

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

RETREATMENT SONRASI KALSİYUM SİLİKAT
İÇERİKLİ KÖK KANAL MEDİKAMENTİNİN
ANTİFUNGAL-ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE VE
POST-OPERATİF AĞRIYA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Arş. Gör. Dt. İlke MENTEŞ

Endodonti Ana Bilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ

ERZURUM
2025

**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANA BİLİM DALI**

**RETREATMENT SONRASI KALSİYUM SİLİKAT İÇERİKLİ KÖK
KANAL MEDİKAMENTİNİN ANTİFUNGAL-ANTİBAKTERİYEL
AKTİVİTEYE VE POST-OPERATİF AĞRIYA ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Arş. Gör. Dt. İlke MENTEŞ

Tez Savunma Tarihi: 17.02.2025

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Kezban Meltem ÇOLAK (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Ali Cemal TINAZ (Gazi Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi Aziz Şahin ERDOĞAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ (Atatürk Üniversitesi)

Onay

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

Diş Hekimliği Fakültesi Kurum Eğitim Sorumlusu

Prof. Dr. Taner ARABACI

Uzmanlık Tezi

ERZURUM – 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜRLER.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Periapikal Doku Hastalıkları	5
2.1.1. Periapikal Doku Hastalıklarının Sınıflandırılması	5
2.2. Apikal Periodontitis.....	5
2.2.1. Apikal Periodontitis Etiyolojisi	6
2.2.2. Apikal Periodontitisin Klinik Özellikleri	7
2.2.3. Apikal Periodontitis Patogenezi	7
2.2.4. Apikal Periodontitisin İmmün Yanıtı	13
2.3. Endodontik Enfeksiyonlarda Mikroorganizmaların Önemi.....	14
2.3.1. Primer Enfeksiyon	16
2.3.2. Sekonder ve İnatçı Enfeksiyon	16
2.3.3. Candida Albicans.....	17
2.4. Cerrahi Olmayan Kök Kanal Yenileme Tedavisi (Retreatment)	19
2.5. Kök Kanal Medikamentleri (Kanal İçi İlaçlar).....	21
2.5.1. Kalsiyum Hidroksit Esaslı Kök Kanal Medikamenti	23
2.5.2. Kalsiyum Silikat Esaslı Kök Kanal Medikamenti.....	30
2.6. Kök Kanal Sistemindeki Mikroorganizmaları Değerlendirme Yöntemleri	38
2.6.1. Mikrobiyolojik Kültür Yöntemi	38
2.6.2. Mikroskopik Değerlendirme Yöntemleri	40
2.6.3. Moleküler Teknikler	45
2.7. Postoperatif Ağrı	48
2.7.1. Ağrı.....	48
2.7.2. Endodontide Postoperatif Ağrı	53
2.7.3. Endodontide Postoperatif Ağrının Değerlendirmesinde Kullanılan Skalalar	62
3. MATERYAL VE METOT	66
3.1 Etik Kurul Onayı.....	66
3.2. Örneklem Büyüklüğü ve Hasta Seçimi.....	66
3.3. Tedavi Protokolü	67

3.4. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu	72
3.4.1. Total Bakteri Yüğü	72
3.4.2. Mantarda DNA İzolasyonu ve PCR Hazırlığı	75
3.5. Postoperatif Ağrı Değerlendirilmesi	78
3.6. İstatistiksel Analiz	78
4. BULGULAR	80
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	110
KAYNAKÇA.....	111
EKLER	140
EK-1 ÖZGEÇMİŞ	140
EK-2 ETİK KURUL ONAY FORMU.....	141
EK-3 ONAM FORMU	143
EK-4 AĞRI SKALASI.....	146

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecimin her aşamasında kıymetli bilgi ve tecrübelerini bıkmadan yorulmadan büyük bir özveri ile paylaşan, varlığını ve desteğini her zaman hissettiğim, endodontist ve hekim olarak örnek aldığım, akademik ve hekimlik hayatıma çok büyük dokunuşları olan benim için çok çok değerli danışman hocam olan Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlere hep yol gösterici olan; akademik camiada her türlü varlıklarını hissettiren ve tüm imkânları sağlamaya çalışan çok kıymetli bölüm başkanımız başta olmak üzere Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK'a, Prof. Dr. Ertuğrul Karataş'a, Dr. Öğr. Üyesi Halit ALADAĞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Aziz Şahin ERDOĞAN'a, ve tezimde jüri üyesi olarak katılmayı kabul eden saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Cemal TINAZ'a, moleküler biyoloji alanında bilgi ve tecrübeleriyle bizi aydınlatan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mustafa Özkan BALTAÇI ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif ÖMEROĞLU'na

Erzurum'da beraber vakit geçirmekten keyif aldığım, bendeki kıymetleri kelimeler ile anlatılamayacak olan, ömür boyu yanımda olmalarını istediğim, beraber çok güzel anılar biriktirdiğim sevgili Dr. Dt. Ahmet KORKMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan ÜNAL, Uzm. Dt. Mirze Muhammet ÖZEN, Arş. Gör. Dt. Yusuf EREL'e, çok değerli sevgili eşkıdım, çömezim ve başasistanım Arş. Gör. Dt. Melike KAHRAMANLAR'a; sevgili çömezlerim Arş. Gör. Dt. Hümeysra Nur Tosunoğlu, Arş. Gör. Dt. Esmanur Yurt, Arş. Gör. Dt. M. Enes KAYAHAN'a; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum diğer asistan arkadaşlarıma; tez ve akademik çalışmalarında desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen birbirinden değerli hemşirelerimize, sekreterimize ve personellerimize sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmem için her türlü fedakârlığı yapan, beni her zaman destekleyen sevgili aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

İlke MENTEŞ

ÖZET

Retreatment Sonrası Kalsiyum Silikat İçerikli Kök Kanal Medikamentinin Antifungal-Antibakteriyel Aktiviteye ve Post-Operatif Ağrıya Etkisinin İncelenmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı apikal periodontitise sahip tek köklü dişlerin cerrahi olmayan yeniden endodontik tedavisinde kalsiyum silikat ve kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentlerinin total bakteri yükü ve *C. albicans* miktarına ve post operatif ağrı üzerine etkisini incelemektir.

Yöntem: Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan, ağrısız veya hafif ağrı şikayeti olan (VAS<40), apikal periodontitistli tek köklü dişe sahip 49 hasta dahil edildi. Bu hastalar kullanılan kanal içi medikamente göre rastgele iki gruba ayrıldı: Grup 1: Kalsiyum silikat esaslı medikament (n=25); Grup 2: Kalsiyum hidroksit esaslı medikament (n=24). Kavite tasarımlarından önce dezenfeksiyon prosedürleri uygulandı. Kavite hazırlığı sonrasında dişlerden sterilizasyon örneği (S0), kök kanal enstrümantasyonu ve dezenfeksiyonundan önce (S1), final irrigasyon işleminden sonra (S2) ve kanal içi medikament yerleştirdikten 10 gün sonra (S3) örnekleri kök kanalları içinden 3 adet steril paper point ile alındı. Örnekler total bakteri yükü ve *Candida albicans* miktarını belirlemek amacıyla qPCR yöntemi ile analiz edildi. Aynı zamanda hastaların postoperatif ağrılarını değerlendirmek için VAS skalası kullanılarak 1., 3., 5., 7. ve 10. günlerdeki ağrı düzeyleri ölçüldü. Total bakteri yükü, *C. albicans* miktarları ve bunların yüzdelik değişimleri, ağrı düzeyleri ve demografik değişkenler istatistiksel olarak analiz edildi ($p<0.05$).

Bulgular: Demografik değişkenler açısından (yaş, cinsiyet, PAI skoru, diş no) gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Gruplar arası total bakteri yükü açısından S3 örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ve kalsiyum hidroksit grubunda azalma miktarı daha fazlaydı ($p<0.05$). Total bakteri yükünün yüzdelik değişimi açısından S2-S3 örneklerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ve azalma yüzdesi kalsiyum hidroksit grubunda daha fazlaydı ($p<0.05$). *Candida albicans* pozitif örnek sayısı açısından S1-S2-S3 örneklerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Gruplar arası *C. albicans* miktarı açısından S3 örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p<0.05$). Grup içi S1-S2 ve S2-S3 arasında *C. albicans* miktarı açısından anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). Preoperatif ve postoperatif ağrı düzeylerine baktığımızda gruplar arasında hiçbir zaman diliminde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Kalsiyum hidroksit grubunda, preoperatif ağrı ve postoperatif 1.gün ağrı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık var iken ($p<0.05$) kalsiyum silikat grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Her iki grupta da takip eden günlerde ağrı düzeyleri kademeli olarak azaldı.

Sonuç: Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin total bakteri yükü ve *C. albicans* seviyelerinde anlamlı bir düşüş sağladığı; ancak kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentinin kalsiyum silikat içerikli medikamente göre total bakteri yükü yüzdelik değişiminde daha etkili bir azalma sağladığı görüldü. Antifungal etkileri ve postoperatif ağrı seviyeleri benzerdi.

Anahtar Kelimeler: Apikal periodontitis, candida albicans, kanal içi medikament, kalsiyum hidroksit, kalsiyum silikat, postoperatif ağrı, retreatment, total bakteri yükü

ABSTRACT

The Effect of Calcium Silicate-Based Intracanal Medicament on Antifungal-Antibacterial Activity and Postoperative Pain After Retreatment

Objective: The aim of this study is to evaluate the total bacterial load and the amount of *Candida albicans* in the non-surgical retreatment of single-rooted teeth with apical periodontitis using a calcium silicate and calcium hydroxide-based intracanal medicament, and to investigate its effect on postoperative pain.

Method: In our study, 49 patients with single-rooted teeth diagnosed with apical periodontitis and presenting with mild pain (VAS <40) who met the inclusion criteria were enrolled. These patients were randomly divided into two groups based on the intracanal medicament used: Group 1: Calcium silicate-based medicament (n = 25); Group 2: Calcium hydroxide-based medicament (n = 24). Disinfection procedures were performed prior to cavity preparation. Sterility samples (S0) were collected after cavity preparation, followed by additional samples obtained before root canal instrumentation and disinfection (S1), after final irrigation (S2), and 10 days after the placement of the intracanal medicament (S3). All samples were collected from the root canals using three sterile paper points per sample. The collected samples were analyzed using the qPCR method to determine the total bacterial load and the quantity of *Candida albicans*. Additionally, postoperative pain levels were assessed using the Visual Analog Scale (VAS) on days 1, 3, 5, 7, and 10.

Results: There were no statistically significant differences between the groups in terms of demographic variables, including age, gender, PAI score, and tooth number ($p > 0.05$). A statistically significant difference was observed in the total bacterial load of S3 samples between the groups, with a greater reduction noted in the calcium hydroxide group ($p < 0.05$). Regarding the percentage change in total bacterial load, there was a statistically significant difference between the groups in S2-S3 samples, with the calcium hydroxide group showing a higher percentage of reduction ($p < 0.05$). No statistically significant differences were found between the groups in the number of *Candida albicans*-positive samples in S1, S2, and S3 ($p > 0.05$). Similarly, there was no statistically significant difference in the quantity of *C. albicans* between the groups in the S3 samples ($p > 0.05$). There was a statistically significant difference in the quantity of *Candida albicans* between S1-S2 and S2-S3 within the groups ($p < 0.05$).

When comparing preoperative and postoperative pain levels, no statistically significant differences were observed between the groups at any time point ($p > 0.05$). In the calcium hydroxide group, there was a statistically significant difference between preoperative pain levels and postoperative pain levels on day 1 ($p < 0.05$), whereas no such difference was observed in the calcium silicate group ($p > 0.05$). In both groups, pain levels gradually decreased over the subsequent follow-up periods.

Conclusion: Within the limitations of this study, it was observed that the calcium silicate-based intracanal medicament resulted in a significant reduction in total bacterial load and *Candida albicans* levels. However, the calcium hydroxide-based intracanal medicament demonstrated a more effective reduction in the percentage change of total bacterial load compared to the calcium silicate-based medicament. The antifungal effects and postoperative pain levels were similar between the two medicaments.

Key Words: Apical periodontitis, *candida albicans*, calcium hydroxide, calcium silicate, intracanal medicament, postoperative pain, retreatment, total bacterial load

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AP: Apikal Periodontitis

APC: Antijen Sunan Hücreler

BCR: B Hücre Antijen Reseptörü

C. albicans: Candida Albicans

Ca(OH)₂: Kalsiyum Hidroksit

CHX: Klorheksidin

CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid

DNA: Deoksiribonükleik Asit

EDTA: Etilendiamintetraasetik Asit

E. faecalis: Enterococcus Faecalis

EPS: Hücre Dışı Polimerik Madde

FESEM: Alan Emülsiyonlu Taramalı Elektron Mikroskopu

FISH: Floresan In Stu Hibridizasyon

IFN- γ : İnterferon Gama

IL: İnterlökin

KLTM: Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop

LPS: Lipopolisakkarid

LTA: Lipoteikoik Asit

MHC: Major Histouyumluluk Kompleksi

MTA: Mineral Trioksit Agregat

ml: Mililitre

NK Hücreler: Doğal Öldürücü Hücreler

NaOCl: Sodyum Hipoklorit

NPY: Nöropeptid Y

NRS: Sayısal Değerlendirme Skalası

PacC: pH Yanıt Transkripsiyon Faktörü

PAI: Periapikal İndeks Skalası

PAMP: Patojenle Bağlantılı Sterotipik Moleküler Yapı

PBS: Fosfat Tamponlu Salin

PEG: Polietilen Glikol

PMN: Polimorfonükleer Lökosit

PRR: Patern Tanıma Reseptörleri

PUI: Pasif Ultrasonik İrrigasyon

SEM: Taramalı Elektron Mikroskopu

SP: Substance P

TAP: Üçlü Antibiyotik Pati

TCR: T Hücre Antijen Reseptörü

TLR: Toll Benzeri Reseptör

Th: Yardımcı T Hücreleri

Treg: Düzenleyici T Hücreleri

Ts: Baskılayıcı T Hücreleri

Tc: Sitotoksik T Hücreleri

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

VAS: Görsel Analog Skalası

VRS: Sözel Değerlendirme Skalası

qPCR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 2.1 PCR oluşum mekanizmaları.....	48
Şekil 2.2 Görsel Analog Skala (VAS).....	63
Şekil 2.3 Sözel Derecelendirme Skala (VRS).....	64
Şekil 2.4 Sayısal Değerlendirme Skalası (VRS)	64
Şekil 2.5 Yüz İfadesi Skalası.....	65
Şekil 3.1 ve Şekil 3.2 Kök kanalına yerleştirilen medikamentin radyografik görüntüsü	69
Şekil 3.3 Kalsiyum hidroksit esaslı kök kanal ilacı Calciur	70
Şekil 3.4 Kalsiyum silikat esaslı kök kanal ilacı Bio-C Temp	70
Şekil 3.5 Örneklerin -20°C'den çıkartılıp çözündürülmesi ve PCR'a hazırlanması.....	72
Şekil 3.6 Santrifüj cihazı	72
Şekil 3.7 PCR cihazı.....	74
Şekil 3.8 Sayısı bilinen bakterilere ait regresyon modeli.....	75
Şekil 3.9 Sıcak su banyosu.....	77
Şekil 3.10 Sayısı bilinen mantarlara ait regresyon modeli.....	77
Şekil 4.1 Çalışmada yer alan katılımcıların sürece dahil olma diagramı	81
Şekil 4.2 Grup içi postoperatif ağrı grafiği	86

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1 Kalsiyum silikat esaslı medikamentin içeriği.....	34
Tablo 3.1 Real-Time PCR döngüsü protokolü	73
Tablo 3.2 Real-Time PCR döngüsü protokolü	77
Tablo 4.1 Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması	82
Tablo 4.2 Diş numaralarının gruplara göre dağılımı	82
Tablo 4.3 Gruplar arası total bakteri yükü ve yüzdelik değişiminin karşılaştırılması...	83
Tablo 4.4 Gruplar arası total bakteri yükünün yüzdelik değişiminin (%) karşılaştırılması	84
Tablo 4.5 Tedavi boyunca gruplar arası <i>Candida albicans</i> pozitif-negatif olan kök kanallarının sayısı.....	85
Tablo 4.6 Grup içi ve gruplar arası <i>C. Albicans</i> miktarlarının karşılaştırılması.....	85
Tablo 4.7 Gruplar arası postoperatif ağrı ve analjezik kullanımı	87

1. GİRİŞ

Endodontik tedavinin temel amacı, apikal periodontitisin önlenmesi veya tedavi edilmesi ile dişin sağlıklı koşullarda ağız boşluğunda korunmasını sağlamaktır. Kök kanal tedavisi görmüş dişlerde hastalığa ilişkin belirti ve/veya semptomların ortaya çıkması, apikal periodontitisin varlığına işaret eder. Bu durum genellikle tedavi sonrası apikal periodontitis olarak adlandırılır (Siqueira ve ark., 2014). Apikal periodontitis, periapikal dokuların kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (Tibúrcio-Machado ve ark., 2021) ve endodontik kaynaklı mikroorganizmalar ile bunların yan ürünlerinden kaynaklanır (Nair, 2006; Ricucci ve ark., 2009). Bu durumun başlıca nedenleri arasında, yetersiz irrigasyon, uygunsuz enstrümantasyon ve kök kanal sisteminin eksik obturasyonu yer almaktadır. Bu durum, genellikle anatomik zorlukların erişimi engellemesi veya koronal mikrosızıntı nedeniyle ortaya çıkabilir (Nair ve ark., 2005). Ne yazık ki, tüm prosedür adımları doğru bir şekilde uygulansa bile, ana ve aksesuar kanalların erişilemeyen dallanmalarında, anastomozlarında ve dentin tübüllerinde biyofilm şeklindeki intraradiküler mikroorganizmalar ve ürünleri (Ricucci ve ark., 2009; Ricucci & Siqueira, 2010) varlığını sürdürebilir (Nair ve ark., 2005; L. B. Peters ve ark., 1995; Vieira ve ark., 2012). Bu nedenle, apikal periodontitis devam edebilir veya tekrarlayabilir (Siqueira ve ark., 2014). Tedavi sonrası apikal periodontitis görülen dişler, cerrahi olmayan yeniden endodontik tedavi (retreatment) veya periradiküler cerrahi ile tedavi edilebilir (Siqueira ve ark., 2014).

Retreatment, günümüzde modern diş hekimliğinde yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür. Yeterince başarılı şekilde uygulanmamış kök kanal tedavisi veya önceki endodontik tedavinin apikal ya da koronal sızıntı sonucu yeniden enfekte olması durumunda, dişin sağlıklı periapikal dokularına kavuşmasını sağlamak amacıyla gerçekleştirilen bir işlemdir (Chugal ve ark., 2003). Kök kanal tedavisi görmüş dişlerin prognozunda, tedaviye direnç gösteren mikrofloranın varlığı önemli bir etken olabilir.

Dirençli apikal periodontitisli dişlerde, bu mikrofloranın etkisiz hale getirilmesi için gelişmiş kök kanal dezenfeksiyon protokollerinin uygulanması büyük bir önem taşır (Molander ve ark., 1998). Sadece kemomekanik preperasyon ile kök kanallarının etkili bir şekilde temizlenmesi mümkün değildir. Bu nedenle, dezenfeksiyon sağlayan ve fiziksel bir bariyer oluşturan bir kanal içi medikament kullanımı tedavi sürecinde avantaj sağlamaktadır. (Byström & Sunqvist, 1985).

Kalsiyum hidroksit, diş hekimliğinde neredeyse bir asırdır kullanılmaktadır (Siqueira & Lopes, 1999). Kök kanal tedavisinde kanal içi medikament olarak kullanımı periradiküler iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (Sjögren ve ark., 1990) ve az sayıda advers reaksiyon göstermektedir (De Moor & De Witte, 2002). Kalsiyum hidroksitin kök kanal tedavisindeki kullanımı, kök kanallarında gösterdiği antibakteriyel etkinliği ortaya koyan çeşitli bilimsel çalışmalarla desteklenmiştir (Ørstavik ve ark., 1991; Sjögren ve ark., 1991). Ancak, kalsiyum hidroksitin bakteriyel türleri tamamen yok etme yeteneği son zamanlarda sorgulanmıştır. Örneğin, ex vivo çalışmalar dentinin kalsiyum hidroksitin antibakteriyel aktivitesini inaktive edebileceğini göstermiştir (Haapasalo ve ark., 2000; Portenier ve ark., 2001). Başka bir klinik çalışma, kalsiyum hidroksit medikasyonundan sonra pozitif bakteriyel kültürlerin arttığını bildirmiştir (Peters ve ark., 2002). Diğer çalışmalar, kalsiyum hidroksitin bakterileri güvenilir bir şekilde ortadan kaldıramadığını veya medikasyondan sonra negatiften pozitive dönen kültürler olduğunu göstermiştir (Peters ve ark., 2002; Reit & Dahlen, 1988; T. Waltimo ve ark., 2005).

Mantarlar, tedavi sonrasında ortaya çıkan sekonder veya inatçı enfeksiyonlarda daha yaygın olarak karşılaşılmaktadır (Baumgartner ve ark., 2000). En yaygın izole edilen türler *Candida* cinsine aittir. *Candida albicans*'ın (*C. albicans*) uzaklaştırılması, planktonik (serbest) haldeki hücrelere kıyasla çok daha zordur. Bu nedenle, *C. albicans*, kök kanal tedavisine direnç gösteren ve iyileşmeyen inatçı endodontik enfeksiyonlarda sıkça bulunur (Yoo ve ark., 2020). Ca(OH)_2 , çoğu endodontik patojeni etkili bir şekilde

elimine etse de, alışmalar *C. albicans*'ın Ca(OH)_2 'ye karşı dirençli olduğunu göstermektedir (Ballal ve ark., 2007; Neelakantan ve ark., 2007; Turk ve ark., 2009).

Endodontik tedavi sonrası postoperatif ağrı, genellikle tedavi sırasında oluşan mekanik, kimyasal veya mikrobiyal faktörlerin periapikal bölgede inflamasyona yol açması sonucunda ortaya çıkar. Tedavi sonrası ortaya çıkan bu ağrı, genellikle ilk 48 saat içinde görülür (Alı ve ark., 2016; Law ve ark., 2014). Postoperatif ağrıya neden olan değişkenlerin iyi anlaşılması, diş hekiminin bu tür ağrıların insidansını azaltmak için doğru teknikleri ve materyalleri seçmesine olanak tanır. Yapılan bir sistematik analize göre (Hegde ve ark., 2023), kalsiyum hidroksit tek başına kullanıldığında postoperatif ağrıyı azaltmada sınırlı bir etkiye sahiptir.

Biyouyumlulukları ve sızdırmazlık özellikleri nedeniyle, biyolojik olarak aktif biyoseramiklerden elde edilen kalsiyum silikat bazlı materyaller, açık apeksli dişlerde apikal tıkaç oluşumu, vital pulpa tedavileri, endodontik cerrahi ve kök kanal dolgusu gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Donnermeyer ve ark., 2019; Küçükkaya Eren, 2023; Silva ve ark., 2023). Biyoseramik bazlı materyallerin geniş çapta kabul görmesi, kanal içi medikament olarak Bio-C Temp'in (Bio-C Temp; Angelus, Londrina, PR, Brezilya) geliştirilmesine yol açmıştır. Kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin antibakteriyel etkinliği ile ilgili literatürde in vitro alışmalar (Balto ve ark., 2024; Guerreiro ve ark., 2021) mevcuttur ancak kalsiyum silikat esaslı kök kanal medikamentinin apikal periodontitisli dişlerde antibakteriyel-antifungal aktiviyete ve postoperatif ağrıya etkisini inceleyen herhangi bir in vivo klinik çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, ağrısız ve/veya hafif ağrı şikayeti olan ($\text{VAS} < 40$), apikal periodontitisli tek köklü ve kanal tedavisi yenilenmesi gereken dişlerde kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamenti ile kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentinin total bakteri yükü, *C. albicans* ve post operatif ağrı üzerine etkisini incelemektir.

Çalışmamızda ‘‘Kalsiyum silikat ve kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentleri apikal periodontitise sahip tek köklü ve kanal tedavisi tekrarı gerektiren dişlerde, total bakteri yükü, *C. albicans* ve post operatif ağrı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratacak şekilde etki etmeyecektir.’’ sıfır hipotezi test edilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periapikal Doku Hastalıkları

Pulpa dokusu ile periradiküler yapıların birbirine bağlı etkileşimleri sonucunda, pulpal inflamasyonun ilerlemesi, pulpa total olarak nekroze olmadan önce periodontal ligamentte de inflamatuvar değişikliklerin oluşmasına neden olur. Bakteriler ve toksinleri, immünolojik mediyatörler, doku yıkım ürünleri ve nekrotik kalıntılar, apikal foramen ve lateral kanallar aracılığıyla periradiküler bölgeye ulaşarak burada inflamasyona yol açar (Gutmann, 2016).

2.1.1. Periapikal Doku Hastalıklarının Sınıflandırılması

İltihabi periapikal hastalıkların tanısı, öncelikli olarak klinik değerlendirmelere dayanır. Bu süreçte hastanın şikayetleri, hastalığın süresi, perküsyon ve palpasyon testleri ile birlikte radyografik incelemeler temel belirleyici unsurlardır. Ancak kesin tanıya ulaşmak için histolojik değerlendirme gereklidir. Histolojik tanı, hastalıklı dokuların hücresel yapısı ve ekstrasellüler matriksinin morfolojik ve biyolojik özelliklerinin incelenmesiyle konur. Klinik tanı, semptomlar, fiziksel bulgular ve yardımcı testler doğrultusunda bir ön değerlendirme sunarken, histopatolojik inceleme hastalığın kesin tanısını sağlar. Periapikal doku hastalıklarını sınıflandırma, doğru tanı koyma ve tedavi planlaması açısından oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu sınıflandırma; apikal periodontitis, apikal apse, kondensing osteitis ve radiküler kist şeklinde dört ana başlık olarak belirtilebilir (Louis H. Berman, 2020).

2.2. Apikal Periodontitis

Apikal periodontitis (AP), kök kanallarında oluşan bakteriyel enfeksiyona karşı periradiküler dokuların geliştirdiği inflamatuvar bir tepkidir ve bu süreç, periapikal bölgede alveoler kemik kaybı ile karakterize edilir (Kakehashi ve ark., 1965; Kameyama ve ark., 1994; Nair, 2006; Ricucci & Siqueira, 2010). Genellikle şiddetli çürükler, pulpa lezyonları veya periodontal hastalıklardan kaynaklanır. Enfekte ve nekrotik pulpa,

organizmalar için uygun bir yaşam alanı sunmaktadır (Fabricious ve ark., 1982). İnflamatuar süreçler, genellikle hasarlı dokuların çevresindeki hücrelerin türüne bağlı olarak akut ya da kronik biçimde gelişir. AP genellikle asemptomatik olduğu için tanısı radyografik incelemelere dayanır (Abbott, 2004). AP'li en az bir dişe sahip kişilerin dünya çapındaki prevalansının %16 ile %86 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bildirilen prevalans oranlarındaki farklılıklar yaşa, eğitim düzeyine, diş bakımına erişim ve teşhis sırasında uygulanan radyografik tekniklere göre değişmektedir (Tibúrcio-Machado ve ark., 2021). Apikal periodontitis geliştiğinde genellikle asemptomatik olmasına rağmen, tedavisi cerrahi olmayan kök kanalı tedavisiyle başlar. Gerekli durumlarda, cerrahi endodontik yaklaşımlar da kullanılarak periradiküler dokuların sağlığının yeniden kazandırılması hedeflenir. Bu yaklaşımlar, istenmeyen diş kayıplarını önlemeye yardımcı olur (Pirani&Camilleri, 2023).

2.2.1. Apikal Periodontitis Etiyolojisi

Apikal periodontitis, hem ekzojen hem de endojen faktörlerin etkisiyle gelişebilir. Ekzojen faktörler arasında mikroorganizmalar, bunların toksinleri ve zararlı metabolik yan ürünleri, kimyasal ajanlar, mekanik irritasyon, yabancı cisimler ve travma bulunur. Endojen faktörler ise ürat ve kolesterol kristalleri gibi konak metabolizmasının ürünleri (Nair ve ark., 1998), sitokinler ve diğer inflammatuar mediatörlerdir (Stashenko, 1990). Apikal periodontitis, genellikle kök kanalı enfeksiyonunu önleme ve kontrol altına alma konusunda yeterli standartlara uyulmadığında, başarısız endodontik tedaviler sonrasında bakteri toksinleri, enzimler ve zararlı metabolik yan ürünlerin periapikal dokulara ulaşmasıyla veya kök kanalı sisteminden gelen mikroorganizmaların doğrudan periapikal dokuları istila etmesiyle ortaya çıkmaktadır (Siqueira ve ark., 2005; Sjögren ve ark., 1990).

2.2.2. Apikal Periodontitisin Klinik Özellikleri

2.2.2.1. Semptomatik Apikal Periodontitis

Semptomatik apikal periodontitis, apikal bölgedeki iltihaba bağlı olarak ağrı eşiğinin düşmesi ve hiperaljezi nedeniyle, perküsyon ve palpasyonda hassasiyet ve ağrı ile karakterize edilen bir klinik durumdur. Diş hem vital hem de devital olabilir. Radyografik incelemede apikal bölgede genellikle kemik kaybı gözlenmezken, ilgili dişte apikal periodontal ligamentte hafif bir genişleme ve apikal lamina duranın kaybı görülebilir (Louis H.B. ve ark., 2020).

2.2.2.2. Asemptomatik Apikal Periodontitis

Asemptomatik apikal periodontitis, pulpal inflamasyonun apikal bölgeye yayılmasıyla kemik yıkımına yol açan ve konak cevabının kronik inflamatuvar uyarana uyum sağladığı, radyografide etkilenen diş kökü çevresinde radyolüsent bir alanın görüldüğü asemptomatik bir klinik durumdur. Asemptomatik apikal periodontitis genellikle herhangi bir belirti vermez ve hastalar tarafından fark edilmez. Genellikle bir radyografik inceleme sırasında tesadüfen tespit edilir veya semptomatik bir lezyona dönüştüğünde belirgin hale gelir. Diş genellikle vitalite testlerine yanıt vermez. Hasta, çiğneme sırasında ağrı hissetmese de perküsyon sırasında diğer dişlerden farklı bir his algıladığını belirtebilir (Rotstein & Ingle, 2019).

2.2.3. Apikal Periodontitis Patogenezi

Hastalığın kökeni ve organizma üzerindeki etkileri sırasında meydana gelen biyolojik değişimlerin tümü, patogenezi olarak tanımlanır. Apikal periodontitisin patogenezi, periapikal dokulardaki hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını kapsadığı gibi, aynı zamanda duyuşal hücrelerin cevabını da içerir (Louis H.B. ve ark., 2020). Apikal periodontitis, genellikle endodontik kaynaklı; içsel ve dışsal etiyolojik faktörlerin neden olduğu periradiküler dokulardaki inflamasyon ve yıkım sürecidir. Etiyolojik faktörler; antijenik özellikler, mitojenik aktivite, kemotaksi, enzimatik histoliz ve konak

hücrelerinin aktivasyonu gibi çeşitli biyolojik ve patojenik niteliklere sahiptir. Konak organizma bu niteliklere karşı farklı hücre türleri, hücreler arası iletişim molekülleri, antikorlar ve etkileyici bileşiklerden oluşan doğal veya kazanılmış bir savunma mekanizması geliştirir (Nair, 2004). Pulpa dokusu enfekte olduğunda veya iltihaplandığında, birçok doğal ve adaptif bağışıklık h creti aktive olur ve sitokinler, kemokinler ve nöropeptidler gibi çeşitli iltihabi mediatörlerin seviyeleri artar. Pulpa iltihabının yayılmasıyla birlikte, bu mediatörler periapikal dokuların patobiyolojisinde değişikliklere neden olur; bu da vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış, immün-inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ve kemik rezorpsiyonu gibi belirtilerin ortaya çıkmasına yol açar. Klinik olarak, periodontal ligament boşluğundaki genişleme veya kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak apikal osteolitik lezyonların gelişimi, apikal periodontitisin radyografik incelemesi sırasında gözlemlenen değişikliklerdir. Yaşanan bu kemik kaybının temel nedeni, çeşitli sitokinlerle aktive olan osteoklastlardır. Periapikal dokularda inflamasyon sonucu gelişen kemik rezorpsiyonuna, kök kanalındaki mikrobiyal yayılımı engellemek amacıyla bir savunma hattı oluşturan immün-inflamatuar hücrelerin toplanması eşlik eder (M rton & Kiss, 2014).

Apikal periodontitisin periapikal dokulardaki biyolojik değişiklikler, üç ana şekilde gelişir:

1. Doğal İmmün Yanıt
2. Kazanılmış (Adaptif) İmmün Yanıt
3. Nörojenik İnflamasyon

2.2.3.1. Doğal İmmün Yanıt

Doğuştan gelen bağışıklık, bireyin doğumla birlikte sahip olduğu ve yabancı istilacılara karşı hızlıca devreye giren, her zaman hazır durumda bulunan unsurlar tarafından sağlanan savunma mekanizmasıdır. Bu sistem, v coda giren tehditlere karşı kısa sürede yanıt vererek koruma sağlar (Coico, 2015).

Doğal bağışıklık, mikrobiyal patojenlere karşı organizmanın ilk savunma hattını oluşturur ve aynı zamanda adaptif bağışıklık yanıtlarının aktivasyonu ile doku onarım süreçlerinde önemli bir rol oynar (Mantovani & Garlanda, 2023).

Doğal bağışıklık yanıtları, enfeksiyon etkeniyle kaç kez karşılaşılırsa karşılaşılсын aynı ölçüde ortaya çıkar. Doğal bağışıklık yanıtı, spesifik ayırım yapmaksızın tüm yabancı maddelere karşı etki gösterir ve bu yabancı etkenlere karşı sürekli ve tutarlı bir savunma tepkisi sağlar (Delves & Roitt, 2000).

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde, çevresel etkenlere karşı koruyucu bir bariyer oluşturan deri, mukoza zarları ve öksürük refleksi gibi vücut yüzeyleri ve iç yapılar bulunmaktadır. Ayrıca, pH seviyeleri ve salgılanan yağ asitleri gibi kimyasal faktörler de birçok mikroorganizmanın vücuda girmesini engelleyen önemli bariyerlerdir (Coico, 2015). Bu yanıt; fagositik hücreleri (nötrofiller, monositler ve makrofajlar), inflamatuvar araçlar salgılayan hücreleri (bazofiller, mast hücreleri ve eozinofiller) ve natural killer hücreleri de içermektedir. Doğal bağışıklık yanıtlarının moleküler bileşenleri arasında kompleman, akut faz proteinleri ve interferonlar gibi sitokinler yer alır (Delves & Roitt, 2000).

2.2.3.1.1. Doğal İmmün Yanıtının Spesifitesi

Kök kanal sisteminden periapikal dokulara geçen bakteriyel toksinler, örneğin lipopolisakkaridler (LPS) ve lipoteikoik asit (LTA), zararlı metabolik yan ürünlerle birlikte, periapikal bölgede immunoinflamatuvar bir yanıtın gelişmesine neden olabilir (Cymerman ve ark., 1984). Bu iritanlar, doğal bağışıklık sistemini aktive etmek için bu toksinlerin yapısında bulunan patojenle bağlantılı stereotipik moleküler yapılar (PAMP'ler) ile etkileşime giren reseptörler aracılığıyla tanınır. Farklı mikroorganizmalar, konak hücrelerindeki fagositler, dendritik hücreler ve B lenfositleri gibi yapıların tanıyan tanıma reseptörleri (PRR'ler) veya Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) üzerinden tanınarak bağışıklık yanıtını başlatır (Medzhitov, 2001; Medzhitov & Janeway, 2000).

Tanıma reseptörlerinin (PRR'ler) ekspresyonu, hem hücre yüzeyinde (makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, NK hücreler ve B hücreleri gibi) hem de hücreler arası bölümlerde meydana gelebilir. Ayrıca, bu reseptörler kan ve doku sıvılarına salgılanarak dolaşımdaki patojenlerle de etkileşim kurabilirler. Bu reseptörler sayesinde, doğal bağışıklık cevabı vücuda giren tehditlere karşı kısa sürede yanıt vererek koruma sağlar (Coico, 2015).

Mikroorganizmaların PAMP'lerinin, konak hücrelerindeki TLR gibi PRR'ler tarafından tanınması, bağışıklık sisteminin etkin bir yanıt vermesini sağlar. PRR'lerin aktivasyonu, opsonizasyon, kompleman ve koagülasyon kaskadlarının başlatılması, fagositoz, proinflamatuar sinyal yollarının aktive edilmesi ve apoptozun indüklenmesi gibi çeşitli konak yanıtlarını tetikler. Bu süreçler, vücudun mikroorganizmalara karşı savunma mekanizmalarını harekete geçirir (Janeway & Medzhitov, 2002).

2.2.3.1.2. Spesifik Olmayan Doğal İmmün yanıtı

Apikal periodontitiste görülen birincil, non spesifik doğal bağışıklık yanıtı, patojenlerin polimorfonükleer lökositler (PMN'ler) ve makrofajlar gibi özelleşmiş fagositler tarafından fagosit edilmesiyle gerçekleşir. Bu bağışıklık tepkisi, fagositlerin patojenleri belirli bir şekilde tanımasını gerektirmeyen bir mekanizmadır. Doku inflamasyonu, polimorfonükleer lökositlerin (PMN) kan dolaşımından periapikal dokuya doğru migrasyonuna sebep olur. Aktive edilen PMN'ler, oksijen tüketiminde ani bir artışa neden olur. Oksijen tüketimindeki bu artış, çevredeki mikroorganizmalar ve konak hücrelerine zarar veren, kısa ömürlü ve oldukça yıkıcı oksijen radikallerinin salınımına yol açar (Babior, 1984). Fagositoza maruz kalan mikroorganizmalar ya da yabancı partiküller, azurofil granüller ve oksijen kaynaklı serbest radikaller içeren toksik bir ortamla karşılaşır ve sonuçta parçalanır (Nauseef, 2007).

2.2.3.2. Kazanılmış (Adaptif) İmmün Yanıt

Doğal bağışıklık sisteminin enfeksiyona neden olan organizmaları etkisiz hale getiremediği durumlarda, antijene özgü lenfositlerin (efektör hücreler) ve aynı patojenle yeniden karşılaşıldığında koruma sağlayan hafıza hücrelerinin üretilmesi ile adaptif bağışıklık yanıtı devreye girer. Bu yanıtlar (genellikle adaptif bağışıklık olarak adlandırılır), neredeyse her canlı organizmada farklı derecelerde bulunur. Adaptif bağışıklık, bağışıklık sisteminin daha özelleşmiş ve hedefe yönelik bir formunu temsil eder (Coico, 2015).

Doğal bağışıklığın aksine, adaptif bağışıklık yanıtları yalnızca belirli bir madde veya antijene maruz kaldıktan veya bu maddeyle aşılandıktan sonra gelişir. Adaptif immün yanıtlardan sorumlu efektör hücreler B ve T hücreleridir. Mikroorganizmaları ve diğer yabancı antijenleri tespit etmek ve bunlara yanıt vermek için PRR reseptörleri kullanan doğal bağışıklık hücrelerinin aksine, B ve T hücreleri PRR olmayan, daha ziyade gelişimleri sırasında meydana gelen gen yeniden düzenlemeleri ile bir araya getirilen çok sayıda genin transkripsiyon ürünleri olan somatik olarak üretilen antijene özgü reseptörleri ifade eder (Coico, 2015).

Antijene özgü B-hücresi reseptörlerini (BCR'ler) ifade eden B hücreleri antikör sentezler ve kan dolaşımına salgılar. Bu genellikle humoral bağışıklık olarak adlandırılır. T hücreleri de antijene özgü T hücresi reseptörlerini (TCR'ler) ifade etmeleri sayesinde antijen özgüllüğü sergilerler. T hücreleri söz konusu olduğunda, adaptif immün yanıtlara katılımları, ürettikleri T hücresi alt kümeleri ve sitokinler kadar çeşitlidir. T hücresi aracılı yanıtlar, hücre aracılı yanıtlar veya hücreli bağışıklık olarak adlandırılmıştır.

Spesifik oldukları antijenlere doğrudan bağlanan BCR'leri ifade eden B hücrelerinin aksine, T hücreleri antijenlere doğrudan bağlanamazlar. Bunun yerine, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerle (APC'ler) temas ettiklerinde antijenik

peptidleri tanır ve bağlanırlar; bu hücreler antijenden türetilen işlenmiş, majör histouyumluluk kompleksi (MHC) bağlı peptidleri gösterir.

Olgunlaşmamış T hücreleri, antijen sunan hücreler tarafından sunulan yabancı antijenlerle karşılaşmaya kadar kan dolaşımı ve lenfatik sistem arasında sürekli olarak hareket eder. Bu hücrelerin büyük bir kısmı apoptoza uğrar ve sadece küçük bir kısmı olgun T hücreleri olarak perifere gönderilir (Abbas ve ark., 2021). T hücre reseptörünün (TCR), antijen peptidi/MHC kompleksi ve kostimülatör moleküllerle etkileşimi, T hücrelerini aktive eder ve klonal genişleme/proliferasyonu başlatan T hücre büyüme faktörü interlökin-2 (IL-2) ve onun reseptörünün sentezine yol açar. Bu T hücrelerinin bir kısmı etkili hücelere (efektör T hücreleri) dönüşürken, diğerleri hafıza hücrelerine farklılaşır. Fonksiyonlarına göre çeşitli T hücresi alt grupları bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak (1) Yardımcı T hücreleri (Th), (2) Düzenleyici T hücreleri (Treg), (3) Baskılayıcı T hücreleri (Ts) ve (4) Sitotoksik T hücreleri (Tc) gösterilebilir. (Abbas ve ark., 2021; van Oosterhout & Bloksma, 2005). Th hücreleri, Th1 ve Th2 olmak üzere iki ana alt gruba ayrılır ve her biri farklı sitokinler üretir. Th1 hücreleri, IL-2 ve Interferon-Gama (IFN- γ) gibi sitokinler yoluyla makrofajların aktivasyonunu sağlar ve B hücrelerinin opsonize edici antikorlar üretimini destekleyerek immün yanıtı güçlendirir. Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler üreterek B hücrelerini nötralizan antikorlar üretmeye yönlendirir; bu süreç, çeşitli immün fonksiyonlar açısından önemlidir (Bonilla & Oettgen, 2010)

2.2.3.3. Nörojenik Enflamasyon

Nörojenik inflamasyon, primer duyuşal nöronların periferik uçlarının lokal depolarizasyonu, akson refleksi veya dorsal kök refleksi, mekanik stres veya yaralanma gibi durumlarda tetiklenmesiyle ortaya çıkan bir inflamasyon alt türüdür (Chiu ve ark., 2012). Belirli primer afferent duyuşal sinir lifleri, zararlı uyarılara maruz kaldığında vazodilatasyon, damar dışına protein çıkması ve makrofajlar, nötrofiller, mast

hücreleri ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin göçü ve düzenlenmesine yol açan nöropeptidlerin salgılanmasına neden olur. (Birklein & Schmelz, 2008; Brain, 1997). Nörojenik inflamasyon, genellikle koruyucu bir mekanizma olarak işlev görse de aşırı ya da uzun süreli uyarılma durumlarında doku hasarına yol açabilir. Bir irritan, duyuşal sinirlerdeki kimyasal irritan reseptörlerle etkileşime girdiğinde, Substance P (SP) ve diğer inflamatuvar nöropeptitlerin salınımını tetikleyerek nörojenik inflamasyona neden olabilir (Shankar ve ark., 2019). Nörojenik inflamasyonun tetiklenmesinde rol oynayan başlıca nöropeptitler, vazodilatasyona neden olan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve damar dışına protein sızıntısını sağlayan SP'dir. Nöropeptitler aynı zamanda, inflamasyonun başlangıcında vazodilatasyon ve damar geçirgenliğinin artışı gibi işlevlerin yanı sıra, apikal periodontitisin ilerlemesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, kemik rezorpsiyonu ve yara iyileşmesi süreçlerinde kritik bir rol oynar (Stashenko ve ark., 1998).

Nörojenik inflamasyon sürecinde, vazodilatasyonu başlatan temel nöropeptit kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) ve damar geçirgenliğini artıran Substans P (SP)'dir. Ayrıca, Vazoaktif bağırsak peptidi (VIP) ve nöropeptit Y (NPY) gibi diğer nöropeptitler, inflamatuvar süreçleri baskılayıcı özelliklere sahiptir. Özellikle CGRP ve VIP, osteoklast aktivitesini engelleyerek kemik yıkımını azaltır ve bu şekilde kemik rezorpsiyonunu sınırlamada önemli bir rol oynar (Gonzalez-Rey ve ark., 2007; Reinke & Fabry, 2006). Vazoaktif bağırsak peptidi (VIP), makrofajları etkileyerek TNF- α , IL-6 ve IL-12 üretimini baskılar. Bu da VIP'in apikal periodontitis lezyonlarının büyümesinin kontrolünde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Caviedes-Bucheli ve ark., 2008).

2.2.4. Apikal Periodontitisin İmmün Yanıtı

Apikal periodontitiste gözlemlenen bağışıklık hücreleri arasında lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri, nötrofiller ve doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) bulunur (Liapatas

ve ark., 2003). Bu hücreler arasında makrofajlar ve lenfositler en yoğun şekilde bulunmaktadır (Louis H.B. ve ark., 2020).

Lenfositler kan kökenlidir. T hücrelerinin sayısı, B hücrelerine kıyasla daha fazladır (Konttinen ve ark., 1986).

Makrofajlar, vücudun savunma mekanizmasında çift rol oynarlar. Doğal bağışıklık sisteminde aktif hale gelen makrofajlar, mikroorganizmaları, ölü hücreleri ve yabancı maddeleri fagosite eder. Ayrıca, konak savunmasını güçlendirmek için iltihap düzenleyici maddeler ve proinflatuar sitokinler üretirler. Adaptif bağışıklık sisteminde ise makrofajlar antijen sunan hücreler olarak görev yapar. Fagositoz yoluyla yabancı antijenleri işleyerek, bu antijenleri MHC molekülleri aracılığıyla T hücrelerine sunarlar. Bu sebeple, aktive makrofajlar bağışıklık yanıtında kritik hücrelerdir (Cymerman ve ark., 1984; Gao ve ark., 1988).

2.3. Endodontik Enfeksiyonlarda Mikroorganizmaların Önemi

Pulpa-dentin kompleksi normal koşullarda steril bir yapıdır ve sağlam bir sert doku örtüsü aynı zamanda sağlıklı bir periodonsiyum ile ağızda bulunan mikroorganizmalardan iyi bir şekilde izole edilir (Louis H.B. ve ark., 2020). Bu doğal koruyucu katmanların bütünlüğü; çürükler, travmaya bağlı kırıklar ve çatlaklar, restoratif işlemler, küretaj, kök yüzeyi düzleştirilmesi, atrizyon veya abrazyon gibi etkenlerle bozulduğunda ya da doğal olarak bu katmanlar eksik olduğunda (örneğin, servikal kök yüzeyindeki sement örtüsünde boşluklar bulunması), pulpa-dentin kompleksinin; tükürükte bulunan mikroorganizmalar, çürük lezyonları ya da maruz kalan bölgede oluşan dental plak ile temas etmesine yol açar ve enfekte hale gelmesine sebep olur (Rotstein & Ingle, 2019). Ayrıca, bakteriler ve diğer mikroorganizmalar, endodontik müdahale sırasında veya sonrasında herhangi bir zamanda kök kanalını enfekte edebilir (Louis H.B. ve ark., 2020). Ağız florasındaki bakteriler, besin içeren sıvılar bulunduğunda katı yüzeylere tutunarak birikir ve biyofilm adı verilen yapılar oluştururlar (Costerton ve ark., 1987). Mikrobiyal

biyofilmler, kendi ürettikleri protein, nükleik asit ve polisakkaritten oluşan hücre dışı polimerik maddeler (EPS) ile çevrili, son derece organize ve dirençli mikroorganizma topluluklarıdır. Bu yapılar, antimikrobiyal tedavilere karşı doğal bir direnç gösterir ve geleneksel yöntemlerle ortadan kaldırılmaları zordur. Bu nedenle, hastalığın devam etmesine veya tekrarlamasına neden olabilirler (Costerton ve ark., 1999). Biyofilmler, patojenler için daha elverişli bir yaşam alanı ve daha verimli bir metabolik çeşitlilik sunduğundan dolayı patojenlerin hayatta kalma şansını artırır (Ricucci & Siqueira, 2010). Apikal dallanmalar, lateral kanallar ve ana kök kanallarını birbirine bağlayan isthmuslar gibi temizlenmesi oldukça güç olan bölgelerde, çoğunlukla biyofilm benzeri yapılarda organize olmuş bakteri hücrelerinin varlığı saptanmıştır (Nair ve ark., 2005; Ricucci & Siqueira, 2010). Ayrıca, apikal kök yüzeyine yapılan biyofilmler (ekstraradiküler biyofilmler) de rapor edilmiştir ve endodontik tedavi sonrasında gelişen apikal periodontitisin olası bir nedeni olarak kabul edilmektedir (Ferreira ve ark., 2004; Tronstad ve ark., 1990).

Kök kanalındaki enfeksiyonun başlangıcı ve ilerleyişi, kanal içerisinde bulunan bakteri türlerine bağlı olarak değişkenlik gösteren bir süreçtir. Enfeksiyonun farklı aşamalarında, besin ve oksijen seviyelerindeki değişimlere bağlı olarak farklı bakteri türleri ön plana çıkar. Pulpal enfeksiyonun ilk döneminde, genellikle fakültatif anaerobik bakteriler hakimdir. Ancak, enfeksiyon ilerledikçe, genellikle birkaç gün ya da hafta içinde pulpa nekrozu meydana gelir ve kök kanalındaki bakteriler mevcut oksijeni tüketir. Bu durum, zorunlu anaerobik bakterilerin hayatta kalması ve çoğalması için uygun bir ortam yaratır. Özellikle kanalın apikal üçte birlik bölgesinde, zamanla anaerobik bakteriler baskın hale gelir (Prada ve ark., 2019).

Endodontik enfeksiyonlar, anatomik lokalizasyonlarına göre intraradiküler (kök kanalı içinde) veya ekstraradiküler (kök kanalı dışında) enfeksiyon olarak sınıflandırılabilir. İntraradiküler enfeksiyon, kök kanal sisteminde kolonize olan mikroorganizmaların

neden olduğu bir durumdur ve bu enfeksiyonlar, primer, sekonder ve inatçı olmak üzere üç şekilde karşımıza çıkar.

2.3.1. Primer Enfeksiyon

Nekrotik pulpa dokusunu istila eden ve burada kolonize olan mikroorganizmalar tarafından oluşur. Primer enfeksiyonlar primer apikal periodontitisin nedenlerinden birisidir. Primer enfeksiyonlar, büyük ölçüde anaerobik bakterilerin baskın olduğu, çok sayıda farklı bakteri türünden oluşan karışık bir topluluk ile karakterize edilir. Bu enfeksiyonlarda en yaygın tespit edilen bakteriler, çeşitli gram-negatif ve gram-pozitif türlere aittir. Gram-negatif bakteriler arasında Fusobacterium, Dialister, Porphyromonas, Prevotella, Tannerella, Treponema, Pyramidobacter, Campylobacter ve Veillonella gibi türler bulunur. Gram-pozitif bakteriler ise Parvimonas, Filifactor, Pseudoramibacter, Streptococcus, Propionibacterium, Olsenella ve Actinomyces cinslerine aittir (Baumgartner ve ark., 1999; Foschi ve ark., 2005; Fouad ve ark., 2002).

2.3.2. Sekonder ve İnatçı Enfeksiyon

Sekonder enfeksiyon, klinik müdahale sırasında veya sonrasında kök kanalına giren yeni mikroorganizmalar nedeniyle meydana gelir. Bu kontaminasyon, tedavi sırasında, seanslar arasında ya da kök kanalı doldurulduktan sonra bile gerçekleşebilir. Her durumda, kök kanalına nüfuz eden mikroorganizmalar yeni ortama adapte olmayı başarır, hayatta kalır ve çoğalırsa, ikincil enfeksiyon oluşur.

İnatçı intraradiküler enfeksiyonlar ise, kanal içi antimikrobiyal prosedürlere direnç gösteren ve tedaviye rağmen kök kanalında hayatta kalan mikroorganizmalardan kaynaklanır. Bu mikroorganizmalar genellikle birincil enfeksiyonun kalıntılarıdır.

Tedavi sonrasında kök kanal sisteminde mikroorganizmaların varlığının devam etmesi, tedavi başarısızlığının en önemli sebeplerinden biri olarak görülmektedir (Alves ve ark., 2016). Birincil enfeksiyonlardaki mikrobiyal fenotipler, ikincil enfeksiyonlarla belirgin bir zıtlık gösterir. Sekonder enfeksiyonlarda gram-pozitif bakteriler genellikle baskın

durumdadır. Çalışmalar, tedavi sonrası enfeksiyon görülen dişlerde Enterokoklar, Streptokoklar, Laktobasiller, Actinomycesler ve mantarlar (Candida gibi) gibi belirli türlerin yaygınlığını göstermiştir (Neelakantan ve ark., 2017). Ayrıca apikal periodontitis görülen, endodontik tedavi uygulanmış dişlerde sıklıkla tespit edilen bakteriler arasında; Streptococcus türleri, *P. alactolyticus*, Propionibacterium türleri, Filifactor alocis, Dialister türleri, Tannerella forsythia, *P. micra* ve Prevotella türleri gibi bazı hızlı üreyen anaerobik bakteriler yer alır (Anderson ve ark., 2012; Gomes ve ark., 2008).

2.3.3. Candida Albicans

Dünya genelinde yaklaşık 50.000 mantar türü bulunmakla birlikte, klinik ortamda en sık karşılaşılan fırsatçı mantar patojenleri Candida ve Aspergillus cinslerine aittir. Her iki grup da Deuteromycetes sınıfına dahildir. Candida türleri, insanlarda basit yüzeysel enfeksiyonlardan hayati risk oluşturan sistemik mikozlara kadar geniş bir hastalık spektrumuna yol açabilir (Siqueira & Sen, 2004). Sağlıklı bireylerde Candida türleri, ağız boşluğu, gastrointestinal sistem, anüs, kasık, vajinal kanal ve vulva gibi farklı mukozal bölgelerde yaygın olarak bulunur (Soll, 2002).

Ağız mikrobiyotasında mantarların yeri oldukça küçük bir grubu oluşturmaktadır. Bu gruptaki mikroorganizmaların çoğunu Candida türleri oluşturur. Bu türler arasında en yaygın olanı Candida albicans olup hem sağlıklı bireylerin hem de çeşitli risk grubu bulunan bireylerin ağız boşluğunda saptanır. Araştırmalara göre, sağlıklı yetişkinlerin ağız florasında *C. albicans*'ın insidansı %30 ile %45,6 arasında değişirken (Arendorf & Walker, 1980; Lucas, 1993), HIV enfeksiyonu taşıyan bireylerde bu oran %95 gibi oldukça yüksek değerlere ulaşmaktadır (Dupont ve ark., 1992).

Mantarlar, birincil kök kanal enfeksiyonlarında nadiren görülür, tedavi sonrasında ortaya çıkan sekonder veya inatçı enfeksiyonlarda daha yaygın olarak karşılaşılmaktadır (Baumgartner ve ark., 2000). Enfekte kök kanallarında %3 ila %18 oranında tespit edilmiştir ve bu vakalarda en yaygın izole edilen türler Candida cinsine aittir (Mergoni

ve ark., 2018; Siqueira & Sen, 2004). 39 çalışmayı içeren yakın tarihli bir meta-analizde, *C. albicans*'ın sekonder endodontik enfeksiyonlarda kültüre dayalı tekniklerle %7,5 ve moleküler tekniklerle %16 oranında tespit edildiği gösterilmiştir (Alberti ve ark., 2021). Yapılan sistematik inceleme ve meta-analizler, kök kanallarında en sık karşılaşılan mantarın *Candida albicans* olduğunu ortaya koymuştur. Bunu sırasıyla *Candida tropicalis*, *Candida kefyr*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii* ve *Candida etchellsii* gibi diğer türler takip etmektedir (Mergoni ve ark., 2018).

Candida albicans, hem biyotik (canlı dokular) hem de abiyotik (canlı olmayan yüzeyler) yapılar üzerine tutunabilme yeteneğine sahiptir. Geniş bir çevresel koşul yelpazesine uyum sağlama, morfolojik değişim gösterme, hidrolitik enzim üretme, konak bağışıklığından kaçma ve biyofilm oluşturma yeteneklerine sahiptir. Bu özellikler, patojenitesine katkıda bulunabilir (Siqueira & Sen, 2004). Dentine karşı yüksek afinitesi sayesinde, kök kanallarının dentin duvarlarında kolonize olur, dentin tübüllerine nüfuz eder ve burada biyofilm yapıları oluşturur. Yuvarlak *C. albicans* hücreleri, 60-90 dakika içinde dentin yüzeyine tutunur ve 24 saat içerisinde olgunlaşan bir bazal biyofilm tabakası meydana getirmek için hızla çoğalır (J. Chandra ve ark., 2001; Douglas, 2003). Biyofilm içindeki *Candida albicans*'ın uzaklaştırılması, planktonik (serbest) haldeki hücrelere kıyasla çok daha zordur. Bu nedenle, *C. albicans*, kök kanal tedavisine ve kanal içi medikamentlere direnç gösteren ve iyileşmeyen inatçı endodontik enfeksiyonlarda sıkça bulunur (Yoo ve ark., 2020).

C. albicans çok çeşitli pH değerlerinde (3.0-8.0) hayatta kalabilir ve intrakanal mantar enfeksiyonları üzerinde zayıf etkisi kalsiyum hidroksite dirençlidir (Johnson ve ark., 1954; Waltimo ve ark., 1999). Ekstraselüler pH, *C. albicans*'ın dimorfizmini ve dolayısıyla patojenitesini kontrol eden önemli bir faktördür. Alkali pH koşullarında, *C. albicans* adapte olarak, patojenite açısından kritik olan filamentöz büyümeyi

gerçekleştirir (Denison, 2000). Diğer çoğu mantarların aksine, *C. albicans*, PacC (pH-yanıt transkripsiyon faktörü) içerir. Bu faktör; pigmentasyon, azot kaynağı kullanımı, penisilin sentezi ve alkali pH'da büyüme gibi çeşitli özellikleri kontrol ederek *C. albicans*'ın direncini arttırmaktadır (Ramon ve ark., 1999; Wilson ve ark., 1999). Ayrıca, *C. albicans*, kalsiyum hidroksitten salınan Ca^{2+} iyonlarını büyüme için gerekli bir besin maddesi olarak kullanabilir (Yoo ve ark., 2020). *C. albicans* ve *Enterococcus faecalis*'in (*E. faecalis*) birlikte enfeksiyon oluşturduğu durumlar kök kanal enfeksiyonları da dahil olmak üzere çeşitli insan hastalıklarında gözlemlenmiştir (Abusrewil ve ark., 2020; Dahlén ve ark., 2012; Hermann ve ark., 1999). Çift türlü biyofilmin, tek türlü biyofilme kıyasla daha kalın ve yoğun olduğu, açlığa, alkalik ortama, mekanik kuvvetlere ve çeşitli antimikrobiyal kimyasallara karşı daha dirençli olduğu bilinmektedir (Du ve ark., 2021; Fu ve ark., 2021). Ayrıca, *C. albicans* ile etkileşim, *E. faecalis*'in dentin yüzeylerine yapışmasını artıran adezyonla ilişkili genlerin yukarı regülasyonuna neden olabilir (Du ve ark., 2021). Fare modelinde yapılan çalışmalar, *C. albicans* ve *E. faecalis*'in birlikte enfekte olduğu durumlarda periapikal kemik rezorpsiyonunun ve inflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığını göstermiştir (Du ve ark., 2021). Mevcut medikamentler bu organizmalara karşı sınırlı etkiye sahiptir; *C. albicans* ve *E. faecalis*, $Ca(OH)_2$ 'ye ve yüksek pH'a karşı dirençlidir. Antibiyotik bazlı medikamentler ise sadece bakterilere etki ederken mantarlara karşı etkisizdir (Zou ve ark., 2024). Bu nedenle, bu çift türlü biyofilme karşı etkili kök kanal medikamentlerinin geliştirilmesi kritik bir gerekliliktir.

2.4. Cerrahi Olmayan Kök Kanal Yenileme Tedavisi (Retreatment)

Cerrahi olmayan kök kanal tedavisi, günümüzde modern diş hekimliğinde yaygın olarak uygulanan bir prosedürdür. Endodonti alanında kaydedilen teknik ve bilimsel ilerlemeler sayesinde, normalde kaybedilme riski yüksek olan milyonlarca dişin kurtarılması mümkün hale gelmiştir. Yeterince başarılı şekilde uygulanmamış kök kanal tedavisi veya önceki endodontik tedavinin apikal ya da koronal sızıntı sonucu yeniden enfekte olması

durumunda, dişin sağlıklı periapikal dokularına kavuşmasını sağlamak amacıyla gerçekleştirilen işleme "kök kanal yenileme tedavisi" adı verilir. İlk endodontik tedavinin başarısız olmasının endodonti literatüründe tanımlanmış birçok nedeni bulunmaktadır. Bu nedenler arasında yetersiz giriş kavitesi tasarımı, majör ve aksesuar kanalların tam olarak temizlenmemesi, yetersiz temizlenmiş veya doldurulmuş kanallar, basamak oluşumu, perforasyon veya kırılmış enstrümanlar gibi şekillendirme komplikasyonları ve kök dolgu materyalinin aşırı taşması gibi iyatrojenik hatalar yer almaktadır (Chugal ve ark., 2003; J. Wolcott ve ark., 2005). Ayrıca, persiste kanal içi ve dışı enfeksiyon, radiküler kistler ve koronal sızıntı (MP ve ark., 2001) gibi faktörler de tedavi sonrası hastalıkların oluşumunda sorumlu tutulmaktadır (Ramachandran Nair & Schroeder, 1984). Endodontik başarısızlıkların yaygın bir sebebi olarak *Enterococcus faecalis* sıklıkla ne çıkar. Bu dirençli mikroorganizma, kök kanal yenileme tedavisini gerektiren çeşitli semptomlarla ilişkilendirilebilir; bunlar arasında ağrı, fistül oluşumu, şişlik, perküsyon hassasiyeti ve çiğneme sırasında rahatsızlık bulunmaktadır (Bardales-Alcocer ve ark., 2021). Kök kanal tedavisi görmüş dişlerde bu tür semptomların ortaya çıkması, genellikle apikal periodontitisin varlığını işaret eder. Bu durum, apikal bölgedeki bakteriler ve onların yan ürünlerinden kaynaklanan enfeksiyonun bir sonucudur. Bu etiyolojik faktörler, kanal tedavisi uygulanmış bir dişteki hastalığın teşhisinde belirgin olarak gözlemlenebilir ya da bazı durumlarda yıllarca gizli kalabilir. Araştırmalar, tekrarlayan enfeksiyonların yönetiminde karşılaşılan zorlukları ve tedavi planlamasında özenli bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. Etkili bir tedavi planı oluşturabilmek amacıyla etiyolojik faktörleri dört ana grupta inceleyebiliriz (rstavik, 2019):

1. İnatçı veya tekrarlayan intraradiküler mikroorganizmalar
2. Ekstraradikler enfeksiyon
3. Yabancı cisim reaksiyonu
4. Gerçek kistler

Kök kanal tedavisi görmüş dişlerin prognozunda, tedaviye direnç gösteren mikrofloranın varlığı önemli bir etken olabilir. *E. faecalis* ve *C. albicans*, endodontik enfeksiyonlardaki en dirençli mikroorganizmalar olarak kabul edilmekte olup, kök kanal tedavisinin başarısız olmasının olası nedenleri arasında gösterilmektedir (White ve ark., 1997). Her iki mikroorganizma da enfekte kök kanallarından izole edilmiştir (Ercan ve ark., 2004; Evans ve ark., 2003; Gomes ve ark., 2003; L. W. Lee ve ark., 1990; MJ & RR, 1994). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, daha önce kök dolgusu yapılmış dişler incelenmiş ve periradiküler lezyonu olan dişlerin, lezyonu olmayan dişlere kıyasla kök kanal sisteminde bakteri bulundurma olasılığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Ercan ve ark., 2004; Evans ve ark., 2003; Gomes ve ark., 2003; L. W. Lee ve ark., 1990; MJ & RR, 1994; Rôças ve ark., 2004). Dirençli apikal periodontitisli dişlerde, bu mikrofloranın etkisiz hale getirilmesi için gelişmiş kök kanal dezenfeksiyon protokollerinin uygulanması büyük bir önem taşır. Yenilikçi tedavi yaklaşımları, dirençli enfeksiyonlarla mücadelede etkinlik sağlayarak tedavi sonuçlarını iyileştirebilir ve dişin korunmasına katkıda bulunabilir (Molander ve ark., 1998). Kemomekanik preparasyon, klinik uygulamada önemli bir aşama olarak kabul edilse de, kök kanal dezenfeksiyonunda kanal içi medikament kullanımının gerekliliği bilimsel olarak kanıtlanmış bir durumdur. Bu nedenle, kök kanal içi medikamentin uygun şekilde kullanılması, dirençli mikroorganizmaların etkin bir şekilde kontrol altına alınmasına yardımcı olur ve tedavi başarısını artırmak için önerilmektedir (Rôças ve ark., 2014; Rôças & Siqueira, 2010).

2.5. Kök Kanal Medikamentleri (Kanal İçi İlaçlar)

Apikal periodontitis, periapikal dokularda bulunan ve genellikle kök kanal sisteminin bakteriyel enfeksiyonu ile tetiklenen iltihaplı bir hastalıktır (Nair, 2004). Periapikal patolojinin temel etiyolojisi, enfekte kök kanallarından yayılan bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu pulpal inflamasyonun ilerlemesi ve bakteriler ve ürünlerinin periapikal dokulara invazyonunu içerir. Bu yüzden endodontik tedavi stratejileri, kök kanal

sistemindeki bakterileri ve onların ürünlerini etkili bir şekilde uzaklaştırmaya yönelik olarak planlanmaktadır (Kawashima ve ark., 2009). Kök kanal sisteminde anatomiye karmaşık hale getiren istmuslar, lateral kanallar ve aksesuar kanallar gibi birçok farklılık bulunur. Bakteriler; ana kanallar, aksesuar kanallar, dentin tübülleri, apikal deltalar, girintiler ve transvers anastomozlar gibi diğer bölgelerde bulunabilir (Abbott, 1990). Bu nedenle sadece kemomekanik preperasyon ile kök kanallarının etkili bir şekilde temizlenmesi mümkün değildir.

Kök kanalındaki bakterilerin tamamen ortadan kaldırılmasını sağlamak için henüz kesin bir yöntem bulunmamaktadır. Ayrıca, tedavi tek bir seansta tamamlanamadığında, kanal içinde hayatta kalan bakteriler seanslar arasında çoğalma eğilimi göstermektedir (Byström & Sunqvist, 1985). Bu nedenle, bakterilerin yeniden çoğalmasını sınırlayan, dezenfeksiyon sağlayan ve fiziksel bir bariyer oluşturan bir kanal içi medikament kullanımı tedavi sürecinde avantaj sağlamaktadır. Özetle, kök kanal medikamentleri, endodontik tedavide kemomekanik işlemlerle tamamen uzaklaştırılamayan bakterileri ortadan kaldırmak, periradiküler inflamasyonu ve tedavi sonrası ağrıyı azaltmak ve enflamatuvar kök rezorpsiyonunu önlemek amacıyla kullanılmaktadır (Athanassiadis ve ark., 2007). Endodontik tedavide bu amaçla kullanılan kanal içi ilaçlar;

1. Fenolik preparatlar
2. Formaldehit
3. Halojenler
4. Steroidler
5. Üçlü antibiyotik patları
6. Biyoaktif camlar
7. Kalsiyum hidroksit
8. Kalsiyum silikat esaslı materyaller ve
9. Klorheksidindir.

Antibakteriyel ve biyolojik etkileri sebebiyle $\text{Ca}(\text{OH})_2$ diş hekimliğinde en sık kullanılan kanal içi medikamentlerden birisidir (Rôças & Siqueira, 2010; Xavier ve ark., 2013).

İdeal kanal içi medikamentlerin sahip olması gereken bazı özellikler aşağıdaki gibidir:

1. Güçlü antimikrobiyal özellikleri olmalı, mikroorganizma toksinlerini nötralize etmeli ve sürekli dezenfeksiyon kabiliyeti bulunmalı
2. Geçirgenliğe ve akışkanlığa sahip olmalı
3. Kök kanalı içinde fiziksel-kimyasal bariyer oluşturmali
4. Mükemmel biyoyumlu olmalı, apikal dokuda ek irritasyona neden olmadan periapikal dokulardaki enflamasyonu azaltmalı
5. Periapikal dokularda onarım, iyileşme indüksiyonu yapmalı
6. Kök kanalından kolay sökülebilmelidir. Bugün itibariyle klinik uygulamadaki mevcut medikamentler tüm bu gereklilikleri karşılamamaktadır (Zou ve ark., 2024).

2.5.1. Kalsiyum Hidroksit Esaslı Kök Kanal Medikamenti

Kalsiyum hidroksit, 1920'lerden beri diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugün hala dünya çapında en çok tercih edilen endodontik medikamenttir (Tang ve ark., 2004). Bu tercihin temel nedenlerinden biri, periradiküler dokularda olumlu bir iyileşme etkisi göstermesi ve aynı zamanda yan etkilerinin sınırlı olmasıdır (Jiang ve ark., 2003).

2.5.1.1. Kalsiyum Hidroksitin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

$\text{Ca}(\text{OH})_2$, molekül ağırlığı 74.08 olan, beyaz ve kokusuz bir tozudur. Sudaki çözünürlüğü azdır, bu çözünürlük sıcaklık arttıkça daha da azalır. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin düşük ayrışma katsayısı (0.17), hem kalsiyum hem de hidroksil iyonlarının yavaşça salınmasını kontrol eder; bu düşük çözünürlük, klinik açıdan yararlı bir özelliktir. Kalsiyum hidroksit, alkolde çözünmez ve kimyasal olarak güçlü bir baz olarak sınıflandırılır. pH değeri 12.5-12.8 arasında değişmektedir (Mohammadi & Dummer, 2011). Bu yüksek pH sitotoksitesinin yüksek olmasına yol açar (Estrela ve ark., 1998).

2.5.1.2. Kalsiyum Hidroksitin Etki Mekanizması

2.5.1.2.1. Antibakteriyel Etki

Endopatojenlerin çoğu, kalsiyum hidroksitin oluşturduğu yüksek bazik ortamda hayatta kalamaz (Heithersay, 1975). Kalsiyum hidroksitin pH değeri 12.5-12.8 aralığında olduğundan, enfekte kök kanallarında yaygın olarak bulunan birçok bakteri türü bu maddeyle doğrudan temas ettiğinde inaktive olur (Byström & Sunqvist, 1985). Kalsiyum hidroksitin çözünürlüğü ve difüzyon özelliği sınırlı olduğu için bakterilerin inaktive olması için direkt temas gereklidir.

Ca(OH)_2 'nin antimikrobiyal etkisi, suyla etkileşime girdiğinde kalsiyum ve hidroksil iyonları salmasıyla ilişkilidir. Hidroksil iyonları, pek çok biyomolekülle güçlü reaksiyonlara giren aşırı oksidan serbest radikaller olarak bilinir. Bu iyonların bakteri hücreleri üzerindeki öldürücü etkileri, muhtemelen aşağıdaki mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Siqueira & Lopes, 1999).

1. **Bakteriyel sitoplazmik membran hasarı:** Hidroksil iyonları, doymamış yağ asitlerinden hidrojen atomu çıkararak serbest lipid radikallerinin oluşumunu tetikler. Bu serbest lipid radikalleri oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksit radikallerine dönüşür. Bu süreçle hidroksil iyonları, lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre zarındaki yapısal bileşenlerin ve fosfolipitlerin bozulmasına yol açar (Halliwell, 1987).
2. **Protein denatürasyonu:** Kalsiyum hidroksitin sağladığı alkali ortam, proteinlerin üçüncül yapısını stabil tutan iyonik bağların parçalanmasını tetikler. Yapısal proteinler de hidroksil iyonundan zarar görebilirler (Siqueira & Lopes, 1999).
3. **DNA hasarı:** Hidroksil iyonları, bakteriyel DNA ile reaksiyona girerek DNA sarmallarının açılmasına ve gen kaybına yol açabilir. Bu durum DNA

replikasyonunu durdurur ve hücrel aktivitelere bozar. Ayrıca, serbest radikaller ölümcül mutasyonlara neden olabilir (Imlay & Linn, 1988).

Kalsiyum hidroksit, kanal içindeki boşluğu doldurur ve kök kanal sistemine bakteri girişini önleyen fiziksel bir bariyer görevi görür. Ayrıca bakterilerin büyümesi için gerekli olan substratları tutar ve çoğalma alanını sınırlayarak kalan mikroorganizmaları öldürür (Siqueira & Lopes, 1999).

2.5.1.2.2. Antiendotoksik Etki

Tüm gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan endotoksin, polisakkaritler, lipidler ve proteinlerden oluşan bir yapı olup LPS olarak adlandırılır (Barthel ve ark., 1997; Leonardo ve ark., 2004). Endotoksin molekülünün toksik etkilerinden sorumlu olan bölge Lipid A'dır. Serbest haldeyken endotoksinler doğrudan hücre veya doku yıkımına yol açmaz; bunun yerine, inflamatuvar hücreleri uyarak sitokin salınımına neden olurlar (Leonardo ve ark., 2004). Endotoksin (LPS), bakterilerin çoğalması veya ölümü sırasında serbest bırakılarak bir dizi biyolojik etki oluşturur (Barthel ve ark., 1997). Bu etkiler, inflamatuvar bir tepkiye ve periapikal kemik rezorpsiyonuna yol açar (Stashenko, 1990; Yamasaki ve ark., 1992). Bu sebeplerden dolayı kök kanal tedavisinde uygulanan prosedürler ve kullanılan ilaçlar yalnızca bakterileri öldürmekle kalmamalı, aynı zamanda bakteriyel endotoksinleri de etkisiz hale getirmelidir (Leonardo ve ark., 2004). Safavi ve arkadaşları (Safavi & Nichols, 1993), kalsiyum hidroksitin, endotoksinin patojenitesinden baş sorumlu olan lipid A molekülünü hidrolize ederek inaktive ettiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar (Safavi & Nichols, 1994), bir başka çalışmalarında $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin lipid A'yı toksik olmayan yağ asitleri ve amino şeker bileşenlerine dönüştürdüğünü göstermişlerdir. Bulunan bu bulgular, yapılan bazı in vitro çalışmalar ile uyum sonuç vermektedir (Barthel ve ark., 1997). Nelson-Filho ve ark. (Nelson-Filho ve ark., 2002) ile Silva ve ark. (Silva ve ark., 2002), yaptıkları in vivo çalışmalarda endotoksinin periapikal lezyonların oluşumuna yol açtığını ve $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin bakteriyel

LPS'yi inaktive ettiğini ortaya koymuşlardır. Tanomaru ve ark. (Tanomaru ve ark., 2003), köpek dişleri kullanarak gerçekleştirdiği bir çalışmada, irrigasyon solüsyonları kullanılarak yapılan biyomekanik preparasyonun endotoksinleri inaktive etmediğini göstermişlerdir. Bununla birlikte, kanal içi medikament olarak $\text{Ca}(\text{OH})_2$ kullanımının, endotoksinin toksik etkilerinin azaltılmasında etkili olduğunu vurgulamışlardır.

Kısacası, in vitro ve in vivo yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, kalsiyum hidroksitin endotoksinleri inaktive ettiği ve endotoksin inaktivasyonu için klinik olarak etkili tek kanal içi medikament olduğu görülmektedir (Mohammadi ve ark., 2012).

2.5.1.2.3. Antifungal Etki

Mantarlar, birincil kök kanal enfeksiyonlarında nadiren görülür, tedavi sonrasında ortaya çıkan sekonder veya inatçı enfeksiyonlarda daha yaygın olarak karşılaşılmaktadır (Baumgartner ve ark., 2000). Enfekte kök kanallarında %3 ila %18 oranında tespit edilmiştir ve bu vakalarda en yaygın izole edilen türler *Candida* cinsine aittir (Mergoni ve ark., 2018; Siqueira & Sen, 2004). Waltimo ve ark., *C. albicans* hücrelerinin $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'ye karşı oldukça dirençli olduğunu ve tüm *Candida* türlerinin (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*) sulu kalsiyum hidroksite karşı *E. faecalis*'e göre ya eşit derecede ya da daha yüksek direnç gösterdiğini bildirmiştir (Waltimo, Ørstavik, ve ark., 1999; Waltimo, Sirén, ve ark., 1999). *C. albicans* çok çeşitli pH değerlerinde yaşadığından, doymuş $\text{Ca}(\text{OH})_2$ çözeltisinin alkalinitesinin *C. albicans* üzerinde herhangi bir etkisi olmayabilir. Buna ek olarak, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ medikamentleri *Candida*'nın büyümesi ve morfogenezini için gerekli Ca^{2+} iyonlarını sağlayabilir. Bu mekanizmalar $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin neden *C. albicans*'a karşı etkisiz olduğunu açıklayabilir (Siqueira & Sen, 2004).

2.5.1.2.4. Biyofilm Üzerine Etkisi

Biyofilm, bir yüzeye sıkıca tutunan, uzantısız çok hücreli bakteriyel topluluklar olarak tanımlanabilir. Endodonti alanında, biyofilm oluşturan bu bakteriyel toplulukların

tedaviye direnç gösteren apikal periodontitisin başlıca etkenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (Nair ve ark., 2005; Wu ve ark., 2006).

Nair ve ark. (Nair ve ark., 2005), tek seanslı tedavilerde enstrümantasyon, irrigasyon ve kanal dolumu yapıldıktan sonra bile kanal içinde, istmuslarda ve aksesuar kanalların ulaşılabilen bölgelerinde biyofilm varlığının devam ettiğini ortaya koymuşlardır. Distel ve ark. (Distel ve ark., 2002), kalsiyum hidroksit içeren kanal içi medikament kullanımını ele aldıkları araştırmalarında, *Enterococcus faecalis* bakterisinin kök kanallarında biyofilm oluşturduğunu taramalı elektron mikroskobu ve konfokal lazer taramalı mikroskop ile göstermişlerdir. Buna karşılık, Chai ve ark., kalsiyum hidroksit uygulamasının *Enterococcus faecalis* biyofilmini %100 oranında ortadan kaldırmada etkili olduğunu ortaya koymuştur (Chai ve ark., 2007).

Özetle, kalsiyum hidroksitin biyofilmler üzerindeki antimikrobiyal potansiyeli üzerine yapılan az sayıdaki çalışma tutarsız sonuçlar ortaya koymuştur. Ca(OH)_2 'nin antibiyofilm etkinliğini aydınlatmak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.5.1.2.5. Mineralizasyon Etkisi

Apeksifikasyon vakalarında ve pulpa kaplama ajanı olarak kullanıldığında, kalsiyum hidroksit, kalsifiye bir bariyer oluşumunu uyarabilir. Yüksek pH seviyesine sahip saf kalsiyum hidroksit, pulpa yüzeyinde yaklaşık 2 mm derinliğinde yüzeysel bir nekroz tabakası oluşturur. Bu nekroz tabakasının ötesinde ise yalnızca hafif düzeyde bir inflamasyon görülür. Materyalin uygulanmasından sonra, bakterilerden izole bir alan sağlanarak sert doku oluşumu desteklenebilir (Eda S, 1961; Estrela ve ark., 1995). Onarım ve aktif kalsifikasyonu destekleyen alkaline bir ortam sunan hidroksil grubu, kalsiyum hidroksitin en önemli bileşeni olarak kabul edilir. İndüklenen alkaline pH, osteoklastların ürettiği laktik asidi nötralize etmekle kalmaz; aynı zamanda dentinin mineral bileşenlerinin çözünmesini engeller ve sert doku oluşumunda önemli bir role sahip olan alkaline fosfatazları aktive edebilir (Estrela ve ark., 1995). Alkaline fosfataz,

fosfat esterlerini inorganik fosfatlardan ayırarak etki gösteren hidrolitik bir enzimdir. Bu enzim, fosforik esterleri serbest bırakıp fosfat iyonlarını açığa çıkarır ve bu iyonlar, kandaki kalsiyum iyonları ile reaksiyona girerek organik matris içinde çökelti oluşturan kalsiyum fosfatı meydana getirir. Bu çökelti, hidroksiapatitin (HA) temel yapı taşıdır ve mineralizasyon süreciyle yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (Seltzer, 1975).

2.5.1.3. Kalsiyum Hidroksitin Hazırlanması ve Kök Kanalına Uygulanması

Kalsiyum hidroksitin etkisini gösterebilmesi için doku ile doğrudan temas etmesi gereklidir. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ tozu, steril su veya serum fizyolojik ile karıştırılarak hazırlanabilir ve lentülo kullanılarak kök kanallarına yerleştirilebilir (Peters ve ark., 2005). Alternatif olarak, karışım steril ve tek dozluk paketlerden hazırlanarak da uygulanabilir. Karışım, mümkün olduğunca fazla $\text{Ca}(\text{OH})_2$ partikülü içerecek şekilde yoğun kıvamda hazırlanmalıdır; ancak pH artışını sağlamak için gerekli çözünürlüğün devam etmesi adına yeterli nem korunmalı, aşırı kuru bir karışımdan kaçınılmalıdır. Maksimum etkinlik sağlamak amacıyla kök kanalları çalışma uzunluğu boyunca homojen bir şekilde bu karışımla doldurulmalıdır (Louis H.B. ve ark., 2020).

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ uygulanırken oluşabilecek kazalara karşı diş hekiminin dikkatli olması önemlidir; güçlü bir baz olan bu materyal, canlı dokularla temas ettiğinde sinir dokularda kalıcı hasar gibi geri dönüşü olmayan yaralanmalara yol açabilir. Özellikle maksiller sinüs veya mandibular kanala ulaşma riski bulunduğu için, uygulama sırasında $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin apeksten taşmamasına büyük özen gösterilmelidir. Kalsiyum hidroksitin gözle teması durumunda görme kaybına yol açabileceği için klinisyenlerin bu ciddi komplikasyonları önlemek adına gerekli önlemleri alması gerekmektedir (Lipski ve ark., 2013).

Kalsiyum hidroksit endodontik uygulamalarda intrakanal medikament olarak kullanıldığında genellikle bir taşıyıcı eklenir. Bu taşıyıcılar, kalsiyum hidroksitin fiziksel

ve kimyasal özelliklerini, kök kanalına uygulanma şeklini ve antimikrobiyal etkinliğini belirleyen önemli faktörler arasındadır (De Gomes ve ark., 2002). Kalsiyum hidroksitin biyolojik etkinliği, Ca^{2+} ve OH^- iyonlarının iyonik dağılımı ile sağlanmaktadır. Taşıyıcı maddeler, çözünme hızını değiştirerek kalsiyum hidroksitin periapikal dokular ve kök kanalında farklı oranlarda çözülmesini sağlar ve böylece iyonik dağılımı etkiler (Estrela & Pesce, 1994). Literatürde, kalsiyum hidroksit ile farklı taşıyıcıların kombinasyonları incelenmiş ve bu kombinasyonların uygulama pratikleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu taşıyıcı maddeler, kalsiyum hidroksitin özelliklerini korurken aynı zamanda klinik uygulamada kullanım kolaylığı sağlamak amacıyla seçilmelidir. Fava'ya (Fava, 1991) göre ideal bir taşıyıcı şu özelliklere sahip olmalıdır:

1. Ca^{2+} ve OH^- iyonlarının kademeli ve yavaş bir şekilde salınımına izin vermelidir.
2. Dokular ve doku sıvıları içinde yavaş bir şekilde difüze olmalıdır.
3. Sert doku oluşumunu olumsuz etkilememelidir.

Glikol, salin, lokal anestezi ve su gibi çeşitli taşıyıcılar, mikrobiyal yükü ve enflamatuvar süreci azaltarak ağrıyı hafifletme konusunda medikamentin etkinliğini test etmek amacıyla kullanılmıştır (Estrela & Pesce, 1997; Hamed ve ark., 2014). Genellikle, üç tip taşıyıcı kullanılır. Bu taşıyıcılar, aköz (sulu), viskoz ve yağ bazlı şeklinde sıralanabilir (Fava & Saunders, 1999).

1. **Aköz (sulu) tip taşıyıcılar:** Sulu taşıyıcılar, genellikle Ringer solüsyonu, steril su, adrenalini veya adrenalinsiz anestezi çözelti, anyonik deterjan, serum fizyolojik ya da metilselüloz/karboksiselülozun sulu süspansiyoları gibi suda çözünebilen materyalleri içerir. Bu taşıyıcılar, hızlı iyon salınımına ihtiyaç duyulan durumlarda tercih edilmekte olup, daha düşük bir viskoziteye sahiptir (Fava & Saunders, 1999).
2. **Viskoz tip taşıyıcılar:** Viskozitesi yüksek taşıyıcılar, genellikle polietilen glikol, propilen glikol ve gliserin gibi bileşenleri içerir. Bu tür taşıyıcılar, iyonların daha

yavaş bir şekilde salınmasının istendiği durumlarda kullanılır. Artan viskozite, iyon salınımını kontrol altında tutarak daha uzun süreli etki elde edilmesini sağlar (Fava & Saunders, 1999).

3. **Yağlı tip taşıyıcılar:** Yağ bazlı taşıyıcılar, genellikle metilkresilasetat, silikon yağı, oleik asit, linoleik asit, izostearik asit, mineral yağ, zeytinyağı, kafur veya petrolatum gibi maddeler içerir. İyonik çözünmenin çok yavaş gerçekleşmesinin istendiği durumlarda tercih edilir ve iyon salınımını yavaşlatarak uzun süreli bir etki sağlar. Kalsiyum hidroksitin bu tip taşıyıcılarla kullanımı endodonti kliniklerinde yaygın değildir (Holland ve ark., 1983).

2.5.2. Kalsiyum Silikat Esaslı Kök Kanal Medikamenti

Kalsiyum silikat esaslı materyaller, endodontide son zamanlarda kullanılmaya başlanan ve endodontinin çehresini değiştiren materyaller arasındadır (Raghavendra ve ark., 2017). Bu materyaller, özel seramik içerikli materyaller olup tıp ve diş hekimliği alanlarında kullanılmak üzere tasarlanmıştır (Kaptan & Çukurcu, 2020). Hidrolik kalsiyum silikat bazlı malzemelerin diş hekimliğinde kullanımı 1878 yılına kadar uzanmaktadır. Bu yılda, Dr. Witte kök kanallarını doldurmak amacıyla Portland simanını ilk kez kullanmıştır (Koch ve ark., 2012). Bu uygulama, hidrolik kalsiyum silikatların diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmasının başlangıcını göstermektedir. 1993 yılında Dr. Torabinejad tarafından Mineral Trioksit Agregat (MTA) piyasaya sürülmesinin ardından, çeşitli yeni kalsiyum silikat temelli materyaller geliştirilmiştir (Darvell & Wu, 2011; Gandolfi ve ark., 2010; Parirokh ve ark., 2018). Ön çalışmalar, bu yeni kalsiyum silikat bazlı materyallerin, MTA ile karşılaştırılabilir fizikokimyasal ve biyoindüktif özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. (Arruda ve ark., 2012).

2.5.2.1. Kalsiyum Silikat Esaslı Materyallerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kalsiyum silikat esaslı materyaller, tıp ve diş hekimliği alanlarında kullanılmak üzere geliştirilen, üstün sızdırmazlık özellikleri, antibakteriyel ve antifungal etkileri ile dikkat

eken materyallerdir. Bu materyaller, insan dokularının işlevlerini yerine getirme veya çözünerek doğal dokuların yenilenmesini destekleme yeteneğine sahiptir. Kalsiyum silikat esaslı materyaller; alümina, zirkonya, biyoaktif cam, cam seramikler, hidroksiapatit ve emilebilir kalsiyum fosfat içeren biyoyumlu seramik malzemeler veya metal oksitlerdir. Kalsiyum silikat esaslı materyaller, evre dokularla olan reaktivitelerine göre biyoinert, biyoaktif ve biyobozunur malzemeler olarak sınıflandırılabilir. Biyoaktif malzemeler, cam, kalsiyum ve fosfat gibi bileşenleri içerir ve bu maddeler, temas ettikleri dokularla etkileşim kurarak daha sağlam ve dayanıklı doku oluşumunu destekleyebilir (Best ve ark., 2008). Öte yandan, zirkonyum ve alüminyum gibi inert malzemeler, biyolojik veya fizyolojik bir etki oluşurmazlar ve evre dokularda yalnızca minimum düzeyde bir reaksiyona neden olurlar.

Kalsiyum silikat esaslı materyaller, toksik olmamaları, biyoyumlu olmaları, sertleşme sırasında büzülme göstermemeleri aksine genleşmeleri ve kimyasal olarak stabil olmalarıyla ne çıkar. Özellikle, periapexse taşma durumunda minimum düzeyde inflamatuvar reaksiyon göstermeleri, kalsiyum silikatların tercih edilmesindeki önemli faktörlerden biridir (Koch ve ark., 2012). Ayrıca, içerdiği hidroksiapatit sayesinde dentin ile restorasyon materyali arasında güçlü bir bağ oluşmasını sağlamaları önemli bir avantajdır. Hidrofilik yapıları sayesinde dentin duvarlarına mükemmel bir uyum gösterdikleri de vurgulanmaktadır (Raghavendra ve ark., 2017). Kalsiyum silikat esaslı materyallerin başlıca zellikleri (Kossev ve ark. 2009) şu şekilde sıralanabilir:

1. Yüksek hidrofilik özellik sergilerler ve düşük yüzey gerilimine sahiptirler.
2. Sertleşme sırasında genleşme eğilimi gösterirler. Başlangıç hacimlerinin %0,2 ila %6'sı kadar genişleme gösterebilir. Bu genleşme, su Emilimiyle ilişkilidir ve bu özellik, materyalin sızdırmazlık kapasitesini önemli lde artırarak etkinliğine katkı sağlar.
3. Dentinle kimyasal bağ oluşturabilme yeteneğine sahiptirler.

4. Akut enflamasyonlu durumlarda ağrıyı hafifletici etkiler gösterebilirler.
5. Radyopaklıkları, MTA ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.
6. Doku sıvılarında çözünmezler.

Tüm kalsiyum silikat türleri, toz ve sıvı bileşenlerden oluşur. Toz bileşeni genellikle dikalsiyum silikat ve trikalsiyum silikat içerirken, sıvı bileşen ise çoğunlukla sudan meydana gelir. Toz ve sıvının karıştırılmasıyla birlikte, ağırlıklı olarak hidratlanmış kalsiyum silikat jellerinden oluşan bir karışım oluşur. Bu karışım zamanla sertleşerek katı ve dayanıklı bir yapı halini alır (Dawood ve ark., 2017).

2.5.2.2. Kalsiyum Silikat Esaslı Materyallerin Biyolojik Özellikleri

Kalsiyum silikat içerikli materyallerin, başlangıçta kalsiyum hidroksit içermediği, ancak sertleşme reaksiyonu sonrası içerdiği kalsiyum oksidin doku sıvılarıyla etkileşime girerek kalsiyum hidroksit oluşturduğu bildirilmiştir. Bu özellik, doku yanıtı ve etki mekanizması bakımından kalsiyum hidroksit ile benzerlik göstermektedir (Parirokh ve ark., 2007). Kalsiyum silikatın biyouyumluluk ve biyoaktivite özellikleri, esas olarak çevresindeki dokularla kurduğu etkileşimlerde ortaya çıkar. Bu materyaller, kök hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar, dental pulpa hücreleri (DPC'ler), periodontal ligament hücreleri (PDLC'ler) ve immün hücrelerin çoğalması, farklılaşması, hareketliliği ve apoptoz süreçlerini etkileyebilir. Bu özellik, biyomateryalin sert doku oluşumunu destekleme potansiyelini artırmaktadır. Hücrelerin kalsiyum silikatlara karşı verdiği biyolojik yanıt, yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinin sonucunu doğrudan şekillendirir (Song ve ark., 2021). Kalsiyum silikat esaslı materyaller, kök hücrelerin yüzeye tutunmasını ve hayatta kalmasını büyük ölçüde destekler. Bununla birlikte, bu materyallerin kök hücreler üzerindeki etkisi, hücre tipine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Morsceck & Reichert, 2018; Orti ve ark., 2018). Hasarlı dişlerin çevresindeki kemik dokusunun onarımı, osteoblastlar ile osteoklastlar arasındaki sayı ve dengeye bağlıdır. Silikat esaslı materyaller kullanıldığında, bu materyaller ile hücreler

arasındaki etkileşim, inflamasyonun kontrol altına alınması ve yara iyileşmesinin desteklenmesi açısından kritik bir rol oynar (Zhou ve ark., 2014). Kalsiyum silikat materyallerin sertleşme reaksiyonu sonucunda oluşan kalsit kristallerinin, hücre adezyonunu ve sert doku oluşumunun başlangıcını düzenleyen fibronektini etkilediği düşünülmektedir. Fibronektin oluşumunun, sert doku oluşumunun ilk aşamasını başlattığı ve apatit kristalleri etrafında biriken fibronektinin, hücrelerin adezyonunu ve farklılaşmasını desteklediği belirtilmektedir (Faraco & Holland, 2001). Kalsiyum silikatlar, alkalileştirici bir etkiye sahiptir ve hidrasyon reaksiyonu sırasında lokal pH seviyesini yükseltir. Bu alkalinizasyon aktivitesinin, kalsiyum hidroksit salınımıyla ilişkili olduğu ve bu materyallerin bildirilen antibakteriyel özelliklerini açıklamada önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca doku sıvılarıyla temas ettiğinde ortamın pH seviyesini yükselterek hidroksiapatit üretimini teşvik ettiği düşünülmektedir. (Al-Hezaimi ve ark., 2005; Fridland & Rosado, 2005)

Kalsiyum silikat esaslı materyallerin dentine bağlanma mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da, bu süreç aşağıdaki mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır:

Tübüler Difüzyon (Partiküllerin Dentin Tübüllerine Difüzyonu): Kalsiyum silikat esaslı materyaller, partiküllerinin dentin tübüllerine difüzyonuyla mekanik bir kilitleme oluşturur (Zhang ve ark., 2009). Bu materyaller ayrıca intertübüler dentine nüfuz ederek, mineral içeriğini bu bölgeye entegre eder. Bu süreç, mineral infiltrasyon bölgesi olarak adlandırılan bir yapının oluşumuna yol açar ve bu da dentinle güçlü bir bağlanma sağlar (Atmeh ve ark., 2012; Han & Okiji, 2011).

Hidroksiapatit Oluşumu (Fosfatın Kalsiyum Silikat Hidrojel ve Kalsiyum Hidroksit ile Reaksiyonu): Fosfat iyonlarının kalsiyum silikat hidrojeli ve kalsiyum hidroksit ile kısmi reaksiyonu, mineral infiltrasyon bölgesi boyunca hidroksiapatit kristallerinin oluşumuna neden olur.

2.5.2.3. Kalsiyum Silikat Esaslı Materyallerin Bileşenleri

Kalsiyum silikat esaslı kök kanal materyallerinin özelliklerini belirleyen ana bileşenler şunlardır:

Tablo 2.1 Kalsiyum silikat esaslı medikamentin içeriği

BİLEŞENLER	FONKSİYONLAR
Trikalsiyum Silikat	Aktif bileşenler, kalsiyum ve hidroksil iyon salınımı
Dikalsiyum Silikat	
Trikalsiyum Alüminat	
Kalsiyum Oksit	
Rezin Kaide	Plastisite
Kalsiyum Tungstat	Radyoopasite
Polietilen Glikol	Taşıyıcı Ajan
Titanyum Oksit	Pigmentasyon

Trikalsiyum Silikat: Kalsiyum oksit ve silika bileşenlerinden oluşan bir ham maddeye sahiptir. Ek olarak, bu malzeme enjekte edilebilir, biyouyumlu ve orta seviyede parçalanabilir özellikler göstermektedir. Özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla, yapısına %30'a kadar kalsiyum karbonat, kalsiyum sülfat veya kalsiyum klorür gibi katkı maddeleri ilave edilebilir (Zhao ve ark., 2008).

Dikalsiyum Silikat: α , α' H, α' L, β ve γ olmak üzere beş farklı polimorfik forma sahiptir (Tan ve ark., 2015). Dikalsiyum silikat, trikalsiyum silikattan çok daha yavaş hidrate olur ve son dayanıklılıktan sorumludur (Saghiri ve ark., 2017). Stabilitesini artırmak için

genellikle yapısına alüminyum (Al^{+3}), demir (Fe^{+3}), magnezyum (Mg^{+2}) ve potasyum (K^{+}) gibi katyonlar ile silikat (SiO_4^{2-}) ve fosfat (PO_4^{3-}) gibi anyonlar eklenerek modifikasyon yapılır (De Aza ve ark., 2013). Kalsiyum silikat esaslı materyaller, β -dikalsiyum silikat içerikleri sayesinde biyoaktif ve biyouyumlu özellikler kazanır. Bu materyaller, vücut sıvılarıyla etkileşime girdiklerinde apatit oluşumuna olanak sağlar. Ancak hidratasyon süreçleri oldukça yavaştır (Saghiri ve ark., 2017).

Trikalsiyum Alüminat: Kalsiyum silikat bazlı materyallerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Hidratasyon sürecinde oldukça hızlı reaksiyon göstermesi ve sülfata karşı yüksek direnç sergilemesi ile tanınır. Bu özellikleri sayesinde, biyoseramik temelli materyallere dahil edildiğinde hidratasyon sürecini hızlandırır ve kısa süre içinde basma dayanımını artırma potansiyeline sahiptir (Black ve ark., 2006).

Kalsiyum Oksit: Materyale çeşitli avantajlar sağlar. Bu avantajlar arasında, viskoziteyi azaltarak materyalin akışkanlığını artırması ve mekanik sertliği yükseltmesi gösterilebilir. Ayrıca, çekme dayanımını artırırken genleşme katsayısını düşürür. Bunun yanı sıra, kalsiyum ve hidroksil iyonlarının serbest bırakılmasını destekleyerek materyalin işlevselliğini geliştirir (Yesilay ve ark., 2018).

Radyopasite Verici Ajanlar: Kalsiyum silikat esaslı materyaller 0.86-2.02 mm alüminyum arasında değişen intrinsik radyopasite değerlerine sahipken, bu materyaller için uluslararası Standartlar (ISO 6876 Bölüm 7.8, 2002) tarafından 3 mm Al' den daha yüksek değerler önerilmektedir (Islam ve ark., 2006; E. C. Kim ve ark., 2008). MTA'da kullanılan ilk radyopaklaştırıcı bizmut oksit iken, altın tozu, gümüş/kalay alaşımı, baryum sülfat, iyodoform, zirkonyum oksit, çinko oksit ve kalsiyum tungstat gibi yüksek bağlı moleküler kütleye sahip alternatif radyopaklaştırıcılar önerilmiştir (Bortoluzzi ve ark., 2009; Camilleri & Gandolfi, 2010; Hungaro Duarte ve ark., 2012).

Titanyum oksit: Yeryüzünde doğal olarak bulunan, işlenmiş ve rafine edilmiş bir mineral olarak bilinir. Nem çekici özelliğinden faydalanmak amacıyla çeşitli materyallere

eklenebilir. Bu bileşenin mitojenle aktive olan protein kinaz yolunun uyarılmasıyla ilişkili birçok hücreyel olayı tetiklediği ve bu süreçlerin hücre canlılığında azalmaya yol açabileceği bildirilmiştir (Yu ve ark., 2019). Ayrıca, önceki araştırmalar, titanyum oksidin lenfositler, makrofajlar ve mezenkimal kök hücreler gibi hücre tiplerinde apoptozu indüklediğini ortaya koymuştur (Dhupal ve ark., 2018; Jin ve ark., 2008; Wang ve ark., 2007).

Polietilen Glikol: Polietilen glikol (PEG) suda çözünebilen bir polimerdir. PEG, yüksek esneklik, yüksek kimyasal direnç, işlenebilirlik ve geri dönüştürülebilirlik gibi mükemmel özelliklere sahiptir. Biyolojik dokularda düşük toksisite göstermesi sebebiyle irritasyona neden olmamaktadır (Latko-Durałek ve ark., 2019; Li ve ark., 2009). Polietilen glikol, endodontik medikamentlerde taşıyıcı molekül olarak kullanılan bir bileşiktir (Huang & Nishinari, 2001). Kalsiyum hidroksitin taşıyıcı içermeyen saf formu, kanal içerisinde karbonizasyon yoluyla kolaylıkla kalsiyum karbonata (CaCO_3) dönüşebilir. Bu dönüşüm, daha büyük partikül boyutlarının oluşmasına yol açarak dentin tübüllerine penetrasyonu kısıtlar. Bu durum, kalsiyum hidroksitin antimikrobiyal ajan olarak etkili bir şekilde hareket etme yeteneğini sınırlar. (Sidiqa ve ark., 2023). PEG, medikament içeriklerine dahil edildiğinde, partiküllerin kapsüllenmesini sağlar ve nemin varlığında başlayan karbonizasyon reaksiyonunu engeller. Bu da medikamentin pH stabilizasyonunu, antimikrobiyal olarak güçlenmesini ve dentin tübüllerine daha derin penetrasyon sağlayabilir (Huang & Nishinari, 2001; Sidiqa ve ark., 2023).

2.5.2.4. Kalsiyum Silikat Esaslı Materyallerin Klinik Kullanımı, Hazırlanması ve Uygulanması

Kalsiyum silikat esaslı materyaller, çeşitli endodontik klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kök ucu tamir dolgusu, vital pulpa tedavisi, apeksifikasyon ve rejeneratif endodontik tedavilerde, perforasyon ve kök defekti onarımlarında yaygın olarak kullanılan bir materyaldir. Bunun yanı sıra, kök kanal dolgu materyali olarak ve

seanslar arasında kök kanalına yerleştirilen intrakanal medikament formunda da uygulanmaktadır (Dong & Xu, 2023).

Bio-C Temp (Angelus, Londrina, Brezilya), kullanıma hazır ilk kalsiyum silikat bazlı medikamenttir. İçeriğinde kalsiyum tungstat ve titanyum oksit opaklaştırıcıları ile ilişkili kalsiyum silikatları, kalsiyum alüminat, kalsiyum oksit ve materyalin hidrasyonunu ve sertleşmesini engelleyen bir taşıyıcı olarak baz reçine bulunur. Bio-C Temp, yeni uygulama ihtiyacını ortadan kaldıran ve sık sık yenilenmesi gerektiren kalsiyum hidroksit bazlı medikamentlere göre bir avantaj teşkil eder (Lopes ve ark., 2024). Üreticiye göre, bu materyal, tamir ve dolgu materyallerinin kullanımından önce seans aralarında, pulpitis vakalarında, fistül bulunan dişlerde, pulpa nekrozu olan dişlerde, periapikal lezyonu olan dişlerde, tamamlanmamış kökleri olan dişlerin, perforasyonların, internal ve eksternal kök rezorpsiyon tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca Bio-C Temp, pulpotomi vakalarında kalsifiye bir bariyerin indüksiyonu ve endodontik rejenerasyonun tedavisi için önerilmiştir (Guerreiro ve ark., 2021; Oliveira ve ark., 2021, 2020). Bio-C Temp, yüksek pH değeri, antibakteriyel, antienflamatuar etkiler ve mineralizasyon indüksiyonu özelliklerine sahiptir. Biyoaktif bir ürün olması nedeniyle çevre dokularla etkileşime girerek iyileşme sürecini başlatır (Oliveira ve ark., 2021). Bio-C Temp, mikro ortama alkali bir pH sağlar ve doku sıvılarıyla temasa kalsiyum iyonlarını serbest bırakır.

Bio-C Temp'in, yalnızca etkileri nedeniyle değil, aynı zamanda kullanıma hazır ve kolay yerleştirilebilen alternatif bir kanal içi medikament olarak da önerildiği bildirilmiştir (Guerreiro ve ark., 2021). Ürün, silikon kapaklı bir şırınga ve özel olarak geliştirilmiş aplikatör uçları ile sunulmaktadır. Silikon kapak, ürünü dış ortam nemine karşı etkili bir şekilde koruyarak erken sertleşmeyi önler. Aplikatör uçları ise erişimi zor olan bölgelerde uygulamayı kolaylaştıracak şekilde önceden kavisli ve yeterli uzunluktadır (Edanami ve ark., 2023). Ayrıca, partikül boyutunun ($\leq 2 \mu\text{m}$), Ca^{2+} ve OH^- iyonlarının hızlı salınımını

destekleyen bir ürün reaktivitesine katkıda bulunduğu, dentin tübüllerine penetrasyon sağladığı ve yüksek radyopasite (7 mm/Al) sunduğu belirtilmiştir (Lopes ve ark., 2022).

2.6. Kök Kanal Sistemindeki Mikroorganizmaları Değerlendirme Yöntemleri

2.6.1. Mikrobiyolojik Kültür Yöntemi

Yüzyılı aşkın bir süredir, suni üreme ortamları kullanılarak yapılan kültürleme, bulaşıcı hastalıklarda standart tanı testi olmuştur. Bakteri ve mantarların çoğu bu yöntemle üretilmektedir. Kültivasyon yöntemlerinin en önemli avantajlarından biri, bir numunede bulunan farklı mikrobiyal türlerin aynı anda ayrıntılı şekilde tanımlanmasına olanak tanınmasıdır. Bu yaklaşım, yalnızca mikroorganizmaların varlığını tespit etmekle kalmaz, aynı zamanda izole edilen mikropların antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılıklarının belirlenmesine de imkân tanır. Bunun yanı sıra, kültürleme teknikleri sayesinde mikroorganizmaların fizyolojik özellikleri ve patojenite mekanizmaları detaylı olarak incelenebilir (Siqueira & Rôças, 2005). Kültivasyon yöntemleri, sağladıkları avantajlara rağmen çeşitli sınırlamalara sahiptir. Öncelikle, yüksek maliyetli bir süreçtir. Bazı hızlı büyüyen anaerobik bakterilerin tanımlanması günler, hatta haftalar sürebilir, bu da tedavi sürecinde gecikmelere yol açarak antimikrobiyal tedaviyi aksatabilir. Ayrıca, kültürasyon yöntemleri genellikle düşük duyarlılık gösterir, özellikle bazı anaerobik bakterilerin tespitinde bu durum daha belirgindir. Özgüllük oranı, büyük ölçüde işlemi uygulayan mikrobiyoloğun deneyimine bağlıdır. Kültivasyon, numunelerin taşıma koşullarına son derece hassas olup, uygun olmayan taşıma süreçleri sonuçların doğruluğunu olumsuz etkileyebilir. Kültür yöntemleri, aynı zamanda zaman alıcı ve zahmetli işlemler içerir. En büyük sınırlamalardan biri, pek çok bakteri ve mantar türünün kültüre edilememesi ve kültüre edilebilenlerin tanımlanmasındaki güçlüklerdir (Siqueira & Rôças, 2005; Sişli & Çetin, 2017).

Endodontik enfeksiyonlarda mikroorganizmaları tespit etmek için yaygın olarak kullanılan kültür yöntemi, mikroorganizmaların uygun çevre koşulları sağlandıktan sonra

laboratuvar ortamında üretilmesine dayanır (Slots, 1986). Hastalardan alınan örnekler, steril koşullarda toplanarak hızlıca laboratuvara ulaştırılır. Burada, mikroorganizmaların çoğalması için canlı (konak) veya yapay besiyerleri kullanılır. Ancak bu mikroorganizmaların sağlıklı şekilde üreyebilmesi için bazı kritik koşulların sağlanması gerekir. Bu koşullar arasında:

Besin maddelerinin uygunluğu,

Sıcaklık,

Nem düzeyi,

Oksijen gereksinimi (aerobik veya anaerobik koşullar),

Tuz konsantrasyonu,

pH dengesi gibi faktörler yer alır (Siqueira & Rôças, 2005).

Kök kanalından kültür elde etmek amacıyla örnek alımı genellikle iki temel yöntemle gerçekleştirilir. İlk yöntemde, kök kanalına bir sıvı enjekte edilir ve ardından bu sıvı, steril kağıt konlara emdirilerek toplanır. İkinci yöntemde ise kanal, kuvvetli bir sıvı akışıyla yıkanır ve bu şekilde mikroorganizmalar örneklenir. Ancak yalnızca sıvı enjeksiyonu ile sınırlı kalınan durumlarda, kanal duvarlarındaki biyofilmler içinde yerleşmiş bakterilerin serbest kalması mümkün olmayabilir. Bu durumda, toplanan örneklerde yalnızca gevşek durumda bulunan mikroorganizmalar yer alır. Bu nedenle, örnekleme işlemine başlamadan önce kanal duvarlarının kazınması veya mekanik bir ayırma yöntemi uygulanması önerilir. Bu yöntemlerle elde edilen örnekler, mikroorganizma türlerinin belirlenmesi ve enfeksiyonun etiyolojisine uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik bir rol oynar. Örnek alımının ardından, mikroorganizmalar agar plaklarına ekilerek uygun koşullarda inkübasyona tabi tutulur. Inkübasyon süreci, mikroorganizmaların aerobik veya anaerobik ortamlarda gelişimini sağlar. Süreç tamamlandığında elde edilen koloniler, çeşitli kriterlere göre detaylı olarak incelenir: Koloni sayılarının belirlenmesi (CFU), makroskopik görünümünün

değerlendirilmesi, mikroskopik morfolojik incelemeler, özellikle gram boyama ile mikroorganizmaların sınıflandırılması. Bu analizler, mikroorganizmaların oksijen toleransları hakkında bilgi edinilmesini sağlar ve metabolik süreçlerin bir parçası olan yıkım ürünlerinin analizi gerçekleştirilir. Ayrıca, izole edilen mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal duyarlılık testleri uygulanarak enfeksiyonun etkenleri hakkında kapsamlı veriler elde edilir (Engelkirk ve ark., 1992; Sixou, 2003) Candida türlerinin laboratuvarında rutin tanısı CHROMagar Candida, germ tüp üretimi, klamidokonidi üretimi ve karbonhidrat asimilasyon testleri gibi tanı yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir (Pincus ve ark., 2007). CHROMagar Candida besiyeri, yaygın olarak Candida türlerinin izolasyonu için en sık kullanılan kültür besiyerlerinden biridir. Bu besiyerinde büyütüldükten sonra, her Candida türünün kolonisi belirli bir renkte boyanır (Lion, 2017; Pincus ve ark., 2007). Bu tanı yöntemi düşük maliyetlidir ve sonuçlara ulaşmak için kısa bir süre gerekir. Ancak, bu yöntem tüm Candida türlerini ayırt edemez ve kolonilerin renk benzerliği nedeniyle türleri doğru bir şekilde ayırt etmek zordur (Gygax ve ark., 2013; Pincus ve ark., 2007).

2.6.2. Mikroskopik Değerlendirme Yöntemleri

Mikroskopik yöntemler, kök kanallarında oluşan biyofilm yapısının ve dağılımının ayrıntılı bir şekilde görselleştirilmesine olanak tanıyarak, kanal sistemine dair önemli bilgiler sağlar. Bu inceleme teknikleri, hızlı, güvenilir ve ekonomik olmalarının yanı sıra uygulanma kolaylığı ile de öne çıkar. Bu yöntemde, örnekler doğrudan mikroskop altında incelenebileceği gibi gram boyama, floresan boyama ve gümüş boyama gibi farklı tekniklerle de işlenerek incelenebilir. Ancak birçok türün belirgin morfolojik farklılıklar sergilemesi ve araştırmacının gözlem yorumlarının büyük önem taşıması, mikroskopik incelemelerin objektifliğini sınırlayabilir (Siqueira & Rôças, 2005).

2.6.2.1. Işık Mikroskobu

Dişlerin ışık mikroskobuyla değerlendirilmesinde, fiksasyon, dekalsifikasyon, kesit alma ve boyama gibi önemli adımlar yer alır. Bu işlemler, sürecin zahmetli ve zaman alıcı olmasına neden olur. Ayrıca, inceleme sırasında çok sayıda kesitin değerlendirilmesi gerektiğinden, bu teknikle yapılan analizler büyük bir özen ve ayrıntılı bir çalışma gerektirir. Işık mikroskopları, geniş bir büyütme aralığı sunarak biyofilm yapılarının genel görünümünü inceleme olanağı sağlamasının yanı sıra mikrobiyal hücrelerin morfolojisi ve düzeni hakkında detaylı bilgi verir. Ancak, bu yöntemle canlı ve ölü mikroorganizmaları ayırt etmek mümkün değildir. Ayrıca, biyofilm örneğinin dış yüzeyinden alınması sırasında ortaya çıkabilecek olası yanılma payları göz önünde bulundurulduğunda, ışık mikroskopları biyofilmi değerlendirmek için ideal bir yöntem değildir. Bu nedenle, biyofilmin kantitatif analizinde ışık mikroskobunun etkinliği sınırlıdır (Swimberghe ve ark., 2019).

2.6.2.2. Taramalı Elektron Mikroskobu

Mikrobiyal biyofilm yapılarının morfolojik ve yapısal özelliklerinin belirlenmesinde uzun zamandır tercih edilen yüksek çözünürlüklü elektron mikroskobu, biyofilm tespiti için yaygın kullanılan bir yöntemdir. Ancak, bu tekniğin başlıca dezavantajı, numune hazırlama sürecinde fiksasyon, dehidrasyon, dondurarak veya kritik nokta kurutma, püskürtme gibi bir dizi karmaşık adıma ihtiyaç duymasıdır. Bu işlemler, biyofilmin orijinal yapısını değiştirme potansiyeline sahiptir (Kishen & Haapasalo, 2010).

Literatürde, kanal duvarlarındaki biyofilm yapılarının görselleştirilmesi amacıyla birçok çalışmada taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmıştır (Bhuva ve ark., 2010; Gründling ve ark., 2011; Lin ve ark., 2003).

SEM analizi yapabilmek için, kök kanallarının iç yüzeylerini gözlemlemek amacıyla örneklerin bölünmesi ve ardından SEM incelemesine uygun bir hazırlık süreci gereklidir. Görüntüleme işlemi yüksek vakum altında gerçekleştirildiğinden, numunenin katı ve

kuru olması zorunludur. Elektrik yükünden kaynaklanan görüntü bozulmalarını önlemek amacıyla, numunenin iletken bir kaplama ile kaplanması gerekir. SEM’de mikroorganizmalar veya biyofilmler boyanmaz, bu nedenle biyofilm yapıları daha yüksek büyütme ile görselleştirilir (Swimberghe ve ark., 2019).

SEM ile yapılan değerlendirmenin belirli kısıtlamalar içerdiğini vurgulamak önemlidir. Özellikle Bergmans ve ark. (Bergmans ve ark., 2006), biyofilmin kesitsel görüntülerinin ışık mikroskopuyla elde edilebilmesine karşın, SEM’in bu konuda derinlik bakımından sınırlı kaldığını ortaya koymuştur. SEM’in en belirgin sınırlamalarından biri, çok katmanlı biyofilm yapılarının tüm derinliği boyunca detaylı görüntü sağlayamamasıdır. Bu durum, biyofilmin katmanlarının tespiti ve karakterizasyonu açısından önemli bir eksikliktir. Bergmans ve ark. raporunda belirtildiği üzere, SEM yalnızca topografik değerlendirmelere uygun olup biyofilmin iç yapısı hakkında ayrıntılı bilgi sunmada yetersiz kalabilmektedir (Bergmans ve ark., 2006).

Fiksasyon işleminden sonra mikroorganizmaların şekil ve boyutlarının vakum altında korunduğu ve SEM ile net şekilde görüntülenebildiği bilinmektedir. Ancak, SEM’in canlılığı belirleyebilme yeteneği olmadığı, ışık mikroskopunun aksine canlı ve ölü hücreleri ayırt edemediği görülmektedir. Buna rağmen, SEM’in yüksek çözünürlüğü, iki boyutlu görüntüleme kapasitesi ve yarı nicel analiz imkanı sunması, onu diğer mikroskopik teknikler arasında sıkça tercih edilen bir yöntem haline getirmektedir. Özellikle yüksek çözünürlüğü sayesinde, SEM yapısal detayların ayrıntılı gözlemlenmesini mümkün kılar (Swimberghe ve ark., 2019).

SEM’e alan emisyon özelliği eklenmesiyle geliştirilen alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FESEM), örnek yüzeylerinde oluşabilecek elektrostatik bozulmaları önleyerek daha keskin ve yüksek kaliteli görüntülerin elde edilmesine olanak tanımıştır (Bridier ve ark., 2013; Güldas ve ark., 2016).

2.6.2.3. Konfokal Lazer Taramalı Mikroskop

Endodontide konfokal lazer taramalı mikroskop (KLTM); irigasyon solüsyonlarının, medikamentlerin ve kök kanal dolgu patlarının dentine penetrasyon derinliğini araştırmak için kullanılır (Yolcu ve ark., 2021). Yüksek çözünürlüklü görüntüler elde etme kapasitesiyle tanınan bu teknik, mikroorganizmaların konfokal kesitlerini oluşturarak ayrıntılı analiz imkanı da sunar. KLTM ile örneklerin canlılık durumları tespit edilebilir; ardından, ölü ve canlı bakterilerin oranları özel bir yazılım yardımıyla analiz edilir. Bu analiz süreci, örneklerdeki canlı ve ölü hücre oranlarını belirlemede oldukça hassas sonuçlar elde edilmesini sağlar (Ma ve ark., 2011).

Konfokal lazer taramalı mikroskop, mantar hücresi içinde birden fazla yapıya veya bölmeye lokalize olabilen proteinlerin hücresel lokalizasyonunu belirlemek için özellikle yararlıdır. Birden fazla makromolekülün dağılımı, hücrelerin farklı florokromlarla eşzamanlı olarak etiketlenmesiyle belirlenebilir. Görüntüler her bir florokrom için ayrı ayrı toplanır ve ardından ilgilenilen makromoleküllerin alt hücresel dağılımında örtüşme olup olmadığını belirlemek için birleştirilir (Iovine & Wentz, 1997; Paddock, 1994; Ptushkina ve ark., 1996).

KLTM’de sık bir şekilde kullanılan boyama yöntemlerinden biri, SYTO-9 ve propidyum iyodür (PI) kombinasyonudur. SYTO-9, canlı hücreleri yeşil floresanla boyarken, PI ölü hücrelere kırmızı floresan rengi kazandırır. Bu floresan boyalar, biyofilmin yapısal özelliklerinin ve dağılımının görselleştirilmesine olanak sağlar. KLTM ile biyofilm yüzeyinden 200 µm derinliğe kadar uzanan çok ince optik dilimler, yalnızca birkaç mikrometre inceliğinde olacak şekilde görüntülenebilir. Optik kesitler daha sonra yazılımla birleştirilerek biyofilm yapısının üç boyutlu bir görüntüsü elde edilir. Ayrıca, canlılık boyaları sayesinde kök kanalı biyofilmindeki bakterilerin canlılık profili belirlenebilir. Bu teknik, biyofilm mimarisinin detaylı analizini sağlarken, biyofilmin

uzaklaştırılması ve mikrobiyal canlılığın değerlendirilmesi için yarı kantitatif analiz yapma imkanı da sunar (Swimberghe ve ark., 2019).

KLTM ile yapılan yeni biyofilm araştırmaları, endodontide kullanılan maddelerin ve yöntemlerin tüm mikroorganizmaları tamamen yok edemediğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu çalışmalar, biyofilmin iç yapısını ve mikroorganizma popülasyonlarını ayrıntılı şekilde inceleyerek, endodontik tedavi sırasında uygulanan maddelerin biyofilmdeki tüm bakterilere yeterince etkili olmadığını göstermektedir (Shen ve ark., 2010; Stojicic ve ark., 2013).

2.6.2.4. Floresan İn Stü Hibridizasyon

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi, özgül mikrobiyal hücreleri görselleştirmek, tanımlamak ve objektif bir şekilde miktarlarını belirlemek amacıyla floresan boyalı oligonükleotitlerle işaretlenmeye dayanan bir tekniktir. Bu yöntem, mikroorganizmaların doğrudan sayımını hızlı ve nesnel olarak yapma imkanı sunar çünkü nükleik asitlerin kültür ortamında önceden çoğaltılması veya amplifikasyon işlemlerine gerek duyulmaz (Lemos ve ark., 2020). FISH, kültür bağımsız yöntemlerden biridir ve mikroskopik sayıma dayalı sonuç verir. Fiksasyonu sağlanmış ve spesifik problemlerle hibritlenmiş mikrobiyal hücreler, epifloresan veya konfokal lazer taramalı mikroskop kullanılarak görselleştirilebilir (Demirel, 2012; Edgcomb ve ark., 1999). FISH ile metabolik olarak aktif hücreler belirlenebilir; ayrıca popülasyonların morfolojik özellikleri tanımlanarak filogenetik analizleri yapılabilir ve kantitatif ölçümler elde edilebilir (Moter & Göbel, 2000). Kullanılan oligonükleotitlerin türlere özgün olması, FISH'in önemli avantajlarından biridir. Yöntem, aktif mikroorganizma miktarı hakkında bilgi sunsa da kompozisyondaki değişiklikleri izlemek için yeterli görülmemiştir, bu nedenle genellikle diğer yöntemlerle birlikte uygulanır (Collins ve ark., 2006; Demirel, 2012). FISH, klinik örneklerde mantarları tespit etmek için iyi bilinen bir yöntemdir. Bu teknik, mantar genomunun çekirdekteki uzamsal organizasyonunu ve çekirdekten

sitoplazmaya RNA taşınmasının düzenlenmesini anlamak için kullanılabilir (Uzawa & Yanagida, 1992).

2.6.3. Moleküler Teknikler

Moleküler yöntemler, kültüre dayalı fenotipik yaklaşımlara alternatif olarak geliştirilmiştir. Bu yöntemler, nükleik asitlerin (DNA ve RNA) tespiti ve üzerinde çalışılmasını kapsar ve organizmaların enzimler, proteinler veya toksinler gibi ürünlerini analiz etmek yerine, mikrobiyal genlerin doğrudan incelenmesini sağlar. Böylece organizmanın büyümesiyle ortaya çıkan fenotipik özellikler yerine, genetik yapıya dayalı (genotipik) bir inceleme yapılabilir. Nükleik asitler tüm enfeksiyöz etkenlerin canlılığı için zorunlu olduğundan, moleküler yöntemler yalnızca bakteriyel mikroorganizmaların değil, aynı zamanda viral, fungal ve parazitik patojenlerin de tespiti için de kullanılabilir (M. Tille, 2021).

Moleküler yöntemlerin tıbbi mikrobiyolojiye en önemli katkılarından biri, daha önce bilinmeyen insan patojenlerinin tanımlanmasını sağlamasıdır. Bunun yanı sıra, moleküler araştırmalar insan vücudunda bulunan bakteriyel çeşitliliğin daha önce öngörülemeyen bir genişlikte olduğunu göstermiştir (Fredricks & Relman, 1999; Relman, 1999). Bu yöntem son derece hassas, özgün ve hızlıdır. Kültür yöntemleriyle karşılaştırıldığında, moleküler yöntemlerin yalnızca kültüre edilebilen bakterileri değil, aynı zamanda üremesi zor olan türleri, canlı oldukları halde kültüre alınamayan bakterileri ve henüz kültüre edilmemiş türleri de tespit edebilme avantajı vardır (Swimberghe ve ark., 2019). 1997 yılında yapılan bir çalışma, endodontik enfeksiyonların tanısında moleküler tekniklerin kullanımının ilk adımlarını atmıştır. Bu çalışmada, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle bakterilerin tanımlanması gerçekleştirilmiştir. PCR, patojen mikroorganizmaların hedef nükleik asit dizilerini özgül oligonükleotitler (primer) ve ısıya dayanıklı enzimler kullanarak çoğaltan bir tekniktir. PCR döngüsü, üç aşamadan oluşur: denatürasyon, bağlanma ve uzama. Bu döngüler belirli sayıda tekrarlar. Tüm bu

adımlara amplifikasyon ismi verilmektedir. PCR, endodontik enfeksiyonlarda patojen mikroorganizmaların belirlenmesinde yüksek hassasiyet ve özgüllük sunan bir yöntemdir (Barbosa ve ark., 2020; Conrads ve ark., 1997; Wolcott, 1992).

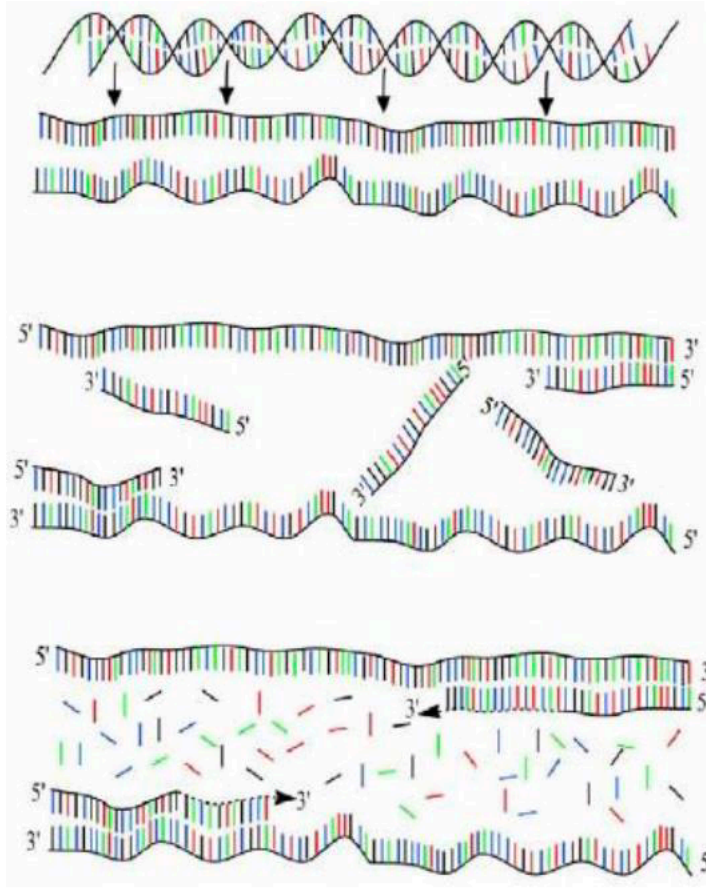
PCR, diğer mikrobiyolojik analiz yöntemlerine kıyasla 10 ila 100 kat daha yüksek hassasiyet sunan bir tekniktir. PCR teknolojisinin keşfinden bu yana çeşitli türleri geliştirilmiştir. En yaygın kullanılan türler arasında İç-içe PCR (Nested PCR), Ters Transkriptaz PCR (RT-PCR), Çoklu PCR (Multipleks PCR), Gerçek Zamanlı PCR (Real-Time PCR/ qPCR) ve Geniş Spektrumlu PCR (Broad-Range PCR) bulunmaktadır. Bu farklı PCR türleri, çeşitli uygulama alanlarına uyumlu olacak şekilde geliştirilmiş olup, moleküler biyoloji, tıp ve mikrobiyoloji alanlarında araştırma ve tanı amaçlarıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Rôças ve ark., 2003; Siqueira & Rôças, 2003).

2.6.3.1. PCR Mekanizması ve Gerçek Zamanlı PCR (qPCR)

PCR döngüsü, geniş bir uygulama alanına sahip olan temel bir moleküler biyoloji tekniğidir ve üç aşamada tamamlanır. Bu aşamalar: denatürasyon, primerlerin birleşmesi ve uzama şeklinde sıralanabilir. İlk aşama olan denatürasyonda, kalıp DNA, 92-95 °C arasında bir sıcaklıkta tutulur ve çift sarmal yapı ayrışarak tek sarmallı hale gelir (M.Tille, 2021). İkinci aşamada, primerlerin bağlanabilmesi için sıcaklık 37-65°C'ye düşürülür ve oligomer primerler, açığa çıkan DNA zincirinin belirli dizilerine bağlanır. Bu işlem, çoğaltılacak DNA segmentinin uzunluğuna bağlı olarak genellikle 30-60 saniye içinde tamamlanır. Üçüncü aşama olan uzama sürecinde, DNA zincirine bağlanan primerler, Taq DNA polimeraz enzimi yardımıyla uzatılır. Bu enzim 72°C'de en verimli şekilde çalıştığından, bu aşama genellikle bu sıcaklıkta gerçekleştirilir (Erlich ve ark., 1991). Genel olarak, bu üç aşama 25-40 kez tekrarlanarak başlangıçtaki DNA dizisinden milyonlarca yeni DNA parçası elde edilir. PCR reaksiyonu, yeterli miktarda nükleotid bulunmadığında yavaşlayabilir veya durabilir. Elde edilen PCR ürünleri agaroz veya

poliakrilamid jellerde ayrıştırılarak ethidium bromür veya gümüş nitrat gibi boyalarla görselleştirilebilir (Hadidi ve ark., 2019).

Gerçek zamanlı PCR (qPCR), denatürasyon, primerlerin bağlanması ve uzama aşamalarını içermektedir. qPCR analizlerini geleneksel PCR analizlerinden ayıran özellik DNA hedeflerinin tespit işlemidir. Bu analizlerde, ampikon birikimi sentez sırasında yeni ampikonlar yapıldıkça artan floresan kullanılarak izlenir. Amplifiye hedefin izlenmesi, primerlerin, oligonükleotid problemlerin (oligoproblemler) veya ampikonların floresan özellikli moleküllerle (floroforlar olarak bilinir) işaretlenmesiyle mümkün olur. Günümüzde ampikon tespiti için kullanılan çeşitli floresan kimyasallar bulunmaktadır. Bu kimyasallar genellikle iki ana kategoriye ayrılır: (1) Floresan bir boyanın çift sarmallı DNA'ya spesifik olmayan bir şekilde bağlanmasını sağlayanlar (örneğin, SYBR Green I) ve (2) Spesifik olarak hedef DNA'ya bağlanan floresan oligonükleotid problemleri. Her PCR döngüsünde floresan yayılımı izlenir, bu sayede reaksiyon süreci gerçek zamanlı olarak kaydedilir ve DNA miktarı ölçülür. Bu tekniğin en önemli avantajları arasında hızlı olması, agaroz jel kullanımına gerek duyulmaması, PCR ürünlerinin doğrudan tespit ve ölçümünün yapılabilmesi ve kontaminasyon riskinin düşük olması yer alır (M.Tille, 2021; Raoult ve ark., 2004).



Denatürasyon 1 dakika
94°C

Yapışma (Annealing)
45 saniye 55°C (16s)
60°C (C.albicans)
Primerler

Uzama (Extension) 2
dakika 72°C dNTP
'ler

Şekil 2.1 PCR oluşum mekanizmaları

2.7. Postoperatif Ağrı

2.7.1. Ağrı

2.7.1.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (International Association for the Study of Pain- IASP), ağrıyı; vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkan, organik bir nedene bağlı olabileceği gibi olmayabileceği de belirtilen, bireyin geçmiş deneyimleriyle ilişkili, hoş olmayan duysal ve duygusal bir durum olarak tanımlamıştır. Ağrı, bir hastalık olarak kabul edilmez ve her zaman subjektif bir deneyimdir. Farklı koşullar altında bireylerin ağrıya verdiği yanıtlar değişkenlik gösterebilmektedir (Aydin ve ark., 2023).

2.7.1.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı, başlama süresi, mekanizması ve kaynaklandığı bölge olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir (Yagci ve ark., 2019).

1. Başlama süresine göre ağrı: Akut ağrı, travma, enfeksiyon veya doku hipoksisi gibi durumların sonucunda ortaya çıkan kısa süreli bir ağrı türüdür. Kronik ağrı ise 3-6 ay boyunca devam eden ve zamanla kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir duruma dönüşür. Bu süreçte davranışsal değişiklikler, psikolojik etkilenmeler ve sempatik ile nöroendokrin sistemlerin katılımıyla karmaşık bir tablo ortaya çıkar (Yagci ve ark., 2019).

2. Mekanizmalarına göre ağrı: Nosisseptif ve nöropatik ağrı olmak üzere iki ana grupta incelenir: Nosisseptif ağrı, Nosisseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan ve uygun tedavi ile sona eren bir ağrı türüdür. Genellikle doku hasarına bağlı olarak gelişir. Nöropatik ağrı, sinirlerde meydana gelen hasar veya diyabet gibi metabolik hastalıklar sonucunda, ağrı algılayıcılarının doğrudan etkilenmesiyle ortaya çıkar. Nöropatik ağrının en belirgin farkı, nosisseptif uyarı kaynağının bulunmamasıdır. Ağrı, genellikle duysal bozukluğun olduğu bölgede algılanır ve aralıklı, kısa süreli, batıcı ya da saplanıcı bir karaktere sahiptir. Ayrıca, talamik ağrı sendromu gibi somatosensoriyel uyarıların santral sinir sistemi ile ilişkisinin kesintiye uğradığı durumlarda deafferantasyon ağrısı görülür. Bunun yanı sıra reaktif ve psikosomatik ağrı mekanizmaları gibi farklı ağrı çeşitleri de ayrı bir kategori altında sınıflandırılmaktadır (Yagci ve ark., 2019).

3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı: Dört ana grupta incelenir: somatik, visseral, sempatik ve periferik ağrı. Somatik ağrı, kas, kemik, deri gibi yapıların uyarılmasıyla oluşur ve genellikle iyi lokalize edilir. Visseral ağrı, iç organlardan kaynaklanır ve otonom sinir sistemiyle ilişkili olarak birçok fizyolojik değişime yol açabilir. Bu tür ağrı genellikle yaygın, derin ve lokalizasyonu zor bir karakterdedir. Sempatik ağrı, sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir ve genellikle kronik durumlarda ortaya çıkar. Periferik ağrı,

periferik sinirlerden kaynaklanır ve genellikle sinirlerin hasarı veya irritasyonu sonucu gelişir. Ağrının sınıflandırılmasında kaynaklandığı bölge büyük önem taşır. Bu durum, ağrının yönetiminde birden fazla sistemin ele alınmasını gerektirir. Özellikle visseral ağrının otonomik sinir sistemi üzerinde yarattığı değişimler, ağrı mekanizmalarının daha kapsamlı değerlendirilmesini zorunlu kılar (Yagci ve ark., 2019).

2.7.1.3. Ağrının Nörofizyolojisi

Dokunun hasar görmesinden ağrının algılanmasına kadar geçen süreçte meydana gelen tüm elektrokimyasal olayların bütünü nosisepsiyon olarak adlandırılır. Ağrı, nosisepsiyon sürecinde algılama olayını ifade eder. Ağrının algılanmasıyla ilişkili olan ve bu sürece katkıda bulunan özel sinir uçlarına ise nosiseptör adı verilir. Nosiseptörler, mekanik veya kimyasal uyarılarla uyarılırlar. Ancak nosiseptörlere gelen uyarının şiddeti yetersiz olduğunda, algılanan cevap belirgin olmayabilir. Bu nedenle, nosiseptörlerden gelen tüm uyarılar ağrı oluşturabilir, ancak her ağrı nosiseptörleri uyaramaz. Nosiseptörlerin temel görevi, hasar gören dokuya ait bilgiyi üst seviyedeki nöronlara iletmektir. Nöronlar arasındaki iletişim ise sinapslar aracılığıyla sağlanır. Bu iletişim sırasında sinaptik aralığa salınan nöromediyatörler önemli bir rol oynar (Aydin ve ark., 2023). Nosiseptörler, bir uyarı etkisiyle depolarize olarak aktive edilirler. Pulpa ve periradiküler dokularda ağrı oluşmasına neden olan uyarılar, voltaj geçişli sodyum kanalları aracılığıyla aksiyon potansiyelini oluşturmak için nosiseptörlerin depolarizasyonuna yol açar. Voltaj geçişli sodyum kanalları, inflamasyon sırasında pulpa ve periradiküler nosiseptörlerin değişen hassasiyetinde önemli bir rol oynar. Bu durum, zararlı olmayan bir uyarının bile ağrı algısına neden olmasına yol açabilir (Fehrenbacher ve ark., 2009).

2.7.1.4. Dental Ağrının Algılanma Mekanizması

Dişlerde, dışarıdan gelen mekanik, elektriksel, ısısal veya kimyasal uyarılar ya da dokuya ait patolojik durumlar, diş ağrısı olarak tanımlanan rahatsız edici hislere yol açar. Bir doku hasarı veya inflamatuvar mediyatörlerin salınımını tetikleyecek düzeydeki bir

uyaran, pulpa ve periradiküler dokulardaki nosiseptörleri aktive eder. Bu aktivasyon, santral sinir sistemine bir sinyalin iletilmesine neden olur ve bu sinyal, ağrı olarak algılanır (Demiralp ve ark., 2013).

Dental pulpa, çeşitli hücre tiplerini barındıran karmaşık bir yapıdır. Bu hücreler arasında odontoblastlar, fibroblastlar, inflamatuvar hücreler, vasküler hücreler, ayrıca duysal ve sempatik nöronlar yer alır. Pulpa içerisinde bulunan primer afferent (duysal) nöronlar, ağrı iletiminde önemli bir rol üstlenirken, sempatik efferent (motor) nöronlar ise vasküler sirkülasyonu düzenleyerek pulpanın kan dolaşımını kontrol eder. Bu iki nöronal yapı, pulpanın sağlıklı işleyişi ve homeostazının korunmasında kritik öneme sahiptir (Fehrenbacher ve ark., 2009; Trowbridge, 1986). Pulpa, trigeminal gangliyondaki temel duyu nöronları tarafından yoğun bir şekilde innerve edilir (Hildebrand ve ark., 1995). Apikal foramen girişinden geçen sinir demetleri, kök pulpasında dallanarak koronal pulpaya ulaştığında daha küçük demetler hâline ayrılır. Koronal pulpada, duysal sinir uçları, hücre yoğunluğu yüksek subodontoblastik tabaka yakınında Raschkow pleksusu olarak adlandırılan bir sinir ağı oluşturur. Bu pleksustaki belirli sinir lifleri, perifere doğru uzanarak predentin veya dentin içerisinde serbest sinir uçları (nosiseptörler) olarak sonlanabilirler (Hildebrand ve ark., 1995; Pashley, 1996). Pulpa-dentin sınır bölgesinde duysal sinir terminallerinin yayılımı, dış uyaranlardan kaynaklanabilecek potansiyel hasarı algılamak açısından kritik bir öneme sahiptir (Trowbridge, 1986).

Anatomik ve elektrofizyolojik çalışmalar, diş pulpasında A tipi ve C tipi liflerin varlığını göstermiştir. A tipi lifler, kendi içinde A α , A β , A γ ve A δ olmak üzere alt tiplere ayrılır. Her bir alt tip, kendine özgü işlevlere sahiptir. İletim hızına göre tüm lif tipleri, hızlı ileten A tipi lifler ve yavaş ileten C tipi lifler olarak sınıflandırılır. A tipi lifler miyelinli, C tipi lifler ise miyelinsiz yapılardır. Miyelin kılıfının varlığı veya yokluğu, bu liflerin iletim hızlarını belirler. Miyelin kılıf, Ranvier düğümlerini oluşturarak sinir iletiminin hızını etkiler (Rotstein & Ingle, 2019).

A beta (A β) lifleri, genellikle kalın miyelin kılıfına sahip olup, pulpa içindeki duyuşal sinir liflerinin yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturur. Miyelinli A liflerinin ise sadece %7'sini temsil ederler. A-beta (A β) lifleri, hafif dokunmaya hızla cevap veren miyelinli nöronlardır ve büyük çaplı sinir lifleri grubuna dahildir. A β lifleri, genellikle ağrısız olaylara aracılık eder; örneğin çiğneme refleksleri gibi fonksiyonlarda rol oynayabilirler. Bu liflerin aktivasyon eşik değerleri düşüktür ve dentin üzerindeki dokunma, basınç ve propriosepsiyon gibi mekanik (hidrodinamik) etmenlerle uyarıldığında, en hassas sinir lifleri olarak görev yaparlar (Svensson, 2007; Yu & Abbott, 2018).

A-delta lifleri, az miktarda miyelin kılıfına sahip sinir lifleridir ve bu nedenle C liflerinden daha hızlı iletim hızına sahiptirler. Keskin veya batıcı tarzda ağrıları ilettikleri düşünülmektedir. A-delta lifleri, termal veya kimyasal uyaranlardan çok, ağrılı mekanik uyaranları iletir. Diş pulpasında A-delta lifleri, dentin tübüllerine uzanarak odontoblastik tabakada yaygın olarak bulunur ve pulpa boynuzlarında en yüksek yoğunluğa ulaşır. (Byers, 1984). Bu konumları ve mekanik uyaranlara karşı duyarlılıkları nedeniyle, A-delta liflerinin dentin tübülleri içerisindeki sıvı hareketine neden olan uyaranlara (örneğin; ozmotik değişiklikler, mekanik sondalama veya termal uyarılar) yanıt verdiği düşünülmektedir. Dentin sıvısının hareketine bağlı olarak A-delta liflerinin aktivasyonu, keskin ve kısa süreli ağrı ile sonuçlanır. Bu durum, dentin ağrısının varsayılan mekanizmasıyla tutarlıdır (Brännström ve ark., 1979).

C lifleri, miyelinsiz yapıları nedeniyle daha yavaş iletim hızına sahiptir ve künt, yanıcı, donuk veya sürekli ağrı hissi ile ilişkilidir. Diş pulpasında, C tipi sinir lifleri, toplam sinir liflerinin %70-90'ını oluşturur. Bu lifler, pulpanın merkezinde yer alır ve hücre açısından zengin bölgelere doğru uzanır (Hildebrand ve ark., 1995).

2.7.1.5. Odontojenik ve Non-odontojenik Ağrı

Hastaların diş hekimine başvurma sebepleri arasında dental ağrı, en yaygın nedenlerden biridir. Bu durum, hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkileyebilir. Odontojenik kaynaklı ağrı üç kategoriye ayrılabilir (Thayer, 2015):

1. Pulpa patolojisi ile doğrudan ilişkili ağrı,
2. Yumuşak doku patolojisi ile ilişkili ağrı,
3. Travma ile ilişkili ağrı.

Her bir durum, kendine özgü ve tutarlı patolojik değişikliklere neden olur. Dental ağrının önlenmesi ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi, hem hastalar hem de diş hekimleri için son derece kritik bir öneme sahiptir. Ağrının doğru yönetimi, hastanın yaşam kalitesini artırırken, tedaviye uyumunu da kolaylaştırır (Hildebrand ve ark., 1995).

Dento-alveolar bölgede hissedilen ağrının nedeni her zaman pulpal veya periapikal bölgeden kaynaklanmayabilir. Diş kaynaklı olmayan nedenler, sıklıkla diş ağrısını taklit edebilir ve bu durum tanı sürecini karmaşıklştırabilir. Yansıyan ağrı, ağrının gerçek kaynağından uzak bir bölgede hissedilmesi durumudur ve bu fenomen, diş ağrısı dahil olmak üzere orofasiyal bölgede sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bu tür ağrılar, ağrı kaynağının belirlenmesini zorlaştırabilir ve etkili bir tedavi için dikkatli bir klinik değerlendirme gerektirir. Nöropatik bozukluklar, miyofasiyal ağrılar, baş ağrıları, sinüs hastalıkları, brüksizm gibi durumlar orofasiyal bölgeyi etkileyerek diş ağrısını taklit edebilir (Nixdorf ve ark., 2010; Trowbridge, 1986; Wright, 2000).

2.7.2. Endodontide Postoperatif Ağrı

Endodontik tedavi sonrası gelişen postoperatif ağrı, hastaların %3 ila %58'inde ortaya çıkabilen ve genellikle rahatsızlık veya acı hissiyle karakterize edilen bir durumdur (Silva ve ark., 2013). Endodontik tedavi sonrası postoperatif ağrı, genellikle tedavi sırasında oluşan mekanik, kimyasal veya mikrobiyal faktörlerin periapikal bölgede inflamasyona yol açması sonucunda ortaya çıkar. Tedavi sonrası ortaya çıkan bu ağrının kısa süreli bir

doğası vardır ve genellikle ilk 48 saat içinde görülür. Postoperatif ağrıya neden olan değişkenlerin iyi anlaşılması, diş hekiminin bu tür ağrıların insidansını azaltmak için doğru teknikleri ve materyalleri seçmesine olanak tanır (Alí ve ark., 2016; Law ve ark., 2014).

2.7.2.1. Postoperatif Ağrıyı Etkileyen Faktörler

2.7.2.1.1. Hastanın Yaşı

Birçok çalışma, hastanın yaşının post operatif ağrı oluşumu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirmektedir (Ali ve ark., 2012; Morse ve ark., 1990; Walton & Fouad, 1992). Ali ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Ali ve ark., 2012), kök kanal tedavisi sonrası yaş ortalaması yüksek olan grupta post operatif ağrının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu durumun nedenleri arasında, yaşlı bireylerde azalmış kan akışı, gecikmiş yara iyileşmesi ve ağrı toleransının düşük olması gösterilmiştir. Torabinejad ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada (Torabinejad ve ark., 1988), 40-59 yaş aralığındaki hastalarda postoperatif ağrı görülme sıklığı ile yaş arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaların aksine, literatürde genç hastaların yaşlı hastalara kıyasla daha fazla postoperatif ağrı deneyimlediğini gösteren araştırmalar da bulunmaktadır. Bunun, genç hastalarda apikal açıklığın daha geniş olması nedeniyle, irrigantların ve enfekte dokuların periradiküler alana daha fazla ekstrüzyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir (ElMubarak ve ark., 2010; Watkins ve ark., 2002). Segura ve ark yaptıkları çalışmada (Segura-Egea ve ark., 2009) artan yaş ile tedavi sonucu oluşan ağrı arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. 35 yaşın üzerindeki hastaların, daha genç hastalara göre daha az ağrı yaşadığı bildirilmiştir.

2.7.2.1.2. Hastanın Cinsiyeti

Postoperatif ağrı üzerine yapılan birçok araştırma, kadın hastaların, erkeklere kıyasla ağrıya daha duyarlı olduğunu ortaya koymuştur (Al-Negrish & Hababbeh, 2006; Gotler ve ark., 2012). Bu durumun, serotonin ve noradrenalin hormonlarındaki değişimlerden

kaynaklanan biyolojik farklılıklara dayandığı düşünülmektedir (Alı ve ark., 2016). Benzer şekilde, kortizol hormonu ağrı algısını düzenlemekte ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksek miktarlarda salgılanmaktadır (Allen ve ark., 2009; Mehrvarzfar ve ark., 2008). Östrojen, menstrual döngü, yaşam tarzı ve toplumsal beklentiler gibi diğer faktörler de ağrıya karşı fizyolojik tepkilerdeki cinsiyet farklılıklarına katkıda bulunabilir (Paller ve ark., 2009).

Bu çalışmaların aksine, kök kanal tedavisi sonrası oluşan postoperatif ağrı düzeyinde cinsiyetler arasında herhangi bir fark olmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (Glennon ve ark., 2004; Sahito ve ark., 2014)

2.7.2.1.3. Diş Tipi

Postoperatif ağrı çalışmalarında en sık incelenen diş grubunun mandibular molar dişler, ikinci sırada ise maksiller molar dişler olduğu, en az çalışılan diş grubunun ise mandibular keser dişler olduğu belirlenmiştir (Nosrat ve ark., 2021). Rosenberg (Rosenberg, 2014), tedavi edilen dişin molar olmadığına post-endodontik ağrı insidansının daha düşük olduğunu ifade etmiştir. Ancak, Sadaf ve Ahmad'ın çalışmasında (Sadaf & Ahmad, 2014), tedavi sonrası postoperatif ağrının diş tipi ile anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir. Bu durum, postoperatif ağrı üzerine etkili faktörlerin diş tipine ek olarak diğer etmenlere de bağlı olabileceğini göstermektedir.

2.7.2.1.4. Pulpanın Durumu

Pulpanın durumu ile postoperatif ağrı arasındaki ilişki konusunda literatürde net bir fikir birliği bulunmamaktadır (Shibu, 2015). Akut pulpitisli dişlerin, kronik pulpitisli, nekrotik pulpalı ve apikal periodontitisli dişlere kıyasla postoperatif ağrıya daha fazla neden olduğu belirtilmiştir. Nekrotik pulpalarda genellikle, anaerobik bakteriler olmak üzere, çeşitli oral bakteri türlerinin yerleşimine uygun bir ortam oluşur (Siqueira, 2003). Mikroorganizmaların, peri-radiküler akut inflamasyonun temel nedeni olduğu göz önüne alındığında, post operatif ağrının, vital pulpalara kıyasla daha sık meydana gelmesi

mantıklıdır. Çoğu çalışma, nekrotik pulpal dişlerin post operatif ağrı oranı ile pozitif bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur (Henry ve ark., 2001; R. Walton & Fouad, 1992). Yapılan çalışmalarda, akut pulpitis tanısı konulan hastalara uygulanan kök kanal tedavisi sonrasında, hastaların %87'sinin şiddetli postoperatif ağrı yaşadığı rapor edilmiştir (Dummer ve ark., 1980; Sadaf & Ahmad, 2014).

2.7.2.1.5. Periapikal Lezyonun Varlığı ve Büyüklüğü

Radyografide görülen kemik yıkımı, postoperatif ağrı için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Naoum & Chandler, 2002; Walton & Fouad, 1992). Kök kanal tedavisi sırasında, mekanik, kimyasal ve mikrobiyal etmenler periapikal dokularda inflamasyona yol açar. Bu inflamatuvar süreçte oluşan eksuda, periapikal alanda hidrostatik doku basıncını artırır ve bu durum ağrı oluşumuna neden olur (Seltzer & Naidorf, 1985). Genet ve ark. (Genet ve ark., 1987), kemik yıkım alanının büyüklüğü ile postoperatif ağrı arasındaki ilişkiyi tanımlamış ve 5 mm veya daha büyük kemik yıkımı olan durumların ağrı olasılığını artırdığını belirtmiştir. Çeşitli araştırmalarda, periapikal lezyonların varlığının postoperatif ağrıyı azalttığına dair bulgular rapor edilmiştir. Ng ve ark. (Ng ve ark., 2004) tarafından yapılan bir çalışmada, 3 mm'den büyük periapikal lezyonlara sahip dişlerin, daha küçük lezyonlara sahip olanlara göre anlamlı derecede daha az post operatif ağrısıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

2.7.2.1.6. Preoperatif İlaç Kullanımı

Yapılan birçok çalışmada, preoperatif ilaç kullanımının post operatif ağrıyı azaltılmasında etkili olduğu görülmektedir (Arslan ve ark., 2011; Bassam ve ark., 2021). Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz enzimini inhibe ederek inflamasyon sürecinde rol oynayan prostaglandin sentezini azaltır ve bu yolla analjezik etki gösterirler (Menke ve ark., 2000). Attar ve ark. (Attar ve ark., 2008) tarafından yapılan bir çalışmada, NSAID'lerin preoperatif kullanımının postoperatif ağrıyı anlamlı derecede azalttığı rapor edilmiştir.

2.7.2.1.7. Preoperatif Ağrı Varlığı

Tedavi öncesi ağrının varlığı ile tedavi sonrası ağrı oluşumu arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (Aoun ve ark., 2019; Reetu, 2018). 2018 yılında Vieyra ve ark. (Vieyra ve ark., 2017), postoperatif ağrı ile önceden semptomatik olan dişler ve apikal periodontitis arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, Aoun ve ark. (Aoun ve ark., 2019) yaptığı çalışmayla uyumludur. Aoun ve ark., preoperatif semptomların post operatif ağrı oluşumunu etkileyen önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (Aoun ve ark., 2019). Sadaf ve Ahmad (Sadaf & Ahmad, 2014) tarafından yapılan çalışmada, kök kanal tedavisi öncesinde semptomatik olan dişlerde postoperatif ağrı oranının %83,3, buna karşın asemptomatik dişlerde bu oranın %16,7 olduğu tespit edilmiştir.

2.7.2.1.8. Kök Kanal Tedavisi Prosedürlerine Bağlı Faktörler

2.7.2.1.8.1. Çalışma Boyu

Kök kanal tedavisi sırasında, çalışma uzunluğunun doğru bir şekilde belirlenmesi ve kanal preparasyonu sürecinde bu uzunluğun korunması son derece önemlidir. Amerikan Endodontistler Birliği'ne göre, çalışma uzunluğu, diş üzerindeki koronal referans noktasından, kök kanalı preparasyonu ve obturasyonun tamamlanması gereken noktaya kadar olan mesafeyi ifade eder. Apikal daralım, endodontik işlemlerde fizyolojik apikal sınır olarak kabul edilir ve hem enstrümantasyonun hem de obturasyonun tamamlanması gereken nokta olarak tanımlanır. Bu sınırın doğru bir şekilde belirlenmesi, başarılı bir tedavi sonucu için kritik öneme sahiptir (Ricucci & Langeland, 1998). Çalışma uzunluğunu belirlemek için genellikle periapikal radyograflar ve elektronik apeks bulucular gibi ölçüm araçları kullanılmaktadır. Bu iki tekniğin kombine kullanılması Avrupa Endodonti Derneği tarafından önerilmektedir. Elektronik apeks bulucu ve periapikal röntgen ile belirlenen çalışma uzunluğu ile postoperatif ağrı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada, bu iki yöntem arasında herhangi bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir (Kara Tuncer & Gerek, 2014). Kök kanal tedavisi sırasında çalışma boyunun

minör apikal çapın ötesinde belirlendiği durumlarda oluşan periradiküler dokuların irritasyonu, kimyasal mediyatörlerin salınmasına ve lokal adaptasyon ile periapikal doku basıncında değişikliklere yol açan akut bir inflamatuvar reaksiyona neden olur. Bu durum, postoperatif ağrıyı artırabilir ve iyileşmeyi geciktirebilir veya engelleyebilir (Sjögren ve ark., 1990). Minör çapın altında belirlenen bir çalışma uzunluğu ise yetersiz temizliğe ve kanalın eksik doldurulmasına yol açabilir. Kanalda kalan pulpa dokusu, uzun süreli ağrıya neden olabilir (Mancini ve ark., 2011).

2.7.2.1.8.2. Tedavinin Seans Sayısı

Tek seanslı ve çok seanslı kök kanal tedavisi, endodonti camiasında uzun süredir devam eden bir tartışma konusudur. Endodontik tedavide, dişin durumu, tedavinin bir veya daha fazla seansta tamamlanıp tamamlanmayacağını belirleyen ana faktör olarak kabul edilir. (Figini ve ark., 2008). Birçok çalışma, tek seanslı ve çok seanslı kök kanal tedavileri arasında postoperatif ağrı açısından anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir (Fava, 1994; Ince ve ark., 2009; Sadaf & Ahmad, 2014). Bununla birlikte, bazı çalışmalar tek seanslı kök kanal tedavilerinde postoperatif ağrının arttığını bildirmiştir (Jabeen & Khurshiduzzaman, 2014; Oginni & Udoeye, 2004). Bu, diğer çalışmaların tek seanslı tedavilerde postoperatif ağrının azaldığını belirttiği sonuçlarla çelişmektedir (Imura & Zuolo, 1995; Onay ve ark., 2015). AbdurRahman ve ark. (AbdurRahman ve ark., 2019) ile Dhyani ve ark. (Dhyani ve ark., 2022), çok seanslı kök kanal tedavisinin, tek seanslı tedaviye kıyasla daha az postoperatif ağrıya neden olduğunu belirtmişlerdir.

2.7.2.1.8.3. Kök Kanal Şekillendirmesi

Kök kanallarının kemo-mekanik preparasyonu sırasında, apikal foramenden periapikal bölgeye debris ve irrigasyon solüsyonlarının ekstrüzyonu meydana gelebilir. Kök kanal sisteminden periapikal dokulara taşan enfekte dentin parçacıkları, doku artıkları ve mikroorganizmalar, periradiküler dokularda irritasyona yol açarak farklı düzeylerde

postoperatif ağrı oluşmasına neden olabilir (Cunningham & Mullaney, 1992; Seltzer & Naidorf, 1985).

Kök kanal şekillendirmesinde paslanmaz çelik eğeler ile NiTi döner aletler karşılaştırıldığında, NiTi döner aletlerin postoperatif dönemde anlamlı derecede daha az ağrıya neden olduğu bildirilmiştir. El eğeleri kullanılarak yapılan kök kanal şekillendirme işlemlerinde, NiTi döner ege sistemlerine kıyasla daha fazla debris ve mikroorganizma çıkışının olması, postoperatif ağrı farkının temel sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir (Arias ve ark., 2015). Zarrabi ve ark. (Zarrabi ve ark., 2006), crown-down preparasyon tekniğinin, apikal ekstrüzyonu azalttığını ve bu sayede daha az postoperatif ağrıya neden olduğunu belirtmişlerdir. Rotasyon hareketi yapan döner ege sistemleri ile resiprokasyon hareketi yapan NiTi eğelerin postoperatif ağrı üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda fikir birliği bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar, rotasyon hareketi yapan döner ege sistemlerinin, daha az debris ekstrüzyonu ve daha kontrollü şekillendirme sağladığı için postoperatif ağrıyı daha düşük düzeyde tetiklediğini bildirmiştir (Gambarini ve ark., 2012; Pasqualini ve ark., 2016). Bu çalışmaların aksine bazı araştırmacılar resiprokasyon hareketinin, rotasyon hareketi yapan döner ege sistemlerine kıyasla, postoperatif ağrıyı daha az tetiklediği ifade edilmiştir (Neelakantan & Sharma, 2015; Shokrane ve ark., 2017). Bununla birlikte, literatürde rotasyon ve resiprokasyon hareketinin postoperatif ağrı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Mollashahi ve ark., 2017).

2.7.2.1.8.4. İrrigasyonun Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisi

Kök kanal tedavisinin temelini oluşturan en önemli adımlardan biri, mekanik kanal preparasyonu ve antibakteriyel solüsyonlarla yapılan irrigasyondur. Bu işlemler, kök kanal sisteminin dezenfekte edilmesi ve mikroorganizmalardan arındırılması için kritik bir rol oynar. İrrigasyon solüsyonları arasında, etilendiamintetrasetik asit (EDTA) ve sodyum hipoklorit (NaOCl) endodontide yaygın olarak kullanılmaktadır. NaOCl

konsantrasyonunun postoperatif ağrı üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalarda, %1,3'lük NaOCl kullanımının, %5,25'lik konsantrasyona kıyasla postoperatif ağrıyı hem daha seyrek hem de daha hafif düzeyde tetiklediği gözlemlenmiştir (Mostafa ve ark., 2020). Bu sonuç, Mehdipour ve ark. (Mehdipour ve ark., 2007) tarafından desteklenmiştir. Bu sonuçlar, Farzaneh ve ark. (Farzaneh ve ark., 2018) tarafından yapılan bir çalışmanın bulguları ile çelişmektedir. İlgili araştırmada, irreversibl pulpitisli mandibular molar dişlerin kök kanal tedavisi sonrasında, %5,25'lik NaOCl'nin, ilk 72 saat içinde %2,5'lik NaOCl'ye kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük postoperatif ağrıya neden olduğu rapor edilmiştir. Bu farklılık, yüksek konsantrasyonlu NaOCl'nin daha güçlü bir antimikrobiyal etki sağlayarak bakteriyel yükü daha etkili bir şekilde azaltması ve böylece inflamasyonu kontrol altına alması ile açıklanabilir. Yapılan başka çalışmalar, %2'lik klorheksidin ile %5.25'lik sodyum hipoklorit irrigasyon solüsyonu kullanımı arasında postoperatif ağrı açısından anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur (Almeida ve ark., 2012; da Silva ve ark., 2015).

2.7.2.1.8.5. Kök Kanal Dolum Tekniği

Kök kanal dolumunda kullanılan tekniklerin incelendiği bir çalışmada, sıcak güta perka dolum tekniğinin, soğuk lateral kompaksiyon tekniğine kıyasla daha fazla postoperatif ağrıya neden olduğu rapor edilmiştir (Alonso-Ezpeleta ve ark., 2012). Ancak, yapılan bir sistematik derleme, bu iki dolum tekniğinin postoperatif ağrı açısından benzer sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur (Peng ve ark., 2007).

2.7.2.1.9. Oklüzal Redüksiyon

Oklüzal redüksiyon, kök kanal tedavisi sonrasında oluşabilecek postoperatif ağrıyı azaltmak amacıyla önerilen bir yöntemdir. Bu strateji, tedavi sonrası ortaya çıkabilecek rahatsızlığı ve ağrıyı en aza indirmek için oklüzal yükleri düzenlemeyi hedefler. Nguyen-Nhon ve ark. (Nguyen ve ark., 2020) ile Shamszadeh ve ark. (Shamszadeh ve ark., 2018), oklüzal redüksiyonun, iltihaplı periapikal dokuları olan dişlerde, baskıyı azaltarak daha

ileri düzeyde periapikal doku irritasyonunu engelleyebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, Emara ve ark. (Emara ve ark., 2019), oklüzal uyumlamanın, hassas nosiseptörlerin mekanik uyarılmasını azaltarak, ağrı ve hassasiyet düzeyini düşürebileceğini ifade etmişlerdir. Buna karşın, literatürde oklüzal redüksiyonun postoperatif ağrı üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Arslan ve ark., 2017; Rosenberg ve ark., 1998).

2.7.2.1.10. Hekim ile İlgili Faktörler

Tedaviyi gerçekleştiren hekimin tecrübesi, postoperatif ağrı açısından önemli bir kriter olarak araştırılmıştır. Shamsi ve ark. (Shamsi, 2012), stajyer öğrenciler tarafından yapılan tedavilerde, endodontistler tarafından yapılanlara kıyasla daha fazla postoperatif ağrı ve hastaların flare-up ile dönüş oranlarının daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu durumun, hekimler ve öğrenciler arasında görülen teknik uygulama farklılıkları, malzeme seçimi veya tecrübe eksikliği ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Buna karşın, Walton ve Fouad (Walton & Fouad, 1992), diş hekimlerinin yaptıkları tedavilere kıyasla öğrencilerin yaptıkları tedavilerde daha az postoperatif ağrı görüldüğünü bildirmişlerdir. Bunun nedeni, genellikle daha kolay ve daha az kompleks vakaların öğrencilere verilmesi olarak açıklanmıştır.

2.7.2.1.11. Retreatment

Retreatment sonrası postoperatif ağrı ile ilgili literatürde farklı görüşler mevcuttur. Bazı çalışmalarda, en düşük postoperatif ağrı oranlarının tek seanslı grup için bulunduğu (Erdem Hepsenoglu ve ark., 2018; Sheikh ve ark., 2017), bazı çalışmalarda çok seanslı retreatmentin daha düşük postoperatif ağrı insidansına sahip olduğunu gösterdi (Uyan ve ark., 2018; Yoldas ve ark., 2004). Yoldaş ve ark. (Yoldas ve ark., 2004), retreatmant öncesinde dişlerin semptomatik durumunu izole ederek değerlendirmeyi retreatmandan 1 ay sonra gerçekleştirdi. Asemptomatik dişlerde, tek seanslı grupta hastaların %17,8'i hafif, %2,8'i orta ve %5,4'ü şiddetli ağrı bildirdi. Çok seanslı grupta ise %15,2'si hafif,

%3,8'i orta şiddette ağrı bildirdi. Bu ağrı, periradiküler dokulardaki inflamasyonla ilişkili olabilir ve endodontik tedavi başarısızlığının en önemli nedeninin kök kanalının apikal üçlüsünde endodontik işlemlerden sonra hayatta kalan mikroorganizmalar olduğu düşünülmektedir (Siqueira & Rôças, 2008).

2.7.3. Endodontide Postoperatif Ağrının Değerlendirmesinde Kullanılan Skalalar

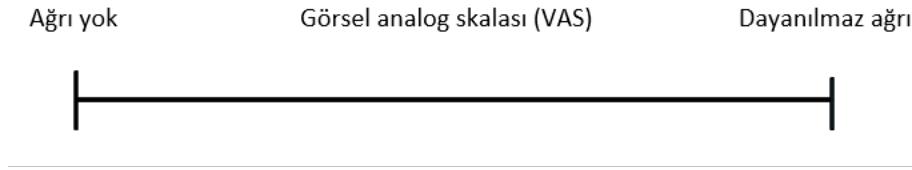
Ağrı, emosyonel, bireysel ve çevresel birçok faktörden etkilendiği için, subjektif bir duygu olarak tanımlanabilir. Temelde subjektif kriterlere dayanan ağrıyı objektif olarak değerlendirmek oldukça zordur. Skala kullanımının temel amacı, hastaların ağrı şiddetini ve niteliğini sayılar veya kelimelerle ifade etmelerini daha nesnel hale getirmek ve farklı yorumları en aza indirmektir (Attar ve ark., 2008). Ağrının yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, farklı ağrı ölçüm teknikleri kullanılmaktadır. Bu teknikler, tek boyutlu ve çok boyutlu ölçekler olmak üzere iki gruba ayrılır. Tek boyutlu ölçekle, hastalar tarafından doldurulan, ağrının şiddetini doğrudan ölçmek için kullanılan basit skalalardır.

Çok boyutlu ölçekler, ağrının tüm özelliklerini (örneğin; ağrının yeri, başlama zamanı, tetikleyici veya bitirici faktörler, şiddeti ve tipi) değerlendirmeyi amaçlar (Yeşilyurt & Faydalı, 2020).

2.7.3.1. Görsel Analog Skalası (Visual Analogue Scale- VAS)

Görsel analog skala (VAS), ağrı gibi subjektif bir duygu durumunu değerlendirmek için kullanılan basit ve etkili bir ölçüm aracıdır. 10 cm (100 mm) uzunluğunda yatay bir çizgiden oluşur ve bu çizgi, düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklarla bölünmüş ya da ağrıyı tanımlayan kelimelerle desteklenmiş şekilde tasarlanabilir. Örneğin, ağrı için bir uçta “hiç ağrı yok”, diğer uçta ise “hayal edilebilecek en şiddetli ağrı” ifadeleri kullanılır. Hasta, bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetini temsil eden bir nokta işaretler. Hastanın işaretlediği nokta, çizginin sıfır noktasından itibaren milimetre cinsinden ölçülür. Bu yöntemle, 101 farklı ağrı şiddeti seviyesi elde edilebilir (0-100 mm) (Williamson &

Hoggart, 2005). VAS'in sınırlamalarından biri, yalnızca kağıt üzerinde veya elektronik ortamda uygulanabilmesidir (Guyatt ve ark., 1987; Kremer ve ark., 1981).



Şekil 2.2 Görsel Analog Skala (VAS)

2.7.3.2. Sözel Değerlendirme Skalası (Verbal Rating Scale - VRS)

Sözel Değerlendirme Skalası (VRS), ağrı şiddetini belirlemek için artan yoğunlukları ifade eden sıfatlardan oluşan bir liste içerir. En yaygın kullanılan ifadeler şunlardır: "ağrı yok," "hafif ağrı," "orta şiddette ağrı" ve "şiddetli ya da yoğun ağrı" (Williamson & Hoggart, 2005). VRS, basit ve kolay anlaşılabilir bir sınıflamaya sahip olduğu için özellikle yaşlı bireyler veya ileri hastalığı olan kişiler için daha uygun bir seçenek olarak görülmektedir. Ancak, VRS'nin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Sınırlı kelime seçimi: Ağrı şiddetini tanımlamada kullanılan kelime sayısının az olması, hastaların tam olarak hissettiklerini ifade etmelerini zorlaştırabilir. Kelime seçimi zorluğu: Hastalar, kendilerine sunulan kelimeler arasında uygun olanı seçmekte güçlük yaşayabilir. Orta terimleri tercih etme eğilimi: Araştırmalar, hastaların genellikle uç kelimeler yerine ("şiddetli ağrı" gibi) orta kısımdaki kelimeleri ("orta şiddette ağrı" gibi) tercih etme eğiliminde olduklarını göstermiştir. Bu, değerlendirmede yanlılığa yol açabilir (Jamison & Edwards, 2012).



Şekil 2.3 Sözel Derecelendirme Skala (VRS)

2.7.3.3. Sayısal Değerlendirme Skalası (Numerical Rating Scale- NRS)

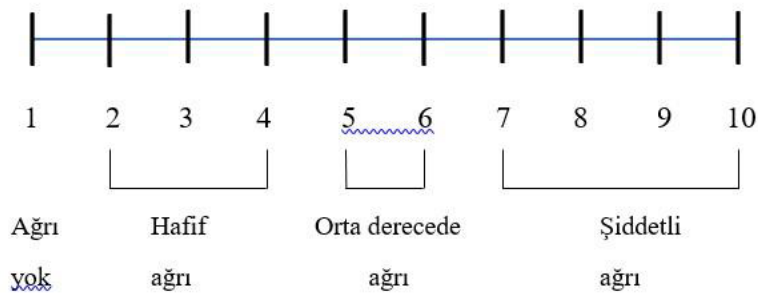
Numerik Değerlendirme Skalası (NRS), uç noktaları "hiç ağrı yok" veya "en şiddetli ağrı" olan 11, 21 veya 101 puanlık bir ölçektir. NRS, hem grafiksel hem de sözel olarak sunulabilir (Williamson & Hoggart, 2005). Hasta, ağrısını bir onluk skala NRS üzerinde değerlendirirken skala bu şekilde olabilir (Kahl & Cleland, 2005):

0: Ağrı yok.

1-4: Hafif ağrı

5-6 Orta derecede ağrı

7-10: Şiddetli ağrı



Şekil 2.4 Sayısal Değerlendirme Skalası (VRS)

2.7.3.4. Yüz İfadesi Skalası (The Face Scale)

Yüz ifadesi skalası, iletişim becerilerinde veya bilişsel kapasitede yetersizlik bulunan bireylerde, ayrıca çocuklar ve yaşlı hastalarda VAS kullanımının uygun olmadığı

durumlarda tercih edilen bir değerlendirme yöntemidir. Bu skalada, yüz ifadeleri soldan sağa doğru artan ağrı düzeyini ifade eder. Sol uçta yer alan yüz ifadesi "ağrı yok" durumunu, sağ uçta yer alan yüz ifadesi ise "ęok şiddetli ağrı" durumunu temsil eder (Hicks ve ark., 2001; Mathew, 2015).



şekil 2.5 Yüz İfadesi Skalası

Çalışmamızın amacı, ağrısız ve/veya hafif ağrı şikayeti olan (VAS<40), apikal periodontitistli tek köklü ve kanal tedavisi yenilenmesi gereken dişlerde kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamenti ile kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentinin total bakteri yükü, *C. Albicans* ve post operatif ağrı üzerine etkisini incelemektir.

3. MATERİYAL VE METOT

3.1 Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışmasının etik kurul onayı 29.03.2024 tarihinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında B.30.2.ATA.0.01.00/25 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmamıza ait etik kurul kararı EK-2’de sunulmuştur.

3.2. Örneklem Büyüklüğü ve Hasta Seçimi

Gerekli minimum örneklem boyutunu belirlemek için G*Power analizi kullanıldı. Antibakteriyel etkinliği değerlendirmek için Karataş ve ark. (Karataş ve ark., 2020), çalışması referans alınarak, etki büyüklüğü $d=1,1692$, %95 test gücü ve %95 güven aralığı kullanılarak, grup başına 17 katılımcı; antifungal etkinliği değerlendirmek için Alghofaily ve ark. (Alghofaily ve ark., 2024), çalışması referans alınarak etki büyüklüğü $d=2.4005$, %95 test gücü ve %95 güven aralığı kullanılarak grup başına 6 katılımcı; postoperatif ağrı seviyelerini karşılaştırmak için Karataş ve ark. (Karataş ve ark., 2021), çalışması referans alınarak etki büyüklüğü $d=0,7575$, test gücü 0.80 ve %95 güven aralığı (alfa error 0.05) kullanılarak grup başına 23 katılımcı olarak belirlendi. Çalışmanın istatistiksel gücünü arttırmak ve potansiyel hasta kaybını telafi etmek için her gruba 25 hasta dahil edildi ve hastalar gruplara kör edildi.

Dahil Edilme Kriterleri

1. Hastaların yaşının 18 ile 65 arasında olması
2. Apikal periodontitisli ve önceden kök kanal tedavisi yapılmış üst ya da alt çene kesici veya küçük azı dişler
3. Dişlerin periapikal indeks puanlamasının (PAI) 2 veya daha yüksek olması
4. Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) tarafından belirlenen ASA I sınıfında bulunan hastalar
5. Görsel ağrı skalasına göre ağrı derecesi 40’nin altında olan hastalar
6. 3mm’den az cep derinliği olup rubberdam takılabilecek ve restore edilebilecek dişler

7. Son 1 ay içinde antibiyotik kullanmamış hastalar
8. Son 72 saat içinde analjezik kullanmamış hastalar
9. Yapılmış olan kök kanal tedavisinin üzerinden en az 2 yıl geçmiş olması

Hariç Tutma Kriterleri

1. Çok köklü dişler
2. ASA II veya üzeri olan hastalar
3. Hamile kadınlar veya hamilelik şüphesi olanlar
4. Schilder 25°'den büyük kanal kurvatürü varlığı
5. Generalize periodontitis varlığı olan hastalar
6. İlgili dişte 3mm'den fazla periodontal cep varlığı bulunan hastalar
7. Son 72 saat içinde analjezik kullanmış hastalar
8. Son 1 ay içinde antibiyotik kullanmış hastalar
9. Şişlik ve palpasyon ağrısı görülen veya sinüs yolu veya fistül bulunan dişler
10. Görsel ağrı skalasına göre ağrı derecesi 40'ın üstünde olan hastalar

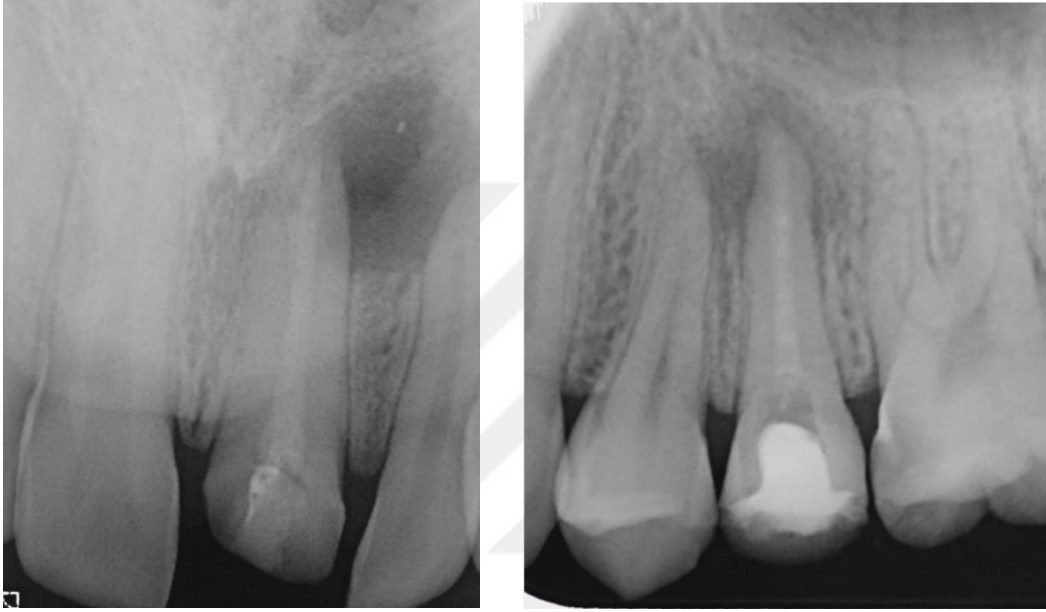
3.3. Tedavi Protokolü

Çalışmamızda endodontide randomize kontrollü klinik çalışmalar için tercih edilen raporlama öğeleri 2020 (Preferred Reporting Items for Randomized Trials in Endodontics 2020 Guidelines) kılavuzuna uyulmuştur. Çalışma protokolü klinik denemeler veri tabanına (www.clinicaltrials.gov) kaydedildi (NCT06307678). Çalışmaya katılan her hastaya çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş onam formu okutulup, hazırlanmış form imzalatıldı. Hastalar randomizasyon programı (www.randomizer.org) kullanılarak gruplara atandı ve hasta numarası, grup numarası gibi veriler kaydedildi.

Dahil edilme kriterlerine uyan hastalara anestezi yapılmadan önce ağrı skalası gerekli muayeneler yapılarak dolduruldu ardından 1:100.000 epinefrin iççeren 2ml artikain (Pharma Vision, Türkiye) kullanılarak anestezi uygulanıp; rubberdam örtü takılmıştır. Tedavinin bütün basamakları 6x büyütme dental loupe (Admetec, İsrail) altında

yapılmıştır. Rubberdam örtü ile izolasyonun tam olarak sağlandığından emin olunduktan sonra %30'luk hidrojen peroksit emdirilmiş pamuk pelet ile 30 saniye boyunca dış yüzeyi temizlenmiştir. Hidrojen peroksit ile temizlemenin ardından %2,5'luk sodyum hipoklorit emdirilmiş pamuk pelet ile 30 saniye boyunca dış yüzeyi temizlenmiştir. Ardından %5'lik sodyum tiyosülfat emdirilmiş pamuk pelet ile dezenfeksiyonun etkisi arttırılmıştır. Giriş kavitesi steril elmas ve çelik rond frezlerle açılmıştır. Giriş kavitesi açıldıktan sonra pulpa odasına kanal ağzlarını kapatacak şekilde steril teflon bant yerleştirilmiş ve kavite açılmadan önceki dezenfeksiyon işlemleri tekrarlanmıştır. Ardından kaviteden 3 adet steril paper point ile örnek alınmıştır (S0). Koronaldeki guta perka resiprokal hareket yapan eğeler (VDW, Almanya) kullanılarak uzaklaştırılmıştır. Bu işlem sırasında irrigasyon steril salin kullanılarak yapılmıştır. Koronal gütalar uzaklaştırıldıktan sonra 15K eğe (Mani, Japonya) kullanılarak elektronik apeks bulucu (Dentsply Sirona, İsviçre) ile çalışma boyu tespit edilip çalışma boyu radyografi alınarak doğrulanmıştır. Çalışma boyundan emin olunduktan sonra R25 (VDW, Almanya) eğe ile daha önceden yapılmış olan endodontik tedavi sökülüştür. Guta perkaların sökülmesinin ardından kök kanalından bir başlangıç mikrobiyolojik numunesi (S1) alınması için steril paper pointler art arda çalışma boyuna yerleştirilmiştir. Kanal içeriğinin emilmesi için her bir paper point yaklaşık 1 dakika kanalda bırakılmıştır. Numune alma için kullanılan paper pointlerin giriş kavitesi duvarlarına temas etmemesine dikkat edilmiştir. Alınan örnekler içinde steril fosfat tamponlu salin (PBS) solüsyonu bulunan Eppendorf tüplerine alınıp -20°C de dondurulup saklanmıştır. Daha sonra çalışma boyuna ulaşılp, R25 ve R40 resiproc eğeler (VDW, Almanya) ile şekillendirme bitirilmiştir. Her eğe kullanımından sonra kök kanalları 2ml %1'lik NaOCl ile dezenfeksiyon amacıyla yıkanmıştır. Son irrigasyon için rutin kullanılan 5 ml %2,5'luk sodyum hipoklorit ve 5ml %17'lik EDTA solüsyonu kullanılmıştır. Son yıkama solüsyonları pasif ultrasonik aktivasyon (PUI) kullanılarak her biri 20 saniye olacak şekilde 3 kez aktive edilmiştir. Aktivasyonun

ardından sodyum hipokloritin etkisini nötralize etmek için 5ml %5'lik sodyum tiyosülfat ile kanal irriye edilmiştir. Daha sonra 3 adet steril paper point ile örnek alınmıştır (S2). Tüm paper pointler örnek alınırken kanal içinde 1 dk bekletilmiştir. Alınan örnekler içinde steril PBS solüsyonu bulunan Eppendorf tüplerine alınıp -20°C de dondurulup saklanmıştır. Şekillendirme ve örnek alma işlemi tamamlandıktan sonra kanal içine kök kanal medikamenti gönderilmiştir.



Şekil 3.1 ve Şekil 3.2 Kök kanalına yerleştirilen medikamentin radyografik görüntüsü

Kullanılan medikament çeşidine göre 2 grup planlanmıştır, gruplar aşağıdaki gibidir:

1. Kalsiyum Hidroksit İçerikli Kök Kanal Medikamenti (24 hasta): Tedavi protokolü uygulandıktan sonra Ca(OH)_2 içerikli kök kanal medikamenti Calcicur (Voco, Almanya), aplikatör uç yardımıyla çalışma boyundan 1 mm kısa olacak şekilde kanal içine yerleştirilmiştir.



Şekil 3.3 Kalsiyum hidroksit esaslı kök kanal ilacı Calcicur

Kalsiyum Silikat İçerikli Kök Kanal Medikamenti (25 hasta): Tedavi protokolü uygulandıktan sonra kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamenti Bio-C Temp (Angelus, Brezilya), aplikatör uç yardımıyla çalışma boyundan 1 mm kısa olacak şekilde kanal içine yerleştirilmiştir.



Şekil 3.4 Kalsiyum silikat esaslı kök kanal ilacı Bio-C Temp

Medikament yerleştirilen dişlere, teflon bant ardından geçici dolgu materyali yerleştirilerek geçici olarak kapatılmıştır. Radyografi alınarak kanal içine yerleştirilen medikament varlığı doğrulanıp; bu medikamentlerin uygulandığı her hastaya görsel analog ağrı skalası verilip ve hastalardan bu skalayı doldurması istenmiştir. Hastalara 2.

seans için 10 gün sonrasına randevu verilmiştir. Hastaların on gün boyunca skalada ağrı düzeylerine 0 ile 100 arasında bir değer vermeleri istenmiştir.

İkinci seansta; dişlerin kuronlarına daha önce tarif edildiği gibi dezenfeksiyon protokolü uygulanıp ve rubberdam izolasyonu altında aseptik olarak geçici restorasyon uzaklaştırılmıştır. Kanal içi medikamenti uzaklaştırmak için 5ml serum fizyolojik pasif ultrasonik irrigasyon ile aktive edilmiştir ve master apikal eğe ile mekanik olarak uzaklaştırılmıştır. Daha sonra son numuneyi (S3) almak için çalışma boyunca kanala 3 adet steril paper point yerleştirilmiştir. İkinci seansta kök kanalları güta perka ve pat kullanılarak dolduruldu ve koronal restorasyon tamamlandı.

Alınan paper pointler hemen 1 ml PBS içeren eppendorf tüplerine alınıp qPCR’da incelenmek üzere -20°C’de donduruldu. Dişlerin çalışmaya dahil edilmesi için ilk alınan sterilizasyon örneğini (S0) qPCR sonucunun negatif çıkması ve kanal şekillendirilmeden kanal içinden alınan örneğin (S1) pozitif sonuç vermesi gerekti. Bu şartları sağlamayan dişler çalışma dışı bırakıldı. Dondurulan örnekler daha sonra çözündürülüp Real time PCR cihazı ile 16srRNA universal primerleri ile bakteri yükü ve *C. albicans* primeri ile mantar sayısı açısından değerlendirildi. DNA izolasyonu Yeast DNA Extraction Kit (Thermo Fisher Scientific, ABD) ve Wizard genomic DNA purification kit (Promega, ABD) kullanılarak üretici firmaların protokolüne göre yapıldı. İzole edilen DNA’ların konsantrasyonları Thermo Scientific Multiskan GO cihazı yardımıyla ayarlanarak, örneklerde bulunan maya sayıları universal primerler kullanılarak, Real-time PCR ile analiz edildi. Real-Time PCR deneyleri Rotor Gene Q (Qiagene, Almanya) cihazı kullanılarak yapıldı.



Şekil 3.5 Örneklerin -20°C'den çıkartılıp çözündürülmesi ve PCR'a hazırlanması

3.4. Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

3.4.1. Total Bakteri Yüğü

Örnekler ilk olarak santrifüj cihazına yerleştirildi, 13000 devirde 5 dk boyunca santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerinde bulunan 1000 µl PBS solüsyonunun 950 µl'lik çökelmeyen kısmı mikro pipet yardımıyla döküldü, eppendorf tüplerine 100 µl'lik izotonik steril su eklenip ve tüm örnekler vorteks cihazına yerleştirilerek homojen dağılması sağlandı.



Şekil 3.6 Santrifüj cihazı

PCR reaksiyonu için hazırlanacak her mikro tüp solüsyonu için;

- ddH₂O 3 µl
- PCR primer (reverse) 2 µl
- PCR primer (forward) 2 µl
- Master miks 10 µl

Toplam 17 µl’luk miks karışım mikro tüplere eklendi, her bir eppendorf tüpü için 3 adet mikro tüp hazırlandı. Böylelikle tüm örnekler 3’er kez tekrarlanmış oldu. Her bir mikro tüp için 5 µl sıvı eppendorf tüpünden alınarak eklenip PCR cihazına yerleştirildi.

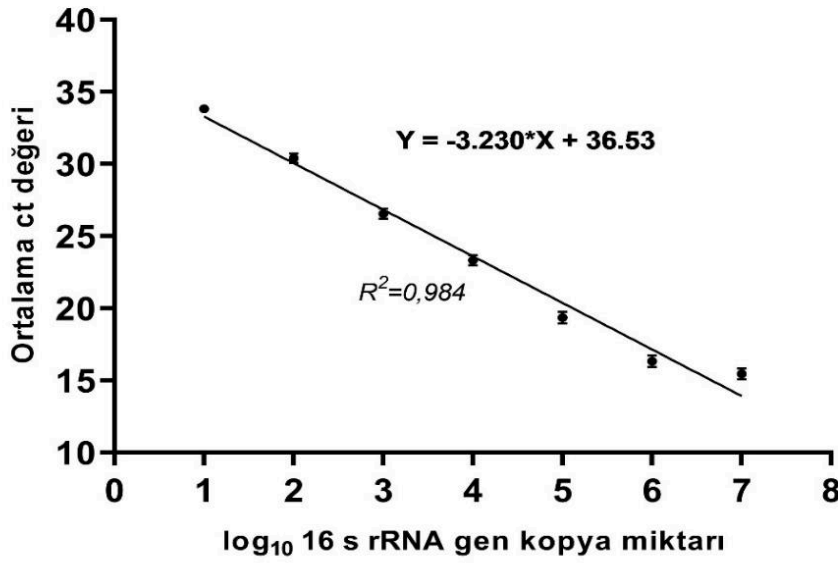
Tablo 3.1 Real-Time PCR döngüsü protokolü

Basamak	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
Hazırlık	50	2 dakika	1
Ön Denatürasyon	95	15 dakika	1
Denatürasyon	95	30 saniye	40
Primerin Bağlanması	55	45 saniye	40
Uzama	72	30 saniye	40



Şekil 3.7 PCR cihazı

Çalışma kapsamında bakteri sayımı verilerinin modellenmesinde temel yaklaşım olan Poisson Regresyon Modeli kullanılmıştır. Poisson-regresyon modeli GraphPad Prism Software (GraphPad Software, San Diego, CA) programı yardımıyla yapılmıştır. Bu amaçla sayısı bilinen standart bakterilerin dilüsyon serileri hazırlanmıştır (10^0 - 10^7). Sayıları bilinen bu bakterilere real-time PCR yapılarak hangi döngülerde CT'ye girecekleri belirlenmiştir. Ardından bu regresyon grafiğine göre örneklerdeki bakteri miktarları doğru denklemi kullanılarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.8 Sayısı bilinen bakterilere ait regresyon modeli

3.4.2. Mantarda DNA İzolasyonu ve PCR Hazırlığı

Örnekler ilk olarak santrifüj cihazına yerleştirildi, 13000 devirde 5 dk boyunca santrifüj edildi. Ardından supernatant sıvı mikro pipet yardımı ile çekildi atıldı ve tüp içine 200 µL Y-PER Reagent (Thermo Fisher Scientific, ABD) eklendi, tüp içeriği homojen olacak şekilde vortekslendi. Ardından örnekler 65°C sıcak su banyosunda 10 dakika bekletildi. Daha sonra örnekler banyodan alındı ve 13000 rpmde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüjun ardından supernatant sıvı çekildi ve atıldı, tüp içinde bulunan paper pointler uzaklaştırıldı ve totalde 800 µL olacak şekilde 400µL DNA Releasing Reagent A (Thermo Fisher Scientific, ABD) ve 400µL DNA Releasing Reagent B (Thermo Fisher Scientific, ABD) eklenerek homojen bir karışım elde edilinceye kadar nazıkçe karıştırıldı. Sonrasında örnekler 65°C sıcak su banyosunda 10 dakika bekletildi. 10 dakikanın ardından örnekler banyodan alındı ve 200µL Protein Removal Reagent (Thermo Fisher Scientific, ABD) eklendi ve tüp içeriği nazıkçe karıştırıldı. Ardından örnekler santrifüj cihazına yerleştirildi, 13000 devirde 5 dk boyunca santrifüj edildi. Örnekler santrifüj cihazından alındı, tüp içindeki supernatant sıvı mikro pipet yardımı ile çekildi ve boş

steril bir eppendorf tüpüne aktarıldı. Ardından 600µL isopropil alkol ile tüpün boş kalan kısmı dolduruldu, homojen bir karışım elde edilinceye kadar nazikçe karıştırıldı ve 13000 rpmde 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüjün ardından supernatant sıvı çekildi ve atıldı. Tüpün içine 1.5 mL %70'lik etil alkol eklendi ve nazikçe karıştırıldıktan sonra DNA veya eppendorf tüpüne yapışmış residüel tuzları ve hücre artıklarını uzaklaştırmak için 13000 rpmde 1 dakika boyunca santrifüj edildi. Tüp ters çevirilerek tüp içinde kalan etanolün kuruması sağlandı. 50 µL TE tamponu veya steril su içinde yeniden süspansiyon edildi ve DNA izolasyonu tamamlandı. PCR reaksiyonu için hazırlanacak her mikro tüp solüsyonu için;

- **ddH₂O 3 µl**
- **PCR primer (reverse) 2 µl**
- **PCR primer (forward) 2 µl**
- **Master mix 10 µl**

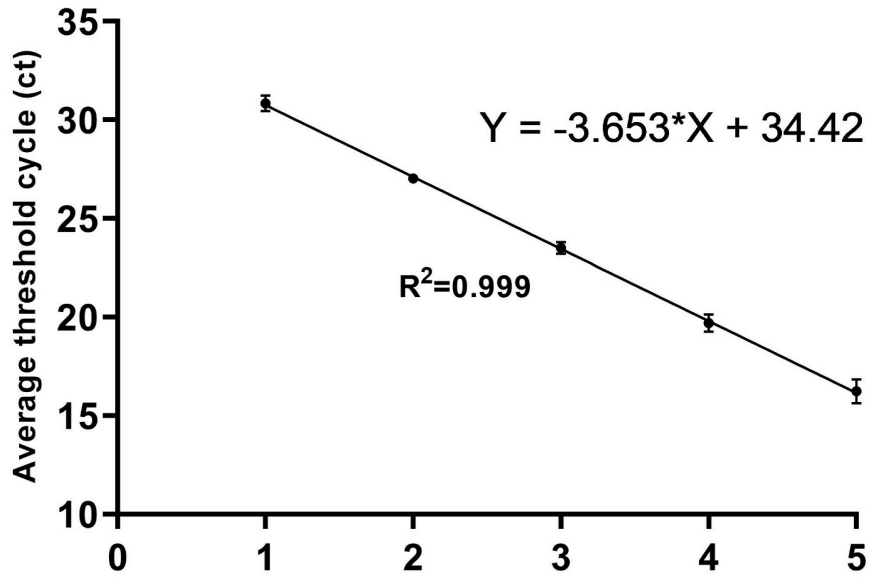
Toplam 17 µl'lık miks karışım mikro tüplere eklendi, her bir eppendorf tüpü için 3 adet mikro tüp hazırlandı. Böylelikle tüm örnekler 3'er kez tekrarlanmış oldu. Her bir mikro tüp için 5 µl sıvı eppendorf tüpünden alınarak eklenip PCR cihazına (Qiagene, Almanya) yerleştirildi. Çalışma kapsamında mantar sayımı verilerinin modellenmesinde temel yaklaşım olan Poisson Regresyon Modeli kullanılmıştır. Poisson-regresyon modeli GraphPad Prism Software (GraphPad Software, San Diego, CA) programı yardımıyla yapılmıştır. Bu amaçla sayısı bilinen standart mantarların dilüsyon serileri hazırlanmıştır (10^0 - 10^7). Sayıları bilinen bu mantarlara real-time PCR yapılarak hangi döngülerde CT'ye girecekleri belirlenmiştir. Ardından bu regresyon grafiğine göre örneklerdeki mantar miktarları doğru denklemi kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 3.2 Real-Time PCR döngüsü protokolü

Basamak	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
Hazırlık	50	2 dakika	1
Ön Denatürasyon	95	15 dakika	1
Denatürasyon	95	30 saniye	40
Primerin Bağlanması	60	45 saniye	40
Uzama	72	30 saniye	40



Şekil 3.9 Sıcak su banyosu



Şekil 3.10 Sayısı bilinen mantarlara ait regresyon modeli

3.5. Postoperatif Ağrı Değerlendirilmesi

Kök kanal tedavisi sonrasında ağrı şiddeti, tedaviden sonraki 1., 3., 5. ve 7. Ve 10. günlerde VAS kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu ölçek, tedavi öncesinde hastalara ayrıntılı bir şekilde açıklanmış ve her birine ağrı düzeylerini kaydedebilecekleri bir form verilmiştir. Hastalardan, belirtilen günlerde ağrı kesici kullanımlarını ve hissettikleri ağrı şiddetini en iyi ifade eden sayıyı seçerek forma not etmeleri istenmiştir. Bu formlar, tedaviyi takip eden 10. günde yapılan randevuda toplanmıştır. Ayrıca, hastalara belirtilen tarihlerde telefonla ulaşılarak, ağrı yoğunluklarını skalaya göre değerlendirmeleri hatırlatılmıştır. İletişim kurulamayan hastalar ise çalışmadan çıkarılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) istatistik paket programı kullanılmıştır. Kategorik verilerin gruplar arası dağılımını incelemek amacıyla Ki-kare testi kullanılmıştır. Numerik verilerin normalite ve homojenite analizleri Kolmogorov-Smirnov ve Levene's testleri ile yapılmıştır. Numerik verilerin gruplar arası karşılaştırılması normal dağılım

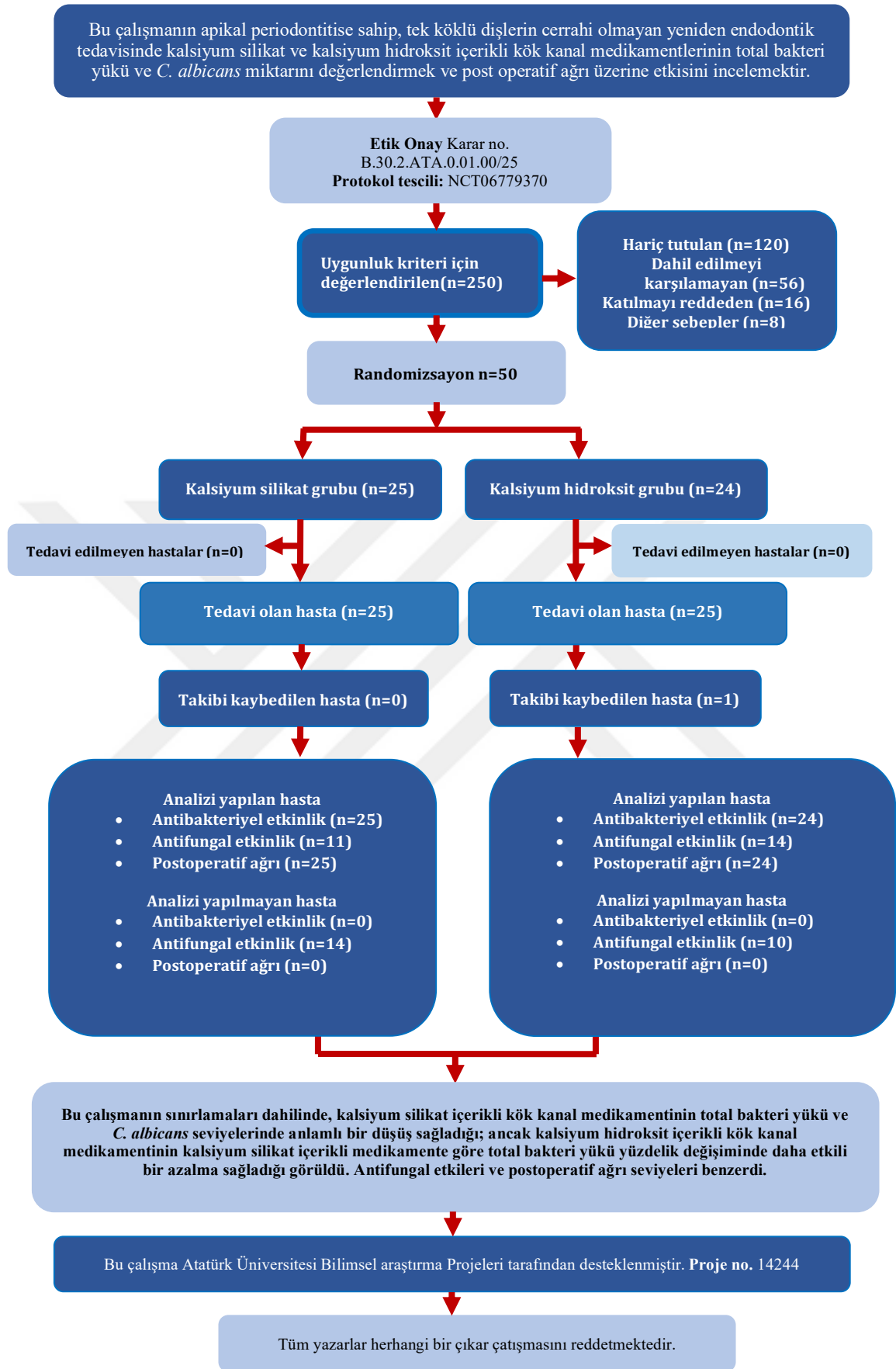
sergilemediği için non-parametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Grup içi total bakteri yükü, *C. albicans* ve postoperatif ağrı seviyelerini karşılaştırmak amacıyla sırasıyla Wilcoxon ve Friedman testleri kullanılmıştır. Tüm verilerin değerlendirilmesinde % 95 güven aralığı ($P=0.05$) uygulanmıştır.



4. BULGULAR

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı kliniğine başvuran 250 hasta değerlendirildi. 250 hastanın 200'ü çalışmamızın dahil edilme kriterlerine uymadığı için çalışma dışında bırakıldı. Dahil edilme kriterlerine uyan 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar bir bilgisayar programı yardımı ile (www.randomizer.org) her grupta 25 hasta olacak şekilde rastgele gruplara dağıtıldı (n=25). Kalsiyum hidroksit grubunda bir hasta, ağrı takip formunu düzenli doldurmamasından dolayı çalışmadan çıkarıldı. Kalsiyum silikat grubunda 25, kalsiyum hidroksit grubunda 24 hasta olacak şekilde çalışma tamamlandı Çalışmamızda yer alan katılımcıların çalışmaya dahil olma süreci ile ilgili detaylar Şekil 4.1'de görülmektedir.



Şekil 4.1 Çalışmada yer alan katılımcıların sürece dahil olma diagramı (PRIRATE 2020 flowchart)

Tablo 4.1 Grupların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Kalsiyum Silikat Esaslı Medikament	Kalsiyum Hidroksit Esaslı Medikament	<i>p</i> değeri
Hasta Sayısı	25	24	
Yaş	35.2±2.47	35.3±2.84	0.928
Cinsiyet			
Kadın	14	11	0.572
Erkek	11	13	
Preoperatif ağrı	11.4±3.53	10±2.51	0.785
Preoperatif perküsyon	8.4±3.43	10±2.32	0.078
PAI			
PAI 2	3	0	0.292
PAI 3	9	8	
PAI 4	5	8	
PAI 5	8	8	

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların yaş, cinsiyet, PAI skoru, preoperatif ağrı, preoperatif perküsyon düzeyleri bakımından gruplara dağılımı Tablo 4.1 ve diş numarasına göre dağılımı Tablo 4.2’de gösterildi. Yaş, cinsiyet, PAI skoru, preoperatif ağrı, preoperatif perküsyon düzeyleri ve diş numaraları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.2 Diş numaralarının gruplara göre dağılımı

	Kalsiyum Silikat Esaslı Medikament	Kalsiyum Hidroksit Esaslı Medikament	<i>p</i> değeri
Diş no			
11	1	1	0,532
12	2	0	
13	1	0	
21	2	2	
22	2	1	
23	0	2	
15	6	4	
25	4	5	
33	1	4	
34	1	1	
35	1	3	
44	2	0	
45	2	1	

4.1.Total Bakteri Yüğü Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızın verilerine her iki grupta da grup içi tüm S1 örneklerinden S2 örneklerine geçişte ve S2 örneklerinden S3 örneklerine geçişte total bakteri yükü anlamlı ölçüde azalmıştır ($p<0,001$). Gruplara göre S1, S2 ve S3 örneklerine ait veriler Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Gruplar arası total bakteri yükü ve yüzdelik değişiminin karşılaştırılması

		Kalsiyum Silikat Esaslı Medikament	Kalsiyum Hidroksit Esaslı Medikament	<i>p</i> değeri
Total Bakteri Yükü				
S1	Ortalama	$2,8 \times 10^5$ ^{Aa}	$2,2 \times 10^5$ ^{Aa}	0.121
	Median	$6,4 \times 10^4$	6×10^4	
	(min-maks)	$5,1 \times 10^4$ - $6,9 \times 10^5$	$5,5 \times 10^4$ - 7×10^6	
S2	Ortalama	2×10^5 ^{Ab}	$1,1 \times 10^5$ ^{Ab}	0.055
	Median	$5,9 \times 10^4$	$5,6 \times 10^4$	
	(min-maks)	$4,9 \times 10^4$ - $6,7 \times 10^5$	$4,7 \times 10^4$ - $6,7 \times 10^5$	
S3	Ortalama	$1,4 \times 10^5$ ^{Ac}	$4,5 \times 10^4$ ^{Bc}	0.031
	Median	$5,5 \times 10^4$	5×10^4	
	(min-maks)	$3,7 \times 10^3$ - $6,6 \times 10^5$	8×10 - 6×10^4	
<i>p</i> değeri		<0.001	<0.001	

*Üst simge olarak büyük harfler satırlar, küçük harfler sütunlar arasındaki istatistiksel farkları göstermektedir

Çalışmamızda kalsiyum hidroksit grubunun S1 ortalama değeri ile kalsiyum silikat grubunun S1 ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Aynı şekilde her iki grubun ortalama S2 değerleri arasında da anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Ancak kalsiyum silikat grubunun S3 ortalama değeri ile kalsiyum hidroksit grubunun S3 ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Gruplar arası total bakteri yükünün yüzdelik değişimi karşılaştırıldığında; S1-S2 örnekleri arasında total bakteri yükü azalmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi; ancak total bakteri yükünün yüzdelik azalma miktarı açısından S2-S3 örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Gruplar arası total bakteri yükünün yüzdelik değişiminin (%) karşılaştırılması

		Kalsiyum Silikat Esaslı Medikament	Kalsiyum Hidroksit Esaslı Medikament	<i>p</i> değeri
Total bakteri sayısındaki yüzdelik azalma				
S1-S2	Median (min-maks)	3,76 0,57-90,84	7,36 0,43-91,50	0,124
S2-S3	Median (min-maks)	9,77 0,90-93,39	15,34 1,70-99,87	0,049

4.2. Candida Albicans Verilerinin Karşılaştırılması

Kalsiyum silikat grubunda *C. albicans* pozitif olan hastaların sayısı sırasıyla S1 için 11, S2 için 7 ve S3 için 2 hasta olarak tespit edildi. Kalsiyum hidroksit grubunda *C. albicans* pozitif olan hastaların sayısı sırasıyla S1 için 14, S2 için 6 ve S3 için 2 hasta olarak tespit edildi (Tablo 4.5). Gruplar arası *C. albicans* pozitif örnekler açısından S1, S2 ve S3 örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.5 Tedavi boyunca gruplar arası *Candida albicans* pozitif-negatif olan kök kanallarının sayısı

	Kalsiyum Silikat Esaslı Medikament	Kalsiyum Hidroksit Esaslı Medikament	<i>p</i> değeri
S1			
pozitif	11	14	0.239
negatif	14	10	
S2			
pozitif	7	6	1.000
negatif	18	18	
S3			
pozitif	2	2	1.000
negatif	23	22	

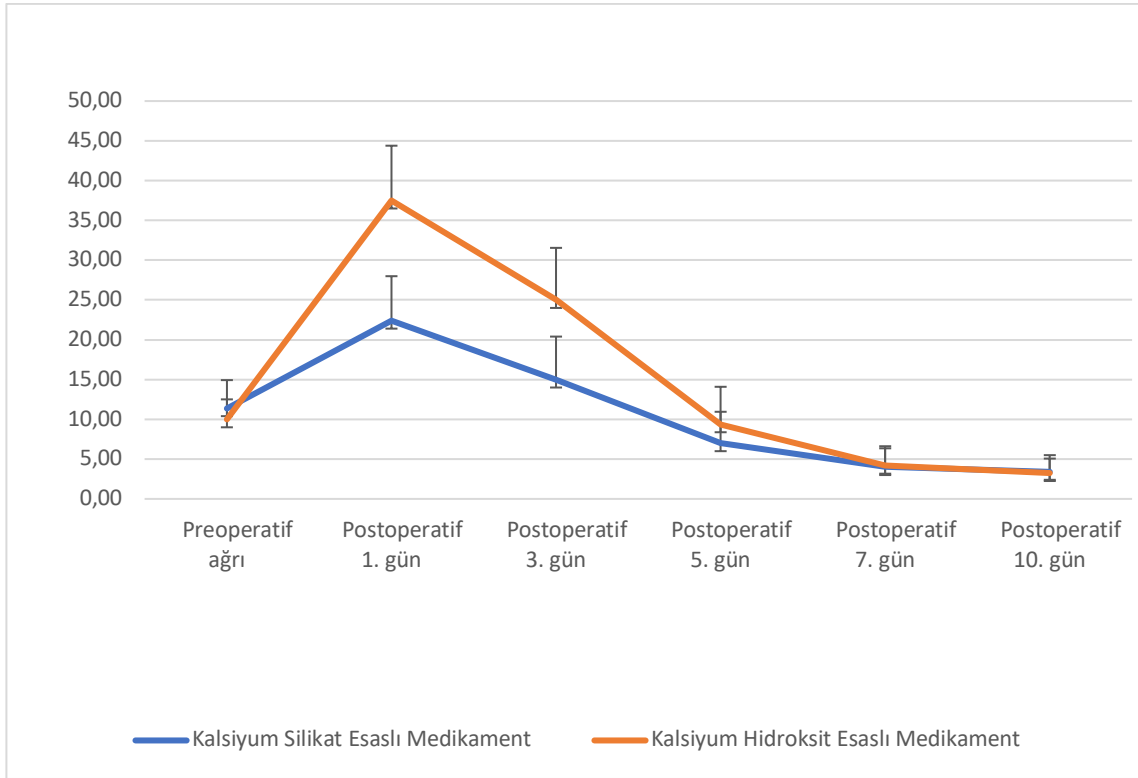
Çalışmamızda gruplar arası *C. albicans* miktarları karşılaştırıldığında kalsiyum hidroksit grubunun S1 ortalama değeri ile kalsiyum silikat grubunun S1 ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Her iki grubun ortalama S2 değerleri ve S3 değerleri arasında da anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6.). *C. albicans* miktarı grup içi karşılaştırıldığında; her iki grubun S1-S2 ve S2-S3 örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6 Grup içi ve gruplar arası *C. Albicans* miktarlarının karşılaştırılması

		Kalsiyum Silikat Esaslı Medikament	Kalsiyum Hidroksit Esaslı Medikament	<i>p</i> değeri
<i>C. Albicans</i> miktarı				
S1	Ortalama	20.91	21.43	0,467
	Median	5	5	
	(min-maks)	2 - 169	2 - 236	
S2	Ortalama	2,91	1,57	0,222
	Median	2	0	
	(min-maks)	0 - 8	0 - 8	
S3	Ortalama	0,82	0,29	0,647
	Median	0	0	
	(min-maks)	0 - 5	0 - 4	
<i>p</i> değeri	S1-S2	0,003	0,001	
	S2-S3	0,017	0,042	

4.3. Postoperatif Ağrı Verilerinin Karşılaştırılması

Her iki grup için, grup içi farklı zaman dilimlerinde (1., 3., 5., 7. ve 10. gün) gözlenen ağrı düzeyleri şekil 4.2 'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 Grup içi postoperatif ağrı grafiği

Çalışmamızda kalsiyum silikat grubu ve kalsiyum hidroksit grupları arasında, farklı zaman dilimlerinde (1., 3., 5., 7. ve 10. Gün) postoperatif ağrı değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7 Gruplar arası postoperatif ağrı ve analjezik kullanımı

	Kalsiyum Esaslı Medikament	Silikat Esaslı Medikament	Kalsiyum Hidroksit Esaslı Medikament	p değeri
Ağrı				
Preoperatif ağrı	11.4±3.53 ^{ab}		10±2.51 ^a	0.785
Postoperatif 1. gün	22.4±5.59 ^a		37.5±6.89 ^b	0.101
Postoperatif 3. gün	15±5.4 ^a		25±6.55 ^{ab}	0.313
Postoperatif 5. gün	7±3.95 ^b		9.38±4.71 ^a	0.645
Postoperatif 7. gün	4±2.36 ^b		4.17±2.45 ^a	0.958
Postoperatif 10. gün	3.4±1.67 ^b		3.25±2.25 ^a	0.391
Analjezik kullanımı				
Evet	5		8	0.345
Hayır	20		16	

Grup içi ağrı değerleri karşılaştırıldığında; kalsiyum hidroksit grubunda preoperatif ağrı ile postoperatif 1. gün ağrı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$) ve postoperatif 1. gün ağrı düzeyi daha yüksekti. Takip eden günlerde ağrı düzeyleri kademeli olarak azaldı. İstatistiksel farklılıklar Tablo 4.7 de gösterildi.

Kalsiyum silikat grubunda ise preoperatif ağrı ile postoperatif 1. gün ağrı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Takip eden günlerde ağrı düzeyleri kademeli olarak azaldı. İstatistiksel farklılıklar Tablo 4.7 de gösterildi.

Postoperatif perküsyon değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p<0,05$). Postoperatif 1. Gün analjezik kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

5. TARTIŞMA

Kök kanal tedavisinin başarısızlığı genellikle klinik semptomlar ve/veya kalıcı ya da yeni oluşan periapikal lezyon ile kendini gösterir. Ayrıca, intraradiküler veya ekstraradiküler enfeksiyonlar, tedavi sonrası hastalığın en yaygın nedenleri olarak kabul edilmektedir (Ricucci ve ark., 2009). İdeal bir kök kanal tedavisinden sonra, dişin asemptomatik olarak fonksiyonunu sürdürmesi ve preoperatif periapikal lezyonun zamanla tamamen iyileşmesi beklenir. Ancak iyi tedavi edilmiş vakalarda bile, diş klinik olarak asemptomatik olsa da periapikal lezyon radyografik olarak aynı boyutta kalabilir veya büyüyebilir (Sjögren ve ark., 1990).

Kök kanal tedavisi başarısızlığında, endodontik cerrahi ve kök kanal tedavisinin yenilenmesi (retreatment) tedavi seçenekleri olarak öne çıkmaktadır (Kang ve ark., 2015; Torabinejad ve ark., 2009). Avrupa Endodonti Derneği'ne (2006) göre, kök kanal tedavisinden 4 yıl veya daha uzun bir süre geçmesine rağmen periapikal lezyon iyileşmemişse, mevcut kök kanal tedavisinin başarısız olduğu kabul edilmeli ve kök kanal tedavisinin yenilenmesi, endodontik cerrahi veya diş çekimi düşünülmelidir. Wu ve Wesselink (Wu & Wesselink, 2005), periapikal inflamatuvar lezyonun gelişimi veya kalıcılığı ile yeniden müdahale arasındaki süreyi kısaltmak amacıyla, başarı veya başarısızlık kararının ilk 2 yıl içinde verilmesini önermiştir. Ørstavik'in çalışmasında (Ørstavik, 1996), vakaların %86'sında tedavinin başarısı 2 yıl içinde belirgin hale gelmiştir.

Tek seansta yapılan kök kanal tedavisi, zaman tasarrufu sağlaması, randevular arası enfeksiyon ve alevlenme riskini azaltması, maliyetin düşük olması ve hasta kabulünün daha iyi olması gibi avantajlar nedeniyle özellikle birincil kök kanal tedavisinde kabul gören bir protokol haline gelmiştir (Su ve ark., 2011). Ancak, kök kanal tedavisinin yenilenmesi söz konusu olduğunda bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır ve

özellikle periapikal lezyonlu dişlerde çok seanslı yaklaşım en çok tercih edilen endodontik yönetim şekli olmaya devam etmektedir.

Biyouyumlulukları ve sızdırmazlık özellikleri nedeniyle, biyolojik olarak aktif biyoseramiklerden elde edilen kalsiyum silikat bazlı materyaller endodontik işlemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Donnermeyer ve ark., 2019; Küçükkaya Eren, 2023; Silva ve ark., 2023). Biyoseramik bazlı materyallerin geniş çapta kabul görmesi, kanal içi medikament olarak Bio-C Temp'in (Bio-C Temp; Angelus, Londrina, PR, Brezilya) geliştirilmesine yol açmıştır. Kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin antibakteriyel etkinliği ile ilgili literatürde in vitro çalışmalar (Balto ve ark., 2024; de Magalhães Silveira ve ark., 2024; Guerreiro ve ark., 2021; Patri ve ark., 2024) mevcuttur ancak kalsiyum silikat esaslı kök kanal medikamentinin apikal periodontitisli dişlerde antibakteriyel-antifungal aktiviteye ve postoperatif ağrıya etkisini inceleyen herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda apikal periodontitise sahip, tek köklü ve kanal tedavisi tekrarı gerektiren dişlerde kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamenti ile kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentinin total bakteri yükü, *C. albicans* ve postoperatif ağrı üzerine etkisini inceledik. Çalışmamızda grup içi değerlendirmede kalsiyum silikat ve kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentlerinin total bakteri yükü ve *C. albicans* miktarlarını tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı tespit edildi ($p<0,05$). İki grup arasında, medikament yerleştirilmesi sonrası (S3) total bakteriyel yük seviyeleri karşılaştırıldığında ise, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$). Kalsiyum hidroksit grubunun S3 örneklerinde total bakteriyel yük kalsiyum silikata göre anlamlı derecede daha düşüktü. Aynı şekilde total bakteriyel yükün S2 ve S3 örnekleri arasındaki yüzdeler değişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$). Bakteriyel yükün tedavi öncesi ve

sonrası yüzdelik değişimi, kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentinde anlamlı derecede daha fazlaydı. Bu sonuçlara göre sıfır hipotezimiz reddedildi.

Çalışmamızda, kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamenti kullanılan hastalarımızın S2 ile S3 örneklerinde total bakteri yükü açısından sayısal olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Kalsiyum hidroksit esaslı kök kanal medikamenti antibakteriyel özelliklerini, kalsiyum ve hidroksil iyonlarının salınımı ile oluşan alkali ortamdan sağlamaktadır. pH'ın artması antibakteriyel etkinlikte önemli bir mekanizmadır. Kalsiyum hidroksit suda çözündüğünde kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) ve hidroksil iyonu (OH^-) açığa çıkar. (OH^-) iyonları çözeltinin pH seviyesini yükselterek ortamı alkali hale getirir. Bu sayede bakteriyel hücre membranı zarar görür, hücre proteinleri denatüre olur, DNA hasarı sonucu enzim aktivitesi bozulur böylelikle antibakteriyel etkinlik sağlanmış olur (D. Kim & Kim, 2014; Mohammadi & Dummer, 2011; Paltun & Tınaz, 2019). Önceki çalışmalar, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'in kök kanallarında total bakteri yükünde etkili bir azalma sağladığını gösterdi. Martinho ve ark. (Martinho ve ark., 2018), kanal içerisinde kalsiyum hidroksit esaslı medikamentin 7 gün bekletilmesi sonucu etkili bir antimikrobiyal etkinlik sağlandığını rapor etti. Shuping ve ark. (Shuping ve ark., 2000), kök kanallarında bir hafta süreyle kalsiyum hidroksit kullanılmasının %92,5 oranında bir bakteri azalmasına yol açtığını bildirdi. Çalışmamız bu çalışmalardaki verilerle uyumludur.

Çalışmamızda kalsiyum hidroksit grubunda ortalama olarak %15 oranında bakteriyel yükte azalma gözlemlendi. Tandon ve ark. (Tandon ve ark., 2022), retreatment vakalarında bakteriyel yük üzerine yaptıkları araştırma sonucunda %39-99 arasında bir azalma tespit etti. Bu çalışmada medikament 7 gün süreyle bekletilmiş ve bakterileri inceleme yöntemi olarak geleneksel PCR kullanılmıştır. Çalışmamız ve bu çalışma arasındaki farklılık

kullandığımız moleküler yöntemlere ve dahil edilen dişlerin farklı PAI skoruna sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir. Barbosa-Riberio ve ark. (Barbosa-Ribeiro ve ark., 2016), yaptıkları çalışmada ise retreatment sonrası kalsiyum hidroksit ile medikasyon sonucu bakteri hücre duvarlarının önemli bir bileşeni olan lipoteikoik asit seviyelerini değerlendirmiş ve 10 hasta ile yaptıkları çalışmada ELISA yöntemi ile %36'lık bir azalma belirlemiştir. Bulgularımız arasındaki farklılıklar birkaç sebepten kaynaklanıyor olabilir. Öncelikle Barbosa-Riberio ve ark. sadece Gram (+)'lerde olan lipoteikoik asiti değerlendirilmiştir. Aynı zamanda değerlendirme yöntemi olarak ELISA kullanmışlardır ve örneklem büyüklükleri de çalışmamızdan farklıdır.

Retreatment vakalarında kanal içi medikasyonun amacı, bakterileri ortadan kaldırmak, çoğalmalarını önlemek ve besin kaynaklarını kesmektir (Robert ve ark., 2005). Ancak retreatment gerektiren dişlerde, dentin tübülleri sealer ve gutta-perka artıkları ile tıkanabilir. Kalsiyum hidroksit kök kanal sistemine yerleştirildikten sonra OH⁻ iyonları dentin tübülleri boyunca diffüze olarak kökün dış yüzeyine kadar ulaşır (Paltun & Tınaz, 2019). Bu durum kalsiyum hidroksit içerikli bir medikament kullanıldığında açığa çıkan hidroksil iyonlarının dentin tübüllerine difüzyonunu ve penetrasyonunu etkileyebilir (Kazemipoor ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada, kalsiyum hidroksitin kök kanallarına yerleştirilmesinden sonra, retreatment yapılmayan dişlerin yüzeylerinde hazırlanan kavitelerde pH'ın arttığını, ancak retreatment yapılan grupta bu artışın daha düşük olduğu gösterildi (Kazemipoor ve ark., 2012). Çalışmamızda S2-S3 örnekleri arasında kalsiyum hidroksit grubunda total bakteri yükündeki azalmanın %15 olduğu görüldü. Bu durum medikamentin gutta-perka ve sealer artıkları nedeniyle dentin tübüllerine azalmış penetrasyonundan kaynaklanıyor olabilir.

Tek seansta yapılan kök kanal tedavisi yenilemesinin başarı oranı, önceden var olan kök kanal dolgu materyalinin bakterilerin ve inflamatuvar mediyatörlerin uzaklaştırılmasını zorlaştırması nedeniyle birincil kök kanal tedavisinden farklı olabilir (Imura ve ark., 2000). Ayrıca, kök kanal tedavisi görmüş dişlerdeki mikroorganizma çeşitliliğinin, ilk kez enfekte olan kök kanallarından farklı olduğu ve dirençli mikroorganizmaların kök kanal tedavisinin yenilenmesini gerektiren vakalarda önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (Gomes ve ark., 2008; Siqueira & Rôças, 2008; Sundqvist ve ark., 1998). İyi organize olmuş biyofilmlerin içindeki çoğu bakteri alkali strese karşı direnç gösterebilmektedir (Wenzler ve ark., 2023). Kalsiyum hidroksit grubunda medikament yerleştirildikten sonra bakteri yükünde anlamlı bir düşüş olmasına rağmen yüzdelik değişimdeki %15 oranındaki azalma cerrahi olmayan kök kanal yenileme işlemindeki dirençli bakteriyel flora ile ilişkili olabilir.

Büyük lezyonlarda bakteri sayısının küçük lezyonlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterilmiştir (Zandi ve ark., 2019). Ayrıca, büyük lezyonlardaki yüksek bakteri çeşitliliğinin biyolojik iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür (Weiger ve ark., 2000). Pereira ve ark. (Pereira ve ark., 2017), yaptığı çalışmada büyük lezyonlu dişlerde apikal üçlüde zorunlu anaeroplara bulunduğunu bildirmiştir. Retreatment vakalarında radyografik inceleme artık dolgu materyali kalmadığını gösterse bile, apikal bölgedeki bakteriler ve ekstraradiküler enfeksiyonlar periapikal inflamasyonun devam etmesine neden olabilir (Fukushima ve ark., 1990). Yüksek düzeyde bakteri ve LTA, periapikal bölgede inflamatuvar sürecin devam etmesinden ve buna bağlı olarak endodontik tedavinin başarısız olmasından sorumlu olabilir (Ryu ve ark., 2009). Çalışmamızdaki kalsiyum silikat ve kalsiyum hidroksit gruplarındaki total bakteri yükündeki azalma oranları, seçilen dişlerin periapikal lezyonlarının PAI değerinin 2'den büyük olmasıyla ilgili olabilir.

Kalsiyum hidroksit bazlı kök kanal medikamentlerinin kanal içerisinde ne kadar süreyle bekletilmesi gerektiğine dair literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. Nerwich ve ark (Nerwich ve ark., 1993), hidroksil iyonlarının kök kanalına bitişik olan iç kök dentinine saatler içinde yayıldığını, ancak dış kök dentinine yani sementuma yakın bölgeye ulaşmasının 1-7 gün sürdü gösterdi. Bu çalışmada, pH seviyesinin 9'a yükselmesi yaklaşık yedi gün sürdü ve bu pH seviyesi birçok bakterinin üreyemediği bir düzeydir. Esberard ve ark. (Esberard ve ark., 1996) tarafından yapılan başka bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kök yüzeyindeki kavitelerde pH 7,8 değerlerinden üç gün içinde hızla 9'un üzerine çıkmış, ardından sonraki 18 gün boyunca hafif bir düşüşle pH 9 seviyesine gerilemiş ve sonunda medikament değişimi yapılmaksızın 120 gün boyunca pH 10 seviyesine yakın bir düzeyde kalmıştır. Bir sistematik derleme (Sharma ve ark., 2018), kalsiyum hidroksiti 7 ile 45 gün arasında bekletmenin benzer antimikrobiyal etkinlik gösterdiğini ve 7 günden uzun uygulamaların diş kırığı riskini arttırdığını gösterdi (Yassen & Platt, 2013). Biz de bu çalışmaları baz alarak kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentini kanal içerisinde on gün beklettik.

Kalsiyum hidroksit, antibakteriyel etkisini göstermesi için direkt temasta olmalıdır. Dar ve eğimli kanallara uygulanması zor veya imkansız olduğu için bir sıvı taşıyıcı ile kombine edilmelidir. Ayrıca, hidroksil iyonlarının salınımı için su gereklidir. En yaygın kullanılan taşıyıcılar steril su veya salindir. Sulu çözeltiler hızlı iyon salınımını teşvik eder ve klinik durumlarda tercih edilmelidir (Zmener ve ark., 2007). Bu nedenle çalışmamızda kalsiyum hidroksit esaslı kök kanal medikamentini sulu taşıyıcı kullanarak uyguladık.

Çalışmamızda, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamenti kullanılan hastalarımızın S2 örneklerinden S3 örneklerine geçişte total bakteri yükü açısından anlamlı bir fark bulundu. Kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin total bakteri yükü üzerine etkisini inceleyen herhangi bir in vivo çalışma yoktur. Balto ve ark. (Balto ve ark., 2024) yaptığı in vitro çalışmada, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin *Fusobacterium nucleatum*'a karşı antibiyofilm etkinliğini değerlendirdi. Bu çalışmada, 2 hafta sonunda ölü bakteri oranını %75,25 oranında azaldı. Patri ve ark. (Patri ve ark., 2024), yaptığı in vitro çalışmada, Bio-C Temp'in antimikrobiyal etkisini spektrofotometrik analiz ile değerlendirildi ve 1, 3 ve 7. günde antibakteriyel etkinlik gösterdiğini buldu. Bu bulgular çalışmamız ile uyumludur. S2-S3 örnekleri arasındaki bu anlamlı fark, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentlerinin antibakteriyel etkilerini, Ca^{+2} iyonlarını yavaş, sürekli ve artarak salınımı ve hidrasyon reaksiyonu sırasında lokal pH seviyesini yükselterek gösterilmesiyle açıklanabilir.

Kalsiyum hidroksit içerikli medikament sulu bir taşıyıcıya sahipken, kalsiyum silikat içerikli medikament visköz bir taşıyıcı olan polietilen glikole sahiptir. Visköz taşıyıcılar, iyonların daha yavaş bir şekilde salınmasının istendiği durumlarda kullanılır. Artan viskozite, iyon salınımını kontrol altında tutarak kalsiyum ve hidroksit iyonlarının dokulara daha yavaş diffüze olmasını sağlar ve bu durum hidroksil iyonlarının tamponlanma etkisini azaltabilir (Fava & Saunders, 1999). Sidiqa ve ark. (Sidiqa ve ark., 2023) polietilen glikolün medikamentin pH seviyesini 14 güne kadar stabil bir şekilde yükselmesini desteklediğini, *E. faecalis*'e karşı antimikrobiyal aktiviteyi artırdığını ve kök kanalına penetrasyonu iyileştirdiğini gösterdi. Aynı zamanda Capitanio ve ark. (Capitanio ve ark., 2023), Bio-C Temp ve kalsiyum hidroksit içerikli bir kök kanal medikamenti olan UltracalXS'in 24. saatte ve 7. gündeki pH ve kalsiyum salınımı değerlerini inceledi. 24. saatte Bio-C Temp'in kalsiyum salınımı ve pH değeri istatistiksel

olarak anlamlı derecede daha düşüktü. 7.günde ise gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Capitanio ve ark., 2023). Çalışmamızda gruplar arasındaki bakteriyel yükün yüzdelik değişimindeki farklılık içerdikleri taşıyıcı maddenin özellikleriyle ilişkili olarak hidroksil iyonlarının salınımı ve pH değişimindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Villa ve ark. (Villa ve ark., 2020) yaptığı bir çalışmada, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin ilk 24 saatteki Ca^{+2} ve OH^- iyon salınımının kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentine göre daha az olduğunu ancak 7 gün sonra salınan iyon miktarının eşit olduğunu göstermiştir. Balto ve ark. (Balto ve ark., 2024) yaptığı in vitro çalışmada, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentini, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ve üçlü antibiyotik patı (TAP) ile 1 ve 2 haftalık uygulamalar sonrası karşılaştırdı. 1. haftada, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin antibakteriyel etkisi, üçlü antibiyotik patı ve kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentine göre daha az bulundu. İkinci haftada ise silikat bazlı medikamentin antibakteriyel etkisi artış göstererek kalsiyum hidroksit içerikli medikamentten daha fazla bulundu. Biz de çalışmamızda kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentini kanal içerisinde on gün beklettik.

Çalışmamızda gruplar arasındaki S3 örneklerindeki total bakteri yükü ve S2-S3 örnekleri arasındaki total bakteri yükü yüzdelik değişiminde anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.05$). Kalsiyum hidroksit grubunda total bakteri yükündeki azalma miktarı daha fazla bulundu. Guerreiro ve ark. (Guerreiro ve ark., 2021) yaptığı çalışmada, kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentlerinin antibakteriyel ve antibiyofilm etkisinin, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin antibakteriyel etkisinden yüksek olduğunu gösterdi. Yapılan başka bir çalışma, Bio-C Temp'in antimikrobiyal ve antibiyofilm etkinliğini kalsiyum hidroksite göre daha düşük buldu (de Magalhães Silveira ve ark., 2024). Niranjana ve ark. (Niranjana ve ark., 2024), Bio-C Temp'i pulpa kaplama ajanı olarak

değerlendirdiği çalışmada, *E. faecalis*'e karşı inhibisyon zonunu değerlendirdi ve çalışmanın sonuçlarına göre Bio-C Temp'in etkisi Ca(OH)_2 'den zayıf bulundu. Bulgularımız, bu çalışmalar ile uyumludur. Kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin hidrasyon reaksiyonu sonucu oluşan Ca(OH)_2 molekülü, kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentine kıyasla daha azdır (Guerreiro ve ark., 2021) ve ilk 24 saatte salınan Ca^{+2} ve OH^- iyonlarının daha az olması sebebiyle pH daha düşük olur (Guerreiro ve ark., 2021; Siqueira & Lopes, 1999; Villa ve ark., 2020). Gruplar arasındaki fark bundan kaynaklanıyor olabilir.

Kök kanal sistemindeki bakterilerin sayısını azaltmada mekanik preparasyon ve irrigasyon, son derece önemli bir role sahiptir (Gorduysus ve ark., 2011). Bu işlem, kök kanallarının şekillendirilmesinin yanı sıra, enfekte olmuş veya enfekte olma potansiyeli taşıyan dokuların etkin bir şekilde temizlenmesini kapsamaktadır. Çalışmamızda, her iki gruptaki S1 örneklerinden S2 örneklerine geçişte total bakteri yükü açısından sayısal olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Elde edilen sonuçlar, kanal eğeleriyle gerçekleştirilen mekanik preparasyonun yanı sıra, %2,5 konsantrasyonda NaOCl kullanılarak etkili bir irrigasyon sağlandığını göstermektedir. Bu bulgular, daha önce yapılan çalışmalarda, kemomekanik prosedürlerin ardından bakteriyel yükün azaldığını ortaya koyan verileri desteklemektedir (Arruda ve ark., 2018; Karataş ve ark., 2020; Zahran ve ark., 2021).

NaOCl, endodontik tedavilerde uzun yıllardır kullanılan etkili bir irrigasyon solüsyonudur. Ancak, ideal konsantrasyonu konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. NaOCl konsantrasyonlarının antibakteriyel etkilerini karşılaştıran klinik çalışmalarda, irrigasyon sonrasında %40-60 arasında değişen negatif kültür insidansı rapor edilmiştir (Byström & Sunqvist, 1985; Sjögren ve ark., 1991). Farklı konsantrasyonlardaki

NaOCl'nin antibakteriyel etkileri arasında belirgin bir fark olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur (Byström & Sunqvist, 1985). Siqueira ve ark. (Siqueira ve ark., 2000) çalışmasında, %1'lik NaOCl'nin antibakteriyel etkinliğinin %5'lik NaOCl ile benzer olduğu belirlemiştir. *E. faecalis* biyofilmi üzerinde yapılan başka bir araştırmada ise, NaOCl'nin tüm konsantrasyonlarının (%0,5, %2,5 ve %5,25) etkili olduğu tespit edilmiştir (Berber ve ark., 2006). Milano ve ark. (Milano ve ark., 1991) araştırmasında, %2,5'lik NaOCl'nin, %0,5 ve %1'lik NaOCl'ye kıyasla daha güçlü bir antibakteriyel etkinlik sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca, %2,5'lik NaOCl'nin sitotoksik etkisinin %5,25'lik NaOCl'den daha düşük olduğu ve bu nedenle endodontik tedavilerde daha kullanışlı bir seçenek olduğu belirtilmiştir (Radcliffe ve ark., 2004). Bu çalışmalar da göz önünde bulundurularak hem etkili bir kemomekanik preperasyon sağlamak hem de çevre dokulara zarar ihtimalini en aza indirmek için %2,5'luk NaOCl kullandık.

NaOCl, güçlü bir antimikrobiyal irrigasyon solüsyonu olmasına rağmen, smear tabakasını tek başına uzaklaştıramaz (Uroz-Torres ve ark., 2010). Smear tabakasının inorganik bileşenlerinin etkin bir şekilde uzaklaştırılması için, NaOCl ile birlikte şelasyon ajanlarının kullanılması önerilmektedir. Literatürde, NaOCl ile birlikte EDTA kullanımının, smear tabakasını etkili bir şekilde ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (Crompton ve ark., 2005). Çalışmamızda %2,5'luk NaOCl'nin ardından %17'lik EDTA kullanılarak final irrigasyonu yapılmıştır.

Endodontik tedavi sonrası postoperatif ağrı pek çok faktöre bağlıdır. Tedavi sonrası ortaya çıkan bu ağrının kısa süreli bir doğası vardır ve genellikle ilk 48 saat içinde görülür. Postoperatif ağrının en önemli sebeplerinden biri mikroorganizmaların kök kanalından tam olarak elimine edilememesidir. Çalışmamızda, kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamenti ile kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin postoperatif ağrıya

etkileri değerlendirilmiş olup, postoperatif ağrı ve perküsyon, analjezik kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Grup içi postoperatif ağrılar kıyaslandığında 1. günden 10. güne doğru postoperatif ağrılarının kademeli bir şekilde azaldığı görüldü. Literatürde kalsiyum silikat esaslı kök kanal medikamentinin postoperatif ağrıya etkisini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebepten dolayı tez çalışmamız benzer çalışmalarla değerlendirilecektir.

Çalışmamızda, grup içi postoperatif ağrılar kıyaslandığında kalsiyum hidroksit grubunda 1. günden 10. güne doğru postoperatif ağrı düzeylerinin azalarak devam ettiği; preoperatif ağrı düzeyi ile postoperatif 1. Gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görüldü. Cerrahi olmayan retreatmentlarda, kök kanal içi medikamentlerin postoperatif ağrı insidansı üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Gündoğar ve ark. (2021), Pak & White (2011) ve Topçuoğlu ve ark. (2018)'nin çalışmalarında postoperatif ağrı insidansı ve şiddetinin, ilk 24 saatte en yüksek seviyede olduğu, ancak 48. saatten sonra anlamlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (Gündoğar ve ark., 2021; Pak & White, 2011; Topçuoğlu ve ark., 2018). Bazı çalışmalara göre postoperatif ağrı, tedaviden sonraki ilk 48 saat içinde en yüksek düzeyde kaydedilmiştir (Erdem Hepsenoglu ve ark., 2018; Gama ve ark., 2008; Tsesis ve ark., 2008). Endodontik tedavi sonrası ağrının mikrobiyolojik etiyolojisi göz önüne alındığında (Siqueira & Barnett, 2004) kalsiyum hidroksitin antibakteriyel, anti-enflamatuar ve doku değiştirici özellikleri nedeniyle ağrı önleyici özelliklere sahip olduğu öne sürülmüştür (Erdem Hepsenoglu ve ark., 2018; Fava, 1998; Ghoddusi ve ark., 2006; Nam ve ark., 2006; Singh ve ark., 2013; Walton ve ark., 2003). Ancak, bu etkinin her zaman gerçekleşmediği de bildirilmiştir (Ehrmann ve ark., 2003, 2007). Kalsiyum hidroksitin postoperatif ağrıya etkisini inceleyen çalışmalarda, özellikle ilk 24 saat içinde postoperatif ağrının önlenmesi üzerinde etkili olmadığı görülmüştür (Nam ve ark., 2006). Ancak takip eden iki gün

içinde ağrıyı yaklaşık %12 ve daha sonraki günlerde %87 oranında azaltabileceği bildirilmiştir (Ghoddusi ve ark., 2006; Nam ve ark., 2006; Quadir & Amin, 2015). Bu durum çalışmamızın sonuçları ile uyumludur ve bazı mikroorganizmalarının $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'ye direnç göstermesi ve $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'nin dentin tübüllerine yeterince nüfuz edememesi ile açıklanabilir (Ehrmann ve ark., 2003, 2007; Sanu & Ramesh, 2016; Singh ve ark., 2013).

Literatürde kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin postoperatif ağrıya etkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebepten dolayı tez çalışmamız benzer çalışmalarla değerlendirilecektir. Kalsiyum silikat içerikli materyaller biyoyumlu ve kimyasal olarak stabil özelliklere sahiptirler. Özellikle periapeksle taşması durumunda minimal iltihabi cevap göstermeleri, kalsiyum silikatların tercih edilme sebeplerinden biridir (Koch ve ark., 2012). Buna ek olarak, kalsiyum silikatların kalsitonin geninin salınımından sorumlu nosiseptörleri daha az aktive ettiği, bunun da nörojenik iltihaplanmayı ve ağrıyı önlediği düşünülmektedir (Ruparel ve ark., 2014). Biyoseramik patlar, daha düşük IL-6 ve TNF- α ekspresyonu göstererek daha az inflamatuvar aktivite sergilemiştir (Lee ve ark., 2019). Çalışmamızda kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin postoperatif dönemde azalan ağrı düzeyleri materyalin düşük inflamasyon kabiliyeti ve biyoyumlu özellikleriyle ilişkili olabilir.

Preoperatif ağrı ve anksiyete, anestezi başarısızlıklarına yol açarak hem tedavi sırasında hem de sonrasında postoperatif ağrı oluşumuna neden olabilmektedir. Yetersiz anestezi altında dişin tedavi edilmesi, hastada ağrı eşiğinin düşmesine, anksiyetenin artmasına ve buna bağlı olarak postoperatif ağrı şiddetinin yükselmesine sebep olabilmektedir (Ateş & Dumani, 2018). Bu durum hem hasta konforunun azalmasına hem de tedavi sürecinin zorlaşmasına yol açmaktadır. Yapılan birçok araştırma, preoperatif ağrısı bulunan

hastalarda, tedavi sonrasında ağrı oluşturma riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, preoperatif ağrının, tedavi sırasında ve sonrasında ağrı algısını artırarak postoperatif dönemde ağrı insidansını yükseltebileceğini göstermektedir (Gama ve ark., 2008; Keçeci & Çelik, 2004; Sadaf & Ahmad, 2014; Walton & Fouad, 1992). Torabinejad ve ark. (Torabinejad ve ark., 1988) ile Walton ve Foud (Walton & Fouad, 1992), preoperatif ağrı ve şişliği bulunan hastalarda, tedavi sonrası flare-up insidansının, tedavi öncesinde herhangi bir şikayeti bulunmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Preoperatif ağrının varlığı, postoperatif ağrı oluşumuna neden olabileceğinden sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle, bu prospektif randomize klinik çalışmada ağrısız veya hafif ağrılı hastalar seçildi ve postoperatif ağrı ve analjezik kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaması hastaların preoperatif ağrı seviyelerinin hafif ağrı düzeyinde olması ile ilişkili olabilir.

Yapılan çalışmalarda, kök kanal tedavisi uygulanan dişlerde, kök kanal sayısı arttıkça hissedilen ağrının, anatomik karmaşıklıklardan kaynaklı kemomekanik preperasyonlar ile uzaklaştırılamayan mikroorganizmaların da arttığı bildirilmiştir (Arias, de la Macorra, ve ark., 2013; Goreva & Petrikas, 2004). Karmaşık anatomi, dişlerin şekillendirilmesi ve dezenfeksiyonunun zor olmasına neden olabilir. Bu nedenle, çalışmamızda Gondim ve ark. (Gondim ve ark., 2010) ile Goreva ve Petrikas (Goreva & Petrikas, 2004)'ın çalışmalarına benzer şekilde, yalnızca tek köklü ve tek kanallı dişler tercih edilmiştir.

Literatür, cinsiyetle ilişkili ağrı insidansı konusunda çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Genet ve ark. (Genet ve ark., 1987), Torabinejad ve ark. (Torabinejad ve ark., 1988) ve Arias ve ark. (Arias, De la Macorra ve ark., 2013) kadınlarda erkeklere göre daha yüksek ağrı insidansı bulurken, Abbott ve ark. (Abbott, 1994) ile Balaban ve ark. (Balaban ve ark., 1984) herhangi bir fark bulamamıştır. Yapılan çalışmalar arasındaki farklılık,

popölasyon ve költerel farklılıklar, ağrıya karşı tutum, ayrıca farklı tedavi ve dolgu materyalleri ile tekniklerin kullanımıyla açıklanabilir. Çalışmamızda kalsiyum silikat medikament grubunun %56'sı kadın %44'ü erkek, kalsiyum hidroksit grubunun ise %46'sı kadın %54'ü erkek katılımcıdan oluşmaktadır. Her iki gruba dahil edilen kadın ve erkek hasta sayıları benzerdi. Postoperatif ağrı bakımından fark olmamasının sebebi bundan kaynaklanıyor olabilir.

Postoperatif ağrı üzerine yapılan çalışmalarda, yaşın ağrı deneyimi üzerindeki etkisi farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Arias ve ark. (Arias, De la Macorra, ve ark., 2013)'ın çalışması, postoperatif ağrının yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Ancak, bu bulguların aksine, literatürde genç hastaların, yaşlı hastalara kıyasla daha fazla postoperatif ağrı deneyimlediğini belirten araştırmalar da bulunmaktadır (ElMubarak ve ark., 2010; Watkins ve ark., 2002). Bu farklılıklar, bireylerin fizyolojik özellikleri, ağrı algısı ve dokuların iyileşme süreçlerindeki değişkenliklerden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda kalsiyum silikat grubu hastalarının yaş ortalaması 35,2 kalsiyum hidroksit grubu hastalarının yaş ortalaması 35,3'tür. İki grupta yaş açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Her iki grubun ortalama yaş değerleri benzerdi. Postoperatif ağrı bakımından fark olmamasının sebebi bundan kaynaklanıyor olabilir.

Sistemik hastalıkların ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların, postoperatif ağrı üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Jalalzadeh ve ark., 2010). Torabinejad ve ark. (Torabinejad ve ark., 1988), bazı sistemik hastalıklar, özellikle kontrol edilemeyen diyabet, alerjik eğilimler ve kortikosteroid kullanımı ile postoperatif ağrı arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Buna karşın, Walton ve Fouad (Walton & Fouad, 1992), sistemik hastalıklar ile postoperatif ağrı arasında bir ilişki olmadığını ifade etmiştir. Bununla birlikte, farklı araştırmalarda, özellikle kontrol edilemeyen diyabet ile

postoperatif ağrı ve flare-up insidansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (Fouad & Burleson, 2003; Keçeci & Çelik, 2004). Ayrıca, tedavi öncesinde kullanılan antibiyotik, analjezik veya anti-enflamatuar ilaçların, tedavi sonrası ağrı üzerinde etkili olabileceği literatürde belirtilmiştir (Mata ve ark., 1985; Morse ve ark., 1987). Bu nedenle, tez çalışmamıza sistemik hastalığı bulunmayan, son bir ay içinde antibiyotik ve son 72 saat içinde analjezik veya anti-enflamatuar kullanmamış hastaları dahil ettik.

Periapikal lezyon varlığı ile postoperatif ağrı ilişkisi konusunda literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Görülen kemik yıkımı, postoperatif ağrı için bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Naoum & Chandler, 2002; Walton & Fouad, 1992). Çeşitli araştırmalarda, periapikal lezyonların varlığının postoperatif ağrıyı azalttığına dair bulgular rapor edilmiştir. Ng ve ark. (Ng ve ark., 2004) tarafından yapılan bir çalışmada, 3 mm'den büyük periapikal lezyonlara sahip dişlerin, daha küçük lezyonlara sahip olanlara göre anlamlı derecede daha az post operatif ağrısıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda iki grupta periapikal lezyon boyutu ile postoperatif ağrı ilişkisi açısından istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. İki grupta da periapikal lezyon boyutu homojen dağılmıştır. Postoperatif ağrı bakımından fark olmamasının sebebi bundan kaynaklanıyor olabilir.

Rotasyon ve resiprokasyon hareketi yapan döner ege sistemlerinin postoperatif ağrı üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Caviedes-Bucheli ve ark. (Caviedes-Bucheli ve ark., 2016), sistematik incelemelerinde, reciproc hareketle kullanılan eğelerle tedavi edilen dişlerde nöropeptid ekspresyonunun, döner ege sistemine göre daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Nekoofar ve ark. (Nekoofar ve ark., 2015), Protaper sistemi kullanarak postoperatif ağrıyı incelemiş ve Hyflex EDM

ile Reciproc Blue eğe sistemlerinin kullanıldığı bir çalışmada, Reciproc eğelerinin tek seanslı kök kanal tedavisinde döner Hyflex EDM eğelerine göre daha fazla ağrıya neden olduğunu bulmuştur. Topçuoğlu ve Topçuoğlu (Topçuoğlu & Topçuoğlu, 2017), yeniden tedavi vakalarında el eğeleri, ProTaper Universal Retreatment ve Reciproc eğe sistemlerini kullanmış ve el eğelerinin daha fazla postoperatif ağrıya neden olduğunu bildirmiştir. Comparin ve ark. (Comparin ve ark., 2017), kök kanal yeniden tedavisinde Mtwo ve Reciproc eğelerle yapılan çalışmalarda postoperatif ağrı açısından anlamlı bir fark bulamamıştır. Bazı araştırmacılar, resiprokasyon hareketi yapan döner eğe sistemlerinin rotasyon hareketi yapan sistemlere kıyasla, postoperatif ağrıya daha az neden olduğunu bildirmiştir (Neelakantan & Sharma, 2015; Shamszadeh ve ark., 2020). Çalışmamızda iki grupta aynı numara ve marka resiprokal eğe sistemi kullanılarak kök kanal şekillendirmesi yapıldı. Böylece her iki grup için standardizasyon sağlandı.

Enfekte debrisin ve irrigasyon solüsyonlarının periradiküler dokulara ekstrüzyonu, postoperatif ağrının en önemli nedenlerinden biri olabilir (Seltzer & Naidorf, 1985; Wittgow & Sabiston, 1975; Yoldas ve ark., 2004). Çalışmamızda her iki grupta da aynı miktarda irrigasyon solüsyonu, aynı eğe sistemi, aynı boyutta apikal preperasyon yapıldı. Bu sebepten dolayı apikalden ekstrüze olan irrigasyon ve debris miktarının aynı olduğu düşünülmektedir. Bu durum gruplar arası postoperatif ağrı düzeylerinin benzer olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda, gruplar arasında analjezik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Bu sonuç, literatür tarafından desteklenmektedir (Gündoğar ve ark., 2021; Middha ve ark., 2017; Topçuoğlu ve ark., 2018). Mekanik enstrümantasyon ve irrigasyon solüsyonlarının periapikal bölgeye taşması, postoperatif ağrıya yol açabilir (Siqueira, 2003) ve bu durum hastaların analjezik kullanımını

gerektirebilir. Çalışmamızda her iki grupta da aynı ege sistemi ve aynı miktarda irrigasyon solüsyonu kullanılarak, her iki grup için standart bir protokol uygulanmıştır. Çalışmamızda postoperatif 1. günde her iki grupta da hafif ağrı olmuştur. Analjezik kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmayışı bu sebepten kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda kanal tedavisi tekrarı sonrası apikal preperasyon boyutu #40.04 olarak belirledik. Kanalin daha fazla genişletilmesi, irrigasyon solüsyonlarının akışını kolaylaştırırken aynı zamanda enfekte dentin miktarının daha fazla uzaklaştırılmasını sağlar. Rodrigues ve ark. (Rodrigues ve ark., 2017), yaptıkları çalışmada, apikal preparasyon boyutunun büyütülmesiyle kök kanalından daha fazla bakterinin uzaklaştırıldığını ve bu durumun qPCR ile tespit edildiğini rapor etmişlerdir. Ancak, kök kanalının aşırı genişletilmesi, irrigasyon solüsyonlarının ve mikroorganizmaların yan ürünlerinin periapikal dokulara taşmasına yol açabilir ve bu durum postoperatif ağrıya neden olabilir. Cunningham ve Mullaney (Cunningham & Mullaney, 1992)'nin çalışmasında, kök kanal sisteminden periapikal dokulara sızan irrigasyon solüsyonları, debris ve mikroorganizmaların periradiküler dokularda irritasyona neden olarak farklı düzeylerde postoperatif ağrı oluşturabileceği belirtilmiştir. Her iki grubumuzda apikal preperasyon miktarının aynı tutulması, gruplar arası postoperatif ağrı düzeylerinin benzer olmasını açıklayabilir.

Ağrı durumunu değerlendirmek için, bu subjektif deneyimi mümkün olduğunca objektif hale getirmek amacıyla, hastanın ağrının şiddetini ve niteliğini kelimeler veya sayılarla ifade ettiği çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Araştırmalar, VAS'ın en sık kullanılan ölçüm yöntemlerinden biri olduğunu ve ağrı ölçümünde güvenilir ve geçerli bir skala olarak

kabul edildiğini göstermiştir (Al-Negrish & Hababbeh, 2006; Jensen ve ark., 2003). Bu çalışmalar da göz önünde bulundurularak biz de çalışmamızda VAS skalasını tercih ettik.

Son yıllarda *C. albicans*'a karşı yeni stratejiler geliştirmeye yönelik önemli araştırmalar yapılmaktadır. Örneğin, kitosan-klorheksidin nanopartikülleri içeren bir medikamentin etkinliği incelenmiştir (Wassel ve ark., 2023). Bunun yanı sıra, hidroksiapatit disklerde aminochalcon bazlı irrigant kullanımı (Graciani ve ark., 2023), nano-kurkumin ile ultrason dalgalarının ve fotodinamik tedavinin kombinasyonu gibi yeni yöntemler araştırılmıştır (Moradi Eslami ve ark., 2019; Yasini ve ark., 2022). Farklı çalışma modelleri ve yöntemler nedeniyle bu yaklaşımlar çalışmamızın bulguları ile doğrudan karşılaştıramamaktadır. Literatürde kalsiyum silikat esaslı kök kanal medikamentinin *C. albicans*'a karşı etkinliğini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, *C. albicans* miktarları açısından her iki grupta, grup içi S2-S3 örnekleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Mejia (Mejía, 2014) yaptığı çalışmada $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 'in, *E. faecalis* ve *C. albicans* üzerinde antimikrobiyal ve antifungal aktivite sergilediğini gösterdi. Aynı şekilde Delgado ve ark. (Delgado ve ark., 2013) Yaptıkları çalışmada kalsiyum hidroksitin anlamlı derecede antifungal etkisi olduğunu gösterdi. Kullandığımız iki medikament, antimikrobiyal ve antifungal etkilerini hidroksil iyonu salarak pH yükselmesi ile göstermektedir. Çalışmamızın verileri bu çalışmalarla uyumludur.

C. albicans'ın önemli bir virülans faktörü, blastospor ve hifal forma geçiş yapabilme yeteneğidir. Bu özellik, konakçı dokusuna invazyonunu sağlar ve makrofajlar tarafından fagositozdan kaçınmasına yardımcı olur (Siqueira & Sen, 2004). Ayrıca tigmotropizm özelliği sayesinde derin dentin tübüllerine nüfuz edebilir (Chua ve ark., 2014). *C. albicans*, 48 saat içinde biyofilm oluşturabilir (Tyagi ve ark., 2013). Geniş bir pH

aralığında, yüksek alkali ortamda ve ekolojik olarak zorlu koşullarda hayatta kalabilir, bu da onun kalıcı enfeksiyonlara neden olmasına olanak tanır (Siqueira & Sen, 2004). *C. albicans* ayrıca dentin yüzeyine yapışabilir ve bakterilerle birlikte agregasyon oluşturabilir (Siqueira & Sen, 2004). *Candida albicans*'ın oluşturduğu dirençli biyofilm; açlığa, alkalik ortama, mekanik kuvvetlere ve çeşitli antimikrobiyal kimyasallara karşı korunma sağlar (Du ve ark., 2021; Fu ve ark., 2021). Ayrıca, *C. albicans* PacC (pH-yanıt transkripsiyon faktörü) içerir. Bu faktör; pigmentasyon, azot kaynağı kullanımı, penisilin sentezi ve alkali pH'da büyüme gibi çeşitli özellikleri kontrol ederek *C. albicans*'ın direncini arttırmaktadır (Ramon ve ark., 1999; Wilson ve ark., 1999). Çalışmamızda bazı S3 örneklerinde candida albicansın tamamen ortadan kaldırılamadığı görüldü. Bu sonuç candida albicansın dirençli olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda S3 aşamasında gruplar arasında candida miktarı açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Retreatment gerektiren dişlerdeki dirençli mikroflora ve mevcut medikamentlerin sınırlı etkinliği nedeniyle benzer sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Çalışmamızda, her iki gruptaki S1 örneklerinden S2 örneklerine geçişte *Candida albicans* açısından sayısal olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Elde edilen sonuçlar, kanal eğeleriyle gerçekleştirilen mekanik preparasyonun yanı sıra, %2,5 NaOCl ve %17'lik EDTA kullanılarak etkili bir irrigasyon sağlandığını göstermektedir. NaOCl ve EDTA'nın *Candida albicans* üzerindeki etkinliği literatürde iyi belgelenmiştir (Ruff ve ark., 2006; Sen ve ark., 2000b; Şen ve ark., 1999; Waltimo, Ørstavik, ve ark., 1999). Şen ve ark. (Şen ve ark., 1999), %0,12 CHX, %0,5 NaOCl ve %5 NaOCl'nin *C. albicans* üzerindeki antifungal özelliklerini araştırdı. Çalışmalarında, smear tabakası mevcut olduğunda *C. albicans*'ın bu irrigasyon solüsyonlarına karşı daha dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Smear tabakası olmadığında, NaOCl'nin 30 dakika sonra antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ruff ve ark. (Ruff ve ark., 2006), *C. albicans*'a karşı %6

NaOCl, %2 CHX, %17 EDTA ve BioPure etkinliğini araştırdı. Çalışma sonuçları, %2 CHX ve %6 NaOCl'nin eşit derecede etkili olduğunu ve %17 EDTA ile BioPure MTAD'ye göre istatistiksel olarak üstün olduğunu göstermiştir. Chandra ve ark. (Chandra ve ark., 2010), yaptığı çalışmada %5,25 NaOCl, *Candida albicans*'a karşı %2 CHX ve %17 EDTA'ya kıyasla daha etkili bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmalar ile uyumludur. S1 örneklerinden S2 örneklerine geçişte görülen istatistiksel olarak anlamlı fark kemomekanik preperasyon ve final irrigasyonu sebebiyle olabilir.

Mikroorganizmaları kök kanalından uzaklaştırmak amacıyla, kemomekanik temizliğe ek olarak PUI kullanımını inceleyen birçok çalışma literatürde yer almaktadır (Alves ve ark., 2011; Siqueira ve ark., 1997; Tardivo ve ark., 2010). Ancak, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bazı araştırmalarda, PUI'nin etkili bir ek dezenfeksiyon yöntemi olduğu belirtilmişken (Huque ve ark., 1998), diğer çalışmalarda PUI'nin etkisi ile ilgili belirgin bir fark bulunmamıştır (Alves ve ark., 2011; Siqueira ve ark., 1997). Bu çelişkilerin, farklı değerlendirme kriterlerinden ve deney düzeneklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Paiva ve ark. (Paiva ve ark., 2012), PUI ile klorheksidinin nekrotik kanallı ve apikal periodontitisli dişlerde mikroorganizma sayısını azaltmadaki etkinliğini PCR ve kültür yöntemleri ile karşılaştırmıştır. Her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Paiva ve ark. (Paiva ve ark., 2012), yaptıkları başka bir in vivo çalışmada, nekrotik kanallı dişlerde ek dezenfeksiyon yöntemi olarak PUI'nin etkisini araştırmışlardır. PUI'nin kemomekanik preparasyondan sonra bakteri sayısını %18,2 oranında azalttığı belirlendi. Aynı çalışmada, kemomekanik preparasyon sonrasında uygulanan PUI'nin, *E. faecalis* üzerinde %19, *C. albicans* üzerinde ise %63 oranında azalma sağladığı görülmüştür. Huque ve ark. (Huque ve ark., 1998) yaptığı çalışmada, PUI'nin smear tabakasından etkili bir şekilde mikroorganizma elimine ettiği görüldü. Bu çalışmalar göz önünde

bulundurulduğunda, çalışmamızda irrigasyonların aktivasyonu için pasif ultrasonik aktivasyon kullanılmıştır.

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) gibi moleküler yöntemler, kültür yöntemlerine kıyasla daha geniş bir mikroorganizma popülasyonunu değerlendirme avantajına sahiptir. Bu yöntem, yalnızca kültürde ekilebilen bakterileri değil, aynı zamanda canlı olup düşük metabolik aktivite gösterdikleri için kültür yöntemleriyle tespit edilemeyen bakterileri de tespit edebilir. Literatürde birçok çalışma total bakteri yükü ve total mantar değişimini belirlemek için qPCR yöntemini kullanmıştır (Arruda ve ark., 2018; Karataş ve ark., 2020; Zahran ve ark., 2021). Bu çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda biz de çalışmamızda qPCR kullandık. Bu teknik, hem ölü hem de canlı bakteriler arasında ayırım yapmaksızın, toplam bakteri DNA'sını tespit edebilen bir yöntemdir. Kök kanalından ölü bakterilerin DNA'sının tamamen uzaklaştırılamamış olması, kültürde negatif sonuç verirken, PCR ile pozitif sonuç elde edilmesine yol açabilir.

Tez çalışmamızın sınırlamalarından biri, her ne kadar dişlerin final apikal preparasyon boyutları standardize edilmiş olsa da, kök kanal anatomisinin kendine özgü üç boyutlu yapısı nedeniyle isthmuslar, apikal deltalar ve lateral kanalların tam olarak şekillendirilmesi ve dezenfeksiyonunun yetersiz kalma olasılığıdır. Bu alanlarda kalan mikroorganizmalar ve yan ürünleri, postoperatif ağrının artışına neden olabilir. Siqueira ve ark. (Siqueira ve ark., 2002) tarafından yapılan çalışmada, ağrının genellikle mikroorganizmalardan kaynaklandığı ve tedavi sırasında etkili bir antimikrobiyal stratejinin uygulanmasıyla ağrı insidansının azaltılabileceği belirtilmiştir. Bu bulgu, kök kanal tedavisinde tam dezenfeksiyonun önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Tez çalışmamızın diğer sınırlaması ise, saf kalsiyum hidroksit tozu yerine %45 oranında kalsiyum hidroksit içerikli premix bir medikament kullanılmış olmasıdır. Kalsiyum hidroksit medikamentinin etkinliğini belirleyen faktörler arasında, patın hazırlanma yöntemi, radyoopasite seviyesi ve kök kanalına uygulanma şekli bulunmaktadır (Deveaux ve ark., 2000; Siqueira & De Uzeda, 1998). Aynı zamanda kalsiyum hidroksitin kanal boyunca homojen yerleşimini sağlamak zordur. Kalsiyum hidroksit ile kombine edilen taşıyıcıların kıvamı klinik kullanım kolaylığını etkiler ve kanal sistemine homojen dağılımını engelleyebilir (Grover & Shetty, 2014) buna bağlı olarak medikamentlerin uygulanma yöntemindeki farklılıklar sonuçları etkileyebilir. Kullandığımız kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamenti enjektabl bir formda olduğundan dolayı, medikamentlerin kök kanalına uygulama metodununun aynı olmasını sağlamak amacıyla enjektabl bir kalsiyum hidroksit içerikli medikament tercih ettik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Retreatment gereken dişlerde kalsiyum silikat ve kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentleri total bakteri yükü seviyelerinde anlamlı bir düşüş sağladı.
- Kalsiyum hidroksit içerikli kök kanal medikamentinin kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentine göre total bakteri yükü yüzdelik değişiminde daha etkili bir azalma sağladığı görüldü.
- Her iki medikament de *C. albicans* miktarında anlamlı bir düşüş sağladı ve antifungal etkileri benzerdi.
- Kemomekanik preparasyonun ve NaOCL-EDTA ile yapılan final irrigasyonun total bakteri yükü ve *C. albicans* miktarlarında anlamlı bir düşüş sağladığı görüldü.
- Postoperatif ağrı açısından her iki grupta benzer ağrı seviyeleri gözlemlendi ve postoperatif birinci günden itibaren kademeli olarak azaldı.
- Kalsiyum hidroksit grubunda, preoperatif ağrı ve postoperatif 1.gün ağrı düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı.

Bu çalışmanın sınırlamaları dahilinde, kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamentinin total bakteri yükü ve *C. albicans* seviyelerini azaltmada etkili olduğu görüldü. Ancak, kalsiyum hidroksit içerikli medikamentin total bakteri yükündeki yüzdelik değişimi açısından daha büyük bir azalma sağladığı göz önünde bulundurulmalıdır. Her iki medikamentin antifungal etkileri ve postoperatif ağrı seviyeleri benzerdir. Kalsiyum silikat içerikli kök kanal medikamenti ile ilgili daha ileri klinik çalışmalara yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., Baker, D. L., & Abbas, A. K. (2021). *Cellular and molecular immunology / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai ; illustrations by David L. Baker.*
- Abbott, P. V. (2004). Classification, diagnosis and clinical manifestations of apical periodontitis. *Endodontic Topics*, 8(1), 36-54. <https://doi.org/10.1111/J.1601-1546.2004.00098.X>
- Abbott, P. V. (1990). Medicaments: aids to success in endodontics. Part 1. A review of the literature. *Australian dental journal*, 35(5), 438-448. <https://doi.org/10.1111/J.1834-7819.1990.TB05427.X>
- Abbott, P. V. (1994). Factors associated with continuing pain in endodontics. *Australian dental journal*, 39(3), 157-161. <https://doi.org/10.1111/J.1834-7819.1994.TB03084.X>
- AbdurRahman, S., Abdel Aziz, S. M., Gawdat, S. I., & AbdalSamad, A. M. (2019). Postoperative pain of patients with necrotic teeth with apical periodontitis following single visit endodontic treatment versus multiple visit endodontic treatment using triple antibiotic paste: A randomized clinical trial. *F1000Research*, 8. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.19936.1/DOI>
- Al-Hezaimi, K., Al-Hamdan, K., Naghshbandi, J., Oglesby, S., Simon, J. H. S., & Rotstein, I. (2005). Effect of white-colored mineral trioxide aggregate in different concentrations on *Candida albicans* in vitro. *Journal of endodontics*, 31(9), 684-686. <https://doi.org/10.1097/01.don.0000157983.12835.e0>
- Alí, A., Olivieri, J. G., Duran-Sindreu, F., Abella, F., Roig, M., & García-Font, M. (2016). Influence of preoperative pain intensity on postoperative pain after root canal treatment: A prospective clinical study. *Journal of dentistry*, 45, 39-42. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2015.12.002>
- Ali, S., Mulay, S., Palekar, A., Sejjal, D., Joshi, A., & Gufran, H. (2012). Prevalence of and factors affecting post-obturation pain following single visit root canal treatment in Indian population: A prospective, randomized clinical trial. *Contemporary clinical dentistry*, 3(4), 459-463. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.107440>
- Allen, L. B., Lu, Q., Tsao, J. C. I., Worthman, C. M., & Zeltzer, L. K. (2009). Sex differences in the association between cortisol concentrations and laboratory pain responses in healthy children. *Gender Medicine*, 6(PART 2), 193-207. <https://doi.org/10.1016/J.GENM.2009.03.001>
- Almeida, G., Martin, A., Bueno, C., & Cunha, R. (2012). Influence of irrigating solution on postoperative pain following single-visit endodontic treatment: randomized clinical trial. *J Can Dent Assoc*. <https://www.academia.edu/download/99895703/c84.pdf>
- Al-Negrish, A. R. S., & Habahbeh, R. (2006a). Flare up rate related to root canal treatment of asymptomatic pulpally necrotic central incisor teeth in patients attending a military hospital. *Journal of Dentistry*, 34(9), 635-640. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2005.12.007>
- Al-Negrish, A. R. S., & Habahbeh, R. (2006b). Flare up rate related to root canal treatment of asymptomatic pulpally necrotic central incisor teeth in patients attending a military hospital. *Journal of dentistry*, 34(9), 635-640. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2005.12.007>
- Alonso-Ezpeleta, L. O., Gasco-Garcia, C., Castellanos-Cosano, L., Martín-González, J., López-Frías, F. J., & Segura-Egea, J. J. (2012). Postoperative

- pain after one-visit root-canal treatment on teeth with vital pulps: comparison of three different obturation techniques. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 17(4). <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.17898>
- Alves, F. R. F., Almeida, B. M., Neves, M. A. S., Moreno, J. O., Rôças, I. N., & Siqueira, J. F. (2011). Disinfecting oval-shaped root canals: effectiveness of different supplementary approaches. *Journal of endodontics*, 37(4), 496-501. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.12.008>
- Alves, F. R. F., Andrade-Junior, C. V., Marceliano-Alves, M. F., Pérez, A. R., Rôças, I. N., Versiani, M. A., Sousa-Neto, M. D., Provenzano, J. C., & Siqueira, J. F. (2016). Adjunctive Steps for Disinfection of the Mandibular Molar Root Canal System: A Correlative Bacteriologic, Micro-Computed Tomography, and Cryopulverization Approach. *Journal of endodontics*, 42(11), 1667-1672. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2016.08.003>
- Anderson, A. C., Hellwig, E., Vespermann, R., Wittmer, A., Schmid, M., Karygianni, L., & Al-Ahmad, A. (2012). Comprehensive analysis of secondary dental root canal infections: a combination of culture and culture-independent approaches reveals new insights. *PloS one*, 7(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0049576>
- Angın, A. E., Özkan, H. D., Saral, İ. P., & Aydın, B. (2024). The incidence and intensity of postoperative pain and Flare-up following the use of three different intracanal medicaments in teeth with posttreatment apical periodontitis: a randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*, 28(7). <https://doi.org/10.1007/S00784-024-05760-W>
- Aoun, C., El Osta, N., Naaman, A., Zogheib, C., & Khalil, I. (2019). Post-endodontic flare-ups after a single-visit treatment using the FUI scoring method and associated factors: A clinical prospective study. *Volume 20, Issue 9, Pages 1033 - 1040*, 20(9), 1033-1040. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2658>
- Arendorf, T. M., & Walker, D. M. (1980). The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Archives of oral biology*, 25(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(80\)90147-8](https://doi.org/10.1016/0003-9969(80)90147-8)
- Arias, A., De La Macorra, J. C., Azabal, M., Hidalgo, J. J., & Peters, O. A. (2015). Prospective case controlled clinical study of post-endodontic pain after rotary root canal preparation performed by a single operator. *Journal of dentistry*, 43(3), 389-395. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2014.07.008>
- Arias, A., de la Macorra, J. C., Hidalgo, J. J., & Azabal, M. (2013). Predictive models of pain following root canal treatment: a prospective clinical study. *International endodontic journal*, 46(8), 784-793. <https://doi.org/10.1111/iej.12059>
- Arias, A., De la Macorra, J. C., Hidalgo, J. J., & Azabal, M. (2013). Predictive models of pain following root canal treatment: a prospective clinical study. *International endodontic journal*, 46(8), 784-793. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12059>
- Arruda, M. E. F., Neves, M. A. S., Diogenes, A., Mdala, I., Guilherme, B. P. S., Siqueira, J. F., & Rôças, I. N. (2018). Infection Control in Teeth with Apical Periodontitis Using a Triple Antibiotic Solution or Calcium Hydroxide with Chlorhexidine: A Randomized Clinical Trial. *Journal of endodontics*, 44(10), 1474-1479. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2018.07.001>
- Arruda, R. A. A., Cunha, R. S., Miguita, K. B., Silveira, C. F. M., De Martin, A. S., Pinheiro, S. L., Rocha, D. G. P., & Bueno, C. E. S. (2012). Sealing ability of mineral trioxide aggregate (MTA) combined with distilled water,

- chlorhexidine, and doxycycline. *Journal of oral science*, 54(3), 233-239. <https://doi.org/10.2334/JOSNUSD.54.233>
- Arslan, H., Seckin, F., Kurklu, D., Karatas, E., Yanikoglu, N., & Capar, I. D. (2017). The effect of various occlusal reduction levels on postoperative pain in teeth with symptomatic apical periodontitis using computerized analysis: a prospective, randomized, double-blind study. *Clinical oral investigations*, 21(3), 857-863. <https://doi.org/10.1007/S00784-016-1835-Y>
- Arslan, H., Topcuoglu, H. S., & Aladag, H. (2011). Effectiveness of tenoxicam and ibuprofen for pain prevention following endodontic therapy in comparison to placebo: a randomized double-blind clinical trial. *Journal of oral science*, 53(2), 157-161. <https://doi.org/10.2334/JOSNUSD.53.157>
- Ateş, A. A., & Dumani, A. (2018). Pre-Post Endodontik Ağrı Üzerine Predispoze Faktörler ve Çözüm Önerileri. *Türkiye Klinikleri Endodonti - Özel Konular*, 4(2), 19-27. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-pre-post-endodontik-agri-uzerine-predispoze-faktorler-ve-cozum-onerileri-82420.html>
- Athanassiadis, B., Abbott, P. V., & Walsh, L. J. (2007). The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Australian dental journal*, 52(1 Suppl). <https://doi.org/10.1111/J.1834-7819.2007.TB00527.X>
- Atmeh, A. R., Chong, E. Z., Richard, G., Festy, F., & Watson, T. F. (2012). Dentin-cement interfacial interaction: calcium silicates and polyalkenoates. *Journal of dental research*, 91(5), 454-459. <https://doi.org/10.1177/0022034512443068>
- Attar, S., Bowles, W. R., Baisden, M. K., Hodges, J. S., & McClanahan, S. B. (2008). Evaluation of pretreatment analgesia and endodontic treatment for postoperative endodontic pain. *Journal of endodontics*, 34(6), 652-655. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.02.017>
- Aydin, E., Doğan, A., Hayri Bektaş, M., & Onyedi Eylül Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Geliş Tarihi, B. (2023). ULUSLARARASI AĞRI ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ (IASP) AĞRI TANIMININ KLİNİK VE FELSEFİ YÖNDEN TARTIŞILMASI : 2020'DE NELER DEĞİŞTİ? *Hipokrat Tıp Dergisi*, 3(2), 95-101. <https://doi.org/10.58961/HMJ.1312720>
- Babior, B. M. (1984). The respiratory burst of phagocytes. *The Journal of clinical investigation*, 73(3), 599-601. <https://doi.org/10.1172/JCI111249>
- Balaban, F. S., Skidmore, A. E., & Griffin, J. A. (1984). Acute exacerbations following initial treatment of necrotic pulps. *Journal of endodontics*, 10(2), 78-81. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(84\)80042-4](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(84)80042-4)
- Ballal, V., Kundabala, M., Acharya, S., & Ballal, M. (2007). Antimicrobial action of calcium hydroxide, chlorhexidine and their combination on endodontic pathogens. *Australian dental journal*, 52(2), 118-121. <https://doi.org/10.1111/J.1834-7819.2007.TB00475.X>
- Balto, H., Barakat, R., Basudan, S., Fakeeha, G., Alharbi, S. R., & Almohareb, R. (2024). Antibiofilm efficacy of a calcium silicate-based intracanal medicament against *Fusobacterium nucleatum* strains. *Scientific reports*, 14(1), 26679. <https://doi.org/10.1038/S41598-024-77130-1>
- Barbosa, A. F. A., Silva, E. J. N. L., Coelho, B. P., Ferreira, C. M. A., Lima, C. O., & Sassone, L. M. (2020). The influence of endodontic access cavity design on the efficacy of canal instrumentation, microbial reduction, root canal filling and fracture resistance in mandibular molars. *International endodontic journal*, 53(12), 1666-1679. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13383>

- Barbosa, S. V., Spangberg, L. S. W., & Almeida, D. (1994). Low surface tension calcium hydroxide solution is an effective antiseptic. *International endodontic journal*, 27(1), 6-10. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1994.TB00221.X>
- Bardales-Alcocer, J., Ramírez-Salomón, M., Vega-Lizama, E., López-Villanueva, M., Alvarado-Cárdenas, G., Serota, K. S., & Ramírez-Wong, J. (2021). Endodontic Retreatment Using Dynamic Navigation: A Case Report. *Journal of endodontics*, 47(6), 1007-1013. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2021.03.005>
- Barthel, C. R., Levin, L. G., Reisner, H. M., & Trope, M. (1997). TNF-alpha release in monocytes after exposure to calcium hydroxide treated Escherichia coli LPS. İçinde *International endodontic journal* (C. 30, Sayı 3, ss. 155-159). Int Endod J. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1997.00066.X>
- Bassam, S., El-Ahmar, R., Salloum, S., & Ayoub, S. (2021). Endodontic postoperative flare-up: An update. *The Saudi dental journal*, 33(7), 386-394. <https://doi.org/10.1016/J.SDENTJ.2021.05.005>
- Baumgartner, J. C., Watkins, B. J., Bae, K. S., & Xia, T. (1999). Association of black-pigmented bacteria with endodontic infections. *Journal of endodontics*, 25(6), 413-415. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(99\)80268-4](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(99)80268-4)
- Baumgartner, J. C., Watts, C. M., & Xia, T. (2000). Occurrence of Candida albicans in infections of endodontic origin. *Journal of endodontics*, 26(12), 695-698. <https://doi.org/10.1097/00004770-200012000-00003>
- Bedell, G. W., & Soll, D. R. (1979). Effects of low concentrations of zinc on the growth and dimorphism of Candida albicans: evidence for zinc-resistant and -sensitive pathways for mycelium formation. *Infection and Immunity*, 26(1), 348-354. <https://doi.org/10.1128/IAI.26.1.348-354.1979>
- Berber, V. B., Gomes, B. P. F. A., Sena, N. T., Vianna, M. E., Ferraz, C. C. R., Zaia, A. A., & Souza-Filho, F. J. (2006). Efficacy of various concentrations of NaOCl and instrumentation techniques in reducing Enterococcus faecalis within root canals and dentinal tubules. *International endodontic journal*, 39(1), 10-17. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2005.01038.X>
- Bergmans, L., Moisiadis, P., Teughels, W., Van Meerbeek, B., Quirynen, M., & Lambrechts, P. (2006). Bactericidal effect of Nd:YAG laser irradiation on some endodontic pathogens ex vivo. *International endodontic journal*, 39(7), 547-557. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2006.01115.X>
- Best, S. M., Porter, A. E., Thian, E. S., & Huang, J. (2008). Bioceramics: Past, present and for the future. *Journal of the European Ceramic Society*, 28(7), 1319-1327. <https://doi.org/10.1016/J.JEURCERAMSOC.2007.12.001>
- Bhuva, B., Patel, S., Wilson, R., Niazi, S., Beighton, D., & Mannocci, F. (2010). The effectiveness of passive ultrasonic irrigation on intraradicular Enterococcus faecalis biofilms in extracted single-rooted human teeth. *International endodontic journal*, 43(3), 241-250. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2009.01672.X>
- Birklein, F., & Schmelz, M. (2008). Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS). *Neuroscience letters*, 437(3), 199-202. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2008.03.081>
- Black, L., Breen, C., Yarwood, J., Deng, C. S., Phipps, J., & Maitland, G. (2006). Hydration of tricalcium aluminate (C3A) in the presence and absence of gypsum—studied by Raman spectroscopy and X-ray diffraction. *Journal of Materials Chemistry*, 16(13), 1263-1272. <https://doi.org/10.1039/B509904H>
- Bonilla, F. A., & Oettgen, H. C. (2010). Adaptive immunity. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2 Suppl 2). <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2009.09.017>

- Bortoluzzi, E. A., Guerreiro-Tanomaru, J. M., Tanomaru-Filho, M., & Duarte, M. A. H. (2009). Radiographic effect of different radiopacifiers on a potential retrograde filling material. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 108(4), 628-632. <https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2009.04.044>
- Brain, S. D. (1997). Sensory neuropeptides: their role in inflammation and wound healing. *Immunopharmacology*, 37(2-3), 133-152. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(97\)00055-6](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(97)00055-6)
- Brännström, M., Johnson, G., & Nordenvall, K. J. (1979). Transmission and control of dentinal pain: resin impregnation for the desensitization of dentin. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 99(4), 612-618. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.1979.0337>
- Bridier, A., Meylheuc, T., & Briandet, R. (2013). Realistic representation of *Bacillus subtilis* biofilms architecture using combined microscopy (CLSM, ESEM and FESEM). *Micron (Oxford, England : 1993)*, 48, 65-69. <https://doi.org/10.1016/J.MICRON.2013.02.013>
- Byers, M. R. (1984). Dental sensory receptors. *International review of neurobiology*, 25(C), 39-94. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)60677-7](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60677-7)
- Byström, A., Claesson, R., & Sundqvist, G. (1985). The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endodontics & dental traumatology*, 1(5), 170-175. <https://doi.org/10.1111/J.1600-9657.1985.TB00652.X>
- Byström, A., & Sunqvist, G. (1985). The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy. *International endodontic journal*, 18(1), 35-40. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1985.TB00416.X>
- Camilleri, J., & Gandolfi, M. G. (2010). Evaluation of the radiopacity of calcium silicate cements containing different radiopacifiers. *International endodontic journal*, 43(1), 21-30. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2009.01621.X>
- Carbajal Mejía, J. B. (2014). Antimicrobial effects of calcium hydroxide, chlorhexidine, and propolis on *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 5(3), 194-200. <https://doi.org/10.1111/JICD.12041>
- Caviedes-Bucheli, J., Castellanos, F., Vasquez, N., Ulate, E., & Munoz, H. R. (2016). The influence of two reciprocating single-file and two rotary-file systems on the apical extrusion of debris and its biological relationship with symptomatic apical periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *International endodontic journal*, 49(3), 255-270. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12452>
- Caviedes-Bucheli, J., Muñoz, H. R., Azuero-Holguín, M. M., & Ulate, E. (2008). Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. *Journal of endodontics*, 34(7), 773-788. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.03.010>
- Chai, W. L., Hamimah, H., Cheng, S. C., Sallam, A. A., & Abdullah, M. (2007). Susceptibility of *Enterococcus faecalis* biofilm to antibiotics and calcium hydroxide. *Journal of oral science*, 49(2), 161-166. <https://doi.org/10.2334/JOSNUSD.49.161>
- Chandra, J., Kuhn, D. M., Mukherjee, P. K., Hoyer, L. L., McCormick, T., & Ghannoum, M. A. (2001). Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: Development, architecture, and drug resistance. *Journal of Bacteriology*, 183(18), 5385-5394. <https://doi.org/10.1128/JB.183.18.5385->

5394.2001/ASSET/3EEF7B01-4BA3-483F-A5A3-6A7FFCB37D24/ASSETS/GRAPHIC/JB1810569007.JPEG

- Chandra, S. S., Miglani, R., Srinivasan, M. R., & Indira, R. (2010). Antifungal efficacy of 5.25% sodium hypochlorite, 2% chlorhexidine gluconate, and 17% EDTA with and without an antifungal agent. *Journal of endodontics*, 36(4), 675-678. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.01.015>
- Cheung, G. S. P., & Ho, M. W. M. (2001). Microbial flora of root canal-treated teeth associated with asymptomatic periapical radiolucent lesions. *Oral microbiology and immunology*, 16(6), 332-337. <https://doi.org/10.1034/J.1399-302X.2001.160603.X>
- Chirife, J., Herszage, L., Joseph, A., Bozzini, J. P., Leardini, N., & Kohn, E. S. (1983). In vitro antibacterial activity of concentrated polyethylene glycol 400 solutions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 24(3), 409-412. <https://doi.org/10.1128/AAC.24.3.409>
- Chiu, I. M., Von Hehn, C. A., & Woolf, C. J. (2012). Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nature neuroscience*, 15(8), 1063-1067. <https://doi.org/10.1038/NN.3144>
- Chugal, N. M., Clive, J. M., & Spångberg, L. S. W. (2003). Endodontic infection: Some biologic and treatment factors associated with outcome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 96(1), 81-90. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(02\)91703-8](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(02)91703-8)
- Coico, R. (2015). *Immunology a short course*. (G. Sunshine, Ed.; Seventh edition /...) [Unknown]. Wiley Blackwell.
- Collins, G., Kavanagh, S., McHugh, S., Connaughton, S., Kearney, A., Rice, O., Carrigg, C., Scully, C., Bhreathnach, N., Mahony, T., Madden, P., Enright, A. M., & O'Flaherty, V. (2006). Accessing the black box of microbial diversity and ecophysiology: recent advances through polyphasic experiments. *Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering*, 41(5), 897-922. <https://doi.org/10.1080/10934520600614546>
- Comparin, D., Moreira, E. J. L., Souza, E. M., De-Deus, G., Arias, A., & Silva, E. J. N. L. (2017). Postoperative Pain after Endodontic Retreatment Using Rotary or Reciprocating Instruments: A Randomized Clinical Trial. *Journal of endodontics*, 43(7), 1084-1088. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.02.010>
- Conrads, G., Gharbia, S. E., Gulabivala, K., Lampert, F., & Shah, H. N. (1997). The use of a 16s rDNA directed PCR for the detection of endodontopathogenic bacteria. *Journal of endodontics*, 23(7), 433-438. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(97\)80297-X](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(97)80297-X)
- Costerton, J. W., Cheng, K. J., Geesey, G. G., Ladd, T. I., Nickel, J. C., Dasgupta, M., & Marrie, T. J. (1987). Bacterial biofilms in nature and disease. *Annual review of microbiology*, 41(Volume 41.), 435-464. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.MI.41.100187.002251/CITE/REFWORKS>
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science (New York, N.Y.)*, 284(5418), 1318-1322. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.284.5418.1318>
- Crumpton, B. J., Goodell, G. G., & McClanahan, S. B. (2005). Effects on smear layer and debris removal with varying volumes of 17% REDTA after rotary instrumentation. *Journal of endodontics*, 31(7), 536-538. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000148871.72896.1D>

- Cunningham, C. J., & Mullaney, T. P. (1992). Pain control in endodontics. *Dental clinics of North America*, 36(2), 393-408.
- Cymerman, J. J., Cymerman, D. H., Walters, J., & Nevins, A. J. (1984). Human T lymphocyte subpopulations in chronic periapical lesions. *Journal of endodontics*, 10(1), 9-11. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(84\)80246-0](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(84)80246-0)
- da Silva, E. J. N. L., Monteiro, M. R., Belladonna, F. G., Almeida, J. F., De-Deus, G., & Neves, A. de A. (2015). Postoperative pain after foraminal instrumentation with a reciprocating system and different irrigating solutions. *Brazilian dental journal*, 26(3), 216-221. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201300311>
- Darvell, B. W., & Wu, R. C. T. (2011). "MTA"-an Hydraulic Silicate Cement: review update and setting reaction. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, 27(5), 407-422. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2011.02.001>
- Dawood, A. E., Parashos, P., Wong, R. H. K., Reynolds, E. C., & Manton, D. J. (2017). Calcium silicate-based cements: composition, properties, and clinical applications. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 8(2). <https://doi.org/10.1111/JICD.12195>
- De Aza, P. N., García-Bernal, D., Cragolini, F., Velasquez, P., & Meseguer-Olmo, L. (2013). The effects of Ca₂SiO₄-Ca₃(PO₄)₂ ceramics on adult human mesenchymal stem cell viability, adhesion, proliferation, differentiation and function. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 33(7), 4009-4020. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2013.05.043>
- De Gomes, B. P. F. A., Ferraz, C. C. R., Garrido, F. D., Rosalen, P. L., Zaia, A. A., Teixeira, F. B., & De Souza-Filho, F. J. (2002). Microbial susceptibility to calcium hydroxide pastes and their vehicles. *Journal of endodontics*, 28(11), 758-761. <https://doi.org/10.1097/00004770-200211000-00003>
- Delves, P. J., & Roitt, I. M. (2000). The immune system. First of two parts. *The New England journal of medicine*, 343(1), 37-49. <https://doi.org/10.1056/NEJM200007063430107>
- Demiralp Sacide, & Demiralp Samimi. (2013). *Diş Hekimliğinde Anestezi*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınları.
- Demirel S. (2012). Molecular techniques for determining microbial diversity in treatment systems. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, 30(2), 179-. <https://sigma.yildiz.edu.tr/article/889>
- Denison, S. H. (2000). pH Regulation of Gene Expression in Fungi. *Fungal Genetics and Biology*, 29(2), 61-71. <https://doi.org/10.1006/FGBI.2000.1188>
- Deveaux, E., Dufour, D., & Boniface, B. (2000). Five methods of calcium hydroxide intracanal placement: an in vitro evaluation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 89(3), 349-355. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(00\)70101-6](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(00)70101-6)
- Dhupal, M., Oh, J. M., Tripathy, D. R., Kim, S. K., Koh, S. B., & Park, K. S. (2018). Immunotoxicity of titanium dioxide nanoparticles via simultaneous induction of apoptosis and multiple toll-like receptors signaling through ROS-dependent SAPK/JNK and p38 MAPK activation. *International journal of nanomedicine*, 13, 6735-6750. <https://doi.org/10.2147/IJN.S176087>
- Dhyani, V. K., Chhabra, S., Sharma, V. K., & Dhyani, A. (2022). A randomized controlled trial to evaluate the incidence of postoperative pain and flare-ups in single and multiple visits root canal treatment. *Medical journal, Armed Forces India*, 78(Suppl 1), S35-S41. <https://doi.org/10.1016/J.MJAFI.2020.03.010>

- Distel, J. W., Hatton, J. F., & Gillespie, M. J. (2002). Biofilm formation in medicated root canals. *Journal of endodontics*, 28(10), 689-693. <https://doi.org/10.1097/00004770-200210000-00003>
- Dong, X., & Xu, X. (2023). Bioceramics in Endodontics: Updates and Future Perspectives. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 10(3). <https://doi.org/10.3390/BIOENGINEERING10030354>
- Doughty-Shenton, D., Joseph, J. D., Zhang, J., Pagliarini, D. J., Kim, Y., Lu, D., Dixon, J. E., & Casey, P. J. (2010). Pharmacological targeting of the mitochondrial phosphatase PTPMT1. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 333(2), 584-592. <https://doi.org/10.1124/JPET.109.163329>
- Douglas, L. J. (2003). Candida biofilms and their role in infection. *Trends in Microbiology*, 11(1), 30-36. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(02\)00002-1](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(02)00002-1)
- Dummer, P. M. H., Hicks, R., & Huws, D. (1980). Clinical signs and symptoms in pulp disease. *International endodontic journal*, 13(1), 27-35. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1980.TB00834.X>
- Dupont, B., Graybill, J. R., Armstrong, D., Laroche, R., Touzé, J. E., & Wheat, L. J. (1992). Fungal infections in AIDS patients. *Journal of medical and veterinary mycology : bi-monthly publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, 30 Suppl 1(S1), 19-28. <https://doi.org/10.1080/02681219280000731>
- Eda S. (1961). Histochemical analysis in the mechanism of dentine formation in dog's pulp. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 2(2), 59-88.
- Edanami, N., Belal, R. S. I., Takenaka, S., Yoshida, K., Gutierrez, R. E. B., Takahara, S., Yoshida, N., Ohkura, N., & Noiri, Y. (2023). In Vivo Assessment of the Calcium Salt-Forming Ability of a New Calcium Silicate-Based Intracanal Medicament: Bio-C Temp. *Dentistry journal*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/DJ11040091>
- Edgcomb, V. P., McDonald, J. H., Devereux, R., & Smith, D. W. (1999). Estimation of bacterial cell numbers in humic acid-rich salt marsh sediments with probes directed to 16S ribosomal DNA. *Applied and environmental microbiology*, 65(4), 1516-1523. <https://doi.org/10.1128/AEM.65.4.1516-1523.1999>
- Egan, M. W., Spratt, D. A., Ng, Y. L., Lam, J. M., Moles, D. R., & Gulabivala, K. (2002). Prevalence of yeasts in saliva and root canals of teeth associated with apical periodontitis. *International endodontic journal*, 35(4), 321-329. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.2002.00478.X>
- ElMubarak, A. H. H., Abu-bakr, N. H., & Ibrahim, Y. E. (2010). Postoperative pain in multiple-visit and single-visit root canal treatment. *Journal of endodontics*, 36(1), 36-39. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2009.09.003>
- Emara, R. S., Abou El Nasr, H. M., & El Boghdadi, R. M. (2019). Evaluation of postoperative pain intensity following occlusal reduction in teeth associated with symptomatic irreversible pulpitis and symptomatic apical periodontitis: a randomized clinical study. *International endodontic journal*, 52(3), 288-296. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13012>
- Engelkirk, P. G. ., Duben-Engelkirk, J. L. ., & Dowell, V. R. . (1992). *Principles and practice of clinical anaerobic bacteriology : a self-instructional text and bench manual*. 462. https://books.google.com/books/about/Principles_and_Practice_of_Clinical_Anae.html?hl=tr&id=0bT0AAAACAAJ
- Erdem Hepsenoglu, Y., Eyuboglu, T. F., & Özcan, M. (2018). Postoperative Pain Intensity after Single- versus Two-visit Nonsurgical Endodontic Retreatment:

- A Randomized Clinical Trial. *Journal of endodontics*, 44(9), 1339-1346.
<https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2018.05.017>
- Erlich, H. A., Gelfand, D., & Sninsky, J. J. (1991). Recent advances in the polymerase chain reaction. *Science (New York, N.Y.)*, 252(5013), 1643-1651.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.2047872>
- Esberard, R., Carnes, D., & del Rio, C. (1996). Changes in pH at the dentin surface in roots obturated with calcium hydroxide pastes. *Journal of endodontics*, 22(8), 402-405. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(96\)80239-1](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(96)80239-1)
- Estrela, C., & Pesce, H. F. (1994). *Análise química de pastas de hidróxido de cálcio, frente a liberação de íons cálcio, de íons hidroxila e formação de carbonato de cálcio, na presença de tecido conjuntivo de cão.*
<https://repositorio.usp.br/item/000740319>
- Estrela, C., & Pesce, H. F. (1997). Chemical analysis of the formation of calcium carbonate and its influence on calcium hydroxide pastes in connective tissue of the dog--Part II. *Brazilian dental journal*, 8(1), 49-53.
- Estrela, C., Pimenta, F. C., Ito, I. Y., & Bammann, L. L. (1998). In vitro determination of direct antimicrobial effect of calcium hydroxide. *Journal of endodontics*, 24(1), 15-17. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80205-7](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80205-7)
- Estrela, C., Sydney, G. B., Bammann, L. L., & Felipe Júnior, O. (1995). Mechanism of action of calcium and hydroxyl ions of calcium hydroxide on tissue and bacteria. *Brazilian dental journal*, 6(2), 85-90.
- F. Milano, N., Girardi, V., Bergold, A. M., & Gusmão Chiapini, L. (1991). Alguns aspectos do uso do hipoclorito de sódio em endodontia. *Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre*, 32(1), 7-10. <https://doi.org/10.22456/2177-0018.101955>
- Fabricious L, Dahlen G, Öhman A.E, & Möller A. J. R. (1982). Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canals after varied times of closure. *Scandinavian journal of dental research*, 90(2), 134-144.
<https://doi.org/10.1111/J.1600-0722.1982.TB01536.X>
- Faraco, I. M., & Holland, R. (2001). Response of the pulp of dogs to capping with mineral trioxide aggregate or a calcium hydroxide cement. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology*, 17(4), 163-166. <https://doi.org/10.1034/J.1600-9657.2001.170405.X>
- Farzaneh, S., Parirokh, M., Nakhaee, N., & Abbott, P. V. (2018). Effect of two different concentrations of sodium hypochlorite on postoperative pain following single-visit root canal treatment: a triple-blind randomized clinical trial. *International endodontic journal*, 51 Suppl 1, e2-e11.
<https://doi.org/10.1111/IEJ.12749>
- Fava, L. R. G. (1991). Pastas de hidróxido de cálcio: considerações sobre seu emprego clínico em Endodontia. *Rev. paul. odontol*, 36-43.
- Fava, L. R. G. (1994). A clinical evaluation of one and two-appointment root canal therapy using calcium hydroxide. *International Endodontic Journal*, 27(1), 47-51. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1994.TB00229.X>
- Fava, L. R. G., & Saunders, W. P. (1999). Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *International endodontic journal*, 32(4), 257-282.
<https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1999.00232.X>
- Fehrenbacher, J. C., Sun, X. X., Locke, E. E., Henry, M. A., & Hargreaves, K. M. (2009). Capsaicin-evoked iCGRP release from human dental pulp: a model system for the study of peripheral neuropeptide secretion in normal healthy tissue. *Pain*, 144(3), 253-261. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2009.03.027>

- Ferguson, J. W., Hatton, J. F., & Gillespie, M. J. (2002). Effectiveness of intracanal irrigants and medications against the yeast *Candida albicans*. *Journal of endodontics*, 28(2), 68-71. <https://doi.org/10.1097/00004770-200202000-00004>
- Ferreira, F. B. A., Ferreira, A. L., Gomes, B. P. F. A., & Souza-Filho, F. J. (2004). Resolution of persistent periapical infection by endodontic surgery. *International endodontic journal*, 37(1), 61-69. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2004.00753.X>
- Figini, L., Lodi, G., Gorni, F., & Gagliani, M. (2008). Single Versus Multiple Visits for Endodontic Treatment of Permanent Teeth: A Cochrane Systematic Review. *Journal of Endodontics*, 34(9), 1041-1047. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.06.009>
- Foschi, F., Cavrini, F., Montebugnoli, L., Stashenko, P., Sambri, V., & Prati, C. (2005). Detection of bacteria in endodontic samples by polymerase chain reaction assays and association with defined clinical signs in Italian patients. *Oral microbiology and immunology*, 20(5), 289-295. <https://doi.org/10.1111/J.1399-302X.2005.00227.X>
- Fouad, A. F., Barry, J., Caimano, M., Clawson, M., Zhu, Q., Carver, R., Hazlett, K., & Radolf, J. D. (2002). PCR-based identification of bacteria associated with endodontic infections. *Journal of clinical microbiology*, 40(9), 3223-3231. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.9.3223-3231.2002>
- Fouad, A. F., & Burleson, J. (2003). The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 134(1), 43-51. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2003.0016>
- Fredricks, D. N., & Relman, D. A. (1999). Application of polymerase chain reaction to the diagnosis of infectious diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29(3), 475-488. <https://doi.org/10.1086/598618>
- Fridland, M., & Rosado, R. (2005). MTA solubility: a long term study. *Journal of endodontics*, 31(5), 376-379. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000140566.97319.3E>
- Gama, T. G. V., Machado de Oliveira, J. C., Abad, E. C., Rôças, I. N., & Siqueira, J. F. (2008a). Postoperative pain following the use of two different intracanal medications. *Clinical oral investigations*, 12(4), 325-330. <https://doi.org/10.1007/S00784-008-0199-3>
- Gama, T. G. V., Machado de Oliveira, J. C., Abad, E. C., Rôças, I. N., & Siqueira, J. F. (2008b). Postoperative pain following the use of two different intracanal medications. *Clinical Oral Investigations*, 12(4), 325. <https://doi.org/10.1007/s00784-008-0199-3>
- Gambarini, G., Sudani, D. A. L., Di Carlo, S., Pompa, G., Pacifici, A., Pacifici, L., & Testarelli, L. (2012). Incidence and Intensity of Postoperative Pain and Periapical Inflammation after Endodontic Treatment with Two Different Instrumentation Techniques. <http://dx.doi.org/10.1177/1721727X1201000111>, 10(1), 99-103. <https://doi.org/10.1177/1721727X1201000111>
- Gandolfi, M. G., Ciapetti, G., Taddei, P., Perut, F., Tinti, A., Cardoso, M. V., Van Meerbeek, B., & Prati, C. (2010). Apatite formation on bioactive calcium-silicate cements for dentistry affects surface topography and human marrow stromal cells proliferation. *Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials*, 26(10), 974-992. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2010.06.002>

- Gao, Z., Mackenzie, I. C., Rittman, B. R., Korszun, A. -K, Williams, D. M., & Cruchley, A. T. (1988). Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granulomata and odontogenic cysts. *Journal of oral pathology*, 17(2), 84-90. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.1988.TB01512.X>
- Genet, J. M., Hart, A. A. M., Wesselink, P. R., & Thoden Van Velzen, S. K. (1987). Preoperative and operative factors associated with pain after the first endodontic visit. *International endodontic journal*, 20(2), 53-64. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1987.TB00590.X>
- Glennon, J. P., Ng, Y. L., Setchell, D. J., & Gulabivala, K. (2004). Prevalence of and factors affecting postpreparation pain in patients undergoing two-visit root canal treatment. *International endodontic journal*, 37(1), 29-37. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2004.00748.X>
- Gomes, B. P. F. A., Pinheiro, E. T., Jacinto, R. C., Zaia, A. A., Ferraz, C. C. R., & Souza-Filho, F. J. (2008). Microbial analysis of canals of root-filled teeth with periapical lesions using polymerase chain reaction. *Journal of endodontics*, 34(5), 537-540. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.01.016>
- Gondim, E., Setzer, F. C., dos Carmo, C. B., & Kim, S. (2010). Postoperative Pain after the Application of Two Different Irrigation Devices in a Prospective Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics*, 36(8), 1295-1301. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.04.012>
- Gonzalez-Rey, E., Chorny, A., & Delgado, M. (2007). Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. *Nature reviews. Immunology*, 7(1), 52-63. <https://doi.org/10.1038/NRI1984>
- Gorduysus, M., Nagas, E., Torun, O. Y., & Gorduysus, O. (2011). A comparison of three rotary systems and hand instrumentation technique for the elimination of *Enterococcus faecalis* from the root canal. *Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 37(3), 128-133. <https://doi.org/10.1111/J.1747-4477.2010.00239.X>
- Goreva, L. A., & Petrikas, A. Z. (2004). [Postobturation pain associated with endodontic treatment]. *Stomatologija*, 83(2), 14-16.
- Gotler, M., Bar-Gil, B., & Ashkenazi, M. (2012). Postoperative Pain after Root Canal Treatment: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Dentistry*, 2012(1), 310467. <https://doi.org/10.1155/2012/310467>
- Gründling, G. L., Zechin, J. G., Jardim, W. M., De Oliveira, S. D., & De Figueiredo, J. A. P. (2011). Effect of ultrasonics on *Enterococcus faecalis* biofilm in a bovine tooth model. *Journal of endodontics*, 37(8), 1128-1133. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.05.006>
- Guerreiro, J. C. M., Ochoa-Rodríguez, V. M., Rodrigues, E. M., Chavez-Andrade, G. M., Tanomaru-Filho, M., Guerreiro-Tanomaru, J. M., & Faria, G. (2021). Antibacterial activity, cytocompatibility and effect of Bio-C Temp bioceramic intracanal medicament on osteoblast biology. *International endodontic journal*, 54(7), 1155-1165. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13502>
- Gutmann, J. L. (2016). Grossman's Endodontic Practice – 13th Edition. *Journal of Conservative Dentistry : JCD*, 19(5), 494. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.190011>
- Guyatt, G. H., Townsend, M., Berman, L. B., & Keller, J. L. (1987). A comparison of Likert and visual analogue scales for measuring change in function. *Journal of chronic diseases*, 40(12), 1129-1133. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90080-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90080-4)
- Güldas, H. E., Kecici, A. D., Cetin, E. S., Ozturk, T., & Kaya, B. Ü. (2016). Evaluation of antimicrobial efficacy of cetrimide and *Glycyrrhiza glabra* L. extract against *Enterococcus faecalis* biofilm grown on dentin discs in

- comparison with NaOCl. *Dental materials journal*, 35(5), 721-727.
<https://doi.org/10.4012/DMJ.2014-338>
- Gündoğar, M., Sezgin, G. P., Kaplan, S. S., Özyürek, H., Uslu, G., & Özyürek, T. (2021). Postoperative pain after different irrigation activation techniques: a randomized, clinical trial. *Odontology*, 109(2), 385-392.
<https://doi.org/10.1007/S10266-020-00553-5>
- Gygax, S. E., Chadwick, S. G., Schuyler, J. A., Vermitsky, J. P., Adelson, M. E., & Mordechai, E. (2013). X-Plate Technology: a new method for detecting fluconazole resistance in *Candida* species. *Journal of medical microbiology*, 62(Pt 5), 720-726. <https://doi.org/10.1099/JMM.0.054445-0>
- Hadidi, A., Levy, L., & Podleckis, E. V. (2019). Polymerase Chain Reaction Technology in Plant Pathology. *Molecular Methods in Plant Pathology*, 167-187. <https://doi.org/10.1201/9780203746523-13>
- Halliwell, B. (1987). Oxidants and human disease: some new concepts1. *The FASEB Journal*, 1(5), 358-364. <https://doi.org/10.1096/FASEBJ.1.5.2824268>
- Hamed, S. J., Al-Yasiri, I., Ali, N. T., & Al-Feron, M. A. (2014). Antibacterial Activity of Calcium Hydroxide Combined with Chlorhexidine or Sodium Hypochlorite against Gram Positive and Gram Negative Bacteria. *Journal of Natural Sciences Research*.
- Han, L., & Okiji, T. (2011). Uptake of calcium and silicon released from calcium silicate-based endodontic materials into root canal dentine. *International endodontic journal*, 44(12), 1081-1087. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01924.x>
- Heithersay, G. S. (1975). Calcium hydroxide in the treatment of pulpless teeth with associated pathology. *Journal of the British Endodontic Society*, 8(2), 74-93. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1975.TB01000.X>
- Henry, M., Reader, A. I., & Beck, M. (2001). Effect of penicillin on postoperative endodontic pain and swelling in symptomatic necrotic teeth. *Journal of endodontics*, 27(2), 117-123. <https://doi.org/10.1097/00004770-200102000-00016>
- Hicks, C. L., Von Baeyer, C. L., Spafford, P. A., Van Korlaar, I., & Goodenough, B. (2001). The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*, 93(2), 173-183.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00314-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00314-1)
- Hildebrand, C., Fried, K., Tuisku, F., & Johansson, C. S. (1995). Teeth and tooth nerves. *Progress in Neurobiology*, 45(3). [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)00045-J](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)00045-J)
- Holland, R., Souza, V., Nery, M. J., Mello, W., & Bernabé, P. (1983). Root canal treatment with calcium hydroxide. Effect of an oily or a water soluble vehicle. *Revista de Odontologia da UNESP*.
- Huang, L., & Nishinari, K. (2001). Interaction between poly(ethylene glycol) and water as studied by differential scanning calorimetry. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 39(5), 496-506.
[https://doi.org/10.1002/1099-0488\(20010301\)39:5<496::AID-POLB1023>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1099-0488(20010301)39:5<496::AID-POLB1023>3.0.CO;2-H)
- Hungaro Duarte, M. A., Minotti, P. G., Rodrigues, C. T., Zapata, R. O., Bramante, C. M., Filho, M. T., Vivan, R. R., Gomes De Moraes, I., & Bombarda De Andrade, F. (2012). Effect of different radiopacifying agents on the physicochemical properties of white Portland cement and white mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*, 38(3), 394-397.
<https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.11.005>

- Huque, J., Kota, K., Yamaga, M., Iwaku, M., & Hoshino, E. (1998). Bacterial eradication from root dentine by ultrasonic irrigation with sodium hypochlorite. *International endodontic journal*, 31(4), 242-250. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1998.00156.X>
- Imlay, J. A., & Linn, S. (1988). DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science (New York, N.Y.)*, 240(4857), 1302-1309. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.3287616>
- Imura, N., & Zuolo, M. L. (1995). Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study. *International endodontic journal*, 28(5), 261-265. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1995.TB00311.X>
- Ince, B., Ercan, E., Dalli, M., Dulgergil, C. T., Zorba, Y. O., & Colak, H. (2009). Incidence of Postoperative Pain after Single- and Multi-Visit Endodontic Treatment in Teeth with Vital and Non-Vital Pulp. *European Journal of Dentistry*, 03(04), 273-279. <https://doi.org/10.1055/S-0039-1697444>
- Iovine, M. K., & Wenthe, S. R. (1997). A nuclear export signal in Kap95p is required for both recycling the import factor and interaction with the nucleoporin GLFG repeat regions of Nup116p and Nup100p. *The Journal of cell biology*, 137(4), 797-811. <https://doi.org/10.1083/JCB.137.4.797>
- Islam, I., Kheng Chng, H., & Jin Yap, A. U. (2006). Comparison of the physical and mechanical properties of MTA and portland cement. *Journal of endodontics*, 32(3), 193-197. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2005.10.043>
- Jabeen, S., & Khurshiduzzaman, M. (2014). Incidence of post obturation pain following single and multi visit root canal treatment in a teaching hospital of Bangladesh. *Mymensingh medical journal : MMJ*, 23(2), 254-260.
- Jafarzadeh, H., & Abbott, P. V. (2010). Review of pulp sensibility tests. Part I: general information and thermal tests. *International endodontic journal*, 43(9), 738-762. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2010.01754.X>
- Jalalzadeh, S. M., Mamavi, A., Shahriari, S., Santos, F. A., & Pochapski, M. T. (2010). Effect of pretreatment prednisolone on postendodontic pain: a double-blind parallel-randomized clinical trial. *Journal of endodontics*, 36(6), 978-981. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.03.015>
- Jamison, R. N., & Edwards, R. R. (2012). Integrating pain management in clinical practice. *Journal of clinical psychology in medical settings*, 19(1), 49-64. <https://doi.org/10.1007/S10880-012-9295-2>
- Janeway, C. A., & Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annual review of immunology*, 20, 197-216. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.20.083001.084359>
- Jensen, M. P., Chen, C., & Brugger, A. M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: A reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *Journal of Pain*, 4(7), 407-414. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00716-8](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00716-8)
- Jiang, J., Zuo, J., Chen, S. H., & Holliday, L. S. (2003). Calcium hydroxide reduces lipopolysaccharide-stimulated osteoclast formation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 95(3), 348-354. <https://doi.org/10.1067/moe.2003.18>
- Jin, C. Y., Zhu, B. S., Wang, X. F., & Lu, Q. H. (2008). Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in mouse fibroblast cells. *Chemical research in toxicology*, 21(9), 1871-1877. <https://doi.org/10.1021/TX800179F>
- Johnson, S. A. M., Guzman, M. G., & Aguilera, C. T. (1954). Candida (Monilia) albicans: effect of amino acids, glucose, pH, chlortetracycline (aureomycin), dibasic sodium and calcium phosphates, and anaerobic and aerobic conditions

- on its growth. *A.M.A. archives of dermatology and syphilology*, 70(1), 49-60. <https://doi.org/10.1001/ARCHDERM.1954.01540190051003>
- Kahl, C., & Cleland, J. A. (2005). Visual analogue scale, numeric pain rating scale and the McGill pain Questionnaire: an overview of psychometric properties. *Physical Therapy Reviews*, 10(2), 123-128. <https://doi.org/10.1179/108331905X55776>
- Takehashi, S., Stanley, H. R., & Fitzgerald, R. J. (1965). THE EFFECTS OF SURGICAL EXPOSURES OF DENTAL PULPS IN GERM-FREE AND CONVENTIONAL LABORATORY RATS. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 20(3), 340-349. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(65\)90166-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(65)90166-0)
- Kameyama, Y., Kumazawa, M., & Kohsaka, T. (1994). Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulpal exposure in rats. *Journal of endodontics*, 20(1), 13-17. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)80020-8](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80020-8)
- Kaptan A, & Çukurcu Ç. (2020). Süt Dişi Amputasyon Tedavilerinde Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*, 26(1), 122-131. <https://doi.org/10.5336/DENTALSCI.2018-64371>
- Kara Tuncer, A., & Gerek, M. (2014). Effect of working length measurement by electronic apex locator or digital radiography on postoperative pain: a randomized clinical trial. *Journal of endodontics*, 40(1), 38-41. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2013.08.004>
- Karataş, E., Baltacı, M., Uluköylü, E., & Adıgüzel, A. (2020). Antibacterial effectiveness of calcium hydroxide alone or in combination with Ibuprofen and Ciprofloxacin in teeth with asymptomatic apical periodontitis: a randomized controlled clinical study. *International endodontic journal*, 53(6), 742-753. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13277>
- Kawashima, N., Wadachi, R., Suda, H., Yeng, T., & Parashos, P. (2009). Root canal medicaments*. *International Dental Journal*, 59(1), 5-11. https://doi.org/10.1922/IDJ_2060KAWASHIMA07
- Keçeci, D., & Çelik, D. (2004). Endodontide Akut Alevlenmeler (Flare-up). *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 21(1), 61-69. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/gazidis/issue/27792/293805>
- Kim, D., & Kim, E. (2014). Antimicrobial effect of calcium hydroxide as an intracanal medicament in root canal treatment: a literature review - Part I. In vitro studies. *Restorative dentistry & endodontics*, 39(4), 241. <https://doi.org/10.5395/RDE.2014.39.4.241>
- Kim, E. C., Lee, B. C., Chang, H. S., Lee, W., Hong, C. U., & Min, K. S. (2008). Evaluation of the radiopacity and cytotoxicity of Portland cements containing bismuth oxide. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 105(1). <https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2007.08.001>
- Kishen, A., & Haapasalo, M. (2010). Biofilm models and methods of biofilm assessment. *Endodontic Topics*, 22(1), 58-78. <https://doi.org/10.1111/J.1601-1546.2012.00285.X>
- Koch K, Brave D, & Nasseh AA. (2012). A review of bioceramic technology in endodontics. *CE Article*, 6-12.
- Kontinen, S., Ranta, H., & Lautenschlager, I. (1986). Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions. *Journal of oral pathology*, 15(10), 544-546. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.1986.TB00574.X>
- Kossef K, & Stefanov V. (2009). Ceramics-based sealers as new alternative to currently used endodontic sealers. *Roots*, 1, 42-48.

- Kremer, E., Hampton Atkinson, J., & Ignelzi, R. J. (1981). Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain*, 10(2), 241-248. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(81\)90199-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(81)90199-8)
- Latko-Durałek, P., Dydek, K., & Boczkowska, A. (2019). Thermal, Rheological and Mechanical Properties of PETG/rPETG Blends. *Journal of Polymers and the Environment*, 27(11), 2600-2606. <https://doi.org/10.1007/S10924-019-01544-6/FIGURES/7>
- Law, A. S., Nixdorf, D. R., Rabinowitz, I., Reams, G. J., Smith, J. A., Torres, A. V., & Harris, D. R. (2014). Root canal therapy reduces multiple dimensions of pain: a national dental practice-based research network study. *Journal of endodontics*, 40(11), 1738-1745. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2014.07.011>
- Lemos, S. S., Cesar, D. E., Procópio, S. W., Machado, F. C., Ribeiro, L. C., & Ribeiro, R. A. (2020). Qualitative and quantitative molecular analysis of bacteria in root canals of primary teeth with pulp necrosis. *Brazilian oral research*, 34. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2020.VOL34.0093>
- Leonardo, M. R., Silva, R. A. B. da, Assed, S., & Nelson-Filho, P. (2004). Importance of bacterial endotoxin (LPS) in endodontics. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 12(2), 93-98. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572004000200002>
- Li, B., Zhang, X., Zhang, Q., Chen, F., & Fu, Q. (2009). Synergistic enhancement in tensile strength and ductility of ABS by using recycled PETG plastic. *Journal of Applied Polymer Science*, 113(2), 1207-1215. <https://doi.org/10.1002/APP.30002>
- Liapatas, S., Nakou, M., & Rontogianni, D. (2003). Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study. *International Endodontic Journal*, 36(7), 464-471. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.2003.00627.X>
- Lin, S., Levin, L., Peled, M., Weiss, E. I., & Fuss, Z. (2003). Reduction of viable bacteria in dentinal tubules treated with clindamycin or tetracycline. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 96(6), 751-756. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(03\)00355-X](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(03)00355-X)
- Lion, T. (2017). Human Fungal Pathogen Identification. *Methods in Molecular Biology*, 1508. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6515-1>
- Lipski, M., Buczkowska-Radlińska, J., & Góra, M. (2013). Loss of sight caused by calcium hydroxide paste accidentally splashed into the eye during endodontic treatment: case report. *Texas dental journal*, 130(6), 527-530. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195193>
- Lopes, C. S., Delfino, M. M., Tanomaru-Filho, M., Sasso-Cerri, E., Guerreiro-Tanomaru, J. M., & Cerri, P. S. (2022). Hepatic enzymes and immunoinflammatory response to Bio-C Temp bioceramic intracanal medication implanted into the subcutaneous tissue of rats. *Scientific reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-022-06545-5>
- Lopes, C. S., Delfino, M. M., Tanomaru-Filho, M., Sasso-Cerri, E., Guerreiro-Tanomaru, J. M., & Cerri, P. S. (2024). Bioactive potential of Bio-C Temp demonstrated by systemic mineralization markers and immunoexpression of bone proteins in the rat connective tissue. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 35(1). <https://doi.org/10.1007/S10856-024-06781-3>
- Louis H.B., Kenneth M. H., & Ilan R. (2020). *Cohen's Pathways of the Pulp* (12th bs). Elsevier, St. Louis, Missouri, 2020.
- Lucas, V. S. (1993). Association of psychotropic drugs, prevalence of denture-related stomatitis and oral candidosis. *Community dentistry and oral*

- epidemiology*, 21(5), 313-316. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0528.1993.TB00782.X>
- Ma, J., Wang, Z., Shen, Y., & Haapasalo, M. (2011). A new noninvasive model to study the effectiveness of dentin disinfection by using confocal laser scanning microscopy. *Journal of endodontics*, 37(10), 1380-1385. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.06.018>
- Maciej Serda, Becker, F. G., Cleary, M., Team, R. M., Holtermann, H., The, D., Agenda, N., Science, P., Sk, S. K., Hinnebusch, R., Hinnebusch A, R., Rabinovich, I., Olmert, Y., Uld, D. Q. G. L. Q., Ri, W. K. H. U., Lq, V., Frxqwu, W. K. H., Zklfk, E., Edvhg, L. V, ...)2007. (فاطمی, ح). Enfekte Kök Kanallarında Treponema denticola, Porphyromonas gingivalis ve Bu Bakterilere Ait Virulans Faktörlerinin Moleküler Mikrobiyolojik Teknikler ile İncelenmesi. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 34(1), 343-354. <https://doi.org/10.2/JQUERY.MIN.JS>
- Mancini, M., Felici, R., Conte, G., Costantini, M., & Cianconi, L. (2011). Accuracy of Three Electronic Apex Locators in Anterior and Posterior Teeth: An Ex Vivo Study. *Journal of Endodontics*, 37(5), 684-687. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.02.011>
- Mantovani, A., & Garlanda, C. (2023). Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *The New England Journal of Medicine*, 388(5), 439. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA2206346>
- M rton, I. J., & Kiss, C. (2014). Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. *Journal of endodontics*, 40(2), 155-163. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2013.10.036>
- Mata, E., Koren, L. Z., Morse, D. R., & Sinai, I. H. (1985). Prophylactic use of penicillin V in teeth with necrotic pulps and asymptomatic periapical radiolucencies. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 60(2), 201-207. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90294-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90294-4)
- Mathew, S. T. (2015). *Journal of Dentistry and Oral Hygiene Post operative pain in endodontics: A systemic review*. 7(8), 130-137. <https://doi.org/10.5897/JDOH2015.0168>
- Medzhitov, R. (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nature reviews. Immunology*, 1(2), 135-145. <https://doi.org/10.1038/35100529>
- Medzhitov, R., & Janeway, C. (2000). Innate immunity. *The New England journal of medicine*, 343(5), 338-344. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430506>
- Mehdipour, O., Kleier, D. J., & Averbach, R. E. (2007). Anatomy of sodium hypochlorite accidents. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, 28(10), 544-546, 548, 550.
- Mehrvarzfar, P., Shababi, B., Sayyad, R., Fallahdoost, A., & Kheradpir, K. (2008). Effect of suprapariosteal injection of dexamethasone on postoperative pain. *Australian Endodontic Journal*, 34(1), 25-29. <https://doi.org/10.1111/J.1747-4477.2007.00076.X>
- Menke, E. R., Jackson, C. R., Bagby, M. D., & Tracy, T. S. (2000). The effectiveness of prophylactic etodolac on postendodontic pain. *Journal of endodontics*, 26(12), 712-715. <https://doi.org/10.1097/00004770-200012000-00010>
- Mergoni, G., Percudani, D., Lodi, G., Bertani, P., & Manfredi, M. (2018). Prevalence of Candida Species in Endodontic Infections: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of endodontics*, 44(11), 1616-1625.e9. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2018.07.016>

- Middha, M., Sangwan, P., Tewari, S., & Duhan, J. (2017). Effect of continuous ultrasonic irrigation on postoperative pain in mandibular molars with nonvital pulps: a randomized clinical trial. *International endodontic journal*, 50(6), 522-530. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12666>
- Mohammadi, Z., & Dummer, P. M. H. (2011). Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International endodontic journal*, 44(8), 697-730. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2011.01886.X>
- Mohammadi Z, Shalavi S, & Yazdizadeh M. (2012). Antimicrobial activity of calcium hydroxide in endodontics: a review. *Chonnam medical journal*, 48(3), 133. <https://doi.org/10.4068/CMJ.2012.48.3.133>
- Molander, A., Reit, C., Dahlén, G., & Kvist, T. (1998). Microbiological status of root-filled teeth with apical periodontitis. *International Endodontic Journal*, 31(1), 1-7. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1998.T01-1-00111.X>
- Mollashahi, N. F., Saberi, E. A., Havaci, S. R., & Sabeti, M. (2017). Comparison of Postoperative Pain after Root Canal Preparation with Two Reciprocating and Rotary Single-File Systems: A Randomized Clinical Trial. *Iranian endodontic journal*, 12(1), 15-19. <https://doi.org/10.22037/IEJ.2017.03>
- Morsczech, C., & Reichert, T. E. (2018). Dental stem cells in tooth regeneration and repair in the future. *Expert opinion on biological therapy*, 18(2), 187-196. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1402004>
- Morse, D. R., Furst, M. L., Belott, R. M., Lefkowitz, R. D., Spritzer, I. B., & Sideman, B. H. (1987). Infectious flare-ups and serious sequelae following endodontic treatment: a prospective randomized trial on efficacy of antibiotic prophylaxis in cases of asymptomatic pulpal-periapical lesions. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 64(1), 96-109. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(87\)90123-X](https://doi.org/10.1016/0030-4220(87)90123-X)
- Morse, D. R., Furst, M. L., Lefkowitz, R. D., D'Angelo, D., & Esposito, J. V. (1990). A comparison of erythromycin and cefadroxil in the prevention of flare-ups from asymptomatic teeth with pulpal necrosis and associated periapical pathosis. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 69(5), 619-630. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(90\)90247-P](https://doi.org/10.1016/0030-4220(90)90247-P)
- Mostafa, M. E. H. A. A., El-Shrief, Y. A. I., Anous, W. I. O., Hassan, M. W., Salamah, F. T. A., El Boghdadi, R. M., El-Bayoumi, M. A. A., Seyam, R. M., Abd-El-Kader, K. G., & Amin, S. A. W. (2020). Postoperative pain following endodontic irrigation using 1.3% versus 5.25% sodium hypochlorite in mandibular molars with necrotic pulps: a randomized double-blind clinical trial. *International endodontic journal*, 53(2), 154-166. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13222>
- Moter, A., & Göbel, U. B. (2000). Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of microorganisms. *Journal of microbiological methods*, 41(2), 85-112. [https://doi.org/10.1016/S0167-7012\(00\)00152-4](https://doi.org/10.1016/S0167-7012(00)00152-4)
- MP, L., WA, W., CM, F., WG, S., & KM, H. (2001). Epidemiological evaluation of the outcomes of nonsurgical root canal treatment in a large cohort of insured dental patients. *Journal of endodontics*, 27(12), 791-796. <https://doi.org/10.1097/00004770-200112000-00021>
- M.Tille, P. (2021). Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, Fifteenth Edition. Elsevier, 1184.
- Nair, P. N. R. (2004). Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 15(6), 348-381. <https://doi.org/10.1177/154411130401500604>

- Nair, P. N. R. (2006). On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *International endodontic journal*, 39(4), 249-281. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2006.01099.X>
- Nair, P. N. R., Henry, S., Cano, V., & Vera, J. (2005). Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after "one-visit" endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 99(2), 231-252. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.10.005>
- Nair, P. N. R., Sjögren, U., & Sundqvist, G. (1998). Cholesterol crystals as an etiological factor in non-resolving chronic inflammation: an experimental study in guinea pigs. *European journal of oral sciences*, 106(2 Pt 1), 644-650. <https://doi.org/10.1046/J.0909-8836.1998.EOS106206.X>
- Naoum, H. J., & Chandler, N. P. (2002). Temporization for endodontics. *International endodontic journal*, 35(12), 964-978. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.2002.00600.X>
- Nauseef, W. M. (2007). How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. *Immunological reviews*, 219(1), 88-102. <https://doi.org/10.1111/J.1600-065X.2007.00550.X>
- Neelakantan, P., Romero, M., Vera, J., Daood, U., Khan, A. U., Yan, A., & Cheung, G. S. P. (2017). Biofilms in Endodontics-Current Status and Future Directions. *International journal of molecular sciences*, 18(8). <https://doi.org/10.3390/IJMS18081748>
- Neelakantan, P., & Sharma, S. (2015). Pain after single-visit root canal treatment with two single-file systems based on different kinematics--a prospective randomized multicenter clinical study. *Clinical oral investigations*, 19(9), 2211-2217. <https://doi.org/10.1007/S00784-015-1448-X>
- Nekoofar, M. H., Sheykhrezae, M. S., Meraji, N., Jamee, A., Shirvani, A., Jamee, J., & Dummer, P. M. H. (2015). Comparison of the effect of root canal preparation by using WaveOne and ProTaper on postoperative pain: a randomized clinical trial. *Journal of endodontics*, 41(5), 575-578. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2014.12.026>
- Nelson-Filho, P., Leonardo, M. R., Silva, L. A. B., & Assed, S. (2002). Radiographic evaluation of the effect of endotoxin (LPS) plus calcium hydroxide on apical and periapical tissues of dogs. *Journal of endodontics*, 28(10), 694-696. <https://doi.org/10.1097/00004770-200210000-00004>
- Nerwich, A., Figdor, D., & Messer, H. H. (1993). pH changes in root dentin over a 4-week period following root canal dressing with calcium hydroxide. *Journal of endodontics*, 19(6), 302-306. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)80461-9](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80461-9)
- Ng, Y. L., Glennon, J. P., Setchell, D. J., & Gulabivala, K. (2004). Prevalence of and factors affecting post-obturation pain in patients undergoing root canal treatment. *International endodontic journal*, 37(6), 381-391. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2004.00820.X>
- Nguyen, D., Nagendrababu, V., Pulikkotil, S. J., & Rossi-Fedele, G. (2020). Effect of occlusal reduction on postendodontic pain: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 46(2), 282-294. <https://doi.org/10.1111/AEJ.12380>
- Nixdorf, D. R., Moana-Filho, E. J., Law, A. S., McGuire, L. A., Hodges, J. S., & John, M. T. (2010). Frequency of nonodontogenic pain after endodontic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of endodontics*, 36(9), 1494-1498. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.06.020>

- Nosrat, A., Dianat, O., Verma, P., Nixdorf, D. R., & Law, A. S. (2021). Postoperative Pain: An Analysis on Evolution of Research in Half-Century. *Journal of endodontics*, 47(3), 358-365. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2020.11.021>
- Oginni, A. O., & Udoye, C. I. (2004). Endodontic flare-ups: comparison of incidence between single and multiple visit procedures in patients attending a Nigerian teaching hospital. *BMC oral health*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6831-4-4>
- Oliveira, L. V., de Souza, G. L., da Silva, G. R., Magalhães, T. E. A., Freitas, G. A. N., Turrioni, A. P., de Rezende Barbosa, G. L., & Moura, C. C. G. (2021). Biological parameters, discolouration and radiopacity of calcium silicate-based materials in a simulated model of partial pulpotomy. *International endodontic journal*, 54(11), 2133-2144. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13616>
- Oliveira, L. V., da Silva, G. R., Souza, G. L., Magalhães, T. E. A., Barbosa, G. L. R., Turrioni, A. P., & Moura, C. C. G. (2020). A laboratory evaluation of cell viability, radiopacity and tooth discoloration induced by regenerative endodontic materials. *International endodontic journal*, 53(8), 1140-1152. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13308>
- Onay, E. O., Ungor, M., & Canan Yazici, A. (2015). The evaluation of endodontic flare-ups and their relationship to various risk factors. *BMC oral health*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S12903-015-0135-2>
- Ørstavik, D. (2019). Essential endodontology: Prevention and treatment of apical periodontitis. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*, 1-393. <https://doi.org/10.1002/9781119272014>
- Ørstavik, D., & Haapasalo, M. (1990). Disinfection by endodontic irrigants and dressings of experimentally infected dentinal tubules. *Endodontics & dental traumatology*, 6(4), 142-149. <https://doi.org/10.1111/J.1600-9657.1990.TB00409.X>
- Orti, V., Collart-Dutilleul, P. Y., Piglionico, S., Pall, O., Cuisinier, F., & Panayotov, I. (2018). Pulp Regeneration Concepts for Nonvital Teeth: From Tissue Engineering to Clinical Approaches. *Tissue engineering. Part B, Reviews*, 24(6), 419-442. <https://doi.org/10.1089/TEN.TEB.2018.0073>
- Paddock, S. W. (1994). To boldly glow ... applications of laser scanning confocal microscopy in developmental biology. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 16(5), 357-365. <https://doi.org/10.1002/BIES.950160511>
- Paiva, S. S. M., Siqueira, J. F., Rôças, I. N., Carmo, F. L., Ferreira, D. C., Curvelo, J. A. R., Soares, R. M. A., & Rosado, A. S. (2012). Supplementing the antimicrobial effects of chemomechanical debridement with either passive ultrasonic irrigation or a final rinse with chlorhexidine: a clinical study. *Journal of endodontics*, 38(9), 1202-1206. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2012.06.023>
- Pak, J. G., & White, S. N. (2011). *Pain Prevalence and Severity before, during, and after Root Canal Treatment: A Systematic Review*. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.12.016>
- Paller, C. J., Campbell, C. M., Edwards, R. R., & Dobs, A. S. (2009). Sex-based differences in pain perception and treatment. *Pain Medicine*, 10(2), 289-299. https://doi.org/10.1111/J.1526-4637.2008.00558.X/2/PME_558_F1.JPEG
- Parirokh, M., Asgary, S., Eghbal, M. J., Ghoddusi, J., Brink, F., Askarifar, S., Torabinejad, M., & Raoof, M. (2007). The Long-Term Effect of Saline and Phosphate Buffer Solution on MTA: An SEM and EPMA Investigation.

- Iranian Endodontic Journal*, 2(3), 81.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3844759/>
- Parirokh, M., Torabinejad, M., & Dummer, P. M. H. (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview - part I: vital pulp therapy. *International endodontic journal*, 51(2), 177-205.
<https://doi.org/10.1111/IEJ.12841>
- Pashley, D. H. (1996). Dynamics of the pulpo-dentin complex. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 7(2), 104-133.
<https://doi.org/10.1177/10454411960070020101>
- Pasqualini, D., Corbella, S., Alovise, M., Taschieri, S., Del Fabbro, M., Migliaretti, G., Carpegna, G. C., Scotti, N., & Berutti, E. (2016). Postoperative quality of life following single-visit root canal treatment performed by rotary or reciprocating instrumentation: a randomized clinical trial. *International endodontic journal*, 49(11), 1030-1039. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12563>
- Peng, L., Ye, L., Tan, H., & Zhou, X. (2007). Outcome of root canal obturation by warm gutta-percha versus cold lateral condensation: a meta-analysis. *Journal of endodontics*, 33(2), 106-109. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2006.09.010>
- Peters, C. I., Koka, R. S., Highsmith, S., & Peters, O. A. (2005). Calcium hydroxide dressings using different preparation and application modes: density and dissolution by simulated tissue pressure. *International endodontic journal*, 38(12), 889-895. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2005.01035.X>
- Peters, L. B., Wesselink, P. R., & Moor, W. R. (1995). The fate and the role of bacteria left in root dentinal tubules. *International endodontic journal*, 28(2), 95-99. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1995.TB00166.X>
- Pincus, D. H., Orena, S., & Chatellier, S. (2007). Yeast identification--past, present, and future methods. *Medical mycology*, 45(2), 97-121.
<https://doi.org/10.1080/13693780601059936>
- Pirani, C., & Camilleri, J. (2023). Effectiveness of root canal filling materials and techniques for treatment of apical periodontitis: A systematic review. *International Endodontic Journal*, 56(S3), 436-454.
<https://doi.org/10.1111/IEJ.13787>
- Prada, I., Micó-Muñoz, P., Giner-Lluesma, T., Micó-Martínez, P., Collado-Castellano, N., & Manzano-Saiz, A. (2019). Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 24(3), e364-e372. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.22907>
- Ptushkina, M., Vasilescu, S., Fierro-Monti, I., Rohde, M., & McCarthy, J. E. G. (1996). Intracellular targeting and mRNA interactions of the eukaryotic translation initiation factor eIF4E in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochimica et biophysica acta*, 1308(2), 142-150.
[https://doi.org/10.1016/0167-4781\(96\)00096-6](https://doi.org/10.1016/0167-4781(96)00096-6)
- Pugh, D., & Cawson, R. A. (1980). Calcium, sequestering agents and nystatin-interactions on cell wall morphology and fungistasis of *Candida albicans*. *Sabouraudia*, 18(2), 157-159. <https://doi.org/10.1080/00362178085380251>
- Radcliffe, C. E., Potouridou, L., Qureshi, R., Hababbeh, N., Qualtrough, A., Worthington, H., & Drucker, D. B. (2004). Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii*, *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*. *International endodontic journal*, 37(7), 438-446.
<https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2004.00752.X>

- Raghavendra, Jadhav, G. R., Gathani, K. M., & Kotadia, P. (2017). Bioceramics in endodontics - a review. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 51(3 Suppl 1). <https://doi.org/10.17096/JIUF.D.63659>
- Ramachandran Nair, P. N., & Schroeder, H. E. (1984). Periapical actinomycosis. *Journal of endodontics*, 10(12), 567-570. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(84\)80102-8](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(84)80102-8)
- Ramon, A. M., Porta, A., & Fonzi, W. A. (1999). Effect of environmental pH on morphological development of *Candida albicans* is mediated via the PacC-related transcription factor encoded by PRR2. *Journal of Bacteriology*, 181(24), 7524-7530. <https://doi.org/10.1128/JB.181.24.7524-7530.1999/ASSET/9F6BFADB-CBDF-440E-ABE4-93C5DC7109C8/ASSETS/GRAPHIC/JB2491061005.JPEG>
- Raoult, D., Fournier, P. E., & Drancourt, M. (2004). What does the future hold for clinical microbiology? *Nature reviews. Microbiology*, 2(2), 151-159. <https://doi.org/10.1038/NRMICRO820>
- Reetu S. (2018). Associated Factors in Patients Undergoing Single Visit Root Canal Treatment on Teeth with Vital Pulp. İçinde *Kathmandu Univ Med J* (C. 62, Sayı 2). <https://www.researchgate.net/publication/330934478>
- Reinke, E., & Fabry, Z. (2006). Breaking or making immunological privilege in the central nervous system: the regulation of immunity by neuropeptides. *Immunology letters*, 104(1-2), 102-109. <https://doi.org/10.1016/J.IMLET.2005.11.009>
- Relman, D. A. (1999). The search for unrecognized pathogens. *Science (New York, N.Y.)*, 284(5418), 1308-1310. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.284.5418.1308>
- Ricucci, D., & Langeland, K. (1998). Apical limit of root canal instrumentation and obturation, part 2. A histological study. *International endodontic journal*, 31(6), 394-409. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1998.00183.X>
- Ricucci, D., & Siqueira, J. F. (2010a). Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. *Journal of endodontics*, 36(8), 1277-1288. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.04.007>
- Ricucci, D., & Siqueira, J. F. (2010b). Fate of the tissue in lateral canals and apical ramifications in response to pathologic conditions and treatment procedures. *Journal of endodontics*, 36(1), 1-15. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2009.09.038>
- Ricucci, D., Siqueira, J. F., Bate, A. L., & Pitt Ford, T. R. (2009). Histologic investigation of root canal-treated teeth with apical periodontitis: a retrospective study from twenty-four patients. *Journal of endodontics*, 35(4), 493-502. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.12.014>
- Rôças, I. N., Neves, M. A. S., Provenzano, J. C., & Siqueira, J. F. (2014). Susceptibility of as-yet-uncultivated and difficult-to-culture bacteria to chemomechanical procedures. *Journal of endodontics*, 40(1), 33-37. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2013.07.022>
- Rôças, I. N., & Siqueira, J. F. (2010). Identification of bacteria enduring endodontic treatment procedures by a combined reverse transcriptase-polymerase chain reaction and reverse-capture checkerboard approach. *Journal of endodontics*, 36(1), 45-52. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2009.10.022>
- Rôças, I. N., Siqueira, J. F., Andrade, A. F. B., & Uzeda, M. (2003). Oral treponemes in primary root canal infections as detected by nested PCR.

- International endodontic journal*, 36(1), 20-26.
<https://doi.org/10.1046/J.0143-2885.2003.00607.X>
- Rodrigues, R. C. V., Zandi, H., Kristoffersen, A. K., Enersen, M., Mdala, I., Ørstavik, D., Rôças, I. N., & Siqueira, J. F. (2017). Influence of the Apical Preparation Size and the Irrigant Type on Bacterial Reduction in Root Canal-treated Teeth with Apical Periodontitis. *Journal of endodontics*, 43(7), 1058-1063. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.02.004>
- Rosenberg, P. A. (2014). Endodontic pain. *Endodontic Topics*, 30(1), 75-98.
<https://doi.org/10.1111/ETP.12059>
- Rosenberg, P. A., Babick, P. J., Schertzer, L., & Leung, A. (1998). The effect of occlusal reduction on pain after endodontic instrumentation. *Journal of endodontics*, 24(7), 492-496. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80054-X](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80054-X)
- Rotstein I., & Ingle J. I. (2019). *Ingle's endodontics* (7th bs). PMPH USA.
- Ruff, M. L., McClanahan, S. B., & Babel, B. S. (2006). In vitro antifungal efficacy of four irrigants as a final rinse. *Journal of endodontics*, 32(4), 331-333.
<https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2005.08.017>
- Sadaf, D., & Ahmad, M. Z. (2014). Factors Associated with Postoperative Pain in Endodontic Therapy. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, 10(4), 243. <https://doi.org/10.59566/ijbs.2014.10243>
- Safavi, K. E., & Nichols, F. C. (1993). Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *Journal of endodontics*, 19(2), 76-78.
[https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)81199-4](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)81199-4)
- Safavi, K. E., & Nichols, F. C. (1994). Alteration of biological properties of bacterial lipopolysaccharide by calcium hydroxide treatment. *Journal of endodontics*, 20(3), 127-129. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)80057-9](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80057-9)
- Saghiri, M. A., Orangi, J., Asatourian, A., Gutmann, J. L., Garcia-Godoy, F., Lotfi, M., & Sheibani, N. (2017). Calcium silicate-based cements and functional impacts of various constituents. *Dental materials journal*, 36(1), 8-18.
<https://doi.org/10.4012/DMJ.2015-425>
- Sahito, N., Dal, A. Q., & Qureshi, A. (2014). A clinical study of the Post Operative Pain after Root Canal Obturation with Obtura-Ii & System-B, Warm Gutta-Percha Techniques. *Journal of American Science*, 10(10).
<http://www.jofamericanscience.org>
- Segura-Egea, J. J., Cisneros-Cabello, R., Llamas-Carreras, J. M., & Velasco-Ortega, E. (2009). Pain associated with root canal treatment. *International Endodontic Journal*, 42(7), 614-620. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2009.01562.X>
- Seltzer S. (1975). *The dental pulp* (2. bs).
- Seltzer, S., & Naidorf, I. J. (1985). Flare-ups in endodontics: I. Etiological factors. *Journal of endodontics*, 11(11), 472-478. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(85\)80220-X](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(85)80220-X)
- Sen, B. H., Akdeniz, B. G., & Denizci, A. A. (2000a). The effect of ethylenediamine-tetraacetic acid on *Candida albicans*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 90(5), 651-655.
<https://doi.org/10.1067/moe.2000.109640>
- Sen, B. H., Akdeniz, B. G., & Denizci, A. A. (2000b). The effect of ethylenediamine-tetraacetic acid on *Candida albicans*. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 90(5), 651-655.
<https://doi.org/10.1067/MOE.2000.109640>
- Shamsi, S. (2012). Comparison of Flare up Incidence in Patients Treated by Different Practitioners. *Journal of Dentistry Shiraz University of Medical Sciences*, 13(4), 164-168.

- Shamszadeh, S., Shirvani, A., & Asgary, S. (2020). Does occlusal reduction reduce post-endodontic pain? A systematic review and meta-analysis. *Journal of oral rehabilitation*, 47(4), 528-535. <https://doi.org/10.1111/JOOR.12929>
- Shamszadeh, S., Shirvani, A., Eghbal, M. J., & Asgary, S. (2018). Efficacy of Corticosteroids on Postoperative Endodontic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of endodontics*, 44(7), 1057-1065. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2018.03.010>
- Shankar, S., Mohanty, R., Satpathy, A., Nayak, R., Kumar, M., & Mohanty, G. (2019). Neurogenic switching mechanism: Probable link between periodontal disease and systemic diseases: A review. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 10(11), 990. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.03628.3>
- Shen, Y., Stojicic, S., & Haapasalo, M. (2010). Bacterial viability in starved and revitalized biofilms: comparison of viability staining and direct culture. *Journal of endodontics*, 36(11), 1820-1823. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.08.029>
- Shibu, T. M. (2015). Post operative pain in endodontics: A systemic review. *Journal of Dentistry and Oral Hygiene*, 7(8), 130-137. <https://doi.org/10.5897/JDOH2015.0168>
- Shokraneh, A., Ajami, M., Farhadi, N., Hosseini, M., & Rohani, B. (2017). Postoperative endodontic pain of three different instrumentation techniques in asymptomatic necrotic mandibular molars with periapical lesion: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clinical oral investigations*, 21(1), 413-418. <https://doi.org/10.1007/S00784-016-1807-2>
- Sidiqa, A. N., Zakaria, M. N., Cahyanto, A., Joni, I. M., & Maskoen, A. M. (2023). Carbonation inhibitor by polyethylene glycol encapsulation of calcium hydroxide fine particles to improve antimicrobial and root canal penetration properties. *Heliyon*, 9(7). <https://doi.org/10.1016/J.HELİYON.2023.E18005>
- Silva, E. J. N. L., Menaged, K., Ajuz, N., Monteiro, M. R. F. P., & Coutinho-Filho, T. D. S. (2013). Postoperative Pain after Foraminal Enlargement in Anterior Teeth with Necrosis and Apical Periodontitis: A Prospective and Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics*, 39(2), 173-176. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2012.11.013>
- Silva, L. A. B., Nelson-Filho, P., Leonardo, M. R., Rossi, M. A., & Pansani, C. A. (2002). Effect of calcium hydroxide on bacterial endotoxin in vivo. *Journal of endodontics*, 28(2), 94-98. <https://doi.org/10.1097/00004770-200202000-00011>
- Singh, R. D., Khatter, R., Bal, R. K., & Bal, C. S. (2013). Intracanal medications versus placebo in reducing postoperative endodontic pain--a double-blind randomized clinical trial. *Brazilian dental journal*, 24(1), 25-29. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201302039>
- Siqueira, J. F. (2003). Microbial causes of endodontic flare-ups. *International endodontic journal*, 36(7), 453-463. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.2003.00671.X>
- Siqueira, J. F., & De Uzeda, M. (1998). Influence of different vehicles on the antibacterial effects of calcium hydroxide. *Journal of endodontics*, 24(10), 663-665. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80151-9](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80151-9)
- Siqueira, J. F., & Lopes, H. P. (1999). Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *International endodontic journal*, 32(5), 361-369. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1999.00275.X>
- Siqueira, J. F., Machado, A. G., Silveira, R. M., Lopes, H. P., & de Uzeda, M. (1997). Evaluation of the effectiveness of sodium hypochlorite used with

- three irrigation methods in the elimination of *Enterococcus faecalis* from the root canal, in vitro. *International endodontic journal*, 30(4), 279-282. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1997.00096.X>
- Siqueira, J. F., Rocas, I. N., Favieri, A., Machado, A. G., Gahyva, S. M., Oliveira, J. C. M., & Abad, E. C. (2002). Incidence of postoperative pain after intracanal procedures based on an antimicrobial strategy. *Journal of endodontics*, 28(6), 457-460. <https://doi.org/10.1097/00004770-200206000-00010>
- Siqueira, J. F., & Rôças, I. N. (2003). PCR methodology as a valuable tool for identification of endodontic pathogens. *Journal of Dentistry*, 31(5), 333-339. [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(03\)00051-4](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(03)00051-4)
- Siqueira, J. F., & Rôças, I. N. (2005). Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: Part 1 - Current molecular technologies for microbiological diagnosis. *Journal of Endodontics*, 31(6), 411-423. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000157989.44949.26/ASSET/85B121D6-1F91-470B-8862-B58C7B12852F/MAIN.ASSETS/FX3.GIF>
- Siqueira, J. F., Rôças, I. N., Alves, F. R. F., & Campos, L. C. (2005). Periradicular status related to the quality of coronal restorations and root canal fillings in a Brazilian population. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 100(3), 369-374. <https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2005.03.029>
- Siqueira, J. F., Rôças, I. N., Favieri, A., & Lima, K. C. (2000). Chemomechanical reduction of the bacterial population in the root canal after instrumentation and irrigation with 1%, 2.5%, and 5.25% sodium hypochlorite. *Journal of endodontics*, 26(6), 331-334. <https://doi.org/10.1097/00004770-200006000-00006>
- Siqueira, J. F., Rôças, I. N., Ricucci, D., & Hülsmann, M. (2014). Causes and management of post-treatment apical periodontitis. *British dental journal*, 216(6), 305-312. <https://doi.org/10.1038/SJ.BDJ.2014.200>
- Siqueira, J. F., & Sen, B. H. (2004). Fungi in endodontic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 97(5), 632-641. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.12.022>
- Sişli S., & Çetin E. (2017). Endodontik Araştırmalarda Kullanılan Mikrobiyolojik Yöntemler. *Türkiye Klinikleri Endodonti - Özel Konular*, 3(1), 53-62. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-endodontik-arastirmalarda-kullanilan-mikrobiyolojik-yontemler-78782.html>
- Sixou, M. (2003). Diagnostic testing as a supportive measure of treatment strategy. *Oral diseases*, 9 Suppl 1(SUPPL. 1), 54-62. <https://doi.org/10.1034/J.1601-0825.9.S1.10.X>
- Sjögren, U., Figdor, D., Spangberg, L., & Sundqvist, G. (1991). The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *International Endodontic Journal*, 24(3), 119-125. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1991.TB00117.X>
- Sjögren, U., Hägglund, B., Sundqvist, G., & Wing, K. (1990). Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *Journal of endodontics*, 16(10), 498-504. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(07\)80180-4](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(07)80180-4)
- Slots, J. (1986). Rapid identification of important periodontal microorganisms by cultivation. *Oral Microbiology and Immunology*, 1(1), 48-55. <https://doi.org/10.1111/J.1399-302X.1986.TB00318.X>
- Soares, J. A., Leonardo, M. R., Silva, L. A. B. da, Tanomaru Filho, M., & Ito, I. Y. (2005). Effect of biomechanical preparation and calcium hydroxide pastes on the antiseptics of root canal systems in dogs. *Journal of applied oral science* :

- revista FOB*, 13(1), 93-100. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572005000100019>
- Sohnle, P. G., Hahn, B. L., & Karmarkar, R. (2001). Effect of metals on *Candida albicans* growth in the presence of chemical chelators and human abscess fluid. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 137(4), 284-289. <https://doi.org/10.1067/MLC.2001.113577>
- Soll, D. R. (2002). *Candida* commensalism and virulence: The evolution of phenotypic plasticity. *Acta Tropica*, 81(2), 101-110. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(01\)00200-5](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(01)00200-5)
- Song, W., Li, S., Tang, Q., Chen, L., & Yuan, Z. (2021). In vitro biocompatibility and bioactivity of calcium silicate-based bioceramics in endodontics (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 48(1), 128. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2021.4961>
- Stashenko, P. (1990). Role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Endodontics & dental traumatology*, 6(3), 89-96. <https://doi.org/10.1111/J.1600-9657.1990.TB00400.X>
- Stashenko, P., Teles, R., & D'Souza, R. (1998). Periapical inflammatory responses and their modulation. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*, 9(4), 498-521. <https://doi.org/10.1177/10454411980090040701>
- Stojicic, S., Shen, Y., & Haapasalo, M. (2013). Effect of the source of biofilm bacteria, level of biofilm maturation, and type of disinfecting agent on the susceptibility of biofilm bacteria to antibacterial agents. *Journal of endodontics*, 39(4), 473-477. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2012.11.024>
- Svensson, P. (2007). Muscle pain in the head: overlap between temporomandibular disorders and tension-type headaches. *Current opinion in neurology*, 20(3), 320-325. <https://doi.org/10.1097/WCO.0B013E328136C1F9>
- Swimberghe, R. C. D., Coenye, T., De Moor, R. J. G., & Meire, M. A. (2019). Biofilm model systems for root canal disinfection: a literature review. *International endodontic journal*, 52(5), 604-628. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13050>
- Şen, B. H., Safavi, K. E., & Spångberg, L. S. W. (1999). Antifungal effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine in root canals. *Journal of endodontics*, 25(4), 235-238. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(99\)80149-6](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(99)80149-6)
- Tan, W. F., Jun-Wen, L. V., Deng, Q. W., & Zhang, X. W. (2015). Application of a combination of municipal solid waste incineration fly ash and lightweight aggregate in concrete. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 30(8), 866-877. <https://doi.org/10.1080/01694243.2015.1128179>
- Tang, G., Samaranayake, L. P., & Yip, H. K. (2004). Molecular evaluation of residual endodontic microorganisms after instrumentation, irrigation and medication with either calcium hydroxide or Septomixine. *Oral diseases*, 10(6), 389-397. <https://doi.org/10.1111/J.1601-0825.2004.01015.X>
- Tanomaru, J. M. G., Leonardo, M. R., Tanomaru Filho, M., Bonetti Filho, I., & Silva, L. A. B. (2003). Effect of different irrigation solutions and calcium hydroxide on bacterial LPS. *International endodontic journal*, 36(11), 733-739. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.2003.00717.X>
- Tardivo, D., Pommel, L., La Scola, B., About, I., & Camps, J. (2010). Antibacterial efficiency of passive ultrasonic versus sonic irrigation. Ultrasonic root canal irrigation. *Odonto-stomatologie Tropicale = Tropical Dental Journal*, 33(129), 29-35. <https://europepmc.org/article/med/20839477>
- Thayer, T. (2015). Pain Part 4: Odontogenic Pain. *Dental update*, 42(7), 622-630. <https://doi.org/10.12968/DENU.2015.42.7.622>

- Tibúrcio-Machado, C. S., Michelon, C., Zanatta, F. B., Gomes, M. S., Marin, J. A., & Bier, C. A. (2021). The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 54(5), 712-735. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13467>
- Topçuoğlu, H. S., & Topçuoğlu, G. (2017). Postoperative pain after the removal of root canal filling material using different techniques in teeth with failed root canal therapy: a randomized clinical trial. *Acta odontologica Scandinavica*, 75(4), 249-254. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1283707>
- Topçuoğlu, H. S., Topçuoğlu, G., & Arslan, H. (2018). The Effect of Apical Positive and Negative Pressure Irrigation Methods on Postoperative Pain in Mandibular Molar Teeth with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of endodontics*, 44(8), 1210-1215. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2018.04.019>
- Torabinejad, M., Kettering, J. D., McGraw, J. C., Cummings, R. R., Dwyer, T. G., & Tobias, T. S. (1988). Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. *Journal of endodontics*, 14(5), 261-266. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(88\)80181-X](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(88)80181-X)
- Tronstad, L., Barnett, F., & Cervone, F. (1990). Periapical bacterial plaque in teeth refractory to endodontic treatment. *Endodontics & dental traumatology*, 6(2), 73-77. <https://doi.org/10.1111/J.1600-9657.1990.TB00394.X>
- Trowbridge, H. O. (1986). Review of dental pain--histology and physiology. *Journal of endodontics*, 12(10), 445-452. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(86\)80197-2](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(86)80197-2)
- Tsesis, I., Faivishevsky, V., Fuss, Z., & Zukerman, O. (2008). Flare-ups after endodontic treatment: a meta-analysis of literature. *Journal of endodontics*, 34(10), 1177-1181. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2008.07.016>
- Uroz-Torres, D., González-Rodríguez, M. P., & Ferrer-Luque, C. M. (2010). Effectiveness of the EndoActivator System in removing the smear layer after root canal instrumentation. *Journal of endodontics*, 36(2), 308-311. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2009.10.029>
- Uzawa, S., & Yanagida, M. (1992). Visualization of centromeric and nucleolar DNA in fission yeast by fluorescence in situ hybridization. *Journal of cell science*, 101 (Pt 2)(2), 267-275. <https://doi.org/10.1242/JCS.101.2.267>
- van Oosterhout, A. J. M., & Bloksma, N. (2005). Regulatory T-lymphocytes in asthma. *The European respiratory journal*, 26(5), 918-932. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00011205>
- Vieira, A. R., Siqueira, J. F., Ricucci, D., & Lopes, W. S. P. (2012). Dentinal tubule infection as the cause of recurrent disease and late endodontic treatment failure: a case report. *Journal of endodontics*, 38(2), 250-254. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.10.019>
- Vieyra, J., Acosta, F. O., & Quintana, M. I. M. (2017). *Incidence of Post-Operative Pain and Apical Healing After Single-Visit or Two-Visit Root Canal Treatment of Teeth with Necrotic Pulp and Apical Periodontitis*.
- Villa, N., Dos Santos, V. V., da Costa, U. M., Mendes, A. T., Duarte, P. H. M., da Rosa, R. A., Pereira, J. R., & Só, M. V. R. (2020). A New Calcium Silicate-Based Root Canal Dressing: Physical and Chemical Properties, Cytotoxicity and Dentinal Tubule Penetration. *Brazilian dental journal*, 31(6), 598-604. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202003376>
- Waltimo, T. M. T., Ørstavik, D., Sirén, E. K., & Haapasalo, M. P. P. (1999). In vitro susceptibility of *Candida albicans* to four disinfectants and their combinations. *International endodontic journal*, 32(6), 421-429. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1999.00237.X>

- Waltimo, T. M. T., Sirén, E. K., Ørstavik, D., & Haapasalo, M. P. P. (1999a). Susceptibility of oral *Candida* species to calcium hydroxide in vitro. *International Endodontic Journal*, 32(2), 94-98. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1999.00195.X>
- Waltimo, T. M. T., Sirén, E. K., Ørstavik, D., & Haapasalo, M. P. P. (1999b). Susceptibility of oral *Candida* species to calcium hydroxide in vitro. *International endodontic journal*, 32(2), 94-98. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1999.00195.X>
- Walton, R. E., Holton, I. F., & Michelich, R. (2003). Calcium hydroxide as an intracanal medication: effect on posttreatment pain. *Journal of endodontics*, 29(10), 627-629. <https://doi.org/10.1097/00004770-200310000-00003>
- Walton, R., & Fouad, A. (1992). Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. *Journal of endodontics*, 18(4), 172-177. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)81413-5](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)81413-5)
- Wang, J. J., Sanderson, B. J. S., & Wang, H. (2007). Cyto- and genotoxicity of ultrafine TiO₂ particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutation research*, 628(2), 99-106. <https://doi.org/10.1016/J.MRGENTOX.2006.12.003>
- Watkins, C. A., Logan, H. L., & Kirchner, H. L. (2002). Anticipated and experienced pain associated with endodontic therapy. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 133(1), 45-54. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2002.0020>
- Webb, B. C., Willcox, M. D. P., Thomas, C. J., Harty, D. W. S., & Knox, K. W. (1995). The effect of sodium hypochlorite on potential pathogenic traits of *Candida albicans* and other *Candida* species. *Oral Microbiology and Immunology*, 10(6), 334-341. <https://doi.org/10.1111/J.1399-302X.1995.TB00163.X>
- Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing*, 14(7), 798-804. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2702.2005.01121.X>
- Wittgow, W. C., & Sabiston, C. B. (1975). Microorganisms from pulpal chambers of intact teeth with necrotic pulps. *Journal of endodontics*, 1(5), 168-171. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(75\)80115-4](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(75)80115-4)
- Wolcott, J., Ishley, D., Kennedy, W., Johnson, S., Minnich, S., & Meyers, J. (2005). A 5 yr clinical investigation of second mesiobuccal canals in endodontically treated and retreated maxillary molars. *Journal of endodontics*, 31(4), 262-264. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000140581.38492.8B>
- Wolcott, M. J. (1992). Advances in nucleic acid-based detection methods. *Clinical microbiology reviews*, 5(4), 370-386. <https://doi.org/10.1128/CMR.5.4.370>
- Wright, E. F. (2000). Referred craniofacial pain patterns in patients with temporomandibular disorder. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 131(9), 1307-1315. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2000.0384>
- Wu, M. K., Dummer, P. M. H., & Wesselink, P. R. (2006). Consequences of and strategies to deal with residual post-treatment root canal infection. *International endodontic journal*, 39(5), 343-356. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2006.01092.X>
- Xavier, A. C. C., Martinho, F. C., Chung, A., Oliveira, L. D., Jorge, A. O. C., Valera, M. C., & Carvalho, C. A. T. (2013). One-visit versus two-visit root canal treatment: effectiveness in the removal of endotoxins and cultivable

- bacteria. *Journal of endodontics*, 39(8), 959-964.
<https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2013.04.027>
- Yağci, Ü., & Saygin, M. (2019). AĞRI FİZYOLOGİSİ. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(2), 209-220. <https://doi.org/10.17343/SDUTFD.444237>
- Yamasaki, M., Nakane, A., Kumazawa, M., Hashioka, K., Horiba, N., & Nakamura, H. (1992). Endotoxin and gram-negative bacteria in the rat periapical lesions. *Journal of endodontics*, 18(10), 501-504.
[https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)81351-8](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)81351-8)
- Yesilay, S., Caki, M., & Cakir Arianpour, A. (2018). Investigation of Calcium Oxide (CaO) Effects in Crackle Stoneware Glazes. *Gazi Journal of Engineering Sciences*, 4(1), 25-38.
<https://doi.org/10.30855/GMBD.2018.04.01.004>
- Yeşilyurt, M., & Faydalı, S. (2020). AĞRI DEĞERLENDİRMESİNDE TEK BOYUTLU ÖLÇEKLERİN KULLANIMI. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*. <https://doi.org/10.17049/ataunihem.508877>
- Yolcu, E. N., Akın Tartuk, G., Kaya, S., & Eskibağlar, M. (2021). The use of confocal laser scanning microscopy in endodontics: A literature review. *Turkish Endodontic Journal (TEJ)*, 6(2), 55-60.
<https://doi.org/10.14744/TEJ.2021.96977>
- Yoldas, O., Topuz, A., Isçi, A. S., & Oztunc, H. (2004). Postoperative pain after endodontic retreatment: Single- versus two-visit treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 98(4), 483-487. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.03.009>
- Yoo, Y. J., Kim, A. R., Perinpanayagam, H., Han, S. H., & Kum, K. Y. (2020). Candida albicans Virulence Factors and Pathogenicity for Endodontic Infections. *Microorganisms*, 8(9), 1-18.
<https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS8091300>
- Yu, C. Y., & Abbott, P. V. (2018). Pulp microenvironment and mechanisms of pain arising from the dental pulp: From an endodontic perspective. *Australian Endodontic Journal*, 44(2), 82-98.
<https://doi.org/10.1111/AEJ.12257>
- Yu, S., Mu, Y., Zhang, X., Li, J., Lee, C., & Wang, H. (2019). Molecular mechanisms underlying titanium dioxide nanoparticles (TiO₂NP) induced autophagy in mesenchymal stem cells (MSC). *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 82(18), 997-1008.
<https://doi.org/10.1080/15287394.2019.1688482>
- Zahrán, S., Patel, S., Koller, G., & Mannocci, F. (2021). The impact of an enhanced infection control protocol on molar root canal treatment outcome - a randomized clinical trial. *International endodontic journal*, 54(11), 1993-2005. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13605>
- Zarrabi, M. H., Bidar, M., & Jafarzadeh, H. (2006). An in vitro comparative study of apically extruded debris resulting from conventional and three rotary (Profile, Race, FlexMaster) instrumentation techniques. *Journal of oral science*, 48(2), 85-88. <https://doi.org/10.2334/JOSNUSD.48.85>
- Zhang, W., Li, Z., & Peng, B. (2009). Assessment of a new root canal sealer's apical sealing ability. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 107(6), e79-82.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.024>
- Zhao, W., Chang, J., & Zhai, W. (2008). Self-setting properties and in vitro bioactivity of Ca₃SiO₅/CaSO₄·1/2H₂O composite cement. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 85A(2), 336-344.
<https://doi.org/10.1002/JBM.A.31523>

- Zhou, Y., Wu, C., & Xiao, Y. (2014). Silicate-based bioceramics for periodontal regeneration. *Journal of materials chemistry. B*, 2(25), 3907-3910. <https://doi.org/10.1039/C4TB00377B>
- Zmener, O., Pameijer, C. H., & Banegas, G. (2007). An in vitro study of the pH of three calcium hydroxide dressing materials. *Dental Traumatology*, 23(1), 21-25. <https://doi.org/10.1111/J.1600-9657.2005.00447.X>
- Zou, X., Zheng, X., Liang, Y., Zhang, C., Fan, B., Liang, J., Ling, J., Bian, Z., Yu, Q., Hou, B., Chen, Z., Wei, X., Qiu, L., Chen, W., He, W., Xu, X., Meng, L., Zhang, C., Chen, L., ... Yue, L. (2024). Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy. *International journal of oral science*, 16(1). <https://doi.org/10.1002/ijos.1400>



EKLER

EK-1 ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı: İlke MENTEŞ

Doğum Tarihi:

Doğum Yeri:

Medeni Hali:

Uyruğu:

E-mail:

Eğitim Bilgileri

Lise: Gaziantep Kolej Vakfı

Lisans: Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Uzmanlık: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana Bilim Dalı

Yabancı Dil Seviyesi

İngilizce: C2

Almanca: A1

İlgi Alanları ve Hobiler

Kayak

Piyano

Teknoloji

EK-2 ETİK KURUL ONAY FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı :]
Konu : Etik Kurul Kararı

29.03.2024

Sayın: İlke MENTEŞ
Diş Hekimliği Fakültesi
Endodonti Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi

Değerlendirilmek üzere Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **“Retreatment Sonrası Kalsiyum Silikat İçerikli Kök Kanal Medikamentinin Antifungal-Antibakteriyal Aktiviteye Ve Post- Operatif Ağrıya Etkisinin İncelenmesi”** isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :

1. Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ

Yardımcı Araştırmacı :

1. Arş. Gör. Dt. İlke MENTEŞ



**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Retreatment Sonrası Kalsiyum Silikat İçerikli Kök Kanal Medikamentinin Antifungal-Antibakteriyal Aktiviteye Ve Post- Operatif Ağrıya Etkisinin İncelenmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı:2 Karar No:11	Tarih:.....
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.	
Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.		

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ayşe Nur AKSOY
Üye

Prof. Dr. Elif ÇADIRCI
Üye

Prof. Dr. K.Meltem ÇOLAK
Üye

Doç. Dr. M.Enes AYDIN
Üye

Doç. Dr. Ayşe ÖZDEN
Üye

Doç.Dr.Esra LALOĞLU
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Sinan YILMAZ
Üye

Uzm. Dr. Emre SAM
Üye

Uzm. Dr. Tanık SAĞLAM
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet GÖDEKLI
Üye

Gamze ALBAYRAK
Üye

EK-3 ONAM FORMU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: RETREATMENT SONRASI KALSİYUM SİLİKAT İÇERİKLİ KÖK KANAL MEDİKAMENTİNİN ANTİFUNGAL-ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE VE POST-OPERATİF AĞRIYA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Sorumlu Araştırmacının Adı: Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ

Diğer Araştırmacıların Adı: Arş. Gör. Dt İlke MENTEŞ

Destekleyici (varsa):

“RETREATMENT SONRASI KALSİYUM SİLİKAT İÇERİKLİ KÖK KANAL MEDİKAMENTİNİN ANTİFUNGAL-ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE VE POST-OPERATİF AĞRIYA ETKİSİNİN İNCELENMESİ” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizin KRONİK DİŞ ENFEKSİYONU TANISI ALMIŞ OLMANIZDIR. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, ENDODONTİ Anabilim Dalında, Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Araştırmanın amacı: Önceden kök kanal tedavisi yapılmış ancak başarısız olmuş ve aynı zamanda enfeksiyon gelişmiş dişlerde, iki farklı ilacın, enfekte kanalda bulunan bakterilere, mantarlara etkisini araştırmak ve operasyon sonrası oluşacak ağrıyı değerlendirmektir

Bu çalışmaya önceden kök kanal tedavisi görmüş ancak başarısız olmuş dişe sahip 50 hastanın katılması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmamız sırasında endodontik tedavisi başarısız olan dişinize yeniden kök kanal tedavisi yapılacaktır. İşlem iki seansta tamamlanacaktır ve iki seans arası 10 gün olarak planlanmaktadır. İlk seansta kök kanalları temizlenip rutinde kullanılan ilaçlar dişinize uygulanacaktır. İkinci seansta ise kök kanal tedaviniz tamamlanacaktır. Her iki seansta da dişinizin kök kanalından steril kağıt kon’lar (paper-point) ile örnekler alınıp uygulanan farklı ilaçların bakteri ve mantar düzeyine etkisi ve operasyon sonrası ağrı üzerine etkisi değerlendirilecektir.

- Tüm hastalara sürekli olarak uyguladığımız kanal tedavisi yöntemi benzer şekilde size de uygulanacaktır. Sizin isminiz herhangi bir yerde yayınlanmayacaktır.
- Araştırmanın süresi: 1 yıl'dır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

- Rutin kanal tedavisi uygulaması sırasında olduğu gibi çalışmamızda da dişin kırılması ve tedavinin başarısız olması durumunda dişin çekim riski vardır.
- Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Bu araştırmaya katılarak bilimsel araştırmalara ve bilimin gelişmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Arş. Gör. Dt. İlke MENTEŞ
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ENDODONTİ Anabilim Dalı'nda, Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Gör. Dt. İlke MENTEŞ'i, 0 442 218 41 20 ve Atatürk Üni Diş Hekimliği Fakültesi, Yakutiye, Erzurum'dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

EK-4 AĞRI SKALASI

Tarih:

Hastanın Adı Soyadı :

TC.No:

Yaş:

Cinsiyet:

Diş No:

PRE-OPERATİF

AĞRI (Yok, Hafif, Orta, Şiddetli, Çok şiddetli) **1** _____ **1**

PERKÜSYON (Yok, Hafif, Orta, Şiddetli, Çok şiddetli) **1** _____ **1**

PALPASYON (Var, Yok):

ŞİŞLİK (Var, Yok):

FİSTÜL (Var, Yok):

SİSTEMİK DURUM:

İLAÇ KULLANIMI:

RADYOLOJİK DURUM:

POST-OPERATİF (1-10 GÜN)

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

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli
1. Gün	1				1
3. Gün	1				1
5. Gün	1				1
7. Gün	1				1
10. Gün.	1				1

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

Hangi gün saat kaçta ağrı kesici kullandınız?

POSTOPERATİF (10. GÜN)

PERKÜSYON (Yok, Hafif, Orta, Şiddetli, Çok şiddetli): **1** _____ **1**

PALPASYON (Var, Yok):

ŞİŞLİK (Var, Yok):