

Bölüm 1

ENDODONTİDE KRİYOTERAPİ

Ecenur TUZCU¹

Safa KURNAZ²

GİRİŞ

Kriyoterapi genel anlamıyla uygulandığı dokunun sıcaklığını düşüren, dokudan ısıyı çeken bir tedavi şeklidir (1). Kriyoterapi eski zamanlardan günümüze artan kullanım alanıyla birlikte gelmektedir (2). Soğuk uygulaması cilt sıcaklığını düşürür ve kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olur. Böylece mikrovasküler geçirgenlik ve sinir iletim hızında bir azalma meydana gelir (3). Kriyoterapinin tıpta birçok kullanım alanı vardır. Bunlar; spor hekimliği, displastik doku cerrahileri, premalign lezyonların ilerlemesini durdurmak, kas ve iskelet ağrıları, kas spazminin azaltılmasıdır (4-8). Kriyoterapinin tıp alanında olduğu gibi diş hekimliği alanında da kullanım alanları bulunmaktadır. Ağız içi eksizyonel işlemlerden sonra, diş çekimi sonrası, implant uygulamaları sonrası, temporomandibular eklem bozukluklarının tedavisinde kullanımı mevcuttur (9). Üçüncü molar cerrahisini kapsayan olgularda genel sonuç tedavi sonrası ağrıyı azalttığı fakat şişlik ve trismus etkisi olmadığı yönündedir (10). Kriyoterapinin diş hekimliğinde diğer bir kullanım alanı da periodontal cerrahilerden sonraki dönemdir (11). Ayrıca oral lökoplaki, oral verrüköz hiperplazi, oral verrüköz karsinom ve oral skuamöz hücreli karsinom gibi ağız lezyonlarında kriyoterapi uygulaması ile umut verici sonuçlar raporlanmıştır (12). Kriyocerrahi yöntemi iyi huylu ya da kötü huylu lezyonlar gibi istenmeyen dokuları yok etmek için dondurma işleminin uygulandığı, geçmişten günümüze büyüyen minimal invaziv cerrahi bir tekniktir (13).

¹ Arş. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Endodonti AD, ecenur.tuzcu@ksbu.edu.tr

² Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Endodonti AD, safa.kurnaz@ksbu.edu.tr

Diş hekimliğinin diğer alanlarında olduğu gibi endodonti alanında da kriyoterapinin kullanımı mevcuttur. Hastaların endodonti kliniğine en çok başvurma nedenlerinden birisi ağrıdır (14). Endodontik tedavi sırasında veya sonrasında ağrıyı kontrol etmek için birçok yöntem vardır. Bunlardan bir kısmı farmakolojik bir kısmı da non-farmakolojik yöntemlerdir (15). Farmakolojik yöntemlerden bazıları nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, parasetamol, kortikosteroidlerdir. Bunlar nispeten güvenli ilaçlardır fakat gastrointestinal intolerans, renal, hepatik, solunum bozuklukları gibi bazı yan etkiler bildirilmiştir (16-18). Bu yan etkilerden kaçınmak için de kriyoterapi, oklüzal redüksiyon, lazerler gibi yöntemler gündeme gelmiştir (15, 19). Kanal içi soğuk uygulamaları için birçok araştırma yapılmıştır. Bunların sonuçlarına göre kanal içi soğuk uygulamasının sadece apikal periodontitise sahip dişlerde fayda sağladığı, sadece irreversible pulpitisi dişlerde ek bir fayda sağlamadığı raporlanmıştır (20). Kriyoterapinin endodonti alanında başka kullanım alanları da vardır. Bunlardan birisi de vital pulpa tedavileridir. Direkt pulpa tedavilerinde biyoseramik esaslı materyaller ile birlikte kullanımını gösteren çalışma mevcuttur (21). Kriyoterapinin inferior alveolar blok üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada irreversible pulpitisi dişlerde intraoral kriyoterapi uygulamasının anestezinin derinliğini artırdığı gösterilmiştir (22).

AĞRI

Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatına göre kısaca vücudun herhangi bir yerindeki doku hasarı nedeniyle oluşan kişinin geçmişteki deneyimlerinden kaynaklanan hoş olmayan bir duydur (23-25). Ağrı durumu hem hastalar hem de hekimler için önemli bir sorundur ve ağrı fizyolojisi kendi içinde karışık bir fizyolojiye sahiptir (26, 27).

Ağrının Fizyolojisi

Ağrıyı algılamak için özelleşmiş bir takım reseptörler bulunmaktadır. Bunlara "nosiseptör" adı verilmektedir. Ağrı sinyali geldiğinde bu reseptörler uyarılır. Nosiseptörlerin yoğunluğu bölgeden bölgeye göre değişmektedir.

Genel olarak vücudun her bölgesinde bulunmakla birlikte, bazı bölgelerde daha yoğun olduğu görülmektedir. Mekanik, termal ve polimodal olmak üzere 3 tip reseptör bulunmaktadır (28). Bu reseptörlerin uyarılması için bazı kimyasal maddeler gereklidir. Bunlara nöromediyatör denilmektedir (29).

Sağlıklı durumda olan pulpaya veya periradiküler dokulara ağırlı bir uyarı geldiğinde bazı kimyasal olaylar gerçekleşir. Bunlardan ilki nosiseptörlerin depolarizasyona uğramasıdır. Bunun sonucunda voltaja duyarlı sodyum (Na) kanalları gerekli olan aksiyon potansiyelini üretirler. Yani enflamasyon esnasında pulpa ve periradiküler dokularda nosiseptörlerin hassasiyet dereceleri değişmiştir. Bu olaylarda rol oynayan voltaj geçişli sodyum kanallarıdır. Bu kanallara gelen uyarının zararlı olup olmadığına karar veremezler ve gelen her uyarıyı ağrı olarak algırlar (30). Pulpaya ya da periapikal dokulara gelen zararlı uyarıların tekrarlanması nedeniyle hem A hem de C lifi nosiseptörleri duyarlılaşırlar. Buna periferik sensitizasyon ismi verilmektedir. Endodontik ağırlı gelen hastalarda görülen ağrı mekanizması bu şekildedir. Lokal gerçekleşen bu olay sonrası impulslar daha sonra santral sinir sistemine aktarılırlar (31). Trigeminal yollarda gerçekleşen bir dizi olay sonucu kortekse sinyal ulaştırılır ve bu sinyal ağrı olarak adlandırılır (32).

Semptomatik Apikal Periodontitisli ve İrreversibl Pulpitisli Dişlerde Ağrı

Semptomatik apikal periodontitise sahip dişlerde periapikal bölgede mikroorganizmalar ve ürünleri nedeniyle bazı enflamatuvar olaylar başlar. Fakat enflamasyonu başlatan tek etken bu değildir. Bunun yanında travma, mekanik irritasyonlar ya da kullanılan materyallere bağlı enflamasyon da gelişebilir. Birtakım olaylar sonucu konak cevabı tetiklenir ve bazı savunma mekanizmaları ortaya çıkar. Bu aşamada dokuda gerçekleşen değişimler periodontal ligament ve komşu spongios kemikte histopatolojik olarak sınırlı kalmaktadır. Bundan dolayı radyografik olarak kemikte değişim görmek mümkün değildir. Fakat klinik muayene sonucu bu olayların geliştiğini bazı belirteçler sayesinde anlamak mümkündür. Bunlar; ilgili dişte uzama hissi, perküsyonda hassasiyet ve ağrı gibi klinik bulgulardır (33).

Endodontik Tedavilerde Ağrı

Hastaların diş hekimine başvurmasının en sık nedenlerinden birisi ağrıdır. Dental ağrının da en sık nedeni bakteriyel enfeksiyon ve buna bağlı olarak gelişen enflamasyondur (14). Endodonti kliniklerinde uygulanan kök kanal tedavisi uygulamalarındaki en önemli amaçlardan birisi tedavi esnasında ve tedavi sonrasındaki ağrının kontrol edilmesidir (34). Kök kanal tedavisi ise diğer diş tedavi prosedürlerine göre nispeten daha şiddetli postoperatif ağrı ile ilişkili ol-

maktadır (35). Bu nedenden dolayı endodontik tedavilerde postoperatif ağrının yönetimi daha önemlidir. Hargreaves ve Hutter (36), 2001 yılında özellikle tedavi öncesi ağrılı olan veya pulpa nekrozuna sahip hastalarda ağrının öngörülebileceğini açıklamışlardır (36). Kanal tedavisi sırasında ve sonrasındaki ağrının klasik görünümü semptomatik apikal periodontitis şeklindedir ve enflamasyon vücudun herhangi bir yerindeki bağ dokuda olan enflamasyona benzerlik gösterir. Enflamasyonda öncelikle vazodilatasyon oluşur ve ardından vasküler geçirgenlik artar (37). Böylece kan damarlarından hasarlı bölgeye doğru lökositlerin göçü gerçekleşir. Göç eden lökositler başlıca nötrofiller ve makrofajlardır. Bu biyolojik aktiviteler sonucunda ilgili bölgede ağrı ve şişlik meydana gelir (38). Enflamatuvar enzimlerin yüksek sıcaklıklarda arttığı bildirilmiştir (39).

Kök kanal tedavisi sonrasında hafif şiddetli de olsa bir ağrı görülmesi olasıdır. Bu ağrı tedavi şartları çok iyi olduğunda bile olabilir ve hastaların çoğu bu durumu kabullenir (40, 41). Fakat bazı tedaviler sonrasında orta ya da şiddetli ağrılar da görülebilmektedir. Bu şekilde tedavi sonrasında yoğun olan ağrılar hastanın hekime olan güvenini sarsabilir niteliktedir (34, 40). Bu şekilde yoğun olarak yaşanan ağrılar diş çekiminin de en büyük nedenlerindedir (42).

Periradiküler dokularda mekanik, kimyasal veya mikrobiyal nedenlerle oluşan hasar sonucu periapikal inflamasyon gerçekleşir. Tedavi sonrasında gelişen ağrı da bununla ilgilidir. Yaralanma tipinden bağımsız olarak inflamatuvar yanıt doku yaralanmasının yoğunluğu ve şiddeti ile doğru orantılıdır (43). Tedavi sonrası ağrının oluşumundaki en önemli olan faktör mikroorganizmalardır (44). Bunun yanında post-operatif ağrının birçok nedeni vardır. Ayrıca bazı araştırmacılar postoperatif ağrının nekrotik pulpa ile yüksek oranda ilişkili olduğunu söylemiştir (38, 45-48). Literatürde kemik yıkım alanının büyüklüğü ile postoperatif ağrı arasında doğru bir orantı olduğu gösteren çalışma mevcuttur. Genet ve arkadaşlarının (49), 1987 yılında yaptığı çalışmada radyografta 5 mm ve daha fazla kemik kaybının izlendiği durumlarda ağrı oluşma olasılığının da arttığı raporlanmıştır (49). Ali ve arkadaşlarının (50), 2016 yılında yaptığı çalışmada mandibular molar dişlere yapılan kanal tedavisi sonrası diğer dişlere kıyasla ağrı ihtimalinin arttığı raporlanmıştır. Bunun nedeni mandibular arkın maksiller arka göre özellikle azı dişlerinin bulunduğu seviyede daha kalın bir plakaya sahip olması ve bundan dolayı daha düşük kan akımıyla birlikte ek-sudanın birikmesi ve iyileşmenin gecikmesidir. Segura-Egea ve arkadaşlarının (51), 2009 yılında yaptığı çalışmada, Shresha ve arkadaşlarının (52), 2018 yılında yaptığı çalışmada da aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Tedavi sonrası ağrıyı kontrol etmek için kullanılan yöntemler genellikle 2 başlık altında toplanabilir. Bunlardan birincisi farmakolojik, ikincisi ise non-farmakolojik yöntemlerdir.

Klinikte her adım en yüksek hassasiyetle yapılırsa ve endodontik protokol sırasında titiz önlemler alınırsa endodontik tedavi sonrası ağrı önlenebilir. Ağrı kontrolü için başka bir tedbir olarak uzun süreli anestezi ve oklüzal redüksiyon kullanımı da önerilmiştir (15).

İnflamatuar süreci tersine çevirmek ve ağrıyı kontrol altına almak için başka bir yaklaşım, analjezi sağlamak için preoperatif ve postoperatif olarak ilaç tedavisidir. Bu ilaçlar arasında nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, parasetamol ve kortikosteroidler bulunur. Nispeten güvenli ilaçlar olmalarına rağmen; gastro-intestinal intolerans (17, 18), renal, hepatik ve solunum bozuklukları gibi yan etkiler bildirilmiştir (16). Bu ikincil yan etkilerden kaçınmak için lazerler ve kriyoterapi gibi tedaviler önerilmiştir (19).

Bunun yanında kanal tedavisi sonrasında postoperatif ağrının giderilmesinde farklı görüşler de mevcuttur. Bunlardan ilki kanal içi ilaç uygulamasıdır. Kanal içi ilaçlar bakterileri elimine etmek, enflamasyona bağlı kök rezorbsiyonunu durdurmak, periradiküler enflamasyon ve işlem sonrası oluşan ağrıyı azaltmak, kök kanal sistemine bir bariyer oluşturmak gibi birçok amaç için kullanılmaktadır (53).

KRİYOTERAPİ

Kriyoterapinin Tanımı

Kriyoterapi tedavi amaçlı vücut sıcaklığının düşürülmesi anlamına gelir (4). Yunanca “soğuk” anlamına gelen “cryos” ve “tedavi” anlamına gelen “therapeia” sözcüklerinden türetilmiştir (54). MÖ 3000’li yıllarda eski mısırlılar yaraların tedavisinde enflamasyonu azaltmak için ilk soğuk tedavisi uygulayanlardır. Kriyoterapi olarak bilinen soğuk tedavisi, dokulardan ısıyı uzaklaştıran ve temas ettiği dokuların sıcaklığını düşüren bir tedavi şeklidir. Aslında buradaki amaç hedef dokuyu soğutmak değil; hedef dokudaki sıcaklığı dokudan dışarı çekmektir (1). Soğuk uygulama cilt sıcaklığını düşürerek kan damarlarında vazokonstriksiyona ve doku metabolizmasının, mikrovasküler geçirgenliğin ve sinir iletim hızının azalmasına neden olur (3).

Kriyoterapinin Fizyolojik Etkileri

Soğuk uygulaması 3 temel fizyolojik doku tepkisi üretir. Bunlar azalmış metabolik aktivite, azalmış kan akışı, deri ve derialtı dokulardaki nöral reseptörlerin ihbisyonudur (55). Böylece kriyoterapi nöral sinyalleri yavaşlatır ve ağrının azaltılmasından sorumlu kimyasal araçların salınımını azaltır.

Nörolojik olarak analjezi; nosiseptif duyu sinir liflerinin sinir iletim hızı ile yakından ilişkilidir (3, 56). Soğuk uygulama sinir iletiminin hızını yavaşlatarak analjezi sağlar (57).

Soğuk uygulama, endorfinler gibi sinir sistemini etkileyen ajanların salınımını uyararak analjeziyi indükleyebilir. Endorfinler dorsal boynuzda bulunan opioid reseptörlerine bağlanır ve böylece impulsların merkezi sinir sistemine nosiseptif iletimini engeller (58). Ayrıca soğuk uygulaması doku nosiseptörlerinin (doku yaralanmasından sonra aktive olan özel sinir uçları) aktivasyon eşiğini düşürebilir. Bu da soğukla indüklenmiş nöropraksi olarak tanımlanan bir lokal anesteziye etkiye neden olabilir (59). Böylece soğuk uygulamanın analjezik etkisi; ağrının kimyasal araçlarının salınımını azaltması ve nöral sinyallerin daha yavaş yayılması sayesinde sağlanır. Yaralanan doku; doku hipoksisi ve nekrozu nedeni ile daha fazla oksijen tüketme eğilimindedir. Kriyoterapi; dokunun kan akışını ve hücre metabolizmasını %50'den fazla azaltır. Böylece dokularda serbest radikallerin üretimini azaltarak biyokimyasal reaksiyonların hızını yavaşlatır ve oksijen tüketim oranını azaltır. Böylece doku hipoksisini ve daha fazla doku yaralanmasının önüne geçer (60, 61).

Soğuk ile tedavinin yaralı doku üzerine birçok fizyolojik etkisi vardır (59). Deri ve kas sıcaklıklarını azaltarak sempatik vazokonstriktif refleksi aktive eder (62). Böylece soğutulmuş dokulara giden kan miktarı azalır. Kan akışındaki soğuk kaynaklı azalmalar ödemi ve kan akışını yavaşlatır (60, 63-65). Azalan doku sıcaklığı da hipoksik metabolik talebi azaltır.

Kriyoterapinin Tıpta Kullanımı

Kriyoterapinin tıp branşlarında birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Kriyoterapi, çeşitli kas-iskelet sistemi ve nörolojik bozuklukların tedavisinde, spor hekimliğinde, displastik doku cerrahisinde kullanılır. Hem fizyolojik hem de klinik kanıtlar, çeşitli şekillerde ve derecelerde soğuk uygulanmasının tedavi sonuçları açısından değerli olabileceğini düşündürmektedir.

Kriyoterapinin Diş Hekimliğinde Kullanımı

Diş hekimliğinde kriyoterapinin, ağız içi eksizyonel cerrahi işlemler, diş çekimi ve implant uygulamalarından sonra kullanımı mevcuttur. Diş çekimi ve implant cerrahileri sonrasında şişlik ve ağrıyı azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca artrit ile ilişkili temporomandibular eklem bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir (9).

Üçüncü molar diş cerrahisi ağız diş ve çene cerrahisi alanında yaygın olarak uygulanan bir tedavi şeklidir. Üçüncü molar diş cerrahisi sonucu görülen ağrı, genellikle postoperatif enflamatuar komplikasyonlarla ilgilidir. Ağrı da bu komplikasyonlardan biridir ve enflamasyonla ilişkilidir. Cerrahi işlem sonrası dönemde salınan histamin, bradikinin ve prostanoidler (prostoglandin, prostosiklin, tromboksan, lökotrienler) çeşitli endojen maddeler üretirler. Bunlar iltihaplanma ile bağlantılı ağrı, ödem ve trismus neden olabilir. Üçüncü molar çekimi sonrası hastalar en şiddetli ağrılarını ilk 24 saat içinde yaşarlar. Bu ağrı periferik A delta ve C liflerinin uyarılması sonucu yaşanır. Tedavi sonrası çeşitli dönemlerde artıp azalabilir. Genellikle ağrı non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ile kontrol altına alınmaya çalışılır. Bunun yanında postoperatif ağrıyı önlemek veya azaltmak için geleneksel bir yöntem olan soğuk uygulama tedavisi de kullanılır. Soğuk uygulaması sırasında cilt sıcaklığındaki azalma ağrı eşliğinde artışa neden olur. Fakat hedef doku için optimal sıcaklık henüz belirlenmemiştir (10).

Soğuk uygulamasının diş çekimi sonrasındaki ağrı, şişlik ve trismus etkisini araştıran çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği 2018 yılında çıkan son sistematik derlemede kriyoterapinin üçüncü molar cerrahisinden sonra ağrıyı azaltmak için küçük ek bir yararının olabileceği, şişlik ve trismus üzerinde etkili olmadığı raporlanmıştır (10). Kriyoterapinin tıp ve diş hekimliği alanındaki avantajlarına rağmen, henüz ne kadar süre uygulanması gerektiği ve ne şekilde uygulanması gerektiği ile ilgili kesin bir görüş birliği yoktur. Klinisyenlerin bu konuda fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Bu konuda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Endodontik Tedavide Kriyoterapi Uygulamalarının Ağrıya Etkisi

Vera ve arkadaşları (66), endodontik alanda kriyoterapiye ışık tutmuşlardır. Çekilmiş dişlerin kök yüzeyindeki sıcaklık değişimlerini ölçmek için soğuk salini (2,5 santigrat derece) 5 dk boyunca EndoVac ile (Kerr) kullanarak son irrigasyon yapmışlardır. Kök yüzeyi üzerindeki sıcaklık azalmasının 4 dakika boyunca

Tablo 1. İntrakanal Kriyoterapinin Kanal Tedavisi Sonrası Ağrıya Etkisi

Araştırmacı ve Yıl	Diş Sayısı ve Pulpal\ Periapikal Durum	Deney ve Kontrol Grubu	Sonuç
Al-Nahlawi ve ark 2016 (67)	75 tane irreversibl pulpitis ve sağlıklı periapikal dokulara sahip tek köklü diş	Deney grubu :2.5 °C, 20 mL salin, 5 dakika son irrigasyon Kontrol grubu: Oda sıcaklığında, 20 mL salin, 5 dakika son irrigasyon	6,12,24 ve 48.saatlerde deney grubunda kontrol grubuna göre daha az ağrı, 1 hafta sonra anlamlı farklılık yok
Keskin ve ark 2017 (68)	180 tane semptomatik/ asemptomatik irreversibl pulpitis ve sağlıklı periapikal dokular/ semptomatik/ asemptomatik apikal periodontitise sahip keser\premol\molar dişler	Deney grubu: 2.5°C, 20 mL salin, 5 dakika son irrigasyon Kontrol grubu: Oda sıcaklığında, 20 mL salin, 5 dakika son irrigasyon	24 saat sonraki sonuçlarda deney grubunda anlamlı olarak daha az ağrı, 48 saat sonraki sonuçlarda anlamlı farklılık yok
Gündoğdu ve ark 2018 (69)	100 tane semptomatik irreversibl pulpitis ve semptomatik apikal periodontitise sahip maksiller ve mandibular molar diş	Deney gruplarından ilki: 2.5°C, 20 mL salin, 5 dk kanal içi son irrigasyon, İkincisi: Kontrol grubundaki gibi kanal içi oda sıcaklığında salinle son irrigasyon sonrası ağız içinden ilgili dişin vestibülünden soğuk uygulaması Üçüncü: Kontrol grubundaki gibi kanal içi oda sıcaklığında son irrigasyon sonrası ekstraoral olarak soğuk uygulaması Kontrol grubu: Oda sıcaklığında 20ml salin, 5dk irrigasyon	1,3,5 ve 7.günlerde deney gruplarında kontrol grubuna göre daha az ağrı

Jain ve ark 2018 (70)	60 tane semptomatik irreversibl pulpitis ve semptomatik/aseptomatik apikal periodontitis/sağlıklı periapikal dokulara sahip mandibular molar diş	Deney grubu: 2.5°C, 20 mL salin, 5 dakika son irrigasyon Kontrol grubu: Oda sıcaklığında, 20 mL salin, 5 dakika son irrigasyon	Semptomatik irreversibl pulpitise sahip semptomatik apikal periodontitisi hastalarda daha az ağrı
Vera ve ark 2018 (71)	210 tane pulpa nekrozu ve semptomatik apikal periodontitise sahip tek köklü diş	Deney grubu: 2.5°C, 20 mL salin, 5 dakika son irrigasyon Kontrol grubu: Oda sıcaklığında, 20 mL salin, 5 dakika son irrigasyon	Pulpa nekrozu ve semptomatik apikal periodontitise sahip dişlerde deney grubunda daha az ağrı
Nandhini ve ark 2018 (72)	40 tane semptomatik irreversibl pulpitis ve semptomatik/aseptomatik apikal periodontitis/sağlıklı periapikal dokulara sahip mandibular molar diş	Deney grubu: Soğuk salinle son irrigasyon Kontrol grubu: Oda sıcaklığında son irrigasyon	Kontrol ve deney grubu arasında tedavi sonrası ağrı açısından anlamlı farklılık yok
Alharthi ve ark 2019 (73)	105 tane semptomatik irreversibl pulpitis ve semptomatik/aseptomatik apikal periodontitis/sağlıklı periapikal dokulara sahip tek köklü diş	Deney grubu: Soğuk salin, 10 mL, 5 dakika boyunca son irrigasyon Kontrol grubu: Oda sıcaklığında salin, 5 dakika boyunca son irrigasyon	6, 24 ve 48 saat sonraki ağrı yoğunlukları açısından anlamlı farklılıklar yok
Bazaid ve ark 2018 (74)	40 tane aseptomatik irreversibl pulpitis ve sağlıklı periapikal dokulara sahip mandibular molar	Deney grubu: Soğuk salin, 2 dakika son irrigasyon Kontrol grubu: Oda sıcaklığında salin, 2 dakika son irrigasyon	Özellikle irreversibl pulpitisi semptomatik apikal periodontitise sahip dişlerde deney grubunda daha az ağrı

10 dereceden daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Kök yüzeyinin sıcaklığındaki bu azalmanın kök yüzeyi üzerinde lokal bir anti-enflamatuar ve analjezik etki gösterebileceği varsayımıyla yola çıkarak periapikal doku ve çevresinde kriyoterapiyle ilgili daha fazla araştırmayı teşvik etmişlerdir. Kriyoterapinin endodontik tedavi sonrası ağrıya etkisi ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır. İrreversibl pulpitis olgularında iltihap pulpanın içi ile sınırlı kaldığı ve bu hastalarda pulpanın uzaklaştırılmasının hastayı rahatlattığı bilinmektedir. Bu nedenle kriyoterapinin irreversible pulpitisli dişlere doğrudan etkisi henüz belirlenmemiştir. Randomize, çok merkezli bir klinik çalışmada kriyoterapinin özellikle nekrotik pulpalı ve semptomatik apikal periodontitise sahip dişlerde postoperatif ağrıyı azaltmada fayda sağladığı ve ilaç alım ihtiyacını azalttığı belirlenmiştir (66). Daha sonra yapılan çalışmalarda kriyoterapinin apikal periodontitisli ve irreversible pulpitisli dişlerdeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde ise Tablo 1'de görüldüğü gibi kriyoterapinin sadece apikal periodontitise sahip dişlerde fayda sağladığı, sadece irreversible pulpitisli dişlerde deney grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılıkların bulunmadığı çalışmalarla raporlanmıştır (20).

Vital Pulpa Tedavilerinde Kriyoterapi Endodonti alanında kriyoterapi üzerine yapılan araştırmalar ve çalışmalar daha çok postoperatif ağrı ile ilgilidir. Fakat son zamanlarda yapılan bir vaka raporunda vital pulpa tedavilerinde de kriyoterapinin uygulanabileceği gösterilmiştir (21). Buradaki amaç kanamanın kontrol altına alınmasıdır. Yakın zamanda yayınlanan bir vaka raporunda soğuk ile vital pulpa tedavisi yapılmıştır. Dişin 12-18 aylık süreçte vital, asemptomatik ve fonksiyonel kaldığını belirtmişlerdir. Fakat kriyoterapinin vital pulpa tedavilerindeki uzun vadeli prognozunu belirlemek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (21).

Kriyoterapinin Inferior Alveolar Blok Üzerine Etkisi

Topçuoğlu ve arkadaşları (22) 2019 yılında yaptığı çalışmada işlem öncesinde kriyoterapi uygulamasının inferior alveolar sinir blokajına etkisini araştırmışlardır. Deney grubuna kontrol grubundan farklı olarak intraoral bölgeden soğuk uygulamışlardır. İntraoral kriyoterapi uygulamasının özellikle semptomatik irreversible pulpitisli dişlerde kontrol grubuna göre inferior alveolar sinir blokajının etkisini artırdığını raporlamışlardır (22).

Kriyoterapinin Dişlerin Daha Önce Endodontik Tedavi Görmüş Dişlerin Kırılma Direncine Etkisi

Yapılan bir invitro çalışmada soğuk uygulamasının dişlerin kırılma direncine etkisi incelenmiştir. Sonuçlara bakıldığında kriyoterapi uygulamasının önemli ölçüde dişlerin kırılma dayanımını azalttığı sonucuna varılmıştır (75). Diş yapısında mekanik stresin birçok kaynağı vardır. Bunlardan birisi de termal değişimlerdir (76, 77). Stresin büyüklüğü birçok faktöre bağlıdır. Bunlar; ortam ve diş arasındaki sıcaklık farkına, diş geometrisine, ısı transfer katsayısına, diş yaşına ve önceki mekanik streslerdir (76). Yapılan bir çalışmada diş yapısında meydana gelen termal streslerin özellikle minede çekme stresine ve dentinde basma streslerine neden olduğu ve tüm bunların termal streslere maruziyetten sonraki 1 saniye içinde olup yapısal deformasyona yol açtığı gösterilmiştir (76). Ancak bu olay klinikte ve laboratuvar ortamında farklılıklar gösterir çünkü klinikte diş uygulanan soğuk solüsyonlar kısa süre sonra vücut sıcaklığına yaklaşır. Yapılan bu çalışmada vücut ısısı ekarte edilmiştir ve sonuç olarak kriyoterapi uygulanan dişlerde kırılma direncinde önemli bir düşüş gösterilmiştir. Bundan dolayı postoperatif ağrı kontrolü için kanal içi soğutma yerine ekstraoral soğuk uygulanması alternatif bir teknik olarak önerilebilmektedir. Ancak bu in vitro bir çalışmadır ve gerçek klinik koşulları tam anlamıyla yansıtmayabilir (75).

Kriyoterapinin Antimikrobiale Etkinliği

Kök kanal tedavisinin önemli amaçlarından birisi kök kanalının dezenfeksiyonunu sağlamaktır (78, 79). Bakterilerin yoğunluğunu azaltmak ve ortadan kaldırmak için kök kanal tedavisi esnasında çeşitli işlemler yapılır. Bunlardan biri de irrigasyondur. Kanal içi soğuk uygulamasının bakteri eliminasyonuna etkisini araştırmak için bir klinik çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada bir gruba diğer gruplardan farklı olarak kanal içi kriyojenik işlem uygulanmıştır. Daha sonra kanaldaki bakteri yükleri çeşitli testler yapılarak ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre NaOCl ile irrigasyondan sonra kriyo-enstrümantasyon uygulamasının kök kanalındaki bakteri sayısının sadece NaOCl uygulamasına göre anlamlı olarak daha fazla azalttığı raporlanmıştır. Bu çalışmanın limitasyonu kanal içine uygulanan kriyojenik terapiden sonra zarar gören bakterilerin tekrar sağlıklarına kavuşması ve kendilerini yeniden üretecek besiyerini kazanmaları olasılığıdır. Bununla ilgili literatürde veri bulunmamaktadır (80).

SONUÇ

Kriyoterapinin geçmişten günümüze kadar birçok alanda kullanımını mevcuttur. Tıp alanında ve diş hekimliği alanında da sıklıkla kullanılmaktadır. Endodonti alanında da faydalı olabileceği yakın zamanda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Post-operatif ağrı, dişlerin kırılma direncine etkisi, vital pulpa tedavileri ve antimikrobiyal etkileri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bilindiği gibi hastaların endodonti kliniğine başvurularının en sık nedeni ağrıdır. Ağrı yönetimi için başvuru alan birçok yöntem vardır. En sık kullanılanlar NSAİİ, parasetamol gibi farmakolojik yöntemlerdir. Güvenli ilaçlar olmalarına rağmen gastrointestinal rahatsızlıklar, solunum ve renal bozukluklar gibi yan etkileri vardır. Kriyoterapi post-operatif ağrı yönetiminde kullanılan non-farmakolojik bir yöntemdir. Kriyoterapinin post-operatif ağrı üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda genel olarak varılan sonuç semptomatik irreversibl pulpitis ve semptomatik apikal periodontitise sahip dişlerde etkili olduğu yönündedir. Endodontide bir diğer sorun da mikrobiyal ortamdır. Kriyoterapi ile mikrobiyal ortamın azaldığını raporlayan çalışmalar mevcuttur. Genel anlamda bakıldığında ise kriyoterapi endodonti alanında umut vadedicidir. Bu konuyla ilgili daha fazla araştırma ihtiyacı bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Belitsky RB, Odam SJ, Hubley-Kozey C. Evaluation of the effectiveness of wet ice, dry ice, and cryogen packs in reducing skin temperature. *Physical Therapy*. 1987;67(7): 1080-4. doi:10.1093/ptj/67.7.1080
2. Nayeema S, Subha D. Cryotherapy-a novel treatment modality in oral lesions. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2013; 5: 4-5.
3. Algafly AA, George KP. The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. *British journal of sports medicine*. 2007;41(6): 365-9. doi:10.1136/bjism.2006.031237
4. Peres D, Sagawa Jr Y, Dugue B, Domenech SC, Tordi N, Prati C. The practice of physical activity and cryotherapy in rheumatoid arthritis: systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2017;53(5): 775-87. doi:10.23736/S1973-9087.16.04534-2
5. Olson JE, Stravino VD. A review of cryotherapy. *Physical Therapy*. 1972;52(8): 840-53.
6. Weeks V, Travell J. *How to Give Painless Injections*. New York, NY, Grune & Stratton. Inc; 1957.

7. Gomez SL, Cheng I, Shariff-Marco S. Incidence and Mortality Annual Review, 1988-2018.
8. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016;132(3): 266-71. doi:10.1016/j.ijgo.2015.07.026
9. Laureano Filho JR, e SILVA EDdO, CAMARGO IB, Gouveia FM. The influence of cryotherapy on reduction of swelling, pain and trismus after third-molar extraction: a preliminary study. *The Journal of the American Dental Association*. 2005;136(6): 774-8. doi:10.14219/jada.archive.2005.0261
10. do Nascimento-Júnior EM, Dos Santos GMS, Mendes MLT, Cenci M, Correa MB, Pereira-Cenci T, et al. Cryotherapy in reducing pain, trismus, and facial swelling after third-molar surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of the American Dental Association*. 2019;150(4): 269-77. e1. doi:10.1016/j.adaj.2018.11.008
11. Greenstein G. Therapeutic efficacy of cold therapy after intraoral surgical procedures: a literature review. *Journal of periodontology*. 2007;78(5): 790-800.
12. Yu C-H, Lin H-P, Cheng S-J, Sun A, Chen H-M. Cryotherapy for oral precancers and cancers. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(5): 272-7. doi:10.1016/j.jfma.2014.01.014
13. Kuflik EG. Cryosurgery updated. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(6): 925-44. doi:10.1016/s0190-9622(94)70261-6
14. O'Keefe EM. Pain in endodontic therapy: preliminary study. *Journal of endodontics*. 1976;2(10): 315-9.
15. Parirokh M, Rekabi AR, Ashouri R, Nakhaee N, Abbott PV, Gorjestani H. Effect of occlusal reduction on postoperative pain in teeth with irreversible pulpitis and mild tenderness to percussion. *Journal of endodontics*. 2013;39(1): 1-5. doi:10.1016/j.joen.2012.08.008
16. Peuhkuri K, Nevala R, Vapaatalo H, Moilanen E, Korpela R. Ibuprofen augments gastrointestinal symptoms in lactose maldigesters during a lactose tolerance test. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1999;13(9): 1227-34. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00608.x
17. Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, Flahault A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut*. 2003;52(2): 260-3. doi:10.1136/gut.52.2.260
18. Püspök A, Kiener H-P, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced lesions in the colon. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2000;43(5): 685-91. doi:10.1007/BF02235589
19. Fernandes IA, Armond ACV, Falci SGM. The effectiveness of the cold therapy (cryotherapy) in the management of inflammatory parameters after removal of mandibular third molars: a meta-analysis. *International archives of otorhinolaryngology*. 2019;23: 221-8. doi:10.1055/s-0039-1677755

20. Bazaid DS, Kenawi LM. The effect of intracanal cryotherapy in reducing postoperative pain in patients with irreversible pulpitis: a randomized control trial. *Int J Health Sci.* 2018;8: 83-8. doi:10.1016/j.joen.2020.08.022
21. Bahcall J, Johnson B, Xie Q. Introduction to vital pulp cryotherapy. *Endod Pract US.* 2019;1: 14.
22. Topçuoğlu HS, Arslan H, Topçuoğlu G, Demirbuga S. The effect of cryotherapy application on the success rate of inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *Journal of endodontics.* 2019;45(8): 965-9. doi:10.1016/j.joen.2019.05.001
23. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Di Bartolomeo R, Grillone G, et al. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: a double blind randomized controlled trial. *European Journal of Cardio-thoracic surgery.* 2007;32(3): 527-31. doi:10.1016/j.ejcts.2007.05.017
24. Law A, Nixdorf D, Aguirre A, Reams G, Tortomasi A, Manne B, et al. Predicting severe pain after root canal therapy in the National Dental PBRN. *Journal of dental research.* 2015;94(3_suppl): 37S-43S. doi:10.1177/0022034514555144
25. Richards J, Hubbert AO. Experiences of expert nurses in caring for patients with postoperative pain. *Pain Management Nursing.* 2007;8(1): 17-24. doi:10.1016/j.pmn.2006.12.003
26. Khan AA, Dionne RA. COX-2 inhibitors for endodontic pain. *Endodontic Topics.* 2002;3(1): 31-40.
27. Işık B, Yaman S, Aktuna S, Turan A. Analgesic efficacy of prophylactic gabapentin and lornoxicam in preventing postendodontic pain. *Pain Medicine.* 2014;15(12): 2150-5. doi:10.1111/pme.12536
28. Fein A. Nociceptors and the perception of pain. *University of Connecticut Health Center.* 2012;4: 61-7.
29. Yandım T. Yara yeri infiltrasyon kateteri yerleştirilen olgularda lokal anestezi infüzyon ve bolus dozlarının postoperatif analjezi üzerine etkileri. 2009.
30. Fehrenbacher JC, Sun XX, Locke EE, Henry MA, Hargreaves KM. Capsaicin-evoked iCGRP release from human dental pulp: a model system for the study of peripheral neuropeptide secretion in normal healthy tissue. *PAIN®.* 2009;144(3): 253-61. doi:10.1016/j.pain.2009.03.027
31. Keiser K, Hargreaves KM. Building effective strategies for the management of endodontic pain. *Endodontic topics.* 2002;3(1): 93-105.
32. Hargreaves KM. *Cohen's pathways of the pulp: Elsevier; 2016.*
33. Berman LH, Hargreaves KM. *Cohen's Pathways of the Pulp Expert Consult-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.*
34. Kaya F. Semptomatik apikal periodontitise sahip daimi alt büyük azı dişlerde farklı klinik yaklaşımların postoperatif ağrıya etkisi: Randomize kontrollü klinik çalışma. 2019.
35. Wang C, Xu P, Ren L, Dong G, Ye L. Comparison of post-obturation pain experience following one-visit and two-visit root canal treatment on teeth with vital pulps: a

- randomized controlled trial. *International endodontic journal*. 2010;43(8): 692-7. doi:10.1111/j.1365-2591.2010.01748.x
36. Hargreaves K. Endodontic pharmacology. *Pathways of pulp*. 2001: 665-82.
37. Fayyad DM, Abdelsalam N, Hashem N. Cryotherapy: a new paradigm of treatment in endodontics. *Journal of endodontics*. 2020;46(7): 936-42. doi:10.1016/j.joen.2020.03.019
38. Walton RE. Interappointment flare-ups: incidence, related factors, prevention, and management. *Endodontic Topics*. 2002;3(1): 67-76.
39. Abramson DI, Chu LS, Tuck S, Lee SW, Richardson G, Levin M. Effect of tissue temperatures and blood flow on motor nerve conduction velocity. *Jama*. 1966;198(10): 1082-8.
40. Siqueira Jr JF, Rôças IN, Favieri A, Machado AG, Gahyva SM, Oliveira JC, et al. Incidence of postoperative pain after intracanal procedures based on an antimicrobial strategy. *Journal of endodontics*. 2002;28(6): 457-60. doi:10.1097/00004770-200206000-00010
41. Saygılı G. Farklı irrigasyon aktivasyon teknikleri ile endodontik postoperatif ağrı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. 2015.
42. Harrison JW, Baumgartner JC, Svec TA. Incidence of pain associated with clinical factors during and after root canal therapy. Part 1. Interappointment pain. *Journal of endodontics*. 1983;9(9): 384-7.
43. Siqueira Jr JF, de Uzeda M. Intracanal medicaments: evaluation of the antibacterial effects of chlorhexidine, metronidazole, and calcium hydroxide associated with three vehicles. *Journal of endodontics*. 1997;23(3): 167-9. doi:10.1016/S0099-2399(97)80268-3
44. Ng YL, Glennon J, Setchell D, Gulabivala K. Prevalence of and factors affecting post-obturation pain in patients undergoing root canal treatment. *International endodontic journal*. 2004;37(6): 381-91. doi:10.1111/j.1365-2591.2004.00820.x
45. Siqueira Jr JF. Microbial causes of endodontic flare-ups. *International endodontic journal*. 2003;36(7): 453-63. doi:10.1046/j.1365-2591.2003.00671.x
46. Tinaz AC, Alacam T, Uzun O, Maden M, Kayaoglu G. The effect of disruption of apical constriction on periapical extrusion. *Journal of endodontics*. 2005;31(7): 533-5. doi:10.1097/01.don.0000152294.35507.35
47. Gotler M, Bar-Gil B, Ashkenazi M. Postoperative pain after root canal treatment: a prospective cohort study. *International journal of dentistry*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/310467
48. Azim AA, Azim KA, Abbott PV. Prevalence of inter-appointment endodontic flare-ups and host-related factors. *Clinical oral investigations*. 2017;21(3): 889-94. doi:10.1007/s00784-016-1839-7
49. 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. doi:10.1111/j.1365-2591.1987.tb00590.x

50. Alí A, Olivieri JG, Duran-Sindreu F, Abella F, Roig M, García-Font M. Influence of preoperative pain intensity on postoperative pain after root canal treatment: A prospective clinical study. *Journal of dentistry*. 2016;45: 39-42. doi:10.1016/j.jdent.2015.12.002
51. Segura-Egea JJ, Cisneros-Cabello R, Llamas-Carreras JM, Velasco-Ortega E. Pain associated with root canal treatment. *International endodontic journal*. 2009;42(7): 614-20. doi:10.1111/j.1365-2591.2009.01562.x
52. Shresha R, Shrestha D, Kayastha R. Post-operative pain and associated factors in patients undergoing single visit root canal treatment on teeth with vital pulp. *Kathmandu Univ Med J*. 2018;62(2): 120-3.
53. Abbott PV. Medicaments: aids to success in endodontics. Part 1. A review of the literature. *Australian dental journal*. 1990;35(5): 438-48. doi:10.1111/j.1834-7819.1990.tb05427.x
54. Modabber A, Rana M, Ghassemi A, Gerressen M, Gellrich N-C, Hölzle F, et al. Three-dimensional evaluation of postoperative swelling in treatment of zygomatic bone fractures using two different cooling therapy methods: a randomized, observer-blind, prospective study. *Trials*. 2013;14(1): 1-10. doi:10.1186/1745-6215-14-238
55. Watkins AA, Johnson TV, Shrewsbury AB, Nourparvar P, Madni T, Watkins CJ, et al. Ice packs reduce postoperative midline incision pain and narcotic use: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(3): 511-7. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.057
56. Herrera E, Sandoval MC, Camargo DM, Salvini TF. Motor and sensory nerve conduction are affected differently by ice pack, ice massage, and cold water immersion. *Physical therapy*. 2010;90(4): 581-91. doi:10.2522/ptj.20090131
57. Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain ?A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. *Journal of pain and symptom management*. 1994;9(1): 56-9. doi:10.1016/0885-3924(94)90150-3
58. Fields HL, Basbaum AI. Brainstem control of spinal pain-transmission neurons. *Annual review of physiology*. 1978;40(1): 217-48. doi:10.1146/annurev.ph.40.030178.001245
59. Nadler SF, Weingand K, Kruse RJ. The physiologic basis and clinical applications of cryotherapy and thermotherapy for the pain practitioner. *Pain physician*. 2004;7(3): 395-400.
60. Ho SS, Coel MN, Kagawa R, Richardson AB. The effects of ice on blood flow and bone metabolism in knees. *The American journal of sports medicine*. 1994;22(4): 537-40. doi:10.1177/036354659402200417
61. Malanga GA, Yan N, Stark J. Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgraduate medicine*. 2015;127(1): 57-65. doi:10.1080/00325481.2015.992719
62. Paine R, DeLee J, Drez D, Miller M. Rehabilitation and therapeutic modalities. *Language of exercise and rehabilitation. DeLee and Drez's Orthopaedic Sports Medicine Principles and Practice 3rd edition Elsevier*. 2010: 221-331.

63. Gregson W, Black MA, Jones H, Milson J, Morton J, Dawson B, et al. Influence of cold water immersion on limb and cutaneous blood flow at rest. *The American journal of sports medicine*. 2011;39(6): 1316-23. doi:10.1177/0363546510395497
64. Taber C, Contryman K, Fahrenbruch J, Lacount K, Cornwall MW. Measurement of reactive vasodilation during cold gel pack application to nontraumatized ankles. *Physical therapy*. 1992;72(4): 294-9. doi:10.1093/ptj/72.4.294
65. Weston M, Taber C, Casagrande L, Cornwall M. Changes in local blood volume during cold gel pack application to traumatized ankles. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 1994;19(4): 197-9. doi:10.2519/jospt.1994.19.4.197
66. Vera J, Ochoa-Rivera J, Vazquez-Carcano M, Romero M, Arias A, Sleiman P. Effect of intracanal cryotherapy on reducing root surface temperature. *Journal of endodontics*. 2015;41(11): 1884-7. doi:10.1016/j.joen.2015.08.009
67. Al-Nahlawi T, Hatab TA, Alrazak M, Al-Abdullah A. Effect of Intracanal Cryotherapy and Negative Irrigation Technique on Postendodontic Pain. *The journal of contemporary dental practice*. 2016;17(12): 990-6.
68. Kherlakian D, Cunha RS, Ehrhardt IC, Zuolo ML, Kishen A, da Silveira Bueno CE. Comparison of the incidence of postoperative pain after using 2 reciprocating systems and a continuous rotary system: a prospective randomized clinical trial. *Journal of Endodontics*. 2016;42(2): 171-6. doi:10.1016/j.joen.2015.10.011
69. Gundogdu EC, Arslan H. Effects of various cryotherapy applications on postoperative pain in molar teeth with symptomatic apical periodontitis: a preliminary randomized prospective clinical trial. *Journal of endodontics*. 2018;44(3): 349-54. doi:10.1016/j.joen.2017.11.002
70. Jain A, Davis D, Bahuguna R, Agrawal A, Singh S, Ramachandran R, et al. Role of cryotherapy in reducing postoperative pain in patients with irreversible pulpitis; an in-vivo study. *Int J Dent Med Sci Res*. 2018;2: 43-9.
71. Vera J, Ochoa J, Romero M, Vazquez-Carcano M, Ramos-Gregorio CO, Aguilar RR, et al. Intracanal cryotherapy reduces postoperative pain in teeth with symptomatic apical periodontitis: a randomized multicenter clinical trial. *Journal of endodontics*. 2018;44(1): 4-8. doi:10.1016/j.joen.2017.08.038
72. Shri Nandhini Devi R. Effect of cold saline solution as final irrigant on post operative pain after single visit root canal treatment: An Invivo study: Ragas Dental College and Hospital, Chennai; 2018.
73. Alharthi AA, Aljoudi MH, Almaliki MN, Almalki MA, Sunbul MA. Effect of intra-canal cryotherapy on post-endodontic pain in single-visit RCT: A randomized controlled trial. *The Saudi dental journal*. 2019;31(3): 330-5. doi:10.1016/j.sdentj.2019.03.004
74. Bazaid DS, Kenawi LM. The effect of intracanal cryotherapy in reducing postoperative pain in patients with irreversible pulpitis: a randomized control trial. *Int J Health Sci*. 2018;8: 83-8.
75. Keskin C, Sariyilmaz E, Keleş A, Güler DH. Effect of intracanal cryotherapy on the fracture resistance of endodontically treated teeth. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2019;77(2): 164-7. doi:10.1080/00016357.2018.1549748

76. Lloyd B, McGinley M, Brown W. Thermal stress in teeth. *Journal of dental research*. 1978;57(4): 571-82. doi:10.1177/00220345780570040701
77. Barker Jr RE, Rafoth RF, Ward RW. Thermally induced stresses and rapid temperature changes in teeth. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1972;6(5): 305-25. doi:10.1002/jbm.820060503
78. Kho P, Baumgartner JC. A comparison of the antimicrobial efficacy of NaOCl/Biopure MTAD versus NaOCl/EDTA against *Enterococcus faecalis*. *Journal of endodontics*. 2006;32(7): 652-5. doi:10.1016/j.joen.2005.11.004
79. Dewsnup N, Pileggi R, Haddix J, Nair U, Walker C, Varella CH. Comparison of bacterial reduction in straight and curved canals using erbium, chromium: yttrium-scandium-gallium-garnet laser treatment versus a traditional irrigation technique with sodium hypochlorite. *Journal of endodontics*. 2010;36(4): 725-8. doi:10.1016/j.joen.2009.11.017
80. Mandras N, Allizond V, Bianco A, Banche G, Roana J, Piazza L, et al. Antimicrobial efficacy of cryotreatment against *Enterococcus faecalis* in root canals. *Letters in applied microbiology*. 2013;56(2): 95-8. doi:10.1111/lam.12017