



T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERDE Nd:YAG
LAZER KULLANIMININ PERİAPİKAL EKSUDADAKİ
TNF- α , IL-1 β , VE IFN- γ SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN İN VİVO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dt. Sevda Dürüst BARIŞ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ali TÜRKYILMAZ

KIRIKKALE-2023



T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERDE Nd:YAG
LAZER KULLANIMININ PERİAPİKAL EKSUDADAKİ
TNF- α , IL-1 β VE IFN- γ SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN İN VİVO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dt. Sevda Dürüst BARIŞ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ali TÜRKYILMAZ

KIRIKKALE-2023

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Endodonti Anabilim Dalı Uzmanlık Eğitimi Programı çerçevesinde yürütölmüş olan
bu çalışma aşğıdaki jüri üyeleri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/02/2023

İmza

Prof.Dr. Ali ERDEMİR

Kırıkkale Üniversitesi

Hekimliği Faköltesi

Jüri Başkanı

İmza

Prof.Dr. Ayça ÜNVERDİ ELDENİZ

Selçuk Üniversitesi

Diş Hekimliği Faköltesi

Üye

İmza

Doç.Dr. Meltem HENDEK

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Faköltesi

Üye

İmza

Dr.Öğr.Üyesi Dilek HANÇERLİÖĞULLARI

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Faköltesi

Üye

İmza

Dr.Öğr.Üyesi Ali TÜRKYILMAZ

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Faköltesi

Üye

ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

o Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

o Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

o Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

o Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

o Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Sevda Dürüst BARIŞ

09.02.2023

ÖZET

APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERDE Nd:YAG LAZER KULLANIMININ
PERİAPİKAL EKSUDADAKİ TNF- α , IL-1 β VE IFN- γ SEVİYELERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İN VİVO OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Endodonti Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ali TÜRKYILMAZ

Şubat 2023, 119 sayfa

Giriş: Apikal periodontitis, çevredeki periradiküler dokuları etkileyen ve pulpa enfeksiyonu ve nekrozuna karşı gelişen enflamatuvar bir hastalıktır. Periapikal dokularda virülans faktörlerinin varlığı, konakçı immün yanıtını aktive ederek lokal enflamasyon, periapikal dokuların rezorpsiyonu ve yıkımı ve periapikal lezyonların oluşumuna yol açar. Periradiküler bölgedeki enflamasyon ve kemik rezorpsiyonu süreçleri çeşitli pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir. Bu sitokinlerin çoğu, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak artar. Apikal periodontitisli dişlerin tedavi edilebilmesi için; enfekte kök kanal sisteminin mekanik ve kimyasal olarak temizlenmesi ve kök kanal sisteminin yeniden enfekte olmasının engellenmesi için başarılı bir kök kanal tedavisi yapılması gerekmektedir. Kök kanal tedavisinde en önemli aşamalardan biri kök kanallarının irrigasyonudur. İrrigasyon etkinliğini artırmak için yeni tekniklerin arayışı sürmektedir. Lazer sistemleri son zamanlarda endodontide farklı alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Nd:YAG lazerin kök kanal sistemindeki başarısı çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı geleneksel kök kanal irrigasyonuna ilave olarak Nd:YAG lazer uygulamanın, asemptomatik apikal periodontitisli dişlerde TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ seviyeleri üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen 60 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı: Geleneksel irrigasyon grubu ve Nd:YAG lazer grubu. İlk seansta dişlerin kemomekanik preparasyonu tamamlandıktan sonra periapikal bölgeden kağıt konlar yardımıyla ilk örnekler alındı. Sonrasında Nd:YAG lazer grubunda kök kanal irrigasyonunun ardından lazer uygulandı. Her iki grupta da kök kanalına herhangi bir medikament uygulanmadan geçici dolgu giriş kavimleri kapatıldı. İkinci örnekler 1 hafta sonra alındı ve aynı seansta kanal tedavisi tamamlanarak daimi restorasyon yapıldı. Toplanan örneklerde TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ sitokin seviyeleri ilgili ELISA kiti kullanılarak ELISA testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde cinsiyet ve cep derinliği kategorik değişkenlerinin analizinde sırasıyla Fisher's exact testi ve Pearson ki-kare testi, diş gruplarının karşılaştırılmasında Continuity Correction ki-kare testi kullanıldı. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Grup içi karşılaştırmada geleneksel irrigasyon grubunda tüm sitokin seviyelerinde seanslar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p<0.05$). Nd:YAG lazer grubunda seanslar arasında yalnızca IL-1 β 'da istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi. Her bir sitokin için birinci ve ikinci seanslar arasında sitokin salınım seviyelerinde gözlenen farklar gruplar arası karşılaştırıldığında TNF- α ve IL-1 β 'da anlamlı fark bulundu ($p>0.05$).

Sonuçlar: Geleneksel irrigasyon grubunda tüm sitokin seviyelerinde seanslar arasında bir miktar artış tespit edildi ancak sitokin salınımları ilk seansla benzer seviyedeydi. Nd:YAG lazer grubunda tüm sitokin seviyelerinde azalış belirlendi. Ancak bu azalış yalnızca IL-1 β için anlamlı bulundu. Nd:YAG lazer kullanımı sonrası pro-enflamatuar sitokin düzeylerinde azalma eğilimi görülmesi kök kanallarında lazer irradiasyonunun kullanımının asemptomatik apikal periodontitisli dişlerde enfeksiyon kontrolüne katkıda bulunabileceği yönünde yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Apikal periodontitis, IFN- γ , IL-1 β , Nd:YAG lazer, TNF- α .

ABSTRACT

IN VIVO EVALUATION OF THE EFFECT OF Nd:YAG LASER USE ON TNF- α , IL-1 β AND IFN- γ LEVELS IN PERIAPICAL EXUDATE IN TEETH WITH APICAL PERIODONTITIS.

Kırıkkale University

Faculty of Dentistry

Department of Endodontics

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Ali TÜRKYILMAZ

February 2023, 119 pages

Introduction: Apical periodontitis is an inflammatory disease that effects the surrounding periradicular tissues and develops against pulp infection and necrosis. The presence of virulence factors in periapical tissues activates the host immune response, leading to local inflammation, resorption and destruction of periapical tissues, and formation of periapical lesions. Inflammation and bone resorption processes in the periradicular region are regulated by various pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Many of these cytokines are increased in response to bacterial infection. For the treatment of teeth with apical periodontitis; successful root canal treatment is required to clean the infected root canal system mechanically and chemically and to prevent re-infection of the root canal system. One of the most important steps in root canal treatment is irrigation of root canals. The search for new techniques to increase irrigation efficiency continues. Laser systems have recently been used in many fields in endodontics. The success of the Nd:YAG laser in the root canal system has been evaluated in various studies and positive results have been obtained. The aim of this study is to examine the effect of Nd:YAG laser application in addition to conventional root canal irrigation on TNF- α , IL-1 β and IFN- γ levels in teeth with asymptomatic apical periodontitis.

Materials and Methods: The 60 patients included in the study were randomly divided into two groups: the conventional irrigation group and the Nd:YAG laser group. After the chemomechanical preparation of the teeth was completed in the first visit, the first samples were taken from the periapical region with the help of paper points. Afterwards, laser was applied after root canal irrigation in the Nd:YAG laser group. In both groups, the root canal was restored with temporary filling without any medication. The second samples were taken 1 week later and the root canal treatment was completed in the same visit and permanent restoration was performed. TNF- α , IL-1 β and IFN- γ cytokines levels in the collected samples were evaluated by ELISA test using the relevant ELISA kit. In statistical analyses, Fisher's exact test and Pearson chi-square test were used for the analysis of categorical variables of gender and periodontal pocket depth, and Continuity Correction chi-square test was used for comparison of tooth groups. Intragroup and intergroup comparisons were analyzed with Mann Whitney U test and Wilcoxon test. Significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: No significant difference was observed when the cytokine levels were compared between sessions in all cytokines in the conventional irrigation group in the within-group comparison ($p < 0.05$). A statistically significant difference was observed in IL-1 β between cytokine levels in the Nd:YAG laser group. When the differences observed in cytokine release levels between the first and second visits for each cytokines were compared between the groups, a significant difference was found in TNF- α and IL-1 β ($p > 0.05$).

Conclusion: Although not statistically significant, an increase was detected in all cytokines between visits in the conventional irrigation group, while a decrease was found in all cytokines levels in the Nd:YAG laser group. However, this decrease was significant only for IL-1 β . The decrease in pro-inflammatory cytokine levels following the use of Nd:YAG laser can be interpreted as the use of laser irradiation in root canals may contribute to infection control in teeth with asymptomatic apical periodontitis.

Keywords: Apical periodontitis, IFN- γ , IL-1 β , Nd:YAG laser, TNF- α .

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösterip destekleyen, uzmanlık öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, insanlığını ve üslubunu hayat boyu örnek alacağım, çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali TÜRKYILMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini hissettiren, akademik hayattaki başarıları ve saygınlığı ile bizlere örnek ve önder olan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ali ERDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimimin son zamanlarında hocam olan eski kıdemlim, ablam, çalışkan ve şefkatli kişiliğiyle örnek aldığım, desteğini her an hissettiğim çok değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Dilek HANÇERLİOĞULLARI'na,

Ayrıca tez çalışmamın biyokimyasal analizlerini gerçekleştiren, değerli bilgi ve desteklerini esirgemeyen, çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet Kürşat DERİCİ'ye,

Tezimi maddi olarak destekleyen Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na,

Bir arada çalışmaktan mutluluk duyduğum K.K.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana Bilim Dalı'ndaki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz emek ve sevgisiyle bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarından büyük kuvvet aldığım, başta sevgili annem Emine DÜRÜST, babam Metin DÜRÜST ve kardeşim Cemre DÜRÜST'e,

Desteğini her an hissettiğim büyük sabır ve fedakarlık gösteren sevgili eşim Kubilay BARIŞ'a,

Varlığıyla hayatıma neşe ve ışık saçı, bana annelik duygusunu tattıran ve güç veren, ömür boyu her koşulda sonsuz sevgi ve kabul göstereceğim, çok sevgili biricik oğlum Yavuz BARIŞ'a,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

İçindekiler

ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
TEŞEKKÜR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
1.1. Apikal Periodontitis.....	5
1.1.1. Apikal Periodontitisin Etiyolojisi	5
1.1.2. Apikal Periodontitisin Klinik Özellikleri.....	6
1.1.3. Apikal Periodontitisin Patogenezi ve İmmün Yanıt	7
1.1.4. Hücre Biyolojisi.....	9
1.1.5. Apikal Periodontitisin Tedavisi	11
1.1.6. Apikal Periodontitisli Dişlerde İyileşme.....	12
1.2. Enflamatuvar Medyatörler	13
1.2.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)	14
1.2.2. İnterlökin-1Beta (IL-1 β)	16
1.2.3. İnterferon-Gama (IFN- γ)	17
1.3. Enflamatuvar Medyatör Tespiti.....	18
1.4. Kök Kanal Tedavisinde İrrigasyon Teknikleri	21
1.5. Lazerler.....	25
1.5.1. Lazerlerin Tarihçesi	25
1.5.2. Lazer Işını ve Özellikleri	26
1.5.3. Lazer – Doku Etkileşimleri.....	27
1.5.4. Lazerlerin Sınıflandırılması	29
1.5.5. Diş Hekimliğinde Lazerlerin Kullanım Alanları	30
1.5.6. Lazer Destekli Kök Kanal Dezenfeksiyonu.....	31
1.5.7. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler.....	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	41
2.1. Etik Kurul Onayı	41
2.2. Hasta Seçimi.....	41
2.3. Tedavi Protokolü	44

2.4. Periapikal Bölgeden Örnek Alma İşlemi.....	44
2.5. Gruplar.....	46
2.6. TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ Seviyelerinin Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz (ELISA) ile Ölçülmesi.....	49
2.7. İstatistiksel Analiz	55
3. BULGULAR.....	57
3.1. Klinik Bulgular.....	57
3.2. TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ Seviyelerinin Seanslar Arası Grup İçi Karşılaştırılması	58
3.3. TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ Seviyelerinde Seanslar Arası Gözlenen Farkın Gruplar Arası Karşılaştırılması	59
3.4. Seanslar Arası Tüm TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ Ölçümlerinin Karşılaştırılması .	62
4. TARTIŞMA	66
SONUÇ VE ÖNERİLER	78
5. KAYNAKLAR	80
EKLER.....	111
ÖZGEÇMİŞ	119

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Araştırma Akış Şeması.....	43
Şekil 2.2. Periapikal interstisyel sıvıdan kağıt konlar ile örnek toplanması.....	45
Şekil 2.3. Peripikal interstisyel sıvıdan alınan örneklerin steril eppendorf tüplerde saklanması	45
Şekil 2.4. Nd:YAG lazerin uygulama parametreleri	46
Şekil 2.5. Çalışmada kullanılan 200 µm Nd:YAG lazer ucu	47
Şekil 2.6. Çalışmada kullanılan Nd:YAG lazer	47
Şekil 2.7. Sıvı örneklerinin eppendorf tüplerde saklanması	48
Şekil 2.8. Örneklerin saklandığı -80 °C buzdolabı	49
Şekil 2.9. Çalışmada kullanılan fosfat tamponlu salin solüsyonu	50
Şekil 2.10. Çalışmada kullanılan vorteks cihazı.....	51
Şekil 2.11. Çalışmada kullanılan IKA Schuttler MTS-2 Microplate çalkalayıcı	51
Şekil 2.12. Çalışmamızda kullanılan Hettich Micro 22 R Santrifüj cihazı	52
Şekil 2.13. Çalışmamızda kullanılan ELISA kitleri.....	53
Şekil 2.14. ELISA kitlerinde inkübasyondan sonraki renk değişimi.....	54
Şekil 2.15. ELISA kitlerine stop solüsyonu eklendikten sonraki renk değişimi.....	54
Şekil 2.16. BioTek Uquant MQ×200 ELISA okuyucusu.....	55
Şekil 3.1. Geleneksel irrigasyon grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen TNF-α seviyeleri	63
Şekil 3.2 Lazer grubunda grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen TNF-α seviyeleri	63
Şekil 3.3. Geleneksel irrigasyon grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen IL-1β seviyeleri	64
Şekil 3.4. Lazer grubunda grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen IL-1β seviyeleri.....	64
Şekil 3.5. Geleneksel irrigasyon grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen IFN-γ seviyeleri	65
Şekil 3.6. Lazer grubunda grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen IFN-γ seviyeleri.....	65

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 3.1. Katılımcıların demografik bilgileri	57
Tablo 3.2. Diş gruplarının tedavi yöntemlerine göre karşılaştırılması	58
Tablo 3.3. Farklı seanslarda gözlenen sitokin seviyelerinin grup içi karşılaştırılması.....	59
Tablo 3.4. Seanslar arası sitokin seviyelerindeki farkın gruplar arası karşılaştırılması	60
Tablo 3.5. Seanslar arası sitokin değerleri arasındaki farkın yaş gruplarına göre karşılaştırılması	60
Tablo 3.6. Seanslar arası sitokin değerleri arasındaki farkın cep derinliğine göre karşılaştırılması	61
Tablo 3.7. Seanslar arası sitokin değerleri arasındaki farkın cinsiyete göre karşılaştırılması	61
Tablo 3.8. Seanslar arası tüm sitokin değerlerinin karşılaştırılması	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

AP: Apikal periodontitis

Ar: Argon

Ca(OH)₂: Kalsiyum hidroksit

CHX: Klorheksidin

CO₂: Karbondioksit

Cpm: Devir

dk: Dakika

DM: Diabetes mellitus

E. Coli: Escherichia coli

EDTA: Ethylenediamine Tetra-acetic Acid

ELISA: Enzim bağlı immünosorbent analiz

Er, Cr :YSGG: Erbium kromium yttrium scandium gallium garnet

Er:YAG: Erbium yttrium aliminyum garnet

E. faecalis: Enterococcus faecalis

F. nucleatum: Fusobacterium nucleatum

Ho:YAG: Holmium yttrium aluminum garnet

Hz: Hertz

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

J: Joule

LASER: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

mJ: Milijoule

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MMP: Matrix metallo proteinaz

MO: Mikroorganizma

NaOCl: Sodyum hipoklorit

Nd: Neodiniyum

Nd: YAG: Neodymium yttrium aluminum garnet

Ni-Ti: Nikel Titanyum

NK: Naturel killer

nm: Nanometre

°C: Santigrad derece

PBS: Fosfatla tamponlanmış salin

PG: Prostoglandin

PGE₂: Prostaglandin E2

PMN: Polimorfonükleer Lökosit

pps: Saniyedeki atım sayısı

PUI: Pasif ultrasonik irrigasyon

P. gingivalis: Porphyromonas gingivalis

P. intermedia: Prevotella intermedia

RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B

RANKL: Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand SP : Substans P

RANKL/OPG: RANKL'ın OPG'ye oranı

S. mutans: Streptococcus mutan:

SEM: Scanning electron microscope

sn: Saniye

TNF: Tümör nekroz faktör

T. forsythensis: Tannerella forsythensis

UV: Ultraviyole

W: Watt

µm: Mikrometre

µs: Mikrosaniye

µg: Mikrogram

µl: Mikrolitre

%: Yüzde

1. GİRİŞ

Kök kanal tedavisi, enfekte ve iltihaplı dokuların yanı sıra kök kanal boşluğundan mikrobiyal içeriğin uzaklaştırılmasını ve bu amaçla çeşitli endodontik aletlerin ve kimyasal solüsyonların kullanımını içerir (Karunakar vd., 2022). Bu nedenle vital olgularda olduğu gibi nekrotik pulpalı olgularda da etkili bir tedavi yöntemidir.

Apikal periodontitis; kök kanal sisteminin bakteriyel enfeksiyonu ile uyarılan, periapikal dokuların enflamatuvar bir hastalığıdır (Nair, 2004; Howait vd., 2019). Bakteriler ve bakteriyel toksinler apikal foramen yoluyla periapikal dokulara geçtiğinde immün cevabı lokal olarak aktive ederler (Nair, 2004).

Kök kanal tedavisinden sonra periapikal dokuların iyileşmesi, bir dizi sitokin ve diğer büyüme faktörleri tarafından uyarılan hücresel matris ve moleküler etkileşimlerin sinyalizasyonu yoluyla düzenlenmektedir. Kök kanal debridmanı kök kanal sisteminde kalan mikroorganizmaların temizlenmesine yardımcı olur. Mikroorganizma içermeyen bir kök kanal sistemi elde etmek, periapikal dokuların iyileşmesini kolaylaştırmak için elverişli bir ortam oluşturmada önemlidir. Kök kanal temizleme ve şekillendirme, mikroorganizmaların popülasyonunu ve endodontik enfeksiyonda bulunan toksik ürünlerini (endotoksinler ve apikal biyofilm) azaltmak veya ortadan kaldırmak için gereklidir (Vera vd., 2012; Boutsoukis ve Arias-Moliz, 2022). Bu süreç enflamatuvar hücreleri, pro-enflamatuvar ve immünoregülatör sitokinleri içeren çok karmaşık bir süreçtir (Gomes ve Herrera, 2018). Sitokinler farklı bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan, konakçı hücreler arasındaki haberci moleküllerdir ve periradiküler lezyonlar gibi birçok enflamatuvar hastalığın tedavisinde ve patogeneğinde önemli bir role sahiptirler (Dessaune Neto vd., 2018). Sitokinler, sürekli iltihaplanma durumunu önlemek için bir denge sağlar ve pro-enflamatuvar veya anti-enflamatuvar özellikte olabilirler.

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) periapikal dokularda tespit edilmiştir (Unemori vd., 1994; Tavares vd., 2012; Tavares vd., 2013) ve apikal hastalıkta önemli enflamatuvar biyobelirteçler olarak kabul edilirler

(Martinho vd., 2012; Nikolic vd., 2019). İnterferon gama (IFN- γ) ise, TNF- α ve IL-1 β gibi enflamatuvar yanıtların düzenlemesinde görev alır. Ayrıca IFN- γ , kemik yıkımından ve periapikal lezyonların düzenlenmesinden sorumlu olan bir pro-enflamatuvar sitokindir (Takeichi vd., 1996; Marinho vd., 2015).

Bilimsel ve teknik ilerlemelere rağmen, tedavi sonrası kök kanal sisteminde mikroorganizmaların kaldığı bildirilmektedir (Nair vd., 2005; Vera vd., 2012; Del Carpio-Perochena vd., 2015). Enfekte kök kanallarından mikroorganizmaların ve doku artıklarının uzaklaştırılması ve tekrarlayan kontaminasyonun engellenmesi, kök kanal tedavisinin en önemli hedefleri arasındadır (Ruksakiet vd., 2020). Kimyasal debridman, kök kanal tedavisi sırasında ulaşılamayan alanlara erişmek ve kanalların dezenfeksiyonunu sağlamak için gerekli adımlardan biri olarak kabul edilir. Kök kanalının karmaşık anatomisi; istmusları, yan kanalları, aksesuar kanalları ve anastomozları içerir ve mekanik şekillendirme sırasında önemli ölçüde ulaşılamayan alanlar barındırır (Ali vd., 2022). Ayrıca şekillendirme sırasında oluşan smear tabakası ve bakteriyel biyofilm, virüsler, mayalar, arkealer kimyasal debridman işlemini daha zor hale getirmekte ve kök kanal sisteminin tamamen temizlenmesinin önünde büyük bir engel oluşturmaktadır (Tashkandi vd., 2022).

Daha etkin kök kanal temizliği yapabilmek için, kök kanal sisteminin irrigasyonu esnasında çeşitli irrigasyon solüsyonlarına, sistem ve cihazlara başvurulmaktadır (Bordea vd., 2022; Karunakar vd., 2022). Günümüzde lazerler kök kanallarının sterilizasyonunda değişik dalga boylarında kullanılmaktadır. Kök kanal tedavisi sonrası iritanların uzaklaştırılmasıyla enflamatuvar hücrelerin azalmasına bağlı olarak enflamatuvar medyatörlerin miktarında da azalma meydana gelir (Hanada ve Yoshimura, 2002; Bambirra vd., 2015). Kök kanal debridmanının sitokin düzeyleri üzerindeki etkileri halen belirsizliğini korumaktadır.

Kök kanallarının irrigasyon aktivasyonunda kullanılabilen lazer ışınlarının geleneksel irrigasyon yöntemlerine kıyasla, kök dentininin karmaşık kısımlarına daha fazla penetre olarak daha iyi etki edebildiği bilinmektedir. Lazer ışınlarının kendilerine özgü antibakteriyel etkileri ile dentinde 1000 μm 'den daha fazla derinliğe penetre olarak, ulaşılması zor bölgelerdeki mikroorganizmaların büyük bir kısmının ortadan kaldırılabildiği rapor edilmiştir (Moritz vd., 1997; Bergmans, 2006).

Nd:YAG lazerin smear tabakasının uzaklaştırılmasında ve kök kanal dezenfeksiyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (Saydjari vd., 2016; Kanumuru ve Subbaiah, 2014). Koba vd., (1999) köpek dişlerinin enfekte kök kanallarında Nd:YAG lazer kullanımının bakterisit etkilerini araştırmışlar ve uygun parametrelerde kullanıldığında, Nd:YAG lazerin güvenilir ve etkili bir seçenek olduğunu bildirmişlerdir. Kök kanal dentininde Ca(OH)_2 'in; 810 nm diyot, 980 nm diyot ve Nd:YAG lazerlerle karşılaştırılarak *E.faecalis*'e karşı bakterisidal etkinliğinin kıyaslandığı bir çalışmada Nd:YAG lazer uygulanan dişlerde, diğer tüm gruplara göre önemli ölçüde daha az miktarda bakteri görülmüştür (Kanumuru ve Subbaiah, 2014).

Apikal periodontitisli tek köklü dişlerin endodontik tedavisinde Nd:YAG lazer uygulamasının antibakteriyel etkisini *in vivo* olarak değerlendiren bir çalışmada ise Nd:YAG lazer ve geleneksel kemomekanik tedavinin başarı oranları arasında bir fark bulunamamıştır (Lindström vd., 2017).

Çalışmamızın amacı asemptomatik apikal periodontitisli dişlerde, geleneksel kemomekanik preperasyona ek olarak Nd:YAG lazer kullanımının periapikal interstisyel sıvıda $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ ve $\text{IFN-}\gamma$ sitokin düzeyleri üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

GENEL BİLGİLER

Ağız boşluğu çok farklı çeşitte mikroorganizma içermektedir. Bu ekosistemde virüsler, mantarlar, mayalar ve protozoalar yer almasına rağmen, bakteriler sayıca üstündür ve yaklaşık 10^{10} adet ve 700 tür bakteri bulunur (Siqueira ve Rôças, 2009). Bu bakterilerin yaklaşık %40 ile %60'ı henüz kültürlenmemiştir (Aas vd., 2005; Siqueira ve Rôças, 2009).

Apikal periodontitisli dişlerden bakteri izolasyonu anaerop kültürleme tekniklerinin gelişmesi ile mümkün olabilmektedir. Sundqvist 1976 yılında, travma sebebiyle nekroz olan ve sadece radyografik olarak apikal periodontitis gözlenen dişlerin kök kanallarında bulunan bakterilerin %90'dan fazlasının anaerop bakteriler olduğunu bildirmiştir (Sundqvist, 1976; Siqueira ve Rôças, 2022). Yeni çekilmiş kronik apikal periodontitisli 10 dişin apikal 5 mm'lik kısmının bakteriyolojik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada 50 farklı türde bakteri saptanmıştır. Bu bakterilerin %68'inin anaerobik olduğu bildirilmiştir. Tespit edilen başlıca bakteriler; *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Bacteriodes*, *Peptostreptococcus*, *Veilonella*, *F. nucleatum*, *S. mutans* ve *E. faecalis*'tir (Prada vd., 2019). Ayrıca son zamanlarda ekstraradiküler mikrobiyal kolonizasyon terimi de yaygınlaşmıştır. Mikroorganizmaların nekrotik pulpalı dişlerde foramen apikale dışında biyofilm oluşturdıkları belirlenmiştir. Bu mikroorganizmaların ise başlıcalarının; çeşitli mantarlar ve *T. forsythensis*, *F. nucleatum* ve *P. gingivalis* gibi zorunlu anaerop bakteriler olduğu bildirilmiştir (Noguchi vd., 2005; Prada vd., 2019).

Pulpa ve periapikal doku hastalıklarının birincil etiyolojik kaynağı mikroorganizmalardır. Vital pulpa normal koşullar altında sterildir ve kendini bakteri istilasına karşı savunabilecek bir konak savunmasına sahiptir. Nekrotik pulpa bu savunmaya sahip olmadığı için pek çok sebeple enfekte olabilir. Vital pulpanın nekroz olmasının nedenleri arasında; mikroorganizmalar, pulpa perforasyonları, mikro çatlaklar, çürükler, periodontal cepler, akut veya kronik okluzal travma gibi çeşitli etkenler sayılabilir (Galler vd., 2016; Wikström vd., 2021). Apikal periodontitisli dişlerde endodontik tedavinin hedefi, mikrobiyal biyolojik yükü;

periradiküler doku iyileşmesi için en uygun seviyelere indirmek ve tedavi edilen kanalın yeniden enfekte olmasını önlemektir (Vera vd., 2012).

1.1. Apikal Periodontitis

Apikal periodontitis, mikrobiyal etkenler ve konak immün yanıt arasındaki etkileşime bağlı olarak periradiküler dokuların iltihaplanması ve yıkımı ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır (Howait vd., 2019). Apikal periodontitis sıklıkla kronik asemptomatik bir hastalık olarak karşımıza çıkar. Doğru tanıya ulaşmak için klinik muayeneye ek olarak periapikal veya panoramik radyografiler hatta konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ile radyografik incelemelerin yapılması gereklidir. Bu nedenle, AP'nin dünya genelindeki prevalansı muhtemelen tam olarak bilinmemektedir (Tibúrcio-Machado vd., 2021).

Apikal periodontitisin epidemiyolojik incelemeleri, hastalık prevalansının hastalar arasında yaşa bağlı olarak değiştiğini göstermiştir. 20 ile 30 yaş aralığında apikal periodontitis prevalansı %33, 30 ile 40 yaş aralığında %40, 40 ile 50 yaş aralığında %48, 50 ile 60 yaş aralığında %57 ve 60 yaşından büyük hastalarda %62'dir (Orstavik ve Pitt Ford, 2008). Yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, hastalık prevalansının yaşla birlikte arttığı ve 40 yaş ve üstü bireylerde hastalık görülme prevalansının %50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (Sidaravicius vd., 1999). Apikal periodontitis prevalansı ile ilgili yapılan çoğu çalışma Avrupa ve İskandinav ülkelerinde yapılmıştır (Jimenez-Pinzon vd., 2004). Daha yakın zamanlarda, Miri vd. (2018) farklı etnik kökenli bireyler üzerinde apikal periodontitis prevalansını araştırdıkları çalışmalarında popülasyonun %52'sinin apikal periodontitisli en az bir dişe sahip olduğunu bildirmişlerdir.

1.1.1. Apikal Periodontitisin Etiyolojisi

Apikal periodontitis genelde kök kanalından periapikal dokuya göç eden mikroorganizmalar ve yan ürünlerince oluşur. Ancak travma, hatalı kök kanal şekillendirilmesi esnasında periapikal bölgede oluşturulan hasar veya çeşitli kimyasal

maddelerin irritasyonu nedeniyle de meydana gelebilir. Bu mekanizmalardan herhangi biri yoğun ve kısa süreli konak yanıtını tetikleyebilir (Siqueira ve Rôças, 2014).

Kök kanal sisteminde, pulpa dokusunun çürük veya diğer yollardan kaynaklanan enfeksiyonu, apikal periodontitisin birincil nedenidir (Moller vd., 1981; Gomes ve Herrera, 2018). Kakehashi vd., (1965) yaptıkları bir çalışmada, sıçan diş pulpalarının oral mikroorganizmalara maruz kaldığında, pulpa nekrozu ve periradiküler enflamasyon geliştirdiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte, germ-free (mikropsuz) laboratuvar sıçanlarında, diş pulpaları oral kaviteye açıldığında ve steril gıda döküntüsü ile temas ettiğinde bile pulpa nekrozu ve periradiküler inflamasyon meydana gelmemiştir. Bu bulgular birlikte ele alındığında, apikal periodontitis gelişiminde bakterilerin önemli bir etiyolojik etken olduğu söylenebilir.

Apikal periodontitis hem eksojen hem de endojen etkenlerden kaynaklanabilir. Eksojen etkenler arasında bakteriler ve toksinleri, kimyasal maddeler, mekanik irritasyon ve oklüzal travma sayılabilir. Endojen faktörler ise; ürat ve kolesterol kristalleri gibi metabolik ürünler, pro-enflamatuar veya anti-enflamatuar sitokinler ve diğer çeşitli enflamatuar mediatörleri içerir. Bu etkenler, doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtları uyarabilirler (Stashenko, 1990; Gomes ve Herrera, 2018).

1.1.2. Apikal Periodontitisin Klinik Özellikleri

1.1.2.1. Asemptomatik Apikal Periodontitis

Asemptomatik apikal periodontitis, pulpal enflamasyonun periapikal bölgeyi etkilemesiyle; bu bölgede kemik yıkımı, enflamasyon ve konak immün cevabına sebep olan, herhangi bir belirti göstermeyen klinik bir durumdur. Asemptomatik apikal periodontitisli dişlerde, radyografik olarak farklı boyutlarda lezyonlar izlenebileceği gibi, lamina durada hafif aralanmalar da görülebilir. Bu lezyon granülomatöz doku varlığıyla karakterizedir ve içerisinde lenfosit, plazma hücreleri ve makrofaj infiltrasyonu baskındır. Asemptomatik apikal periodontitis

lezyonları epitelli veya epitelsiz olabilir (Ingle's 2008). Kronik apikal periodontitise, genellikle düşük virülansa sahip bakteriler neden olmaktadır (Siqueira Junior ve Rôças, 2007; Manoil vd., 2020).

Aseptomatik apikal periodontitisli bir diş genellikle kronik ilerler. Pulpa vitalite testlerine cevap vermez. Genellikle apikal üçtebirde periapikal lezyon gözlenir. Çiğneme basıncına karşı hassas değildir fakat hastalar, perküsyona karşı ‘farklı bir his’ oluştuğundan bahsederler.

1.1.2.2. Semptomatik Apikal Periodontitis

Semptomatik apikal enfeksiyona genellikle daha yüksek virülanslı bakteri türleri neden olur. Semptomatik apikal periodontitisli dişlerde zayıf konakçı direnci ile birlikte güçlü bir doku istilasına mevcuttur (Siqueira Junior ve Rôças, 2007). Periapikal dokuların pulpadan gelen çeşitli enflamatuvar mediatörlere ve bakteriyel endotoksinlere karşı ilk yanıtı olan semptomatik apikal periodontitis, apikal periodonsiyumun enflamasyonuna bağlı olarak perküsyonda ve palpasyonda ağrı ile karakterize klinik bir durumdur. Ağrı ısırma ile şiddetlenir ve genelde zonklayıcı tarzdadır. Semptomatik apikal periodontitisli bir diş çiğneme basıncı ve perküsyona çok duyarlıdır (Cope vd., 2018). Hastalar hangi dişlerinde ağrı olduğunu net bir şekilde ayırt edebilirler ve genelde dişi soketinden yükselmiş gibi hissedebilirler. Pulpa, vitalite testlerine yanıt verebilir ya da vermeyebilir. Ayrıca radyografik olarak genellikle apikal üçtebirde kemik yıkımı görülmez fakat genişlemiş bir periodontal ligament aralığı gözlenir. Bazen de radyografik olarak sağlıklı bir görüntü izlenebilir (Khan ve Hargreaves, 2007).

1.1.3. Apikal Periodontitisin Patogenezi ve İmmün Yanıt

Apikal periodontitis, hem bakteriyel hem de konağa bağlı çeşitli etkenlerin etkileşiminin sonucu gelişen bir hastalıktır. Pulpa enfekte olduğunda, birçok bağışıklık hücresi; sitokinler, kemokinler ve nöropeptitler de dahil olmak üzere

çeşitli enflamatuar medyatörleri yüksek miktarda salgılar. Pulpal enflamasyon yayıldıkça, enflamatuar araçlar, periapikal dokuların fizyolojisini değiştirmeye başlar. Klinik olarak, radyografik incelemede, kemik rezorpsiyonu nedeniyle osteolitik lezyonlar gelişebilir veya periodontal ligament aralığı genişleyebilir.

Kemik kaybına esas olarak aktif osteoklastlar neden olmaktadır (Karteva vd.,2020). TNF- α , IL-1 ve IL-17 ve gibi birçok farklı sitokinin, osteoklast progenitör hücre farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyarma yeteneğine sahip olduğu bulunmuştur (Bezerra vd., 2005; Xiong vd. 2019). Periapikal dokulardaki enflamatuar kemik rezorpsiyonuna kök kanalından köken alan mikroorganizmalara karşı savunma hattı oluşturan bağışıklık hücrelerinin neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Marton ve Kiss, 2000; Li vd., 2021).

Apikal periodontitisin patogenezi, oldukça karmaşıktır ve periapikal dokularda farklı türlerde bakteriler ile ilgili farklı etkenleri ve doğal ve adaptif bağışıklık yanıtlarının yanı sıra duyuşal sinir yanıtı gibi konakçı ile ilgili çeşitli etkenleri içermektedir. Periradiküler enflamasyon sırasında, doğuştan gelen ve adaptif immün yanıtlara karşı konakçı hücreleri; koruyucu etkileri olan ancak aynı zamanda doku yıkımına ve kemik rezorpsiyonuna da yol açabilen çok sayıda enflamatuar medyatör, pro-enflamatuar sitokin ve büyüme faktörü salgılar (Marton ve Kiss. 2014). AP'in patogenezinde mikrobiyal etkileşim önemli bir rol oynamaktadır. Mikroorganizmalar doğrudan doku hasarına neden olabilirler ve enzimlerin, ekzotoksinlerin ve metabolik ürünlerin salgılanmasıyla immün cevabı uyatabilirler (Takahama vd., 2018).

İnsan periradiküler lezyonlarında tipik olarak; lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, plazma hücreleri, nötrofiller ve doğal öldürücü (NK) hücreler bulunur. (Marton ve Kiss, 1993; Liapatas vd., 2003). İlk olarak enflamasyon bölgesindeki damarlarda genişleme ve geçirgenlik artışı gerçekleşir. İlk reaksiyon, makrofajlar ve diğer bağ dokusu hücreleri tarafından başlatılır ve damarsal değişiklikler meydana gelir. Kapiller yataklar vazodilatasyona uğrayarak kanla dolar ve enflamasyonun temel belirtilerinden olan kızarıklık ve sıcaklık artışı gerçekleşir. Mikro damarlarda geçirgenlik artışı gerçekleştikten sonra lökositler damar duvarını aşp, dokuya geçerler.

Lipopolisakkaritler makrofajları aktive ederler. Ayrıca enflamatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin salınımını artırır. Sonrasında bölgeye lökosit migrasyonu başlar. Enflamasyon bölgesine öncelikli olarak gelen hücreler polimorfonükleer (PMN) lökositlerdir (Nauseef, 2007). PMN'ler, lökotrienleri ve prostoglandinleri salgılar. Ancak bu hücrelerin en önemli görevi fagositoz yapmaktır. Böylece enflamasyon bölgesine daha fazla sayıda nötrofil ve makrofaj göçü gerçekleşir. Aktif makrofajlar; çeşitli pro-enflamatuar medyatörler salgılayarak vasküler cevabı artırır ve osteoklastik kemik yıkımını uyarır (Karteva vd., 2020).

Doğal immün sistemin spesifik olmayan yanıtıyla bu reaksiyonlar meydana gelmektedir. Fakat kök kanal sistemindeki mikroorganizma ve yan ürünlerinin kaynağı ortadan kaldırılamadığında ve etken devam ettiğinde, bu tarz ilerlemiş enfeksiyonlara karşı daha özelleşmiş bir bağışıklık çeşidi olan; edinilmiş bağışıklık yanıtı devreye girer. Edinilmiş bağışıklık yanıtı, doğal bağışıklık yanıtından daha güçlüdür ve devamlılık gösteren ciddi enfeksiyonlar söz konusu olduğunda ortaya çıkar. Edinilmiş bağışıklık patojene özel olarak meydana gelir ve patojenle tekrar karşılaştığında daha güçlü bir cevap verilmesini sağlar (Kumar vd., 2015).

1.1.4. Hücre Biyolojisi

İnsan apikal periodontitis lezyonlarında nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri, NK hücreleri ve epitelyal hücreler bulunur. AP'in akut fazında, yüksek konsantrasyonda nötrofiller ve makrofajlar bulunurken; kronik fazda lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri bulunmaktadır (Niederman vd., 2001; Liapatas vd., 2003).

Tüm apikal periodontal lezyonların yaklaşık % 30-52'si çoğalan (prolifere) epitel hücreleri içerir. Periapikal enflamasyon esnasında Malassez epitel artıkları, sitokinler ve büyüme faktörleri ile uyarılır ve bölünüp çoğalırlar. Bu durum enflamatuar hiperplazi olarak tanımlanır. Bu hücreler radiküler kistlerin patogeneze katılırlar. Silyalı epitelyal hücreler de, özellikle maksiller molarları etkileyen periapikal lezyonlarda bulunurlar.

Apikal periodontitisin temel patolojik olayı, kemik ve diş sert dokularının yıkımıdır. Osteoklastlar bu süreçteki en etkin hücrelerdir. Bu hücrelerin kaynağı, yapısı, regülasyonu ve osteoblastlarla ilişkisi çeşitli çalışmalarda sunulmuştur (Belibasakis vd., 2013; Zeng ve Wan, 2016; Yuanita T vd., 2018; Paula-Silva vd., 2020).

Makrofajlar, kronik enflamasyon ve bağışıklığın ana hücresidir (de Almeida vd., 2017). Önceden retiküloendotelyal sistem olarak adlandırılan mononükleer fagositik sistemin farklılaşmış ana elemanı olan büyük mononükleer fagositlerdir. Bu sistem, kan monositleri ve doku makrofajlarını kapsayan kemik iliğinden kaynak alan hücrelerle yakın ilişkili hücrelerden oluşur. Doku makrofajları diffüz bir şekilde tüm vücuda dağılır. Yerleşimlerine bağlı olarak, çeşitli isimlerle anılırlar (örn; bağ ve lenfoid doku makrofajları, akciğer alveol makrofajları, karaciğerin Kupffer hücreleri, derinin Langerhans hücreleri, beynin mikroglial hücreleri ve füzyon makrofajları). Bunlar osteoklastlar, dentinoklastlar ve yabancı cisim dev hücreleri gibi çok çekirdekli dev hücreleri üretirler. Makrofajlar tarafından salınan TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ gibi çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri apikal periodontitiste önemli rol alırlar. Makrofajlar, prostaglandinler ve lökotrienler gibi enflamasyonda önemli olan başka metabolitleri de salgırlar (Bracks vd., 2014).

Lenfositler, vücutta farklı antijenik belirleyicileri özel olarak tanıyabilen ve ayırt edebilen önemli hücrelerdir. Adaptif bağışıklık tepkisinin iki belirleyici özelliğinden sorumludurlar: Özgüllük ve hafıza. Lenfositler vücut savunma sisteminin etkili bir üyesidir ve enflamasyon ve bağışıklıkta kilit rol oynarlar. Ayrıca apikal periodontitiste de birkaç rolleri vardır. Lenfositlerin üç majör sınıfı T-lenfositler, B-lenfositler ve NK hücrelerdir. NK hücrelerinin başlıca görevi neoplastik ve virüsle enfekte hücrelerin ortaya çıkarılması ve yok edilmesidir. Bu hücrelerin de apikal periodontitis lezyonlarında bulunabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (Liapatas S vd., 2003; Kumar vd., 2015).

Malessez epitel artıkları, diş kök gelişimi esnasında Hertwing epitel kınının parçalanmasıyla doğal yapısını kaybetmeden kalmış epitel hücreleridir. Bir çalışmada Malassez epitel hücre kalıntıları, enflamatuar periapikal lezyonlara sahip çekilmiş dişlerin yaklaşık %52'sinde tespit edilmiştir (Nair vd., 1996). Patolojik

(enflamatuar) bir hiperplazi şeklidir. Bu hiperplazi, enflamatuar yanıt sırasında üretilen büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin uyarılmasından kaynaklanır. Hiperplazi kendi kendini sınırlayan bir süreçtir ve neden olan uyaran ortadan kaldırıldığında geri dönüşür. Periapikal enflamasyon sırasında, periapikal dokulardaki doğal ve adaptif immün hücreler birçok enflamatuar medyatör, pro-enflamatuar sitokin (örneğin, IL-1, IL-6, TNF) ve büyüme faktörleri üretir. Bu enflamatuar medyatörler, pro-enflamatuar sitokinler ve büyüme faktörleri, epitel hücre kalıntılarını çoğalma için uyarma yeteneğine sahiptir. Hücre çoğalmasının derecesi, enflamatuar hücre infiltrasyonunun derecesi ile ilişkilidir (Ricucci ve Bergenholtz, 2004).

Dendritik hücreler asemptomatik apikal periodontitiste önemli bir rol oynar. Dendritik hücreler, kemik iliği kök hücrelerinden üretilen bağışıklık hücreleridir. Sıçanların apikal periodontitis lezyonlarında mevcut oldukları gösterilmiştir (Kaneko vd., 2001). T lenfositleri için antijen sunarlar, protein antijenine karşı adaptif immün yanıtların başlatılması için önemlidirler (Abbas vd., 2007). Aktive edilmiş dendritik hücreler, hücre aracılı bağışıklığın ana uyarıcısı olan IL-12'yi üretir.

1.1.5. Apikal Periodontitisin Tedavisi

Apikal periodontitisin patogenezi ayrıntılı olarak araştırılmış ve iyi anlaşılmıştır. Mikrobiyal etkenler ve konakçı savunma güçleri periapikal dokuyla karşılaşır, savaşırlar ve periapikal dokunun çoğunu yok ederek çeşitli büyüklüklerde apikal periodontitis lezyonlarının oluşmasına neden olur. Konak savunmasına rağmen, vücut nekrotik kök kanalına yerleşmiş mikroorganizmaları yok edemez (Braz-Silva vd., 2019). Bu nedenle, apikal periodontitis kendi kendine iyileşemez. Apikal periodontitisin tedavisi, kök kanalındaki enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve kök kanal boşluğunu sızdırmaz bir şekilde kapatarak yeniden enfeksiyonu önlemekten oluşur. Apikal periodontitisli dişlerin tedavi edilebilmesi için; bakteri rezervuarı haline gelen enfekte kök kanal sisteminin hem mekanik hem de kimyasal olarak temizlenmesi ve kök kanal sisteminin yeniden enfekte olmasının engellenmesi için başarılı bir kök kanal tedavisi yapılması gerekmektedir (Spångberg vd., 2012).

Apikal periodontitisli dişlerin endodontik tedavisi genellikle tedavi sırasında lezyonu olmayan dişlere göre daha düşük başarı oranı gösterir (Siqueira vd., 2014). Bu daha çok kök kanal sistemindeki enfeksiyonu kontrol etmenin zor olmasından kaynaklanmaktadır. Apikal periodontitis lezyonlarının tamamen iyileşmesi genellikle altı ay ile iki yıl sürer, ancak bazı vakalarda iyileşme daha uzun bir vakit alabilir. Bir apikal periodontitis lezyonu tedavinin üzerinden dört yıl geçmesine rağmen hala iyileşmediyse, kök kanal tedavisinin tekrarlanması için daha fazla beklemeye gerek olmadığı konusunda neredeyse bir fikir birliği vardır. Bir yıllık takipten sonra bir lezyon aynı boyutta kalırsa, hatta genişlerse veya daha önce apikal hastalığı olmayan bir dişte ortaya çıkarsa, yeniden tedavi yapılması gerekir (Bergenholtz, 2016; Karamifar vd., 2020).

1.1.6. Apikal Periodontitisli Dişlerde İyileşme

Apikal foramen yoluyla periradiküler kemiğe giren mikroorganizmalar, enflamatuvar bir yanıt ve ardından apikal bölgedeki kemiğin rezorbsiyonuna neden olurlar. İyileşmenin sağlanabilmesi için bu sürecin geri döndürülmesi gerekir. Endodontik tedavi sırasında uygulanan antibakteriyel tedaviler, iyileşmeyi mümkün kılmak için kök kanal sistemi içindeki mikroorganizmaların yok edilmesini amaçlar. İyileşme süreci enflamasyonla başlar ve doku yanıtını uyaran patojenin ortadan kaldırılması ile gerçekleşir (Childs ve Murthy, 2017). Böylece periradiküler kemiğin bütünlüğü ve işlevi yeniden sağlanabilir.

Yara iyileşmesinde temel olarak makrofajlar ve çeşitli anti-enflamatuvar medyatörler görev almaktadır (Nathan, 2002). Yara bölgesinde 24-48 saatte zirveye ulaşan ve ilk yanıt veren hücreler olan nötrofiller, fagositozda ve yara iyileşmesinde önemli bir rol oynarken, bu hücrelerdeki işlev bozuklukları enfeksiyona ve yara bölgesinde komplikasyonlara neden olabilir (Raziyeva vd., 2021). Bununla birlikte, yarada devamlı olarak nötrofil bulunması, yaranın iyileşmeyip, kronikleşmesine neden olur (Hussein ve Kishen, 2022). Yara iyileşmesindeki mekanizmada, nötrofilik lökositlerin ölümü (apoptozisi) esas hücrel etkidir.

1.2. Enflamatuar Medyatörler

Enflamatuar medyatörler, hücre içi ve hücreler arası iletişimden sorumlu olan ve immün cevabın aracıları olarak görev alan polipeptid yapıdaki ürünlerdir. Vücut kontrol mekanizmasında inaktif durumda bulunurlar (Hanada, 2002; Nathan, 2002). Histamin, serotonin, sitokinler, kemokinler, prostoglandinler, lökotrienler; enflamasyon bölgesindeki hücrelerden kaynaklanan başlıca medyatörlerdir. Kompleman, kinin ve proteazlar ise; plazma proteinlerinden kaynaklanan ve karaciğerde sentezlenen başlıca medyatörlerdir. Kök kanal debridmanı ile enflamatuar içeriğin kanallardan uzaklaştırılmasıyla birlikte, kanal tedavisi sonrası kök kanallarındaki enflamatuar medyatörlerin miktarında da azalma meydana gelir (Hanada, 2002; Nathan, 2002).

Sitokinler, mikrobiyal ajanlara ve yaralanmalara yanıt olarak hücreler tarafından, hasarlı dokulara salgılanan proteinlerdir. Sitokinlerin görevi enfeksiyon sinyallerinin iletimidir. Prostaglandinler ile birlikte sitokinler, osteoblastların aktivasyonu ve farklılaşması, fibroblastların aktivasyonu ve çoğalması ve kollajen üretimi ile enflamatuar süreçlerin başlatılmasına ve düzenlenmesine katılır. Bakteri yan ürünleri ve toksinleri, çeşitli enflamatuar olaylar ve irritasyonlar; sitokin salınımını uyarabilir (Araujo-Pires vd., 2014).

Sitokinler enfeksiyon, iltihaplanma ve travma gibi durumlarda konak yanıtlarına aracılık eden küçük sinyal molekülleridir. Pro-enflamatuar sitokinler sistemik iltihabı başlatır veya geliştirirken, anti-enflamatuar sitokinler iltihabı azaltır ve iyileşmeyi teşvik eder (Parolia vd., 2014). Pro-enflamatuar sitokinlere örnek olarak IL-1 ve TNF- α verilebilirken, IL-10 önemli bir anti-enflamatuar sitokindir. Bazı sitokinler, TNF- α ve IL-1'i inhibe edebileceği ve aynı zamanda IL-10'u aktive edebileceği için, örneğin IL-6 gibi; hem pro-enflamatuar hem de anti-enflamatuar özelliklere sahip olabilir. Sitokinler, sürekli iltihaplanma durumunu önlemek için homeostatik bir ağ içinde dengeli bir şekilde çalışırlar (Parolia vd., 2014).

Kök kanal enfeksiyonunda bulunan bakteriler ve toksinleri apikal foramen yoluyla periapikal dokulara ulaştıklarında, lokal immün yanıtı aktive ederler (Tavares vd., 2012; Tavares vd., 2013) ve hem çeşitli enflamatuar hücreleri (Marton ve Kiss,

2013) hem de farklı pro-enflamatuar sitokinleri (Martinho vd., 2012) içeren; karmaşık bir enflamatuar bozukluğa sebep olurlar.

TNF- α ve IL-1 β periapikal dokularda tespit edilmiştir (Barkhordar vd., 1992; Unemori vd., 1994) ve apikal periodontitiste rol oynayan önemli enflamatuar medyatörler olarak kabul edilirler.

1.2.1. Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)

TNF- α ; prostoglandin E₂, kemokinler ve sitokinler, hücre adezyon molekülleri ve kemik rezorpsiyonuyla ilişkili etkenlerin üretimini uyaran güçlü bir pro-enflamatuar sitokindir (Baston vd., 2009; Jakovljevic vd., 2021).

TNF- α , farklı hücreler üzerinde pro-enflamatuar ve immünomodülatör etkilere sahip olan monosit türevli bir proteindir. TNF- α , lenfoid hücreler, kardiyak miyositler, aktive edilmiş makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, fibroblastlar, nöronlar ve yağ dokusu gibi çeşitli hücre türleri tarafından üretilir (Ma vd., 2016). TNF- α , fibroblastlar ve osteoblastlar dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından kemik rezorpsiyonunu, prostaglandin sentezini ve proteaz üretimini uyarır. TNF- α bağışıklık cevabının temel medyatörüdür ve nötrofil aktivitesini ve matriks metalloproteinaz (MMP) salınımının artmasına bağlı doku ve hücre yenilenmesini sağlar. Osteoklastik aktiviteyi uyarır.

TNF- α ; özellikle bakteriyel lipopolisakkaritlere cevap olarak makrofajlardan salınır. TNF- α endotel hücrelerini uyarak lökosit birikimini hızlandırır ve makrofajlardan IL-1 β salınımını arttırır. Ayrıca makrofaj ve gingival fibroblastlardan PGE₂ salınımını da artırmaktadır (Martinho vd., 2012). TNF- α 'nın fazla üretilmesi, çeşitli patolojik durumlara yol açabilir (Girardin vd., 1992).

TNF- α endodontik enfeksiyonlarda en sık tespit edilen sitokindir (Parolia vd., 2014; Marinho vd., 2015). Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, enflamasyonda üretilen en güçlü osteoklastojenik medyatörlerden birinin TNF- α olduğu görülmüştür (König vd., 1988). TNF- α 'nın, apikal periodontitisli dişlerin kök kanal eksudalarında bulunduğu bildirilmiştir (Page, 1991; Salles vd., 2017; Teixeira

vd., 2021). TNF- α , kemik rezorpsiyonunu artırma potansiyeline sahip, akut ve kronik enflamatuvar yanıtların güçlü bir immün aracısıdır (Marinho vd., 2015). TNF- α ayrıca gram-pozitif bakterilere ve diğer mikroorganizmalara karşı enflamatuvar yanıtın önemli bir aracısıdır ve IL-1 β gibi diğer sitokinlerin yanı sıra kendi salınımı da artırabilir (Ataoğlu vd., 2002; Hong vd., 2004).

Daha önce yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın radyolojik olarak doğrulanmış periapikal lezyonlarda objektif bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (Pezelj-Ribarić vd., 2007). Aynı çalışmada çapı 1 cm'den küçük periapikal radyolusensileri olan dişlerde periapikal bölgede daha yüksek konsantrasyonlarda TNF- α seviyelerine rastlanmıştır. Bu sonuç TNF- α konsantrasyonları ile periapikal lezyonların radyolojik boyutları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir (Pezelj-Ribarić vd., 2007).

TNF- α gram-negatif bakteriler ve diğer enfeksiyöz mikroorganizmalar tarafından uyarılan akut enflamatuvar yanıtın ana aracısı olarak kabul edilir. Aktif T hücreleri, NK ve mast hücreleri de bu sitokini salgılayabilir ancak en çok makrofajlar tarafından sentezlenmektedir. T ve NK hücreleri tarafından üretilen IFN- γ makrofajları uyarak TNF- α sentezini artırır (Birkedal, 1993).

TNF- α sıçan periodontal dokularında aşırı ortodontik kuvvete yanıt olarak da tespit edilmiştir (Ogasawara vd., 2004). Ayrıca, TNF- α 'nın ortodontik diş hareketi sırasında kemik rezorpsiyonunda önemli bir rol oynadığı ve diş eti oluşu sıvısında miktarının arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Uematsu vd., 1996; Kitauro vd., 2008). TNF- α 'nın, immün yanıtları uyarak, kemik ve kıkırdak bütünlüğünü bozarak, temporomandibular eklem patogeneğinde rol aldığı da düşünülmektedir (Wang vd., 2021).

TNF- α ; romatoid artrit, ülseratif kolit, multiple sklerozis, sistemik lupus eritematozus, vaskülit, Sjögren sendromu ve çeşitli kanserler gibi çok sayıda otoimmün ve enflamatuvar sistemik hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan sitotoksik bir sitokindir (Lamprecht, 2005; Balkwill, 2006; Ursini vd., 2017; Akash vd., 2018; Limaye vd., 2019; Nakase vd., 2022; Rzeszotarska vd., 2022; Shobeiri vd., 2022).

1.2.2. İnterlökin-1Beta (IL-1 β)

IL-1 pro-enflamatur ve kemotaktik bir sitokindir ve immün yanıt, enflamasyon ve doku yıkımını sağlayan en önemli sitokinlerindendir. Pro-enflamatur sitokin IL-1, mikrobiyal enfeksiyonda konak yanıtlarının ana düzenleyicisidir ve kemik rezorpsiyonunu artırabilir ve kemik oluşumunu önleyebilir. Sistemik etkileri, toksik şokta gözlenen etkilere benzerdir. Lokal etkileri; endotelyal duvarlara lökosit adezyonunun arttırılması, lenfositlerin aktivasyonu, nötrofillerin güçlendirilmesi, prostaglandin ve proteolitik enzimlerin üretiminin aktivasyonu, kemik rezorpsiyonunun uyarılması ve kemik oluşumunun önlenmesi şeklindedir.

IL-1, TNF- α 'nın etkilerine benzer şekilde, konakçının; enfeksiyonlara ve diğer uyarılara karşı enflamatur tepkisine aracılık etme işlevine sahiptir. Lökosit adezyonuna aracılık eden yüzey moleküllerinin üretimini uyararak endotel hücreleri üzerinde etki gösterir. Makrofajlar, nötrofiller ve endotel hücreleri IL-1 üretiminin ana kaynağıdır. IL-1'in alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki formu vardır. IL-1 α , vücudu bakteri ve virüsler gibi dış etkenlerden korur ve ayrıca osteoklastik etkisi de vardır (Fujisaki vd., 2006; Gomes ve Herrera, 2018). IL-1 α ratlardaki apikal periodontitis lezyonlarında tespit edilmiştir (Nakamura ve Jimi, 2006; Lorenzo vd., 2008; Redlich ve Smolen, 2012).

IL-1 β insanların dolaşım sisteminde en yaygın olarak bulunan ve insan periapikal lezyonları ve eksudalarındaki baskın formdur. Wang vd., hem TNF- α hem de IL-1 β 'nın enfekte sıçan pulpalarında ve periapikal lezyonlarda salgılandığını göstermişlerdir (Wang vd., 1997). IL-1 β , kemik rezorpsiyonu ve akut klinik belirtilerin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Teixeira vd., 2021). IL-1 β apikal periodontitis sırasında pro-enflamatur sitokin görevi görür, sistemik iltihabı başlatır ve yoğunlaştırır (Parolia vd., 2014). IL-1 β ayrıca IL-6 ve PGE₂ üretimini artırarak apikal periodontitiste enflamatur yanıtın başlatılmasında ve ilerletilmesinde rol oynayabilir (Martinho vd., 2012).

Trebec-Reynolds vd., hem IL-1 α hem de IL-1 β 'nın kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücreler olan osteoklastları aktive ettiğini bildirmiştir (Trebec-Reynolds vd.,

2010). Bazı çalışmalarda IL-1 β 'nın semptomatik akut periapikal lezyonlarda, asemptomatik kronik lezyonlara göre daha yüksek seviyelerde bulunduğu bildirilmiştir (Gazivoda vd., 2009; Jakovljevic vd., 2015). Bir başka çalışmada periodontitis vakalarında diş eti oluğu sıvısında artan IL-1 β seviyeleri tespit edilmiştir (Rawlinson vd., 2000; Yang vd., 2018). Yapılan bir diğer çalışmada ise süt dişlerindeki periapikal granülomlarda IL-1 α ve IL-1 β sitokinleri saptanmış ve artan enflamasyon şiddeti ile sitokin seviyeleri arasında doğru orantı olduğu ve bu sitokinlerin periapikal lezyonun ilerlemesine katkıda bulunan bir faktör olabileceği bildirilmiştir.

1.2.3. İnterferon-Gama (IFN- γ)

İnterferon (IFN), antiviral etkisi olan pro-enflamatuar bir sitokindir (Pucinelli vd., 2022). IFN- α , IFN- β ve IFN- γ olmak üzere üç tipi vardır: IFN- γ , virüsle enfekte olmuş hücreler ve çeşitli uyarılara maruz kalmış T lenfositler tarafından üretilir. IFN- α ve IFN- β ise özellikle makrofajlar ve B lenfositler tarafından üretilir (Stanhesko, 1990). IFN- γ en önemli makrofaj uyarıcı sitokindir. Makrofajların fagositozunu artırır.

IFN- γ , apikal periodontitiste enflamatuar yanıtın düzenlenmesinde görev alır. IFN- γ , kronik apikal periodontitiste osteoklast oluşumunu inhibe eder ve kemik rezorbsiyonuna neden olur (Place vd., 2021). Periapikal kemik yıkımı, IFN- γ , TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi çeşitli sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca IFN- γ , RANKL üretimini sağlar ve osteoblastların farklılaşmasını uyarır (Wang Z vd., 2018; Duka vd., 2019). Kök kanal enfeksiyonunda bulunan bakteri konsantrasyonu ile pro-enflamatuar sitokinlerin miktarı doğru orantılıdır (Yamaguchi vd., 2014; Bambirra vd., 2015).

Delgado vd.,'nin 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada IFN- γ 'nın kronik apikal periodontitisli dişlerde yüksek oranda bulunduğunu bildirmişlerdir. Teixeira vd., (2019) kronik apikal periodontitisli dişlere seanslar arası kalsiyum hidroksit (Ca(OH)₂) pansumanı uyguladıkları çalışmalarında periapikal bölgeden 0. ve 14. günde örnekler almışlar ve 14. günde IFN- γ 'nın anlamlı şekilde azaldığını

bildirmişlerdir. Selenyumun kanal içi medikament olarak kullanıldığı bir başka çalışmada 15. günde periapikal lezyonlardaki IFN- γ sitokin seviyesinin azaldığı bildirilmiştir (Espaladori vd., 2021).

Ayrıca IFN- γ ; vitiligo, sistemik lupus eritematozus, kanser, sarkoidozis, ülseratif kolit, enfeksiyöz mononükleazis gibi çeşitli enflamatuvar otoimmün sistemik hastalıkların patogeneze katılır (Göral vd., 2006; Yeşilyurt vd., 2009; Talaat vd., 2015; Xing vd., 2020; Zhang vd., 2021; Liu vd., 2022).

1.3. Enflamatuvar Medyatör Tespiti

Endodontide pulpa ve periapikal dokuların enflamatuvar durumunu değerlendirmek için mevcut test yöntemleri yetersiz kalmaktadır. Gelecekte pulpa ve periapikal dokulardaki enfeksiyon hastalığının doğru tanısını koyabilmek için moleküler değerlendirme yöntemleri ümit vaat etmektedir. Bununla birlikte, endodonti alanında, bu konuda yapılan araştırmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Rechenberg ve Zehnder, 2014; Georgiou vd., 2019; Zehnder ve Belibasakis, 2022).

Sistemik medyatörler periferik kandan tespit edilirler ve genel sağlığı izlemek için kullanılabilirler. Tıp alanında araştırılan, Troponin (Wu, 1999) gibi kardiyak medyatörler veya C-reaktif protein (Black vd., 2004) gibi enflamatuvar medyatörler kanda tespit edilebilen sistemik biyobelirteçlere örnek olarak verilebilir. Diş hekimliğinde ise interlökin-1 genotipi, şiddetli periodontal hastalık ile ilişkilendirilen ve iyi bilinen sistemik bir medyatördür (Kornman vd., 1997). Ayrıca yakın zamanlı bir araştırmada AP'in periferik kandaki enflamatuvar medyatörler üzerine olan etkisi araştırılmış ve AP'in sistemik enflamasyona etki edebileceği bildirilmiştir (Georgiou vd., 2019).

Genel sağlık durumu sonuçlara etki edebileceği için, sistemik medyatörlerin araştırılmasıyla ilgili sorunlar bulunmaktadır (Vidal vd., 2016). Endodonti alanında yapılan araştırmalarda, enfeksiyonun bulunduğu bölgede veya bu bölgenin yakınında, lokal olarak yükselmiş molekülleri araştırmak daha faydalı olabilir. İlgili

bölgede lokal olarak üretilen bu tür medyatörler, lokal medyatörler olarak isimlendirilir (Fitzsimmons vd., 2010).

Ağız boşluğunda diş çürüğü ve periodontal hastalık ile ilgili mikrobiyolojik ve immünolojik medyatörler içeren ve kolay örnek toplanabilecek bir diğer sıvı ise tükürüktür (Paqué vd., 2020; Paqué vd., 2021). Yakın tarihli bir araştırmada SARS-CoV-2'yi saptamak için tükürükten alınan örneklerin ayırt edici ve tanısal bir yeteneğe sahip olduğu ve ilerde SARS-CoV-2 tespiti için tükürük testinin nazofaringeal sürüntü alma yöntemi yerine kullanılabileceği bildirilmiştir (Atieh vd., 2022). Periodontal hastalıkta en iyi bilinen tanısal medyatörlerden biri olan matriks metaloproteinaz (MMP)-8 şiddetli periodontal hastalık durumunda tükürükte artmış olarak bulunmuştur (Sorsa vd., 2020). Tükürük, sistemik ve lokal medyatörlerin her ikisini de içerebilmektedir (Javaid vd., 2016). Bu nedenle lokal olarak örneklenen sıvılardan daha az spesifik olabilir.

Endodontide dentin sıvısı, pulpa dokusu veya pulpa kanı, dişeti oluğu sıvısı ve periapikal sıvıdan örnek alınarak çeşitli medyatörler lokal ve etkili şekilde incelenebilir (Rechenberg ve Zehnder, 2014).

Dentin sıvısı, dentin tübüllerinde bulunan hücre dışı sıvıdır. Pulpanın durumunu değerlendirmek için dentin sıvısı örnekleri ilk kez Pashley ve ekibi tarafından incelenmiştir (Maita vd., 1991). Geri dönüşümsüz pulpitisli ve sağlıklı dişlerde dentin sıvısı analizi yapılan bir çalışmada MMP-9, geri dönüşümsüz pulpitis teşhisi konan 16 dişin 7'sinde tespit edilmiştir fakat sağlıklı dişlerden hiçbirinde MMP-9 sitokini tespit edilememiştir. Bu çalışmada sağlıklı dişlerde MMP-9 tespit edilememesi, dentin sıvısı toplamak için kullanılan polivinil diflorid (PVDF) membranların sıvıyı iyi emememiş olmasına bağlanmıştır (Zehnder vd., 2011). Metodolojik sorunlar çözülebilirse, dentin sıvısı analizi, pulpanın indirekt pulpa kuafajı tedavisinin prognozuna ışık tutabilir.

DOS (diş eti oluğu sıvısı), diş eti sulkusundan kaynaklanan bir eksüdadır. Antikorlar, bakteriyel antijenler, proteinler ve sitokinler dahil olmak üzere çok sayıda medyatör içerir. Daha önce yapılan birçok çalışmada, periodontal hastalıklardan etkilenmiş olan ve ortodontik tedavi veya travma sonrası kök rezorbsiyonu gerçekleşen dişlerin DOS'da enflamatuvar medyatörlerin sağlıklı dişlere oranla daha

fazla bulunduğu bildirilmiştir (Loos ve Tjoa, 2005; George vd., 2009; Kumar vd., 2013). DOS'dan örnek almak non-invaziv bir işlem olduğundan, herhangi bir klinik durum için diagnostik amaçlı kullanılabilir. Fakat endodonti alanında DOS örnekleri alınarak yapılan çalışmalar sınırlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Dinçer vd., NKA, SP, IL-8 ve MMP-8'in, semptomatik irreversibl pulpitisli dişlerin pulpa dokusu ve DOS örneklerinde, sağlıklı dişlerin pulpa dokusu ve DOS örneklerine göre anlamlı düzeyde daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir (Dincer vd., 2020). Apikal periodontitis, marjinal periodontitisle benzer şekilde, periodontal ligamentin lokal bir enflamasyonu olduğu için, DOS analizleri bazı araştırmacılar tarafından ümit verici olarak kabul edilse de; marjinal ve apikal periodontitisin enflamasyonunun moleküler düzeyde ayırt edilmesi zordur. Bu nedenlerle endodontide moleküler teşhis için; diş eti oluğu ideal bir örnek toplama bölgesi değildir.

Pulpa dokusu veya pulpa kaynaklı kan, periferik kandan farklı lokal medyatörler içerebilir (Rechenberg ve Zehnder, 2014). Bu nedenle pulpa kanından bölgeye özgü bilgiler elde edilebilir. Kan ve hücresel bileşenleri, bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar. Geri dönüşümsüz pulpitisli, asemptomatik pulpası açığa çıkmış derin çürüklü ve sağlıklı pulpalara sahip olan dişlerden alınan pulpal kan örneklerinde IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve IFN- γ sitokinlerinin düzeylerini ölçmek ve karşılaştırmak amacıyla yapılan bir araştırmada; sağlıklı dişlere kıyasla, asemptomatik pulpası açığa çıkmış derin çürüklü dişler ile irreversibl pulpitisli dişlerin pulpal kan örneklerinde anlamlı derecede yüksek seviyelerde IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve IFN- γ sitokinleri tespit edilmiştir (Elsalhy vd., 2013). Bu araştırma alanının fazla ilgi görmemesinin bir nedeni, pulpa kanından örnek alabilmek için pulpa boşluğuna girilmesi gerekliliği olabilir. Pulpa boşluğuna girmenin pulpanın hayatta kalma şansını azalttığı bildirilmiştir (Bjørndal vd., 2010).

"Periapikal sıvı" veya "periapikal doku sıvısı" terimi, periapikal alanda bulunan hücre dışı sıvıyı ifade eder. Periapikal dokular iltihaplanırsa, periapikal sıvı bir eksuda haline gelir ve bileşimi değişir (Matsuo vd., 1994). Kök kanal tedavisi sırasında periapikal sıvının toplanması, total pulpektomiden sonra mümkündür. Önceki çalışmalarda periapikal sıvı, çalışma uzunluğuna bir kağıt kon yerleştirilerek veya bir şiringa ile aspire edilerek toplanmıştır (Matsuo vd., 1995; Shimauchi vd., 1997).

Daimi insan dişlerinde kök kanal anatomisi üzerine yapılan araştırmalarda, apikal daralmanın çapının genellikle ISO 20 boyutundan daha geniş olduğu gösterilmiştir (Baugh, 2005). Bu nedenle, periapikal bölgede bulunan doku sıvısını toplamak için küçük boyutlu bir kağıt kon ile apikal daralmanın biraz ilerisine taşılarak, belli bir süre beklendikten sonra örnek alınabilir (Henriques vd., 2011). Periapikal sıvıdan örnek alarak analiz yapmanın bir avantajı, ağız içinden ulaşılamayacak kapalı bir ortamda gelişen enflamatuvar yanıtın incelenmesine olanak sağlamasıdır (Stashenko vd., 1988).

Daha önce yapılan bir çok çalışmada periapikal sıvıdan alınan örneklerde bakteriyel endotoksinler, immunglobulinler, sitokinler saptanmıştır (Martinho vd., 2012; Marinho vd., 2015). Birçok çalışmada çeşitli medyatörlerin farklı konsantrasyonları belirlenmiş ve bu konsantrasyonların; klinik semptomlar (Matsuo vd., 1994), periapikal eksuda varlığı (Alptekin vd., 2005) veya periapikal radyolusensi boyutuyla (Horiba vd., 1991) ilişkili oldukları bildirilmiştir. Genel olarak, bu çalışmalar, periapikal sıvının moleküler medyatörler için analiz edilebileceğini ve periapikal sıvıda bulunan medyatörlerin konsantrasyonlarının farklı klinik koşullar altında değişebileceğini göstermektedir.

Periapikal sıvı, iki seansta yapılan tedavilerde erken iyileşme belirtilerinin izlenmesinde özellikle yardımcı olabilir (Tavares vd., 2012; Tavares vd., 2013; Bambirra vd., 2015). Periapikal radyolusensilerin yavaş iyileşme göstermesinin aksine, periapikal sıvının moleküler bileşimindeki değişimin hızlı bir şekilde meydana geldiği görülmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda ilerleyen zamanlarda periapikal sıvı analiziyle, ikinci seansta kök kanal sisteminin doldurulup doldurulamayacağı veya kök kanallarında daha kapsamlı bir dezenfeksiyon gerekip gerekmediğine karar verilebilmesi mümkün olabilir (Rechenberg ve Zehnder, 2014).

1.4. Kök Kanal Tedavisinde İrrigasyon Teknikleri

Mikroorganizmaların ve enflame dokuların kök kanallarından tamamen uzaklaştırılması ve enfeksiyon tekrarının engellenmesi, kök kanal tedavisinin en önemli amacıdır (Mamootil ve Messer, 2007). Kanal tedavisinin başarısında önemli

bir role sahip olan kimyasal debridman, kök kanal sisteminin irrigasyon solüsyonları ve uygun aktivasyon teknikleri kullanılarak etkin bir şekilde temizlenmesi ve dezenfekte edilmesiyle sağlanır. Kök kanalları; mekanik şekillendirme ile ulaşılamayan, istmuslar, yan kanallar, aksesuar kanallar ve anastomozlar içermektedir. Ayrıca şekillendirme sırasında oluşan smear tabakası ve kök kanallarında bulunan bakteriyel biyofilm, virüsler, mayalar, arkealar kimyasal debridman işlemini daha zor hale getirmekte ve kök kanal sisteminin tamamen temizlenmesini zorlaştırmaktadır (Tashkandi ve Alghamdi, 2022). Kök kanal tedavisinde daha etkili bir dezenfeksiyon sağlayabilmek için irrigasyon solüsyonlarının aktivasyonunu sağlayacak çeşitli sistem ve cihazlara başvurulmaktadır (Ali vd., 2022). Farklı irrigasyon aktivasyon tekniklerinin kullanılması, solüsyonların etkinliğini artırarak kök kanal tedavisinin başarısına katkı sağlar (Caron vd., 2010).

Geleneksel şırınga irrigasyonu önemli bir teknik olarak kabul edilir. Kolay uygulanabilmesi ve kök kanallarının dezenfeksiyonundaki başarısı nedeniyle klinikte standart olarak kullanılan bir irrigasyon tekniğidir. Piston üzerindeki basınçtan dolayı şırınga içinde oluşan kuvveti kullandığı için pozitif basınçlı irrigasyon tekniği olarak da bilinir (Peters, 2004). Fakat kök kanal düzensizliklerinden debris tamamen uzaklaştırmada yetersizdir (Wu ve Wesselink, 2001). Bu nedenle irrigasyon solüsyonlarının etkisini artırmaya yönelik çeşitli tekniklerin ve cihazların geliştirilmesine devam edilmektedir. Günümüzde 30 gauge (G) iğne ucu klinik standart olarak kabul edilebilir ancak kök kanal sistemlerindeki eğimlere daha iyi uyum sağlayabileceği için (Park vd., 2013), 31G iğneler yakın gelecekte standart hale gelebilir (Boutsioukis ve Arias-Moliz, 2022).

Geleneksel şırınga irrigasyonu yapılırken irrigasyon solüsyonu iğne ucundan bir ile üç mm kadar uzağa ulaşabilmektedir. Ucu yandan perfore olan irrigasyon iğneleri, pozitif basınçlı irrigasyonda, açık uçlu iğnelere göre daha güvenli bir irrigasyon sunmaktadır (Park vd., 2013).

Endodontik fırçalar irrigasyon solüsyonunun aktive edilerek kanal içerisinde dağıtılarak, daha iyi bir kök kanal temizliği sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. İlk kez, fırça benzeri bir maddeye sarılmış ticari olarak temin edilebilen 30 gaugeluk

NaviTip FX irrigasyon iğneleri (Ultradent Products Inc., South Jordan, UT) kullanıma sunulmuştur (Mamootil ve Messer, 2007). Endodontik fırçalar kullanıldıktan sonra kök kanalının apikalinde debris birikimine neden olabilir. Ayrıca bazı durumlarda, operasyon mikroskobu kullanılsa bile, fırça kılları ve kanal düzensizlikleri arasındaki sürtünme sebebiyle, radyolüsent kıllar kök kanalına saplanıp kalabilir. Bu nedenle endodontik fırçaların kullanımı artık önerilmemektedir (Boutsioukis ve Arias-Moliz, 2022).

Endodontik irrigasyon sistemleri içinde en son gelişim gösteren sistemlerden biri olan EndoVac (Discus Dental, Culver City, CA) yani apikal negatif basınç uygulama tekniği, solüsyonu pulpa odasına ileten ve fazlalığı vakumlayan bir ana uygulama ucu içerir. Ayrıca irrigasyon solüsyonunu, kanalın orta kısmına kadar vakumlayan bir makro kanülden ve başarılı bir temizlik sağlamak için çoklu mikro gözenekler ile negatif bir basınç oluşturarak irrigasyonun apikal kısma iletimini arttırmak için apeksten 0,2 mm uzağa yerleştirilen bir mikro kanülden oluşmaktadır. Makrokanül kök kanalının koronal üçtebirindeki debrisleri uzaklaştırırken, mikrokanül apikale kadar olan daha ince debrisleri uzaklaştırır. Böylece kök kanalındaki debrislerin büyük bir kısmı uzaklaştırılmış olur (Lin vd., 2013; Ali vd., 2022).

Çalışmalar bu tekniğin sodyum hipokloritin kök kanalından taşma riskini azaltacağını ve apikal buhar kilidi olarak da bilinen, kök kanalının apikal üçtebirinde sıkışan havayı çıkarabileceğini bildirmiştir (De Gregorio vd., 2012; Yoo YJ vd., 2013). EndoVac ve geleneksel şırınga irrigasyon yöntemlerinin, Nielsen vd. tarafından karşılaştırıldığı bir çalışmada, apikal 3 mm seviyesinde iki irrigasyon sistemi arasında fark bulunamamasına rağmen, EndoVac sistemi apikal 1 mm seviyesinde çok daha iyi bir kök kanal debridmanı sağlamış ve daha az debris bırakmıştır (Nielsen ve Craig Baumgartner, 2007; Ali vd., 2022).

Sonik aktivasyon, irrigasyonun akışını aktive etmek için kanal içerisindeki uçlara 1000 ile 6000 Hz arasında değişen düşük sonik enerji uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Bu mekanizmayı kullanan farklı boyutlara sahip uç ve cihazlar piyasaya sürülmüştür. Pürüzsüz, oldukça esnek, güvenli ve kesmeyen bir polimer uca sahip olan Endoaktivatör, çok düşük frekanslarda (160-190 Hz) çalışır. Küçük

(#15/0.02), orta (#25/0.04) ve büyük (#35/0.04) boyut ve konikliğe sahip 3 farklı ebatta uçları mevcuttur (Neuhaus vd., 2016). Birçok çalışmada; ana kök kanallarını, isthmusları ve yan kanalları temizleme etkinliği açısından, Endoaktivatör'ün geleneksel şırınga irrigasyonuna göre herhangi bir avantajı bulunamamıştır (Duque vd., 2017; Rödig vd., 2018; Varela vd., 2019). Yapılan bir başka çalışmada ise EndoActivator, konvansiyonel şırınga irrigasyonuna göre debris uzaklaştırma konusunda daha etkili bulunmuştur (Kanter vd., 2011).

Ultrasonik cihazlar endodontide kök kanal sisteminin irrigasyonunda kullanılmak amacıyla, ilk olarak Richman tarafından 1957 yılında tanıtılmıştır. (Martin vd., 1976). Literatürde, iki tür ultrasonik irrigasyon tanımlanmaktadır. Birincisi, ultrasonik irrigasyon ve şekillendirmenin birlikte yapıldığı ultrasonik şekillendirmedir. İkinci tip ise; şekillendirme yapılmadan sadece irrigasyonun yapıldığı, pasif ultrasonik irrigasyon (PUI)'dur (Abbott vd., 1991). Pasif terimi, ultrasonik enerjiyle aktifleştirilen eğenin kesici özelliği olmaması sebebiyle kullanılmıştır. PUI, akustik enerjinin; kök kanalının merkezine yerleştirilen bir K tipi eğe, özel ultrasonik uçlar veya düz bir teli titreştirmesiyle, kanal içerisindeki irrigasyon solüsyonuna ultrasonik enerjinin iletilmesine dayanır.

Ultrasonik aktivasyonun etkinliği, geçmiş yıllara ait bazı *in vitro* ve *ex vivo* çalışmalarda abartılmış gibi görünmektedir, bu da muhtemelen endodontistlerin ve genel diş hekimlerinin büyük bir kısmı tarafından bu tekniğin erken benimsenmesine neden olmuştur (van der Sluis vd., 2002). Mevcut kanıtlar; ultrasonik aktivasyonun; oval uzantıların, isthmusların ve lateral kanalların debridmanı konusunda geleneksel şırınga irrigasyonundan açıkça daha etkili olduğunu gösterse de bu alanlardaki antimikrobiyal etkisi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur ve henüz hiçbir klinik çalışma, tedavi sonucu uzun süreli iyileşme oranlarını karşılaştırmamıştır (Retsas ve Boutsoukis, 2019; Căpută vd., 2019).

1.5. Lazerler

1.5.1. Lazerlerin Tarihçesi

LASER terimi 'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' (LASER) kelimelerinin ilk harflerinden oluşur. Bu terim dilimize LAZER olarak geçmiştir. Lazer terimi İngilizce'de 'uyarılmış radyasyon emisyonu ile ışık amplifikasyonu anlamına gelir' ve gerçekten de bu açılım lazerin çalışma prensibini açıklayan bir kısaltmadır. Lazer bir ışık amplifikatörü görevi görür ve uyarılmış emisyon nedeniyle fotonların yeniden üretimini destekler. Farklı dalga boylarında kullanılan her lazerin diş hekimliğinde çeşitli amaçları vardır.

Lazer ışınının gelişimi 1950'lerde başlamıştır ve kısa bir süre sonra lazer ışını tıpta ve öncelikle oftalmoloji ve dermatoloji alanında kullanılmaya başlanmıştır. Endodontide lazer ilk kez, Weichman ve Johnson tarafından 1971'de yüksek güçlü bir karbondioksit (CO₂) lazeri ile apikal foramenin *in vitro* olarak kapatılması amacıyla kullanılmıştır (Weichman ve Johnson, 1971). O zamandan beri endodontide lazer kullanımı ile ilgili birçok makale yayımlanmıştır (Kimura vd., 2000). Bununla birlikte, endodontide lazerlerin klinik uygulaması, ince ve esnek endodontik uçlara sahip olan sistemlerin geliştirilmesiyle 90'ların sonlarında başlamıştır.

Lazer ışını ilk olarak Theodore Harold tarafından bir yakut kristali kullanılarak laboratuvar ortamında deneysel olarak üretilmiştir. Stern ve Sognaes (1964) diş hekimliğinde yakut lazeri ilk kullanan araştırmacılarıdır. Yakut lazerden sonra diğer lazer çeşitleri kullanılmaya başlanmıştır. 1964 yılında Patel vd., Karbondioksit (CO₂) lazeri, Geusic ise Neodimiyum:Yttrium-Aluminium-Garnet (Nd:YAG) lazeri geliştirmiştir (Parker S, 2007).

1985 yılında Nd:YAG lazerler, *in vivo* olarak diş çürüklerinin temizlenmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yıllarda Nd:YAG lazerin yumuşak doku cerrahisinde kullanımı gerçekleşmiştir. Sert doku lazerleri ise diş hekimliğinde ilk olarak Clayman tarafından 1997 yılında kullanılmıştır.

1.5.2. Lazer Işını ve Özellikleri

Lazer, ışık enerjisini ısı enerjisine çeviren ve ışığı güçlendiren bir düzenden oluşmaktadır. Lazer ışının etkinliği; dalga boyu, enerji, güç, lazer çeşidi ve lazer modu gibi birtakım özelliklere bağlıdır (Goldman, 1965). Lazerin enerji birimi "Joule" (J)'dur. Dalga boyu, aynı fazda bulunan iki nokta arasındaki uzaklık olarak adlandırılır. Her fotonun spesifik bir dalga boyu vardır. Lazerler dalga boyuna bağlı olarak farklı özelliklere sahip olabilir. Dalga boyuna göre ışık; görünür, morötesi veya kızılötesi olabilir. Diş hekimliğinde kullanılan lazerler, elektromanyetik spektrumun kızılötesi bölgesinde yer alan dalga boylarına sahiptir (Clayman ve Kuo, 1997).

Lazer uygulanacak olan dokunun absorbe ettiği dalga boyuna uygun bir lazer seçimi yapmak çok önemlidir. Ayrıca cihazın çıkış gücü ve atım özellikleri de önem arz eder. Lazer ışınının, en fazla absorbe olduğu; ancak en az yansıma, saçılma veya transmisyona uğradığı dalga boyu, o lazer için ideal lazer enerjisidir. Dokuda lazerin uygulanacağı alana ve amaca göre, lazerin uygulama parametreleri de farklılık göstermektedir. Ağız içindeki tüm sert ve yumuşak dokularda; dokunun özelliğine bağlı olarak farklı lazer türü, atım ve kullanım süresi, güç ve dalga boyu uygulanması gerekmektedir. Lazer ışığının uygulandığı alan küçüldüğünde, birim alana uygulanan ışık gücü artar ve dokularda daha derin bir ablasyon oluşur (Coluzzi, 2004).

Diş hekimliğinde kullanılan lazerlerde genel olarak bir atımda 1 J'den daha az enerji olduğundan dolayı enerji birimi "milijoule" (mJ) ($1 \text{ J} = 1000 \text{ mJ}$) olarak ifade edilir (Goldman vd., 1964; Coluzzi 2004). Fotonların dalga boyları ile sahip oldukları enerji miktarı ters orantılıdır (Goldman, 1965; Monroe, 2002). Güç ise birim zamanda yapılan iş ve birimi "Watt" (W) ile ifade edilir. Frekansı ifade eden Hertz (Hz) lazer cihazının saniyede kaç atım yaptığını belirtmek amacıyla kullanılır. Pulse per second (pps) da aynı anlamda kullanılan bir terimdir (Coluzzi, 2008). Atım süresi bir atımın emisyonu için geçen zamandır. Bir lazerin gücü arttıkça atım süresi kısalmış; yani aralarında ters orantı mevcuttur. Atış frekansı (ya da atış tekrarlama oranı) 1 saniyedeki atış sayısını belirtir.

Fotonların yayımlanmasıyla oluşan lazer ışığı kendine özgü bazı özelliklere sahiptir. Lazer ışığı, monokromatiktir yani tek dalga boyuna sahiptir ve bundan dolayı tek renklidir ayrıca kendine özgü özel bir rengi vardır. Dalga boyu ile birlikte her lazer tipinde bu renk değişiklik göstermektedir (Baxter, 1994; Bass ve Treat, 1995). Lazer ışını koherenttir. ‘Koherens’ iki farklı fazdaki ışınların birbirine karışması anlamına gelir. Yani ışığı oluşturan fotonlar aynı fazda bulunur. Lazer ışınının kendine özgü bir dalga boyu ve frekansı vardır ve doğrusal ilerler. Uyarılmış salınım ile oluşur. Doğada başka hiçbir yerde yoktur (Clayman vd., 1997).

Lazerin doku ile etkileşimi dört farklı şekilde gerçekleşebilir: Absorbsiyon (emilme/soğurulma), transmisyon (geçme), yansıma ve saçılma (Dederich, 1992). Lazer fotonları, ya doku yoluyla iletilir, ya doku içinde dağılır, dokudan yansır veya doku tarafından emilir.

Absorbsiyon olayı fotonların dokuya çarparak enerjisini dokuya aktarması ile gerçekleşir. Enerjinin dokuya geçme durumunu; dokudaki su miktarı, dokunun pigmentasyonu, lazerin dalga boyu gibi çeşitli parametreler etkilemektedir. Lazer ışınlarının dokular tarafından absorpsiyonu; proteinler, pigmentler ve serbest su moleküllerinin varlığı ile gerçekleşmektedir. Absorbsiyon katsayısı çoğunlukla, lazerin dalga boyuna bağlıdır. Su molekülleri tarafından absorpsiyon, termal etkileşimlerde ve ışının dokuda kullanılmasında önemli bir rol oynar (Rossmann, 1995). Transmisyonda lazer dokuyla etkileşime girmeden dokudan direkt olarak geçer. Işık hiçbir etki göstermeden ilerleyip dokuyu terk eder. Yansıma olayında lazer dokuya penetre olmadan başka bir yöne doğru yansiyarak dokuyu terk eder. Saçılma olayı lazer ışını dokuya girdikten sonra meydana gelir. Lazer ışınları dağılır ve istenilen bölgeden daha geniş bir bölgeye tesir eder. Saçılma, gerçekleşmesi istenmeyen bir doku etkileşimidir (Coluzzi vd., 2010).

1.5.3. Lazer – Doku Etkileşimleri

Lazer ışınının dokulara etki edebilmesi için dokular ile etkileşerek; mekanik (akustik-titreşim) enerji, ısı enerjisi ya da kimyasal enerjiye dönüşmesi

gerekmektedir (Covissar, 2004; Parkers, 2007; Şener ve Uğurlu 2012; Covissar, 2016).

Fotokimyasal etki, lazerin; atomların ve moleküllerin, kimyasal ve fiziksel özelliklerini farklılaştırmasıyla gerçekleşir. Fotokimyasal etkiler genellikle düşük enerjilerde ve uzun ışınlama sürelerinde oluşur. Bu etkiler enerji yoğunluğu arttıkça, fototermal etkilere dönüşmektedir (Prause, 2000).

Fototermal etki, lazer enerjisinin absorbe edildiği dokuda ısı enerjisine dönüşmesi olayıdır. Fototermal etkide dokunun su içeriği önemli rol oynamaktadır. Lazer ışınının enerjisini direk olarak doku içerisinde bulunan su alır ve suya komşu olan moleküller oluşan ısı artışının iletiminden etkilenir. Lazer ışını, fototermal etki ile, dokuda eksizyon-insizyon, ablasyon (vaporizasyon) ve koagülasyon (hemostaz) isimli üç temel etki oluşturmaktadır. Lazer ışınının yarıçapı, uygulama süresi gibi özellikleri değiştirilerek, bu farklı fototermal etkilerden istenilen biri meydana getirilebilir. Örneğin daha dar çapa sahip olan bir lazer ışın demeti ile kesme işlemi yapılabilecekken, geniş çapa sahip olan bir lazer ışın demeti ile daha geniş doku yüzeyine tesir edilerek, ablasyon işlemi yapılabilmektedir (Covissar, 2004; Parkers, 2007; Covissar, 2016).

Fotomekanik etki ise kısa atım süresine ve yüksek güce sahip olan lazerlerin oluşturduğu etkidir. Bu etki ile dokuda ani ısı artışı ve plazma formasyonu oluşur. Bu esnada dokularda fotoablasyon, fotodistribüsyon ve fotoakustik etkiler meydana gelir. Fotoablasyon, çevre dokulara zarar vermeden, hedef dokudaki atom ve moleküller arasındaki bağları parçalar. Fotodisruptif etkiden ise katı maddelerin parçalanması amacıyla yararlanılabilmektedir. Bu etki ile çok yüksek bir enerji yoğunluğu oluşur ve lazer ışınının odağında meydana gelen çok bir yüksek elektriksel alan ile materyaller iyonlaştırılabilir (Prause, 2000).

Fotoakustik etki ise lazer enerjisinin, doku ile temas ederek şok dalgası veya yüksek güçlü mekanik bir titreşim oluşturmalarıdır. Hedef dokuda fiziksel bir ayrışma ya da kopma meydana gelir. Bu etki, diş hassasiyetlerinin giderilmesinde, sert dokuları özellikle dentin tübüllerini, tıkamak amaçlı kullanılmaktadır (Covissar, 2004; Parkers, 2007; Covissar, 2016).

1.5.4. Lazerlerin Sınıflandırılması

Günümüzde kullanılan lazer sistemleri; ışınların dalga boylarına, lazer aktif madde türüne, lazer ışınlarının hareketine ve enerjisine, dokular tarafından absorpsiyonuna ve klinik uygulamalarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. (Coluzzi ve Convissar 2004; Coluzzi, 2005).

1. Lazer aktif madde türüne göre; (Onal vd., 1993)

a) Katı Lazerler (Nd:YAG, Ho:YAG, Er:YAG, Ruby, Er,Cr:YSGG)

b) Gaz Lazerler (CO₂, Ar/Krypton, Ultraviolet (UV), He-Ne)

c) Yarı iletken lazerler (Gallium arsenide)

d) Kimyasallar

2. Lazer ışınlarının hareketine göre; (Arcoria vd., 1991; Arcoria vd., 1994)

a) Sürekli ışık verenler

b) Atımlı ışık verenler

c) Dalgalı akım olarak ışık verenler

3. Lazer ışınlarının dalga boylarına göre; (Coluzzi, 2000);

a) Mor ötesi (ultraviolet-UV) spektrum (140-400 nm)

b) Görünür (visual-VIS) spektrum (400-700 nm)

c) Kızıl ötesi (IR) spektrum (700 nm ve üstü)

4. Lazer ışınlarının sahip olduğu enerjiye göre; (Midda ve Renton-Harper, 1991);

a) Soft lazer (He-Ne, Ga-As, GaAlAs)

b) Mid lazer (Diode lazer)

c) Hard lazer (Argon, CO₂, Nd:YAG, Er:YAG)

5. Lazerin uygulanış şekline göre; (Blahnik ve Ringde, 2003; Wintner ve Strassl, 2006).

a)Kontaklı (contact)

b)Kontaksız (noncontact)

6. Lazerin klinik uygulama alanına göre;

a)Yumuşak doku lazerleri

b)Sert doku lazerleri

1.5.5. Diş Hekimliğinde Lazerlerin Kullanım Alanları

Günümüzde lazerler diş hekimliğinin farklı dallarında, çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (Coluzzi ve Convissar, 2004; Bordea vd., 2020). Lazerler endodontide; diş vitalitesinin belirlenmesi, diş çürüğünün tespiti ve uzaklaştırılması, kavite preparasyonu, kök kanal hazırlığı ve dezenfeksiyonu, pulpanın çıkarılması, tekrarlayan endodontik tedavilerde kök kanalının içinin boşaltılması, mine ve dentin pürüzlendirilmesi, pulpa kuafajı/pulpotomi, kompozitlerin polimerize edilmesi, bleaching, biyostimülasyon, apikal cerrahi ve anestezi oluşturulması amacıyla kullanılabilir (Stabholz vd., 2004; Pozza vd., 2009; Mohammadi vd., 2017; Bordea vd., 2020; Boutsouki vd., 2021; Fornaini vd., 2021).

Restoratif diş hekimliğinde lazerler; mine ve dentinde kavite preparasyonu, çürük uzaklaştırılması, dentin duyarlılığının giderilmesi, kompozitlerin polimerize edilmesi, beyazlatma ve pulpa kuafajı amacıyla kullanılabilir (Olivi G vd., 2007; Kornblit R vd., 2009; Tzanakakis vd., 2021).

Oral cerrahi işlemlerde; gömülü diş çekimleri, apikal rezeksiyon, kretlerin düzeltilmesi, torusların uzaklaştırılması, epulis fissuratum eksizyonu, protez stomatitinin tedavisi, trigeminal nevralji gibi nöropatilerin tedavisi, tüberoplasti, operküloktemi, biyostimülasyon ve biyopsi amacıyla lazerler kullanılabilir (Convissar RA, 2004; Suter vd., 2017; Kirpalani ve Dym, 2020).

Periodontolojide lazerler; frenektomi, gingivektomi, kemik cerrahisi ve kron boyu uzatma, aftöz ülserasyonların tedavisi, herpes labialis gibi viral enfeksiyonların tedavisi, periimplantitis tedavisinde ve çekim sonrası implantın hemen yerleştirileceği vakalarda çekim soketinin dezenfeksiyonunda kullanılabilmektedir (Parkers, 2007; Onisor vd., 2013; Silva vd., 2022; Capodiferro ve Kazakova, 2022).

Pedodontide süt ve daimi dişlerde kavite preparasyonunda, pulpa amputasyonu ve pulpa kuafajlarında, koruyucu diş hekimliği uygulamalarında, ortodontide ise; braket takılacak gömülü dişin açığa çıkarılmasında, rutin braketleme öncesinde mine yüzeyinin pürüzlendirilmesinde, braket sökümünde kompozitlerin uzaklaştırılmasında ve yumuşak doku şekillendirilmesinde kullanılabilmektedir (Parkers, 2007; Macri vd., 2015; Caprioglio vd., 2017; Deana vd., 2017; Mesaroş vd., 2022).

Protetik diş tedavisinde, temporomandibuler eklem hastalıklarının tedavisi, kron çevresindeki diş etinin şekillendirmesi, gerekli durumlarda kron boyu uzatma ve implant üstündeki diş etinin açılması lazerlerin kullanıldığı alanlar arasında sayılabilir (Parkers, 2007; Alrabiah vd., 2019; Majkowska vd., 2020).

Endodontide lazerin en çok fotomekanik ve fototermal etkisinden faydalanılmaktadır. Lazer ışığı kök kanallarına, ışığı geçirebilen bir fiber optik uç yardımı ile uygulanmaktadır. Nd:YAG (1064 nm), Er:YAG (2940 nm), Diyot (810 nm), Nd:YAP (1340 nm), CO₂ (10600 nm) lazerler gibi farklı türlerde lazerler endodontide kullanılmıştır (Stabholz, 2004; Mortman, 2011; Wang vd., 2022). Lazer ışığı termal etkisi sayesinde, dentin tübüllerinin 1 mm kadar içerisine etki edebilmektedir (He vd., 2009).

1.5.6. Lazer Destekli Kök Kanal Dezenfeksiyonu

Bir dişin canlılığını yitirmesinin en önemli nedeninin kök kanalında bulunan patojen mikroorganizmalar olduğu bilinmektedir (Siqueira ve Rôças, 2022). Yeterli mekanik şekillendirme ve kimyasal irrigasyon ile mikroorganizmaların ve doku artıklarının kök kanal sisteminden uzaklaştırılması mümkün olabilmektedir (Haapasalo vd., 2010).

Günümüzde lazerler endodontide kök kanal dezenfeksiyonu amacıyla değişik dalga boylarında kullanılmaktadır. Kök kanalının lazer ile dezenfekte edilmesinin en büyük avantajı, geleneksel kemomekanik şekillendirme ve irrigasyon prosedürleri ile erişilemeyen daha derin dentin bölgelerine lazer ile ulaşılabilmesidir (Öncü vd., 2017). Bergmans vd., (2008) geleneksel kemomekanik şekillendirme sonrasında bakterisit etkileri nedeniyle kök kanallarının sterilizasyonunda lazerlerin kullanılmasının kök kanal tedavisinin başarısında daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayabileceğini bildirmişlerdir (Bergmans vd., 2008). Ayrıca Er:YAG, Nd:YAG ve diyet lazerlerin kök kanallarının sterilizasyonunda etkili oldukları çalışmalarda bildirilmiştir (Folwaczyn M vd., 2002; Kaiwar A vd., 2013; Christo JE vd., 2015; Bordea vd., 2020).

Lazerleri kök kanalları içerisinde kullanırken, bazı sınırlamaların dikkate alınması gerekir. İlk olarak, lazer ışığı düz bir optik fiber uçtan çıkarak sadece 18 ile 20 derecelik bir sapma açısıyla doğrusal olarak yayılır (Meire ve De Moor, 2007). Bu tarz tek yönlü bir lazer ışını ile tüm kök kanalının dentin yüzeyinin eşit şekilde ısınlabilmesi oldukça zordur (Meire ve De Moor, 2007; Koch vd., 2016). Yani lazer ışınlarının tüm yan kanal duvarlarına etki edebilmesi mümkün değildir. Amaç tüm kök kanallarında lazer etkisini olabildiğince mümkün kılmaktır (Pirnat S vd., 2011). Ayrıca eğimli kök kanallarında fiber lazer uçları, kök kanal preparasyonu ve yeniden tedavi işlemleri esnasında perforasyon oluşturma riskinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır (Jahan vd., 2006).

Kök kanal dentininin yüzey alanını etkili bir şekilde temizleyebilmek için, lazer uçlarının apikalden koronal kısma doğru helikoidal bir geri çekme hareketi ile kullanılması önerilir (Gutknecht vd., 2000). Lazerlerin kök kanalında güvenle kullanılmasının bir başka kısıtlılığı da; özellikle erbium lazerler ablatif ayarlarda kullanılırken, açık apikal foramen varlığında periradiküler dokularda termal hasara yol açabilmektedir (Komori vd., 1997).

Kök kanallarını lazer ile dezenfekte etmeden önce, kök kanallarının geleneksel olarak şekillendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca günümüzde lazer ile dezenfeksiyonun geleneksel irrigasyona bir alternatif olarak değil, geleneksel irrigasyona ilave olarak kullanılması önerilmektedir.

Kök kanallarının dezenfeksiyonunda, kök kanal sistemi boyunca dağılan lazer enerjisi ve bu enerjinin dentin dokusu tarafından emilimi oldukça önemlidir. Dentinin yapısal değişimini ve kök kanal sistemindeki bakteriyel biyofilmin uzaklaştırılmasını, enerjinin emilim miktarı etkileyecektir (Kishen A, 2012). Kök kanal dezenfeksiyonunda; CO₂, Nd:YAG, Diyot ve Erbiyum lazerler gibi kızılötesi lazerler çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (Le Goff A vd., 1999; Kaiwar A vd., 2013; Christo JE vd., 2015; Juric IB vd., 2015; Do ve Gaudin, 2020; Tunç vd., 2021).

1.5.7. Diş Hekimliğinde Kullanılan Lazerler

1.5.7.1. Argon Lazer

Aktif maddesi argondur. Bu lazer yüksek akımlı bir elektrik sistemi ile çalışır. Devamlı veya nabızsal modlarda kullanılabilir. Sert dokular tarafından absorbe edilmez. Suda emilimi olmadığı için yumuşak dokulara da herhangi bir zarar vermez. Böylece gingival cerrahiler sırasında diş sert dokularına zarar vermeden güvenle kullanılabilir (David CM vd., 2015). Argon lazer; diş beyazlatmada, kompozit sertleştirmek amacıyla ve yumuşak dokularda çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (Aoki A vd., 2004).

Argon lazer, diş hekimliğinde iki farklı dalga boyunda kullanılmaktadır. Birinci çeşit argon lazer 488 nm dalga boyuna sahiptir ve mavi renklidir. Kompozit gibi restoratif materyaller ile rezin ve diş beyazlatmada kullanılan jellerin polimerizasyonunda kullanılır (Powell vd., 1995). Bu diğer lazerler tarafından sağlanamayan belirgin ve ayırıcı bir özelliğidir. İkinci çeşit argon lazerler ise 514 nm dalga boyuna sahip, mavi-yeşil renkli ve görünür ışık yayan cerrahi lazerlerdir. Hemoglobinin ve melanin içeren dokularda yüksek emilime sahiptir. Bu nedenle hemostatik amaçlı kullanılabilir (Finkbeiner vd., 1995). Ayrıca, Argon lazer frenektomi, gingivektomi ve oral ülserlerin tedavisi dahil olmak üzere bazı yumuşak doku uygulamalarında da kullanılabilir (Passes H vd., 1993; David CM vd., 2015).

Argon lazerler çürük tespiti amacıyla da kullanılabilmektedirler. Özellikle yeni başlayan çürükleri başarıyla teşhis edebilirler (Melcer J vd., 1985; Bains VK

vd., 2010; Tavares vd., 2012). Bu tür lazerler periodontolojide *P. intermedia* ve *P. gingivalis*'i elimine etmek amacıyla da kullanılabilir (David CM vd., 2015).

1.5.7.2. CO₂ Lazer

Aktif maddesi gaz halinde olan CO₂'tir. Dalga boyu 10.600 nm'dir. Su tarafından iyi absorbe edilen bir yumuşak doku lazeridir. Devamlı veya nabızsal modda kullanılabilir. CO₂ lazer ilk kez Patel vd., tarafından 1964'te geliştirilmiştir. Bu lazer, sağlık alanında kullanılan en eski lazerlerden biridir. Etkinliğini doğrulayan çok sayıda çalışma vardır (Pogrel, 1989; Suter vd., 2017; Kazakova vd., 2018; Sutter vd., 2019).

CO₂ lazer diğer lazerlerle karşılaştırıldığında hidroksiapatitteki absorpsiyonu en fazla olan lazer türüdür (De Moor RJ ve Delme KI, 2009). Hidroksiapatitte absorpsiyonu fazla olduğu için sert dokularda kullanıma uygun değildir. Mine çatlağı veya dentinde karbonizasyona sebep olduğundan; dişlere yakın alanlarda işlem yaparken, dişlerin mutlaka metal bir koruyucu ile lazer ışınının olası kötü etkilerinden korunması gerekmektedir. Ayrıca CO₂ lazerler kök kanal dezenfeksiyonunda başarılı değildir (Le Goff vd., 1999).

CO₂ lazerler; oral ülserlerin tedavisi, yumuşak doku insizyonu ve ablasyonu, kron boyu uzatma, frenektomi ve gingivektomi, periodontal rejeneratif uygulamalar sırasında dişeti dokusunun de-epitelizasyonu ve dişetinin estetik amaçlı şekillendirilmesi gibi çeşitli yumuşak doku uygulamalarında kullanılabilir (Dederich, 2004; Kazakova vd., 2018; Sutter vd., 2019). Oral cerrahi işlemlerde CO₂ lazer kullanımı sonrası ağrı genellikle çok azdır veya hiç yoktur.

CO₂ lazer yumuşak dokuyu kolayca kesebilir ve hemostaz sağlayabilir. Hemostaz özelliği hekime iyi bir görüş alanı sağlar. Temaslı ya da temassız modda çalışabilir. Temassız modda çalıştığında, dokusal geri bildirim eksikliği vardır, çünkü dokuya yalnızca lazer ışığı (bir fiber ucu değil) temas eder. Fakat temassız modda çalışabildiği için kısıtlı penetrasyon özelliği ile; herpetik lezyonlarda, biyopsilerde, kanamaya yatkın lezyonlarda, aftöz ülserler gibi hareketli dokuların

tedavisinde de kullanılabilir (De Research, 2002; Coluzzi, 2004; Yamasaki vd., 2010; Gang vd., 2019).

CO₂ lazerin de bazı dezavantajları da vardır. Örneğin yara iyileşmesinin birkaç gün gecikmesine sebep olabilir (Pick, 1993). Diş hekimleri, CO₂ lazer uygulanmış dokunun işlem sonrası geçici olarak siyah/kahverengi bir görünüme sahip olabileceğini bilmelidirler; bu durum, işlemden sonra oluşan karbon kalıntısından kaynaklanır. Bu renklenme 10 ile 14 gün arası bir sürede kendiliğinden düzelir (Dederich ve Bushick, 2004).

1.5.7.3. Diyet Lazer

Diyet lazer alüminyum, indiyum, galyum ve arsenik kristallerinden oluşan sert ve yarı iletken bir katı hal lazeridir. Diş hekimliğinde, alüminyum içeren aktif ortam için yaklaşık 800 nm dalga boyunda kullanılırken, indiyumdan oluşan aktif ortam için 980 nm dalga boyunda kullanılır. Diyet lazerin devamlı mod ve nabızsal (pulsatif) modları mevcuttur. Ayrıca yumuşak doku ile temas halinde veya daha derin koagülasyon için temassız modda kullanımı tercih edilebilir (Moritz vd., 1997).

Bu lazerler diş tarafından zayıf bir şekilde absorbe edildiği için, diş sert dokularına zarar vermeden güvenle yumuşak doku cerrahisinde kullanılabilir (Coluzzi, 2000). Diyet lazerin yumuşak doku insizyonu ve ablasyonunda başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Frenektomi ve gingivektomi, oral ülserlerin tedavisi, diş etinin estetik amaçlı şekillendirilmesi ayrıca koagülasyon ve sulkus debridmanı amacıyla kullanılabilir (Moritz vd., 1998; Coluzzi vd., 2002; Ahn vd., 2021).

Diyet lazer devamlı modda kullanıldığında, dokuda ısı artışına neden olabileceği için, devamlı modda çalıştırılırken cerrahi alanı soğutmak için mutlaka hava veya su kullanılmalıdır. Küçük boyutlu ve taşınabilir bir cihaz olması ve düşük enerji seviyelerinde fibroblastik çoğalmayı uyarmaması diyet lazerin bazı avantajları arasındadır (Coluzzi DJ, 2002). Ayrıca diyet lazer monositlerin veya endotel hücrelerinin enflamatuvar fonksiyonunu veya endotel hücrelerinin adezyonunu etkilemez. Ek olarak, bir ışığa duyarlılaştırıcı ile beraber kullanıldığında bazı

mikroorganizmaları ve mantarları öldürebilir (Wilson ve Mia, 1993; Tennert vd., 2014; Sarda vd., 2020).

Diyot lazer ince ve esnek yapıda bir fiber uca sahiptir. Bu nedenle kök kanalları içerisinde kullanımı kolaydır. Antimikrobiyal özelliğinden dolayı son yıllarda endodonti alanında kullanımı yaygınlaşmıştır (Blanken J vd., 2009; Tokuc vd., 2019; Sarda vd., 2020; Dawasaz vd., 2022).

1.5.7.4. Erbium Lazer

Erbium lazerin iki farklı dalga boyu vardır ve bu iki lazerden ortak özellikleri nedeniyle beraber bahsedilmektedir. Er:YAG lazer, 2900 nm dalga boyunda çalışır. Erbiyum katkılı; itriyum, alüminyum, garnet gibi katı kristallerden oluşan bir aktif ortama sahiptir (Coluzzi DJ, 2004). Er,Cr:YSGG, 2780 nm dalga boyunda çalışan, erbiyum ve kromiyum katkılı; garnet, skandiyum, galyum ve yitriyum katı kristallerinden oluşan aktif formda bir lazerdir. Bu dalga boylarının her ikisi de elektromanyetik spektrumun orta kızılötesi, görünmez ve non-iyonize kısmının ilk bölümünde yer alır (Dederich, 2004). Her iki lazer de suda yüksek emilime ve hidroksiapatit için yüksek bir afiniteye sahiptir. Lazer enerjisi, apatit kristalindeki hidroksil radikaline ve dişin kristal yapılarına bağlanmış olan suya absorbe olur. Su aniden buharlaşarak, büyük hacimli bir genişlemeye ve bunun sonucunda bir patlamaya (ablasyon) sebep olur. Her iki lazer de yüksek su içeriği sayesinde, yumuşak dokuda kolayca absorbe olur. Fakat bu lazerlerin hemostatik yeteneği sınırlıdır (Dederich, 2004).

FDA bu lazerlerin, sement ve kemik üzerinde kullanılabilmelerine onay vermiştir ve çeşitli sert doku uygulamalarında kullanılabilirler (Colucci vd., 2008; Kılınç vd., 2009; Nogueira vd., 2017). Er:YAG ve Er,Cr:YSGG lazerler kavite preparasyonu, çürük temizlenmesi, mine yüzeyinin pürüzlendirilmesi, dentin hassasiyetinin giderilmesi, kavite ve kök kanal sterilizasyonu, smear tabakasının uzaklaştırılması, sert ve yumuşak doku cerrahisi, periodontal tedavi ve kök kanal şekillendirilmesinde kullanılır (Van As G, 2004; Özcan A, 2016; Theodoro vd., 2021). Bu lazerler uygulanırken su ve hava ile çalışılmalıdır (Blanken J vd., 2009).

Er:YAG ve Er,Cr:YSGG lazerlerin her ikisi de mine ve dentinde preparasyon sonrasında temiz ve keskin kenarlar oluştururlar. Uygulamaları sırasında ağrıyı azalttıkları için anesteziye ihtiyaç duyulmaz. Kök kanallarında ve kök yüzeylerinde antimikrobiyal etki gösterirler ve kök yüzeylerinden endotoksinleri uzaklaştırırlar (Folwaczny M vd., 2003; Yavari vd., 2010; Henninger vd., 2019; de Martínez vd., 2022). Temassız kullanıldıkları için vibrasyonun olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak, daha az ağrı oluşumuna sebep olurlar.

Pulpa için güvenlidirler, çünkü enerji penetrasyonunun derinliği ihmal edilebilir düzeydedir (Louw NP vd., 2002). Bir çalışma diş pulpalarının, Er:YAG lazerle yapılan kavite preparasyonlarına, frezle yapılanlardan daha iyi yanıt verebileceğini ileri sürmüştür (Takamori, 2000). Bu lazerlerin her ikisi de diş etine yakın çürükleri uzaklaştırılırken aynı anda yumuşak dokuyu da yeniden biçimlendirebilirler (Dederich, 2004; Coluzzi DJ, 2004; Özcan A, 2016).

Mine ve dentinde belirgin bir çatlama olmaksızın pürüzlü bir yüzey oluşturabilirler. Ayrıca çürük giderme ve kavite hazırlama için lokal anestezi ihtiyacını ortadan kaldırır. Diş taşlarını geleneksel kök yüzey düzleştirilmesinden daha iyi bir şekilde uzaklaştırabilirler (Schwarz vd., 2001; Archana vd., 2014; Fried vd., 2019).

1.5.7.5. Ho:YAG Lazer:

Ho:YAG lazer, holmiyum ve tulyum iyonlarıyla güçlendirilmiş, yitrium alüminyum garnet kristali içeren, 2120 nm dalga boyuna sahip bir katı hal lazeridir. Nd:YAG lazerlerden 100 kat daha fazla su tarafından absorbe olma özelliğine sahiptir. Ho:YAG lazerin suya afinitesi yüksektir ancak diş yapısına afinitesi yoktur. Bu nedenle öncelikle yumuşak doku cerrahisinde kullanılır. Ho:YAG lazer, Nd:YAG lazere göre daha az delicidir ve bu nedenle yumuşak dokuyu kesmede Nd:YAG lazerden daha hızlıdır (Brenner M vd., 1997; Asnaashari ve Safavi, 2013).

Bu lazer, yumuşak doku kesisi ve ablasyon, oral ülserlerin tedavisi, frenektomi ve gingivektomi gibi bazı yumuşak doku uygulamaları için kullanılır (Doizi vd., 2022). Yüksek güçlerde kullanıldığında sert ve kalsifiye dokuları

eritebilir. Ho:YAG lazer bakterisit olmasına rağmen implant yüzeyine zarar verdiği için implantları dekontamine etmek için kullanılmamalıdır (Gutknecht N vd., 2002; Kreisler vd., 2002). Yumuşak doku lazeri olarak kullanıldığında ise hemoglobini ve diğer doku pigmentlerini etkilemez (Kautzky vd., 1997). Ho:YAG lazerler, diş hekimliğinde kıkırdak dokuları düzgün ve hızlı bir şekilde kesebildiği ve tuzlu suyla birlikte kullanılabilirdiği için temporamandibular ekleme yapılan artroskopik işlemlerde kullanılabilmektedir (Yoshida vd., 2008).

1.5.7.6. Nd:YAG

Nd:YAG lazer, yitrium ve alüminyum ile kombine edilmiş, neodimyum iyonları ile yapısal olarak güçlendirilmiş, garnet kristallerinden oluşan, 1064 nm dalga boyuna sahip bir katı hal lazeridir (Coluzzi, 2004). Nd:YAG lazer endodontideki ilk kez Weichman ve Johnson tarafından, 1971 yılında kullanılmıştır. Nd:YAG lazerler bir fiber optik kablo aracılığıyla ışın demetini iletirler. Nd:YAG lazer, esnek bir fiber iletim sistemine sahip olduğu için kullanımı kolaydır. Bu lazerin en önemli avantajlarından biri; preparasyon yapan, karbonize dokunun birikimini engelleyen ve temizlenebilen bir ucunun olmasıdır (Eltas A, 2013). Temaslı veya temassız modda çalışabilir. Temassız modda; pulpal analjezi ve hemostaz sağlamak, aftöz ülserlerin tedavisi gibi amaçlarla kullanılabilir (Melcer J vd., 1985; Chan vd., 2012; Suter vd., 2017; Estrin vd., 2022).

Nd:YAG lazer enerjisi, yüksek oranda melanin tarafından emilir ve suda iletilir. Lazer enerjisi, diş sert dokusu tarafından az absorbe edilir ve dişe komşu olan yumuşak dokuların cerrahisinin güvenli ve hassas bir şekilde yapılmasına olanak tanır. Nd:YAG lazer, su ve pigmentli dokulara yüksek affinitesi olması ve iyi hemostaz sağlaması nedeniyle diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. CO₂ lazer gibi, Nd:YAG lazer de; diş etinin estetik şekillendirilmesi, ağız yaralarının tedavisi, frenektomi ve gingivektomi gibi yumuşak doku uygulamalarında kullanılabilir (Clouzzi, 2000; Inchingolo vd., 2010; Aoki vd., 2015; Giovannacci vd., 2015; Ilaria vd., 2015). Nd:YAG lazer yumuşak doku işlemleri sırasında iyi bir hemostaz sağladığı için, hekime temiz ve rahat bir çalışma alanı sunar. Ek olarak,

Nd:YAG lazerler, Er:YAG lazer ve Er,Cr:YSGG lazer kadar verimli olmasa da, yeni başlayan mine çürüklerini uzaklaştırmak için de kullanılabilir (White JM vd., 1993; De Moor ve Delmé, 2009; Tavares vd., 2012).

Nd:YAG lazerle ilgili endodonti alanında daha önce birçok çalışma yapılmıştır (Yasuda vd., 2010; Meire vd., 2012; Saydjari vd., 2016; Lindström vd., 2017; Wang vd., 2018; Ambalavanan vd., 2020). Nd:YAG lazer lokalize ısı artışı ile mikroorganizmaları doğrudan buharlaştırarak, kök kanal dezenfeksiyonu sağlar. Nd:YAG lazer, kök kanallarından debris artıklarını ve smear tabakasını uzaklaştırabilir (Goya vd., 2000; Hasheminia vd., 2012; da Costa Lima vd., 2015; Montero-Miralles vd., 2018). İnce ve esnek fiber ucu sayesinde dentin dokusuna etki ederek, kök kanal sisteminin karmaşık yapısı içerisindeki ulaşılması zor olan bölgelerde de dezenfeksiyon sağlayabilir (Özcan A, 2016). Derin dentin tübüllerindeki mikroorganizmalarda da etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Meire vd., 2010; Maden vd., 2013). Ancak dentin tübüllerinde yaşayan bakteriler üzerinde etkili olduğu gösterilse de, kök kanal dezenfeksiyonundaki etkisi, eğri kanallarda ve siyah pigmentli bakteriler üzerinde istenilen düzeyde değildir (Coluzzi, 2004).

Nd:YAG lazerin bir takım dezavantajları da vardır. Diş hekimliğinde kullanılan tüm lazer sistemleri arasında en yüksek penetrasyon derinliğine sahiptir. Bu durum lazer uygulanan yüzeyin altındaki dokuların da lazer enerjisine maruz kalmasına ve pulpada ısısal zararlar oluşturmaya yol açar. Bu nedenle Nd:YAG lazerin diş sert dokularında kullanımı sınırlı kalmıştır (Özcan A, 2016). Lazer ışığı dişin kron veya köküne doğrudan yönlendirildiğinde, pulpa Nd:YAG lazer ışığından direkt olarak etkilenebilir (Tokita Y vd., 2000). Bu etki ile pulpanın vasküler ve nöronal doku bütünlüğü bozularak, pulpa nekrozu meydana gelebilir (Tokita Y vd., 2000; Sunakawa M vd., 2000). Son olarak, Nd:YAG lazer kullanıldığında yumuşak dokudaki yara iyileşmesi birkaç gün ve daha fazla gecikebilir (Dederich 2004).

Nd:YAG lazerin antibakteriyel etkinliği daha önce birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmiş ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Franzen vd., 2011; Archilla vd., 2012; Saydjari vd., 2016; Lindström vd., 2017; Ambalavanan vd., 2020). Yoo vd., 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada; 1440 nm dalga boyundaki

Nd:YAG lazerin kanal içi uygulanmasının semptomatik apikal periodontitisli dişlerin kök kanalı eksüdalarındaki enflamatuvar sitokin ve nöropeptit seviyeleri üzerine olan etkisini ve ağrı gidermedeki etkinliğini in vivo olarak değerlendirmişlerdir. Kontrol grubunda geleneksel kemomekanik tedavi yapılmış ve seanslar arası kalsiyum hidroksit pansumanı uygulanmıştır. Deney grubunda ise kalsiyum hidroksit pansumanı uygulanmadan yalnızca 1440 nm dalga boyundaki Nd:YAG lazer ile kök kanalları ışınlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda Subtans P, CGRP ve MMP-8 enflamatuvar medyatör seviyelerindeki azalma, Nd:YAG lazer grubunda, geleneksel gruba göre daha fazla gerçekleşmiştir. Sonuç olarak 1440-nm dalga boyundaki Nd:YAG lazer ışınlaması, ağrı ve enflamasyon modülasyonunda umut verici sonuçlar sağlamıştır. Bizim çalışmamızda Yoo vd.,'nin çalışmasından farklı olarak TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ pro-enflamatuvar sitokinlerinin seviyelerindeki değişim Nd:YAG lazer 1064 nm dalga boyunda kullanılarak incelenmiştir. Literatürde Nd:YAG lazerin 1064 nm dalga boyunda uygulanmasının periapikal eksudadaki TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ sitokinlerinin değişimi üzerine olan etkisini inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı kök kanal debridmanından sonra geleneksel kök kanal irrigasyonuna ilave olarak Nd: YAG lazer uygulamanın, asemptomatik apikal periodontitisli dişlerde periapikal bölgede TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ seviyeleri üzerine olan etkisini inceleyerek Nd:YAG lazerin kök kanallarındaki enfeksiyon kontrolü başarısını değerlendirmektir. Çalışmanın sıfır hipotezi 'Geleneksel irrigasyon yönteminden sonra uygulanan Nd:YAG lazer irradiasyonun periapikal eksudadaki TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ pro-enflamatuvar sitokinlerinin salınım seviyelerinin azalması üzerine bir etkisi yoktur.' şeklinde belirlendi.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Etik Kurul Onayı

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'nda yürütülen bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 01.08.2019 tarihli 16/06 sayılı kararıyla onaylanmış olup (Ek 1), 05.09.2019 tarihli 68869993-511.06-E.136390 sayılı karar ile Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Etik Kurulu tarafından çalışmaya başlanması uygun bulunmuştur (Ek 2). Örneklem büyüklüğü hesaplaması G*Power versiyon 3.1 (Heinrich Heine, Universität Düsseldorf) kullanılarak yapılmıştır. 0.05 anlamlılık düzeyinde, 0.95 güce göre her grup için en az 27 katılımcı olması gerektiği belirlendi.

2.2. Hasta Seçimi

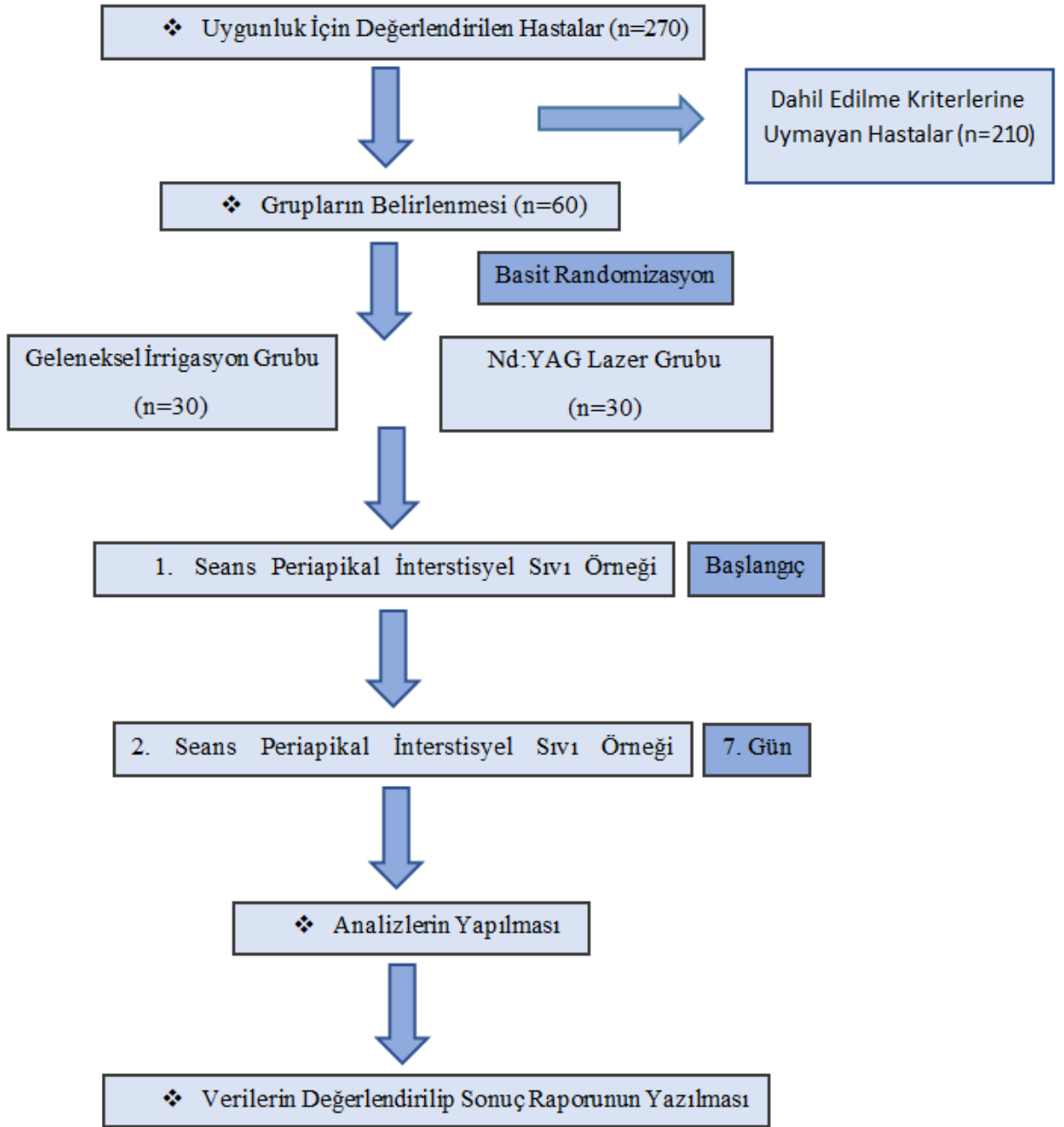
Çalışmamız Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'na başvuran üst veya alt çenesinde kronik apikal periodontitisli ve periapikal lezyon çapı 1 cm'den küçük olan kesici, küçük azı veya birinci molar dişlerden herhangi birine sahip, 25-50 yaş aralığında, ASA I sınıflamasına dahil olan 60 gönüllü hasta ile yürütüldü.

ASA II veya üzeri olan hastalar, hamile kadınlar veya hamilelik şüphesi olanlar, generalize periodontitis varlığı olan hastalar, son 1 ay içinde antibiyotik veya antienflamatuar ilaç kullanmış hastalar, sigara içen hastalar, ilgili dişte 3 mm'den fazla periodontal cep varlığı bulunan hastalar, diyabet, hepatit, HIV enfeksiyonu, immünosüpresif kemoterapi, kanama bozukluğu, Behçet sendromu, artrit ve AIDS gibi enflamatuar veya otoimmün hastalıklar gibi sistemik hastalıkları olan hastalar, internal veya eksternal kök rezorbsiyonuna sahip dişler, şişlik ve palpasyon ağrısı görülen dişler çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, iletişim bilgileri, tedavi edilecek diş numarası ve tedavi öncesi klinik durumu kaydedildi. Çalışmamızda kriterleri

sağlayan hastalar basit randomizasyon kullanılarak (www.randomizer.org) rastgele iki gruba ayrıldı. Her hastaya randomizasyona göre numara verildi ve grubu kaydedildi. Tedavi sırasında kanal içinde eğe kırılması, perforasyon gibi komplikasyon yaşanan hastaların çalışmadan çıkarılmasına karar verildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin kanal tedavileri öncesinde ilgili dişlerinden periapikal film alınarak periapikal lezyon varlığı doğrulandı. Pulpanın durumunu teşhis etmek için soğuk ve elektrikli pulpa testi kullanılarak pulpa duyarlılık testi yapıldı. Pulpa nekrozu ve kronik apikal periodontitis tanısı klinik ve radyografik değerlendirilmeler sonucu belirlendi. Klinik örnekler, nekrotik pulpaya sahip ve klinik ve radyolojik analizler ve pulpa duyarlılık testleri yapılarak teşhis edilen kronik apikal periodontitisli toplam 60 adet dişten alındı. Örnek toplama sırasında tüm dişler asemptomatikti.

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylere araştırma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemine ilişkin detaylı bilgi verildikten sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile hastaların onamları alındı (Ek 3). Çalışmada kronik apikal periodontitisli 30 hastaya geleneksel irrigasyon yöntemine ek olarak Nd:YAG lazer uygulandı. Diğer 30 hastaya ise sadece geleneksel irrigasyon yöntemi uygulandı. Araştırma akış şeması şekil 2.1’de özetlenmiştir.



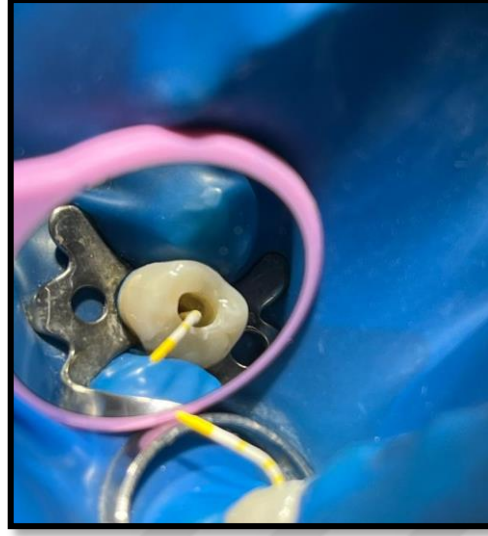
Şekil 2.1. Araştırma akış şeması

2.3. Tedavi Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastalara 1:100000 epinefrin içeren 1.8 ml artikain HCl (Ultracain DS Forte; Pharma Vision San. Ve Tic. A.Ş. İstanbul, Türkiye) ile anestezi yapıldı. Dişler rubberdam (Keystone, Myerstowm, PA) ile izole edildi. Diş kuronları ve etrafı %30'luk hidrojen peroksit ve %2,5 NaOCl (Werax, İzmir, Türkiye) ile dezenfekte edildi. İzolasyon ve dezenfeksiyon tamamlandıktan sonra giriş kavitesi açıldı. Elektronik apeks bulucu (Morita Root ZX Mini, Kyoto, Japan) kullanılarak çalışma boyu belirlendi. #10 K (Mani Inc. Utsunomiya, Tochigi, Japonya) eğe ile kanal boyu tespit edilemeyen ve #25 K eğe ile apikalde sıkışma hissi alınmayan kanallar çalışma dışı bırakıldı. X-Smart™ Plus endodontik motor (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Switzerland) ile Protaper Universal eğeleri (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) kullanılarak kök kanalları şekillendirildi. Genişletme, Protaper Universal F5 no'lu eğeye kadar yapıldı. Kanallar her eğe değişimi sırasında 2 ml %2.5'luk NaOCl kullanılarak yıkandı. Deney ve kontrol gruplarında kök kanallarında geleneksel irrigasyon işlemi yapılırken 30 gauge enjektör ucu (NaviTip, Ultradent, Amerika) kullanıldı. Apikal açıklığın devamlılığını sağlamak amacıyla şekillendirme sırasında rekapitülasyon yapıldı. İlk seansta kanal şekillendirme işlemi tamamlanıp apikal bölgeden interstisyel sıvı örneği alınmadan önce her iki grup için de ortak olan son yıkama işlemi sırasıyla 10 ml %2.5'luk NaOCl, NaOCl'in etkisini nötralize etmek için 10 ml %0,5'lik sodyumtiyosülfat, sodyum tiyosülfatı uzaklaştırmak için 5 ml distile su (Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye), smear tabakasını uzaklaştırmak için 5 ml EDTA (Werax, İzmir, Türkiye) ve son olarak 5 ml serum (Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi.

2.4. Periapikal Bölgeden Örnek Alma İşlemi

Şekillendirme ve son irrigasyon işlemleri tamamlanan hastalarda periapikal bölgeden interstisyel sıvı örneği almak için 20 numaralı steril kağıt konlar kanal içine yerleştirilip apikalden 2 mm taşılarak 1 dakika bekletildi (Şekil 2.2). Bu işlem ayrı ayrı 3 adet kağıt kon kullanılarak tekrarlandı. Kanaldan çıkarılan kağıt konlar uç kısmından 4 mm kesilerek steril eppendorf tüplerine (Eppendorf, Labosel, Türkiye) yerleştirildi (Martinho vd., 2015; Bambirra vd., 2015) (Şekil 2.3).



Şekil 2.2. Periapikal interstisyel sıvıdan kağıt konlar ile örnek toplanması

Eppendorf tüplerinin üzerine hastaya verilen numara ve hangi seans olduğunu belirten harf kodu kaydedildi. Alınan ilk örnekler ELISA kitinde analiz edileceği zamana dek -80°C 'de (Nüve DF 490) bekletildi.



Şekil 2.3. Periapikal interstisyel sıvıdan alınan örneklerin steril eppendorf tüplerde saklanması

2.5. Gruplar:

Her iki gruptan birinci seans örnekleri kök kanalları #40 nolu steril kağıt konlar kanal boyunda kullanılarak kurutulduktan sonra yukarıda anlatıldığı şekilde toplandı.

Lazer grubunda; kanallar #40 nolu steril kağıt konlarla kurutulup birinci seans örnekleri toplandıktan sonra geleneksel irrigasyon grubuna ilave olarak Nd:YAG lazer (Fotona Fidelis II+; Fotona DD, Ljubljana, Slovenia) (Şekil 2.6) ile irradiasyon yapıldı. 1.5 W, 15 Hz değerinde (Şekil 2.4) Nd:YAG lazerin 200 µm çapında fiber optik ucu kök kanalına çalışma boyundan 1 mm kısa olacak şekilde yerleştirilip 10 sn boyunca spiral olarak kesintisiz ve dairesel hareketlerle geri çekilerek uygulandı (Şekil 2.5). Bu işlem uygulamalar arasına 15 sn dinlenme süresi konularak toplam 40 sn olacak şekilde 4 kez tekrarlandı.



Şekil 2.4. Nd:YAG lazerin uygulama parametreleri



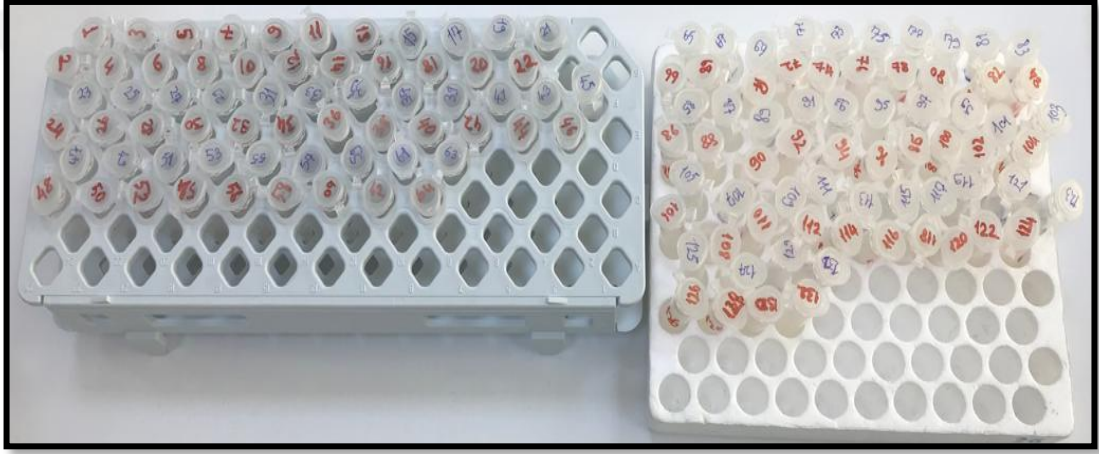
Şekil 2.5. Çalışmada kullanılan 200 µm Nd:YAG lazer ucu



Şekil 2.6. Çalışmada kullanılan Nd:YAG lazer

Her iki gruptan da birinci seans örnekleri toplandıktan sonra, kök kanallarına kanal içi medikament yerleştirilmedi. Giriş kavitesi bir hafta sonraki randevuya kadar çinko fosfat siman (SpofaDental, Jicin, Czech Republic) ile kapatıldı. Yedi gün sonra, hastaların kliniğimizi ikinci kez ziyaret etmeleri istendi.

İkinci seansta, ilk seansta olduğu gibi dişin izolasyonu ve çevre yapıların dezenfeksiyonu sağlanıp ilk seansta uygulanan standart irrigasyon işlemleri sırasıyla uygulandı. Kök kanalları kurulandıktan sonra daha önce açıklandığı gibi apikal bölgeden ikinci seans interstisyel sıvı örnekleri alındı.



Şekil 2.7. Sıvı örneklerinin eppendorf tüplerde saklanması

Kliniğimize başvuran hastalardan birinci ve ikinci seansta alınan steril kağıt konlar -80 derecelik buzdolabında analiz gününe kadar saklandı (Şekil 2.7, Şekil 2.8). Toplanan örneklerde TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ sitokin düzeyleri ELISA analizi ile incelendi.



Şekil 2.8. Örneklerin saklandığı -80 °C buzdolabı

Örnek alma işlemi bittikten sonra rutin kök kanal tedavi işlemleri uygulanarak tedavi süreci tamamlandı. Dişler, ProTaper Universal eğeleri ile uyumlu açılı güta perka (Dentsplay Maillefer, Ballaigues, Switzerland) konlar ve kanal dolgu patı (TGAdseal, TGDent, London, England) kullanılarak lateral kondensasyon yöntemiyle dolduruldu. Fazla güta perka kök kanal girişinden itibaren kesilerek uzaklaştırıldı ve uygun bir plugger yardımıyla vertikal kondenzasyon yapıldı. Giriş kavitesi güta perka ve kanal dolgu patı artıklarından alkol yardımıyla temizlenip kurutulduktan sonra, kompozit rezin (GC Gradia Direct, Tokyo, Japan) ile restore edildi.

2.6. TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ Seviyelerinin Enzim Bağlı İmmünosorbent Analiz (ELISA) ile Ölçülmesi

ELISA, bir numune içeriğindeki biyomolekülün düzeyini saptamak için kullanılan biyokimyasal bir tekniktir. Bu teknikte belli biyokimyasal işlemler

tamamlandıktan sonra numunelerde ölçülmek istenen biyomolekül, kitin içeriğindeki antikoruyla reaksiyon verir ve numunenin içerdiği biyomolekülün miktarıyla orantılı yoğunlukta bir renk değişimi meydana gelir. Bu renk değişimi, ELISA kit okuyucuda konsantrasyonu bilinen standart solüsyonların rengiyle karşılaştırılarak numunelerin içerdiği biyomolekülün konsantrasyonu hesaplanır.

Örneklerin analizi Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Hastalardan alınan periapikal interstisyel sıvı örnekleri analizin yapılacağı günden 12 saat önce muhafaza edildiği -80 °C'den +4 °C sıcaklıktaki buzdolabına çıkarılarak yavaşça çözölmeleri sağlandı. İçerisinde kağıt konlar bulunan her bir eppendorf tüpe, 100 µl fosfat tampon çözöltisi (pH:7.2) (şekil 2.9) eklenerek 1 dakika vortekslendi (şekil 2.10) (Vortex, Velp Scientifica, İtalya).



Şekil 2.9. Çalışmada kullanılan fosfat tamponlu salin solüsyonu



Şekil 2.10. Çalışmada kullanılan vorteks cihazı

Daha sonra tüpler 20 dakika boyunca çalkalayıcıda (IKA Schuttler MTS-2 Microplate Platform Shaker, Almanya) çalkalandı (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Çalışmada kullanılan IKA Schuttler MTS-2 Microplate çalkalayıcı

Sonrasında santrifüj cihazı (Mikro 22 R Hettich Santrifüj Cihazı, Almanya) yardımıyla, 5800 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildi (Şekil 2.12).



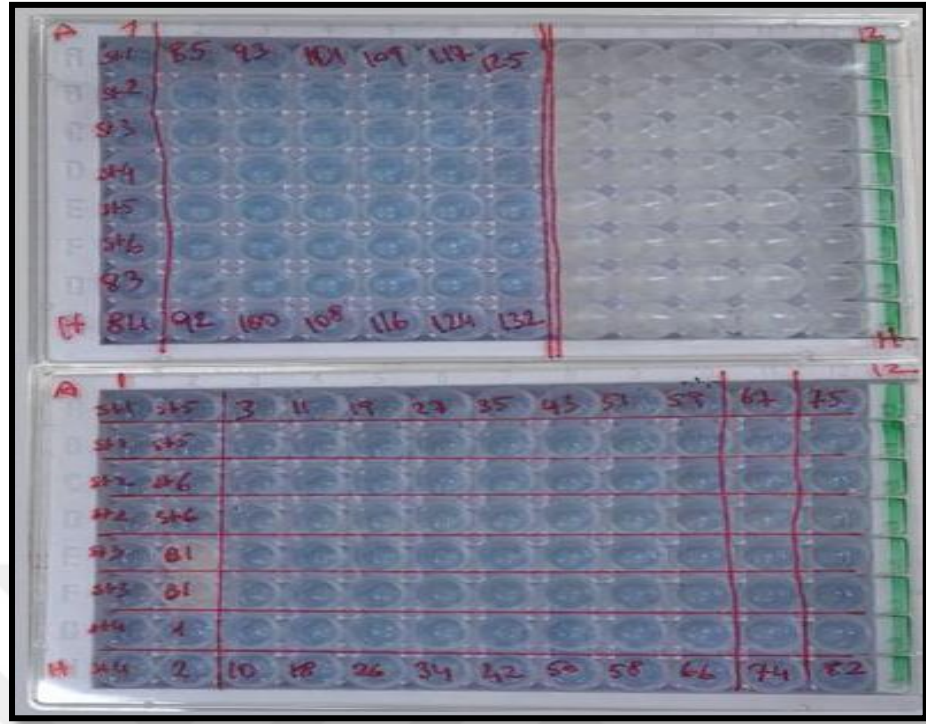
Şekil 2.12. Çalışmamızda kullanılan Hettich Micro 22 R Santrifüj cihazı

TNF- α için; 450 ng/L, 300 ng/L, 200 ng/L, 100 ng/L, 50 ng/L, 25 ng/L konsantrasyonlarda, IL-1 β için; 27 ng/L, 18 ng/L, 12 ng/L, 6 ng/L, 3 ng/L, 1.5 ng/L konsantrasyonlarda, IFN- γ için; 1350 pg/ml, 900 pg/ml, 600 pg/ml, 300 pg/ml, 150 pg/ml ve 75 pg/ml konsantrasyonlarda standart seriler hazırlandı. Hazırlanan bu serilerden ELISA kitleri kullanılarak sitokin analizleri yapıldı (Sinogeneclon, Co., Ltd. HangZhou, China, IL-1 β katalog no:SG-10260, TNF- α katalog no:SG-80093, IFN- γ katalog no:SG-10041) (Şekil 2.13).

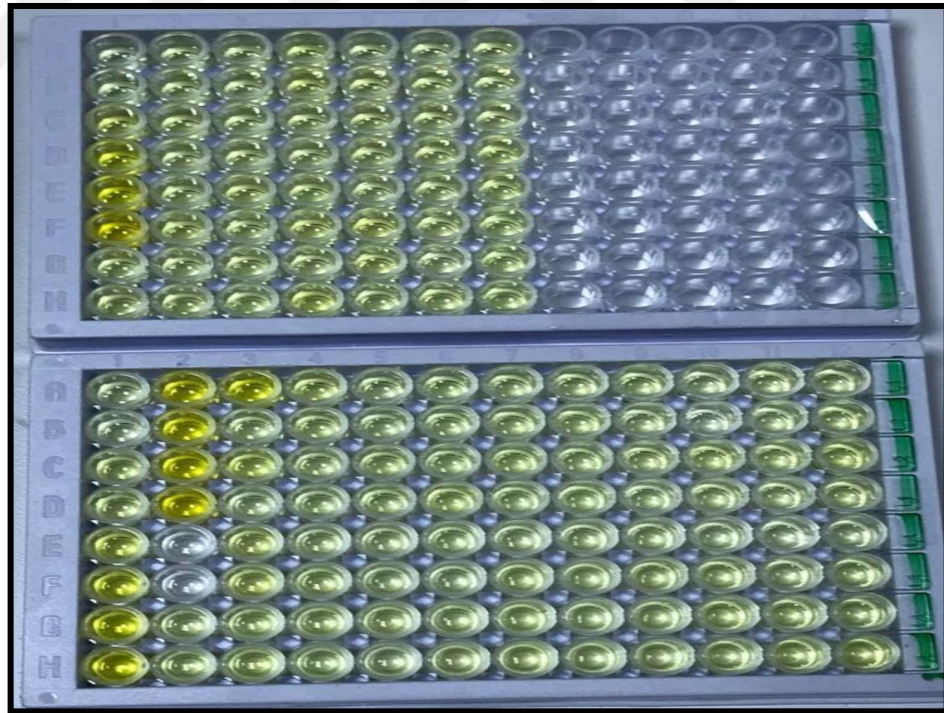


Şekil 2.13. Çalışmamızda kullanılan ELISA kitleri

Bunun için öncelikle mikro pelet kuyucuklarına standart, kontrol solüsyonu ve periapikal eksuda örneği 50 µl olarak eklendi daha sonra 37 °C’de 30 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra yıkama solüsyonu ile 30 saniye beklenerek 5 kez yıkama işlemi uygulandı. Sonra 50 µl HRP-konjugat eklenerek 37 °C’de 30 dk inkübe edildi (Şekil 2.14). Yıkama solüsyonu ile 30 saniye beklenerek 5 kez yıkandı. 50 µl kromojen solüsyonu A ve 50 µl kromojen solüsyonu B her bir kuyuya eklendi. Karanlık bir ortamda 37 °C 15 dk inkübe edildi. Her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu (Şekil 2.15).



Şekil 2.14. ELISA kitlerinde inkübasyondan sonraki renk değişimi



Şekil 2.15. ELISA kitlerine stop solüsyonu eklendikten sonraki renk değişimi



Şekil 2.16. BioTek Uquant MQ×200 ELISA okuyucusu

Örneklerin absorbansı 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucuda (BioTek Uquant MQ×200, Winooski, VT, USA) (Şekil 2.16) okundu. Standartların optik yoğunluklarına ve konsantrasyonlarına göre standart eğrisi çizildi. Elde edilen standart eğrisi lineer regresyon denklemi ile tüm örneklerin konsantrasyonları hesaplandı. Üretici talimatları doğrultusunda her üç kit için de aynı işlem uygulandı.

2.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan 60 gönüllüden elde edilen yaş, TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ve grafiksel yöntemlerle incelendi. Tüm sürekli değişkenler normal dağılım varsayımını sağlamadığından veriler medyan (minimum; maksimum) [medyan (min; maks)] istatistikleri ile özetlendi. Cinsiyet ve cep derinliği kategorik değişkenlerinin özetlenmesinde ise sayı (yüzde) [n (%)] istatistikleri kullanıldı.

Çalışmada gruplar arasındaki farklılıklar incelenirken değişkenlerin normal dağılımdan gelmemesi nedeniyle bağımsız örneklem T testinin non-parametrik karşılığı olan Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerin

gruplardaki karşılaştırmaları ise Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test istatistikleri ile incelendi.

Ölçümlerin genel ve grup bazında sitokin seviyesi değerlendirmelerinde ise analiz için gerekli varsayımları sağlamadığından Paired t testinin non-parametrik karşılığı olan Wilcoxon testi kullanıldı.

Çalışmada yer alan TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ sitokin değerleri arasında birinci ve ikinci ölçüm arasındaki değer farkı alınarak TNF- α fark, IL-1 β fark ve IFN- γ fark değerleri oluşturuldu. Buna ek olarak yaş değişkeni 25-37 yaş 1. grup ve 38-50 yaş 2. grup olacak şekilde tekrar gruplandırıldı. Sitokin değerleri arasındaki fark değerlerinin (TNF- α fark, IL-1 β fark ve IFN- γ fark) yaş grupları, cep derinliği ve cinsiyet gruplarındaki değişimi incelendi. Yaş grupları ve cinsiyet grupları arasındaki sitokin değerleri arasındaki değişim gerekli varsayımlar sağlanmadığı için Mann Whitney U testi ile, cep derinliği değişkeni değerlendirmesinde gerekli varsayımlar sağlanmadığı için ANOVA testinin non-parametrik karşılığı olan Kruskal Wallis (χ^2) testi ile değerlendirildi.

Diş gruplarının lazer ve geleneksel gruplarındaki karşılaştırmaları için 11-12-13-21-22-23-31-32-33-41-42-43-numaralı dişler birinci grup (anterior dişler), 14-15-16-24-25-26-34-35-36-44-45-46 dişler ikinci grup (posterior dişler) olacak şekilde yeni bir değişken oluşturuldu. Diş gruplarının, geleneksel irrigasyon ve lazer gruplarındaki homojen dağılımı Continuity Correction ki-kare testi (χ^2) ile değerlendirildi.

Çalışmada istatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Analizler, hesaplamalar ve grafikler için IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) ve MS-Excel programları kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

Çalışmada yer alan toplam 60 hastanın yaş ortancaları incelendiğinde geleneksel irrigasyon grubunda yer alan gönüllülerin yaş ortancası 37.5, lazer grubunda yer alan gönüllülerin yaş ortancası ise 35.5 olarak belirlendi. Gönüllülerin yaş ortancaları benzerdi ($Z=0.519$; $p=0.604$) (Tablo 3.1). Gönüllülerin cinsiyet ve cep derinliği değişkenlerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi. Her iki grupta da ilgili değişkenler benzer dağılım gösterdi ($p>0.05$) (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Hastaların demografik bilgileri

	Geleneksel Yöntem [n=30]	Lazer Yöntemi [n=30]	Test İstatistiği	
	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	Z	p
Yaş	37,5 (25,0; 50,0)	35,5 (25,0; 49,0)	0.519	0.604
	n (%)	n (%)	χ^2	P
Cinsiyet				
Kadın	19(63,3)	17(56,7)	N/A	0.396*
Erkek	11(36,7)	13 (43,3)		
Cep Derinliği [mm]				
1	15 (50,0)	17 (56,7)		
2	9 (30,0)	9 (30,0)	0.525	0.796+
3	6 (20,0)	4 (13,3)		

*: Fisher's exact testi

+: Pearson ki-kare testi

Diş gruplarının tedavi gruplarındaki dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamış, diş numaralarının dağılımının gruplarda homojen olduğu belirlenmiştir ($\chi^2=0.293$; $p=0.588$) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Diş gruplarının tedavi yöntemlerine göre karşılaştırılması

Yöntem	Geleneksel Yöntem	Lazer Yöntemi	Test İstatistiği	
	n (%)	n (%)	χ^2	p
Diş numarası grup				
1. Grup	21 (70,0)	18 (60,0)	0.293	0.588*
2. Grup	9 (30,0)	12 (40,0)		

*: Continuity Correction ki-kare testi.

3.2. TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ Seviyelerinin Seanslar Arası Grup İçi Karşılaştırılması

Gruplarda sitokin seviyeleri incelendiğinde geleneksel irrigasyon grubunda tüm sitokinlerin seanslar arasında benzer seviyelerde olduğu belirlenmiş, ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 3.3) ($p>0.05$).

Lazer grubunda ise TNF- α ve IFN- γ sitokin seviyelerinin değerlendirilmesinde birinci ve ikinci ölçüm arasında anlamlı fark belirlenmezken ($p>0.05$), IL-1 β sitokin seviyesinde seanslar arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($Z=3.342$; $p=0.001$). İkinci seansta ölçülen IL-1 β değerinin birinci seansta ölçülen değerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmektedir (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Farklı seanslarda gözlenen sitokin seviyelerinin grup içi karşılaştırılması

	Birinci Ölçüm [n=30]	İkinci Ölçüm [n=30]	Test İstatistiği	
	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	Z	p
Geleneksel Grup				
<i>TNF-α</i>	317,13 (90,08; 660,88)	354,77 (147,91; 539,01)	1.849	0.064
<i>IL-1β</i>	529,53 (268,14; 1455,69)	573,21 (244,13; 1290,18)	0.216	0.829
<i>IFN-γ</i>	824,99 (498,94; 1063,37)	871,13 (423,27; 1275,93)	1.368	0.171
Lazer Grubu				
<i>TNF-α</i>	356,98 (40,36; 618,81)	293,27 (103,88; 873,95)	1.717	0.086
<i>IL-1β</i>	717,39 (375,34; 2473,18)	513,11 (171,61; 2042,15)	3.342	0.001
<i>IFN-γ</i>	708,2 (566,34; 1068,76)	689,95 (532,35; 1151,43)	0.874	0.382

3.3. TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ Seviyelerinde Seanslar Arası Gözlenen Farkın Gruplar Arası Karşılaştırılması

Hem geleneksel irrigasyon grubunda ve hem de lazer grubunda seanslar arası herbir sitokin seviyesinde belirlenen değişim miktarı gruplar arasında karşılaştırıldığında, IFN- γ seviyesinde anlamlı fark gözlenmezken (Z=1.685; p=0.092), TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde anlamlı fark belirlenmiştir (p<0.05; Tablo 3.4). Her iki sitokinin gruplar arası karşılaştırma sonucu incelendiğinde lazer grubunda oluşan seanslar arası farkın geleneksel irrigasyon grubunda oluşan farktan daha fazla olduğu belirlenmiştir (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Seanslar arası sitokin seviyelerindeki farkın gruplar arası karşılaştırılması

	Geleneksel Yöntem [n=30]	Lazer Yöntemi [n=30]	Test İstatistiği	
	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	Z	P
TNF-α	-22,30 (-248,56; 375,08)	64,09 (-580,00; 294,69)	2.425	0.015
IL-1β	3,095 (-925,56; 726,88)	165,42 (-711,13; 1282)	3.105	0.002
IFN-γ	-14,80 (-384,26; 167,75)	23,00 (-132,51; 180,36)	1.685	0.092

İrrigasyon yönteminden bağımsız olarak sitokin değerlerinin seanslar arası farkları, yaş gruplarına göre incelendiğinde TNF- α ve IL-1 β değerlerinde yaş grupları arasında anlamlı fark belirlenmezken ($p>0.05$); IFN- γ değerinde anlamlı fark elde edilmiştir ($Z=2.092$; $p=0.036$) (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Seanslar arası sitokin değerleri arasındaki farkın yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş Grupları	25-37 yaş [n=35]	38-50 yaş [n=25]	Test İstatistiği	
	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	Z	P
TNF-α Fark	9,68 (-580; 294,69)	-15,48 (-446,47; 375,08)	0.322	0.744
IL-1β Fark	90,69 (-925,56; 1282,63)	86,71 (-449,56; 833,44)	0.127	0.899
IFN-γ Fark	34,51 (-384,26; 180,36)	-27,14 (-346,74; 146,47)	2.092	0.036

İrrigasyon yönteminden bağımsız olarak sitokin değerlerinin seanslar arası farkları cep derinliği dikkate alınarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 3.6).

Tablo 3.6. Seanslar arası sitokin değerleri arasındaki farkın cep derinliğine göre karşılaştırılması

Cep Derinliği (mm)	1 mm [n=32]	2 mm [n=18]	3 mm [n=10]	Test İstatistiği	
	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	χ^2	P
TNF-α Fark	-14,51 (-580; 164,03)	34,26 (-207,8; 291,39)	50,6 (-192,47; 375,08)	2.552	0.279
IL-1β Fark	96,44 (-711,13; 833,44)	91,53 (-449,56; 1282,63)	23,43 (-925,56; 417,45)	2.285	0.319
IFN-γ Fark	3,54 (-384,26; 167,75)	-4,84 (-346,74; 180,36)	19,23 (-146,77; 156,84)	0.089	0.956

Sitokin değerlerinin seanslar arası farkları cinsiyet dikkate alınarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. Seanslar arası sitokin değerleri arasındaki farkın cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Kadın [n=36]	Erkek [n=24]	Test İstatistiği	
	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	Z	P
TNF-α Fark	-17,47 (-580; 375,08)	4,74 (-257,66; 294,69)	0.588	0.556
IL-1β Fark	118,68 (-925,56; 833,44)	68,59 (-620,92; 1282,63)	0.453	0.651
IFN-γ Fark	3,54 (-346,74; 167,75)	-12,37 (-384,26; 180,36)	0.196	0.844

3.4. Seanslar Arası Tüm TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ Ölçümlerinin Karşılaştırılması

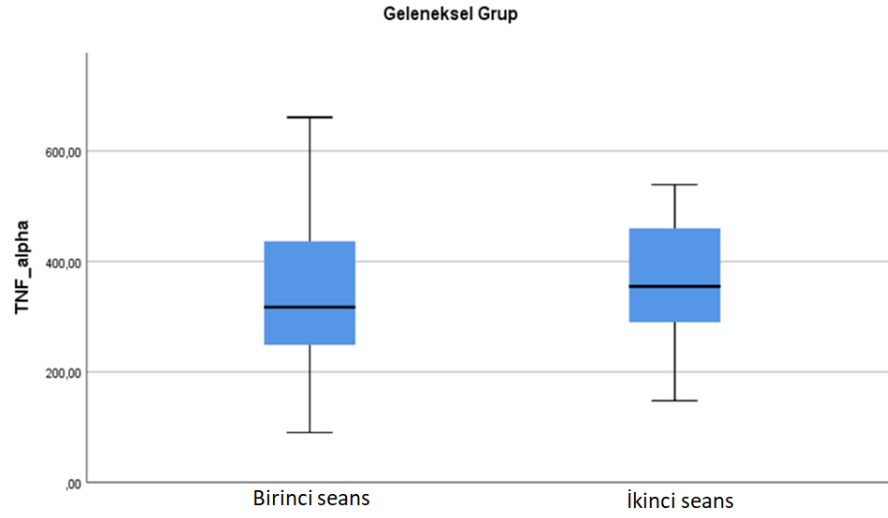
Gruptan bağımsız olarak tüm hastalarda birinci ve ikinci seansta elde edilen sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında TNF- α ve IFN- γ sitokin seviyelerinde zamana göre anlamlı farklılık belirlenemezken ($p>0.05$), IL-1 β 'da anlamlı farklılık gözlemlendi ($z=2.488$; $p=0.013$).

Sitokin seviyeleri incelendiğinde tüm sitokinlerde birinci ölçüm değerinin ikinci ölçüm değerinden yüksek ortanca değerlerine sahip olduğu görülmektedir (Tablo 3.8).

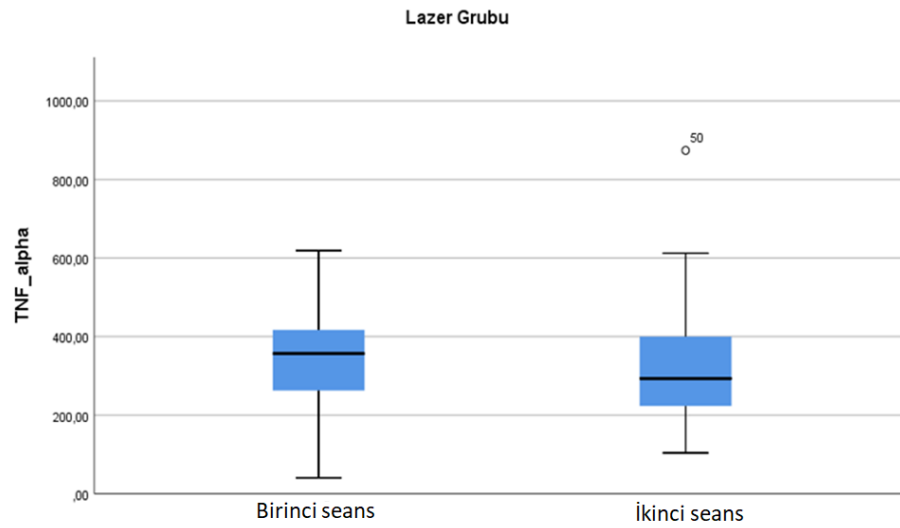
Tablo 3.8. Seanslar arası tüm sitokin değerlerinin karşılaştırılması

	<i>Birinci Ölçüm</i> [n=60]	<i>İkinci Ölçüm</i> [n=60]	Test İstatistiği	
	Medyan (min; maks)	Medyan (min; maks)	Z	P
TNF-α	332,01 (40,36; 660,88)	322,84 (103,88; 873,95)	0.408	0.684
IL-1β	574,74 (268,14; 2473,18)	547,72 (171,61; 2042,15)	2.488	0.013
IFN-γ	726,58 (498,94; 1068,76)	697,23 (423,27; 1275,93)	0.342	0.732

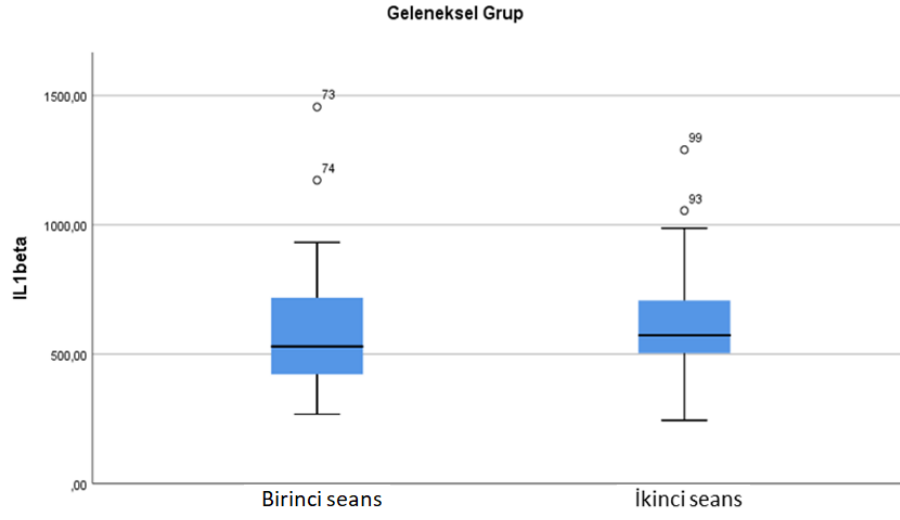
TNF- α için; geleneksel irrigasyon ve lazer gruplarındaki birinci ve ikinci seans sitokin seviyelerindeki değişimler grafiksel olarak sırasıyla şekil 3.1'de ve şekil 3.2'de, IL-1 β için; geleneksel irrigasyon ve lazer gruplarındaki birinci ve ikinci seans sitokin seviyelerindeki değişimler grafiksel olarak sırasıyla şekil 3.3'te ve şekil 3.4'te, IFN- γ için; geleneksel irrigasyon ve lazer gruplarındaki birinci ve ikinci seans sitokin seviyelerindeki değişimler grafiksel olarak sırasıyla şekil 3.5'te ve şekil 3.6'da gösterilmiştir.



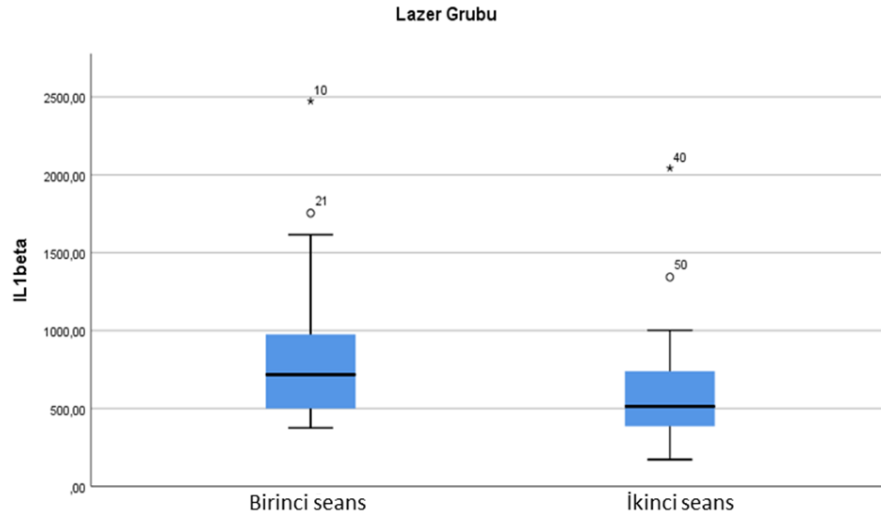
Şekil 3.1. Geleneksel irrigasyon grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen TNF- α seviyeleri



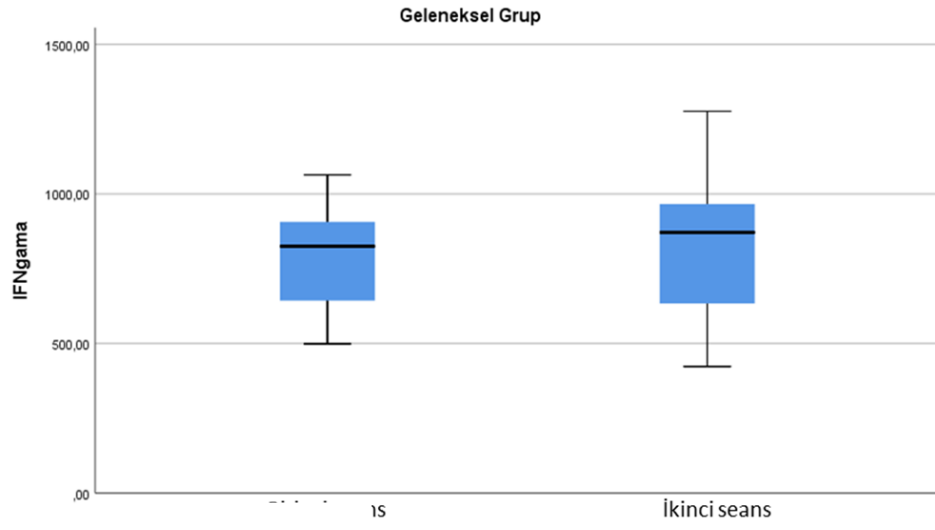
Şekil 3.2. Lazer grubunda grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen TNF- α seviyeleri



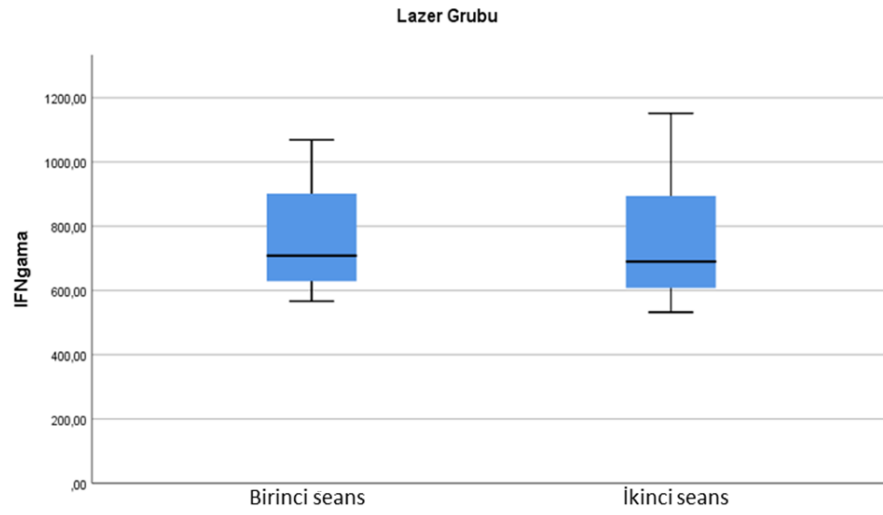
Şekil 3.3. Geleneksel irrigasyon grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen IL-1 β seviyeleri



Şekil 3.4. Lazer grubunda grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen IL-1 β seviyeleri



Şekil 3.5. Geleneksel irrigasyon grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen IFN- γ seviyeleri



Şekil 3.6. Lazer grubunda grubunda birinci ve ikinci seansta tespit edilen IFN- γ seviyeleri

4. TARTIŞMA

Apikal periodontitis, çevredeki periradiküler dokuları etkileyen ve pulpa enfeksiyonuna ve nekrozuna karşı gelişen enflamatuvar bir hastalıktır. Ana nedeni kök kanalında bulunan polimikrobiyal enfeksiyondur (Howait vd., 2019). Aslında apikal periodontitis diş pulpasındaki yıkım sonrası kök kanalında bulunan yabancı cisimlere karşı, konağın verdiği bir savunma cevabıdır. Daha çok endodontik kökenli bakteriyel, fungal ve viral etiyolojik ajanların neden olduğu enfeksiyöz bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Gomes ve Herrera, 2018).

Periapikal dokularda virülans faktörlerinin varlığı, konakçı immün yanıtını aktive ederek lokal enflamasyon, periapikal dokuların rezorpsiyonu ve yıkımı ve periapikal lezyonların oluşumuna yol açar. AP'deki konak bağışıklık tepkisi; araşidonik asit metabolitleri, metalloproteinazlar, oksijen türevli serbest radikaller, sitokinler, kemokinler ve kemik rezorpsiyon düzenleyicileri gibi çeşitli enflamatuvar moleküller tarafından düzenlenir. Bu bilgiler ışığında, periradiküler dokularda enflamasyonun, mikroorganizmalar ve konak bağışıklığı arasındaki etkileşimin doğrudan bir sonucu olduğunu söyleyebiliriz (Marton ve Kiss, 2014; Dessaune Neto vd., 2018).

Kemik yıkımı, kronik AP'in genel bir özelliğidir ve enflamasyon sırasında osteoklast oluşumunu ve aktivasyonunu indükleyen medyatörlerin salınmasından kaynaklanır (Jakovljevic vd., 2015). Periradiküler bölgedeki kemik rezorpsiyonu süreci; TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-17, IL-4, IL-6, IL-8 ve TGF- β gibi çeşitli pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenir. Bu sitokinlerin çoğu, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak artar. Pro-enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki denge, kronik enflamatuvar süreç sırasında konak immün yanıtının kapsamını ve sonucunu kontrol altında tutar (Colić vd., 2009; Nikolic vd., 2019).

Çalışmalar, bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak periradiküler dokularda, aktif kemik yıkımı sırasında pro-enflamatuvar yolların baskın olduğu, lezyon stabilizasyonu aşamalarında ise anti-enflamatuvar yolların baskın olduğu bir sitokin

ağının varlığını göstermiştir (Caires vd., 2019). AP lezyonlarında pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokinler saptayan çok sayıda çalışma, enflamatuar periradiküler yanıtta yıkıcı ve koruyucu immün mekanizmaların bir arada bulunması gerektiğini düşündürmektedir (Marc vd., 2010; Martinho vd., 2017; Nikolic vd., 2019).

AP'de kemik yıkımına hem mikrobiyal enfeksiyon hem de savunma reaksiyonunun bir parçası olarak immün yanıt neden olur (Azuma vd., 2014). Kök kanal enfeksiyonundan kaynaklanan mikrobiyal antijenlerin, periapikal dokuda hem spesifik hem de spesifik olmayan immün yanıtları uyatabildiği bilinmektedir (Soh vd., 2019).

Son zamanlarda, çeşitli lazerler diş hekimliğinde endodontide farklı amaçlarla kullanılmaktadır (Kim ve Kratchman, 2006; Plotino vd., 2016; Wang vd., 2018; Bordea vd., 2020; Karunakar vd., 2021). Kök kanallarındaki smear tabakası ve debrisler çeşitli lazer ışınlamaları ile uzaklaştırılabilir ve derin dentin bölgelerindeki mikroorganizmalar azaltılabilir (Takeda vd., 1998; Archilla vd., 2012; Plotino vd., 2016; Wang vd., 2018; Gupta vd., 2020).

Kök kanallarının sterilizasyonunda, Nd:YAG lazer (Folwaczny vd., 2006; Wang vd., 2007; Archilla vd., 2012; Wang vd., 2018; Ambalavanan vd., 2020; Tunç vd., 2021), Er:YAG lazer (Folwaczny vd., 2002; Kasić vd., 2017; Korkut vd., 2018), Er:Cr:YSGG lazer (Eldeniz vd., 2007; Dumani vd., 2019; Aydın vd., 2020; Bago vd., 2022), Diyet lazer (Gutknecht vd., 2004; Schulte-Lünzum vd., 2017; Morsy vd., 2018) ve CO₂ lazer (Le Goff vd., 1999; Raju vd., 2013; Hsu vd., 2015) gibi çeşitli lazerler kullanılmıştır ve yapılan çoğu çalışma bakteriyel azalma ile ilgili olumlu sonuçlar göstermiştir.

Literatür incelendiğinde kronik apikal periodontitisli dişlerde irrigasyonun ardında Nd:YAG lazerin kullanımının TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ salınım seviyeleri üzerine etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Bu nedenle çalışmamızda kronik AP'li dişlerde Nd:YAG lazer kullanımının, periapikal eksudadan alınan örneklerde TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ pro-enflamatuar sitokin seviyelerini nasıl etkileyebileceği incelendi. Bu sitokinler, kemik rezorpsiyonu ve enfeksiyon metabolizmasındaki kritik yanıtları nedeniyle tercih edildi (Bambirra vd., 2015; Dessaune Neto vd., 2018).

Çalışmamızda periapikal interstisyel sıvıdan alınan tüm örneklerde, önceki çalışmalarla uyumlu olarak, periapikal lezyonlarda TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ sitokinlerinin bulunduğu tespit edilmiştir (Henriques vd., 2011; Tawares vd., 2013; Bambirra vd., 2015; Gomes Filho vd., 2016; Soh vd., 2018; Dessaune Neto vd., 2018; Barborasa vd., 2019; Teixeira vd., 2022). Sonuçlara bakıldığında yalnızca geleneksel irrigasyon tekniği ile irrigate edilen AP'li hastalarda 7. günde test edilen tüm sitokin seviyelerinde az miktarda bir artış olmasına rağmen başlangıç düzeyine benzer bulgular elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu artış aynı zamanda kök kanallarında seanslar arası medikament kullanılmadan yalnızca mekanik ve kimyasal temizliğin yapılmasının yetersiz kalabildiğini gösteren somut bir gösterge olarak yorumlanabilir. Çünkü mekanik ve kimyasal temizlik sonrası beklenti pro-enflamatuar sitokin seviyelerinin düşeceği yönündedir. İrrigasyon işlemlerine ek olarak lazer kullanılan grupta ise tüm sitokin seviyelerinde 7. günde (yalnızca IL-1 β için anlamlı olan) azalış gözlemlendi. Ayrıca, her iki grupta da sitokin seviyelerinde azalış ya da artış yönündeki seanslar arası değişim miktarları karşılaştırıldığında, lazer irradiasyonunun iki farklı zaman aralığında sitokin seviyelerinde daha çok değişime neden olduğu söylenebilir. Bu iki durum birlikte değerlendirildiğinde, Nd:YAG lazerin AP'li hastalarda enfeksiyon kontrolüne katkıda bulunabileceği sonucuna varılabilir.

Henriques vd., kronik apikal periodontitisli dişlerle, sağlıklı pulpaya sahip olan dişlerin periapikal interstisyel sıvılarındaki TNF- α , IL-1 β , IFN- γ ve IL-17A seviyelerini karşılaştırmışlar ve kronik apikal periodontitisli dişlerde, sağlıklı pulpaya sahip olan dişlere göre periapikal interstisyel sıvıda TNF- α , IFN- γ ve IL-17A'nin seviyesinin belirgin şekilde daha fazla olduğu bildirmişlerdir (Henriques vd. 2011). Bu sonuçlar, periapikal lezyonlarda pro-enflamatuar sitokin profilinin baskın olduğu bilgisini desteklemektedir.

Tawares vd., (2013) yaptıkları bir klinik araştırmada katılımcıları kontrol ve deney grubu olarak 2 gruba ayırmışlar ve kontrol grubunda sadece kök kanal debridmanı yaparak kök kanallarına seanslar arası Ca(OH)₂ uygulamamışlardır. Deney grubunda ise kök kanallarına Ca(OH)₂ ile pansuman yapılarak kök kanal temizliği sonrası 0. ve 15. günde periapikal interstisyel sıvıda TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ sitokin seviyelerinin değişimini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda kök kanallarına

pansuman uygulanmadığında 15. günde TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular çalışmamızdaki kontrol grubu bulguları ile uyumludur. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda kök kanallarına pansuman uygulanmamış ve 7. günde TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ sitokin seviyeleri artmış ancak ilk seansla benzer düzeyde kalmıştır. Çalışmamızdaki bu sonuç kök kanallarında yeniden enfeksiyon oluşma ihtimali ile açıklanabilir. Benzer şekilde Bambirra vd., (2015) yaptıkları klinik araştırmada yalnızca kök kanal debridmanı yaparak, kanal içi ilaç uygulamadan 0. ve 7. günlerde periapikal eksudadan örnek toplamışlardır ve TNF- α ve IL-8 seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığını, IL- β ve IFN- γ seviyelerinin ise her iki zaman noktasında benzer olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki kanal içi pansuman uygulanmayan kontrol grubundaki IL- β ve IFN- γ bulguları bu çalışma ile uyumludur.

Brito vd.,’nin (2012) yaptıkları bir başka *in vivo* çalışmada kök kanallarına kemomekanik preparasyon ve irrigasyon yapıldıktan sonra periapikal eksudadan 0. ve 7. günlerde örnek alınmış ve kanal içi ilaç kullanılmadan sitokin seviyeleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda IL-1 β düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalırken, TNF- α ve IL-17A seviyelerinde anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışmanın TNF- α bulguları çalışmamızın lazer uygulanmayan grubundaki TNF- α bulguları ile uyumludur.

Soh vd., (2018) kanal içi pansuman yapılmadan sadece konvansiyonel kök kanal debridmanı yapıldığında 0. ve 10. günlerde IL-8 ve IL-10 düzeylerinin önemli ölçüde düştüğünü ve kök kanal debridmanının periradiküler interstisyel sıvıda saptanan pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar sitokin düzeylerini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda tüm hastaların 0. ve 7. gündeki sitokin değişimleri incelendiğinde tüm sitokinlerde kök kanal debridmanı sonrası sitokin salınım seviyelerinin azalma eğilimi gösterdiği gözlemlendi.

Literatürde kök kanal tedavisinden sonra enflamatuar medyatörlerin seviyelerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek için benzer yöntemler kullanarak yapılan çok az sayıda çalışma vardır. Martinho vd. (2017) Ca(OH)₂ ve klorheksidin ile 7 ve 14 günlük kanal içi pansuman uygulamanın antibakteriyel etkinliğini ve enflamatuar medyatörler üzerine etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak, kök kanal

medikamenti uygulamanın TNF- α , IL-1 β ve PGE₂ pro-enflamatuar sitokinlerin seviyesini ve kök kanalındaki bakteri sayılarını önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Literatürdeki çalışmalardan yola çıkarak kalsiyum hidroksitin periapikal interstisyel sıvıda bulunan sitokinleri farklı şekillerde etkileyebildiği görülmektedir (Tavares vd., 2012; Marinho vd., 2015; Martinho vd., 2017; Barbarosa vd., 2019; Teixeira vd., 2022). Çalışmamızda Nd:YAG lazerin kök kanal debridmanına etkisini inceleyebilmek ve seanslar arası enfeksiyon kontrolü alternafi olarak kullanıp kullanılamayacağını araştırmak amacıyla, sonuçlarımızı etkilememesi için daha önce Soh vd., (2018), Bambirra vd., (2015), Brito vd., (2012) ve Tavares vd., 'nin (2013) yapmış olduğu gibi kök kanallarına seanslar arasında herhangi bir medikament uygulanmadı.

Ca(OH)₂'in kök kanal dentininde *E. faecalis*'e karşı bakterisidal etkisinin; 810 nm dalga boyunda diyot lazer, 980 nm dalga boyunda diyot lazer ve Nd:YAG lazer kullanılarak karşılaştırıldığı bir *in vitro* çalışmada *E. faecalis*'e karşı, Nd:YAG lazer uygulanan dişlerde, diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek seviyede bakteriyel azalma görülmüştür (Kanumuru ve Subbaiah, 2014). Daha önce yapılan çalışmalarda kök kanallarındaki bakteriyel endotoksin seviyesindeki azalmanın sitokin seviyesindeki azalmayla paralel olabileceği yani kök kanallarındaki bakteri yükünün azalmasının ardından periapikal lezyonlarda enflamatuar yanıtta da bir azalma olabileceği bildirilmiştir (Martinho vd., 2015; Bambirra vd., 2015; Barbarosa vd., 2019). Bu çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızdaki Nd:YAG lazer uygulanan grupta, lazerin kök kanallarında sağladığı antibakteriyel etki sayesinde, periapikal eksudadaki sitokin seviyelerinin de azalmış olabileceğini düşünüyoruz.

Tüm bu çalışmaların bulguları değerlendirildiğinde, birçok farklı etkenin, kök kanal tedavisi sonrasında periapikal eksudadaki sitokin seviyesini ve miktarını etkileyebileceğini söyleyebiliriz. Yukarıda bahsedilen çalışmalar değerlendirildiğinde, kök kanal medikamenti uygulamanın veya uygulamamanın, kök kanal debridmanının veya farklı irrigasyon teknikleri ve solüsyonları kullanmanın, sitokin seviyeleri üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçları bulunmaktadır.

Konağın immün sistemi direnci ve konakla ilgili birçok faktör, doku hasarının derecesi, spesifik etiyoloji, hem akut hem de kronik enflamatuar yanıtların seyrini, morfolojik varyasyonları ve hücre biyolojisini değiştirebilir (Majno, 2004; Kumar vd., 2010). Ayrıca hasta ve hekim ile ilgili çeşitli faktörler, kemomekanik şekillendirme işlemi, irrigasyon için kullanılan çeşitli solüsyonlar ve miktarları, kök kanallarındaki interstisyel sıvıdan örnek alınma zamanı, kök kanalları ve periapikal dokunun durumu da sitokin seviyesine etki edebilir. Bu yüzden klinik çalışmalarda enflamatuar süreç birçok değişik faktörden etkilenmekte ve çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmaya dahil edilen örnekler, sonuçları etkilememesi ve standardizasyonun sağlanabilmesi amacıyla radyografik olarak 1 cm'den küçük periapikal lezyonlardan elde edilmiştir. Ayrıca, klinik çalışmalarda katılımcı sayısı çalışmanın gücünü etkiler ve çalışma sonuçlarını da etkileyebilir. Bu nedenle bulguların güvenilirliği açısından ve takip sırasında olası kayıplar dikkate alınarak belirlenen sayıdan biraz daha fazla katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir.

Günümüzde gelişen teknoloji ile lazerler, konvansiyonel antimikrobiyal tedaviye tamamlayıcı bir tedavi olarak endodonti alanında kullanılmaya başlanmıştır (Bordea vd., 2020; Al-Qahtani vd., 2021; Karunakar vd., 2021). Bu çalışmada kullandığımız Nd:YAG lazerin antimikrobiyal etkisi daha önce birçok araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir (Wang vd., 2007; Yasuda; 2010; Franzen vd., 2011; Archilla vd., 2012; Saydjari vd., 2016; Lindström vd., 2017; Ambalavanan vd., 2020). Nd:YAG lazerin smear tabakasının uzaklaştırılması ve kök kanal dezenfeksiyonu için etkili olduğu da bildirilmiştir (Piccolomini vd., 2002; Folwaczny vd., 2006; Wang vd., 2018; Montero-Miralles vd., 2018; Ambalavanan vd., 2020; Fakhri vd., 2022).

Nd:YAG lazer ışını kök kanallarının sterilizasyonunu sağlamak amacıyla kanalların içerisine fiber optik bir uç ile uygulanabilmektedir. Nd:YAG lazer, ince fiber ucu sayesinde kök kanalları içerisinde kolayca kontrol edilebilmektedir (Podolak vd., 2020). Nd:YAG lazer pigment bakterilerin DNA yapısını bozarak, kök kanallarında bakterisit etki gösterir (Pirnat vd., 2011). Kök kanallarındaki mikroorganizmaları buharlaştırarak ve lokal bir ısı artışı sağlayarak dezenfeksiyon etkisi gösterdiği bildirilmiştir (Pirnat vd., 2011; Saydjari vd., 2016). Nd:YAG lazer kök kanal dezenfeksiyonunda gösterdiği antimikrobiyal etkileri sayesinde son

yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir (Bago Jurič vd., 2016; Özkaya vd., 2017; Lindström vd., 2017; Korkut vd., 2018; Ambalavanan vd., 2020). Bu nedenle çalışmada kök kanallarındaki enfeksiyon kontrolü başarısını araştırmak için Nd:YAG lazer kullanılması tercih edildi.

Antimikrobiyal etkinliğinin *in vivo* olarak değerlendirildiği bir çalışmada, dişlerin kök kanallarına 1.5 W ve 30 mJ parametrelerde Nd:YAG lazer uygulanmış ve çalışma sonucunda araştırmacılar 1.5 W ve 30 mJ enerji seviyelerinin kök kanallarında dezenfeksiyon sağlanabilmesi için uygun parametreler olduğunu bildirmişlerdir (Moritz vd., 1997). Kök kanal duvarlarındaki termal ve morfolojik etkilerinin incelendiği başka bir araştırmada, Nd:YAG lazerin kök kanalları içerisinde kullanılırken aşılması gereken değerlerin 2.0 W ve 20 Hz olduğu belirtilmiştir. Bu sınırın aşılmasının, dentinde çeşitli termal yan etkilere ve morfolojik farklılıklara neden olabileceği, ayrıca bu değişikliklerin kökün koronal ve orta üçtebirinden daha çok kökün apikalinde meydana gelebileceği aynı çalışmada bildirilmiştir (He vd., 2009). Nd:YAG lazerin çekilmiş insan dişlerinin apikal üçtebirlik kısmındaki morfolojik değişiklikleri ve debris uzaklaştırma yeteneğini analiz eden bir çalışmada, Nd:YAG lazerin 1,5 W, 100 mJ ve 15 Hz parametrelerde uygulandığında smear tabakasını uzaklaştırarak, dentinin fiziksel ve morfolojik özelliklerini geliştirdiği ve bu parametrelerde kullanılmasının uygun olabileceği bildirilmiştir (de Moura-Netto vd., 2008). Ayrıca kök kanallarının Nd:YAG lazer ile ışınlanmasının dış kök yüzey sıcaklığını ne kadar artırdığının araştırıldığı başka bir çalışmada ise; uygun parametrelerde kullanıldığında bu lazerin kullanımının periodontal dokular için güvenli olduğu rapor edilmiştir (Namour vd., 2004). Periodontal bölgedeki güvenliğini ve kök yüzeyindeki sıcaklık değişimini değerlendiren araştırmacılar Nd:YAG lazerin diş köklerinde 1,5 W güç ile 20 saniye süreyle endodontik tedavide güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Strakas vd., 2013). Nd:YAG lazer ile irrigasyon aktivasyon etkinliğinin ancak lazerin fiber ucunun kök kanal duvarlarıyla temas etmesi halinde mümkün olduğu ve olası bir periodontal hasarın engellenebilmesi için lazer ucunun çalışma uzunluğundan 1 mm geriye yerleştirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Michiels vd., 2010). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde 1.5 W, 15 Hz parametrelerinde Nd:YAG lazerin 200 µm çapında fiber optik ucu çalışma uzunluğundan 1 mm kısa olarak kök

kanalına yerleştirdikten sonra, spiral olarak kesintisiz dairesel hareketlerle 10 sn süresince 15 sn'lik aralıklarla toplam 4 kez apikalden koronale doğru uygulanmıştır. Literatürde bulunan pek çok çalışmada Nd:YAG lazer uygulamalarında bu yöntem kullanılmıştır (Michiels vd., 2010; Wen vd., 2010; Yuan-Gao vd., 2014; Strakas vd., 2013; Akyuz Ekim ve Erdemir, 2015).

Daha önce TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ pro-enflamatuar sitokinlerinin seviyesinin kök kanal irrigasyonunda geleneksel irrigasyona ek olarak Nd:YAG lazer kullanılmasına bağlı değişimini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmadığı için çalışmamızla geçmiş çalışmaların sonuçları arasında doğrudan bir karşılaştırma yapılamamıştır. Nd:YAG lazerin kök kanallarındaki antimikrobiyal etkisini araştıran bazı çalışmaların sonuçları dolaylı yoldan bulgularımızı desteklemektedir.

Gutknecht vd.,'nin (1996) Nd:YAG lazerin antimikrobiyal etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında çekilmiş 40 adet insan dişinin kök kanalına önce *E. faecalis* ekilmiş, daha sonra da bu enfekte dişlere 1.5 W, 40 saniye, 60 mJ parametreleri ile Nd:YAG lazer uygulanmıştır. Çalışma sonucunda Nd:YAG lazerin *E. faecalis*' in % 99.91'ini azalttığı rapor edilmiştir.

Moritz vd., (1997) yaptıkları bir klinik çalışmada enfekte kök kanalları olan otuz kişiye Nd:YAG lazer uygulamışlardır. Nd:YAG lazer tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için, lazer uygulamadan önce, ve uyguladıktan dört ve sekiz gün sonra, kök kanallarından mikrobiyolojik örnekler alınmıştır. İlk ışınlamadan sonra tüm vakalarda belirgin bir bakteri azalması görülmüştür.

Nd:YAG lazerin kök kanallarına ekilen endodontik patojenler üzerindeki bakterisidal etkisinin *in vitro* olarak araştırıldığı bir çalışmada; lazerin uygulandığı örneklerdeki bakteri sayısının % 99.7 oranında azaldığı fakat hiçbir örneğin tamamen bakterilerden temizlenemediği gösterilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar, lazerin kök kanal irrigasyonunda, geleneksel kök kanal irrigasyon yöntemlerine bir alternatif olamayacağını ancak yardımcı bir yöntem olarak kabul edilebileceğini ve bu lazerle dentin dokusunun 1000 μ m altına kadar bakterisidal etki sağlanabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca endodontik patojenlerin lazer uygulandığında dahi tamamen yok edilmesinin zor olduğunu belirtmişlerdir (Bergman vd., 2006).

Nd:YAG lazerin ve sodyum hipokloritin *E. faecalis* biyofilmi üzerindeki bakterisidal etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, *E. faecalis* biyofilmi üzerindeki etkisi, sodyum hipoklorite göre daha az bulunmuştur. Lazer ve sodyum hipokloritin birlikte kullanılması, *E. faecalis* biyofilminin tamamen ortadan kaldırılmasıyla sonuçlanmıştır (Rahimi vd., 2012). Bu iki çalışmanın sonuçları beraber değerlendirildiğinde Nd:YAG lazerin kök kanallarında tek başına bir irrigasyon yöntemi olarak değil; diğer irrigasyon yöntemleriyle birlikte uygulanması gerektiğini söyleyebiliriz.

Lindström vd., (2017) yaptıkları bir çalışmada apikal periodontitisli tek köklü dişlerin endodontik tedavisinde Nd:YAG lazer ışınlamasının antibakteriyel etkisini değerlendirmişlerdir. Kırk beş hasta (45 diş), lazer (n = 22) ve kontrol (n = 23) grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Lazer grubundaki dişler genişletilerek, yalnızca salin ile irrigate edilmiş ve Nd: YAG lazer ile ışınlanmıştır. Kontrol grubundaki dişler benzer şekilde genişletilmiş ancak %1 sodyum hipoklorit ve %15 EDTA solüsyonu ile irrigate edilmiştir. Herbir diştan kanallar genişletilmeden önce, genişletme işlemi bittikten sonra ve ilk seanstan 2-4 gün sonra kök kanal pansumanı uygulanmadan, toplam 3 sefer örnek alınmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, Nd:YAG lazer ışınlamasının, %1 tamponsuz sodyum hipoklorit solüsyonu ile geleneksel irrigasyondan önemli ölçüde daha fazla negatif bakteri numunesi vereceği hipotezi reddedilmiştir. Bu klinik çalışmanın sonuçları Nd:YAG lazerin kök kanallarında tek başına değil, geleneksel kemomekanik tedaviye ilave olarak kullanılması gerektiği bilgisini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da Nd:YAG lazer, literatürle uyumlu olacak şekilde, kemomekanik preparasyondan sonra uygulanmıştır.

Archilla vd.,’nin (2012) Nd:YAG lazer uygulamasının diş kök kanalları içerisindeki *E. coli* endotoksinini nötralize edip edemeyeceğini test ettikleri *in vitro* çalışmalarında, Nd:YAG lazerin bir seans kullanımı ile kök kanallarındaki *E. coli* endotoksinlerini nötralize edebileceğini ve endodontik tedavi prognozunu iyileştirmek ve endodontik başarı oranlarını artırmak için bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir.

Literatürde çalışmamızla kısmen benzer olarak sadece Yoo vd.,’nin 2014 yılında yaptıkları 1440 nm dalga boyundaki Nd:YAG lazerin semptomatik apikal

periodontitisli dişlerin kök kanalı eksüdalarındaki enflamatuvar sitokin ve nöropeptit seviyeleri ile ilişkili olarak ağrı gidermedeki etkinliğini inceledikleri çalışmada kontrol grubunda geleneksel kemomekanik tedavi yapılmış ve seanslar arası kalsiyum hidroksit pansumanı uygulanmıştır. Deney grubunda ise kalsiyum hidroksit uygulanmadan yalnızca 1440 nm dalga boyundaki Nd:YAG lazer ile kök kanalları ışınlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda Subtans P, CGRP ve MMP-8 enflamatuvar medyatör seviyelerindeki azalma, Nd:YAG lazer grubunda, geleneksel gruba göre daha fazla gerçekleşmiştir. Bu çalışmada Nd:YAG lazer, perküsyon ağrısının giderilmesinde ve Subtans P, CGRP ve MMP-8 düzeylerinin düşürülmesinde önemli ölçüde daha iyi etkiye sahip bulunmuştur. Nd:YAG lazerin kök kanallarında uygulanması, seanslar arasında kalsiyum hidroksit uygulamasına göre ağrı ve enflamasyonu azaltmada daha başarılı bulunmuştur. Sonuç olarak 1440 nm dalga boyundaki Nd:YAG lazer ışınlaması, ağrı ve enflamasyon modülasyonunda umut verici sonuçlar sağlamıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ pro-enflamatuvar sitokinlerinin düzeylerindeki değişim Nd:YAG lazer 1064 nm dalga boyunda kullanılarak incelenmiştir. Ancak bu sitokinler de enflamatuvar durum belirteci olmaları sebebiyle çalışmamızın Nd:YAG lazer grubundaki bulgularının Yoo vd.,'nin çalışmalarıyla uyumlu olduğu söylenebilir.

Literatürde yaş, diş numarası ve cinsiyet gibi değişkenlerin endodontik tedaviye olan etkileri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir (Torabinejad M vd., 1988; Kabak ve Abbott, 2005; López-López vd., 2012; Poyato-Borrego vd., 2020; Diep vd., 2022; Segura-Sampedro vd., 2022). Çalışmamızda yapılan istatistiksel analizler cinsiyet ve diş numaralarının gruplar arasında homojen dağıldığını göstermiştir. Sonuçları değiştirmemesi ve benzer metabolizma özelliklerine sahip bireyler üzerinde çalışabilmesi için çalışmaya 25-50 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Gruplara göre yaş dağılımı incelendiğinde, yine gruplar arasında homojen bir dağılım söz konusudur. Periodontal cep varlığını çalışma dışında tutabilmek adına 3 mm'den fazlasulkus derinliği olan dişler bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kök kanallarındaki dezenfeksiyonun etkinliğinin apikal kısımdaki preparasyonun genişliği ile orantılı olarak arttığı daha önce bildirmiştir (Usman vd., 2004). 30 gauge irrigasyon iğnelerinin kök kanallarında yeterli etkinlik gösterebilmesi için kök kanalının minimum apikal çapı #30-35 numara kanal

eğesine eşdeğer olacak şekilde genişletilmesi gerekir (Boutsioukis ve Arias-Moliz, 2022). Yakın tarihli bir klinik çalışmada, apikal boyutun 20-25'e kadar genişletilmesinin ardından, kök kanal irrigasyonunda %2.5 NaOCl veya salin kullanılmış ve salin ve sodyum hipoklorit grupları arasında, bakteri sayımlarının azalmasında önemli bir fark bulunamamıştır. Ancak apikal preperasyonun, 35-50 boyuta kadar genişletilmesinden sonra kök kanallarında %2.5 NaOCl veya salin irrigasyonu arasında bakteri sayımlarının azalmasında anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır (Rodrigues vd., 2017). Ayrıca daha önce yapılan bir çalışmada, kök kanallarına lazer uygulanmasındaki temel zorluğu, lazer ucunun kök kanallarında ışınlanması hedeflenen bölgeye, özellikle de en dar kısım olan apikal bölgeye erişiminin zorluğu olduğu belirtilmiştir (Violich ve Chandler, 2010). Tüm bu bilgilerden yola çıkarak, çalışmamızda lazer ucunun apikal bölgeye ulaşımını kolaylaştırmak amacıyla kök kanalları ProTaper F5 (D0: Ø0,50 mm) numaralı eğeye kadar genişletilmiştir.

Endodonti alanındaki araştırmalarda serum ve dokularda bulunan medyatörlerin seviyeleri; Enzim bağlı immünosorbent analiz, Polimeraz zincir reaksiyon testi ve Western Blot gibi çeşitli yöntemlerle tespit edilebilir (Martinho vd., 2010; Henriques vd., 2011; Marinho vd., 2015; Soh vd., 2018). Periapikal bölgeden interstisyel sıvı örneği alınarak yapılmış birçok çalışmada, medyatör seviyelerini tespit etmek için ELISA kiti kullanılmıştır (Jakovljevic vd., 2015; Duque vd., 2018; Barboraso vd., 2019). Etkinliliği, güvenilirliği, kolay ve hızlı uygulanabilirliği sebebiyle bu çalışmada da TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ seviyelerini tespit etmek amacıyla ELISA yönteminin kullanılması tercih edilmiştir.

Endodontide medyatörler; dentin sıvısı, pulpa dokusu ve pulpa kanı, dişeti oluğu sıvısı ve periapikal interstisyel sıvıdan örnek alınarak incelenebilir (Rechenberg ve Zehnder, 2014; Zehnder ve Belibasakis; 2022). İnterstisyel sıvı veya dişeti oluğu sıvısı gibi vücut sıvılarında medyatör ölçümü yapılırken, kağıt kona emilen sıvı kütlesi ve hacminin standardizasyonunu sağlayabilmek amacıyla, periotron cihazı ile sıvı hacminin tespit edilmesi, ıslak alanların mikroskop altında incelenmesi, kağıt konların tartılması, gibi çeşitli metotlar kullanılmaktadır (Hatipoğlu, 2010; Zehnder ve Belibasakis, 2022). Klinik çalışmalarda periapikal

bölgeden interstisyel sıvı örneği almak amacıyla genellikle kağıt konlar kullanılmıştır (Martinho vd., 2015; Bambirra vd., 2015; Soh vd., 2018; Barboraso vd., 2019; Teixeira vd., 2022). Biyomolekül ölçümü yapılan araştırmalarda standardizasyonu sağlamak için, sıvı örneği alınmış kağıt konların ucu standart bir uzunlukta kesilip, örnekler analiz edilmiştir.

Scimauchi vd., (1996) bu konu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, periapikal bölgeden örnek almak için kullanılan kağıt konların ıslanan kısmının uzunluğu ile kağıt konda toplanan sıvı hacmi arasında oldukça anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu pilot çalışmayla, toplanan sıvı hacmi ile kağıt konların ıslak uzunluğu arasında bulunan ilişkiyi pozitif eğrisel bir grafikte göstermişlerdir. Çalışmamızda Scimauchi vd.,'nin tarif ettiği bu modeli kullandık. Periapikal alandan interstisyel sıvı örneği alarak araştırma yapan diğer çalışmalarda da olduğu gibi, 3 adet steril 20 numaralı kağıt konu sırayla, kök apeksinden 2 mm taşırarak 60 sn bekletip bölgeden sıvı emilmesi sağladıktan sonra, her kağıt konun ucundan 4 mm keserek standart bir işlem uyguladık (Martinho vd., 2015; Bambirra vd., 2015; Soh vd., 2018).

Mikroorganizmalar apikal periodontitisin oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (Buonavoglia vd., 2022). Hastaların lokal veya sistemik olarak antibiyotik kullanması konak savunma mekanizması ve immün yanıtı etkileyerek, periapikal bölgedeki enflamatur tabloyu değiştirebilir (Morikawa vd., 2002; Isola, 2020). Bu değişiklikler, lazerin irrigasyon aktivasyonunda kullanılmasının etkinliğini araştırdığımız bu çalışmamızın sonuçlarına etki edebileceği için son 1 ay içerisinde antibiyotik ve antienflamatuvar ilaç kullanmış olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

Apikal periodontitisin meydana gelmesine ve iyileşme sürecine çeşitli sistemik hastalıklar etki edebilmektedir (Guerrero-Gironés vd., 2021). Virtanen vd., (2017) araştırmalarında, kardiyovasküler hastalıklar ile apikal periodontitis arasında çift yönlü pozitif bir ilişki olduğunu bildirseler de; Noites vd., (2022) yakın zamanlı bir sistematik incelemede kardiyovasküler hastalıklar ile apikal periodontitis arasında zayıf bir ilişki saptamışlardır. Pérez-Losada vd., 2020 yılında yaptıkları bir sistematik incelemede apikal periodontitis ve diabetes mellitus arasında bir ilişki olabileceğini,

ancak bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi araştırmak için daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir. Sistemik hastalıklar ile apikal periodontitis arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada ise, kalıtsal pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda apikal periodontitis görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu ortaya bildirilmiştir (Segura-Egea vd., 2015). Bir başka çalışmada ise; romatoid artritli hastaların AP geliştirmeye daha yatkın olabileceği sonucu bildirilmiştir (Karataş vd., 2020).

Apikal periodontitis sistemik sağlığı etkileyebilen ve sistemik sağlıktan da etkilenebilen sadece lokal sayılamayacak sistemik bir hastalıktır (Khalighinejad vd., 2016). Piras vd., (2017) enflamatuar bağırsak hastalığı olan ve immünomodülatör kullanan kadınlar hastalarda AP prevalansının daha yüksek olduğunu ve tüm hastalarda sağlıklı deneklerden daha büyük lezyonlar bulunduğunu rapor etmişlerdir. Önceki bir çalışmada Cintra vd., (2016) AP'in serum enflamatuar sitokinler ve NO düzeylerini değiştirerek kan homeostazını etkilediğini göstermişlerdir. Bununla birlikte sistemik hastalıklar da apikal periodontitisin iyileşme sürecine etki edebilir. Bu bilgiler ışığında sonuçlarımıza etki etmemesi için çalışmaya bilinen herhangi bir sistemik hastalığı bulunan bireyler dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda operatör körlemesinin olmaması bir kısıtlılık olarak belirtilebilir. Ancak, hastalardan alınan tüm örnekler, ELISA testi yapan laboratuvar personeli tarafından kör olarak değerlendirilmiş ve analiz edilen örneğin deney grubuna mı yoksa kontrol grubuna mı ait olduğu konusunda bilgi verilmemiştir. Bu çalışmanın sonucu sitokin düzeylerindeki değişim miktarı ile ilgili olduğundan, laboratuvar personelinin örneklerin hangi gruba ait olduğunu bilmemesi, temel bir önlem olarak kabul edilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda Nd:YAG lazer uygulanan grupta geleneksel irrigasyon grubuna göre periapikal eksudadaki TNF- α ve IL-1 β sitokin seviyeleri daha fazla azalma göstermiştir. Bu nedenle 'Geleneksel irrigasyon yönteminden sonra uygulanan Nd:YAG lazer irradiasyonun periapikal eksudadaki TNF- α , IL-1 β

ve IFN- γ pro-enflamatuar sitokinlerinin salınım seviyelerinin azalması üzerine bir etkisi yoktur.' sıfır hipotezi kısmen reddedilmiştir.

Özet olarak çalışmanın sonuçlarına göre;

- 1) Apikal periodontitisli dişlerin periapikal interstisyel sıvısında ölçülebilir düzeyde TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ pro-enflamatuar sitokinlerin bulunduğu,
- 2) Geleneksel irrigasyon grubunda, 0. ve 7. günlerde toplanan örneklerde; TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ pro-enflamatuar sitokinlerin seviyelerinin hafif düzeyde artarak benzer seviyede kaldığı,
- 3) Nd:YAG lazer grubunda, 0. ve 7. günde toplanan örneklerde; periapikal interstisyel sıvıdaki TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ pro-enflamatuar sitokin seviyeleri azaldığı, fakat yalnızca IL-1 β 'da anlamlı bir azalma olduğu,
- 4) Nd:YAG lazer grubunda seanslar arası TNF- α ve IL-1 β sitokin seviyelerinin değişim miktarının, yalnız geleneksel irrigasyon tekniğinin kullanıldığı gruba kıyasla anlamlı derecede daha fazla bulunduğu,
- 5) Nd:YAG lazerin kök kanallarındaki enfeksiyon kontrolüne katkı sağlayabileceği,
- 6) Ayrıca Nd:YAG lazerin periapikal bölgedeki biyokimyasal medyatörlere etkisi hakkındaki bilgilerin halen sınırlı düzey olduğu tespit edilmiştir. Nd:YAG lazerin periapikal alandaki enflamasyon kontrolüne etkisini gösteren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., & Dewhirst, F. E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of clinical microbiology*, 43(11), 5721–5732.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober SP. (2007) Cellular and Molecular Immunology. 8th ed: Saunders; Alaçam T. Endodonti: Adana Nobel Tıp Kitabevi; 2012. P 5-100.
- Ahn, J. H., Power, S., & Thickett, E. (2021). Application of the diode laser for soft-tissue surgery in orthodontics: Case series. *Journal of orthodontics*, 48(1), 82–87.
- Akash, M. S. H., Rehman, K., & Liaqat, A. (2018). Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of cellular biochemistry*, 119(1), 105–110.
- Akbal Dincer, G., Erdemir, A., & Kisa, U. (2020). Comparison of Neurokinin A, Substance P, Interleukin 8, and Matrix Metalloproteinase-8 Changes in Pulp tissue and Gingival Crevicular Fluid Samples of Healthy and Symptomatic Irreversible Pulpitis Teeth. *Journal of endodontics*, 46(10), 1428–1437.
- Akyuz Ekim, S. N., & Erdemir, A. (2015). Comparison of different irrigation activation techniques on smear layer removal: an in vitro study. *Microscopy research and technique*. 78(3), 230–239.
- Ali, A., Bhosale, A., Pawar, S., Kakti, A., Bichpuriya, A., & Agwan, M. A. (2022). Current Trends in Root Canal Irrigation. *Cureus*, 14(5), e24833.
- Alptekin, N. O., Ari, H., Haliloglu, S., Alptekin, T., Serpek, B., & Ataoglu, T. (2005). The effect of endodontic therapy on periapical exudate neutrophil elastase and prostaglandin-E2 levels. *Journal of endodontics*, 31(11), 791–795.
- Al-Qahtani, Y. M., & Al-Shehri, M. I. (2021). Evaluation of Photosensitizers on Root Canal Disinfection and Bonding Interface of Fiber Post Cementation System: An In Vitro Study. *The journal of contemporary dental practice*, 22(11), 1287–1291.
- Alrabiah, M., Alsahhaf, A., Alofi, R. S., Al-Aali, K. A., Abduljabbar, T., & Vohra, F. (2019). Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical study. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 28, 98–101.
- Amarasekara, D. S., Kim, S., & Rho, J. (2021). Regulation of Osteoblast Differentiation by Cytokine Networks. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 2851.
- Ambalavanan, N., Kavitha, M., Jayakumar, S., Raj, A., & Nataraj, S. (2020). Comparative Evaluation of Bactericidal Effect of Silver Nanoparticle in Combination with Nd-YAG Laser against *Enterococcus faecalis*: An In Vitro Study. *The journal of contemporary dental practice*, 21(10), 1141–1145.

Anić, I., & Matsumoto, K. (1995). Dentinal heat transmission induced by a laser-softened gutta-percha obturation technique. *Journal of endodontics*, 21(9), 470–474.

Aoki, A., Mizutani, K., Schwarz, F., Sculean, A., Yukna, R. A., Takasaki, A. A., Romanos, G. E., Taniguchi, Y., Sasaki, K. M., Zeredo, J. L., Koshy, G., Coluzzi, D. J., White, J. M., Abiko, Y., Ishikawa, I., & Izumi, Y. (2015). Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy. *Periodontology 2000*, 68(1), 217–269.

Araujo-Pires, A. C., Francisconi, C. F., Biguetti, C. C., Cavalla, F., Aranha, A. M., Letra, A., Trombone, A. P., Faveri, M., Silva, R. M., & Garlet, G. P. (2014). Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Tr1 and Tregs) markers expression in periapical lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status. *Journal of applied oral science: revista FOB*, 22(4), 336–346.

Archana V. (2014). Calculus detection technologies: where do we stand now? *Journal of medicine and life*, 7 Spec No. 2(Spec Iss 2), 18–23.

Archilla, J. R., Moreira, M. S., Miyagi, S. P., Bombana, A. C., Gutknecht, N., & Marques, M. M. (2012). Single session of Nd:YAG laser intracanal irradiation neutralizes endotoxin in dental root dentin. *Journal of biomedical optics*, 17(11), 118002.

Arcoria, C. J., Frederickson, C. J., Judy, M. M., Jennett, E. L., & Motamedi, M. (1994). Jet-assisted laser tools for tooth preparation. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 12(3), 153–157.

Arcoria, C. J., Steele, R. E., Wagner, M. J., Judy, M. M., Matthews, J. L., & Hults, D. F. (1991). Enamel surface roughness and dental pulp response to coaxial carbon dioxide-neodymium: YAG laser irradiation. *Journal of dentistry*, 19(2), 85–91.

Asnaashari, M., & Asnaashari, N. (2011). Clinical application of 810nm diode laser and low level laser therapy for treating an endodontic problem a case presentation.

Asnaashari, M., & Safavi, N. (2013). Disinfection of Contaminated Canals by Different Laser Wavelengths, while Performing Root Canal Therapy. *Journal of lasers in medical sciences*, 4(1), 8–16.

Ataoglu, H., Alptekin, N. O., Haliloglu, S., Gursel, M., Ataoglu, T., Serpek, B., & Durmus, E. (2002). Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha levels and neutrophil elastase activity in peri-implant crevicular fluid. *Clinical oral implants research*, 13(5), 470–476.

Atieh, M. A., Guirguis, M., Alsabeeha, N. H. M., & Cannon, R. D. (2022). The diagnostic accuracy of saliva testing for SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*, 28 Suppl 2, 2347–2361.

Aydin, S. A., Taşdemir, T., Buruk, C. K., & Çelik, D. (2020). Efficacy of Erbium, Chromium-doped Yttrium, Scandium, Gallium and Garnet Laser-activated Irrigation

Compared with Passive Ultrasonic Irrigation, Conventional Irrigation, and Photodynamic Therapy against *Enterococcus faecalis*. *The journal of contemporary dental practice*, 21(1), 11–16.

Azuma, M. M., Samuel, R. O., Gomes-Filho, J. E., Dezan-Junior, E., & Cintra, L. T. (2014). The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review. *International endodontic journal*, 47(7), 615–621.

Bago, I., Lucić, R., Budimir, A., Rajić, V., Balić, M., & Anić, I. (2022). Sealing Ability of Bioactive Root-End Filling Materials in Retro Cavities Prepared with Er,Cr:YSGG Laser and Ultrasonic Techniques. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 9(7), 314.

Bains, V. K., Gupta, S., & Bains, R. (2010). Lasers in periodontics: An overview. *J Oral Health Community Dent*, 4, 29-34.

Balkwill F. (2006). TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer metastasis reviews*, 25(3), 409–416.

Bambirra, W., Jr, Maciel, K. F., Thebit, M. M., de Brito, L. C., Vieira, L. Q., & Sobrinho, A. P. (2015). Assessment of Apical Expression of Alpha-2 Integrin, Heat Shock Protein, and Proinflammatory and Immunoregulatory Cytokines in Response to Endodontic Infection. *Journal of endodontics*, 41(7), 1085–1090.

Barbosa-Ribeiro, M., Arruda-Vasconcelos, R., de-Jesus-Soares, A., Zaia, A. A., Ferraz, C. C. R., de Almeida, J. F. A., & Gomes, B. P. F. A. (2019). Effectiveness of calcium hydroxide-based intracanal medication on infectious/inflammatory contents in teeth with post-treatment apical periodontitis. *Clinical oral investigations*, 23(6), 2759–2766.

Barkhordar, R. A., Hussain, M. Z., & Hayashi, C. (1992). Detection of interleukin-1 beta in human periapical lesions. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 73(3), 334–336.

Bass, L. S., & Treat, M. R. (1995). Laser tissue welding: a comprehensive review of current and future clinical applications. *Lasers in surgery and medicine*, 17(4), 315–349.

Bastos, M. F., Lima, J. A., Vieira, P. M., Mestnik, M. J., Faveri, M., & Duarte, P. M. (2009). TNF-alpha and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral diseases*, 15(1), 82–87.

Baugh, D., & Wallace, J. (2005). The role of apical instrumentation in root canal treatment: a review of the literature. *Journal of endodontics*, 31(5), 333–340.

Baxter GD. (1994) Therapeutic Lasers; Theory and Practice. 1st ed. London: Churchill Livingstone.

- Belibasakis, G. N., Rechenberg, D. K., & Zehnder, M. (2013). The receptor activator of NF- κ B ligand-osteoprotegerin system in pulpal and periapical disease. *International endodontic journal*, 46(2), 99–111.
- Bender, I. B., & Bender, A. B. (2003). Diabetes mellitus and the dental pulp. *Journal of endodontics*, 29(6), 383–389.
- Bergenholtz G. (2016). Assessment of treatment failure in endodontic therapy. *Journal of oral rehabilitation*, 43(10), 753–758.
- 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.
- Bezerra, M. C., Carvalho, J. F., Prokopowitsch, A. S., & Pereira, R. M. (2005). RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Brazilian journal of medical and biological research*, 38(2), 161–170.
- Birkedal-Hansen H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of periodontal research*, 28(6 Pt 2), 500–510.
- Bjørndal, L., Reit, C., Bruun, G., Markvart, M., Kjaeldgaard, M., Näsman, P., Thordrup, M., Dige, I., Nyvad, B., Fransson, H., Lager, A., Ericson, D., Petersson, K., Olsson, J., Santimano, E. M., Wennström, A., Winkel, P., & Gluud, C. (2010). Treatment of deep caries lesions in adults: randomized clinical trials comparing stepwise vs. direct complete excavation, and direct pulp capping vs. partial pulpotomy. *European journal of oral sciences*, 118(3), 290–297.
- Blahnik JA, Rindge DW. (2003) Laser Therapy: A Clinical Manual. 1st ed. Melbourne FL: Healing Light Seminars Inc.
- Blanken, J., De Moor, R. J., Meire, M., & Verdaasdonk, R. (2009). Laser induced explosive vapor and cavitation resulting in effective irrigation of the root canal. Part 1: a visualization study. *Lasers in surgery and medicine*, 41(7), 514–519.
- Bordea, I. R., Hanna, R., Chiniforush, N., Grădinaru, E., Câmpian, R. S., Sîrbu, A., Amaroli, A., & Benedicenti, S. (2020). Evaluation of the outcome of various laser therapy applications in root canal disinfection: A systematic review. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 29, 101611.
- Boutsiouki, C., Frankenberger, R., & Krämer, N. (2021). Clinical and radiographic success of (partial) pulpotomy and pulpectomy in primary teeth: A systematic review. *European journal of paediatric dentistry*, 22(4), 273–285.
- Boutsioukis, C., & Arias-Moliz, M. T. (2022). Present status and future directions - irrigants and irrigation methods. *International endodontic journal*, 55 Suppl 3(Suppl 3), 588–612.

- Bracks, I. V., Armada, L., Gonçalves, L. S., & Pires, F. R. (2014). Distribution of mast cells and macrophages and expression of interleukin-6 in periapical cysts. *Journal of endodontics*, 40(1), 63–68.
- Braz-Silva, P. H., Bergamini, M. L., Mardegan, A. P., De Rosa, C. S., Hasseus, B., & Jonasson, P. (2019). Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta odontologica Scandinavica*, 77(3), 173–180.
- Brenner, M., Wong, H., Yoong, B., Wang, N. S., Chen, J. C., Budd, M., Hamilton, A., Tadir, Y., McKenna, R., Fischel, R. J., Huh, J., Tromberg, B., & Wilson, A. F. (1997). Comparison of Ho:YAG versus Nd:YAG thoracoscopic laser treatment of pulmonary bullae in a rabbit model. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 15(3), 103–108.
- Brown, J.I. & Doran, J.E. (1975) An in vitro evaluation of the particle flotation capability of various irrigating solutions. *Journal of the California Dental Association*, 3, 60–63.
- Buonavoglia, A., Zamparini, F., Lanave, G., Pellegrini, F., Diakoudi, G., Spinelli, A., Lucente, M. S., Camero, M., Vasinioti, V. I., Gandolfi, M. G., Martella, V., & Prati, C. (2022). Endodontic Microbial Communities in Apical Periodontitis. *Journal of endodontics*, S0099-2399(22)00822-6. Advance online publication.
- Caires, N. C. M., Espaladori, M. C., Tavares, W. L. F., Brito, L. C. N., Vieira, L. Q., & Ribeiro Sobrinho, A. P. (2019). Influence of genetic regulatory effects modified by environmental immune activation on periapical disease. *Brazilian oral research*, 33, e109.
- Capodiferro, S., & Kazakova, R. (2022). Laser-Assisted Gingivectomy to Treat Gummy Smile. *Dental clinics of North America*, 66(3), 399–417.
- Caprioglio, C., Olivi, G., & Genovese, M. D. (2017). Paediatric laser dentistry. Part 1: General introduction. *European journal of paediatric dentistry*, 18(1), 80–82.
- Căpută, P.E., Retsas, A., Kuijk, L., Chávez de Paz, L.E. & Boutsoukis, C. (2019) Ultrasonic Irrigant Activation during root canal treatment: a systematic review. *Journal of Endodontics*, 45, 31–44.
- Caron, G., Nham, K., Bronnec, F., & Machtou, P. (2010). Effectiveness of different final irrigant activation protocols on smear layer removal in curved canals. *Journal of endodontics*, 36(8), 1361–1366.
- Chan, A., Armati, P., & Moorthy, A. P. (2012). Pulsed Nd: YAG laser induces pulpal analgesia: a randomized clinical trial. *Journal of dental research*, 91(7 Suppl), 79S–84S.
- Childs, D. R., & Murthy, A. S. (2017). Overview of Wound Healing and Management. *The Surgical clinics of North America*, 97(1), 189–207.

- Christo, J. E., Zilm, P. S., Sullivan, T., & Cathro, P. R. (2016). Efficacy of low concentrations of sodium hypochlorite and low-powered Er,Cr:YSGG laser activated irrigation against an *Enterococcus faecalis* biofilm. *International endodontic journal*, 49(3), 279–286.
- Cintra, L. T., Samuel, R. O., Azuma, M. M., de Queiróz, A. O., Ervolino, E., Sumida, D. H., de Lima, V. M., & Gomes-Filho, J. E. (2016). Multiple Apical Periodontitis Influences Serum Levels of Cytokines and Nitric Oxide. *Journal of endodontics*, 42(5), 747–751.
- Čolić, M., Gazivoda, D., Vučević, D., Vasilijić, S., Rudolf, R., & Lukić, A. (2009). Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Molecular immunology*, 47(1), 101-113.
- Colucci, V., Lucisano, M. P., do Amaral, F. L., Pécora, J. D., Palma-Dibb, R. G., & Corona, S. A. (2008). Influence of water flow rate on shear bond strength of resin composite to Er:YAG cavity preparation. *American journal of dentistry*, 21(2), 124–128.
- Coluzzi, D. J. (2000). An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dental Clinics of North America*, 44(4), 753-765.
- Coluzzi, D. J. (2002). Lasers and soft tissue curettage: an update. *Compendium of continuing education in dentistry* (Jamesburg, NJ: 1995), 23(11A), 1104-1111.
- Coluzzi, D. J. (2008). An overview of lasers in dentistry. *The Alpha omegan*, 101(3), 125-126.
- Coluzzi, D. J., & Convissar, R. A. (2004). Lasers in clinical dentistry. *Dental Clinics*, 48(4), xi-xii.
- Convissar R. A. (2004). Lasers in general dentistry. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 16(2), 165–179.
- Convissar R. A. (2004). The biologic rationale for the use of lasers in dentistry. *Dental clinics of North America*, 48(4).
- Cope, A. L., Francis, N., Wood, F., & Chestnutt, I. G. (2018). Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD010136.
- da Costa Lima, G. A., Aguiar, C. M., Câmara, A. C., Alves, L. C., Dos Santos, F. A., & do Nascimento, A. E. (2015). Comparison of smear layer removal using the Nd:YAG laser, ultrasound, ProTaper Universal system, and CanalBrush methods: an in vitro study. *Journal of endodontics*, 41(3), 400–404.
- Dawasaz A. A. (2022). In Vivo Efficacy of Diode Laser as a Monotherapy in Root Canal Disinfection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*, 40(1), 59–70.

- de Almeida, N. F., Brasil, S. D. C., Ferreira, D. D. C., & Armada, L. (2017). Aging effects in the expression of macrophages in post-treatment apical periodontitis lesions. *Special Care in Dentistry*, 37(5), 230-235.
- de Brito, L. C., Teles, F. R., Teles, R. P., Totola, A. H., Vieira, L. Q., & Sobrinho, A. P. (2012). T-lymphocyte and cytokine expression in human inflammatory periapical lesions. *Journal of endodontics*, 38(4), 481-485.
- de Gregorio, C., Paranjpe, A., Garcia, A., Navarrete, N., Estevez, R., Esplugues, E. O., & Cohenca, N. (2012). Efficacy of irrigation systems on penetration of sodium hypochlorite to working length and to simulated uninstrumented areas in oval shaped root canals. *International endodontic journal*, 45(5), 475-481.
- de Martínez Gerbi, M. E. M., Soares, I. V., Miranda, J. M., Moreno, L. M. M., de Melo, E. L., Lyra da Paz, E. S., de Menezes, M. R. A., Brugnera Júnior, A., Soares, L. G. P., & Pinheiro, A. L. B. (2022). Evaluation of the Antimicrobial Effect of Photodynamic Therapy and Er:YAG Laser Irradiation on Root Canals Infected with *Enterococcus faecalis*. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*, 40(8), 559-564.
- De Moor, R. J., & Delmé, K. I. (2009). Laser-assisted cavity preparation and adhesion to erbium-lased tooth structure: part 1. Laser-assisted cavity preparation. *The journal of adhesive dentistry*, 11(6), 427-438.
- Deana, N. F., Zaror, C., Sandoval, P., & Alves, N. (2017). Effectiveness of Low-Level Laser Therapy in Reducing Orthodontic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain research & management*, 2017, 8560652.
- Dederich, D. N., Bushick, R. D., ADA Council on Scientific Affairs and Division of Science, & Journal of the American Dental Association (2004). Lasers in dentistry: separating science from hype. *Journal of the American Dental Association* (1939), 135(2), 204-229.
- del Carpio-Perochena, A., Bramante, C. M., de Andrade, F. B., Maliza, A. G., Cavenago, B. C., Marciano, M. A., Amoroso-Silva, P., & Duarte, M. H. (2015). Antibacterial and dissolution ability of sodium hypochlorite in different pHs on multi-species biofilms. *Clinical oral investigations*, 19(8), 2067-2073.
- Delgado, R. J. R., Pinheiro, C. R., Gasparoto, T. H., Sipert, C. R., de Moraes, I. G., Garcia, R. B., Bramante, C. M., Bernardineli, N., Nishiyama, C. K., da Silva, J. S., Torres, S. A., Garlet, G. P., & Campanelli, A. P. (2019). CAMPANELLI Programmed Death 1 (PD-1) and PD-1 Ligand (PD-L1) Expression in Chronic Apical Periodontitis. *European endodontic journal*, 4(1), 3-8.
- Dessaune Neto, N., Porpino, M. T. M., Antunes, H. D. S., Rodrigues, R. C. V., Perez, A. R., Pires, F. R., Siqueira, J. F., Jr, & Armada, L. (2018). Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 26, e20170455.

- Diep, M. T., Hove, L. H., Ørstavik, D., Skudutyte-Rysstad, R., Sødal, A. T. T., & Sunde, P. T. (2022). Periapical and endodontic status among 65-year-old Oslo-citizens. *BMC oral health*, 22(1), 371.
- Dinareello, C. A., Ikejima, T., Warner, S. J., Orencole, S. F., Lonnemann, G., Cannon, J. G., & Libby, P. (1987). Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 139(6), 1902–1910.
- Diniz, J. M. B., Espaladori, M. C., de Brito, L. C. N., Vieira, L. Q., & Sobrinho, A. P. R. (2021). Immunological profile of periapical endodontic infection in patients undergoing haematopoietic transplantation. *Clinical Oral Investigations*, 25(3), 1403–1410.
- Do, Q. L., & Gaudin, A. (2020). The Efficiency of the Er: YAG Laser and PhotonInduced Photoacoustic Streaming (PIPS) as an Activation Method in Endodontic Irrigation: A Literature Review. *Journal of lasers in medical sciences*, 11(3), 316–334.
- Doizi, S., Germain, T., Panthier, F., Compérat, E., Traxer, O., & Berthe, L. (2022). Comparison of Holmium: YAG and Thulium Fiber Lasers on Soft Tissue: An Ex Vivo Study. *Journal of endourology*, 36(2), 251–258.
- Doyle, S. L., Hodges, J. S., Pesun, I. J., Baisden, M. K., & Bowles, W. R. (2007). Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *Journal of endodontics*, 33(4), 399–402.
- Duka, M., Eraković, M., Dolićanin, Z., Stefanović, D., & Čolić, M. (2019). Production of Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand and Osteoprotegerin by Apical Periodontitis Cells in Culture and Their Modulation by Cytokines. *Mediators of inflammation*, 2019, 8325380.
- Dumani, A., Tanrisever, D., Sihay, D., Kuzu, S. B., Yilmaz, S., & Guvenmez, H. K. (2019). Efficacy of calcium hypochlorite with and without Er,Cr: Yttrium, scandium, gallium, garnet laser activation on *Enterococcus faecalis* in experimentally infected root canals. *Nigerian journal of clinical practice*, 22(2), 215–220.
- Duque, J.A., Duarte, M.A., Canali, L.C. et al. (2017) Comparative effectiveness of new mechanical irrigant agitating devices for debris removal from the canal and isthmus of mesial roots of mandibular molars. *Journal of Endodontics*, 43, 326–331.
- Duque, T. M., Prado, M., Herrera, D. R., & Gomes, B. P. F. A. (2019). Periodontal and endodontic infectious/inflammatory profile in primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement after a calcium hydroxide-based intracanal medication. *Clinical oral investigations*, 23(1), 53–63.
- Eldeniz, A. U., Ozer, F., Hadimli, H. H., & Erganis, O. (2007). Bactericidal efficacy of Er,Cr:YSGG laser irradiation against *Enterococcus faecalis* compared with NaOCl irrigation: an ex vivo pilot study. *International endodontic journal*, 40(2), 112–119.

- Elsalhy, M., Azizieh, F., & Raghupathy, R. (2013). Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. *International endodontic journal*, 46(6), 573–580.
- Eltas, A., & Orbak, R. (2013). Cerrahi olmayan periodontal tedavide Nd: YAG lazer kullanımı. *Acta Odontologica Turcica*, 30(2), 93-8.
- Espaladori, M. C., Diniz, J. M. B., de Brito, L. C. N., Tavares, W. L. F., Kawai, T., Vieira, L. Q., & Sobrinho, A. P. R. (2021). Selenium intracanal dressing: effects on the periapical immune response. *Clinical oral investigations*, 25(5), 2951–2958.
- Estrin, N. E., Moraschini, V., Zhang, Y., Romanos, G. E., Sculean, A., & Miron, R. J. (2022). Combination of Nd:YAG and Er:YAG lasers in non-surgical periodontal therapy: a systematic review of randomized clinical studies. *Lasers in medical science*, 37(6), 2737–2743.
- Fakhri, E., Samadi Kafil, H., Naghizadeh, M., Eslami, H., & Sefidan, F. Y. (2022). Antimicrobial effect of grape seed extract as a potential intracanal medicament combined with Nd: YAG laser. *Australian Endodontic Journal*.
- Fisher, S. E., Frame, J. W., Browne, R. M., & Tranter, R. M. D. (1983). A comparative histological study of wound healing following CO₂ laser and conventional surgical excision of canine buccal mucosa. *Archives of oral Biology*, 28(4), 287-291.
- Fitzsimmons, T. R., Sanders, A. E., Bartold, P. M., & Slade, G. D. (2010). Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 37(1), 30–36.
- Folwaczny, M., Aggstaller, H., Mehl, A., & Hickel, R. (2003). Removal of bacterial endotoxin from root surface with Er:YAG laser. *American journal of dentistry*, 16(1), 3–5.
- Folwaczny, M., Mehl, A., Aggstaller, H., & Hickel, R. (2002). Antimicrobial effects of 2.94 microm Er:YAG laser radiation on root surfaces: an in vitro study. *Journal of clinical periodontology*, 29(1), 73–78.
- Fornaini, C., Fekrazad, R., Rocca, J. P., Zhang, S., & Merigo, E. (2021). Use of Blue and Blue-Violet Lasers in Dentistry: A Narrative Review. *Journal of lasers in medical sciences*, 12, e31.
- Franzen, R., Gutknecht, N., Falken, S., Heussen, N., & Meister, J. (2011). Bactericidal effect of a Nd:YAG laser on *Enterococcus faecalis* at pulse durations of 15 and 25 ms in dentine depths of 500 and 1,000 µm. *Lasers in medical science*, 26(1), 95–101.
- Fujisaki, K., Tanabe, N., Suzuki, N., Kawato, T., Takeichi, O., Tsuzukibashi, O., Makimura, M., Ito, K., & Maeno, M. (2007). Receptor activator of NF- κ B ligand induces the expression of carbonic anhydrase II, cathepsin K, and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW264.7 cells. *Life sciences*, 80(14), 1311–1318.

Fuller, T. A. (1997). Physical considerations of surgical lasers. CLAYMAN, L.; KUO, P. Lasers in Maxillofacial Surgery in Dentistry. New York: Thieme Medical Publishes, 1-10.

Galler, K. M., Krastl, G., Simon, S., Van Gorp, G., Meschi, N., Vahedi, B., & Lambrechts, P. (2016). European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *International endodontic journal*, 49(8), 717–723.

Gang, L., Oka, K., Ohki, S., Rikitake, M., Itaya, S., Tamura, S., Toda-Nakamura, M., Ogata, K., Kira-Tatsuoka, M., & Ozaki, M. (2019). CO₂ laser therapy accelerates the healing of ulcers in the oral mucosa by inducing the expressions of heat shock protein-70 and tenascin C. *Histology and histopathology*, 34(2), 175–189.

Gazivoda, D., Dzopalic, T., Bozic, B., Tatomirovic, Z., Brkic, Z., & Colic, M. (2009). Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 38(7), 605–611.

George, A., & Evans, C. A. (2009). Detection of root resorption using dentin and bone markers. *Orthodontics & craniofacial research*, 12(3), 229–235.

Georgiou, A. C., Crielaard, W., Armenis, I., de Vries, R., & van der Waal, S. V. (2019). Apical Periodontitis Is Associated with Elevated Concentrations of Inflammatory Mediators in Peripheral Blood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of endodontics*, 45(11), 1279–1295.e3.

Giovannacci, I., Mergoni, G., Meleti, M., Merigo, E., Fornaini, C., Manfredi, M., Bonanini, M., & Vescovi, P. (2015). Postoperative discomfort in oral soft tissue surgery: a comparative perspective evaluation of Nd:YAG Laser, quantic molecular resonance scalpel and cold blade. *Minerva stomatologica*, 64(1), 9–20.

Girardin, E., Roux-Lombard, P., Grau, G. E., Suter, P., Gallati, H., & Dayer, J. M. (1992). Imbalance between tumour necrosis factor-alpha and soluble TNF receptor concentrations in severe meningococcaemia. The J5 Study Group. *Immunology*, 76(1), 20–23.

Goldman, L. (1965). Comparison of the biomedical effects of the exposure of human tissues to low and high energy lasers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 122(2), 802-831.

Goldman, L., Hornby, P., Meyer, R., & Goldman, B. (1964). Impact of the laser on dental caries. *Nature*, 203(4943), 417-417.

Gomes, B. P. F. A., & Herrera, D. R. (2018). Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Brazilian oral research*, 32(suppl 1), e69.

Gomes-Filho, J. E., Sivieri-Araujo, G., Sipert, C. R., da Silva Santos, L. M., de Azevedo Queiroz, Í. O., Men Martins, C., do Carmo Maia, N. K., Cintra, L. T. A.,

- Dezan-Junior, E., Bagnato, V. S., Chaves-Neto, A. H., & de Oliveira, S. H. P. (2016). Evaluation of photodynamic therapy on fibroblast viability and cytokine production. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 13, 97–100.
- Goya, C., Yamazaki, R., Tomita, Y., Kimura, Y., & Matsumoto, K. (2000). Effects of pulsed Nd:YAG laser irradiation on smear layer at the apical stop and apical leakage after obturation. *International endodontic journal*, 33(3), 266–271.
- Göral, V. , Çelenk, T. , Kaplan, A. & Şit, D. (2006). Ülseratif kolitli hastalarda plazma sitokin düzeyleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 5(1),16-19 . Retrieved from
- Graunaite, I., Lodiene, G., & Maciulskiene, V. (2011). Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *Journal of oral & maxillofacial research*, 2(4).
- Guerrero-Gironés, J., Ros-Valverde, A., Pecci-Lloret, M. P., Rodríguez-Lozano, F. J., & Pecci-Lloret, M. R. (2021). Association between Pulpal-Periapical Pathology and Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 10(21), 4886.
- Gupta, R., Wadhwani, K. K., Tikku, A. P., & Chandra, A. (2020). Effect of laser-activated irrigation on smear layer removal and sealer penetration: An in vitro study. *Journal of conservative dentistry* 23(5), 451–456.
- Gutknecht, N., Franzen, R., Schippers, M., & Lampert, F. (2004). Bactericidal effect of a 980-nm diode laser in the root canal wall dentin of bovine teeth. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 22(1), 9-13.
- Gutknecht, N., Moritz, A., Conrads, G., Sievert, T., & Lampert, F. (1996). Bactericidal effect of the Nd: YAG laser in in vitro root canals. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 14(2), 77-80.
- Gutknecht, N., van Gogswaardt, D., Conrads, G., Apel, C., Schubert, C., & Lampert, F. (2000). Diode laser radiation and its bactericidal effect in root canal wall dentin. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 18(2), 57–60.
- Gutrie, T. J., McDonald, R. E., & Mitchell, D. F. (1965). Dental Pulp Hemogram. *Journal of dental research*, 44, 678–682.
- Haapasalo, M., Shen, Y., Qian, W., & Gao, Y. (2010). Irrigation in endodontics. *Dental clinics of North America*, 54(2), 291–312.
- Hanada, T., & Yoshimura, A. (2002). Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine & growth factor reviews*, 13(4-5), 413–421.
- Haraga, H., Sato, T., Watanabe, K., Hamada, N., & Tani-Ishii, N. (2022). Effect of the Progression of *Fusobacterium nucleatum*-induced Apical Periodontitis on the Gut Microbiota. *Journal of endodontics*, 48(8), 1038–1045.
- Hasheminia, S. M., Birang, R., Feizianfard, M., & Nasouri, M. (2012). A Comparative Study of the Removal of Smear Layer by Two Endodontic Irrigants and

Nd:YAG Laser: A Scanning Electron Microscopic Study. *ISRN dentistry*, 2012, 620951.

Hatipoğlu, H. (2010). Dişeti oluşu sıvısı (DOS) elde etme sürecine etki eden potansiyel faktörler. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 31(2), 69-81.

He, H., Yu, J., Song, Y., Lu, S., Liu, H., & Liu, L. (2009). Thermal and morphological effects of the pulsed Nd:YAG laser on root canal surfaces. *Photomedicine and laser surgery*, 27(2), 235–240.

Henninger, E., Berto, L. A., Eick, S., Lussi, A., & Neuhaus, K. W. (2019). In Vitro Effect of Er:YAG Laser on Different Single and Mixed Microorganisms Being Associated with Endodontic Infections. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*, 37(6), 369–375.

Henriques, L. C., de Brito, L. C., Tavares, W. L., Vieira, L. Q., & Ribeiro Sobrinho, A. P. (2011). Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment. *Journal of endodontics*, 37(12), 1659–1662.

Hong, C. Y., Lin, S. K., Kok, S. H., Cheng, S. J., Lee, M. S., Wang, T. M., Chen, C. S., Lin, L. D., & Wang, J. S. (2004). The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 33(3), 162–169.

Horiba, N., Maekawa, Y., Abe, Y., Ito, M., Matsumoto, T., & Nakamura, H. (1991). Correlations between endotoxin and clinical symptoms or radiolucent areas in infected root canals. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 71(4), 492–495.

Howait, M., Albassam, A., Yamada, C., Sasaki, H., Bahammam, L., Azuma, M. M., Cintra, L., Satoskar, A. R., Yamada, S., White, R., Kawai, T., & Movila, A. (2019). Elevated Expression of Macrophage Migration Inhibitory Factor Promotes Inflammatory Bone Resorption Induced in a Mouse Model of Periradicular Periodontitis. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 202(7), 2035–2043

Hsu, T. T., Yeh, C. H., Kao, C. T., Chen, Y. W., Huang, T. H., Yang, J. J., & Shie, M. Y. (2015). Antibacterial and Odontogenesis Efficacy of Mineral Trioxide Aggregate Combined with CO₂ Laser Treatment. *Journal of endodontics*, 41(7), 1073–1080.

Ilaria, G., Marco, M., Elisabetta, M., Giovanni, M., Carlo, F., Maddalena, M., Mauro, B., & Paolo, V. (2015). Advantages of new technologies in oral mucosal surgery: an intraoperative comparison among Nd:YAG laser, quantic molecular resonance scalpel, and cold blade. *Lasers in medical science*, 30(7), 1903–1910.

Inchingolo, F., Tatullo, M., Abenavoli, F. M., Marrelli, M., Inchingolo, A. D., Inchingolo, A. M., & Dipalma, G. (2010). Comparison between traditional surgery, CO₂ and Nd:Yag laser treatment for generalized gingival hyperplasia in Sturge-

Weber syndrome: a retrospective study. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 1(2), 85–89.

Ingle, J. I. (2008). *Ingle's endodontics 6*. Hamilton, Ont: BC Decker.

Isola G. (2020). Antibiotics and Antimicrobials for Treatment of the Oral Microbiota: Myths and Facts in Research and Clinical Practice. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 9(2), 95.

Jahan, K. M., Hossain, M., Nakamura, Y., Yoshishige, Y., Kinoshita, J. I., & Matsumoto, K. (2006). An assessment following root canal preparation by Er, Cr: YSGG laser irradiation in straight and curved roots, in vitro. *Lasers in medical science*, 21(4), 229-234.

Jakovljevic, A., Knezevic, A., Karalic, D., Soldatovic, I., Popovic, B., Milasin, J., & Andric, M. (2015). Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: Correlation with clinical and histological findings. *Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 41(2), 72–77.

Jakovljevic, A., Nikolic, N., Jacimovic, J., Miletic, M., Andric, M., Milasin, J., Aminoshariae, A., & Azarpazhooh, A. (2021). Tumor Necrosis Factor Alpha -308 G/A Single-Nucleotide Polymorphism and Apical Periodontitis: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of endodontics*, 47(7), 1061–1069.

Javaid, M. A., Ahmed, A. S., Durand, R., & Tran, S. D. (2016). Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 6(1), 66–75.

Jiménez-Pinzón, A., Segura-Egea, J. J., Poyato-Ferrera, M., Velasco-Ortega, E., & Ríos-Santos, J. V. (2004). Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *International endodontic journal*, 37(3), 167–173.

Kabak, Y., & Abbott, P. V. (2005). Prevalence of apical periodontitis and the quality of endodontic treatment in an adult Belarusian population. *International endodontic journal*, 38(4), 238–245.

Kaiwar, A., Usha, H. L., Meena, N., Ashwini, P., & Murthy, C. S. (2013). The efficiency of root canal disinfection using a diode laser: in vitro study. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 24(1), 14–18.

Kakehashi, 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, oral pathology*, 20(3), 340-349.

Kanter, V., Weldon, E., Nair, U., Varella, C., Kanter, K., Anusavice, K., & Pileggi, R. (2011). A quantitative and qualitative analysis of ultrasonic versus sonic endodontic systems on canal cleanliness and obturation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 112(6), 809-813.

- Kanumuru, N. R., & Subbaiah, R. (2014). Bacterial Efficacy of Ca(OH)₂ Against E.faecalis Compared with three Dental Lasers on Root Canal Dentin- An Invitro Study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 8(11), ZC135–ZC137.
- Karamifar, K., Tondari, A., & Saghiri, M. A. (2020). Endodontic Periapical Lesion: An Overview on the Etiology, Diagnosis and Current Treatment Modalities. *European endodontic journal*, 5(2), 54–67.
- Karataş, E., Kul, A., & Tepecik, E. (2020). Association between Rheumatoid Arthritis and Apical Periodontitis: A Cross-sectional Study. *European endodontic journal*, 5(2), 155–158.
- Karunakar, P., Solomon, R. V., Kumar, B. S., & Mounika, G. (2021). Evaluation of smear layer removal of radicular Dentin in comparison with different irrigation devices: An in vitro study. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 24(3), 236–240.
- Kasić, S., Knezović, M., Beader, N., Gabrić, D., Malčić, A. I., & Baraba, A. (2017). Efficacy of Three Different Lasers on Eradication of Enterococcus faecalis and Candida albicans Biofilms in Root Canal System. *Photomedicine and laser surgery*, 35(7), 372–377.
- Kasnak, G., & Fıratlı, H. E. (2016). ” Lazer Fiziği ve Lazer Uygulamalarında Temel Kavramlar. *Türkiye Klinikleri Periodontology-Special Topics*, 2(2), 1-6.
- Kautzky, M., Susani, M., Steurer, M., & Schenk, P. (1997). Soft-tissue effects of the holmium: YAG laser: An ultrastructural study on oral mucosa. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 20(3), 265-271.
- Kazakova, R. T., Tomov, G. T., Kissov, C. K., Vlahova, A. P., Zlatev, S. C., & Bachurska, S. Y. (2018). Histological Gingival Assessment after Conventional and Laser Gingivectomy. *Folia medica*, 60(4), 610–616.
- Khalighinejad, N., Aminoshariae, M. R., Aminoshariae, A., Kulild, J. C., Mickel, A., & Fouad, A. F. (2016). Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *Journal of endodontics*, 42(10), 1427–1434.
- Khan, A. A., & Hargreaves, K. M. (2007). Dental Pain. *The Puzzle of Orofacial Pain*, 15, 75-90.
- Kilinc, E., Roshkind, D. M., Antonson, S. A., Antonson, D. E., Hardigan, P. C., Siegel, S. C., & Thomas, J. W. (2009). Thermal safety of Er:YAG and Er,Cr:YSGG lasers in hard tissue removal. *Photomedicine and laser surgery*, 27(4), 565–570.
- Kim, S., & Kratchman, S. (2006). Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *Journal of endodontics*, 32(7), 601-623.
- Kimura, Y., Wilder-Smith, P., & Matsumoto, K. (2000). Lasers in endodontics: a review. *International endodontic journal*, 33(3), 173-185.

- Kirpalani, T., & Dym, H. (2020). Role of Piezo Surgery and Lasers in the Oral Surgery Office. *Dental clinics of North America*, 64(2), 351–363.
- Kishen, A. (2010). Advanced therapeutic options for endodontic biofilms. *Endodontic Topics*, 22(1), 99-123.
- Kitaura, H., Yoshimatsu, M., Fujimura, Y., Eguchi, T., Kohara, H., Yamaguchi, A., & Yoshida, N. (2008). An anti-c-Fms antibody inhibits orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 87(4), 396–400.
- Koba, K., Kimura, Y., Matsumoto, K., Takeuchi, T., Ikarugi, T., & Shimizu, T. (1999). A histopathological study of the effects of pulsed Nd: YAG laser irradiation on infected root canals in dogs. *Journal of Endodontics*, 25(3), 151-154.
- Koch, J. D., Jaramillo, D. E., DiVito, E., & Peters, O. A. (2016). Irrigant flow during photon-induced photoacoustic streaming (PIPS) using Particle Image Velocimetry (PIV). *Clinical oral investigations*, 20(2), 381–386.
- Korkut, E., Torlak, E., Gezgin, O., Özer, H., & Şener, Y. (2018). Antibacterial and Smear Layer Removal Efficacy of Er:YAG Laser Irradiation by Photon-Induced Photoacoustic Streaming in Primary Molar Root Canals: A Preliminary Study. *Photomedicine and laser surgery*, 36(9), 480–486.
- Kornman, K. S., Crane, A., Wang, H. Y., di Giovine, F. S., Newman, M. G., Pirk, F. W., Wilson, T. G., Jr, Higginbottom, F. L., & Duff, G. W. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*, 24(1), 72–77.
- König, A., Mühlbauer, R. C., & Fleisch, H. (1988). Tumor necrosis factor α and interleukin-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by urinary [3H] tetracycline excretion from prelabeled mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 3(6), 621-627.
- Kreisler, M., Götz, H., & Duschner, H. (2002). Effect of Nd:YAG, Ho:YAG, Er:YAG, CO₂, and GaAIs laser irradiation on surface properties of endosseous dental implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 17(2), 202–211.
- Kumar V AA, Fausto N, ET AL, Editors. (2010) Robbins and Cotran pathologic basis of disease, 8 th ed. Philadelphia: Saunders.
- Kumar V, Abbas A, Aster J. (2015) Robbins Basic Pathology. 9th Edition. Philadelphia : Elsevier.
- Kumar, V., Logani, A., & Shah, N. (2013). Dentine sialoprotein expression in gingival crevicular fluid during trauma-induced root resorption. *International endodontic journal*, 46(4), 371–378.
- Kuralay, F., & Çavdar, Z. (2006). İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Dergisi*, 16(3), 143-152.

- Lamprecht P. (2005). TNF-alpha inhibitors in systemic vasculitides and connective tissue diseases. *Autoimmunity reviews*, 4(1), 28–34.
- Le Goff, A., Dautel-Morazin, A., Guigand, M., Vulcain, J. M., & Bonnaure-Mallet, M. (1999). An evaluation of the CO2 laser for endodontic disinfection. *Journal of endodontics*, 25(2), 105-108.
- Li, Y., Ling, J., & Jiang, Q. (2021). Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Frontiers in immunology*, 12, 691013.
- Liapatas, S., Nakou, M., & Rontogianni, D. (2003). Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study. *International endodontic journal*, 36(7), 464-471.
- Limaye, A., Hall, B. E., Zhang, L., Cho, A., Prochazkova, M., Zheng, C., Walker, M., Adewusi, F., Burbelo, P. D., Sun, Z. J., Ambudkar, I. S., Dolan, J. C., Schmidt, B. L., & Kulkarni, A. B. (2019). Targeted TNF- α Overexpression Drives Salivary Gland Inflammation. *Journal of dental research*, 98(6), 713–719.
- Lin, J., Shen, Y., & Haapasalo, M. (2013). A comparative study of biofilm removal with hand, rotary nickel-titanium, and self-adjusting file instrumentation using a novel in vitro biofilm model. *Journal of endodontics*, 39(5), 658-663.
- Lindström, M. G., Wolf, E., & Fransson, H. (2017). The antibacterial effect of Nd:YAG laser treatment of teeth with apical periodontitis: a randomized controlled trial. *Journal of endodontics*, 43(6), 857-863.
- Liu, W., Zhang, S., & Wang, J. (2022). IFN- γ , should not be ignored in SLE. *Frontiers in immunology*, 13, 954706.
- Loos, B. G., & Tjoa, S. (2005). Host-derived diagnostic markers for periodontitis: do they exist in gingival crevice fluid?. *Periodontology 2000*, 39, 53–72
- López-López, J., Jané-Salas, E., Estrugo-Devesa, A., Castellanos-Cosano, L., Martín-González, J., Velasco-Ortega, E., & Segura-Egea, J. J. (2012). Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *International dental journal*, 62(1), 40–46.
- Lorenzo, J., Horowitz, M., & Choi, Y. (2008). Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocrine reviews*, 29(4), 403–440.
- Louw, N. P., Pameijer, C. H., Ackermann, W. D., Ertl, T., Cappius, H. J., & Norval, G. (2002). Pulp histology after Er:YAG laser cavity preparation in subhuman primates--a pilot study. *SADJ : journal of the South African Dental Association = tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging*, 57(8), 313–317.
- Ma, K., Zhang, H., & Baloch, Z. (2016). Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 17(5), 733.

- Macri, R. T., de Lima, F. A., Bachmann, L., Galo, R., Romano, F. L., Borsatto, M. C., & Matsumoto, M. A. (2015). CO₂ laser as auxiliary in the debonding of ceramic brackets. *Lasers in medical science*, 30(7), 1835–1841.
- Maden, M., Görgül, G., Sultan, M. N., Akça, G., & Er, O. (2013). Determination of the effect of Nd:YAG laser irradiation through dentinal tubules on several oral pathogens. *Lasers in medical science*, 28(1), 281–286.
- Maita, E., Simpson, M. D., Tao, L., & Pashley, D. H. (1991). Fluid and protein flux across the pulpodentine complex of the dog in vivo. *Archives of oral biology*, 36(2), 103–110.
- Majkowska-Marzec, B., Tęczar, P., Bartmański, M., Bartosewicz, B., & Jankiewicz, B. J. (2020). Mechanical and Corrosion Properties of Laser Surface-Treated Ti13Nb13Zr Alloy with MWCNTs Coatings. *Materials* (Basel, Switzerland), 13(18), 3991.
- Majno G. JI. (2004) Cells, tissues, and disease, 2nd ed, Oxford: Oxford University Press
- Mamootil, K., & Messer, H. H. (2007). Penetration of dentinal tubules by endodontic sealer cements in extracted teeth and in vivo. *International endodontic journal*, 40(11), 873–881.
- Manoil, D., Al-Manei, K., & Belibasakis, G. N. (2020). A Systematic Review of the Root Canal Microbiota Associated with Apical Periodontitis: Lessons from Next-Generation Sequencing. *Proteomics. Clinical applications*, 14(3), e1900060.
- Marçal, J. R., Samuel, R. O., Fernandes, D., de Araujo, M. S., Napimoga, M. H., Pereira, S. A., Clemente-Napimoga, J. T., Alves, P. M., Mattar, R., Rodrigues, V., Jr, & Rodrigues, D. B. (2010). T-helper cell type 17/regulatory T-cell immunoregulatory balance in human radicular cysts and periapical granulomas. *Journal of endodontics*, 36(6), 995–999.
- Marinho, A. C., Martinho, F. C., Leite, F. R., Nascimento, G. G., & Gomes, B. P. (2015). Proinflammatory Activity of Primarily Infected Endodontic Content against Macrophages after Different Phases of the Root Canal Therapy. *Journal of endodontics*, 41(6), 817–823.
- Martin, H. (1976). Ultrasonic disinfection of the root canal. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 42(1), 92-99.
- Martinho, F. C., Chiesa, W. M., Leite, F. R., Cirelli, J. A., & Gomes, B. P. (2012). Correlation between clinical/radiographic features and inflammatory cytokine networks produced by macrophages stimulated with endodontic content. *Journal of endodontics*, 38(6), 740–745.
- Martinho, F. C., Gomes, C. C., Nascimento, G. G., Gomes, A. P., & Leite, F. R. (2018). Clinical comparison of the effectiveness of 7-and 14-day intracanal

medications in root canal disinfection and inflammatory cytokines. *Clinical oral investigations*, 22(1), 523-530.

Martinho, F. C., Nascimento, G. G., Leite, F. R., Gomes, A. P., Freitas, L. F., & Camões, I. C. (2015). Clinical influence of different intracanal medications on Th1-type and Th2-type cytokine responses in apical periodontitis. *Journal of Endodontics*, 41(2), 169-175.

Marton, I. J., & Kiss, C. (1993). Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions. *International endodontic journal*, 26(2), 131-136.

Marton, I. J., & Kiss, C. (2000). Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology: Mini-review*, 15(3), 139-150.

Márton, I. J., & Kiss, C. (2014). Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. *Journal of endodontics*, 40(2), 155-163.

Matsuo, T., Ebisu, S., Nakanishi, T., Yonemura, K., Harada, Y., & Okada, H. (1994). Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta periapical exudates of infected root canals: correlations with the clinical findings of the involved teeth. *Journal of endodontics*, 20(9), 432-435.

Matsuo, T., Nakanishi, T., & Ebisu, S. (1995). Immunoglobulins in periapical exudates of infected root canals: correlations with the clinical findings of the involved teeth. *Endodontics & dental traumatology*, 11(2), 95-99.

Meire, M. A., Coenye, T., Nelis, H. J., & De Moor, R. J. (2012). In vitro inactivation of endodontic pathogens with Nd:YAG and Er:YAG lasers. *Lasers in medical science*, 27(4), 695-701.

Meire, M., & De Moor, R. (2007). Lasers in endodontics: laser disinfection, an added value?. *Endodontic Practice Today*, 1(3).

Melcer, J., Chaumette, M. T., Melcer, F., Zeboulon, S., Hasson, R., Merard, R., ... & Weill, R. (1985). Preliminary report on the effect of the CO2 laser beam on the dental pulp of the Macaca mulatta primate and the beagle dog. *Journal of endodontics*, 11(1), 1-5.

Mesaroş, A., Mesaroş, M., & Buduru, S. (2022). Orthodontic Bracket Removal Using LASER-Technology-A Short Systematic Literature Review of the Past 30 Years. *Materials* (Basel, Switzerland), 15(2), 548.

Michiels, R., Vergauwen, T. E. M., Mavridou, A., Meire, M., De Bruyne, M., & De Moor, R. J. G. (2010). Investigation of coronal leakage of root fillings after smear-layer removal with EDTA or Nd: YAG lasing through capillary-flow porometry. *Photomedicine and laser surgery*, 28(S2), S-43.

Midda, M., & Renton-Harper, P. (1991). Lasers in dentistry. *British dental journal*, 170(9), 343-346.

- Mohammadi, Z., Jafarzadeh, H., Shalavi, S., Kinoshita, J. I., & Giardino, L. (2017). Lasers in Apicoectomy: A Brief Review. *The journal of contemporary dental practice*, 18(2), 170–173.
- Monroe C. (2002). Quantum information processing with atoms and photons. *Nature*, 416(6877), 238–246.
- Montero-Miralles, P., Estévez-Luaña, R., DeGregorio-González, C., Valencia-dePablo, O., Jaramillo, D. E., & Cisneros-Cabello, R. (2018). Effectiveness of Nd:YAG Laser on the elimination of debris and Smear Layer. A comparative study with two different irrigation solution: EDTA and QMix® in addition to NaOCl. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 10(1), e70–e74.
- Morikawa, K., Zhang, J., Nonaka, M., & Morikawa, S. (2002). Modulatory effect of macrolide antibiotics on the Th1- and Th2-type cytokine production. *International journal of antimicrobial agents*, 19(1), 53–59.
- Moritz, A., Doertbudak, O., Gutknecht, N., Goharkhay, K., Schoop, U., & Sperr, W. (1997). Nd:YAG laser irradiation of infected root canals in combination with microbiological examinations. *Journal of the American Dental Association* (1939), 128(11), 1525–1530.
- Moritz, A., Schoop, U., Goharkhay, K., & Sperr, W. (1998). The CO2 laser as an aid in direct pulp capping. *Journal of endodontics*, 24(4), 248–251.
- Morsy, D. A., Negm, M., Diab, A., & Ahmed, G. (2018). Postoperative pain and antibacterial effect of 980 nm diode laser versus conventional endodontic treatment in necrotic teeth with chronic periapical lesions: A randomized control trial. *F1000 Research*, 7, 1795.
- Mortman R. E. (2011). Technologic advances in endodontics. *Dental clinics of North America*, 55(3), 461–viii.
- Möller, A. J., Fabricius, L., Dahlén, G., Ohman, A. E., & Heyden, G. (1981). Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scandinavian journal of dental research*, 89(6), 475–484.
- Nair P. N. (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.
- Nair, P. N., 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 endodontics*, 99(2), 231–252.
- Nakase, H., Sato, N., Mizuno, N., & Ikawa, Y. (2022). The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis. *Autoimmunity reviews*, 21(3), 103017.
- Nathan C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846–852.

- Nauseef W. M. (2007). How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. *Immunological reviews*, 219, 88–102.
- Neuhaus, K.W., Liebi, M., Stauffacher, S., Eick, S. & Lussi, A. (2016) Antibacterial efficacy of a new sonic irrigation device for root canal disinfection. *Journal of Endodontics*, 42, 1799–1803.
- Niederman, R., Westernoff, T., Lee, C., Mark, L. L., Kawashima, N., Ullman-Culler, M., Dewhirst, F. E., Paster, B. J., Wagner, D. D., Mayadas, T., Hynes, R. O., & Stashenko, P. (2001). Infection-mediated early-onset periodontal disease in P/E-selectin-deficient mice. *Journal of clinical periodontology*, 28(6), 569–575.
- Nielsen, B. A., & Craig Baumgartner, J. (2007). Comparison of the EndoVac system to needle irrigation of root canals. *Journal of endodontics*, 33(5), 611–615.
- Nikolic, N., Jakovljevic, A., Carkic, J., Beljic-Ivanovic, K., Miletic, M., Soldatovic, I., Andric, M., Ivanovic, V., & Milasin, J. (2019). Notch Signaling Pathway in Apical Periodontitis: Correlation with Bone Resorption Regulators and Proinflammatory Cytokines. *Journal of endodontics*, 45(2), 123–128.
- Noguchi, N., Noiri, Y., Narimatsu, M., & Ebisu, S. (2005). Identification and localization of extraradicular biofilm-forming bacteria associated with refractory endodontic pathogens. *Applied and environmental microbiology*, 71(12), 8738–8743.
- Nogueira, R. D., Silva, C. B., Lepri, C. P., Palma-Dibb, R. G., & Geraldo-Martins, V. R. (2017). Evaluation of Surface Roughness and Bacterial Adhesion on Tooth Enamel Irradiated With High Intensity Lasers. *Brazilian dental journal*, 28(1), 24–29.
- Noites, R., Teixeira, M., Cavero-Redondo, I., Alvarez-Bueno, C., & Ribeiro, F. (2022). Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Reviews in cardiovascular medicine*, 23(3), 100.
- Ogasawara, T., Yoshimine, Y., Kiyoshima, T., Kobayashi, I., Matsuo, K., Akamine, A., & Sakai, H. (2004). In situ expression of RANKL, RANK, osteoprotegerin and cytokines in osteoclasts of rat periodontal tissue. *Journal of periodontal research*, 39(1), 42–49.
- Olivi, G., Genovese, M. D., Maturo, P., & Docimo, R. (2007). Pulp capping: advantages of using laser technology. *European journal of paediatric dentistry*, 8(2), 89–95.
- Onal, B., Ertl, T., Siebert, G., & Müller, G. (1993). Preliminary report on the application of pulsed CO₂ laser radiation on root canals with AgCl fibers: a scanning and transmission electron microscopic study. *Journal of endodontics*, 19(6), 272–276.
- Onisor, I., Pecie, R., Chaskelis, I., & Krejci, I. (2013). Cutting and coagulation during intraoral soft tissue surgery using Er: YAG laser. *European journal of paediatric dentistry*, 14(2), 140–145.

- Orstavik, D. (2008). Prevention and treatment of apical periodontitis. *Essential endodontology*.
- Öncü, E., Karabekiroğlu, S., & Ünlü, N. (2017). Effects of different desensitizers and lasers on dentine tubules: An in-vitro analysis. *Microscopy research and technique*, 80(7), 737–744.
- Özcan, A., & Sevimay, M. (2016). Dis Hekimliginde Lazer/Laser in Dentistry. *Turkiye Klinikleri Dishekimligi Bilimleri Dergisi*, 22(2), 122.
- Paqué, P. N., Herz, C., Jenzer, J. S., Wiedemeier, D. B., Attin, T., Bostanci, N., Belibasakis, G. N., Bao, K., Körner, P., Fritz, T., Prinz, J., Schmidlin, P. R., Thurnheer, T., Wegehaupt, F. J., Mitsakakis, K., & Peham, J. R. (2020). Microbial Analysis of Saliva to Identify Oral Diseases Using a Point-of-Care Compatible qPCR Assay. *Journal of clinical medicine*, 9(9), 2945.
- Paqué, P. N., Herz, C., Wiedemeier, D. B., Mitsakakis, K., Attin, T., Bao, K., Belibasakis, G. N., Hays, J. P., Jenzer, J. S., Kaman, W. E., Karpíšek, M., Körner, P., Peham, J. R., Schmidlin, P. R., Thurnheer, T., Wegehaupt, F. J., & Bostanci, N. (2021). Salivary Biomarkers for Dental Caries Detection and Personalized Monitoring. *Journal of personalized medicine*, 11(3), 235.
- Park, E., Shen, Y., Khakpour, M., & Haapasalo, M. (2013). Apical pressure and extent of irrigant flow beyond the needle tip during positive-pressure irrigation in an in vitro root canal model. *Journal of endodontics*, 39(4), 511-515.
- Parker, S. (2007). Introduction, history of lasers and laser light production. *British dental journal*, 202(1), 21-31.
- Parker, S. (2007). Low-level laser use in dentistry. *British Dental Journal*, 202(3), 131-138.
- Parolia, A., Gee, L. S., Porto, I. C. M., & Mohan, M. (2014). Role of cytokines, endotoxins (LPS), and lipoteichoic acid (LTA) in endodontic infection. *J Dent Oral Disord Ther*, 2(4), 1-5.
- Parolia, A., Kumar, H., Ramamurthy, S., Davamani, F., & Pau, A. (2020). Effectiveness of chitosan-propolis nanoparticle against *Enterococcus faecalis* biofilms in the root canal. *BMC oral health*, 20(1), 339.
- Passes, H., Furman, M., Rosenfeld, D., & Jurim, A. (1995). A case study of lasers in cosmetic dentistry. *Current opinion in cosmetic dentistry*, 92-99.
- Paula-Silva, F. W. G., Arnez, M. F. M., Petean, I. B. F., Almeida-Junior, L. A., da Silva, R. A. B., da Silva, L. A. B., & Faccioli, L. H. (2020). Effects of 5-lipoxygenase gene disruption on inflammation, osteoclastogenesis and bone resorption in polymicrobial apical periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 112, 104670.

- Pérez-Losada, F. L., Estrugo-Devesa, A., Castellanos-Cosano, L., Segura-Egea, J. J., López-López, J., & Velasco-Ortega, E. (2020). Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 540.
- Peters, O. A. (2004). Current challenges and concepts in the preparation of root canal systems: a review. *Journal of endodontics*, 30(8), 559-567.
- Pezelj-Ribarić, S., Magasić, K., Prpić, J., Miletić, I., & Karlović, Z. (2007). Tumor necrosis factor-alpha in peripical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *Mediators of inflammation*, 2007, 69416.
- Piccolomini, R., D'Arcangelo, C., D'Ercole, S., Catamo, G., Schiaffino, G., & De Fazio, P. (2002). Bacteriologic evaluation of the effect of Nd: YAG laser irradiation in experimental infected root canals. *Journal of endodontics*, 28(4), 276-278.
- Pick, R. M. (1993). Using lasers In clinical denial practice. *The Journal of the American Dental Association*, 124(2), 37-47.
- Piras, V., Usai, P., Mezzena, S., Susnik, M., Ideo, F., Schirru, E., & Cotti, E. (2017). Prevalence of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Retrospective Clinical Study. *Journal of endodontics*, 43(3), 389–394.
- Pirnat, S., Lukac, M., & Ihan, A. (2011). Study of the direct bactericidal effect of Nd:YAG and diode laser parameters used in endodontics on pigmented and nonpigmented bacteria. *Lasers in medical science*, 26(6), 755–761.
- Place D. E., Malireddi R. K.S., Kim J., Vogel P., Yamamoto Kanneganti M. T.D., et al.. (2021). Osteoclast fusion and bone loss are restricted by interferon inducible guanylate binding proteins. *Nat. Commun.* 12 (1), 496.
- Plotino, G., Cortese, T., Grande, N. M., Leonardi, D. P., Di Giorgio, G., Testarelli, L., & Gambarini, G. (2016). New Technologies to Improve Root Canal Disinfection. *Brazilian dental journal*, 27(1), 3–8.
- Podolak, B., Nowicka, A., Woźniak, K., Szyszka-Sommerfeld, L., Dura, W., Borawski, M., Dembowska, E., & Lipski, M. (2020). Root Surface Temperature Increases during Root Canal Filling In Vitro with Nd:YAG Laser-Softened Gutta-Percha. *Journal of healthcare engineering*, 2020, 8828272.
- Pogrel, M. A. (1989). The carbon dioxide laser in soft tissue preprosthetic surgery. *The Journal of prosthetic dentistry*, 61(2), 203-208.
- Poyato-Borrego, M., Segura-Sampedro, J. J., Martín-González, J., Torres-Domínguez, Y., Velasco-Ortega, E., & Segura-Egea, J. J. (2020). High Prevalence of Apical Periodontitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Age- and Gender- matched Case-control Study. *Inflammatory bowel diseases*, 26(2), 273–279.

- Pozza, D. H., Fregapani, P. W., Xavier, C. B., Weber, J. B., & Oliveira, M. G. (2009). CO(2), Er: YAG and Nd:YAG lasers in endodontic surgery. *Journal of applied oral science : revista FOB*, 17(6), 596–599.
- 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*, 24(3), e364–e372.
- Pucinelli, C. M., Lima, R. B., Almeida, L. K. Y., Lucisano, M. P., Córdoba, A. Z., Marchesan, J. T., da Silva, L. A. B., & da Silva, R. A. B. (2022). Interferon-gamma inducible protein 16 and type I interferon receptors expression in experimental apical periodontitis induced in wild-type mice. *International endodontic journal*, 55(10), 1042–1052.
- Rajan, J. S., & Muhammad, U. N. (2021). Evolution and advancement of lasers in dentistry-A literature review. *International Journal of Oral Health Sciences*, 11(1), 6.
- Raju, T. B., Garapati, S., Agrawal, R., Reddy, S., Razdan, A., & Kumar, S. K. (2013). Sterilizing Endodontic Files by four different sterilization methods to prevent cross-infection - An In-vitro Study. *Journal of international oral health : JIOH*, 5(6), 108–112.
- Rawlinson, A., Dalati, M. H., Rahman, S., Walsh, T. F., & Fairclough, A. L. (2000). Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *Journal of clinical periodontology*, 27(10), 738–743.
- Raziyeva, K., Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Kassymbek, K., Jimi, S., & Saparov, A. (2021). Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*, 11(5), 700.
- Rechenberg, D. K., & Zehnder, M. (2014). Molecular diagnostics in endodontics. *Endodontic Topics*, 30(1), 51-65.
- Redlich, K., & Smolen, J. S. (2012). Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nature reviews Drug discovery*, 11(3), 234-250.
- Retsas, A. & Boutsoukis, C. (2019) An update on ultrasonic irrigant activation. *ENDO-Endodontic Practice Today*, 13, 115–129.
- Ricucci, D., & Bergenholtz, G. (2004). Histologic features of apical periodontitis in human biopsies. *Endodontic Topics*, 8(1), 68-87.
- Rodrigues, R. C. V., Zandi, H., Kristoffersen, A. K., Enersen, M., Mdala, I., Ørstavik, D., Rôças, I. N., & Siqueira, J. F., Jr (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.
- Rossmann, J. A., & Cobb, C. M. (1995). Lasers in periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 9, 150–164.

- Rödig, T., Zimmermann, F., Konietzschke, F., Sydow, H.G. & Wiegand, A. (2018). Comparison of the antibacterial efficacy of sonic and two ultrasonic-activated irrigation techniques in reducing intracanal *Enterococcus faecalis* populations. *Quintessence International*, 49, 689–697.
- Ruksakiet, K., Hanák, L., Farkas, N., Hegyi, P., Sadaeng, W., Czumbel, L. M., Sang-Ngoen, T., Garami, A., Mikó, A., Varga, G., & Lohinai, Z. (2020). Antimicrobial Efficacy of Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite in Root Canal Disinfection: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of endodontics*, 46(8), 1032–1041.e7.
- Rzeszotarska, E., Sowinska, A., Stypinska, B., Lutkowska, A., Felis-Giemza, A., Olesinska, M., Puszczewicz, M., Majewski, D., Jagodzinski, P. P., Haładyj, E., & Paradowska-Gorycka, A. (2022). IL-1 β , IL-10 and TNF- α polymorphisms may affect systemic lupus erythematosus risk and phenotype. *Clinical and experimental rheumatology*, 40(9), 1708–1717.
- Salles, A. G., Antunes, L. A. A., Carvalho, P. A., Küchler, E. C., & Antunes, L. S. (2017). Association Between Apical Periodontitis and TNF- α -308 G>A Gene Polymorphism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brazilian dental journal*, 28(5), 535–542.
- Sarda, R. A., Shetty, R. M., Tamrakar, A., & Shetty, S. Y. (2019). Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy, diode laser, and sodium hypochlorite and their combinations on endodontic pathogens. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 28, 265–272.
- Saydjari, Y., Kuypers, T., & Gutknecht, N. (2016). Laser Application in Dentistry: Irradiation Effects of Nd:YAG 1064 nm and Diode 810 nm and 980 nm in Infected Root Canals-A Literature Overview. *BioMed research international*, 2016, 8421656.
- Schulte-Lünzum, R., Gutknecht, N., Conrads, G., & Franzen, R. (2017). The Impact of a 940 nm Diode Laser with Radial Firing Tip and Bare End Fiber Tip on *Enterococcus faecalis* in the Root Canal Wall Dentin of Bovine Teeth: An In Vitro Study. *Photomedicine and laser surgery*, 35(7), 357–363.
- Schwarz, F., Sculean, A., Georg, T., & Reich, E. (2001). Periodontal treatment with an Er: YAG laser compared to scaling and root planing. A controlled clinical study. *Journal of periodontology*, 72(3), 361–367.
- Segura-Egea, J. J., Martín-González, J., & Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International endodontic journal*, 48(10), 933–951.
- Segura-Sampedro, J. J., Jiménez-Giménez, C., Jane-Salas, E., Cabanillas-Balsera, D., Martín-González, J., Segura-Egea, J. J., & López-López, J. (2022). Periapical and endodontic status of patients with inflammatory bowel disease: Age- and sex-matched case-control study. *International endodontic journal*, 55(7), 748–757.

- Shimauchi, H., Miki, Y., Takayama, S., Imai, T., & Okada, H. (1996). Development of a quantitative sampling method for periapical exudates from human root canals. *Journal of endodontics*, 22(11), 612–615.
- Shimauchi, H., Takayama, S., Miki, Y., & Okada, H. (1997). The change of periapical exudate prostaglandin E2 levels during root canal treatment. *Journal of endodontics*, 23(12), 755–758.
- Shobeiri, P., Seyedmirzaei, H., Karimi, N., Rashidi, F., Teixeira, A. L., Brand, S., Sadeghi-Bahmani, D., & Rezaei, N. (2022). IL-6 and TNF- α responses to acute and regular exercise in adult individuals with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*, 27(1), 185.
- Sidaravicius, B., Aleksejuniene, J., & Eriksen, H. M. (1999). Endodontic treatment and prevalence of apical periodontitis in an adult population of Vilnius, Lithuania. *Endodontics & dental traumatology*, 15(5), 210–215.
- Silva, D. F. B., de Freitas, G. A., Leite, L. L. C. C., Lucena, K. C. R., & de Castro Gomes, D. Q. (2022). Gingivectomy with high-power laser for correction of the gummy smile resulting from altered passive eruption-a case series. *Lasers in medical science*, 37(7), 2999–3009.
- Siqueira Jr, J. F., & Rôças, I. N. (2007). Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis. *Brazilian dental journal*, 18, 267-280.
- Siqueira Jr, J. F., & Rôças, I. N. (2009). Diversity of endodontic microbiota revisited. *Journal of dental research*, 88(11), 969-981.
- Siqueira Jr, J. F., & Rôças, I. N. (2019). Microbiology of apical periodontitis. *Essential Endontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*, 91-142.
- Siqueira, J. F., Jr, & Rôças, I. N. (2022). Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. *International endodontic journal*, 55 Suppl 3, 512–530.
- 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.
- Sjögren, U. L. F., Hägglund, B., Sundqvist, G., & Wing, K. (1990). Factors affecting the long-term results of endodontic treatment. *Journal of endodontics*, 16(10), 498-504.
- Soh, J. A., Sheriff, S. O., Ramar, N. A. P., Pulikkotil, S. J., Nagendrababu, V., Neelakantan, P., & Amalraj, F. D. (2019). Effect of root canal debridement on inflammatory cytokine levels. *Australian Endodontic Journal*, 45(2), 171-176.
- Sorsa, T., Alassiri, S., Grigoriadis, A., Räisänen, I. T., Pärnänen, P., Nwhator, S. O., Gieselmann, D. R., & Sakellari, D. (2020). Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading

and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 10(2), 61.

Stabholz, A., Sahar-Helft, S., & Moshonov, J. (2004). Lasers in endodontics. *Dental clinics of North America*, 48(4), 809–vi.

Stashenko P. (1990). Role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Endodontics & dental traumatology*, 6(3), 89–96.

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.

Stern, R. H. (1964). Laser beam effect on dental hard tissues. *J Dent Res*, 43, 873.

Strakas, D., Franzen, R., Kallis, A., Vanweersch, L., & Gutknecht, N. (2013). A comparative study of temperature elevation on human teeth root surfaces during Nd:YAG laser irradiation in root canals. *Lasers in medical science*, 28(6), 1441–1444.

Sundqvist G. (1976). Bacteriological studies of necrotic dental pulps (Doctoral dissertation, Umeå University).

Susila, A., & Minu, J. (2019). Activated Irrigation vs. Conventional non-activated Irrigation in Endodontics - A Systematic Review. *European endodontic journal*, 4(3), 96–110.

Suter, V. G. A., Sjölund, S., & Bornstein, M. M. (2017). Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Lasers in medical science*, 32(4), 953–963.

Sutter, E., Giacomelli-Hiestand, B., Rücker, M., & Valdec, S. (2019). Der CO₂-Laser und seine Anwendung in der Stomatologie [CO₂ laser application in stomatology]. *Swiss dental journal*, 129(3), 214–215.

Takahama, A., Jr, Rôças, I. N., Faustino, I. S. P., Alves, F. R. F., Azevedo, R. S., Gomes, C. C., Araújo-Filho, W. R., & Siqueira, J. F., Jr (2018). Association between bacteria occurring in the apical canal system and expression of bone-resorbing mediators and matrix metalloproteinases in apical periodontitis. *International endodontic journal*, 51(7), 738–746.

Takamori K. (2000). A histopathological and immunohistochemical study of dental pulp and pulpal nerve fibers in rats after the cavity preparation using Er:YAG laser. *Journal of endodontics*, 26(2), 95–99.

Takeda, F. H., Harashima, T., Kimura, Y., & Matsumoto, K. (1998). Efficacy of Er:YAG laser irradiation in removing debris and smear layer on root canal walls. *Journal of endodontics*, 24(8), 548–551.

- Talaat, R. M., Mohamed, S. F., Bassyouni, I. H., & Raouf, A. A. (2015). Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine*, 72(2), 146–153.
- Tashkandi, N., & Alghamdi, F. (2022). Effect of Chemical Debridement and Irrigant Activation on Endodontic Treatment Outcomes: An Updated Overview. *Cureus*, 14(1), e21525.
- Tavares, W. L., de Brito, L. C., Henriques, L. C., Oliveira, R. R., Maciel, K. F., Vieira, L. Q., & Sobrinho, A. P. (2013). The impact of chlorhexidine-based endodontic treatment on periapical cytokine expression in teeth. *Journal of endodontics*, 39(7), 889–892.
- Tavares, W. L., de Brito, L. C., Henriques, L. C., Teles, F. R., Teles, R. P., Vieira, L. Q., & Ribeiro Sobrinho, A. P. (2012). Effects of calcium hydroxide on cytokine expression in endodontic infections. *Journal of endodontics*, 38(10), 1368–1371.
- Teixeira, F. F. C., Cardoso, F. G. R., Ferreira, N. S., Corazza, B. J. M., Valera, M. M. C., Nascimento, G. G., & Martinho, F. C. (2022). Effects of Calcium Hydroxide Intracanal Medications on T Helper (Th1, Th2, Th9, Th17, and Tfh) and Regulatory T (Treg) Cell Cytokines in Apical Periodontitis: A CONSORT RCT. *Journal of endodontics*, 48(8), 975–984.
- Teixeira, Q. E., Ferreira, D. C., da Silva, A. M. P., Gonçalves, L. S., Pires, F. R., Carrouel, F., Bourgeois, D., Sufiawati, I., & Armada, L. (2021). Aging as a Risk Factor on the Immunoexpression of Pro-Inflammatory IL-1 β , IL-6 and TNF- α Cytokines in Chronic Apical Periodontitis Lesions. *Biology*, 11(1), 14.
- Tennert, C., Feldmann, K., Haamann, E., Al-Ahmad, A., Follo, M., Wrbas, K. T., Hellwig, E., & Altenburger, M. J. (2014). Effect of photodynamic therapy (PDT) on *Enterococcus faecalis* biofilm in experimental primary and secondary endodontic infections. *BMC oral health*, 14, 132.
- Teplitsky, P.E., Chenail, B.L., Mack, B. & Machnee, C.H. (1987) Endodontic irrigation—a comparison of endosonic and syringe delivery systems. *International Endodontic Journal*, 20,233–241.
- Theodoro, L. H., Marcantonio, R. A. C., Wainwright, M., & Garcia, V. G. (2021). LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction?. *Brazilian oral research*, 35(Supp 2), e099.
- 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.
- Tokita, Y., Sunakawa, M., & Suda, H. (2000). Pulsed Nd: YAG laser irradiation of the tooth pulp in the cat: I. Effect of spot lasing. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 26(4), 398–404.

- Tokuc, M., Ozalp, S., Topcuoglu, N., & Kulekci, G. (2019). Bactericidal Effect of 2780 nm Er,Cr:YSGG Laser Combined with 940 nm Diode Laser in *Enterococcus faecalis* Elimination: A Comparative Study. *Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery*, 37(8), 489–494.
- 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.
- Trebec-Reynolds, D. P., Voronov, I., Heersche, J. N., & Manolson, M. F. (2010). IL-1alpha and IL-1beta have different effects on formation and activity of large osteoclasts. *Journal of cellular biochemistry*, 109(5), 975–982.
- Tsotsis, P., Dunlap, C., Scott, R., Arias, A., & Peters, O. A. (2021). A survey of current trends in root canal treatment: access cavity design and cleaning and shaping practices. *Australian endodontic journal: the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 47(1), 27–33.
- Tunc, F., Yildirim, C., & Alacam, T. (2021). Evaluation of postoperative pain/discomfort after intracanal use of Nd:YAG and diode lasers in patients with symptomatic irreversible pulpitis and asymptomatic necrotic pulps: a randomized control trial. *Clinical oral investigations*, 25(5), 2737–2744.
- Tzanakakis, E. C., Skoulas, E., Pepelassi, E., Koidis, P., & Tzoutzas, I. G. (2021). The Use of Lasers in Dental Materials: A Review. *Materials* (Basel, Switzerland), 14(12), 3370.
- Uematsu, S., Mogi, M., & Deguchi, T. (1996). Interleukin (IL)-1 beta, IL-6, tumor necrosis factor-alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Journal of dental research*, 75(1), 562–567.
- Uluköylü, E., Karataş, E., Albayrak, M., & Bayır, Y. (2019). Effect of Calcium Hydroxide Alone or in Combination with Ibuprofen and Ciprofloxacin on Nuclear Factor Kappa B Ligand and Osteoprotegerin Level in Periapical Lesions: A Randomized Controlled Clinical Study. *Journal of endodontics*, 45(12), 1489–1495.
- Unemori, E. N., Ehsani, N., Wang, M., Lee, S., McGuire, J., & Amento, E. P. (1994). Interleukin-1 and transforming growth factor-alpha: synergistic stimulation of metalloproteinases, PGE2, and proliferation in human fibroblasts. *Experimental cell research*, 210(2), 166–171.
- Ursini, F., Leporini, C., Bene, F., D'Angelo, S., Mauro, D., Russo, E., De Sarro, G., Olivieri, I., Pitzalis, C., Lewis, M., & Grembale, R. D. (2017). Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 7(1), 5346.
- Usman, N., Baumgartner, J. C., & Marshall, J. G. (2004). Influence of instrument size on root canal debridement. *Journal of endodontics*, 30(2), 110–112.

- van As G. (2004). Erbium lasers in dentistry. *Dental clinics of North America*, 48(4), 1017–viii.
- van der Sluis, L. W., Gambarini, G., Wu, M. K., & Wesselink, P. R. (2006). The influence of volume, type of irrigant and flushing method on removing artificially placed dentine debris from the apical root canal during passive ultrasonic irrigation. *International endodontic journal*, 39(6), 472–476.
- van der Sluis, L.W., Versluis, M., Wu, M.K. & Wesselink, P.R. (2007) Passive ultrasonic irrigation of the root canal: a review of the literature. *International Endodontic Journal*, 40, 415–426.
- Varela, P., Souza, E., de Deus, G., Duran-Sindreu, F. & Mercadé, M. (2019) Effectiveness of complementary irrigation routines in debriding pulp tissue from root canals instrumented with a single reciprocating file. *International Endodontic Journal*, 52, 475–483.
- Vera, J., Siqueira, J. F., Jr, Ricucci, D., Loghin, S., Fernández, N., Flores, B., & Cruz, A. G. (2012). One- versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *Journal of endodontics*, 38(8), 1040–1052.
- Vidal, F., Fontes, T. V., Marques, T. V. F., & Gonçalves, L. S. (2016). Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients. *International Endodontic Journal*, 49(12), 1107–1115.
- Violich, D. R., & Chandler, N. P. (2010). The smear layer in endodontics - a review. *International endodontic journal*, 43(1), 2–15.
- Virtanen, E., Nurmi, T., Söder, P. Ö., Airila-Månsson, S., Söder, B., & Meurman, J. H. (2017). Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden. *BMC oral health*, 17(1), 107.
- Wang Z., Tan J., Lei L., Sun W., Wu Y., Ding P., et al.. (2018). The positive effects of secreting cytokines IL-17 and IFN- γ on the early-stage differentiation and negative effects on the calcification of primary osteoblasts in vitro. *Int. Immunopharmacol* 57, 1–10.
- Wang, C. Y., Tani-Ishii, N., & Stashenko, P. (1997). Bone-resorptive cytokine gene expression in periapical lesions in the rat. *Oral microbiology and immunology*, 12(2), 65–71
- Wang, J., Chen, Y., Zhang, B., Ge, X., & Wang, X. (2022). Clinical efficacy of Er:YAG laser application in pulpotomy of primary molars: a 2-year follow-up study. *Lasers in medical science*, 37(9), 3705–3712.
- Wang, Q. Q., Zhang, C. F., & Yin, X. Z. (2007). Evaluation of the bactericidal effect of Er,Cr:YSGG, and Nd:YAG lasers in experimentally infected root canals. *Journal of endodontics*, 33(7), 830–832.

- Wang, X., Cheng, X., Liu, X., Wang, Z., Wang, J., Guo, C., Zhang, Y., & He, W. (2018). Bactericidal Effect of Various Laser Irradiation Systems on *Enterococcus faecalis* Biofilms in Dentinal Tubules: A Confocal Laser Scanning Microscopy Study. *Photomedicine and laser surgery*, 36(9), 472–479.
- Wang, Y., Bao, M., Hou, C., Wang, Y., Zheng, L., & Peng, Y. (2021). The Role of TNF- α in the Pathogenesis of Temporomandibular Disorders. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 44(12), 1801–1809.
- Wen, X., Liu, L., Nie, X., Zhang, L., Deng, M., & Chen, Y. (2010). Effect of pulse Nd:YAG laser on bond strength and microleakage of resin to human dentine. *Photomedicine and laser surgery*, 28(6), 741–746.
- White, J. M., Goodis, H. E., Setcos, J. C., Eakle, S., Hulscher, B. E., & Rose, C. L. (1993). Effects of pulsed Nd:YAG laser energy on human teeth: a three-year follow-up study. *Journal of the American Dental Association* (1939), 124(7), 45–51.
- Wikström, A., Brundin, M., Lopes, M. F., El Sayed, M., & Tsilingaridis, G. (2021). What is the best long-term treatment modality for immature permanent teeth with pulp necrosis and apical periodontitis?. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, 22(3), 311–340.
- Wilson, M., & Mia, N. (1993). Sensitisation of *Candida albicans* to killing by low-power laser light. *Journal of oral pathology & medicine*, 22(8), 354–357.
- Wintner, E., & Strassl, M. (2006). Basic information on lasers. In *Oral laser application* (pp. 1-55). Quintessenz Verlags-GmbH.
- Wu A. H. (1999). Cardiac markers: from enzymes to proteins, diagnosis to prognosis, laboratory to bedside. *Annals of clinical and laboratory science*, 29(1), 18–23.
- Xing, X., Li, A., Tan, H., & Zhou, Y. (2020). IFN- γ + IL-17+ Th17 cells regulate fibrosis through secreting IL-21 in systemic scleroderma. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(23), 13600–13608.
- Xiong, H., Wei, L., & Peng, B. (2019). The Presence and involvement of interleukin-17 in apical periodontitis. *International endodontic journal*, 52(8), 1128–1137.
- Yamaguchi, H., Ozeki, N., Kawai, R., Tanaka, T., Hiyama, T., Nakata, K., ... & Nakamura, H. (2014). Proinflammatory Cytokines Induce Stromelysin-1-mediated Cell Proliferation in Dental Pulp Fibroblast-like Cells. *Journal of Endodontics*, 1(40), 89-94.
- Yamasaki, A., Ito, H., Yusa, J., Sakurai, Y., Okuyama, N., & Ozawa, R. (2010). Expression of heat shock proteins, Hsp70 and Hsp25, in the rat gingiva after irradiation with a CO2 laser in coagulation mode. *Journal of periodontal research*, 45(3), 323–330.

- Yang, N. Y., Zhou, Y., Zhao, H. Y., Liu, X. Y., Sun, Z., & Shang, J. J. (2018). Increased interleukin 1 α and interleukin 1 β expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth. *BMC oral health*, 18(1), 124.
- Yasuda, Y., Kawamorita, T., Yamaguchi, H., & Saito, T. (2010). Bactericidal effect of Nd:YAG and Er:YAG lasers in experimentally infected curved root canals. *Photomedicine and laser surgery*, 28 Suppl 2, S75–S78.
- Yavari, H. R., Rahimi, S., Shahi, S., Lotfi, M., Barhaghi, M. H., Fatemi, A., & Abdolrahimi, M. (2010). Effect of Er, Cr: YSGG laser irradiation on *Enterococcus faecalis* in infected root canals. *Photomedicine and laser surgery*, 28 Suppl 1, S91–S96.
- Yeşilyurt, E., Dizbay, M., Usta, S., & Fidan, I. (2009). İnfeksiyosuz Mononükleozlu hastalarda serum sitokin düzeyleri. *İnfeksiyon Dergisi* (Turkish Journal of Infection), 23(4), 169-172.
- Yoo, Y. J., Lee, W., Kim, H. C., Shon, W. J., & Baek, S. H. (2013). Multivariate analysis of the cleaning efficacy of different final irrigation techniques in the canal and isthmus of mandibular posterior teeth. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 38(3), 154-159.
- Yoshida, H., Fukumura, Y., Tojyo, I., Yamaguchi, A., Tsuji, K., Sako, J., Yamada, K., & Morita, S. (2008). Operation with a single-channel thin-fibre arthroscope in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 46(4), 313–314.
- Yuan-Gao, L., Xiao, W., Kexian, X., & Dan, L. (2014). Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi = *West China journal of stomatology*, 32(5), 480–483.
- Yuanita, T., Zubaidah, N., & Kunarti, S. (2018). Expression of osteoprotegrin and osteoclast level in chronic apical periodontitis induced with east java propolis extract. *Iranian endodontic journal*, 13(1), 42.
- Zehnder, M., & Belibasakis, G. N. (2022). A critical analysis of research methods to study clinical molecular biomarkers in Endodontic research. *International endodontic journal*, 55 Suppl 1(Suppl 1), 37–45.
- Zehnder, M., Wegehaupt, F. J., & Attin, T. (2011). A first study on the usefulness of matrix metalloproteinase 9 from dentinal fluid to indicate pulp inflammation. *Journal of endodontics*, 37(1), 17–20.
- Zeng, H., & Wan, Q. L. (2016). Osteoclast size regulation and its mechanism. *Zhonghua kou Qiang yi xue za zhi= Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi= Chinese Journal of Stomatology*, 51(1), 58-64.
- Zhang, H., Costabel, U., & Dai, H. (2021). The Role of Diverse Immune Cells in Sarcoidosis. *Frontiers in immunology*, 12, 788502.

EKLER

EK 1. Etik kurul belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Apikal Periodontitisli Dişlerde Nd:YAG Lazer Kullanımının Periapikal Eksudadaki IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ Seviyeleri Üzerindeki Etkisinin İn Vivo Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Yenişehir Mahallesi Tahsin Duru Caddesi No:14 YAHŞİHAN/KIRIKKALE
	TELEFON	0 318 333 50 10/5733
	FAKS	0 318 224 07 86
	E-POSTA	ketik@kku.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Ali TÜRKYILMAZ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endodonti			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☒		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Nöt: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Apikal Periodontitisli Dişlerde Nd:YAG Lazer Kullanımının Periapikal Eksudadaki IL-1β, TNF-α ve IFN-γ Seviyeleri Üzerindeki Etkisinin İn Vivo Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Temmuz 2019	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Temmuz 2019	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Temmuz 2019	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BAŞVURU FORMU	Temmuz 2019	02	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
	Karar No:16/06	Tarih: 01.08.2019				
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na başvuru yapılması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım	İmza
Prof.Dr. Osman ÇAĞLAYAN	Tıbbi Biyokimya	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr. Meral SAYGUN	Halk Sağlığı	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr. H. Ebru OLGUN	Periodontoloji	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof.Dr. Orhan Murat KOÇAK	Fizyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Prof.Dr.Gülten KARACA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Gökçe ŞİMŞEK	KBB	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK	Kardiyoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Özkan ÖZGÜL	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Apikal Periodontitisli Dişlerde Nd:YAG Lazer Kullanımının Periapikal Eksudadaki IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ Seviyeleri Üzerindeki Etkisinin İn Vivo Olarak Değerlendirilmesi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
	Cerrahisi	Hekimliği Fakültesi							
Doktor Öğretim Üyesi Faruk PEHLIVANLI	Genel Cerrahi	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğretim Üyesi Mehmet Kürşat DERİCİ	Tıbbi Farmakoloji	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğretim Görevlisi Hakan YAPICI	Hareket ve Antrenman	Kırıkkale Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzman Dr. Hüseyin KANDEMİR	Kardiyoloji	Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ecz. Burhan BİRİCİ	Serbest Eczacı	Kırıkkale- Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Halil MUTLU	Hukuk	Kırıkkale-Merkez	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 68869993-511.06-E.136390
Konu : 2019-123

05.09.2019

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ali TÜRKYILMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Endodonti Anabilim Dalı
KIRIKKALE

İlgi : 16.08.2019 tarihli ve E.287258 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup **Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda** belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı:	Apikal Periodontitisli Dişlerde Nd:YAG Lazer Kullanımının Periapikal Eksudadaki IL-1β, TNF-α VE INF-γ Seviyeleri Üzerindeki Etkisinin İn Vivo Olarak Değerlendirilmesi
Koordinatör Merkez	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Dr. Öğretim Üyesi Ali TÜRKYILMAZ
Protokol tarihi / versiyon no	01.07.2019 V:02
BGOF tarihi / versiyon no	01.07.2019 V:02
ORF tarihi / versiyon no	01.07.2019 V:02
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- İthal edilecek araştırma cihazının ithalat izni için Kurumumuza müracaat edilmesi,
- CE işareti taşımayan klinik araştırma amaçlı cihazın araştırma haricinde kullanılmaması,
- Gönüllülerden alınan ve ülke dışına çıkarılacak olan numuneler için biyolojik materyal transfer formunda belirtilen şartların yerine getirilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.ticak.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticak.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : SHY3YnUyak1USHY3Q3NRSHY3Q3NR



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
- Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi,
- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün ve ürünlerin kullanılmasına mahsus her türlü malzeme ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli için gönüllüden herhangi bir ücret talep edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Kurumumuza gönderilmesi,
- Sorumlu araştırmacı olarak yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususlarında bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Asım HOCAOĞLU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.ticck.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : SHY3YnUyak1USHY3Q3NRSHY3Q3NR

EK 3. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Apikal Periodontitisli Dişlerde Nd:YAG Lazer Kullanımının Periapikal Eksudadaki IL-1 β , TNF- α ve IFN- γ Seviyeleri Üzerindeki Etkisinin İn Vivo Olarak Değerlendirilmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde ‘kronik apikal periodontitis’ hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalında, Dr. Öğr. Üyesi Ali Türkyılmaz sorumluluğu altındadır.

Araştırmanın amacı: Bu çalışmanın amacı NaOCl ile yapılan geleneksel irrigasyonun ve Nd:YAG lazer ile yapılan irrigasyonun asemptomatik apikal periodontitisli dişlerde IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α sitokinlerinin düzeyleri üzerine olan etkisini inceleyerek Nd:YAG lazerin enfeksiyon kontrolündeki başarısını sitokin düzeyleri tespit edilerek araştırmaktır

Araştırmaya 60 kişinin katılması planlanmaktadır. Araştırma Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalında tek merkezli olarak yürütülecektir.

Araştırmanın süresi: Araştırma bir yıl sürecektir.

Size yapılmış olan rutin kanal tedavisi esnasında kanal içerisindeki kanamayı durdurmak ve kanalı kurulumak amacıyla kullanılan kağıt konlar normalde tıbbi atığa atılmaktadır. Sizin tedaviniz esnasında kullanılmış ve saklanmış olan bu kağıt konlardan analizler yapılacaktır. Bu örneklerde IL-1 β , IFN- γ ve TNF- α sitokin düzeyleri tespit edilecektir. Size gerekli olan tedavi protokolleri çalışmadan bağımsız olarak uygulanacaktır. Tedaviniz, gerekli süreç ve prosedürleri içerecektir.

Size rutin takip ve tedaviniz dışında herhangi başka bir girişim yapılmayacağı için bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz ancak; araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır.

Apikal periodontitisli dişlerde başarılı bir endodontik tedavi için iyi bir irrigasyon yöntemi uygulamak oldukça önemlidir. Günümüzde irrigasyon etkinliğini artırmak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Nd:YAG lazer ile irrigasyonun, etkinliği artırdığı ve dişlerin prognozunu olumlu etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sitokinler ise enflamasyonun mükemmel belirteçleridir. Nd:YAG lazer ile irrigasyonun enfeksiyon kontrolü sağlayarak pro-enflamatuvar sitokin düzeylerini düşürebileceği daha önce herhangi bir çalışmada gösterilmemiştir.

Bu klinik çalışma, apikal peridodontitisli dişlerde Nd:YAG lazer ile irrigasyonu geleneksel irrigasyon yöntemi ile periapikal eksudadaki sitokin düzeylerini kıyaslayarak karşılaştıran literatürdeki ilk çalışma olacaktır. Mevcut bilimsel literatüre katkı sağlayacak ve Apikal periodontitisli dişlerde lazer ile yapılacak olan diğer çalışmalara örnek teşkil edecektir.

Bu çalışma Nd:YAG lazer ile irrigasyonun etkinliğini sitokin düzeyinde kanıtlayarak apikal periodontitisli dişlerde irrigasyon yöntemi olarak Nd:YAG lazerin kullanılması gerektiğini kanıtlayacak ve yeniden kanal tedavisi gereksinimine duyulan ihtiyaç azalacak ve böylece hasta konforu artacak ve ekonomiye katkı sağlanacaktır. Böylece sosyo-ekonomik yarar sağlanacak ve tedavi giderlerinin azaltılmasına yönelik bir ilerleme kaydedecektir. Ayrıca hekimlerin daha başarılı tedavi sonuçları sayesinde yeniden kanal tedavisine duyulan ihtiyacın azalmasıyla zaman kaybının da önüne geçilecektir.

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

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir 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 ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Sevda Dürüst Barış
TELEFON:

GÖREVİ: Araştırma Görevlisi

(Gönüllünün Beyanı)

Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim dalında, Dr. Sevda Dürüst Barış tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” 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, Dr. Sevda Dürüst Barış'ı, numaradan ve KKÜ Endodonti Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü
Adı, Soyadı :
Adres - tel - imza :

Görüşme Tanığı
Adı, Soyadı :
Adres- tel – imza :

Gönüllü ile görüşen Hekim: Arş. Gör. Sevda Dürüst Barış
Adres : K.Ü Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti A.B.D
İmza-Tarih:
Tel :

ÖZGEÇMİŞ

Sevda Dürüst Barış tarihinde doğdu. İlköğrenimini Abdi İpekçi İlköğretim Okulu'nda bitirdikten sonra Ankara Çankaya Milli Piyango Anadolu Lisesi'nden 2011 yılında mezun oldu. 2016 yılında Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ni bitirdi. 2017 yılından bu yana Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

