Köpekler 90 Gün
Goto ve Ark. 2011 (48)	Dağ Gelinciklerinde %2'lik Lidokainin Kemik İçine Enjeksiyonunun Lokalizasyonu ve Pulpal Blokajı Sağlama Etkinliği	Alt Çene Sağ Kesici Diş Kökünün Apeksi	36 Erkek Dağ Gelinciği, 10 Dakika
Torabinejad ve Ark. 2011 (40)	Rejeneratif Endodonti Üzerine Bir Hayvan Modeli çalışması	Üst Çene Kanin Dişler	6 Erkek Dağ Gelinciği, 110 Gün

Tavşanlar (*Oryctolagus cuniculus*)

Biyomedikal araştırmalarda kullanılan tavşan sayısı fare ve ratlara göre oldukça düşüktür (49). Tavşanların bütün dişlerinin kök uçları açık olduğundan ve erüpsiyonlarının hayat boyu devam etmesinden dolayı endodontik çalışmalar için uygun bir hayvan modeli değildir. Ancak

endodontik materyaller ile ilgili doku uyumluluğu çalışmaları, kemik üzerine yapılan çalışmalar ve kök hücre çalışmaları için uygun bir model oluşturabilirler (50). Tablo 4'de tavşanlar ile yapılan güncel endodontik çalışmalar görülmektedir (51–53).

Tablo 4. Tavşanlar ile yapılan güncel endodontik çalışmalar

Araştırmacı	Amaç veya İnceleme	Hangi Diş veya Dişler	Denek Sayısı/Süre
Tassery ve Ark. 1999 (51)	Cam İyonmer ve Çinko Oksit Ojenolün, Mandibula ve Femur Kemiklerine İmplantasyonu ve Biyo Uyumluluklarının Değerlendirilmesi	Mandibula Kemiği, Femur Kemiği	19 Tavşan, 4 ve 12 Hafta
Backly ve Ark. 2008 (52)	Dentin Pulpası Benzeri Hücrelerin Rejenerasyonu için Yeni Zelanda Beyaz Tavşanlarında Kullanılan Dental Pulpa Kök Hücreleri Poly (Laktik-Ko-Glikolik) Asit İskelet Yapısının Oluşturulması	Dental Pulpa Kök Hücreleri (Diş Belirtilmemiş)	4 Tavşan, 12 Gün
Azargoan ve Ark. 2011 (53)	HemCon Dental Örtüleme sisteminin Hemostatik Özelliği ve Kemik Defektinin İyileşmesine Etkisinin Değerlendirilmesi (Cerrahi Kök Kanal Tedavisi Açısından)	Kesici Dişler ve Premolar Arasındaki Alveol Kemiği	12 Erkek Tavşan, 21 Gün

Köpekler (*Canis lupus familiaris*)

Köpeklerin dişleri oldukça iyi deney modelleridir. Çünkü insan dişinin pulpal, apikal ve periapikal sağlıklı yapısına oldukça benzemektedir (54). Tüm dişler mine ile kaplıdır, orta kesici dişler baş başa kapanışa gelirler, kaninler ve küçük azıllar arasında diastemalar mevcuttur (55).

Köpekler son derece seçkin deney hayvanları olarak değerlendirilmesine rağmen köpeklerin dişleri apikal deltalarla sonlanmaktadır. Bu apikal anatomi insanlarınkinden oldukça farklıdır ve dolayısıyla periradiküler dokulardaki rejenerasyon da haliyle farklılık göstermektedir. Araştırmacılar bu farklılığı kompanse edebilmek için steril K-file egesiyle apikal sement tabakasını perfore ettiklerini bildirmişlerdir (56–59).

Köpekler, genellikle rejeneratif endodontik çalışmalarda kullanılan hayvan modelleridir (60). Diş pulpasıyla

ilgili olarak domuzlar (61), fareler (62) ve maymunlar (63) üzerinde birçok kök hücre izolasyon ve progenital hücre çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmaları karşılaştırdığımızda büyük hayvan modelleri, fare gibi küçük hayvan modellerine göre üstünlük sağlamıştır (64). Buna bağlı olarak domuz ve köpeğe ait çene kemikleri, pulpa ve dentin rejenerasyonu için dental doku mühendisliğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Köpekler, insanlar ile karşılaştırıldığında, diş yapıları, iyileşme ve hastalık aşamaları bakımından büyük bir benzerlik göstermektedir. Birçok araştırmacıya göre rejeneratif endodontide en değerli model köpektir (65–70). Tablo 5'te köpekler ile yapılan güncel endodontik çalışmalar görülmektedir (71–80).

Tablo 5. Köpekler ile yapılan güncel endodontik çalışmalar

Araştırmacı	Amaç veya İnceleme	Hangi Diş veya Dişler	Denek Sayısı/ Süre
Apaydin ve Ark. 2004 (71)	Periradiküler Cerrahi Sonrası Kalsiyum Sülfatın Sert Dokudaki İyileşme Üzerine Etkisi (Kanal Sonu Materyali Olarak MTA Kullanılmıştır)	Alt Çene Premolar Dişler	4 Köpek, 4 Ay
Lin ve Ark. 2006 (72)	Enfekte ve Enfekte Olmayan Cansız Pulpalı Dişlerin Periradiküler Dokularının Verdiği Yanıt Üzerine Histolojik Çalışma	Alt Çene Kesici Dişler	4 köpek, 1 Yıl
Holland ve Ark. 2007 (73)	Kontamine ve Kontamine Olmayan Perforasyonların MTA ile Doldurulması ve Periodorsiyumun Buna Verdiği Cevap	Premolar Dişler	2 Köpek, 90 Gün
Leonardo ve Ark. 2007 (74)	Kök kanallarında Kullanılan Roekoseal ve AH Plus Kök Kanalı Dolgu Materyallerinin Mukayesesi Üzerine Yapılmış Histopatolojik bir Çalışma	Alt ve Üst Çene Premolar Dişler	2 Köpek, 90 Gün
Thibodeau ve Ark. 2007 (75)	Apikal Periodontitisli Olgunlaşmamış Köpeklerde Pulpa Damarlanması (Kan Pıhtısı ve Kollojen Kullanılarak)	Kanin ve Premolar Dişler	6 Köpek, 4 Hafta
Leonardo ve Ark. 2008 (76)	Kök kanallarında Kullanılan Roekoseal ve AH Plus Kök Kanalı Dolgu Materyallerinin Mukayesesi Üzerine Yapılmış Histopatolojik bir Çalışma	Alt ve Üst Çene Premolar Dişler	2 Köpek, 90 Gün
Wang ve Ark. 2009 (77)	Gelişimlerini Tamamlamamış Apikal Periodontitisli Köpeklerdeki Revitalizasyon ve Revaskülarizasyondan Sonraki Kök Kanalındaki Rejeneratif Dokunun Histolojik Yönden İncelenmesi	Premolar Dişler	6 Köpek, 90 Gün
Tawil ve Ark. 2009 (78)	Endodontik Kök Dolum Materyali ile Endodontik Mikro Cerrahi	Premolarlar Dişler	6 Köpek, 30 Gün
Dickens ve Ark. 2010 (79)	Yeni Bir Pulpa Kaplama Materyalinin Klini Öncesi Etkinliğinin Araştırılması (VLCCCH , RCPC)	Alt ve Üst Çene Premolar ve birinci Molar Dişler	3 Köpek, 6 Tavşan, Köpekler 90 Gün, Dağ Gelincikleri 45 Gün
Dissanayaka ve Ark. 2011 (80)	Köpek Premolar Dişlerden elde Edilen Kök Hücrenin Karakteristik Yapısı	Premolarlar Dişler	1 Köpek, 2 Hafta

Maymunlar (Primates)Yapılan literatür taramasında maymun modelinin, insanlara en yakın hayvan modeli olmasına rağmen diş hekimliği ve endodontik çalışmalarda kullanımlarına yönelik bu modelin tercihi ile ilgili tam bir açıklama bulunmamaktadır. Literatürleri incelediğimizde, son zamanlarda diş hekimliğinde ve özellikle endodonti alanında maymunun deney hayvan modeli olarak kullanılmadığını görmekteyiz. Tablo 6’da maymunlar ile yapılan endodontik çalışmalar görülmektedir (81–90).

SONUÇ

Bu derlemede; endodontik amaçlı bir hayvan deneyi planlanırken, deney hayvanı modelinin seçimi, inceleme dönemleri ve etik açıdan modelin uygunluğu konusunda

yapılacak çalışmalara kaynak oluşturabilecek literatürler yer almıştır.

Bütün bu bilgiler ışığında endodontinin herhangi bir konusu üzerine çalışma yapacak araştırmacının öncelikle çalışma metodunu belirlemesi ve hangi dokularla çalışacağını tespit etmesi gerekmektedir. Daha sonra, yapılacak olan çalışmaya benzer çalışmaların literatürleri incelenmeli ve uygun modeller tespit edilmelidir. Uygun modeller tespit edildikten sonra evrim basamağının en altındaki uygun model çalışma için tercih edilmelidir ve en az sayıda hayvan kullanılmaya gayret edilmelidir.

Tablo 6. Maymunlar ile yapılan güncel endodontik çalışmalar

Araştırmacı	Amaç veya İnceleme	Hangi Diş veya Dişler	Denek Sayısı/ Süre
Marcotte ve Ark. 1975 (81)	Amalgam ve Gutte–Perka Kullanılarak Yapılan Retrograt Dolgularda Apikal Bölgenin Sağlığının Değerlendirilmesi	Üst Çene Yan Kesici Dişler ve Alt Çene Santral ve Kanin Dişleri	2 Dişi Maymun, 5 Hafta
Donlon ve Ark. 1977 (82)	İmmun Nötralizasyonu Sağlanan Sığır Derisinden Elde Edilen Kollojenin Maymunun Açık Apeksli Pulpası Olmayan Kök Kanalına Tatbiki	Seçilen Dişler	3 Maymun, 13 Hafta
Nevins ve Ark. 1978 (83)	Kollojen–Kalsiyum Fosfat Jeli Kullanılarak Açık Apeksli Pulpasız Maymun Dişlerinde Sert Doku Oluşumunu İndüklemek	Alt ve Üst Çene Kesici Dişleri	6 Maymun, 12 Hafta
Palmer ve Ark. 1979 (84)	Maymunlarda Dokunun Gümüş Kon ve Ti–6Al–4V’ ye Karşı Reaksiyonuyla Alakalı Çalışma	Diş Kökleri	2 Maymun, 155 Gün
Chiniwalla ve Ark. 1982 (85)	Maymun Kesici Dişinde Pulpotomiden Sonra Kandan Oluşan Yapıda Formokrezol Kullanımının Etkinliği	Üst Çene Kesici Dişler	3 Maymun, 84 Gün
Tagger ve Ark. 1985 (86)	Değişik PH’deki İki Kalsiyum Hidroksit Materyali ile Pulpa Kaplamasının Karşılaştırılması	Premolar ve Molar Dişler	2 Maymun, 10 Hafta
Berude ve Ark. 1988 (87)	Maymunlarda Reimplante Edilmiş Kalıcı Ön Dişlerin Fizyolojik ve Rijit Olarak Splintlenmesi	Alt Çene Kesici Dişler	9 Maymun, 12 Ay
Balla ve Ark. 1991 (88)	Furkasyon Perforasyonunun Trikalsiyum Fosfat, Hidroksiapatit Amalgam ve Life ile Kapatılması Üzerine Yapılan Histolojik Çalışma	Alt ve Üst Çene Molar ve Preolar Dişler	6 Maymun, 6 Ay
Hartwell ve Ark. 1993 (89)	Furkasyon Perforasyonlarının Kuru Dondurulmuş Kemik ile Tamir Edilmesi Ve Sağlığının Gözlemlenmesi ile İlgili Uzun Süreli Çalışma	Alt ve Üst Çene Molar Dişler	3 Maymun, 6 Ay
Krell ve Ark. 1994 (90)	Aterosklerozlu Diş Pulpasındaki Damarlanmanın Elektron Mikroskobu ve Işık Mikroskobu ile İncelenmesi	Kanin Dişler	22 Maymun, 7 Gün

KAYNAKLAR

1. Başaran A. Deney Hayvanları. 1inci baskı. 48, Nisan Kitabevi, Eskişehir, 2003.
2. Baumgartner JC, Falkler WJ, Beckerman T. Experimentally induced infection by oral anaerobic microorganisms in a mouse model. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7(4):253–256.
3. Feuille F, Ebersole JL, Kesavalu L, Stepfen MJ, Holt SC. Mixed infection with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* in a murine lesion model. potential synergistic effects on virulence, *Infect Immun* 1996; 64 (6): 2094–2100.
4. Sobrinho AP, Barros MH, Nicoli JR, Carvalho MA, Farias LM, Bambirra EA, Bahia MG, Vieira EC. Experimental root canal infections in conventional and germ-free mice. *J Endod* 1998; 24 (6): 405–408.
5. Atkinson MA, Leiter EH. The NOD mouse model of type I diabetes: as good as it gets?. *Nature Med.* 1999; 5 (6): 601–604.
6. Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod* 2002; 28 (1): 8–16.
7. Moretton TR, Brown CE Jr, Legan JJ, Kafrawy AH. Periapical Lesion Progression with Controlled Microbial Inoculation in a Type I Diabetic Mouse Model. *J Biomed Mater Res* 2000; 52 (3): 528–533.
8. de Melo Maltos SM, Ribeiro Sobrinho AP, Silva FV, Nicoli JR, Roque de Carvalho MA, Vieira LQ, de Macêdo Farias L. Bacterial concentrations determine the ability to implant in the root canal system and translocate to lymph nodes in germ-free mice. *J Endod* 2003; 29 (1): 24–27.
9. Faria G, Celes MR, De Rossi A, Silva LA, Silva JS, Rossi MA. Evaluation of chlorhexidine toxicity injected in the paw of mice and added to cultured I929 fibroblasts. *J Endod* 2007; 33(6):715–722
10. Rezende TM, Vieira LQ, Sobrinho AP, Oliveira RR, Taubman MA, Kawai T. The influence of mineral trioxide aggregate on adaptive immune responses to endodontic pathogens in mice. *J Endod* 2008; 34 (9): 1066–1071.
11. Mutoh N, Watabe H, Chieda K, Tani-Ishii N. Expression of Toll-like receptor 2 and 4 in inflamed pulp in severe combined immunodeficiency mice. *J Endod* 2009; 35 (7): 975–980.
12. Alshwaimi E, Purcell P, Kawai T, Sasaki H, Oukka M, Campos-Neto A, Stashenko P. Regulatory T cells in mouse periapical lesions. *J Endod* 2009; 35 (9): 1229–1233.
13. Metzger Z, Lin YY, Dimeo F, Ambrose WW, Trope M, Arnold RR. Synergistic pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* in the mouse subcutaneous chamber model. *J Endod* 2009; 35 (1): 86–94.
14. Garlet TP, Fukada SY, Saconato IF, Avila-Campos MJ, da Silva TA, Garlet GP, Cunha Fde Q. CCR2 deficiency results in increased osteolysis in experimental periapical lesions in mice. *J Endod* 2010; 36 (2): 244–250.
15. Flake NM, Zweifel LS. Behavioral effects of pulp exposure in mice lacking cannabinoid receptor 2. *J Endod* 2012; 38 (1): 86–90.
16. Zortuk M, Kırac E. Laboratuvar hayvanlarının deneysel amaçla protetik diş tedavisi alanında kullanım prosedürleri. *Erciyes Univ Sağlık Bilim Derg* 2010; 19 (3): 226–231.
17. Garcia Lda F, Marques AA, Roselino Lde M, Pires-de-Souza Fde C, Consani S. Biocompatibility evaluation of Epiphany/Resilon root canal filling system in subcutaneous tissue of rats. *J Endod* 2010; 36 (1): 110–114.
18. Huxley HG. The histology of rat molar tooth fissure plaque. *Arch Oral Biol* 1971; 16 (11): 1311–1328.
19. Stashenko P, Wang CY, Tani-ishii N, Yu SM. Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 78 (4): 494–502.
20. Muruzabal M, Eurasquin J. Discussion of methods and criteria in evaluation of periapical response. *Int Dent J* 1970, 20 (3): 539–554.
21. Dammaschke T. Rat molar teeth as a study model for direct pulp capping research in dentistry. *Lab Anim* 2010; 44 (1): 1–6.
22. Guo W, Gong K, Shi H, Zhu G, He Y, Ding B, Wen L, Jin Y. Dental follicle cells and treated dentin matrix scaffold for tissue engineering the tooth root. *Biomaterials* 2012; 33 (5): 1291–1302.
23. Oikawa T, Nomura Y, Arai C, Noda K, Hanada N, Nakamura Y. Mechanism of active eruption of molars in adolescent rats. *Eur J Orthod* 2011; 33 (3): 221–227.
24. Duarte PM, Tezolin KR, Figueiredo MF, Feres M, Bastos MF. Microbial profile of ligature-induced periodontitis in rats. *Arch Oral Biol.* 2010; 55 (2): 142–147.
25. Nakasone N, Yoshie H, Ohshima H. An immunohistochemical study of the expression of heat-shock protein-25 and cell proliferation in the dental pulp and enamel organ during odontogenesis in rat molars. *Arch Oral Biol* 2006; 51 (5): 378–386.
26. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp revascularization of immature dog

- teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2007; 33 (6): 680–689.
27. da Silva LA, Nelson-Filho P, da Silva RA. Revascularization and periapical repair after endodontic treatment using apical negative pressure irrigation versus conventional irrigation plus triantibiotic intracanal dressing in dogs teeth with apical periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109 (5): 779–787.
 28. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin L, Huang GT. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2010; 36 (1): 56–63.
 29. Metzger Z, Klein H, Klein A, Tagger M. Periapical lesion development in rats inhibited by dexamethasone. *J Endod* 2002; 28 (9): 643–645.
 30. Nakamura K, Yamasaki M, Nishigaki N, Iwama A, Imaizumi I, Nakamura H, Kameyama Y. Effect of methotrexate-induced neutropenia on pulpal inflammation in rats. *J Endod* 2002; 28 (4): 287–290.
 31. Johnson RB. Effects of multiple dentinal lesions on the rat pulp. *J Endod* 2004; 30 (12): 868–871.
 32. Xiong H, Peng B, Wei L, Zhang X, Wang L. Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats. *J Endod* 2007; 33 (11): 1304–1308.
 33. Morimoto T, Yamasaki M, Nakata K, Tsuji M, Nakamura H. The expression of macrophage and neutrophil elastases in rat periradicular lesions. *J Endod* 2008; 34 (9): 1072–1076.
 34. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod* 2009; 35 (1): 60–62.
 35. Lee YL, Hong CY, Kok SH, Hou KL, Lin YT, Chen MH, Wang CC, Lin SK. An extract of green tea, epigallocatechin-3-gallate, reduces periapical lesions by inhibiting cysteine-rich 61 expression in osteoblasts. *J Endod* 2009; 35 (2): 206–211.
 36. Garcia Lda F, Marques AA, Roselino Lde M, Pires-de-Souza Fde C, Consani S. Biocompatibility evaluation of Epiphany/Resilon root canal filling system in subcutaneous tissue of rats. *J Endod* 2010; 36 (1): 110–114.
 37. Gomes-Filho JE, de Moraes Costa MM, Cintra LT, Duarte PC, Takamiya AS, Lodi CS, Bernabé PF. Evaluation of rat alveolar bone response to Angelus MTA or experimental light-cured mineral trioxide aggregate using fluorochromes. *J Endod* 2011; 37 (2): 250–254.
 38. Scarparo RK, Dondoni L, Böttcher DE, Grecca FS, Rockenbach MI, Batista EL Jr. Response to intracanal medication in immature teeth with pulp necrosis: an experimental model in rat molars. *J Endod* 2011; 37 (8): 1069–1073.
 39. Fouad AF, Walton RE, Rittman BR. Healing of induced periapical lesions in ferret canines. *J Endod* 1993; 19 (3): 123–129.
 40. Torabinejad M, Corr R, Buhrey M, Wright K, Shabahang S. An animal model to study regenerative endodontics. *J Endod* 2011; 37 (2): 197–202.
 41. Holland GR. Periapical response to apical plugs of dentin and calcium hydroxide in ferret canines. *J Endod* 1984; 10 (2): 71–74.
 42. Holland GR. Periapical innervation of the ferret canine one year after pulpectomy. *J Dent Res* 1992; 71 (3): 470–474.
 43. Mah R, Holland GR, Pehowich E. Periapical changes after orthodontic movement of root-filled ferret canines. *J Endod* 1996; 22 (6): 298–303.
 44. Rutherford RB, Gu K. Treatment of inflamed ferret dental pulps with recombinant bone morphogenetic protein-7. *Eur J Oral Sci* 2000; 108 (3): 202–206.
 45. Pileggi R, Holland GR. The expression of heat shock protein 70 in the dental pulp following trauma. *Dent Traumatol* 2009; 25 (4): 426–428.
 46. Kline LW, Yu DC. Effects of calcitonin, calcitonin gene-related peptide, human recombinant bone morphogenetic protein-2, and parathyroid hormone-related protein on endodontically treated ferret canines. *J Endod* 2009; 35 (6): 866–869.
 47. Dickens SH, Flaim GM, Schumacher GE, Eichmiller FC, Schafer DR, Rutherford RB. Preclinical effectiveness of a novel pulp capping material. *J Endod* 2010; 36 (7): 1222–1225.
 48. Goto T, Mamiya H, Ichinohe T, Kaneko Y. Localization of ¹⁴C-labeled 2% lidocaine hydrochloride after intraosseous anesthesia in the rabbit. *J Endod* 2011; 37 (10): 1376–1379.
 49. Kopaladze RA. The experiments with laboratory animals from a bioethical point of view—history, modern time, perspectives. *Usp Fiziol Nauk* 2004; 35 (2): 92–109.
 50. Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES, Kessler HP, He J, Spears R. Assessment of hemostatic efficacy and osseous wound healing using HemCon dental dressing. *J Endod* 2011; 37 (6): 807–811.
 51. Tassery H, Pertot WJ, Camps J, Proust JP, Déjou J. Comparison of two implantation sites for testing intraosseous biocompatibility. *J Endod* 1999; 25 (9): 615–618.

52. El-Backly RM, Massoud AG, El-Badry AM, Sherif RA, Marei MK. Regeneration of dentine/pulp-like tissue using a dental pulp stem cell/poly(lactic-co-glycolic) acid scaffold construct in New Zealand white rabbits. *Aust Endod J* 2008; 34 (2): 52–67.
53. Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES, Kessler HP, He J, Spears R. Assessment of hemostatic efficacy and osseous wound healing using HemCon dental dressing. *J Endod*. 2011; 37 (6): 807–811.
54. Citrome GP, Kaminski EJ, Heuer MA. A comparative study of tooth apexification in the dog. *J Endod* 1979; 5 (10): 290–297.
55. Uysal T, Ustidal A, Sonmez MF, Ozturk F. Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *Angle Orthod* 2009; 79 (5): 984–990.
56. Holland R, de Souza V. Ability of a new calcium hydroxide root canal filling material to induce hard tissue formation. *J Endod* 1985; 11 (12): 535–543.
57. Leonardo MR, Silva LA, Utrilla LS, Assed S, Ether SS. Calcium hydroxide root canal sealers—histopathologic evaluation of apical and periapical repair after endodontic treatment. *J Endod* 1997; 23 (7): 428–432.
58. Silva LA, Leonardo MR, Faccioli LH, Figueiredo F. Inflammatory response to calcium hydroxide based root canal sealers. *J Endod* 1997; 23 (2): 86–90.
59. Holland R, Sant’Anna Júnior A, Souza V, Dezan Junior E, Otoboni Filho JA, Bernabé PF, Nery MJ, Murata SS. Influence of apical patency and filling material on healing process of dogs’ teeth with vital pulp after root canal therapy. *Braz Dent J* 2005, 16 (1): 9–16.
60. Dissanayaka WL, Zhu X, Zhang C, Jin L. Characterization of dental pulp stem cells isolated from canine premolars. *J Endod* 2011, 37 (8): 1074–1080.
61. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Liu H, Gronthos S, Wang CY, Wang S, Shi S. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006, 20 (1): e79.
62. Balic A, Mina M. Characterization of progenitor cells in pulps of murine incisors. *J Dent Res* 2010, 89 (11): 1287–1292.
63. Cheng PH, Snyder B, Fillos D, Ibegbu CC, Huang AH, Chan AW. Postnatal stem/progenitor cells derived from the dental pulp of adult chimpanzee. *BMC Cell Biol* 2008; (9): 20.
64. Wang S, Liu Y, Fang D, Shi S. The miniature pig: a useful large animal model for dental and orofacial research. *Oral Dis* 2007; 13 (6): 530–537.
65. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Sugito T, Yoshimi R, Nagasaka T, Ueda M. A feasibility of useful cell-based therapy by bone regeneration with deciduous tooth stem cells, dental pulp stem cells, or bone-marrow-derived mesenchymal stem cells for clinical study using tissue engineering technology. *Tissue Eng Part A* 2010; 16 (6): 1891–1900.
66. Park JY, Jeon SH, Choung PH. Efficacy of periodontal stem cell transplantation in the treatment of advanced periodontitis. *Cell Transplant* 2011; 20 (2): 271–285.
67. Ji YM, Jeon SH, Park JY, Chung JH, Choung YH, Choung PH. Dental stem cell therapy with calcium hydroxide in dental pulp capping. *Tissue Eng Part A* 2010; 16 (6): 1823–1833.
68. Iohara K, Zheng L, Ito M, Tomokiyo A, Matsushita K, Nakashima M. Side population cells isolated from porcine dental pulp tissue with self-renewal and multipotency for dentinogenesis, chondrogenesis, adipogenesis, and neurogenesis. *Stem Cells* 2006; 24 (11): 2493–2503.
69. Iohara K, Zheng L, Ito M, Ishizaka R, Nakamura H, Into T, Matsushita K, Nakashima M. Regeneration of dental pulp after pulpotomy by transplantation of CD31(-)/CD146(-) side population cells from a canine tooth. *Regen Med*. 2009; 4 (3): 377–385.
70. Yamada Y, Ito K, Nakamura S, Ueda M, Nagasaka T. Promising cell-based therapy for bone regeneration using stem cells from deciduous teeth, dental pulp, and bone marrow. *Cell Transplant* 2011; 20 (7): 1003–1013.
71. Apaydin ES, Torabinejad M. The effect of calcium sulfate on hard-tissue healing after periradicular surgery. *J Endod* 2004; 30 (1): 17–20.
72. Lin LM, Di Fiore PM, Lin J, Rosenberg PA. Histological study of periradicular tissue responses to uninfected and infected devitalized pulps in dogs. *J Endod* 2006; 32 (1): 34–38.
73. Holland R, Bisco Ferreira L, de Souza V, Otoboni Filho JA, Murata SS, Dezan E Jr. Reaction of the lateral periodontium of dogs’ teeth to contaminated and noncontaminated perforations filled with mineral trioxide aggregate. *J Endod* 2007; 33 (10): 1192–1197.
74. Leonardo MR, Barnett F, Debelian GJ, de Pontes Lima RK, Bezerra da Silva LA. Root canal adhesive filling in dogs’ teeth with or without coronal restoration: a histopathological evaluation. *J Endod* 2007; 33 (11): 1299–1303.
75. Thibodeau B, Teixeira F, Yamauchi M, Caplan DJ, Trope M. Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2007; 33 (6): 680–689.

76. Leonardo MR, Flores DS, de Paula E Silva FW, de Toledo Leonardo R, da Silva LA. A comparison study of periapical repair in dogs' teeth using RoekoSeal and AH plus root canal sealers: a histopathological evaluation. *J Endod* 2008; 34 (7): 822–825.
77. Wang X, Thibodeau B, Trope M, Lin LM, Huang GT. Histologic characterization of regenerated tissues in canal space after the revitalization/revascularization procedure of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod* 2010; 36 (1): 56–63.
78. Tawil PZ, Trope M, Curran AE, Caplan DJ, Kirakozova A, Duggan DJ, Teixeira FB. Periapical microsurgery: an in vivo evaluation of endodontic root–end filling materials. *J Endod* 2009; 35 (3): 357–362.
79. Dickens SH, Flaim GM, Schumacher GE, Eichmiller FC, Schafer DR, Rutherford RB. Preclinical effectiveness of a novel pulp capping material. *J Endod* 2010; 36 (7): 1222–1225.
80. Dissanayaka WL, Zhu X, Zhang C, Jin L. Characterization of dental pulp stem cells isolated from canine premolars. *J Endod* 2011; 37 (8): 1074–1080.
81. Marcotte LR, Dowson J, Rowe NH. Apical healing with retrofilling materials amalgam and gutta–percha. *J Endod* 1975; 1 (2): 63–65.
82. Donlon WC. Immune neutrality of calf skin collagen gel used to stimulate revitalization in pulpless open apex teeth of rhesus monkeys. *J Dent Res* 1977; 56 (6): 670–673.
83. Nevins A, Finkelstein F, Laporta R, Borden BG. Induction of hard tissue into pulpless open–apex teeth using collagen–calcium phosphate gel. *J Endod* 1978; 4 (3): 76–81.
84. Palmer GR, Weine FS, Palmer MJ, Healey HJ. A study of the tissue reaction to silver cones and Ti–6Al–4V in the rhesus monkey. *J Endod* 1979; 5 (4): 116–120.
85. Chiniwalla NP, Rapp R. The effect of pulpotomy using Formocresol on blood vessel architecture in primary anterior teeth of Macaca rhesus monkeys. *J Endod* 1982; 8 (5): 205–207.
86. Tagger M, Tagger E. Pulp capping in monkeys with Reolit and Life, two calcium hydroxide bases with different pH. *J Endod* 1985; 11 (9): 394–400.
87. Berude JA, Hicks ML, Sauber JJ, Li SH. Resorption after physiological and rigid splinting of replanted permanent incisors in monkeys. *J Endod* 1988; 14 (12): 592–600.
88. Balla R, LoMonaco CJ, Skribner J, Lin LM. Histological study of furcation perforations treated with tricalcium phosphate, hydroxylapatite, amalgam, and Life. *J Endod* 1991; 17 (5): 234–238.
89. Hartwell GR, England MC. Healing of furcation perforations in primate teeth after repair with decalcified freeze–dried bone: a longitudinal study. *J Endod* 1993; 19 (7): 357–361.
90. Krell KV, McMurtrey LG, Walton RE. Vasculature of the dental pulp of atherosclerotic monkeys: light and electron microscopic findings. *J Endod* 1994; 20 (10): 469–473.