

**ASEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERE KANAL İÇİ OZON  
UYGULAMASININ İNTERLÖKİN-1 $\beta$  VE TNF- $\alpha$  SEVİYELERİ VE POSTOPERATİF  
AĞRIYA OLAN ETKİSİNİN İN VIVO İNCELENMESİ:  
PLASEBO KONTROLLÜ RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

**Dt. Ebru Tepecik**

**Endodonti Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. K. Meltem Çolak**

**Uzmanlık Tezi-2018**

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**ASEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERE KANAL İÇİ OZON  
UYGULAMASININ İNTERLÖKİN-1 $\beta$  VE TNF- $\alpha$  SEVİYELERİ VE POSTOPERATİF  
AĞRIYA OLAN ETKİSİNİN İN VIVO İNCELENMESİ:  
PLASEBO KONTROLLÜ RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA**

**Dt. Ebru Tepecik**

**Endodonti Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. K. Meltem Çolak**

**ERZURUM  
2018**

T.C  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ASEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERDE KANAL İÇİ OZON  
UYGULAMASININ IL-1B VE TNF-A SEVİYELERİ VE POSTOPERATİF AĞRI  
ÜZERİNE ETKİSİNİN İN VİVO OLARAK İNCELENMESİ

Dt. Ebru TEPECİK

Tez Savunma Tarihi: 02.11.2018

Tez Danışmanı : Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa KÖSEOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hesna SAZAK ÖVEÇOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. M. Sinan EVCİL

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Hakan ARSLAN

ONAY

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

Dış Hekimliği Fakültesi Dekanı  
Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

Uzmanlık Tezi  
ERZURUM-2018

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	XI
TABLolar DİZİNİ .....	XII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. APİKAL PERİODONTİTİS .....	3
2.2. APİKAL PERİODONTİTİSİN ETİYOLOJİSİ .....	3
2.1.1. KLİNİK ÖZELLİKLERİ .....	3
2.1.1.1. SEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİS .....	3
2.1.1.2. ASEPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİS .....	4
2.2. APİKAL PERİODONTİTİSİN PATOGENEZİ VE İMMUN YANIT .....	4
2.2.1. HÜCRE BİYOLOJİSİ.....	5
2.2.2. ENFLAMATUAR MEDİATÖRLER .....	8
2.2.2.1. TNF- $\alpha$ .....	8
2.2.2.2. IL-1 $\beta$ .....	9
2.3. APİKAL PERİODONTİTİSİN TEDAVİSİ .....	9
2.3.1. KÖK KANAL TEDAVİSİ.....	10
2.3.1.1. KANAL İÇİ MEDİKAMENTLER.....	10

2.4. POST OPERATİF AĞRI.....	16
2.4.1. AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ.....	16
2.4.1.1. GÖRSEL ANALOG SKALA (GAS) .....	19
2.5. OZON .....	20
2.5.1. OZONUN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ .....	20
2.5.2. MEDİKAL OZONUN TARİHÇESİ.....	21
2.5.3. OZONUN TIPTA UYGULAMA ALANLARI.....	22
2.5.4. OZONUN ETKİ MEKANİZMASI .....	25
2.5.5. OZONUN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ .....	25
2.5.6. OZON JENERATÖRLERİ.....	26
2.5.6.1. KORONA DEŞARJİ ESASLI OZON JENERATÖRLERİ .....	27
2.5.7. DIŞ HEKİMLİĞİNDE OZON UYGULAMALARI .....	27
2.5.7.1. PROTETİK DIŞ TEDAVİSİ.....	28
2.5.7.2. PERİODONTOLOJİ .....	28
2.5.7.3. PEDODONTİ.....	28
2.5.7.4. AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ .....	29
2.5.7.5. RESTORATİF DIŞ TEDAVİSİ.....	30
2.5.7.6. ENDODONTİ .....	30
<b>3. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>34</b>
3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ .....	34
3.2. TEDAVİ PROTOKOLÜ .....	35
3.2.1. PERİAPİKAL BÖLGEDEN ÖRNEK ALMA PROSEDÜRÜ:.....	36
3.3. IL-1 $\beta$ VE TNF- $\alpha$ ANALİZİ .....	37
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	40
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>41</b>

<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>61</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>79</b>
EK-1 ÖZGEÇMİŞ .....	79
EK 2. ETİK KURUL ONAY RAPORU .....	80
EK 3. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU .....	82



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimiyle bana yol gösteren, tezimin başlangıcından tamamlanmasına kadar önerilerini samimiyetle paylaşarak desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK'a,

Endodonti eğitimim boyunca öğrendiklerimi borçlu olduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr. Mustafa KÖSEOĞLU'ya, Doç. Dr. Hakan ARSLAN'a, Doç. Dr. Ertuğrul KARATAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Halit ALADAĞ'a, ve Dr. Öğr. Üyesi Aziz Şahin ERDOĞAN'a,

Tez izleme komitesinde yer alan Prof. Dr. Hesna SAZAK ÖVEÇOĞLU'na,

Tezimin biyokimyasal analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Mehmet Ali GÜL'e,

Yoğun klinik ortamında birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm bölüm personeline,

Emekleri ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama, varlığı, düşünceleri ve yüksek motivasyonu bana mutluluk ve ilham veren biricik kardeşim Merve'ye,

Bu süreçte sevgisi ve hoşgörüsüyle huzur veren, her konuda sorunlarımı paylaşarak desteğini hep arkamda hissettiğim eşim Tahsin'e

Sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### ASEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERE KANAL İÇİ OZON UYGULAMASININ IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ SEVİYELERİ VE POSTOPERATİF AĞRIYA OLAN ETKİSİNİN İN VIVO İNCELENMESİ: PLASEBO KONTROLLÜ RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMA

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kanal içi ozon uygulamasının, asemptomatik apikal periodontitisli dişlerde periapikal bölgede IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri üzerine ve postoperatif ağrıya etkisinin incelenmesidir.

**Materyal ve metot:** Çalışma için gönüllü 60 hasta randomize bir şekilde iki gruba ayrıldı. Dişlerin kemomekanik preparasyonu tamamlandıktan sonra periapikal alandan ilk örnekler alındı. Ozon grubunda kanal içi ozonlu su ve ozon gazı uygulaması yapıldı. Plasebo grubunda ise ozon uygulaması yapılır gibi taklit edildi. Kök kanallarının içerisine kalsiyum hidroksit yerleştirilirdi. İkinci seansta kalsiyum hidroksit uzaklaştırılıp ikinci örnekler alındıktan sonra, kanal tedavisi tamamlanarak daimi restorasyon yapıldı. Örneklerin IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ELISA kiti ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Kalsiyum hidroksit grubunda tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, IL-1 $\beta$  seviyeleri tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı derecede düşmüştür. Ozon grubunda hem TNF- $\alpha$  hem IL-1 $\beta$  seviyeleri tedavi sonrasında, öncesine göre anlamlı düşüş göstermiştir. TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark kıyaslandığında TNF- $\alpha$  seviyesindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. IL-1 $\beta$  seviyeleri arasındaki fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir. 7 günlük post operatif ağrı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur.



**Sonuç:** Kanal içi ozon uygulaması enflamatuar mediatörler üzerinde azaltıcı etki yapmıştır. Periapikal lezyonlu dişlerde bu etkisinden yararlanmak için kök kanal dezenfeksiyonuna ek olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Ozon, kalsiyum hidroksit, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , apikal periodontitis.



## ABSTRACT

### EFFECT OF INTRACANAL OZONE APPLICATION ON IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ LEVELS AND POSTOPERATIVE PAIN IN TEETH WITH ASEPTOMATIC APICAL PERIODONTITIS: A PLACEBO CONTROLLED RANDOMISED CLINICAL STUDY

**Aim:** Aim of this study was to evaluate the effect of intracanal ozone application on IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  levels in the periapical region of the teeth with asymptomatic apical periodontitis and post operative pain.

**Material and Method:** Sixty volunteer patients were randomly assigned to two groups. After completion of the chemomechanical preparation of the teeth, first samples were taken from the periapical area. Ozone gas and ozonated water were applied to the root canals of the ozone group. An identical-appearing system without activation was applied to the patients in the placebo group. Calcium hydroxide was placed in the root canals of every patient. In the second visit, calcium hydroxide was removed and after the second samples were taken. The root canal treatment was completed and a permanent restoration was performed. IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels of the samples were assessed by ELISA kit.

**Results:** In intra-group analysis, there was no statistically significant difference between the levels of TNF- $\alpha$  in the placebo group before and after treatment, whereas the levels of IL-1 $\beta$  were significantly decreased after treatment. In the ozone group, there was a significant decrease in both TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels after treatment. In inter-group analysis, the difference in TNF- $\alpha$  levels was statistically significant. The difference between IL-1 $\beta$  levels was not statistically significant between the two

groups. There were no significant differences between the groups in each of the first 7 days' post operative pain.

**Conclusion:** Intra canal ozone administration has a reducing effect on inflammatory mediators. Its therapeutic effect can be used in the teeth with periapical lesions, in addition to root canal disinfection.

**Key Words:** Ozone, calciyum hydroxide, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , apical periodontitis.



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ca(OH)<sub>2</sub>: Kalsiyum Hidroksit

CD: "Cluster of Differentiation" Başkalaşım kümesi

CHX: Klorheksidin

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetikası

ELISA: "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay" enzime bağımlı immünosorban yöntem

GAS: Görsel Analog Skala

HRP: Horse Radish Peroxidase

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

LPS: Lipopolisakkarit

NaOCl: Sodyum hipoklorit

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B

OPG: Osteoprotegerin

PAMPs: "Pathogen-Associated Molecular Patterns" Patojenle ilişkili moleküler yapılar

PMN: Polimorfonükleer Lökosit

Ppm: "Parts per million" milyonda bir

PRR: "Pattern Recognition Receptors" Kalıp tanıma reseptörleri

RANK : " Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B" Reseptör aktivatör nükleer kappa B

RANKL : "Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa-B Ligand" Reseptör aktivatör nükleer kappa B Ligand

TMB: Tetrametilbenzidin

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

UV: Ultraviyole

OHIP: Oral Health Related Impacted Profile

ODIP: Oral Impact of Daily Performance

OHQOL: Oral Health Related-Quality of Life



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b>	Sayısal Ölçekler.....	17
<b>Şekil 2.2.</b>	Sözel Kategori Ölçeği .....	17
<b>Şekil 2.3.</b>	Yüz İfadesi Skalası.....	18
<b>Şekil 2.4.</b>	Burford Ağrı Termometresi .....	18
<b>Şekil 2.5.</b>	Görsel Analog Skala.....	20
<b>Şekil 2.6.</b>	Ozon Molekülü Oluşumu .....	21
<b>Şekil 2.7.</b>	Korona Deşarjı ile Ozon Oluşumu <sup>121</sup> .....	27
<b>Şekil 3.1.</b>	Ozon uygulamalarında kullanılan ozon cihazı .....	37
<b>Şekil 3.2.</b>	Çalışmamızda kullandığımız ELISA kitleri .....	38
<b>Şekil 3.3.</b>	Hastalardan alınan periapikal interstisyel sıvı örnekleri .....	38
<b>Şekil 3.4.</b>	Örneklerin mediatör konsantrasyonuyla orantılı renk değişimi eldesi.....	39
<b>Şekil 4.1.</b>	Çalışmaya katılan hastaların dahil olma sürecini gösteren diyagram .....	41
<b>Şekil 4.2.</b>	Plasebo grubu tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ seviyeleri .....	43
<b>Şekil 4.3.</b>	Plasebo grubu tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$ seviyeleri .....	44
<b>Şekil 4.4.</b>	Ozon grubu tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ değerleri.....	45
<b>Şekil 4.5.</b>	Ozon grubu tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$ seviyeleri .....	46

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların cinsiyete göre gruplara dağılımı.....	42
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların yaşa göre gruplara dağılımı.....	42
<b>Tablo 4.3.</b> Plasebo grubu tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ değerleri.....	43
<b>Tablo 4.4.</b> Plasebo grubu tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$ değerleri.....	43
<b>Tablo 4.5.</b> Ozon grubu tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$ değerleri.....	44
<b>Tablo 4.6.</b> Ozon grubu tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$ değerleri .....	45
<b>Tablo 4.7.</b> Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$ ve TNF- $\alpha$ değerleri farkının karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 4.8.</b> Görsel analog skala ortalama ağrı değerlerinin günlere göre dağılımı .....	47
<b>Tablo 4.9.</b> Postoperatif ağrı kesici kullanımı.....	48

## 1. GİRİŞ

Apikal periodontitis, genellikle kök kanal sistemi enfeksiyonlarının devamında görülen, periapikal bölgede kemik yıkımıyla karakterize, immün yanıtı neden olan patolojik bir durumdur. Mikroorganizmalar, doğrudan kendileri veya metabolik ürünleri apikal foramen yoluyla periapikal bölgeyi etkileyerek burada enflamatuar süreci başlatırlar. Enflamatuar yanıt, doğal ve kazanılmış immün yanıtta görev alan birçok hücre ve bu hücrelerce salınan sitokinler, kemokinler gibi mediatörlerin yer aldığı bir savunma mekanizması olup, enflamasyonun ortadan kaldırılması/sınırlandırılması ile birlikte doku yıkımını da beraberinde getirir.

Periapikal lezyonların patogeneğinde önemli rol oynayan hücrelerden makrofajlar IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  sitokinlerinin kaynağı olarak düşünülmektedir. Hem IL-1 $\beta$  hem TNF- $\alpha$  birçok hücre tipini uyararak eikozanoid üretimini ve proteaz sentezini artırır, RANK, RANKL, OPG sistemini etkileyerek kemik yıkımını uyarırlar.

Ozon üç oksijen atomunun kovalent bağla bağlanmasıyla oluşan atmosferik bir gazdır. Ozonun antimikrobiyal ve biyostimülasyon özelliğinin keşfedilmesiyle birlikte 19. yüzyıldan bu yana hem tıp hem de diş hekimliği uygulamalarında kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde ozon süt dişlerinde çürük lezyonlarının, pit ve fissür çürüklerinin, kavitasyon oluşmuş çürüklerin ve kök çürüklerinin tedavisinde, ozonlu su formunda irrigasyon solüsyonu olarak, kök kanallarında kanal içi dezenfeksiyon sağlamak amacıyla, periodontal tedavilere ek olarak, osteomyelit tedavisinde ve oral cerrahide postoperatif rahatsızlığı azaltmak amacıyla geniş bir kullanım alanı bulmuştur.<sup>1, 2</sup> Endodontide ozon kök kanal dezenfektanı olarak kullanılmış ve bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.<sup>3-6</sup> Ozon uygulamasının periapikal bölgedeki enflamatuar mediatör seviyesine etkisini araştıran bir yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı ozon



uygulamasının IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve seanslar arası postoperatif ağrıya etkisini değerlendirmektedir.

Sıfır hipotezimize göre, kanal içi ozon gazı ve ozonlu su kullanımının periapikal lezyonlardaki IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ve post operatif ağrı üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. APİKAL PERİODONTİTİS**

Apikal periodontitis, kök çevresindeki dokuların enflamasyonu ve doku yıkımı ile karakterize, genellikle mikrobiyal kökenli, yaygın görülebilen bir hastalıktır.<sup>7, 8</sup> Epidemiyolojik çalışmalar apikal periodontitis prevalansının yaşla birlikte arttığını, 40'lı yaşlardan sonra görülme sıklığının %50 nin üzerine çıktığını göstermiştir.<sup>9</sup>

### **2.2. APİKAL PERİODONTİTİSİN ETİYOLOJİSİ**

Apikal periodontitis oluşumunda en önemli etken bakteriler ve bakteri ürünleridir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada dişlerin pulparı oral kaviteye açık bırakılarak, meydana gelen pulpal ve periapikal değişiklikler incelenmiştir. Çalışma sonucunda steril hayvanlarda apikal periodontitis oluşumu gözlenmezken, normal ağız florasına sahip sıçanlardan alınan radyografilerde radyolüsent alanlar gözlemlenmiştir<sup>10</sup>. Yapılan diğer çalışmalar da bugün mikroorganizmaların apikal periodontitis etiyojisinde temel bir rol aldığını açıkça ortaya koymaktadır.<sup>11</sup> Bakteriler pulpaya çürükler, travmaya bağlı oluşan çatlaklar, kırıklar ve iyatrojenik hatalar neticesinde ulaşabilir.

Bakteriler dışında kimyasal ürünler, mekanik irritasyon ve yabancı cisimler de apikal periodontitis etiyojisinde yer alan diğer dış faktörlerdir. Apikal periodontitis oluşumunda iç faktörler olarak konağın metabolik ürünleri, inflamatauar mediatörler ve sitokinler gösterilmiştir<sup>12</sup>.

#### **2.1.1. KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

##### **2.1.1.1. SEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİS**

Semptomatik apikal periodontitis, apikal periodonsiyumun enflamasyonuna bağlı, ağrı eşiğinin düşmesi ve hiperaljezi sebebiyle perküsyon ve palpasyonda ağrı ile karakterize klinik bir durumdur. Diş vital veya devital olabilmektedir. Radyografide

genellikle apikal bölgede kemik yıkımı görülmezken periodontal aralıkta genişleme görülür.<sup>13</sup>

### **2.1.1.2. ASEPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİS**

Aseptomatik apikal periodontitis, pulpal enflamasyonun apikal bölgeyi etkileyerek bölgede kemik yıkımına neden olan, konak cevabının kalıcı enflamatuar uyarana adaptasyon gösterdiği, radyografide etkilenen diş kökünün etrafında radyolüsent alanla karakterize aseptomatik bir klinik durumdur.<sup>14</sup> Gelişimi genellikle semptom vermez, sıklıkla bir radyografide keşfedilene veya semptomatik bir lezyona dönüşene kadar hasta tarafından fark edilmez. Aseptomatik apikal periodontitisle ilişkili radyolüsent alan histolojik olarak granülom veya kist tanısı alır. Ancak konvansiyonel radyografilere bakılarak lezyonun histolojik tanısı hakkında fikir edinilemez. Diş vitalite testlerine genellikle negatif cevap verir. Hasta çiğneme esnasında ağrı hissetmemekle birlikte perküsyonda diğer dişlerden farklı bir his olduğundan söz edebilir.<sup>15</sup>

### **2.2. APİKAL PERİODONTİTİSİN PATOGENEZİ ve İMMUN YANIT**

Mikroorganizmalar, toksinleri ve metabolik ürünleri periapikal bölgeye ulaştığında enflamatuar süreci başlatabilmektedir. Fagositler, B lenfositler ve dendritik hücreler gibi konakçı hücreleri üzerinde, mikroorganizmaların sunduğu farklı moleküler yapıları (PAMPs) tanıyan reseptörler (PRRs) ve “Toll-like reseptör” adı verilen reseptörler bulunmaktadır. Konakçı hücrelerinde bulunan bu reseptörler sayesinde dokuya giren bir patojen tanınarak immün süreç başlamaktadır.<sup>16-19</sup>

Enflamasyonda bölgedeki damarlarda vazodilatasyon ve permeabilitede artış meydana gelen ilk değişikliklerdendir. İrritana karşı ilk reaksiyon dokudaki makrofajlar ve diğer bağ dokusu hücrelerince başlatılır ve vasküler değişiklikler oluşur. Vazodilatasyon ile kapiller yataklar kanla dolarak enflamasyonun temel bulgularından

kızarıklık ve sıcaklık artışı meydana gelir. Mikro damarlarda geçirgenlik artışı ile lökositler damar duvarına yaklaşır ve dokuya geçerler.

Gram negatif bakterilerin duvarlarında bulunan lipopolisakkaritler makrofajları aktive ederek enflamatuvar sitokinlerin ve endotel hücreleri ile etkileşime girerek adezyon moleküllerinin salınımını artırır. Bunun sonucunda bölgeye lökosit göçü başlar. Enflamasyonda bölgeye ilk olarak polimorfonükleer lökositler gelir.<sup>20</sup> PMN'ler sadece fagositoz yapmakla kalmaz, aynı zamanda lökotrienler ve prostoglandinleri salgılar. Böylece daha fazla nötrofil ve makrofaj enflamasyon bölgesine çekilir. Aktive makrofajlar TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar mediatörler salgılayarak vasküler cevabı artırır, osteoklastik kemik yıkımını indükler.<sup>21</sup> Doğal immun sistemin non spesifik cevabıyla bu reaksiyonlar meydana gelse de kök kanal sistemindeki mikroorganizma ve yan ürünlerinin kaynağı ortadan kaldırılamadığı için sürekli enfeksiyonlara karşı daha spesifik olan kazanılmış immun yanıt devreye girer. Kazanılmış immun yanıt, doğal immün yanıtın kapasitesini aşan, süreklilik gösteren ciddi enfeksiyonlara karşı gelişmektedir. Kazanılmış immünite, patojene spesifik olarak gelişir ve patojenle tekrar karşılaşıldığında daha güçlü olarak yanıt verilmesini sağlar.<sup>17</sup>

### **2.2.1. HÜCRE BİYOLOJİSİ**

Kazanılmış immun yanıtın hücreleri olan T ve B lenfositler apikal periodontitis gelişiminde rol oynayan hücrelerdir. Bu hücreler, morfolojik olarak benzerdirler ve mikroskopik inceleme ile ayırt edilemezler, fakat yüzey reseptörleri bazında, bunlara karşı monoklonal antikorların kullanılmasıyla fenotiplenirler ve başkalaşım kümesi (CD) numarası olarak da isimlendirilirler.<sup>16, 22</sup>

T- Lenfositler kemik iliğinde üretildikten sonra timusta bölünerek çoğalır ve çok sayıda antijene karşı yanıt geliştirecek şekilde çeşitlendirilir. B lenfositlere benzer görev alan T hücreleri, T helper/inducer olarak isimlendirilir ve CD4<sup>+</sup>'tir. T helper (Th)

hücrelerinin farklı sitokin grupları salgılayan Th1, Th2 ve Th17 olmak üzere üç alt tipi vardır. Th1 hücreleri, makrofajları klasik yoldan aktive eden interferon gama (IFN- $\gamma$ ) üretirler. Th2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13 üretirler ve makrofajların alternatif yoldan aktivasyonunu sağlarlar. Th17 hücreleri ise nötrofil ve monositlerin enflamasyon yerine göçünü sağlayan kemokinlerin üretilmesinden sorumludur. Doğrudan toksik ve baskılayıcı özellik gösteren T hücreleri T sitotoksik olarak isimlendirilir ve CD8<sup>+</sup>'tir.<sup>22-</sup>

24

B lenfositler kemik iliğinde üretilir ve olgunlaşır. B lenfositlerde T lenfositlerden farklı olarak antijene yanıt hücre tarafından değil, hücrenin aktif olarak salgıladığı antikolarca verilmektedir.<sup>17</sup>

Doğal öldürücü lenfositler yabancı hücre, enfekte hücre ve tümör hücrelerini tanıyıp öldürme yeteneği olan hücrelerdir.<sup>17</sup> Bu hücrelerin apikal periodontitis lezyonlarında bulunabileceği gösterilmiştir.<sup>25</sup>

Makrofajlar apikal periodontitis gelişiminde rol oynayan bir diğer önemli hücre tipidir.<sup>26</sup> Konak savunmasında makrofajlar klasik ve alternatif yol olmak üzere iki şekilde aktive edilirler. Klasik yoldan makrofaj aktivasyonu endotoksin, lipopolisakkarit gibi bakteri ürünleri, yabancı partiküller ve T lenfositlerin salgıladığı IFN- $\gamma$  ile uyarıldığında gerçekleşir. Bu şekilde aktive olan makrofajlar ürettikleri nitrik oksit, serbest oksijen radikaller ve lizozom enzimleri ile fagositoz yaparken bir taraftan da enflamatuar mediatörler ve proenflamatuar sitokinler salgılayarak konağın irritana cevabını artırır. Alternatif yoldan makrofaj aktivasyonu ise IFN- $\gamma$  dışındaki sitokinlerle uyarılarak gerçekleşir. Bu şekilde uyarılan makrofajlar fagositozdan ziyade doku onarımında görev alırlar. Adaptif immün cevapta, aktive makrofajlar antijen sunan hücre fonksiyonu görürler.<sup>14, 17, 24</sup>

Kemik iliği kökenli immün sistem hücreleri olan dendritik hücrelerin apikal periodontitis lezyonlarında varlığı gösterilmiştir.<sup>27</sup> Dendritik hücreler, T lenfositler için antijen sunan hücrelerdir. Protein yapıdaki antijenlere karşı adaptif immün yanıt başlatılmasını sağlarlar. Bu hücreler IL-12 üreterek hücre aracılı immünitede görev almaktadır.<sup>22</sup>

Osteoklastlar, kemik metabolizmasında kemiğin yıkımında görev alan çok çekirdekli hücrelerdir ve kemik iliği kökenli osteoklast prekürsör hücrelerinin diferensiyasyonu ile oluşur. Bu farklılaşmada granülosit makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF), RANKL, osteoprotegerin (OPG), prostaglandinler gibi birçok büyüme faktörü ve mediatör görev almaktadır. Osteoklastlar ve osteoklast progenitör hücreleri üzerinde reseptör aktivatör nuklear faktör Kappa B (RANK) adı verilen reseptörler bulunmaktadır. Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteoprotegerin ve RANK ligand (RANKL), osteoklastların aktivasyonu ve farklılaşmasında görevli iki ana sitokindir. RANKL'in RANK'a bağlanmasıyla osteoklast prekürsör hücreleri olgun osteoklastlara dönüşür, olgun osteoklastlar aktive olur. OPG'nin RANKL'a bağlanması ile RANKL aktivasyonunu önler. IL-1, IL-6 ve TNF gibi proenflamatuar mediatörler de osteoklast prekürsörlerinin osteoklastlara dönüşümüne aracılık eder. Apikal bölgede kemik yıkımı apikal periodontitisin bir göstergesidir.

Malessez epitel artıkları, kök gelişimi esnasında Hertwing epitel kınının parçalanması sonucu oluşan dejenere olmadan kalmış epitel hücrelerdir. Çekilmiş dişlerden elde edilen lezyonların incelenmesi sonucu enflamatuar periapikal lezyonlu dişlerin %52'sinde bu hücrelerin patolojik çoğalması görülmüştür.<sup>28</sup> Enflamatuar yanıtta görev alan büyüme faktörleri ve diğer sitokinlerin bu çoğalmaya neden oldukları düşünülmektedir.

## 2.2.2. ENFLAMATUAR MEDIATÖRLER

Enflamatuar mediatörler, hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan, hücreler arası iletişimi sağlayan, enflamasyon ve immün cevabın aracıları olarak fonksiyon gören polipeptid ürünlerdir. Enflamasyon bölgesindeki hücrelerden kaynaklanan başlıca mediatörler:

- Histamin
- Serotonin
- Prostaglandinler
- Lökotrienler
- Trombosit aktive edici faktör
- Reaktif oksijen türevleri
- Nitrik oksit
- Sitokinler (TNF, IL-1, IL-6)
- Kemokinlerdir.

Plazma proteinlerinden kaynaklı mediatörler genellikle karaciğerde sentezlenir. Bunlar:

- Kompleman
- Kininler
- Proteazlar'dır.

### 2.2.2.1. TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ , özellikle aktive makrofajlar tarafından üretilen, farklı hücre tipleri üzerinde etkili olan, proenflamatuar ve immün düzenleyici görev yapan proteindir. Fibroblast, osteoblast gibi birçok hücre tipinde proteaz ve prostaglandin sentezini uyarır. İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalar TNF- $\alpha$ 'nın, enflamasyonda üretilen en güçlü osteoklastojenik mediatörlerden biri olduğunu göstermiştir.<sup>29, 30</sup> TNF- $\alpha$  RANKL

uyarılmasıyla osteoklast farklılaşmasına otokrin bir mekanizma ile aracılık eder.<sup>31</sup> TNF- $\alpha$  ile indüklenen osteoklastlar IL-1 varlığında dentinde rezorbsiyon çukurları oluşturabilmektedir.<sup>32</sup> Osteoklastların TNF- $\alpha$  aracılığıyla iltihaplı bölgeye göçü enflamasyona bağlı kemik yıkımının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır.

#### **2.2.2.2. IL-1 $\beta$**

11 üyeden oluşan IL-1 ailesi immün cevap, enflamasyon ve doku yıkımını sağlayan ana sitokinlerindedir. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-Ra) in vitro ve hayvanlar üzerinde çalışılmıştır. IL-1 $\beta$ , kemik rezorbsiyonunun en güçlü stimulatörlerinden biridir. IL-1 $\beta$ , RANKL üretim kapasitesini artırarak osteoklastogenezisi uyarır.<sup>33</sup> RANKL, osteoblastlar, kemik iliği stromal hücreleri, aktive T lenfositler ve endotel hücrelerinden salgılanan, RANK'a bağlanarak osteoklast prekürsörlerinden osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivasyonunu indükleyen bir sitokindir. IL-1  $\beta$  buna ek olarak kemikte prostaglandin sentezini artırarak kemik rezorbsiyonunu artırır.<sup>34,35</sup> IL-1 $\beta$ 'nın IL-1 $\alpha$ 'ya göre alveol kemiği üzerinde 10-15 kat daha fazla katabolik etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>36-38</sup> IL-1 $\beta$ , bakteriler, endotoksin veya bakteriyel lipopolisakkaritlerle uyarılan makrofajlar tarafından salgılanır. IL-1 salgılanmasını uyarın konağa bağlı faktörler ise, C5a, koloni stimüle edici faktör, TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$ 'dir.<sup>39</sup>

### **2.3. APİKAL PERİODONTİTİSİN TEDAVİSİ**

Genel olarak bir enflamasyonun ortadan kaldırılması konağın savunma mekanizmaları tarafından sağlansa da, inatçı enfeksiyonların dahil olduğu enflamatuvar durumlarda; drenaj, sistemik antibiyotik uygulaması gibi tedavi seçeneklerine başvurulmaktadır. Ancak endodontik enfeksiyonlar kaynağını kan dolaşımından yoksun bir bölge olan pulpa boşluğundan aldığı için konağın savunma mekanizmaları veya antibiyotik uygulaması gibi girişimlerle ortadan kaldırılamamaktadır. Apikal



periodontitisin tedavi prensibi dokuda enflamasyona sebep olan bakteri ve bakteri ürünlerinin kaynağının ortadan kaldırılmasına dayanmaktadır.<sup>40-42</sup>

### **2.3.1. KÖK KANAL TEDAVİSİ**

Bakteri rezervuarı haline gelen enfekte kök kanal sisteminin mekanik ve kimyasal debridmanı ve tekrar bakteri üremesine yol açabilecek ortamın ortadan kaldırılması için kök kanal tedavisi yapılması gerekmektedir. Apikal periodontitis olgularının, enflamasyonun pulpa ötesine uzandığı ve enflamasyonun kemik yıkımına sebep olacak kadar ilerlemiş olduğu göz önüne alındığında, kemomekanik preparasyonun yanında optimal dezenfeksiyonu sağlamak amacıyla kanal içi ilaç kullanımının olumlu etki sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>43-46</sup>

#### **2.3.1.1. KANAL İÇİ MEDİKAMENTLER**

Periapikal lezyonlu ve nekrotik pulpalı dişlerde, sayı ve çeşitlilik bakımından daha fazla mikroorganizma bulunmaktadır. Bu dişlerde iyi bir kemomekanik preparasyon yapılsa da kanal aletlerinin ulaşamadığı yan kanallar ve apikal delta gibi bölgeler mikroorganizmaların canlılığını sürdürebileceği alanlar olarak kalır. Bu bölgeler için daha etkili bir temizleme kanal içi medikament kullanımıyla mümkündür.<sup>47</sup>

Kök kanal tedavisi tek seansta tamamlanmadığında kanal içindeki canlı bakterilerin seanslar arasında çoğaldıkları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>48, 49</sup> Bu çoğalmayı durdurmak ve kök kanalının optimum dezenfeksiyonunu sağlamak amacıyla kanal içi medikamentler kullanılmaktadır. İdeal kanal içi medikamentten, bakteri üremesini durduracak fiziksel bariyer olması, uzun süre antibakteriyel etkisini koruması, dişlerde yumuşak ve sert dokularda renklenmeye neden olmaması, kolay uygulanıp kolay uzaklaştırılabilmesi ve periapikal dokularda tahriş oluşturmayacak biyouyumlulukta olması beklenmektedir.

Endodontide kanal içi spesifik medikament kullanımı 19. yüzyılda başlamıştır. Eskiden rutin olarak kullanılan materyallerden bir kısmı günümüzde toksik içeriğinden dolayı terk edilmiştir. Kanal içi medikamentler içeriklerine göre sınıflandırılabilirler:

- Fenol içeren bileşikler
  - Öjenol
  - Kamfırlı fenol
  - Kamfırlı paramonoklorofenol
  - Metakrezilasetat (Krezatin)
  - Krezol
  - Timol
- Aldehit içeren bileşikler
  - Formokrezol
  - Glutaraldehit
- Halojenler
- Steroidler
- Antibiyotikli patlar
- Klorheksidin
- Kalsiyum hidroksit

#### **2.3.1.1.1. KALSİYUM HİDROKSİT**

Kalsiyum hidroksit molekül ağırlığı  $74.08 \text{ gr mol}^{-1}$  olan kokusuz beyaz toz formunda bir maddedir. Doğada bulunan kireç taşı (kalsiyum karbonat) yüksek sıcaklığa maruz bırakıldığında karbondioksit açığa çıkararak kalsiyum oksit oluşur. Kalsiyum oksit su ile tepkimeye girdiğinde kalsiyum hidroksit meydana gelir. Kalsiyum hidroksit 19. yüzyılda endodonti pratiğine girmiş olup günümüzde en yaygın kullanılan kanal içi

medikamentlerden biridir.<sup>50-52</sup> Suda çözünürlüğü düşüktür. Kalsiyum hidroksit su ile temas ettiğinde  $Ca^{+2}$  ve  $OH^-$  iyonları açığa çıkarak pH'ı 12,5 seviyesine yükselir.

### ***ETKİ MEKANİZMASI:***

Kalsiyum hidroksit distile su, serum fizyolojik, anestezi solüsyon, zeytin yağı, gliserin, propilen glikol, polietilen glikol, metakrilasetat, kamfırlı paramonoklorofenol gibi maddelerle karıştırılarak lentülo yardımı ile kanal içine uygulanmaktadır. Bazı çalışmalarda kalsiyum hidroksit içerisine irritasyona yol açabilecek antimikrobiyal maddeler eklemenin gereksiz olduğu ifade edilirken<sup>53</sup> bazı çalışmalarda ise bu maddelerin taşıyıcı olarak kullanıldığı kalsiyum hidroksit patlarında antimikrobiyal etkinliğin arttığı rapor edilmiştir.<sup>54, 55</sup>

Kanal içi medikamentler ağız sıvılarındaki mikroorganizmaların kanalı yeniden kontamine etmesini, yapılarındaki antimikrobiyal özellikler veya oluşturdukları fiziksel bariyerle engelleyebilir. Antimikrobiyal özellik göstererek kontaminasyonu engelleyen kanal içi medikamentlerde ağız sıvıları medikamenti seyreltebilir ve etkinliğini azaltabilir. Mikroorganizma sayısı medikamentin antimikrobiyal kapasitesini aşarsa tekrar kontaminasyon meydana gelebilir. Kanal içine yerleştirilen kalsiyum hidroksit, yüksek pH'ı ile antimikrobiyal özellik gösterse de enfekte kanal florasında bulunan tüm bakterilere etki etmeyebilir. Böyle durumlarda kalsiyum hidroksitin sudaki düşük çözünürlüğüyle fiziksel bariyer özelliği ön plana çıkmaktadır. Kanal içerisinde mevcut olan patojenlerin alanlarını kısıtlayarak besine ulaşmalarına ve üremelerine engel olmaktadır.<sup>56</sup>

Kalsiyum hidroksitin antimikrobiyal özelliğini ortama saldığı  $OH^-$  iyonlarıyla üç temel mekanizma üzerinden gösterdiği düşünülmektedir:

1) OH<sup>-</sup> iyonları mikroorganizmaların hücre membranlarında bulunan fosfolipitlerin peroksidasyonuna neden olarak mikroorganizmalar için yaşamsal olan bu yapıya zarar verir.<sup>57</sup>

2) OH<sup>-</sup> iyonları DNA'nın sarmal yapısını bozarak mikroorganizmaların kalıtım materyaline zarar verir. Bu da hücresel faaliyetler ve çoğalma için gerekli olan DNA replikasyonunu engeller. Serbest radikaller bunun yanı sıra öldürücü mutasyonlara da neden olabilmektedir.<sup>58</sup>

3) Kalsiyum hidroksitin neden olduğu ortamın yüksek pH'ı mikroorganizmaların enzimatik aktivitelerini engeller. Proteinlerin fonksiyon gördüğü tersiyer yapıyı bozarak denatürasyona neden olur.<sup>57</sup>

***Endotoksin Üzerine Etkisi:*** Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan endotoksin, lipopolisakkarit yapıdadır. Kalsiyum hidroksitin bu lipopolisakkaritleri, temasa geçerek detoksifiye ettiği gösterilmiştir.<sup>59</sup> Toksik bileşikler olan endotoksinler makrofaj ve nötrofil gibi immun sistem hücrelerini etkileyip TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8 gibi enflamatuar mediatörlerin salınımına yol açarlar. Jiang ve arkadaşları bakteriyel lipopolisakkaritlerin indüklediği doza bağımlı osteoklast benzeri hücre oluşumunun kalsiyum hidroksit uygulamasıyla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığını göstermişlerdir.<sup>60</sup> Katebzadeh ve arkadaşları yaptıkları in vivo çalışmada periapikal lezyonlu dişlerde kalsiyum hidroksit uygulamasının periapikal bölgede enflamasyonu azalttığını rapor etmişlerdir.<sup>61</sup> Tanomaru ve arkadaşları in vivo araştırmalarında kemomekanik preparasyon ve irrigasyon solüsyonlarının endotoksin inaktivasyonunda yetersiz kaldığını, kanal içi kalsiyum hidroksit uygulamasının endotoksinlerin indüklediği toksik etkileri inaktive etmede daha etkin olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>62</sup>

**Mantarlar Üzerine Etkisi:** Mantarlar primer kök kanalı enfeksiyonlarında çok sık izole edilmemekle birlikte kanal tedavilerinin başarısız olduğu inatçı enfeksiyonlarda daha yaygın olarak görülürler.<sup>63, 64</sup> *Candida albicans* enfekte kök kanallarından en sık izole edilen mantar türüdür. *Candida* türlerinin kalsiyum hidroksite dirençli oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>65, 66</sup>

**Biyofilm Üzerine Etkisi:** Biyofilm, mikroorganizmalar tarafından oluşturulan, mikroorganizmaların herhangi bir yüzeye, matriks ara yüzeyine veya birbirlerine yapışmalarını sağlayan, mikroorganizmaların içinde gömülü olarak bulunduğu ekstraselüler polimerik maddeden oluşmuş matriks olarak tanımlanabilir.<sup>67</sup> Biyofilm yapısı mikroorganizmaların iletişim kurmalarını, değişen şartlara adaptasyon göstermelerini ve antimikrobiyal ajanlara karşı daha dirençli olmalarını sağlamaktadır.<sup>68</sup> Nair ve arkadaşları yaptıkları in vitro çalışmada tek seansta tamamlanan kök kanal tedavilerinde kanalların preparasyonun ulaşmadığı bölgelerinde biyofilm oluşumunu göstermişlerdir.<sup>69</sup> Mohammadi ve arkadaşları araştırmalarında kalsiyum hidroksitin kök kanalı patojenlerinden birçoğuna etkili olmasına rağmen *E. Faecalis* ve *C. Albicans*'a karşı daha az etkili olduğunu, biyofilmlere etkisinin ise tartışmalı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>70</sup> Chai ve arkadaşları antibiyotiklerin ve kalsiyum hidroksitin biyofilm üzerine etkisini araştıran çalışmasında, eritromisin, oksitetrasiklin ve kalsiyum hidroksitin *E. Faecalis* biyofilmini tamamen ortadan kaldırdığını, bununla birlikte ampisilin, kotrimoksazol, vankomisin ve vankomisini takiben gentamisinin biyofilmi tamamen ortadan kaldırmada yetersiz kaldığını belirtmişlerdir.<sup>71</sup>

**Dokular Üzerine Etkisi:** Kalsiyum hidroksit karbondioksit ile karşılaştığında kalsiyum karbonata dönüşür. Bu özelliği sayesinde canlı dokularda, dokudan aldığı karbondioksitle yüzeyel bir nekrotik tabaka oluşturup, bu tabaka altındaki dokuda dolaylı yoldan tamir süreci başlatır. Ölü dokular ve mikroorganizmalar gibi devamlı

karbondioksit sağlayamayacak dokularda ise kalsiyum karbonat tabakası oluşmaz ve bu dokuları parçalayan antibakteriyel özellik ön plana çıkar.<sup>52, 72</sup>

Kalsiyum hidroksit antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra dokuda bazı biyolojik etkiler de gösterir: Yüksek pH'sı ile rezorbsiyona neden olan asidik ortamı nötralize ederek rezorbsiyonu engeller,<sup>73</sup> osteoblastların ve sementoblastların uyarılmasını sağlayarak iyileşmeyi hızlandırır,<sup>74</sup> enflame dokuda TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , CGRP gibi proinflamatuvar mediatörlerin seviyesini düşürür,<sup>75</sup> kistik lezyonlarda kisti çevreleyen epiteli parçalayarak iyileşme sürecini hızlandırır.<sup>76</sup>

***Ağrı Üzerine Etkisi:*** Kalsiyum hidroksitin ağrı üzerine etkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Post operatif ağrı üzerine yapılan klinik bir çalışmada kanal içi medikament olarak kullanılan kalsiyum hidroksit ve klorheksidinin etkisi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucuna göre kalsiyum hidroksit grubunda post operatif ağrı klorheksidin grubundan daha düşük bulunmuştur ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.<sup>77</sup> Akut apikal periodontitis tanısı konmuş dişler üzerinde yapılan bir çalışmada kalsiyum hidroksit, klorheksidin ve klorheksidinle karıştırılarak hazırlanmış kalsiyum hidroksit uygulanan ve kanal içi medikament kullanılmayan 4 gruba ayrılmış ve kök kanal preparasyonu sonrası ağrı seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre klorheksidinle hazırlanmış kalsiyum hidroksit ve klorheksidin gruplarında post operatif ağrı yalnız kalsiyum hidroksit kullanılan ve kanal içi medikament kullanılmayan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Yalnız kalsiyum hidroksit kullanılan grup ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.<sup>78</sup> Bir başka çalışmada kanal içi medikament olarak kalsiyum hidroksit ile polimiksin B sülfat, neomisin sülfat, hidrokortizon karışımının postoperatif ağrı üzerine etkisini değerlendirilmiştir. Çalışma sonucuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>79</sup> Anjaneyulu ve arkadaşları

kanal içi ilaç olarak kullanılan kalsiyum hidroksitin tedavi sonrası ağrı üzerine etkisini değerlendirmek üzere yaptıkları sistematik derlemenin sonucunda postoperatif ağrı üzerine etki üzerinde etkisini ortaya koyacak açık bir kanıt olmadığını rapor etmişlerdir.

## **2.4. POST OPERATİF AĞRI**

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanıma göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, mevcut ya da muhtemel bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duyuşsal, hoş olmayan bir algıdır. Endodontik tedavi sonrası ağrıyı değerlendiren bir sistematik derleme ağrı prevalansının %3 - 58 arasında olduğunu bildirmiştir.<sup>80</sup>

Amerikan Endodonti Birliği asemptomatik pulpal veya periapikal hastalığın kök kanal tedavisi başlangıcından veya devamından sonra akut alevlenmesini “flare-up” olarak tanımlamıştır.<sup>81</sup> Asemptomatik bir dişte, bir hastada tedavi sonrasında da semptom görülmezken bir diğer hastada akut alevlenme veya ağrı görülebilir. Seanslar arası şiddetli ağrı hücresel düzeyde meydana gelen değişikliklerin klinik duruma yansımalarıdır ve hem hasta hem de hekim açısından sıkıntılı bir durumdur. Akut alevlenme, mekanik, kimyasal, immünolojik ve mikrobiyal faktörleri içeren kompleks bir klinik durumdur. Ayrıca yaş, cinsiyet, periapikal lezyonun boyutu, psikolojik durum ve tedavi protokolü de akut alevlenme oluşumuna etki edebilen diğer faktörlerdir. Seanslar arası akut alevlenme insidansı %1.4 - %20 arasında rapor edilmiştir.<sup>15, 82-87</sup>

### **2.4.1. AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ**

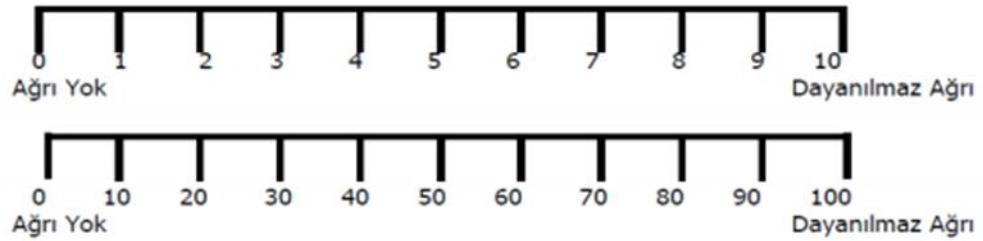
Ağız sağlığı, hayat kalitesine etki eden önemli bir parametredir. Bireyin ağız sağlığıyla hayat kalitesinin ilişkisini değerlendiren, Oral Health Related Impacted Profile (OHIP), Oral Impact of Daily Performance (ODIP), Oral Health Related-Quality of Life (OHQOL) gibi birçok indeks bulunmaktadır. Bunlardan OHIP-14 diş hekimliğinde en sık kullanılan indekstir.<sup>88</sup> Bu indekste hayat kalitesini değerlendirme

amacıyla sorulan 14 sorudan biri de ağrı ile ilgilidir. Ağrı, hastaların diş tedavisinden korkmasına, önceki tecrübelerinden yola çıkarak tedaviyi ertelemesine veya tamamen reddetmesine neden olabilmektedir. Bu sebeple ağrı tedavi planlamasında ve tedavi sonrası dönemde değerlendirilip hastanın bu konudaki endişeleri ortadan kaldırılmalıdır.<sup>89</sup>

Ağrı karmaşık ve kişisel bir deneyim olduğundan bireyin hissettiği ağrının tam olarak belirlenip standardize edilebilmesi mümkün değildir. Yine de günümüzde ağrı değerlendirmesi için birçok ölçek kullanılmaktadır.<sup>90</sup> Bu ölçekler tek boyutlu ve çok boyutlu olmak üzere ikiye ayrılırlar.

**Tek boyutlu ölçekler**, değerlendirmenin bizzat hasta tarafından yapıldığı, ağrı şiddetini doğrudan ölçmeyi hedefleyen ölçeklerdir. Bu ölçekler:

- Sayısal ölçekler



Şekil 2.1. Sayısal Ölçekler

- Sözel kategori ölçeği



Şekil 2.2. Sözel Kategori Ölçeği



- Yüz ifadesi skalası



Şekil 2.3. Yüz İfadesi Skalası

- Burford ağrı termometresi

**Burford Ağrı Termometresi**

İsim: .....

Kullanım: Ağrınızı en iyi tanımlayan rakamın karşısına "x" işareti koyunuz.

Tarih

Saat

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

Analjezik: zamanı, ismi, dozu, veriliş yolu					
Ağrının yeri					
Hemşirenin yorumu					
Hastanın yorumu *					

\* Yürüme, uyku, banyo, yeme ve içme gibi aktivitelerle ağrı ilişkisini içerebilir.

Şekil 2.4. Burford Ağrı Termometresi

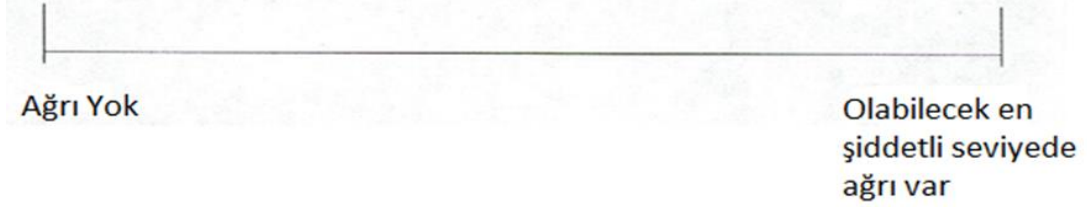
- Görsel analog skala

**Çok boyutlu ölçekler**, tek boyutlu ölçeklerin ağrının doğasını ortaya koymada yetersiz kaldığı düşünülerek geliştirilmiştir. Bu ölçeklerde ağrının şiddetinin yanı sıra yüzeysel veya derin olması, zamanla ilişkisi gibi daha detaylı ölçüm parametreleri bulunmaktadır. Bu ölçekler:

- Mc Gill Melzack Ağrı Soru Formu
- Dartmouth Ağrı Soru Formu
- West Haven-Yale Çok Boyutlu Ağrı Çizelgesi
- Anımsatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı
- Wisconsin Kısa Ağrı Çizelgesi
- Ağrı Algılama Profili
- Davranış Modelleri

#### **2.4.1.1. GÖRSEL ANALOG SKALA (GAS)**

Görsel analog skala, 10 cm'lik, bir ucunda ağrı yok, diğer ucunda şiddetli ağrı yazan bir çizgidir. Hastadan çizgi üzerinde ağrısını ifade eden yeri işaretlemesi istenir. Ağrı yok yazan uçtan işaretlenmiş yere kadar olan aralık ölçülerek kaydedilir. Görsel analog skalanın dikey kullanılmasının hastalar tarafından daha iyi anlaşıldığını belirten çalışma yapılmıştır.<sup>91</sup> Ağrı şiddetini yansıma bakımından diğer ölçeklerle karşılaştırıldığında GAS'ın iyi bir yöntem olduğu bildirilmiştir. GAS hastaya iyi bir şekilde anlatılmalıdır. Hastanın dikkatsiz veya kooperasyonunun eksik olduğu durumlar ölçeğin güvenilirliği azaltabilmektedir.<sup>92</sup>



**Şekil 2.5.** Görsel Analog Skala

## 2.5. OZON

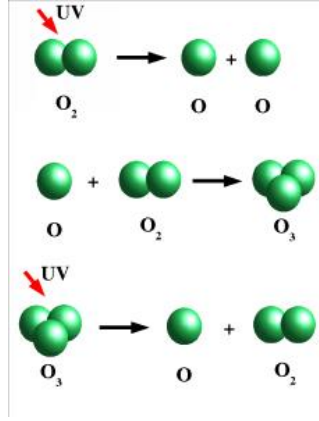
Ozon, doğada gaz halinde bulunan, 3 oksijen atomunun kovalent bağla bağlanması sonucu oluşan bir moleküldür.<sup>93</sup> Kendine has bir kokusu vardır ve çok açık mavi renktedir.

Atmosferdeki ozonun %10 'u yeryüzünden itibaren 11-12 km kadar yükseklikteki katman olan troposferde bulunur. Kalan %90'lık kısmı ise troposfer tabakasının üzerinde başlayan ve 50 km yüksekliğe uzanan stratosfer tabakasında bulunmaktadır. Atmosferde bulunan ozon güneşten gelen yüksek frekanslı ultraviyole ışınlar etkisiyle sürekli olarak oksijenden oluşturulup oksijene yıkılmaktadır. Bu sayede ozon, güneşten gelen zararlı ultraviyole B ve C ışınlarını absorbe ederek yeryüzüne ulaşmalarına engel olur.<sup>94</sup>

### 2.5.1. OZONUN FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Molekül kütlesi  $47,98 \text{ gr mol}^{-1}$  olan ozon en güçlü oksidan maddelerden biridir. Oksijen molekülü yüksek enerjiye maruz kaldığında atomik oksijene ayrışır. Ayrışan oksijen atomları bir oksijen molekülüyle birleştiğinde ozon meydana gelir. Bu tepkime aşağıdaki gibidir:





**Şekil 2.6.** Ozon Molekülü Oluşumu

Ozon oksijenden 1,6 kat daha yoğundur ve sudaki çözünmesi oksijenden 10 kat daha fazladır. Oldukça kararsız bir molekül olan ozonun 20 °C’de yarılanma ömrü 40 dk’ dır. Bu sebeple depolanamaz.<sup>95</sup> Ozonun suda çözünme işlemi hidrosil iyonları ayrışmayı hızlandırmaktadır.<sup>96</sup>

### 2.5.2. MEDİKAL OZONUN TARİHÇESİ

Ozon, 1840 yılında Christian Friedrich Schönbein tarafından keşfedilmiştir. Adını Yunanca koklamak anlamına gelen “ozein” kelimesinden almıştır. Keşfinden bir süre sonra ozonun antimikrobiyal etkisi farkedilmiş ve ameliyathane dezenfeksiyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Birinci Dünya Savaşı sırasında travma sonrası gangren, enfekte yaralar ve hardal gazı yanıklarının tedavisi amacıyla kullanılmıştır.<sup>97</sup>

Diş hekimliği pratiğinde ozonlu suyu enfekte yara yüzeyleri ve kronik periodontal problemleri tedavi etmek amacıyla kullanan ilk kişi Dr. Edward Fisch’tir. Bu uygulamasını Alman cerrah Dr. Erwin Payr’a tanıtmıştır. Erwin Payr da ozonu kendi hastaları üzerinde kullanmış, elde ettiği sonuçları 59. Alman Cerrahi Derneği Kongresi’nde paylaşmıştır. Bu tarihten sonra ozonun tıp alanında uygulamaları ivme

kazanmıştır. 1957 yılında Alman asıllı Dr. J. Hansler medikal alanda kullanılan ozon jeneratörü patentini almıştır.<sup>98</sup>

### **2.5.3. OZONUN TIPTA UYGULAMA ALANLARI**

Ozon tedavisi, ozon oksijen karışımının çeşitli yollarla (intravenöz, intraarteriyel, intramusküler, intraperitoneal, intraplevral, periartiküler, miyofasiyal, intradiskal, intraforaminal, intralezyonel, topikal, nazal, tubal, auriküler, oral, vajinal ve rektal) uygulanması işlemidir.<sup>99</sup> Ozon uygulamaları gaz formunda ozon, suda çözülmüş ozon ve ozonize edilmiş yağ ile olmak üzere 3 şekilde yapılmaktadır. Ozon uygulaması, emboliye neden olacağı için damar içine gaz formunda yapılamaz. Ozon tek başına uygulanamaz, uygulanan karışımın en az %95'inin oksijen molekülünden oluşması gereklidir. Ayrıca bu karışımın atmosferdeki normal havayla karışmamasına özen gösterilmelidir. Çünkü ozon reaktif bir gaz olduğundan havadaki azotla tepkimeye girerek dokular için toksik özellik taşıyan nitrojen dioksit oluşturabilmektedir. Ozon tedavisi ile;<sup>100, 101</sup>

- Patojenlerin ortadan kaldırılması,
- İyi bir oksijen metabolizması sağlanması,
- Faydalı bir ekolojik çevrenin indüksiyonu,
- Kan dolaşımının artırılması,
- Bağışıklık sisteminin aktive edilmesi,
- Humoral antioksidan sistemin stimülasyonu amaçlanır.

Ozon tedavisi özellikle enflamatuar hastalıkların tedavisinde başarıyla uygulanmaktadır. Genel olarak ozon tedavisi endikasyonlarını şu şekilde sıralayabiliriz.<sup>102-105</sup>

- Özellikle antibiyotiğe dirençli bakteri, mantar ve virüs hastalıkları olmak üzere akut ve kronik enfeksiyöz hastalıklar,
- Osteomyelit, plevral ampiyem, peritonit, fistül ve abseler, yatak yaraları, kronik ülserler ve enfekte yaralar,
- Hepatitler, herpetik enfeksiyonlar, herpes zoster, papilloma virüs ve paraziter enfeksiyonlar,
- Multipl skleroz, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar,
- İskemik hastalıklar,
- Yaşa bağlı maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati, ani duyma kaybı, tinnitus gibi dejeneratif hastalıklar,
- Pulmoner hastalıklar,
- Deri hastalıkları,
- Kemorezistan metastatik kanser ve kansere bağlı yorgunluk tedavisi,
- Ortopedik hastalıklar, osteoartroz,
- Fibromiyalji,
- Travma, yanıklar,
- Arteriyel dolaşım bozuklukları.

Tıbbi amaçla ozon uygulamasında en çok kullanılan yöntemler;

1. **Major oto hemoterapi:** Bu yöntemde hastadan 100 ml kan, sitrat fosfat dekstroz çözeltisi içine alınır. Kapalı bir sistem içerisinde 5-10 dakika ozon oksijen karışımıyla zenginleştirilir. Daha sonra tekrar hastaya intravenöz infüzyon yoluyla verilir. İmmün sistemi aktifleştirmeyi amaçlayan bu uygulamanın endikasyonları immün yetersizlikten kaynaklanan hastalıklar, arteriyel dolaşım bozuklukları ve romatizmal hastalıklardır.<sup>95, 106, 107</sup>

2. **Minör oto hemoterapi:** Majör otohemoterapidekine benzer metodla elde edilen ozonize kanın kas içine enjeksiyonu şeklinde yapılan tedavi şeklidir. Allerjiler, herpes enfeksiyonları ve kanserli hastalarda kullanılır.<sup>108</sup>
3. **Rektal insuflasyon:** Kolon içine yerleştirilen bir katater yardımıyla belli konsantrasyonda ozon gazının yavaşça rektal yoldan verilmesidir. İmmün sistemi zayıf olan çocuk ve yaşlı hastalarda bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır.<sup>106</sup>
4. **Ozonize su uygulaması:** Ozonize su, distile suya ozon uygulanarak taze hazırlanır. Topikal uygulama ile enfekte yaralar, herpes enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, otitis eksterna gibi durumlarda kullanılır.<sup>108</sup>
5. **Ozon gazı uygulaması:** Tedavi edilecek bölgenin ıslatılarak, bir kap içinde, ozon oksijen karışımı gaz uygulaması esasına dayanır. Fistüller, ülserler, kötü iyileşmiş yaralar, osteomyelitler ve özellikle diyabetik ayakların tedavisinde uygulanmaktadır.<sup>108</sup>

Ozon tedavisinin kontrendikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:<sup>109</sup>

- Hamileler,
- İleri düzey anemi,
- Hipertiroidizm,
- Trombositopeni,
- Yeni geçirilmiş kalp krizi sonrası,
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği,
- Aktif hemoraji,
- Akut alkol intoksikasyonu.

#### **2.5.4. OZONUN ETKİ MEKANİZMASI**

Ozon, uygulaması yapılan bölgede vücut sıvıları ile temasa geçtiğinde biyomoleküller ile tepkimeye girerek onları oksitler. Bunun sonucu olarak ortaya reaktif oksijen açığa çıkar. Normalde vücut için toksik olan reaktif oksijen türevleri, hücrelerde mitokondride aerobik solunum sırasında ve fagositoz gibi fizyolojik olaylarda oluşmaktadır. Organizmayı serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumak için vücutta enzimatik ve nonenzimatik antioksidan sistemler bulunur. Bunlardan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz enzimatik, glutatyon, melatonin, bilirubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, transferrin, seruloplazmin nonenzimatik endojen antioksidanlardır. Bunların dışında vitamin E, vitamin C, folik asit,  $\beta$  karoten gibi eksojen antioksidanlar da vardır.<sup>110-112</sup>

Ozon uygulaması ile dokuya geçen ozon doymamış yağ asitleri ve antioksidan sistemleri ile reaksiyona girer. Biyomoleküller ozon karşısında elektron verici gibi davranarak oksitlenirler. Proteinler, DNA, RNA ve karbonhidratlar da bu reaksiyondan etkilenebilmektedir. Oksitlenme sonucu ortamdaki antioksidan konsantrasyonu düşer ve akut oksidatif stres ortaya çıkar. Ancak kullanılan ozon dozu uygun seviyelerde olduğunda bu durum antioksidan üretimini tetikler, kronik oksidatif strese karşı yararlı etkiler oluşturur.<sup>93, 102, 113</sup>

#### **2.5.5. OZONUN ANTİMİKROBİYAL ETKİSİ**

Ozon, yüksek oksidatif kapasitesiyle bakteri hücre membranına zarar verir ve hücre içi organelleri oksitleyerek organel fonksiyon kaybına sebep olur.<sup>114</sup> Hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilere karşı etkili olduğu gösterilen ozonun antimikrobiyal spektrumu geniştir. Dezenfektan etkisinin klorine göre daha güçlü olduğu gösterilmiştir.<sup>95</sup>



Nagayoshi ve arkadaşlarının yaptığı, ozonlu suyun ağız içi mikroorganizmalar ve dental plağa etkisini inceleyen bir araştırmada, plak üzerine 10 sn ozonlu su uygulamasının S. Mutans sayısını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca dental plak birikiminin ozonlu suyla güçlü biçimde inhibe edildiği de bildirilmiştir.<sup>115</sup>

Estrela ve arkadaşlarının, ozon gazı, ozonlu su, %2.5'lük NaOCl, ve %2'lik CHX'in enfekte kök kanalındaki antimikrobiyal etkinliğini araştıran in vitro çalışmasında 20 dk nın üzerinde uygulanan ajanlardan hiçbirinin E. Faecalis üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir.<sup>116</sup>

Bezirtzoglou ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kontamine diş fırçalarını ozonlu salin içerisinde farklı sürelerde beklettikten sonra fırçalarda kalan mikroorganizma miktarını ölçmüşlerdir. Çalışma sonucunda ozon uygulamasının bakteriyel yükü kademeli olarak azalttığını ve maksimum dekontaminasyon etkinliğinin 30 dk uygulama sonrasında elde edildiğini gözlemlemişlerdir.<sup>117</sup>

Johansson ve arkadaşları A. Naeslundii, L. Casei ve S.mutans türleri üzerinde tükrüklü ve tükrüksüz ortamda 10, 30 ve 60 sn ozon uygulayarak etkilerini araştırmışlardır. 10 ve 30 sn ozon uygulaması tükrüklü ortamda daha az etkili olmuştur. Ancak 60 sn ozon uygulaması çürük yapıcı bakterilerin neredeyse tamamını ortadan kaldırmıştır.<sup>118</sup>

Sadatullah ve arkadaşları hasta ağızından topladıkları biyofilmlere 0.1 ppm ozon ve kontrol grubu olarak salin uyguladıkları çalışmalarında, ozonun biyofilmdeki bakteri sayısını azalttığını ama tamamen ortadan kaldıramadığını rapor etmişlerdir.<sup>119</sup>

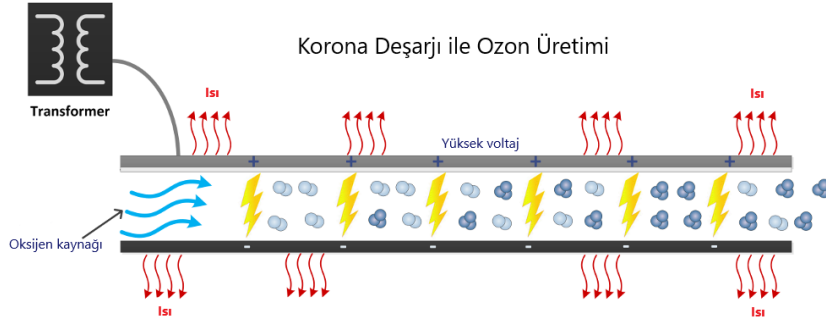
### **2.5.6. OZON JENERATÖRLERİ**

Oksijen molekülünü atomlarına ayırıp, ayrılan bir atomu başka bir oksijen molekülüne bağlayarak yapay ozon üretilmesini sağlayan makinelere *ozon jeneratörü*

denir. Ozon jeneratörleri 3 temel çalışma prensibi ile ozon üretmektedir. Bunlardan **UV ozon jeneratörleri** 254 nm altında dalga boyunda ışın üreten lambaların çevresinden hava geçirerek ozon üretir.<sup>120</sup> Bu yöntemle az miktarda ozon üretilbildiği için kullanım alanı sınırlıdır. Diğer bir ozon jeneratörü türü olan **düşük frekans ozon jeneratörleri** ozon üretmek için yüksek elektrik enerjisine ihtiyaç duyar. Tıp ve diş hekimliğinde en çok kullanılan jeneratör tipi “**corona-discharge**” esaslı jeneratörlerdir.

### 2.5.6.1. KORONA DEŞARJI ESASLI OZON JENERATÖRLERİ

Korona deşarjı(corona discharge) esaslı ozon jeneratörleri, oksijen molekülünde atomlar arasında bulunan kovalent bağı, sabit elektrik akımı vererek koparma prensibiyle çalışırlar. Açığa çıkan oksijen atomları, oksijen molekülleriyle etkileşime girerek ozon gazı oluştururlar.



**Şekil 2.7.** Korona Deşarjı ile Ozon Oluşumu<sup>121</sup>

Healozone® (Curozone® ABD, Kavo Almanya), Ozonytron® (Mymed, Almanya), Cytozon® (Hasnter, Almanya), Sander Ozonizer® (Eltze, Almanya), Ozi-Cure® (Centurion, Güney Afrika), Neo ozone Water-S® (Korm electronics Japonya) gibi medikal alanda kullanım için ozon üreten ticari ozon jeneratörü markaları, ozon gazını bu yöntem ile elde etmektedir.

### 2.5.7. DIŞ HEKİMLİĞİNDE OZON UYGULAMALARI

Diş hekimliğinde ozon uygulaması, pedodonti, endodonti, periodontoloji, ağız diş ve çene cerrahisi, protetik diş tedavisi gibi birçok alanda uygulanmaktadır.

### **2.5.7.1. PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ**

Ozon uygulaması protetik diş tedavisinde, protezlerin dezenfeksiyonu amacıyla kullanılmıştır. Isı ile polimerize edilmiş akrilik rezin protezin C. Albicans ile kontamine edildiği bir çalışmada ozon uygulaması ve protez temizleyicilerin antimikrobiyal etkinliği kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda ticari protez temizleyicileri ile ozon uygulaması arasında antimikrobiyal etkinlik açısından anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>122</sup>

Ozon gazı uygulaması, dentin tübüllerinde bulunan mikroorganizmaları büyük ölçüde ortadan kaldırarak simantasyon sonrası oluşabilecek sızıntı ihtimalini azaltarak sabit protezlerin uzun dönem başarısına olumlu etki etmektedir.<sup>123</sup>

### **2.5.7.2. PERİODONTOLOJİ**

Periodontolojide ozon uygulaması daha çok primer periodontal tedaviye ek olarak yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Ozon gazı ve ozonlu suyun oral epitel hücreleri ve yerleşik mikroorganizmalar üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, ozonlu suyun biyouyumlu bir dezenfektan olduğu, CHX ve gaz ozona kıyasla zayıf toksisite gösterdiğini ve aynı zamanda bakterilerde direnç gelişiminin görülmediği rapor edilmiştir.<sup>124</sup>

Ozon uygulamasının zirkonyum ve titanyum yüzeylere yapışan bakterilere etkisini ve ozon uygulanmış yüzeylere osteoblast benzeri hücrelerin adezyonunu inceleyen bir çalışmada ozonun P. Gingivalis, S. Sanguinis gibi periimplantitis etkeni olan bakterileri elimine ettiği gösterilmiştir. Ayrıca ozon uygulaması yüzey yapılarını değiştirmemiş ve osteoblast benzeri hücrelerin adezyonuna olumsuz bir etki göstermemiştir.<sup>125</sup>

### **2.5.7.3. PEDODONTİ**

Anksiyeteli çocukların diş tedavisi, pedodontide başlı başına bir problemdir. Hipnoz, nitroz oksit, premedikasyon ve genel anestezi bu hastaların tedavisinde genel

olarak başvuru olan yöntemlerdir. Sedasyon birçok yan etkisi bulunan ve çocuğun kooperasyonunu artırmayan bir yöntem olduğundan bu konuda alternatif arayışlar içerisine girilmiştir. Anksiyeteli çocuklar üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada açık çürük lezyonlarına ozon gazı uygulanmıştır. Çocukların %94'ü bu yöntemle tedavi edilebilmiş, %93'ü dental fobisini yenmiştir. Aynı çalışmada ozon uygulanan çürük lezyonlarının sertliğinin kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.<sup>126</sup>

#### **2.5.7.4. AĞIZ DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ**

Ozon uygulaması, çene cerrahisinde çekim soketlerinde, temporomandibular eklem rahatsızlıklarında, ağız içi ve çevresi yaralarında kullanılmaktadır.

Yirmi yaş dişi çekimi sonrası düşük seviyeli lazer uygulaması ve ozon uygulamasının ağrı, şişlik ve trismus üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada bu iki uygulamanın kontrol grubuna göre trismus üzerine anlamlı ölçüde azaltıcı etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>127</sup> Bir başka çalışma temporomandibular eklem hastalığı olan hastalarda ozon tedavisi ve ketoprofen ile tiyokolşikosid tedavisini karşılaştırmıştır. Ozon tedavisi gören hastalarda interinsizal aralık, tedavi öncesindeki açıklıkta ilaç tedavisi alanlara göre anlamlı ölçüde artmıştır. Aynı çalışmada ilaç tedavisi gören hastaların %24'ü, ozon tedavisi görenlerin ise %29'u tedavi öncesine göre eklem ağrısının kademeli olarak azaldığını bildirmiştir.<sup>128</sup>

Tavşanlar üzerinde yapılan ve maksillofasiyal cerrahide ozon gazının etkilerini değerlendiren bir çalışmada, baş boyun bölgesinde görülen osteomyelit tedavisinde antibiyotik, cerrahi ve hiperbarik oksijen tedavisi yanında ozon gazı uygulamasının tedavi başarısına olumlu etki ettiği gösterilmiştir.<sup>129</sup>

### **2.5.7.5. RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ**

Restoratif diş hekimliğinde ozon, çürüklerin önlenmesi ve tedavisinde, dentin hassasiyeti giderilmesinde ve beyazlatma tedavilerinde kullanılabilir. <sup>130</sup>

Başlangıç çürükleri üzerine ozonun etkisini inceleyen bir çalışmada 19 tane diş 40 sn ozon uygulanmış ve uygulama 1., 3. ve 6. aylarda tekrar edilmiştir. Çalışma sonucunda ozon uygulamasının remineralizasyona katkı sağladığı gösterilmiştir. <sup>131</sup>

İlerlemiş çürük lezyonları üzerinde ozonun etkisini değerlendiren bir başka çalışmada 82 tane kavite oluşmuş derin çürük lezyonu iki gruba ayrılmıştır. Çürükler ekskavatorle uzaklaştırıldıktan sonra gruplardan birine ozon uygulanmış, diğer gruba ise ozon uygulaması yapılmamıştır. Çalışma sonunda ozon uygulanmış olan grupta çürük lezyonunun remineralizasyonu diğer gruba göre daha başarılı bulunmuştur. <sup>126</sup>

### **2.5.7.6. ENDODONTİ**

Ozon tedavisinin endodontideki uygulaması, daha çok ozonun antimikrobiyal aktivitesi üzerine yoğunlaşmıştır. <sup>132</sup> Ozon gazı, ozonlu su, ozonlu yağ gibi uygulamaların antimikrobiyal aktivitesinin NaOCl, CHX, Ca(OH)<sub>2</sub> ve lazer gibi kanal içi uygulamalarla karşılaştırmasını yapan birçok yayın bulunmaktadır.

Noites ve arkadaşları C. albicans ve E. Faecalis ile enfekte edilmiş kök kanalları üzerinde NaOCl, CHX ve ozon gazının antimikrobiyal etkisini araştıran in vitro çalışmalarında, bu ajanlardan hiçbirinin tek başına mikroorganizmaları kanallardan elimine etmekte yeterli olmadığını rapor etmişlerdir. Ancak %2'lik CHX'i takiben 24 sn ozon uygulaması kök kanalındaki mikroorganizmaları tamamen ortadan kaldırmıştır. Flow sitometri yöntemiyle CHX ve ozonun farklı etki mekanizmaları ve sinerjistik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. <sup>133</sup>

Silveira ve arkadaşları yaptıkları çalışmada enfekte kök kanallarında tek veya çok seanslı tedavilere karşı enflamatuvar cevabı farklı kanal içi ilaçlar kullanarak değerlendirmişlerdir. Köpekler üzerinde yapılan çalışmada kök kanalları E. Faecalis ile enfekte edilerek periradiküler lezyon oluşturulmuştur. Köpeklerden bir grubun tedavisi tek seansta bitirilmiştir. İki seansta tedavi edilen köpekler de iki gruba ayrılmış, bir gruba kanal içi ilaç olarak ozonize yağ, diğer gruba ise kamfırlı paramonoklorofenol ile kalsiyum hidroksit ve gliserin karışımı uygulanmış ve tedavi ikinci seansta tamamlanmıştır. 6 ay sonra bölgenin histolojik ve histobakteriyolojik incelemesinde tek seansta tamamlanan tedavinin başarı oranı %46, kalsiyum hidroksit- kamfırlı paramonoklorofenol grubunun başarı oranı %74, ozonize yağ grubunun başarı oranı ise %77 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar lezyonlu dişlerde seanslar arası kanal içi ilaç kullanımının başarı oranını artırdığını ve ozonize yağın kanal içi ilaç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.<sup>134</sup>

Nagayoshi ve arkadaşları ozonlu suyun E. Faecalis ve S. Mutans türleri üzerine etkisini araştırdıkları, sığır dentini kullanılarak yapılan çalışmalarında ozonlu su ile yapılan irrigasyonun dentin tübüllerinde bulunan canlı mikroorganizma sayısını önemli ölçüde azalttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca irrigasyon sonik aktivasyonla desteklendiğinde %2,5'lük NaOCl'le yaklaşık aynı ölçüde antimikrobiyal etki gösterdiği rapor etmişlerdir. Aynı çalışma farelerden elde edilen fibroblastlar üzerine ozonlu su ve NaOCl'in toksisitesi karşılaştırılmış ve NaOCl ile muamele edilen fibroblastların metabolik aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı ozonlu suyla muamele edilenlerin metabolik aktivitesinin yükseldiği gösterilmiştir.<sup>135</sup>

Estrela ve arkadaşları çekilmiş insan dişleri üzerinde yaptıkları in vitro çalışmada, ozonlu su, ozon gazı, NaOCl ve CHX'in E. Faecalis üzerindeki antibakteriyel etkisini incelemişlerdir. 4 gruba ayrılan enfekte kök kanallarında 20

dakika boyunca ozonlu su, % 2.5 NaOCl, % 2 klorheksidin ile irrigasyonu ve gaz halinde ozon uygulanmasının E. faecalis inaktive etmek için yeterli olmadığı görülmüştür.<sup>116</sup>

Müller ve arkadaşları 6 bakteri türünden oluşan biyofilm üzerine ozon gazı ve fotodinamik terapi uygulamasının antimikrobiyal etkisini karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. CHX ve NaOCl'in pozitif kontrol grubu olarak kullanıldığı çalışmada ozon gazı ve fotodinamik terapinin karyojenik biyofilm içindeki bakteriler üzerindeki antimikrobiyal etkisinin yeterli olmadığı saptanmıştır. Yalnızca %5'lik NaOCl kullanılan grupta tüm mikroorganizmaların elimine edildiği görülmüştür.<sup>136</sup>

Kuştarci ve arkadaşları yaptıkları ex-vivo çalışmada potasyum titanil fosfat (KTP) lazer ile ozon gazı uygulamasının antimikrobiyal etkisini karşılaştırmışlardır. E. Faecalis ile enfekte edilen tek kanallı dişler KTP lazer grubu, ozon gazı grubu, NaOCl grubu ve salin grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Deney sonunda KTP lazer ve ozon gazının enfekte kök kanallarında önemli ölçüde antibakteriyel özellik gösterdiği, bununla birlikte %2,5'luk NaOCl'in antibakteriyel etkisinin daha iyi bulunduğu rapor edilmiştir.<sup>137</sup>

Cardoso ve arkadaşları C. Albicans, E. Faecalis ve endotoksinlerin kök kanalından eliminasyonunda ozonlu suyun etkinliğini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Deney sonucunda ozonlu suyun bu mikroorganizmaları kök kanalından büyük ölçüde uzaklaştırdığı tespit edilmiştir. Ancak 7 gün sonra tekrar alınan örneklerde mikroorganizma sayısında artış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak ozonlu suyun C. Albicans ve E. Faecalis türleri üzerinde etkili olmakla birlikte rezidüel etki göstermediği rapor edilmiştir.<sup>138</sup>

Kist ve arkadaşları apikal periodontitisli dişler üzerinde yaptıkları klinik çalışmada iki farklı dezenfeksiyon protokolü izlemişlerdir. İki grupta da mekanik temizleme yapıp NaOCl ve EDTA ile irrigasyon yapılmış ve kanal içi ilaç olarak 1 hafta için Ca(OH)<sub>2</sub> kullanılmıştır. İkinci seansta son dezenfeksiyon ozon grubunda ozon gazı uygulanarak, NaOCl grubunda ise CHX kullanılarak yapılmıştır. Kanal içinden mikrobiyal örnekler iki grup için de giriş kavitesi açıldıktan sonra, kemomekanik dezenfeksiyondan sonra, kanal içi ilaç kullanımından sonra alınmıştır. 6-12 aylık takipte başarı oranları ve lezyon büyüklüğündeki azalma bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma sonuçlarına göre ozon gazı apikal periodontitisli dişlerin tedavisinde alternatif bir dezenfektan olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir.<sup>139</sup>

Huth ve arkadaşları endodontide ozon uygulamasını araştıran yayınların büyük bölümünü oluşturan antimikrobiyal etkisinden farklı olarak immün yanıt üzerine etkisini NF-κB sistemi üzerinden inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada insan oral epitel hücreleri, gingival fibroblastlar standart koşullar altında çoğaltılmış ve çekilmiş daimi diş köklerinin orta üçlüsünden alınan periodontal dokular kullanılmıştır. Ozonlu su bu hücrelere ozonize fetal bovine serum ya da ozonize fosfat tamponlu serum şeklinde uygulanmıştır. Deney sonucunda TNF ile uyarılmış oral hücrelerde ve periodontal hasarlı dişlerin kök yüzeyinden alınmış periodontal doku hücrelerinde ozon uygulanmasının ardından NF-κB aktivitesinin inhibe edildiği gösterilmiştir.<sup>140</sup>

Endodontide ozon tedavisinin antimikrobiyal yönünü araştıran birçok makale bulunmasına karşın, periapikal bölgede meydana gelen enflamatuar yanıtta etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Tez çalışmamızın amacı apikal lezyonlu dişlerde ozon uygulamasının, kemik yıkımında rol alan enflamatuar mediatörlerden IL-1β ve TNF-α ile post operatif ağrı üzerine etkisini ortaya koymaktır.



### 3. MATERYAL VE METOT

Tez çalışmamız randomize prospektif klinik çalışma olarak planlandı ve Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'na başvuran 50 gönüllü hasta üzerinden yürütüldü. Çalışmamızın bilimsel ve etik yönden uygun görüldüğüne dair karar Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 21.09.2017 tarihinde alınmıştır.

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Kliniğimize başvuran hastaların çalışmamıza dahil edilme kriterleri:

- Tek kanallı asemptomatik apikal periodontitisli, nekroze dişler
- 18-55 yaş arası hastalar
- Peripikal lezyon boyutu Orstavik sınıflamasına göre skor 3 veya 4 olan dişler

Hastaların dahil edilmeme kriterleri:

- Sistemik hastalığı bulunan hastalar
- Son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanmış hastalar
- Son 1 hafta içerisinde antienflamatuvar analjezik kullanmış hastalar
- Allerji öyküsü bulunan hastalar
- Gebe hastalar
- Rubber dam uygulanamayacak kadar madde kaybı bulunan dişler
- Kök fraktürü bulunan veya apeksi kapanmamış dişler
- 3 mm'den büyük periodontal cep varlığı
- Daha önce kök kanal tedavisi görmüş dişler
- Şişlik, palpasyon, perküsyon ağrısı ve dişle ilişkili fistül bulunan hastalar
- Kök eğimi 30°'den fazla olan dişler

Kriterleri sağlayan hastalar bir internet programından (www.randomizer.org) elde edilen randomizasyona göre iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara çalışma ve tedavi süreci ile ilgili bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalandı. Hastaların adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, iletişim bilgileri, tedavi edilecek diş numarası, ve tedavi öncesi klinik durumu kaydedildi. Her hastaya randomizasyona göre numara verildi ve grubu kaydedildi. Tedavi sürecinde kanal içinde eğe kırılması, perforasyon gibi komplikasyon yaşanan hastaların çalışma dışı bırakılmasına karar verildi, ancak hiçbir hastada böyle bir durum yaşanmadı.

### **3.2. TEDAVİ PROTOKOLÜ**

Çalışmaya katılım gösteren hastalara 1:100000 epinefrin içeren 1.8 ml artikain HCl (Ultracain DS Forte; Pharma Vision San. Ve Tic. A.ř., İstanbul, Türkiye) ile infiltrasyon anesteziyi yapıldı. Dişler rubber dam ve rezin bariyer ile izole edildi. Diş kuronları ve etrafı %30'luk hidrojen peroksit ve %2,5 NaOCl ile dezenfekte edildi. İzolasyon ve dezenfeksiyon tamamlandıktan sonra giriş kavitesi açıldı. Elektronik apeks bulucu kullanılarak çalışma boyu belirlendi. 10 K eğe ile kanal boyu tespit edilemeyen ve 25 K eğe ile apikalde sıkışma hissi alınmayan kanallar çalışma dışı bırakıldı. SILVER RECIPROC® (VDW, Münih, Almanya) endodontik motor ile PROTAPER NEXT™ eğeleri kullanılarak kök kanalı şekillendirmesi yapıldı. Genişletme, apikalde ilk sıkışan eğeden 3 numara büyük eğeye kadar, eğeler üretici firmanın talimatları doğrultusunda kullanılarak yapıldı. Kanallar her eğe değişimi sırasında 2 ml %1'lik NaOCl kullanılarak yıkandı ve apikal açıklığın devamlılığını sağlamak amacıyla rekapitulasyon yapıldı. Kanal şekillendirme işlemi tamamlanıp apikal bölgeden interstisyel sıvı rneği alınmadan önce her iki grup için de ortak olan son yıkama prosedürü sırasıyla 5 ml %1'lik NaOCl, NaOCl'in etkisini nötralize etmek için 5 ml %0,5'lik sodyumtiyosülfat,

sodyum tiyosülfatı uzaklaştırmak için 5 ml distile su, smear tabakasını uzaklaştırmak için 5 ml EDTA ve 5 ml serum kullanılarak uygulandı.

### **3.2.1. PERİAPİKAL BÖLGEDEN ÖRNEK ALMA PROSEDÜRÜ:**

Şekillendirme ve son yıkama işlemi tamamlanan hastalarda kanallar, steril kağıt konlar çalışma boyunda kullanılarak kurutuldu. Apikal bölgeden interstisyel sıvı örneği almak için 20 numaralı steril kağıt konlar kanal içine yerleştirilip apikalden 2 mm çıkmak suretiyle 1 dakika bekletildi. Bu işlem her kanal için 3 kağıt kon kullanılarak tekrarlandı. Kanaldan çıkarılan kağıt konlar uç kısmından 4 mm kesildi ve içinde fosfat tamponlu solüsyon(phosphate buffered solution-PBS) bulunan eppendorf tüplerine yerleştirildi. Eppendorf tüplerinin üzerine hastaya verilen numara ve ilk seans olduğunu belirten harf kodu kaydedildi. Alınan ilk örnekler ELISA kitinde analiz edileceği zamana dek -80°C'de bekletildi.

### **Gruplar:**

Plasebo grubundaki hastalarda yukarıda anlatılan tedavi protokolü uygulandı. Periapikal alandan örnek alınması tamamlandıktan sonra ozon gazı uygulaması taklit edildi ve ozonlu su yerine serum fizyolojik ile irrigasyon yapıldı. Deney grubunda ise hastanın kök kanal şekillendirme işlemi devam ederken klinik hemşiresi 40 ml distile suya 120 sn ozon gazı uygulayarak her hasta için taze ozonlu su hazırladı. Periapikal bölgeden örnek alma işlemi tamamlandıktan sonra kanal içine 5 ml ozonlu su ile irrigasyon yapıldı. Ardından kanal içi ozon gazı uygulaması, Ozonytron XP cihazı endodontik uygulama programında 60 sn yapıldı. Daha sonra serumla hazırlanmış kalsiyum hidroksit patı lentülo aracılığıyla kanal içine yerleştirildi. Dişe geçici restorasyon yapılarak 1 hafta sonrasına randevu verildi.



**Şekil 3.1.** Ozon uygulamalarında kullanılan ozon cihazı

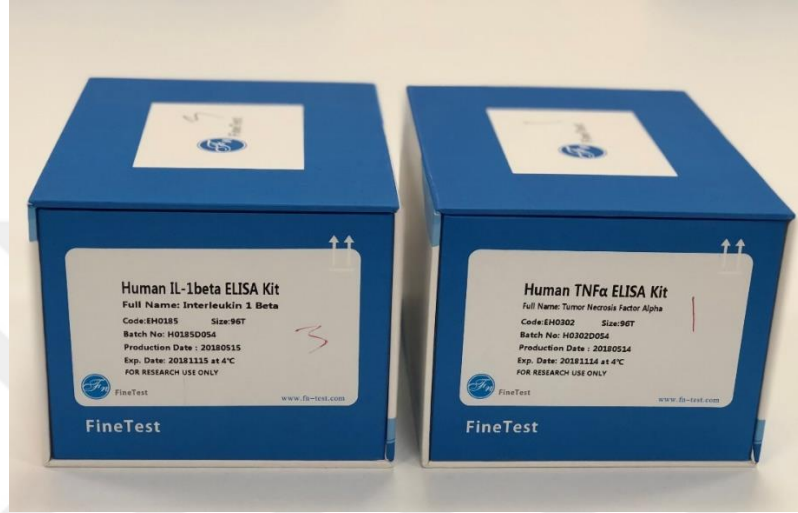
İkinci seansta ilk seansta olduğu gibi dişin izolasyonu ve çevre yapıların dezenfeksiyonu sağlandı. 5 ml distile su ve XP-Endo Finisher (FKG Dentaire, La Chaux-de-Fonds, İsviçre) eği kullanılarak kanal içi kalsiyum hidroksit uzaklaştırıldı. Sonra ilk seanstaki gibi sırasıyla 5 ml NaOCl, 5 ml sodyum tiyosülfat, 5 ml distile su, 5 ml EDTA ve 5 ml serum kullanılarak standart irrigasyon protokolü uygulandı. Kontrol grubunda bu yıkamadan sonra apikal bölgeden daha önce açıklandığı gibi interstisyel sıvı örneği alındı. Deney grubunda ise bu yıkamadan sonra 5 ml ozonlu su ve ozon gazı uygulandıktan sonra apikal bölgeden 2. örnekler alındı.

Kök kanalları örnek alma işlemlerinin tamamlanmasının ardından kanal patı ve gutta-perka ile lateral kondensasyon tekniği ile dolduruldu. Daimi restorasyon için giriş kavitesindeki kanal patı ve gutta-perka uzaklaştırıldı. Kavite içine bonding ajanı uygulandı. Tabakalama tekniği ile ışınla sertleşen kompozit rezin kullanılarak restorasyon tamamlandı.

### **3.3. IL-1 $\beta$ VE TNF- $\alpha$ ANALİZİ**

ELISA, bir numune içeriğinde bir 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 renk değişimi meydana gelir. Bu renk değişimi, ELISA kit okuyucuda konsantrasyonu bilinen standart solüsyonların rengiyle karşılaştırılarak numunelerin içerdiği biyomolekülün konsantrasyonu hesaplanır.



Şekil 3.2. Çalışmamızda kullandığımız ELISA kitleri

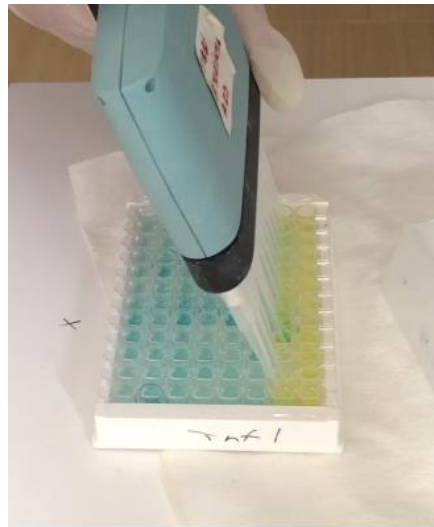


Şekil 3.3. Hastalardan alınan periapikal interstisyel sıvı örnekleri

Analizin yapılacağı günden önceki gece hastalardan alınan periapikal interstisyel sıvı örnekleri muhafaza edildiği -80 °C'den +4 °C sıcaklıktaki buzdolabına çıkarılarak yavaşça çözülmeleri sağlandı. IL-1 $\beta$  ELISA kitinde insan anti IL1- $\beta$  antikoruna ile kaplı 96 kuyucuk solüsyonlar eklenmeden önce, daha önce hazırlanmış yıkama solüsyonuyla 2 kez yıkandı. 96 kuyucuğun 8'i standartları oluşturmak için kullanıldı ve 250pg/ml lik

standart solüsyonu 6 kez dilüe edilerek standart solüsyonlar elde edildi. Standart solüsyonlar ve kontrol solüsyonu bu 8 kuyucuğa eklendi. Diğer kuyucuklara periapikal bölgeden alınan 100 µl hasta örnekleri eklendi ve 37°C’de 90 dk inkübe edildi. Yıkama solüsyonu ile 2 kez yıkandı. Biotinle etiketlenmiş antikorlar her kuyucuğa eklenerek 37°C’de 60 dk inkübe edildi. Daha sonra yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. 100 µl SABC (HRP-Streptavidin konjugatı) tüm kuyucuklara eklendi ve 37°C’de 30 dk inkübe edildi. Tekrar yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkanarak bağlanmamış konjugatlar uzaklaştırıldı. Daha sonra TMB solüsyonu eklenip karanlık ortamda 37°C’de 20 dk inkübe edildi ve bu inkübasyon sonucu HRP’nin enzimatik reaksiyonu oluşan mavi renk ile görüldü. 50 µl stop solüsyonu eklendi ve rengin hemen sarıya döndüğü görüldü. Bu işlemde hemen sonra 450 nm’de optik dansite absorbansı okutuldu.

TNF- $\alpha$  ELISA kiti için de IL-1 $\beta$  kitinde olduğu gibi, standartlar ve hasta örnekleri kuyucuklara yerleştirildi. Biotinle etiketlenmiş antikorlar, SABC solüsyonu, TMB solüsyonu ve stop solüsyonu aradaki yıkamalar ve inkübasyonlarla birlikte uygulandı. Elde edilen renk değişiminin 450 nm’de optik dansite absorbansı okutuldu. Ardından konsantrasyonlar hesaplandı.



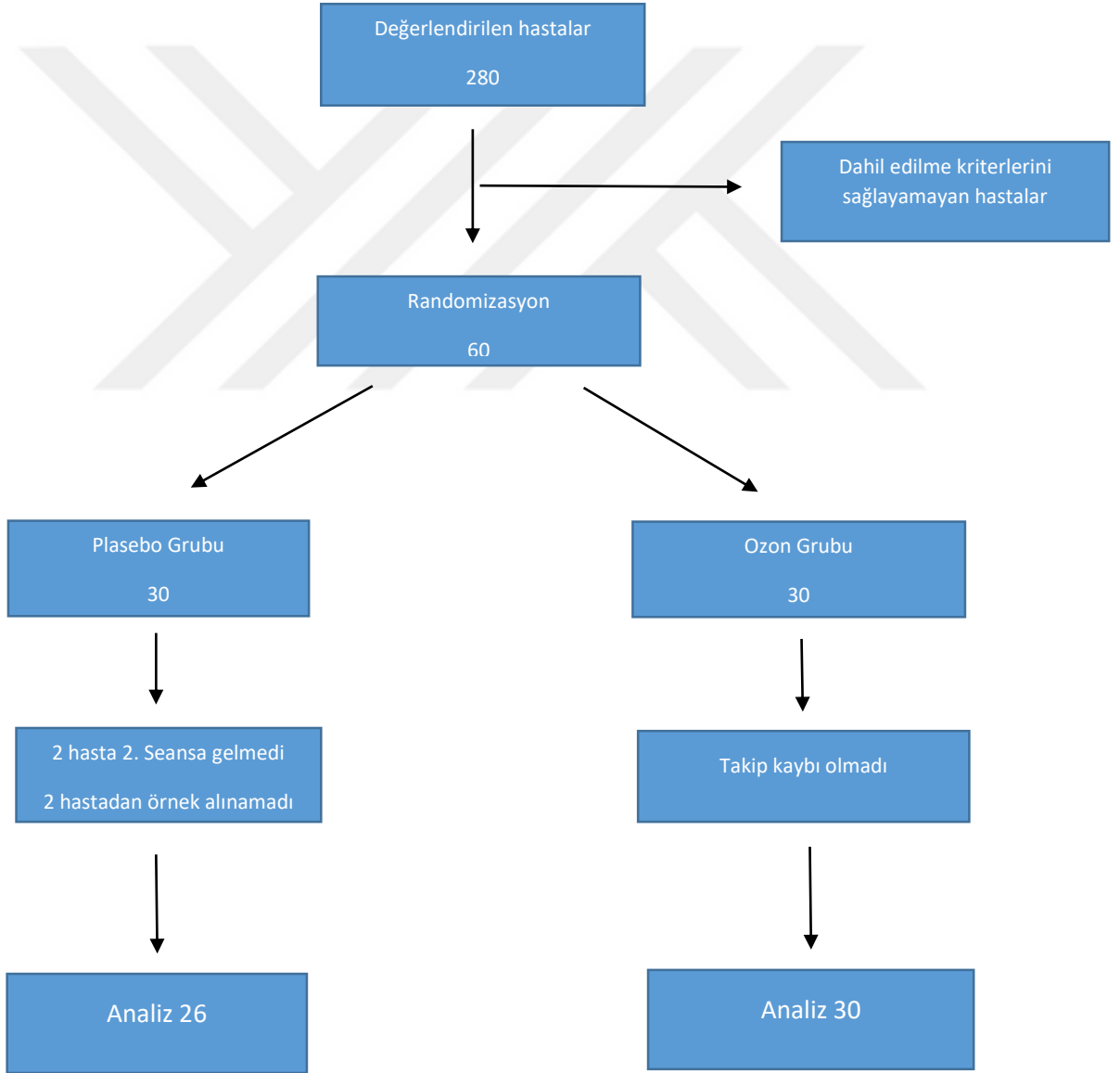
**Şekil 3.4.** Örneklerin mediatör konsantrasyonuyla orantılı renk değişimi eldesi

### 3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilerin incelenmesi için IBM SPSS Statistics 20 (USA) yazılımı kullanıldı. Gruplara yaş ve cinsiyet dağılımının analizi için ki-kare testi kullanıldı. Grup içi ve gruplar arası değerlendirmede veriler normal dağılım göstermedi. Bu sebeple grup içi tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyeleri değerlendirmesi için Wilcoxon testi kullanıldı. Grup içi TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrası farkının gruplar arası karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında post operatif ağrı karşılaştırması için Mann-Whitney U testi, post operatif dönemde ağrı kesici kullanımı karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Kullanılan tüm testlerde anlamlılık değeri %5 ( $P=0.05$ ) olarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda endodontik tedavi gereksinimiyle Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı kliniğine başvuran hastalar değerlendirildi. Çalışmamızın dahil edilme kriterlerine uyan gönüllü 60 hasta randomize bir şekilde 2 gruba ayrıldı. Plasebo grubunda 2 hasta ikinci seans randevusuna gelmedi, 2 hastadan ise örnek alınamadı. Bu nedenle bu hastalar çalışmadan çıkarıldılar. Çalışmamıza katılan gönüllü hastaların dahil olma süreçleri aşağıdaki diyagramda gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan hastaların dahil olma sürecini gösteren diyagram



Çalışmamızda tedavi edilen hastaların cinsiyete göre gruplara dağılımı ile ilgili tablo aşağıda verilmiştir. Cinsiyet bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ( $P>0.05$ )

**Tablo 4.1.** Hastaların cinsiyete göre gruplara dağılımı

Cinsiyet	Plasebo	Ozon	Toplam	<i>P</i>
Kadın	16	18	34	0.906
Erkek	10	12	22	
Toplam	26	30	56	

Çalışmamıza dahil olan hastaların gruplara göre yaş dağılımları aşağıdaki tabloda görülmektedir. Yaş bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ( $P>0.05$ )

**Tablo 4.2.** Hastaların yaşa göre gruplara dağılımı

Gruplar	n	Ortalama yaş	Standart sapma	Minimum yaş	Maksimum yaş	<i>P</i>
Plasebo	26	26.27	10.026	15	44	0.510
Ozon	30	26.23	11.273	15	62	
Toplam	56	26.25	10.616	15	62	

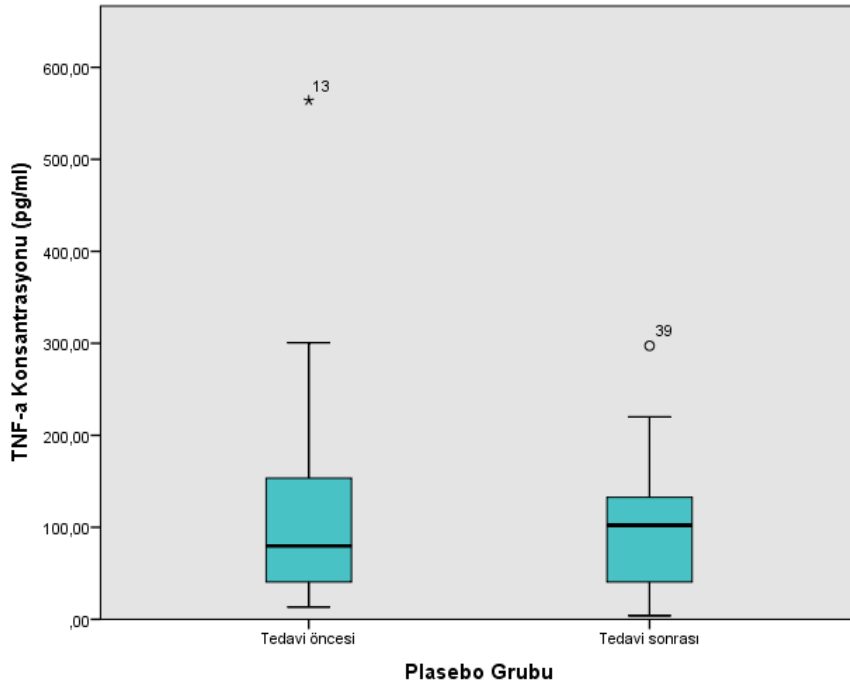
İki grup için de tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ELISA testi ile ölçüldü. Plasebo ve ozon grubu için tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerindeki değişim aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. Plasebo grubunda tedavi öncesi ve sonrasında periapikal dokulardan alınan örneklerdeki TNF- $\alpha$  seviyesinde bir azalma görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. IL-1 $\beta$  seviyesi tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

**Tablo 4.3.** Plasebo grubu tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  değerleri

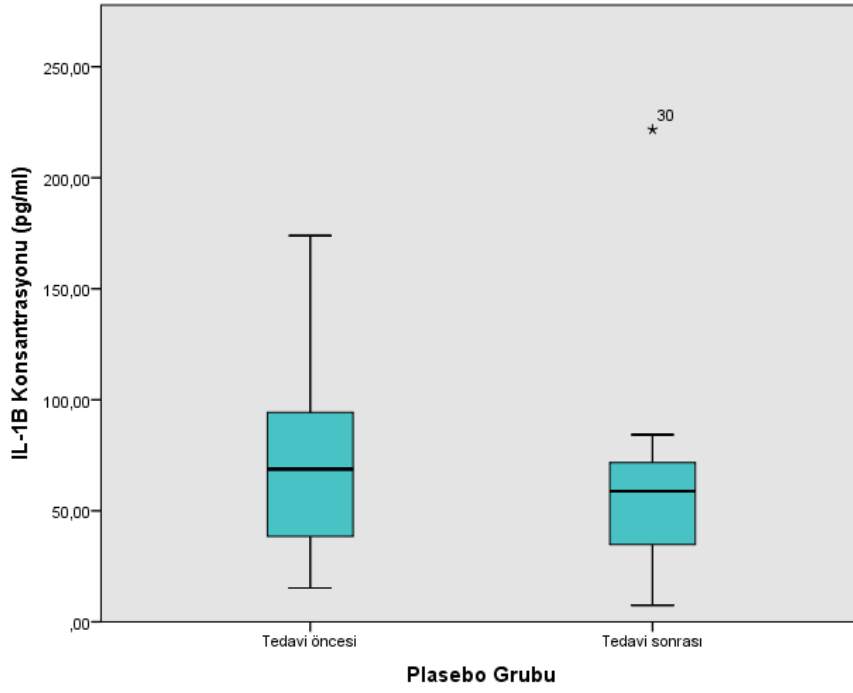
	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	<i>P</i>
<b>Tedavi Öncesi TNF-<math>\alpha</math></b>	118.872	117.335	13.333	564.000	0.439
<b>Tedavi Sonrası TNF-<math>\alpha</math></b>	105.461	76.045	4.000	297.333	
<b>FARK</b>	-13.410	92.151	-266.667	161.334	

**Tablo 4.4.** Plasebo grubu tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  değerleri

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum	<i>P</i>
<b>Tedavi Öncesi IL-1<math>\beta</math></b>	73.153	40.371	15.214	173.967	0.002
<b>Tedavi Sonrası IL-1<math>\beta</math></b>	58.766	39.617	7.413	221.709	
<b>FARK</b>	-14.387	38.528	-102.258	113.226	



**Şekil 4.2.** Plasebo grubu tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  seviyeleri



**Şekil 4.3.** Plasebo grubu tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  seviyeleri

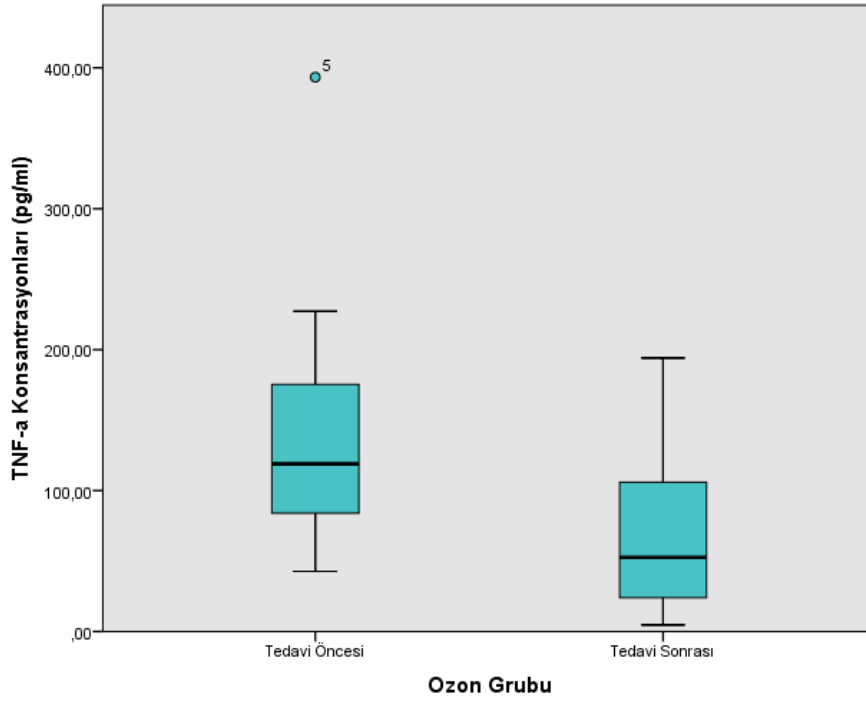
Ozon grubunda ise hem TNF- $\alpha$  seviyesi, hem IL-1 $\beta$  seviyesi tedavi öncesine göre tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür.

**Tablo 4.5.** Ozon grubu tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  değerleri

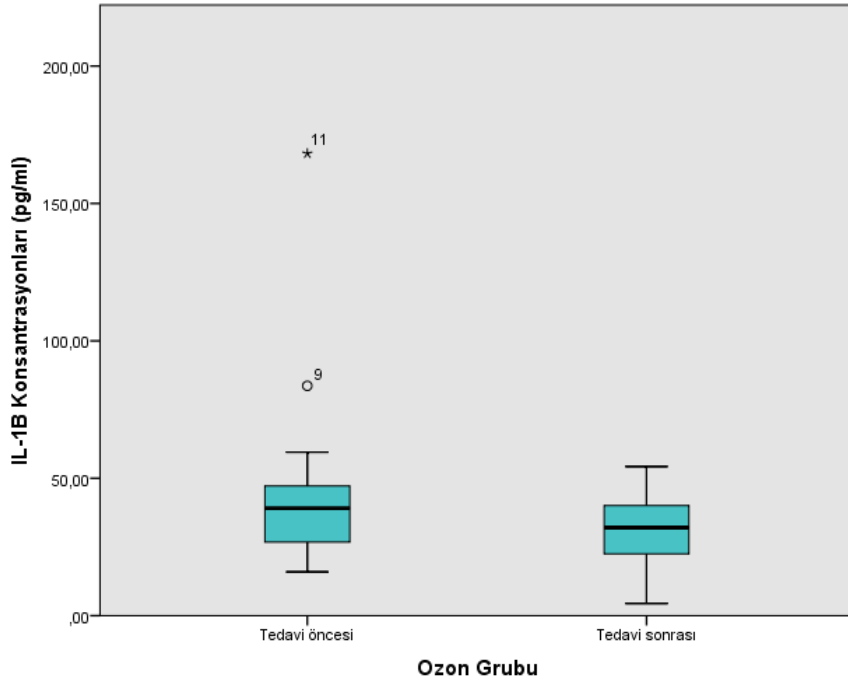
	<b>ORTALAMA</b>	<b>Standart sapma</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>P</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math> 1</b>	131.089	70.159	42.666	393.333	0.000
<b>TNF-<math>\alpha</math> 2</b>	70.067	54.620	4.666	194.000	
<b>FARK</b>	-61.022	78.497	-344.000	44.000	

**Tablo 4.6.** Ozon grubu tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  değerleri

	<b>ORTALAMA</b>	<b>Standart sapma</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>P</b>
<b>IL-1<math>\beta</math> 1</b>	42.391	27.825	15.969	168.161	0.001
<b>IL-1<math>\beta</math> 2</b>	31.325	12.667	4.394	54.290	
<b>FARK</b>	-11.066	22.341	-113.871	11.610	



**Şekil 4.4.** Ozon grubu tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  değerleri



**Şekil 4.5.** Ozon grubu tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  seviyeleri

Gruplar arası karşılaştırma yapmak amacıyla ozon ve kontrol gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinin farkı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  seviyeleri arasındaki azalma ozon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  seviyeleri arasındaki fark ozon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 4.7.** Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  değerleri farkının karşılaştırılması

Gruplar	IL-1 $\beta$ Farkı Ortalaması	TNF- $\alpha$ Farkı Ortalaması
<b>Kontrol</b>	14.387	13.410
<b>Ozon</b>	11.066	61.022
<b>P</b>	0.240	0.048

Seanslar arasında post operatif ağrı seviyeleri 1 haftalık GAS skalası üzerinden ölçülmüştür. Gruplara göre ağrı seviyeleri aşağıdaki tabloda görülmektedir. Kontrol grubunda 1., 2., 3., 4., 5., 6. ve 7. günlerdeki ortalama ağrı seviyesi ozon gurubuna göre yüksek bulunmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 4.8.** Görsel analog skala ortalama ağrı değerlerinin günlere göre dağılımı

	GRUP	ORTALAMA	STANDART SAPMA	P
<b>PREOPERATİF</b>	PLASEBO	0	0	-
	OZON	0	0	
<b>1. GÜN</b>	P	8.92	0	0.316
	O	4.47	20.649	
<b>2. GÜN</b>	P	6	11.596	0.206
	O	1.33	16.424	
<b>3. GÜN</b>	P	5.85	19.227	0.212
	O	1.33	5.074	
<b>4. GÜN</b>	P	1.04	13.679	0.140
	O	0	18.818	
<b>5. GÜN</b>	P	2.15	5.074	0.235
	O	0	13.405	
<b>6. GÜN</b>	P	2.42	3.8	0.287
	O	0	0	
<b>7. GÜN</b>	P	3.80	2.615	0.180
	O	0	9.829	

Post operatif dönemde ağrı kesici kullanımı ile ilgili tablo aşağıda görülmektedir. Kontrol grubunda 2 hasta ağrı kesici kullanmış, ozon grubunda ise hiçbir hasta ağrı kesici kullanmamıştır. Ağrı kesici kullanımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

**Tablo 4.9.** Postoperatif ağrı kesici kullanımı

<b>Analjezik Kullanımı</b>	<b>Evet</b>	<b>Hayır</b>	<b>Toplam</b>	<b><i>P</i></b>
<b>Plasebo grubu</b>	2	24	26	0.302
<b>Ozon Grubu</b>	0	30	30	
<b>Toplam</b>	2	54	56	

## 5. TARTIŞMA

Enfekte pulpa, pulpa boşluğunun sınırlı hacmi ve kollateral dolaşımdan yoksun olmasından dolayı immun yanıtın ulaşamadığı bir dokudur.<sup>15</sup> Bu sebeple enfeksiyonun devamlılığında nekrotik hale gelmiş pulpa, apikal foramen ve yan kanallar vasıtasıyla periapikal enfeksiyon için bir rezervuar görevi görmektedir. Periapikal lezyonlar dışın enfekte içeriğinin çevre dokulara çıkış yolu olan apikal bölgede, nekrotik pulpaya karşı oluşmuş ve enfeksiyonun yayılmasının önüne geçen enflamatuar bir yanıt olarak değerlendirilir. Bu enflamatuar yanıt sonucu bölgede kemik yıkımı meydana gelir.<sup>14</sup>

Fizyolojik kemik yapım yıkım döngüsü ve devamlılığı osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki denge ile sağlanmaktadır.<sup>141</sup> Bu iki hücre arasındaki denge RANK, RANKL ve OPG'in keşfiyle açığa kavuşturulmuştur. RANKL, osteoblastlar, stromal hücreler ve aktive T hücrelerince üretilmektedir. RANKL, osteoklastların yüzeyinde bulunan RANK ile birleşerek osteoklast farklılaşması ve kemik rezorpsiyonunu indükleyen sinyal mekanizmasını başlatmaktadır. Osteoprotegerin ise osteoblastlardan ve stromal hücrelerden salgılanmakta ve RANKL ile birleşerek RANK-RANKL etkileşimini engellemektedir. RANK-RANKL-OPG dengesi kemik homeostasisini sağlamaktadır. Bu denge enflamasyonda enflamatuar mediatörlerin etkisiyle değişebilmektedir. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-11, IL-15, IL-17, IL-23 ve IL-34 osteoklast aktivitesini artıran sitokinlerdir.<sup>142</sup> Bunlardan TNF- $\alpha$ , RANKL yokluğunda nükleer faktör  $\kappa$ B sinyalini aktive ederek osteoklast prekürsörlerinden olgun çok çekirdekli osteoklast oluşumunu indükler. TNF- $\alpha$  ayrıca osteoklast prekürsörlerinden RANK ekspresyonunu artırır.<sup>143</sup> IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 'ya benzer şekilde stromal hücrelerden RANKL ekspresyonunu artırmaktadır. IL-1 $\beta$  bunun yanında yeterli RANKL seviyesi varlığında p38 MAPK kontrolü altında osteoklast prekürsörlerinin farklılaşmasını uyarmaktadır.<sup>144</sup> Bu yolla her iki sitokin de kemik yıkımını



artırmaktadır.<sup>142</sup> Bu mekanizmaların yanı sıra bakteriler ve lipopolisakkaritlerinin varlığının osteoklast prekürsörlerinden çok çekirdekli osteoklast oluşumunu indüklediği gösterilmiştir.<sup>145</sup> Periapikal alanda bu artan kemik yıkımının önüne geçmek ve kemikte iyileşmeyi sağlamak ancak bölgede enflamasyona yol açan etkenin, yani pulpa boşluğundaki mikroorganizmalar, mikroorganizma toksinleri ve nekrotik ürünlerin uzaklaştırılmasıyla mümkündür. Çalışmamızda hem enflamatuar durum belirteci olması hem de enflamasyona bağlı kemik yıkımıyla ilişkisi bakımından TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  seviyelerinin ozon uygulaması ile değişimleri incelenmiştir.

İki seansta tamamlanan kök kanal tedavilerinde seanslar arasında kanal içi mikroorganizma üremesi engellemek ve antibakteriyel etkinlik sağlamak amacıyla kanal içi medikamentler kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu amaçla endodonti pratiğinde en sık kullanılan kanal içi medikament olan kalsiyum hidroksiti kullandık. Literatürde kalsiyum hidroksitin proenflamatuar mediatörler üzerine etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır.<sup>75, 146</sup>

Khan ve arkadaşları yaptıkları ex vivo çalışmada kalsiyum hidroksitin proenflamatuar mediatörler üzerine etkilerini incelemişlerdir. İnsan kaynaklı IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve CGRP kalsiyum hidroksitle inkübe edilmiştir. İnkübasyon periyodunun sonunda numuneler nötralize edilerek mediatörlerin deney sonrası konsantrasyonları ölçülmüştür. Deney sonunda kalsiyum hidroksitin inkübasyon süresince IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  ve CGRP'yi %50 ile %100 arasında denatüre ettiği gösterilmiştir.<sup>75</sup>

Martinho ve arkadaşları klinik çalışmalarında kalsiyum hidroksit ve CHX ile 7 ve 14 günlük kanal içi medikasyonun antibakteriyel etkinliğini ve enflamatuar mediatörler üzerine etkisini araştırmışlardır. Deney sonucunda 7 günlük kalsiyum hidroksit uygulamasının IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub>'yi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.<sup>147</sup>

Tavares ve arkadaşları yaptıkları in vivo çalışmada asemptomatik periapikal lezyonlu ve nekrotik pulpal hastalarda iki seanslı tedavi protokolü ile periapikal alandan interstisyel sıvı örneği alarak kanal içi kalsiyum hidroksit uygulamasının sitokin ekspresyonuna etkisini değerlendirmişlerdir. Deneysel sonuçta kalsiyum hidroksit uygulanan grupta IL-1 $\beta$  ve IFN- $\gamma$  gen ekspresyonu anlamlı ölçüde azalırken TNF- $\alpha$  gen ekspresyonunda deney ve kontrol grubunda anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.<sup>148</sup>

Brito ve arkadaşları periapikal lezyonlu nekrotik dişler üzerinde yürüttükleri in vivo araştırmalarında iki seanslı tedavi protokolü uygulayarak kalsiyum hidroksit uygulamasının sitokin ekspresyonuna etkisini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  ve RANKL gen ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalırken TNF- $\alpha$  gen ekspresyonunda anlamlı fark görülmemiştir.<sup>149</sup>

Bizim araştırmamızda kanal içi kalsiyum hidroksit uygulaması yapılan plasebo grubunda periapikal alandan alınan interstisyel sıvı örneklerinde tedavi sonunda öncesine göre IL-1 $\beta$  seviyesinde anlamlı azalma gözlenirken TNF- $\alpha$  seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgular Brito ve Tavares ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla benzerdir. Tavşanlarda ve insan mononükleer hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada IL-1 $\alpha$ 'nın biyolojik olarak aktif IL-1 $\beta$  salınımını ve iki IL-1 formu için de gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir.<sup>150</sup> TNF- $\alpha$ 'dan bağımsız olarak görülen IL-1 $\beta$  seviyesindeki azalma, IL-1'in kendi kendinin üretimini stimüle etme mekanizmasındaki düşüşle açıklanabilir.

Medikal ozon tıpta, ortopedi<sup>151</sup>, cerrahi<sup>152</sup>, nöroloji<sup>153</sup>, dermatoloji<sup>154</sup> gibi bölümlerde oldukça geniş uygulama alanı bulmuştur. Diş hekimliğinde cerrahi tedavilerden sonra postoperatif rahatsızlıkların azaltılması<sup>155, 156</sup>, restoratif diş hekimliği ve pedodontide başlangıç çürüklerinin tedavisi<sup>157, 158</sup>, periodontolojide periodontal hastalıklarda klinik ölçümlerde iyileşme ve periodontal patojenlerin eliminasyonu<sup>159-161</sup>

amacıyla ozon tedavisi kullanılmaktadır. Endodontide ozon kullanımıyla ilgili çalışmalar kısıtlı olup mevcut çalışmalar ozonun antimikrobiyal yönü üzerine yoğunlaşmıştır.

Boch ve arkadaşları çalışmalarında ozonun *E.faecalis* üzerine etkisini araştırmışlardır. Çekilmiş dişlere *E.faecalis* inkübe edildikten sonra dişler ozon gazı, %20'lik EDTA, %3'lük NaOCl ve %20'lik EDTA ile ozon gazı, %3'lük NaOCl ile ozon gazı olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Dişlere belirtilen antimikrobiyal prosedürler uygulandıktan sonra kağıt konlar ve K tipi eğeler ile dentin örnekleri alınıp kültür yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre kağıt konlarla alınan örneklerde ozon gazı uygulaması sonrası bakteri yükü %85,38 azalmıştır. NaOCl ve ozon kombinasyonu bakterilerin %99,95'inin tamamen ortadan kaldırılmasını sağlamıştır.<sup>162</sup>

Hubbezoğlu ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada *E.faecalis* ile kontamine edilmiş çekilmiş dişlere farklı konsantrasyon ve uygulama teknikleriyle ozon gazı uygulanmıştır. 8, 12 ve 16 ppm ozon gazı ve pozitif kontrol olarak NaOCl uygulanmış dişlerin her bir grupta yarısına ultrasonik aktivasyon, diğer yarısına manuel aktivasyon uygulanmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası kanal içi mikrobiyal örnek alınmıştır. Deney sonucunda 16 ppm ozon uygulaması manuel aktivasyonda bakterileri ortadan kaldırmada yetersiz kalsa da ultrasonik aktivasyon ile uygulamanın %5,25'lik NaOCl ile benzer antimikrobiyal özellik gösterdiğini ortaya konmuştur.<sup>163</sup>

Halbauer ve arkadaşları kronik apikal periodontitisli 37 diş üzerinde yaptıkları klinik çalışmada ozon gazının antimikrobiyal etkisini incelemiştir. Kemomekanik temizlemeden sonra steril kağıt konlarla kanal içinden ilk örnekler alınmıştır. Daha sonra kanal içine ozon gazı uygulanmış ve ikinci örnekler alınmıştır. Yapılan mikrobiyolojik inceleme sonunda ozon uygulamasının mikrobiyal yükü istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü gözlemlenmiştir.<sup>164</sup>

Noguchi ve arkadaşları yaptıkları ex vivo çalışmada bakteriyel lipopolisakkaritlerin ve ozonlu suyla muamele edilmiş bakteriyel lipopolisakkaritlerin ratlardan elde edilmiş odontoblast hücre kültüründe oluşturdukları enflamatuvar cevabı incelemiştir. Hücreler lipopolisakkarit uygulamasından sonra kalsifikasyon yeteneği, siklooksijenaz 2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  ekspresyonu yönünden değerlendirilmiştir. Deney sonucunda lipopolisakkarit grubundaki hücrelerde dentin oluşturma yeteneği baskılanırken, ozonla muamele edilmiş lipopolisakkarit grubunda bu baskılanma görülmemiştir. Ayrıca LPS grubundaki hücrelerde LPS ile indüklenen COX-2, IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri ozonla muamele edilmiş LPS grubunda anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.<sup>165</sup>

Huth ve arkadaşları in vitro çalışmalarında E. faecalis, C. albicans, P. micros ve P. aeruginosa türleri üzerine ozonun etkinliğini değerlendirmişlerdir. Çekilmiş dişlerde tek tip kültür ve biyofilm modeli oluşturularak %5,25'lik NaOCl, %2,25'lik NaOCl, %2'lik CHX, %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, farklı konsantrasyonlarda(1, 2, 4, 8, 16, 32, 53 g/m<sup>3</sup>) gaz ozon ve (1,25, 2,5, 5, 10, 20  $\mu$ g/ml) sıvı ozon ile kontrol grubu olarak fosfat tamponlu çözelti uygulamışlardır. Deney sonucunda 1 g/m<sup>3</sup> ve üzeri konsantrasyondaki ozon gazı ve 5  $\mu$ g/ml konsantrasyondaki ozonlu suyun mikroorganizmaları elimine etmede NaOCl ve CHX kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve daha düşük konsantrasyonlardaki ozon gazı ve ozonlu su ise daha az etkili olmuştur.<sup>166</sup>

Endodontide ozon kullanımıyla ilgili çalışmalar daha çok ozonun antimikrobiyal özellikleri üzerinde dursa da ozonun antimikrobiyal etkisinin yanı sıra immunomodulator özelliği de bulunmaktadır.<sup>167</sup> Ozon kimyası itibariyle tabiattaki en okside edici ajanlardan biridir. Bu yüzden kronik oksidatif stresi tersine çevirecek bir antioksidan cevabı tetikleme çelişkili gibi görünmektedir. Ancak bu durum oksidatif önkoşullandırma olarak açıklanmaktadır. Kronik apikal periodontitis gibi enfeksiyon

kaynağı ile konak cevabının dengeye geldiği bir durumda organizmanın tolere edebileceği düzeyde bir oksidatif stres ile bu homeostasis durumu bozulur. Ortamdaki radikal oksijen türleri ve lipid oksidasyon ürünlerinin artmasıyla oluşan bu oksidatif stres, antioksidan enzimlerin yapımını indüklemektedir. Ozon tedavisinin amacı da bu yolla antioksidan kapasiteyi artırmaktır. Bu şekilde yüksek dozlarda toksik olan ajanlara, düşük dozda maruz kalındığında organizmanın geliştirdiği adaptif yanıt “hormesis” terimiyle açıklanmaktadır.<sup>168-171</sup>

Endodontide ozon kullanımının periapikal alanda immün yanıt üzerine etkisi inceleyen bir çalışma yaptığımız literatür araştırmasına göre bulunmamaktadır. Dolayısıyla ozon grubu verilerimizi doğrudan karşılaştırabileceğimiz klinik bir çalışma yoktur. Huth ve arkadaşları apikal periodontitis patogenezinde yer alan NF-κB sistemi üzerinde ozonlu suyun etkisini inceleyen ex vivo çalışma yapmışlardır. NF-κB sistemi TNF-α ile uyarılmış olan oral ve periodontal hücre kültüründe, ozon uygulaması ardından NF-κB aktivitesinin inhibe edildiği görülmüştür.<sup>140</sup> Tıpta ozon uygulamasının enflamasyon ve rejenerasyon üzerine etkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır.<sup>172, 173</sup>

Vaillant ve arkadaşları ratlarda romatoid artrit modeli oluşturarak intraartiküler ozon uygulamasının proenflamatuar mediatörler olan TNF-α ve IL-1β seviyeleri üzerine etkisini incelemiştir. Ayrıca deney sonunda dalak homojenatlarından nitrik oksit ve oksidatif stres seviyeleri değerlendirilmiştir. Deney sonucunda ozon tedavisinin eklem hasarını iyileştirdiği, TNF-α konsantrasyonunu ve TNF-α ve IL-1β mRNA seviyelerini düşürdüğü, NO'in ise değişmediği görülmüştür.<sup>174</sup>

Xing ve arkadaşları ratlarda renal iskemi modeli oluşturarak operasyon önce ozon uygulamasının iskemik hasar üzerinde koruyucu etkisini araştırmışlardır. Deney sonunda iskemi öncesi ozon uygulaması yapılmış olan ratlarda belirgin olarak daha az renal hasar görülmüştür. Ayrıca ozon grubunda kontrol grubuna göre proenflamatuar

mediatörlerden TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, ICAM-1 ve MPC-1 mRNA seviyelerindeki artışta inhibisyon görülmüştür.

Hao ve arkadaşları rejenerasyon araştırmalarında sıklıkla kullanılan zebra balığı üzerinde yaptıkları çalışmada ozonlu suyun yara iyileşmesi üzerine etkisini incelemişlerdir. Deney sonunda TNF- $\alpha$  seviyesinin ozonlu su grubunda önce arttığı ancak daha sonra azaldığı görülmüştür. Travma sonrası enflamasyonun erken evrelerinde artarak yaralanma bölgesinden ölü hücrelerin uzaklaştırılmasını hızlandırmış, böylece doku rejenerasyonu daha erken tamamlanmıştır. Sonuç olarak ozonun yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonunda olumlu etkisi gösterilmiştir.<sup>175</sup>

Şahin ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yürüttükleri çalışmada preoperatif rektal ozon uygulamasının yara iyileşmesi ve proenflamatuar mediatörler üzerine etkisini incelemişlerdir. Deney sonucunda ozon grubunda TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunduğu, ayrıca anjiyogenezin, dermal ve epidermal rejenerasyonun arttığı gözlemlenmiştir.<sup>176</sup>

Çalışmamızın sonuçlarına göre ozon grubunda hem IL-1 $\beta$  hem TNF- $\alpha$  seviyeleri tedavi öncesine göre tedavi sonrasında anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Çalışmamızın “Kanal içi ozon gazı ve ozonlu su kullanımının periapikal lezyonlardaki IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyeleri üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır” sıfır hipotezi reddedilmiştir. Bu sonuç tıp alanında ozon uygulanarak proenflamatuar mediatör seviyesindeki değişimleri inceleyen çalışmalarla uyumludur.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-1 $\beta$  seviyeleri arasındaki azalma bakımında ozon ve kontrol grubunda arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TNF- $\alpha$  seviyesindeki azalma ise ozon grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı. Çalışmamızda da ozon uygulaması

proenflamatuar mediatör seviyelerini düşürmüştür, bununla birlikte ozon uygulamasının antimikrobiyal yönü de bulunmaktadır. IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyesinde gözlenen düşüş ozonun immunomodulatör etkisi yanı sıra uygulanan dezenfeksiyon protokolünün bir parçası olarak daha önce yapılan bir çalışmada<sup>162</sup> olduğu gibi total mikrobiyal yükü azaltma açısından uygulanan irrigasyon protokolüyle sinerjistik etki göstererek kontrol grubuna göre daha iyi sonuç vermesiyle de ilişkili olabilir.

Apikal periodontitis sadece lokal bir hastalık olmayıp sistemik sağlık veya hastalık durumuyla birbirlerini etkileyen bir olgudur. Apikal periodontitisin patogeneğinde rol alan IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 gibi enflamatuar mediatörler sistemik dolaşıma katılarak kronik hastalıklarda enflamatuar durumu değiştirebilirler.<sup>177</sup> Bununla birlikte sistemik hastalıklar da apikal periodontitisin iyileşme sürecine etki edebilir. Araştırmacılar diabetes mellitus hastalarında periapikal lezyon görülme sıklığının diabetik olmayanlara göre arttığını, ancak kontrol altına alınan diabet hastalarında periapikal lezyon iyileşmesinin diabet olmayanlarla benzer olduğunu göstermişlerdir.<sup>178</sup> Kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları ile apikal periodontitis arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışma kalıtsal pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda apikal periodontitis görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya çıkarmışlardır.<sup>179</sup> Nakil adayları kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda apikal periodontitis prevalansını araştıran bir çalışma bu hastalarda sağlıklı bireylere göre apikal periodontitis görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur.<sup>180</sup> Tüm bu çalışmalar apikal periodontitisle sistemik hastalıklar arasında ilişki olabileceğini gösterdiği için, sonuçlarımıza etki etmemesi amacıyla çalışmamıza sistemik hastalığı bulunan bireyler dahil edilmemiştir.

Apikal periodontitisin etiyolojisinde rol oynayan en önemli faktörlerden biri mikroorganizmalardır. Lokal veya sistemik antibiyotik kullanımı peripikal bölgedeki

enflamatuar duruma etki edebilmektedir. Bu yüzden tedavi öncesi son bir ay içerisinde antibiyotik kullanmış olan hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Periapikal alandan interstisyel sıvı örneği almak için genellikle kağıt kon kullanılmıştır. İnterstisyel sıvı, dişeti oluşu sıvısı gibi vücut sıvılarında biyomolekül ölçümü yapılan çalışmalarda kağıt kona emilen sıvı kütlelerinin standardizasyonu için ıslak alanları mikroskop altında inceleme, kağıt konları tartma, periotron cihazı ile sıvı hacminin elektriksel olarak tespiti gibi yöntemler kullanılmaktadır.<sup>181, 182</sup> Endodontide biyomolekül ölçümü yapılan araştırmalarda sıvı örneği alınmış kağıt konların ucundan belli uzunlukta kesilerek standardizasyon sağlanmıştır. Scimauchi ve arkadaşları bu konu ile ilgi yaptıkları çalışmada periapikal bölgeden örnek alma amacıyla kullanılan kağıt konların ıslanan kısmının uzunluğuyla toplanan sıvı hacmi arasında oldukça anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.<sup>183</sup> Çalışmamızda periapikal alandan interstisyel sıvı örneği alarak araştırma yapan diğer çalışmalarda olduğu gibi için steril kağıt konları kök apeksinden 2 mm çıkararak bölgeden sıvı emmesini sağlamak amacıyla 60 sn bekletip her kağıt konun ucundan 4 mm keserek standart bir prosedür uyguladık.

Dokularda veya serumda enflamatuar mediatör düzeyi Western Blot, ELISA, Real Time PCR gibi metodlar kullanılarak tespit edilebilmektedir.<sup>184, 185</sup> Endodonti alanında periapikal bölgeden interstisyel sıvı örneği alınarak yapılan birçok çalışmada<sup>75, 186, 187</sup> ELISA kiti kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda TNF- $\alpha$  ev IL-1 $\beta$  seviyelerini tespit etmek amacıyla ELISA yöntemini kullandık.

Literatürde ozon uygulaması sonrasında periapikal alandan interstisyel sıvı örneği alarak proenflamatuar mediatör seviyesi inceleyen bir çalışma mevcut olmadığı için çalışmamızdaki irrigasyon, ozon uygulaması ve örnek alma protokolü, kanal içi ozon uygulaması sonrası mikrobiyal örnek alan ve kanal içi medikasyon sonrası



proenflamatuar mediatör seviyesi incelemek için periapikal alandan interstisyel sıvı örneği alan iki çalışma referans alınarak belirlendi.<sup>139, 147</sup>

Nagayoshi ve arkadaşları ozonlu suyun dentin tübüllerindeki bakterileri elimine etmedeki etkinliği araştıran çalışmalarında ozonlu suyun farelerin fibroblastları üzerine sitotoksik etkisini de incelemişlerdir. 4 µg/ml konsantrasyonundaki ozonlu suyun fibroblastların metabolik aktivitesini artırdığı, kontrol grubu olarak %2,5'lük NaOCl'in ise toksik etki gösterdiğini ortaya çıkarmışlardır. Huth ve arkadaşlarının farklı konsantrasyonlardaki ozonlu suyun antimikrobiyal etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında ise 1g/m<sup>3</sup> ve üzeri konsantrasyondaki ozon gazı ve 5 µg/ml konsantrasyondaki ozonlu suyun NaOCl ve CHX'e benzer seviyede antimikrobiyal etkinlik gösterdikleri sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda ozonlu suyu 1,86 µg/ml, ozon gazını ise Ozonytron-X cihazını endodontik uygulamalar modunda 60 sn çalıştırarak uyguladık. Böylece toksik etki oluşturmadan en düşük konsantrasyonda en iyi antimikrobiyal etkinliği sağlamayı hedefledik.

İki seansta tamamlanan kök kanal tedavilerinde kanal dolumu öncesi kullanılan medikamentin kanal içinden tamamen uzaklaştırılması, kanal içinde kalan medikament artıklarının sealerin dentin tübüllerine penetrasyonunu engellemesiyle bağlantıyı zayıflattığı için önem arz etmektedir.<sup>188, 189</sup> Kalsiyum hidroksiti kanallardan uzaklaştırmak için şırınga irrigasyonu<sup>190</sup>, sonik irrigasyon<sup>191</sup>, pasif ultrasonik irrigasyon<sup>192</sup>, ultrasonik irrigasyon<sup>193</sup>, kanal fırçaları<sup>194</sup>, basınç değiştiren cihazlar<sup>191</sup>, lazerle aktive edilmiş irrigasyon<sup>195</sup> gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca kalsiyum hidroksiti uzaklaştırmak amacıyla serum fizyolojik, NaOCl, EDTA gibi irrigasyon solüsyonları kullanılmaktadır. NaOCl ve EDTA kombinasyonunun kalsiyum hidroksiti uzaklaştırmada etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>196</sup> Çalışmamızda kalsiyum hidroksiti kanal içinden uzaklaştırmak amacıyla XP-Endo® Finisher ege kullandık.

Buna ek olarak kalsiyum hidroksit artıklarıyla beraber smear tabakasını uzaklaştırmak için EDTA kullandık.

Endodontide post operatif ağrı tedavi sırasında kök kanal şekillendirilmesinden, kanal içi medikament uygulamasına, kök kanal dolumuna kadar tüm aşamalarda peripikal bölgedeki mekanik ve kimyasal irritasyonun sonucu olarak meydana gelebilmektedir. Ayrıca preoperatif ağrı<sup>84</sup>, pulpa nekrozu<sup>82, 197</sup>, periapikal lezyonun boyutu<sup>82</sup> postoperatif ağrıya etki eden durumlardır. Çalışmamıza asemptomatik apikal periodontitisli hastalar dahil edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastaların ağrı ortalaması 1., 2., 3., 4., 5., 6., ve 7. günlerde ozon grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastaların preoperatif ağrılarının bulunmaması sebebiyle postoperatif ağrı seviyeleri düşük olsa da tüm günlerde kontrol grubunun ağrı ortalamasının yüksek olması ozon uygulamasının postoperatif ağrının azaltılmasında veya flare-up oranını düşürmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması örnek sayısının azlığından da kaynaklanabilir.

Çalışmamız kapsamında tedavi edilen hastalara tedavi sonrası ağrı şikayeti olursa kullanmaları üzere ibuprofen tablet reçete edilmiştir. Ehsani ve arkadaşları klinik çalışmalarında profilaktik ibuprofen ve N-asetilsisteinin postoperatif ağrı ve TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-17 seviyelerine etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucuna göre tedavi öncesi N-asetilsistein ve N-asetilsisteinle kombine ibuprofen kullanan hastalarda ibuprofen kullananlara göre TNF- $\alpha$  seviyesi daha yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. IL-6 seviyeleri bakımından ibuprofen ve plasebo grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. IL-17 seviyeleri bakımından ibuprofen ve N-asetilsistein grupları ile plasebo grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.<sup>198</sup> Çalışmamızda ağrı kesici kullanmaları halinde TNF- $\alpha$  seviyesi ve

dolayısıyla sonuçlar üzerine etkisinin daha az olması için ibuprofen reçete edilmiştir. Post operatif dönemde yalnız iki hasta ağrı kesici kullanma ihtiyacı duymuştur. İki hastanın da kontrol grubunda olması istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının örnek sayısı azlığından kaynaklanabileceği fikrini desteklemektedir.

Tedavi sırasında olduğu kadar sonrasında da ağrının kontrol altına alınması hastaların dental tedaviden en büyük beklentilerinden biridir. Bu yüzden hastaların dental tedavi sonrasında dönem de tedavinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Ağrı değerlendirmesi hastaya ağrısının olup olmadığını sorarak yapılabilir. Ancak var ya da yok şeklinde bir değerlendirme ağrının süresini, yoğunluğunu ve tabiatını anlamada yetersiz kalmaktadır. Görsel analog skala, hastalar tarafından kullanımı kolay, tek boyutlu ölçeklere göre güvenilir ve hassas bir yöntemdir.<sup>199</sup> Bu yüzden araştırmamızda seanslar arası ağrı değerlendirmesi amacıyla 10 cm'lik görsel analog skala kullanılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Plasebo grubunda tedavi sonrası TNF- $\alpha$  seviyesinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Plasebo grubunda tedavi sonrası IL-1 $\beta$  seviyesi tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- Ozon grubunda tedavi sonrası TNF- $\alpha$  seviyesi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- Ozon grubunda tedavi sonrası IL-1 $\beta$  seviyesi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur.
- Ozon grubunda TNF- $\alpha$  seviyesinde tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- Ozon grubu ve plasebo grubu arasında IL-1 $\beta$  seviyelerinde tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- Post operatif ağrı ortalamaları 1 hafta boyunca her gün plasebo grubunda daha yüksek ve ağrı kesici kullanımı sadece plasebo grubunda olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır.
- Kanal içi ozon uygulaması periapikal alanda enflamatuar mediatör seviyesini azaltmaktadır, bu sebeple kanal içi dezenfeksiyona ek olarak kullanılabilir.
- Ozon tedavisinin periapikal alanda enflamasyon üzerine etkisini aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Bin-Shuwaish MS. Effects and effectiveness of cavity disinfectants in operative dentistry: a literature review. *J Contemp Dent Pract* 2016;17(10):867-79.
2. Azarpazhooh A, Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *Journal of dentistry* 2008;36(2):104-16.
3. Case PD, Bird PS, Kahler WA, George R, Walsh LJ. Treatment of root canal biofilms of *Enterococcus faecalis* with ozone gas and passive ultrasound activation. *Journal of endodontics* 2012;38(4):523-26.
4. Virtej A, MacKenzie CR, Raab WH-M, Pfeffer K, Barthel CR. Determination of the performance of various root canal disinfection methods after in situ carriage. *Journal of Endodontics* 2007;33(8):926-29.
5. Farac RV, Pizzolitto AC, Tanomaru JMG, et al. Ex-vivo effect of intracanal medications based on ozone and calcium hydroxide in root canals contaminated with *Enterococcus faecalis*. *Brazilian dental journal* 2013;24(2):103-06.
6. Hems R, Gulabivala K, Ng YL, Ready D, Spratt D. An in vitro evaluation of the ability of ozone to kill a strain of *Enterococcus faecalis*. *International Endodontic Journal* 2005;38(1):22-29.
7. Takahashi K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. *International Endodontic Journal* 1998;31(5):311-25.
8. Nair P. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology* 2000 1997;13(1):121-48.
9. Sidaravicius B, Aleksejuniene J, Eriksen H. Endodontic treatment and prevalence of apical periodontitis in an adult population of Vilnius, Lithuania. *Dental Traumatology* 1999;15(5):210-15.

10. Kakehashi S, Stanley H, Fitzgerald R. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1965;20(3):340-49.
11. Sundqvist G. Bacteriological studies of necrotic dental pulps [Umeå University; 1976.
12. Stashenko P. The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Dental Traumatology* 1990;6(3):89-96.
13. Khan AA, Hargreaves KM. Dental Pain. In: Türp JC, Sommer RC, Huuger A, editors. *The Puzzle of Orofacial Pain*; 2007.
14. Hargreaves K, Berman L. *Cohen's Pathways of the Pulp*. 11th Edition ed: Elsevier; 2015.
15. John Ide Ingle LKB, J. Craig Baumgartner. *Ingle's Endodontics*. 6th ed; 2008.
16. Nair P. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 2004;15(6):348-81.
17. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology*. 9th Edition ed: Elsevier; 2015.
18. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology* 2001;1(2):135.
19. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124(4):783-801.
20. Nauseef WM. How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. *Immunological reviews* 2007;219(1):88-102.
21. Van TD, Vaikuntam J. Neutrophil function and dysfunction in periodontal disease. *Current opinion in periodontology* 1994:19-27.
22. Abbas AK, Lichtman AH, Pober SP. *Cellular and Molecular Immunology*. 8th ed: Saunders; 2007.
23. Damoiseaux J. Regulatory T cells: back to the future. *Neth J Med* 2006;64(1):4-9.
24. Charles A Janeway J, Paul Travers, Mark Walport, Shlomchik MJ. *Immunobiology*. 5th ed; 2001.
25. Liapatas S, Nakou M, Rontogianni D. Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study. *International endodontic journal* 2003;36(7):464-71.

26. de Almeida NF, Brasil SdC, Ferreira DdC, Armada L. Aging effects in the expression of macrophages in post-treatment apical periodontitis lesions. *Special Care in Dentistry* 2017;37(5):230-35.
27. Kaneko T, Okiji T, Kan L, Takagi M, Suda H. Ultrastructural analysis of MHC class II molecule-expressing cells in experimentally induced periapical lesions in the rat. *Journal of endodontics* 2001;27(5):337-42.
28. Nair PR, Pajarola G, Schroeder HE. Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 1996;81(1):93-102.
29. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *The Journal of Immunology* 1987;138(3):775-79.
30. König A, Mühlbauer RC, Fleisch H. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by urinary [ $^3\text{H}$ ] tetracycline excretion from prelabeled mice. *Journal of Bone and Mineral Research* 1988;3(6):621-27.
31. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- $\alpha$  from cells. *Nature* 1997;385(6618):729.
32. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL–RANK interaction. *Journal of Experimental Medicine* 2000;191(2):275-86.
33. Nakamura I, Jimi E. Regulation of osteoclast differentiation and function by interleukin-1. *Vitamins & Hormones* 2006;74:357-70.
34. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nature reviews Drug discovery* 2012;11(3):234.
35. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocrine reviews* 2008;29(4):403-40.
36. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual review of immunology* 2009;27:519-50.

37. Lim GC, Torabinejad M, Kettering J, Linkhardt TA, Finkelman RD. Interleukin 1 $\beta$  in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions. *Journal of endodontics* 1994;20(5):225-27.
38. Muñoz-Wolf N, Lavelle EC. A Guide to IL-1 family cytokines in adjuvanticity. *The FEBS journal* 2018.
39. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000 1997;14(1):112-43.
40. Spångberg LS, Haapasalo M. Rationale and efficacy of root canal medicaments and root filling materials with emphasis on treatment outcome. *Endodontic Topics* 2002;2(1):35-58.
41. Haapasalo M, Udnæs T, Endal U. Persistent, recurrent, and acquired infection of the root canal system post-treatment. *Endodontic topics* 2003;6(1):29-56.
42. Haapasalo M, Endal U, Zandi H, Coil JM. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. *Endodontic topics* 2005;10(1):77-102.
43. Siqueira JF, Guimarães-Pinto T, Rôças IN. Effects of chemomechanical preparation with 2.5% sodium hypochlorite and intracanal medication with calcium hydroxide on cultivable bacteria in infected root canals. *Journal of endodontics* 2007;33(7):800-05.
44. Xavier ACC, Martinho FC, Chung A, et al. One-visit versus two-visit root canal treatment: effectiveness in the removal of endotoxins and cultivable bacteria. *Journal of endodontics* 2013;39(8):959-64.
45. Vera J, Siqueira JF, Ricucci D, et al. One-versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *Journal of endodontics* 2012;38(8):1040-52.
46. Rôças IN, Siqueira JF. Identification of bacteria enduring endodontic treatment procedures by a combined Reverse Transcriptase–Polymerase Chain reaction and Reverse–Capture Checkerboard approach. *Journal of endodontics* 2010;36(1):45-52.
47. Sundqvist G, Figdor D. Endodontic treatment of apical periodontitis. *Essential endodontology* 1998:242-69.
48. Trope M, Delano EO, Ørstavik D. Endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: single vs. multivisit treatment. *Journal of endodontics* 1999;25(5):345-50.



49. Waltimo T, Trope M, Haapasalo M, Ørstavik D. Clinical efficacy of treatment procedures in endodontic infection control and one year follow-up of periapical healing. *Journal of endodontics* 2005;31(12):863-66.
50. Alaçam T. *Endodonti*; 2012.
51. Perez F, Franchi M, Péli J. Effect of calcium hydroxide form and placement on root dentine pH. *International endodontic journal* 2001;34(6):417-23.
52. Çalışkan MK. *Endodontide Tanı ve Tedaviler*; 2006.
53. Cvek M, Hollender L, Nord C. Treatment of non-vital permanent incisors with calcium hydroxide. VI. A clinical, microbiological and radiological evaluation of treatment in one sitting of teeth with mature or immature root. *Odontologisk revy* 1976;27(2):93-108.
54. Sirén EK, Haapasalo MP, Waltimo TM, Ørstavik D. In vitro antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis*. *European journal of oral sciences* 2004;112(4):326-31.
55. Siqueira Jr JF, de Uzeda M. Disinfection by calcium hydroxide pastes of dentinal tubules infected with two obligate and one facultative anaerobic bacteria. *Journal of Endodontics* 1996;22(12):674-76.
56. Siqueira JF, de Uzeda M. Influence of different vehicles on the antibacterial effects of calcium hydroxide. *Journal of Endodontics* 1998;24(10):663-65.
57. Siqueira Jr J, Lopes H. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *International endodontic journal* 1999;32(5):361-69.
58. Imlay JA, Linn S. DNA damage and oxygen radical toxicity. *Science* 1988;240(4857):1302-09.
59. Nelson-Filho P, Leonardo MR, Silva LAB, Assed S. Radiographic evaluation of the effect of endotoxin (LPS) plus calcium hydroxide on apical and periapical tissues of dogs. *Journal of endodontics* 2002;28(10):694-96.
60. Jiang J, Zuo J, Chen S-H, Holliday LS. Calcium hydroxide reduces lipopolysaccharide-stimulated osteoclast formation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2003;95(3):348-54.

61. Katebzadeh N, Hupp J, Trope M. Histological periapical repair after obturation of infected root canals in dogs. *Journal of Endodontics* 1999;25(5):364-68.
62. Tanomaru J, Leonardo M, Tanomaru Filho M, Bonetti Filho I, Silva L. Effect of different irrigation solutions and calcium hydroxide on bacterial LPS. *International Endodontic Journal* 2003;36(11):733-39.
63. Baumgartner JC, Watts CM, Xia T. Occurrence of *Candida albicans* in infections of endodontic origin. *Journal of endodontics* 2000;26(12):695-98.
64. Siqueira Jr JF, Sen BH. Fungi in endodontic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2004;97(5):632-41.
65. Ferguson J, Hatton J, Gillespie MJ. Effectiveness of intracanal irrigants and medications against the yeast *Candida albicans*. *Journal of endodontics* 2002;28(2):68-71.
66. Waltimo T, Ørstavik D, Siren E, Haapasalo M. In vitro susceptibility of *Candida albicans* to four disinfectants and their combinations. *International Endodontic Journal* 1999;32(6):421-29.
67. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical microbiology reviews* 2002;15(2):167-93.
68. ŞİMŞEK N, BULUT ET. Biyofilm ve Endodonti: Bölüm. *İnönü sağlık bilimleri dergisi* 2012;2:1-5.
69. Nair P, Henry S, Cano V, Vera J. Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after “one-visit” endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2005;99(2):231-52.
70. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *International endodontic journal* 2011;44(8):697-730.
71. Chai WL, Hamimah H, Cheng SC, Sallam AA, Abdullah M. Susceptibility of *Enterococcus faecalis* biofilm to antibiotics and calcium hydroxide. *Journal of oral science* 2007;49(2):161-66.

72. Schröder U, Granath L. Scanning electron microscopy of hard tissue barrier following experimental pulpotomy of intact human teeth and capping with calcium hydroxide. *Odontologisk revy* 1972;23(2):211.
73. Tronstad L. Root resorption—etiology, terminology and clinical manifestations. *Dental Traumatology* 1988;4(6):241-52.
74. Heithersay GS. Calcium hydroxide in the treatment of pulpless teeth with associated pathology. *International endodontic journal* 1975;8(2):74-93.
75. Khan AA, Sun X, Hargreaves KM. Effect of calcium hydroxide on proinflammatory cytokines and neuropeptides. *Journal of endodontics* 2008;34(11):1360-63.
76. Çalışkan M. Prognosis of large cyst-like periapical lesions following nonsurgical root canal treatment: a clinical review. *International Endodontic Journal* 2004;37(6):408-16.
77. Menakaya IN, Oderinu OH, Adegbulugbe IC, Shaba OP. Incidence of postoperative pain after use of calcium hydroxide mixed with normal saline or 0.2% chlorhexidine digluconate as intracanal medicament in the treatment of apical periodontitis. *The Saudi dental journal* 2015;27(4):187-93.
78. Singh RD, Khatter R, Bal RK, Bal C. Intracanal medications versus placebo in reducing postoperative endodontic pain—a double-blind randomized clinical trial. *Brazilian dental journal* 2013;24(1):25-29.
79. Fava L. Acute apical periodontitis: incidence of post-operative pain using two different root canal dressings. *International endodontic journal* 1998;31(5):343-47.
80. Sathorn C, Parashos P, Messer H. The prevalence of postoperative pain and flare-up in single- and multiple-visit endodontic treatment: a systematic review. *International endodontic journal* 2008;41(2):91-99.
81. Endodontists AAo. *Glossary of Endodontic Terms*. 9th ed; 2015.
82. Walton R, Fouad A. Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. *Journal of Endodontics* 1992;18(4):172-77.
83. Siqueira J, Barnett F. Interappointment pain: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endodontic Topics* 2004;7(1):93-109.

84. Torabinejad M, Kettering JD, McGraw JC, et al. Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. *Journal of Endodontics* 1988;14(5):261-66.
85. Genet J, Hart A, Wesselink P, Thoden van Velzen S. Preoperative and operative factors associated with pain after the first endodontic visit. *International Endodontic Journal* 1987;20(2):53-64.
86. Siqueira JF. Reaction of periradicular tissues to root canal treatment: benefits and drawbacks. *Endodontic Topics* 2005;10(1):123-47.
87. Imura N, Zuolo M. Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study. *International Endodontic Journal* 1995;28(5):261-65.
88. Allen PF. Assessment of oral health related quality of life. *Health and Quality of Life outcomes* 2003;1(1):40.
89. Breivik H, Borchgrevink P, Allen S, et al. Assessment of pain. *British journal of anaesthesia* 2008;101(1):17-24.
90. Güzeldemir M, Yöntemleri AD. *Sendrom Tıp Dergisi*, 1995: Ss.
91. Cline ME, Herman J, Shaw ER, Morton RD. Standardization of the visual analogue scale. *Nursing research* 1992.
92. Aslan FE. Ağrı değerlendirme yöntemleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2002;6(1):9-16.
93. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research* 2006;37(4):425-35.
94. Solomon S. Stratospheric ozone depletion: A review of concepts and history. *Reviews of Geophysics* 1999;37(3):275-316.
95. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance?: Implications for the therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. *Medical Hypotheses* 1996;46(2):150-54.
96. Staehelin J, Hoigne J. Decomposition of ozone in water: rate of initiation by hydroxide ions and hydrogen peroxide. *Environmental Science & Technology* 1982;16(10):676-81.

97. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators of inflammation* 2004;13(1):3-11.
98. Bocci V. *How does ozone act? How and why can we avoid ozone toxicity?*: Springer; 2005.
99. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas research* 2017;7(3):212.
100. Mollica P, Harris R. Integrating oxygen/ozone therapy into your practice.[Online].[Cited 2010 January 13];[4 screens].
101. Bhateja S. The miraculous healing therapy–“Ozone therapy” in dentistry. *Indian Journal of Dentistry* 2012;3(3):150-55.
102. Bocci V. *How ozone acts and how it exerts therapeutic effects. Ozone: the revolution in dentistry.* London: Quintessence Publishing Co 2004:15-22.
103. Garg R, Tandon S. Ozone: A new face of dentistry. *The Internet Journal of Dental Science* 2009;7(2).
104. Seidler V, Linetskiy I, Hubalkova H, et al. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Med Rep* 2008;109(1):5-13.
105. Bocci V. The case for oxygen-ozonotherapy. *British journal of biomedical science* 2007;64(1):44-49.
106. Viebahn R. The Use of Ozone in Medicine. In: Viebahn R, editor. *The historical development of ozone/oxygen therapy : pioneers in ozone therapy*

Heidelberg : Karl F. Haug Publishers; 1994.

107. Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. *Journal of international medical research* 1994;22(3):131-44.
108. Rilling S. *The basic clinical applications of ozone therapy.* 1985.
109. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques J. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract* 2008;9(4):75-84.
110. KARABULUT H, GÜLAY MŞ. *ANTIÖKSİDANLAR.* 2016.

111. Bocci V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. Journal of biological regulators and homeostatic agents 1996;10(2):31-53.
112. Bocci V. Oxygen-ozone therapy: a critical evaluation: Springer Science & Business Media; 2013.
113. Babuççu O. OZON TERAPİ: MİT VE GERÇEK. Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk J Plast Surg) 2012;19(3):105-12.
114. Sawadaishi K, Miura K, Ohtsuka E, et al. Ozonolysis of supercoiled pBR322 DNA resulting in strand scission to open circular DNA. Nucleic acids research 1985;13(20):7183-94.
115. Nagayoshi M, Fukuizumi T, Kitamura C, et al. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. Molecular Oral Microbiology 2004;19(4):240-46.
116. Estrela C, Estrela C, Decurcio D, Hollanda A, Silva J. Antimicrobial efficacy of ozonated water, gaseous ozone, sodium hypochlorite and chlorhexidine in infected human root canals. International Endodontic Journal 2007;40(2):85-93.
117. Bezirtzoglou E, Cretoiu S-M, Moldoveanu M, et al. A quantitative approach to the effectiveness of ozone against microbiota organisms colonizing toothbrushes. Journal of dentistry 2008;36(8):600-05.
118. Johansson E, Claesson R, Van Dijken J. Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species. Journal of dentistry 2009;37(6):449-53.
119. Sadatullah S, Mohamed NH, Razak FA. The antimicrobial effect of 0.1 ppm ozonated water on 24-hour plaque microorganisms in situ. Brazilian oral research 2012;26(2):126-31.
120. Dohan J, Masschelein W. The photochemical generation of ozone: Present state-of-the-art. 1987.
121. . "<http://www.oxidationtech.com/blog/ozone-production-from-corona-discharge/>".
122. Arita M, Nagayoshi M, Fukuizumi T, et al. Microbicidal efficacy of ozonated water against Candida albicans adhering to acrylic denture plates. Molecular Oral Microbiology 2005;20(4):206-10.
123. Polydorou O, Pelz K, Hahn P. Antibacterial effect of an ozone device and its comparison with two dentin-bonding systems. European journal of oral sciences 2006;114(4):349-53.

124. Huth KC, Jakob FM, Saugel B, et al. Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *European journal of oral sciences* 2006;114(5):435-40.
125. Hauser-Gerspach I, Vadaszan J, Deronjic I, et al. Influence of gaseous ozone in peri-implantitis: bactericidal efficacy and cellular response. An in vitro study using titanium and zirconia. *Clinical oral investigations* 2012;16(4):1049-59.
126. Dahnhardt J, Jäggi T, Lussi A. Treating open carious lesions in anxious children with ozone. A prospective controlled clinical study. *American journal of dentistry* 2006;19(5):267.
127. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Demirtas N. Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers in medical science* 2014;29(4):1313-19.
128. Doğan M, Doğan DÖ, Düger C, et al. Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. *Medical Principles and Practice* 2014;23(6):507-10.
129. Steinhart H, Schulz S, Mutters R. Evaluation of ozonated oxygen in an experimental animal model of osteomyelitis as a further treatment option for skull-base osteomyelitis. *European Archives of Oto-rhino-laryngology* 1999;256(3):153-57.
130. Boztaş G, Ömürlü H. RESTORATİF DİŞ HEKİMLİĞİNDE OZON TEDAVİLERİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2014;24.
131. Abu-Naba'a L. Management of primary occlusal pit and fissure caries using ozone [Queen's University of Belfast; 2003.
132. Mohammadi Z, Shalavi S, Soltani MK, Asgary S. A review of the properties and applications of ozone in endodontics: an update. *Iranian endodontic journal* 2013;8(2):40.
133. Noites R, Pina-Vaz C, Rocha R, et al. Synergistic antimicrobial action of chlorhexidine and ozone in endodontic treatment. *BioMed research international* 2014;2014.
134. Silveira AMV, Lopes HP, Siqueira Jr JF, Macedo SB, Consolaro A. Periradicular repair after two-visit endodontic treatment using two different intracanal medications compared to single-visit endodontic treatment. *Brazilian dental journal* 2007;18(4):299-304.

135. Nagayoshi M, Kitamura C, Fukuizumi T, Nishihara T, Terashita M. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *Journal of Endodontics* 2004;30(11):778-81.
136. Müller P, Guggenheim B, Schmidlin PR. Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *European Journal of Oral Sciences* 2007;115(1):77-80.
137. Kuştarci A, Sümer Z, Altunbaş D, Koşum S. Bactericidal effect of KTP laser irradiation against *Enterococcus faecalis* compared with gaseous ozone: an ex vivo study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2009;107(5):e73-e79.
138. Cardoso MG, de Oliveira LD, Koga-Ito CY, Jorge AOC. Effectiveness of ozonated water on *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, and endotoxins in root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2008;105(3):e85-e91.
139. Kist S, Kollmuss M, Jung J, et al. Comparison of ozone gas and sodium hypochlorite/chlorhexidine two-visit disinfection protocols in treating apical periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations* 2017;21(4):995-1005.
140. Huth K, Saugel B, Jakob F, et al. Effect of aqueous ozone on the NF- $\kappa$ B system. *Journal of dental research* 2007;86(5):451-56.
141. Kurban S, Mehmetoglu I. Osteoprotegerin, RANK and RANK ligand. *TURKISH JOURNAL OF BIOCHEMISTRY-TURK BIYOKIMYA DERGISI* 2007;32(4):178-84.
142. Amarasekara DS, Yun H, Kim S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks. *Immune network* 2018;18(1).
143. Komine M, Kukita A, Kukita T, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  cooperates with receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand in generation of osteoclasts in stromal cell-depleted rat bone marrow cell culture. *Bone* 2001;28(5):474-83.
144. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *The Journal of clinical investigation* 2005;115(2):282-90.
145. Jiang Y, Mehta CK, Hsu T-Y, Alsulaimani FF. Bacteria induce osteoclastogenesis via an osteoblast-independent pathway. *Infection and immunity* 2002;70(6):3143-48.



146. Özdemir MB, Karataş E, Albayrak M, Bayır Y. Effect of intracanal medicaments on matrix metalloproteinase-9 and vasoactive intestinal peptide secretion in periapical lesions of re-treated canals: a randomized controlled clinical study. *Clinical Oral Investigations* 2018;1-8.
147. Martinho FC, Gomes CC, Nascimento GG, Gomes AP, Leite FR. Clinical comparison of the effectiveness of 7-and 14-day intracanal medications in root canal disinfection and inflammatory cytokines. *Clinical oral investigations* 2018;22(1):523-30.
148. Tavares WLF, De Brito LCN, Henriques LCF, et al. Effects of calcium hydroxide on cytokine expression in endodontic infections. *Journal of endodontics* 2012;38(10):1368-71.
149. De Brito LCN, Teles FRF, Teles RP, et al. T-lymphocyte and cytokine expression in human inflammatory periapical lesions. *Journal of endodontics* 2012;38(4):481-85.
150. Dinarello CA, Ikejima T, Warner S, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *The Journal of Immunology* 1987;139(6):1902-10.
151. Rowen RJ. Ozone therapy in conjunction with oral antibiotics as a successful primary and sole treatment for chronic septic prosthetic joint: review and case report. *Medical gas research* 2018;8(2):67.
152. Andrés-Cano P, Vela T, Cano C, et al. Cervical Spondylodiscitis After Oxygen–Ozone Therapy for Treatment of a Cervical Disc Herniation: a Case Report and Review of the Literature. *HSS Journal®* 2016;12(3):278-83.
153. de Nêuton F, Magalhães O, Soares SC, et al. Effects of ozone applied by spinal endoscopy in patients with chronic pain related to failed back surgery syndrome: a pilot study. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2013;9:1759.
154. Lu J, Chen M, Gao L, et al. A preliminary study on topical ozonated oil in the therapeutic management of atopic dermatitis in murine. *Journal of Dermatological Treatment* 2018;1-6.
155. Kazancioglu H, Kurklu E, Ezirganli S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2014;43(5):644-48.

156. Stübinger S, Sader R, Filippi A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence international* 2006;37(5).
157. Baysan A, Lynch E. Effect of ozone on the oral microbiota and clinical severity of primary root caries. *American journal of dentistry* 2004;17(1):56-60.
158. Ximenes M, Cardoso M, Astorga F, et al. Antimicrobial activity of ozone and NaF-chlorhexidine on early childhood caries. *Brazilian oral research* 2017;31.
159. Dodwad V, Gupta S, Sethi M, Kumar K, Masamatti S. Changing paradigm in pocket therapy–Ozone versus Conventional irrigation. *International Journal of Public Health Dentistry* 2011;2(2):7-12.
160. Hayakumo S, Arakawa S, Mano Y, Izumi Y. Clinical and microbiological effects of ozone nano-bubble water irrigation as an adjunct to mechanical subgingival debridement in periodontitis patients in a randomized controlled trial. *Clinical oral investigations* 2013;17(2):379-88.
161. Kshitish D, Laxman VK. The use of ozonated water and 0.2% chlorhexidine in the treatment of periodontitis patients: A clinical and microbiologic study. *Indian Journal of Dental Research* 2010;21(3):341.
162. Boch T, Tennert C, Vach K, et al. Effect of gaseous ozone on *Enterococcus faecalis* biofilm–an in vitro study. *Clinical oral investigations* 2016;20(7):1733-39.
163. Hubbezoglu I, Zan R, Tunc T, Sumer Z. Antibacterial efficacy of aqueous ozone in root canals infected by *Enterococcus faecalis*. *Jundishapur journal of microbiology* 2014;7(7).
164. Halbauer K, Prskalo K, Jankovic B, et al. Efficacy of ozone on microorganisms in the tooth root canal. *Collegium antropologicum* 2013;37(1):101-07.
165. Noguchi F, Kitamura C, Nagayoshi M, et al. Ozonated water improves lipopolysaccharide-induced responses of an odontoblast-like cell line. *Journal of endodontics* 2009;35(5):668-72.
166. Huth KC, Quirling M, Maier S, et al. Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *International Endodontic Journal* 2009;42(1):3-13.
167. Gupta G, Mansi B. Ozone therapy in periodontics. *Journal of medicine and life* 2012;5(1):59.

168. Calabrese EJ. Hormesis and medicine. *British journal of clinical pharmacology* 2008;66(5):594-617.
169. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal research reviews* 2009;29(4):646-82.
170. León O, Menéndez S, Merino N, et al. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Mediators of inflammation* 1998;7(4):289-94.
171. Stark M. Hormesis, adaptation, and the sandpile model. *Critical reviews in toxicology* 2008;38(7):641-44.
172. Chen H, Yu B, Lu C, Lin Q. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- $\alpha$ , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2013;33(5):1223-27.
173. Güçlü A, Erken HA, Erken G, et al. The effects of ozone therapy on caspase pathways, TNF- $\alpha$ , and HIF-1 $\alpha$  in diabetic nephropathy. *International urology and nephrology* 2016;48(3):441-50.
174. Vaillant JD, Fraga A, Díaz MT, et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. *European journal of pharmacology* 2013;714(1-3):318-24.
175. Hao K, Li Y, Feng J, et al. Ozone promotes regeneration by regulating the inflammatory response in zebrafish. *International immunopharmacology* 2015;28(1):369-75.
176. Sahin H, Simsek T, Turkon H, et al. The acute effects of preoperative ozone therapy on surgical wound healing. *Acta chirurgica brasileira* 2016;31(7):472-78.
177. Doyle SL, Hodges JS, Pesun IJ, Baisden MK, Bowles WR. Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *Journal of Endodontics* 2007;33(4):399-402.
178. Bender I, Bender A. Diabetes mellitus and the dental pulp. *Journal of endodontics* 2003;29(6):383-89.

179. Segura-Egea J, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International endodontic journal* 2015;48(10):933-51.
180. Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Segura-Sampedro JJ, et al. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatments in liver transplant candidates. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal* 2013;18(5):e773.
181. Hatipoğlu H. Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Elde Etme Sürecine Etki Eden Potansiyel Faktörler. *Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi* 2010;31(2):69-81.
182. Cimasoni G. *Crevicular Fluid Updated* (Monographs in Oral Science, Vol. 1983).
183. Shimauchi H, Miki Y, Takayama S-i, Imai T, Okada H. Development of a quantitative sampling method for periapical exudates from human root canals. *Journal of endodontics* 1996;22(11):612-15.
184. Henriques LCF, de Brito LCN, Tavares WLF, Vieira LQ, Sobrinho APR. Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment. *Journal of endodontics* 2011;37(12):1659-62.
185. Martinho FC, Chiesa WMM, Leite FR, Cirelli JA, Gomes BP. Antigenic activity of bacterial endodontic contents from primary root canal infection with periapical lesions against macrophage in the release of interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Journal of endodontics* 2010;36(9):1467-74.
186. Jakovljevic A, Knezevic A, Karalic D, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: Correlation with clinical and histological findings. *Australian Endodontic Journal* 2015;41(2):72-77.
187. Duque TM, Prado M, Herrera DR, Gomes BP. Periodontal and endodontic infectious/inflammatory profile in primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement after a calcium hydroxide-based intracanal medication. *Clinical oral investigations* 2018:1-11.
188. Çalt S, Serper A. Dentinal tubule penetration of root canal sealers after root canal dressing with calcium hydroxide. *Journal of Endodontics* 1999;25(6):431-33.

189. Ma J, Shen Y, Yang Y, et al. In vitro study of calcium hydroxide removal from mandibular molar root canals. *Journal of endodontics* 2015;41(4):553-58.
190. Hsieh Y, Gau C, Kung Wu S, et al. Dynamic recording of irrigating fluid distribution in root canals using thermal image analysis. *International Endodontic Journal* 2007;40(1):11-17.
191. Chawla A, Kumar V. Evaluating the efficacy of different techniques and irrigation solutions for removal of calcium hydroxide from the root canal system: A scanning electron microscope study. *Journal of conservative dentistry: JCD* 2018;21(4):394.
192. Ahmad M, Roy R, Kamarudin A. Observations of acoustic streaming fields around an oscillating ultrasonic file. *Dental Traumatology* 1992;8(5):189-94.
193. Weller RN, Brady JM, Bernier WE. Efficacy of ultrasonic cleaning. *Journal of Endodontics* 1980;6(9):740-43.
194. Keir DM, Senia ES, Montgomery S. Effectiveness of a brush in removing postinstrumentation canal debris. *Journal of endodontics* 1990;16(7):323-27.
195. De Moor RJ, Meire M, Goharkhay K, Moritz A, Vanobbergen J. Efficacy of ultrasonic versus laser-activated irrigation to remove artificially placed dentin debris plugs. *Journal of endodontics* 2010;36(9):1580-83.
196. Kenée DM, Allemang JD, Johnson JD, Hellstein J, Nichol BK. A quantitative assessment of efficacy of various calcium hydroxide removal techniques. *Journal of endodontics* 2006;32(6):563-65.
197. Mor C, Rotstein I, Friedman S. Incidence of interappointment emergency associated with endodontic therapy. *Journal of endodontics* 1992;18(10):509-11.
198. Ehsani M, Moghadamnia A-A, Zahedpasha S, et al. The role of prophylactic ibuprofen and N-acetylcysteine on the level of cytokines in periapical exudates and the post-treatment pain. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012;20(1):30.
199. Huskisson E. Measurement of pain. *The lancet* 1974;304(7889):1127-31.

## EKLER

### EK-1 ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
<b>Adı Soyadı:</b>	Ebru TEPECİK
<b>Doğum tarihi:</b>	06.11.1991
<b>Doğum yeri:</b>	Erzurum
<b>Medeni hali:</b>	Evli
<b>Uyruğu:</b>	T.C.
<b>Adres:</b>	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, 25240 Erzurum
<b>Tel:</b>	0538 496 16 99
<b>Faks:</b>	0442 236 09 45
<b>E-mail:</b>	ebrubiyikli1@gmail.com
Eğitim	
<b>Lise:</b>	Erzurum Anadolu Lisesi (2005-2009)
<b>Lisans:</b>	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2009-2014)
<b>Yüksek lisans:</b>	-
<b>Uzmanlık:</b>	Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı (2012-2017)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	ÜDS 71.25
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Türk Endodonti Derneği	

## EK 2. ETİK KURUL ONAY RAPORU



T.C  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
ETİK KURULU

Sayı : 69

21.09.2017

### ENDODONTİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

14.09.2017 tarih ve 29 sayılı yazınız ekinde gönderilen Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK'ın yöneticiliğinde yürütülecek olan Arş. Gör. Dt. Ebru TEPECİK tarafından hazırlanan "*Aseptomatik Apikal Periodontitisli Dişlerde Kanal İçi Ozon Uygulamasının IL-1 $\beta$  ve TNF-a Seviyeleri ve Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin İn Vivo Olarak İncelenmesi*" başlıklı Uzmanlık Tezinin etik kurul başvurusu kurumumuz tarafından incelenmiş olup, konu ile ilgili alınan karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi arz ve rica ederim.

Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ  
Etik Kurul Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

---

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



T.C  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
ETİK KURULU

Oturum Tarihi: 21/09/ 2017  
Oturum Sayısı: 11/ 2017

KARAR

<b>SORUMLU ARAŞTIRMACI</b>	Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK Arş. Gör. Dt. Ebru TEPECİK
<b>Araştırmanın Açık Adı</b>	<i>Aseptomatik Apikal Periodontitisli Dişlerde Kanal İçi Ozon Uygulamasının IL-1β ve TNF-α Seviyeleri ve Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin İn Vivo Olarak İncelenmesi</i>
<b>Karar No</b>	69.
<b>Alınan Karar</b>	Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK'ın yöneticiliğinde yürütülecek olan Arş. Gör. Dt. Ebru TEPECİK tarafından hazırlanan " <i>Aseptomatik Apikal Periodontitisli Dişlerde Kanal İçi Ozon Uygulamasının IL-1β ve TNF-α Seviyeleri ve Postoperatif Ağrı Üzerine Etkisinin İn Vivo Olarak İncelenmesi</i> " konulu Uzmanlık Tezinin Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" hükümlerine bağlı kalınarak yapılmak şartıyla; ; kabul edilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oybirliği ile karar verildi.

Prof. Dr. Taşkın GÜRBÜZ  
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. A. Berhan YILMAZ

Prof. Dr. Recep ORBAK

Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK



## EK 3. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

04.09.2017

ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU



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



#### GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLDİĞİ VE RIZASININ ALINDIĞI GÖSTEREN ANA ESASLAR

ASEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİSLİ DİŞLERDE KANAL İÇİ OZON UYGULAMASININ IL-1  $\beta$  ve TNF- $\alpha$  SEVİYELERİ VE POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİNİN IN VIVO OLARAK İNCELENMESİ

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

Apikal periodontitis genellikle enfekte kök kanalı içeriğinin periapikal bölgeyi etkilemesi sonucu ortaya çıkar, kök çevresinde kemik kaybı meydana getirir. Etkilenen dişe kök kanal tedavisi yapılarak iyileşme takip edilir.

Ozon uygulaması tıpta çeşitli alanlarda uygulanmış, yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiş bir terapidir. Diş hekimliğinde de restoratif diş tedavisi, endodonti, periodontoloji ve pedodonti alanlarında kullanılan bir tedavi şeklidir. Endodontik tedavide kanalların mikrobiyal yükünü azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir.

Tedavi amacıyla kök içine ozon uygulaması ile tedavi sonrası ağrıda azalma, lezyon iyileşmesinde hızlanma beklenmektedir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK veya onun görevlendireceği bir hekim/araştırmacı tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. İnceleme sonucunda uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Çalışma kapsamında dişinizi tedavi ederken normal tedavi protokolü uygulanacaktır. Lokal anestezi altında dişe giriş kavitesi açıldıktan sonra enfekte diş dokuları temizlenecek, kök ucundan örnek alınacaktır. Daha sonra ozon uygulaması yapılacak ve ardından seanslar arası kalsiyum hidroksit ile kök kanalı geçici olarak doldurulup geçici dolgu yapılacaktır. 2. seansta kalsiyum hidroksit kanaldan uzaklaştırılıp kök ucundan tekrar örnek alınacak ve sonrasında kök kanalı doldurulup daimi dolgu yapılarak tedavi tamamlanacaktır. Lezyon iyileşmesinin takibi için 6. ve 12. ayda kontrol radyografileri alınacaktır.

Çalışma kapsamında kök kanal tedavisi 2 seansta tamamlanacağından tedavi amacıyla hastanın 1 hafta arayla 2 kez gelmesi gerekmektedir. Lezyon iyileşmesinin takibi için 6. ve 12. ayda kontrole gelmesi gerekmektedir.

Uygulanacak tedavi sonrasında normal kanal tedavisinden farklı bir rahatsızlık veya artmış bir risk beklenmemektedir.

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

Proje yürütülmesi esnasında herhangi bir sebep göstermeden aratmadan çekilebilirsiniz(ancak aratma zor durumda brakmamak için aratmadan çekileceimi önceden bildirmemin uygun olacaktır). Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi kouluyla aratmacı tarafından aratma d tutulabilirsiniz.

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

Araştırma Görevlisi Dt. Ebru TEPECİK

Tel: 05384961699

Adres: Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, 25240, ERZURUM

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

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

#### Katılımcı

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

<https://atauni.edu.tr/uploads/disHekForm2/>

1/2

04.09.2017

ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU

**Velisi**

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza .....

**Katılımcı ile görüşen araştırmacı**

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza .....

**Görüşme Tanığı:**

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza .....

Görev

## EK 4. HASTA TAKİP FORMU

### HASTA TAKİP FORMU

Tarih:

Hastanın Adı Soyadı:

TEL:

TC. No:

Yaş:

Cinsiyet:

Diş No:

#### PRE-OPERATİF

Yok Hafif Orta Şiddetli Çok Şiddetli

AĞRI (Yok, Hafif, Orta, Şiddetli, Çok Şiddetli) : | \_\_\_\_\_ |

PERKÜSYON (Var, Yok): : | \_\_\_\_\_ |

ŞİŞLİK (Var, Yok):

FİSTÜL (Var, Yok):

SİSTEMİK DURUM :

Diş boyu:

İLAÇ KULLANIM :

apex:

RADYOLOJİK DURUM :

cetvel:

ORSTAVİK :

#### POST-OPERATİF (1-7 Gün)

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

Yok Hafif Orta Şiddetli Çok Şiddetli

1.Gün : | \_\_\_\_\_ |

2.Gün : | \_\_\_\_\_ |

3.Gün : | \_\_\_\_\_ |

4.Gün : | \_\_\_\_\_ |

5.Gün : | \_\_\_\_\_ |

6.Gün : | \_\_\_\_\_ |

7.Gün : | \_\_\_\_\_ |

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

Hangi gün saat kaçta kaç tane ağrı kesici kullandınız?.....:

#### POST-OPERATİF (1. HAFTA)

Yok Hafif Orta Şiddetli Çok Şiddetli

PERKÜSYON (Yok, Hafif, Orta, Şiddetli, Çok Şiddetli) | \_\_\_\_\_ |

PALPASYON (Var, Yok):

ŞİŞLİK (Var, Yok):

FİSTÜL (Var, Yok):

Planlanmamış randevu talebi: