



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

치의학석사 학위논문

근관세척제의 현황과
병용처리에 관한 고찰

2013년 2월

서울대학교 치의학대학원

치 의 학 과

정민영

근관세척제의 현황과
병용처리에 관한 고찰

지도 교수 한 승 현

이 논문을 치의학석사 학위논문으로 제출함

2013년 1월

서울대학교 치의학대학원

치 의 학 과

정민영

정민영의 치의학석사 학위논문을 인준함

2013년 1월

위 원 장 최 봉 규 (인)

부위원장 한 승 현 (인)

위 원 서 덕 규 (인)

< 국문초록 >

근관세척제의 현황과 병용처리에 관한 고찰

정민영

서울대학교 치의학대학원

치 의학과

근관 치료의 목표는 근관 내 괴사된 치수조직, 세균, 감염된 상아질 등을 제거하고 재감염을 막는 것이다. 그러나 근관계는 해부학적으로 복잡한 형태를 지녀 기계적인 근관 확대만으로 근관 내 감염원을 완전히 제거할 수 없다. 따라서 유기 조직을 용해시키고 항균 작용을 하는 근관세척제를 이용하는 화학적 세정 방법이 필수적인 과정으로, 다양한 근관세척제들이 사용되고 있다. 이상적인 근관세척제는 넓은 항균 범위를 가지고, 괴사된 치수조직 잔사를 용해시킬 수 있어야 하며, 세균의 내독소를 비활성화 시킬 수 있어야 하고, 도말층이 생기는 것을 방지할 수 있어야 한다. 그러나 이상적인 근관세척제가 존재하지 않아 각각의 근관세척제들의 장단점과 병용처리에 대해 알아보고자 한다.

Sodium hypochlorite (NaOCl)은 근관세척제시 가장 많이 사용되는 근관세척제로 광범위한 항균범위, 괴사 조직 용해 등이 가능하나 독성이 강하고, 도말층을 확실히 제거하지 못한다. Chlorhexidine (CHX)은 광범위한 항균 효과를 갖고, 특히 *Enterococcus faecalis*로 인한 염증반응을 감소시키지만, 조직

용해 능력이 없고, 도말층 제거 능력도 떨어진다. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)의 경우 도말층 제거 능력이 뛰어나지만, 항균 작용이 다른 근관세척제에 비해 떨어지며 유기물 용해 능력이 없다.

다양한 근관세척제의 존재에도 불구하고 이상적인 근관세척제는 존재하지 않음을 확인할 수 있고, 그에 따라 병용처리가 고려해 볼 수 있다. NaOCl과 CHX을 병용처리 할 경우 단독 사용시 보다 더 큰 항균효과를 나타낼 수 있지만, 병용처리 시 둘의 화학반응 결과로 파라클로로아닐린 (parachloroaniline, PCA)이라는 적갈색의 침전물이 생성된다. PCA는 치아의 적갈색 변색을 유발하며, 근관충전시 근관폐쇄에 영향을 줄 수 있으며, 발암성이 있다. NaOCl은 상아질이나 도말층을 거의 제거하지 못하는데, 이를 보완하기 위해 탈회작용이 가능한 EDTA를 병용처리시 도말층제거와 탈회가 가능하다. 그러나 EDTA와 NaOCl을 혼합하여 사용시 EDTA의 킬레이션 능력은 유지되지만, NaOCl의 조직 용해능력이 떨어지게 된다.

이상적인 근관세척을 위한 병용처리에 대해서 아직도 알려지지 않은 작용기작과 문제점이 많아 연구가 필요하며 그에 따른 대안에 대해서도 연구가 더 시행되어야 할 것이다.

주요어 ; 근관세척제, Sodium hypochlorite, Chlorhexidine, EDTA, 병용처리

학 번 ; 2009-22725

< Abstract >

Current Root Canal Irrigants and their Co-treatment

Min-young Jeong

Department of Dentistry

School of Dentistry

Seoul National University

The primary goal of endodontic treatment is to disinfect the root canals with infection and further to prevent re-infection. Although mechanical instrumentation could substantially reduce the number of bacteria existing in the infected root canals, it is difficult to obtain complete disinfection because root canal system is anatomically complicated. Thus, chemical irrigation is to be accompanied for dissolving necrotic tissues and eliminating the bacteria. An ideal irrigant should have a broad antibacterial spectrum, dissolve necrotic pulp tissue remnants, and prevent the formation of a smear layer during instrumentation.

Commonly-used root canal irrigants are sodium hypochlorite (NaOCl), chlorhexidine (CHX), and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). NaOCl has the capacity of dissolving necrotic tissues and potent antimicrobial activity, but it often cause tissue damages and it cannot

dissolve inorganic components of a smear layer. CHX has a broad antibacterial spectrum and residual antimicrobial activity, and is effective in eradicating *Enterococcus faecalis* biofilm. However, it is not effective in dissolving necrotic tissues and a smear layer. EDTA has a potent capacity of dissolving a smear layer, but not necrotic tissues, with weak antimicrobial activity.

Although approximately seven intracanal irrigants have been introduced so far, none of them is ideal calling for the co-treatment to complement each other. Co-treatment with NaOCl and CHX has more potent antimicrobial activity, but parachloroaniline (PCA), a brownish-red precipitation, is frequently formed. PCA results in discoloration of teeth and obliteration of root canal system, and it is carcinogenic. Co-treatment with NaOCl and EDTA removes both organic and inorganic smear layers, however, it results in the loss of tissue dissolving activity.

Further studies are required to improve the current co-treatments, to investigate the clinical effectiveness and to elucidate the action mechanisms.

Key Words : Root canal irrigant, Sodium hypochlorite, Chlorhexidine, EDTA, Co-treatment

Student Number : 2009-22725

목차

1. 서론

- 1.1. 근관치료에서 근관세척제의 필요성
- 1.2. 현재 일반적으로 사용되고 있는 근관세척제의 종류

2. 본론: 근관세척제의 작용기작, 장점 및 문제점

- 2.1. Sodium hypochlorite (NaOCl)
- 2.2. Chlorhexidine gluconate (CHX)
- 2.3. Mixture of tetracycline, acid, detergent (MTAD)
- 2.4. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)
- 2.5. Maleic acid
- 2.6. Hydrogen peroxide
- 2.7. Iodine Potassium Iodide

3. 결론

- 3.1. 근관세척제의 다양성
- 3.2. 임상에서 사용되는 근관세척제의 한계

4. 고찰

- 4.1. 근관세척제 병용처리에 대한 의의
- 4.2. NaOCl 과 CHX 의 병용처리
- 4.3. Maleic acid 와 CHX 의 병용처리
- 4.4. CHX 과 EDTA 의 병용처리

4.5. Maleic acid, 시트르산과 NaOCl 의 병용처리

4.6. EDTA 와 NaOCl 의 병용처리

4.7. MTAD 와 Nisin 의 병용처리

4.8. 근관세척제 병용처리에 대한 전망

1. 서론

1.1. 근관치료에서 근관세척제의 필요성

근관치료를 시행하는 것은 치근단 치주염이 진행되는 것을 막거나, 질병이 존재하고 있는 경우에 치근 주위 조직의 치유를 위한 적절한 상황을 만들어 주기 위함이다. 치근단 치주염의 세균학적 병인을 고려했을 때 근관치료의 논리적인 목표는 살균을 통해 근관 내에 세균들을 없애거나 그 양을 상당히 줄이고, 근관충진, 영구 치관 수복물 등을 통해서 세균들이 근관이나 치근 주위 조직들을 재감염시키는 것을 막는 것이다. 즉, 근관 치료의 목표는 근관 내 괴사된 치수조직, 세균, 감염된 상아질 등을 제거하고 재감염을 막는 것이다.¹ 그러나 근관계는 해부학적으로 복잡한 형태를 지녀 기계적인 근관 확대만으로 근관 내 감염원을 완전히 제거할 수 없다.² 따라서 유기 조직을 용해시키고 항균 작용을 하는 근관세척제를 이용하는 화학적 세정 방법이 필수적인 과정으로³, 다양한 근관세척제들이 사용되고 있다. 한편, 치근단 치주염에 여러 세균이 관여한다는 점을 고려하면, 사람마다 박테리아의 종류가 매우 다양하다는 사실을 알 수 있다.⁴ 그러므로, 근관 감염은 근관 내에 있는 대부분의 박테리아에 영향을 줄 수 있는 광역 항생물질을 사용하는 것이 추천된다. Zehnder는 이상적인 세척액의 조건을 넓은 항균 범위를 가지고 호기성 균주와 통기성 균주에 효과적이어야 하고, 괴사된 치수조직 잔사를 용해시킬 수 있어야 하며, 세균의 내독소를 비활성화 시킬 수 있어야 하고, 도말층이 생기는 것을 방지할 수 있어야 한다고 하였다.⁵

1.2. 현재 일반적으로 사용되고 있는 근관세척제의 종류

일반적으로 사용되는 근관세척제로는 Sodium hypochlorite (NaOCl), Chlorhexidine gluconate (CHX), Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA),

Mixture of tetracycline, acid, detergent (MTAD) 등이 있으나, 어느 하나도 이상적인 세척액의 조건을 전부 만족시키지 못한다.

2. 본론: 근관세척제의 작용기작, 장점 및 문제점

2.1. Sodium hypochlorite (NaOCl)

근관세척시 가장 많이 사용되는 근관세척제인 NaOCl은 광범위한 항균 범위를 가지며⁶, 근관 내에서 제거하기 어려운 *Enterococcus*, *Actinomyces*, *Candida* 등에도 항균 효과를 보인다.^{7,8,9} 또한, 유기 조직 용해 능력을 지녀 치수를 용해시킬 수 있다.¹⁰ 이에 따라 도말층의 유기질이 용해되면, 근관과 상아세관 내의 세균과 내독소가 제거된다.¹¹ 그러나, 도말층의 무기질을 제거하지 못하고, 지속적인 항미생물 작용(Substantive antimicrobial activity)이 없으며,¹² 기구를 변색시키거나 부식시키고¹³, 낮은 농도에서도 독성을 띠며¹⁴, 치근단공을 통해 인접 주위조직으로 빠져나가게 되면 주위 조직 손상을 야기시킬 수 있는 단점이 있어¹⁵ 사용시 주의를 요한다.

NaOCl 은 물에 녹아 차아염소산 이온을 형성하고 이것은 매우 강력한 산화제로 작용한다. 이것으로부터 발생기 산소가 발생하여 항균작용과 유기조직용해작용을 한다.

감염된 상아질을 0.25% NaOCl로 15 분간 처리했을 때 *Enterococcus faecalis*을 제거할 수 있었으며, 1% NaOCl에서 1 시간 처리했을 때, *Candida albicans*을 제거할 수 있었다.^{16,17} Ruff의 연구에 따르면, 감염된 발치 치아에서 6% NaOCl을 1 분간 처리했을 때 2% CHX과 동일한 정도의 살균효과를 보였으며, *C. albicans*을 제거하는데 있어서는 MTAD와 17% EDTA보다 통계적으로 크게 우세하다고 하였다.

근관세척시 NaOCl은 0.5~6% 까지 다양한 농도로 사용된다. 상처소독용으로 NaOCl을 처음 도입시킨 Dakin은 0.45-0.5%의 NaOCl 용액을 이용했고, Barrat이 그것을 근관세척제로서 근관치료에 도입시키면서 0.5% NaOCl이 사용되었다.¹⁸ 그러나 농도가 더 높아질수록 항균작용과 조직용해작용이 커질 것으로 예상하고 판매되는 표백제와 같은 농도인 5.25%를 그대로 사용하는 치과의사들이 생겼다. 그러나 5.25%를 그대로 사용할 경우 독성이 매우 커서 근관을 세척 할 경우나 리버댐 사이로 새어나오는 경우, 치근단 주위 조직에 부작용을 초래할 수 있다.¹⁹ 또한 단백질 용해 작용에 의해 상아질의 콜라겐 조직을 용해시켜 생리식염수를 사용했을 때보다 상아질의 탄성계수와 굴곡 강도를 감소시킨다.²⁰ 한편, 0.5%와 5.25% NaOCl을 비교했을 때 근관내 미생물을 제거하는 능력은 큰 차이가 없었다.²¹ Yesilsoy의 실험에서 NaOCl의 농도 증가시 항균 작용이 더 높아졌지만, 임상적으로 1% 이상의 농도에서는 특이적인 효용성 증대를 보이지 않았다.²² 또 다른 *in vitro* 실험에서 1% NaOCl 용액이 근관세척에 사용되어 치수 전체를 용해시키기에 충분한 것으로 밝혀졌다.²³ 항균작용과 조직용해 작용은 NaOCl 농도에 의존하는 것이 아니라, NaOCl이 그 부분에 도달했는지에 의존하며, 만약 오염된 부분이 존재한다면 NaOCl이 그 부분까지 도달하지 못했기 때문이다.^{24,25}

현재 시중에서 판매되고 있는 가정용 표백제는 6.15% NaOCl로, pH 11.4 의 알칼리성 용액이다. 일부 논문 저자들은 알칼리성을 중화시키기 위하여 가정용 표백제를 물로 희석하는 대신 1% bicarbonate에 희석시키는 것을 권장하고 있다. 그러나 다른 논문 저자들은 NaOCl을 중화시키는 것이 살아있는 조직에 위해가 가해지는 것을 감소시킨다고 보지 않으며, NaOCl을 물에 희석시키는 것을 권장하고 있다.²⁶

NaOCl은 상아질이나 도말층은 거의 제거하지 못한다. 또한, NaOCl을 장시간 동안 과도하게 적용할 경우, 상아질의 탄성강도가 변하는 부작용이 일어날 수 있다. Marening M.의 근관 세척제가 상아질의 탄성 강도에 미치는 영향에 대한 연구에 따르면, 상아질을 2.5% NaOCl에 24 분간 노출시켰을 때 탄성 강도는 크게 감소했고, 탄성 계수는 변함없었다.²⁷ 한편, Grigoratos D.의 연구에 따르면 상아질을 2 시간 동안 NaOCl에 노출시켰을 때 굴곡 강도 및 탄성 강도 모두 감소한다.²⁸ 칼슘이온의 소실은 NaOCl 농도와 노출시간에 의존하는 것으로 보인다.²⁹

2.2. Chlorhexidine gluconate (CHX)

CHX 은 polybiguanide antibacterial family 에 속하며 두개의 대칭인 4-chlorophenyl rings 과 중앙의 hexamethylene chain 에 연결된 두 개의 bisguanide 로 구성된다.

CHX은 치태 조절을 위해 오랫동안 구내 소독에 쓰여온 유용한 살균제로³⁰, 넓은 범위의 살균효과를 보이며 그람 양성균과 음성균, 균류에 모두 효과가 있다.^{31, 32} 이렇게 강한 살균효과를 갖지만 포유류 세포에는 낮은 독성을 갖기 때문에 안전한 살균제로 쓰이고 있다.^{33, 34} 또한, CHX은 NaOCl과 비슷한 폭넓은 항균효과를 가지며,³⁵ *E. faecalis*의 병독력 인자로 알려진 lipoteichoic acid의 면역 염증반응을 감쇄시키는 것으로 알려져 있다.³⁶ 또한, 상아질의 hydroxyapatite와 결합하여 그 항균효과가 12 주까지 지속된다고 알려져 있다.³⁷

CHX이 *in vivo*와 *in vitro*에서 항미생물 작용을 나타내는 것은 보고되어왔지만, 세균에 작용하는 정확한 기작이나, 그람 양성균과 음성균에 작용하는 작용기작의 차이는 알려져 있지 않다. CHX이 작용하는 기작으로

제시되는 가설은 양이온 분자 구조를 함유하고 있어 음성을 띠는 세포막에 부착하여 세포 용해를 일으킨다는 것이다.³⁸ 즉, CHX이 세포벽을 통과해서 세포막을 뚫어 그 틈을 통해 저분자량 물질들이 새어나오도록 하며, 인산과 함께 복합체를 형성하도록하여 세포질 내 침전을 야기한다는 것이다.

또한 앞서 말했듯이 CHX이 양이온을 띠는 성질로 인해 혈청이나 타액에 존재하는 단백질과 치아 표면에서 발견되는 얇은 막이나, 타액 당단백질, 치아의 수산화인회석 등에 가역적으로 결합할 수 있다.³⁹ 이 때 CHX는 치아의 수산화인회석에 흡착되었다가 서서히 유리되어 지속적인 항균효과를 나타낸다. 이러한 효과는 CHX의 농도에 의존하는데, 0.005-0.01%의 낮은 농도에서 CHX이 치아의 수산화인회석에 안정하게 흡착되어 치아의 표면을 물리적, 화학적으로 변화시켜 세균의 군집형성을 방해한다. 0.02% 이상의 높은 농도에서는 CHX이 여러 층을 이루며 흡착되어 주변 CHX의 농도가 낮아지면 주변으로 빠르게 방출되는 양상을 보인다.⁴⁰ Basrani 등의 연구에 의하면⁴¹, CHX의 지속적인 항균효과는 CHX의 농도에 의존한다. 또한, Lin 등의 연구에 의하면⁴² CHX의 지속적인 항균효과는 처음 한 시간 동안에 상아질로 흡착되는 능력에 의존하며, 한 시간 후에 상아질 흡착 정도가 포화점에 도달해야 CHX의 항균작용이 증가한다. 그리고 Komorowski 등의 연구에 의하면⁴³ CHX을 5 분 적용할 경우 지속적으로 CHX이 방출되지 못하며, 최소한 7 일간 상아질에 처리해야 *E. faecalis*의 군집화를 막을 수 있다.

Ringel AM의 연구 및 Lin YH의 연구에 의하면 세균 배양검사 시 CHX이 수산화칼슘에 비해서 훨씬 우수한 항균효과를 보였다.⁴⁴ Podbielski A의 연구에 의하면 수산화칼슘과 CHX을 병용 처리한 경우, 절대 혐기성 세균에

대해 항균 작용을 나타내며, 단일 투여시보다 각각의 근관세척제의 효과 증진을 보였다.⁴⁵

그러나 CHX으로 근관세척 시 치아 변색과 연조직의 작열감⁴⁶ 등의 부작용과 biofilm에 대한 항균 효과가 NaOCl보다 낮은⁴⁷ 단점이 있으며, 유기조직 용해능력이 없기 때문에⁴⁸ NaOCl과 같이 병용하여 사용해야 한다.⁴⁹

2.3. Mixture of tetracycline, acid, detergent (MTAD)

MTAD는 항생제, 시트르산, 계면활성제로 구성되는 근관 세척제로 개발되었다. 3% doxycycline hyclate, 4.25% 시트르산, 0.5% polysorbate-80의 혼합으로, 도말층을 제거하고 근관계를 소독 가능하게 만들어진 최초의 세척 용액이다. 임상적으로 MTAD는 전통적인 기계화학적 근관형성 후 마지막 세척제로 추천된다.^{50,51}

그러나 MTAD가 도말층을 제거하고 미생물을 제거하는 작용의 정확한 기전에 대해서는 연구된 바가 없다. 대부분의 연구에서 도말층 제거는 항생제인 doxycycline과 시트르산에 의해 이루어진다고 밝혀졌다.⁵² EDTA와 MTAD의 도말층 제거 효과를 비교한 실험에서 유의한 차이는 존재하지 않았다.^{53,54}

MTAD의 미생물을 제거하는 작용은 광범위한 미생물에 효과적인 tetracycline계 항생제인 doxycycline에 의해 영향을 받는다고 보고되었다.⁵⁵ Tetracycline계 항생제는 미생물 내 단백질 합성을 억제하여 효과를 나타내는 정균성 항생제로, 세균이 터지지 않아 내독소와 같은 항원이 방출되지 않는 장점이 있다. 또한 이 항생제는 고농도에서 살균성을 갖기도 한다. 한편, 시트르산이 살균작용에 관여하는지는 아직 알려져 있지 않다. 또

다른 구성물질인 polysorbate-80 은 제한적인 항균효과를 가지며, 계면활성제이므로 세균 세포막에 영향을 주어 다른 물질의 항균효과를 증진시키고, 상아질 내로 MTAD가 침투되는 것을 촉진시킬 수 있다. 그러나 다른 한편으로 polysorbate-80 은 몇몇 미생물의 영양분이 될 수 있고, CHX과 포비돈 요오드와 같은 소독물질의 항균효과를 불활성화시킬 수 있다.⁵⁶

그러나 바이오필름에 대한 MTAD의 실험에서 결과는 다양하게 나왔다. 한천배지에서 세균의 성장 억제를 측정한 연구에서는 MTAD가 *E. faecalis*에 대해 효과적인 항균물질임을 볼 수 있었다.^{57,58} 또한, MTAD로 세정한 상아질과 NaOCl로 세정한 상아질에서 세균의 성장 억제를 비교한 연구 결과, MTAD로 세정한 상아질에서 더 넓은 세균 억제대를 관찰할 수 있었다. 그러나 NaOCl로 세정한 후 MTAD를 적용한 실험에서는 모순된 결과가 나왔다. 1.3% NaOCl로 세정한 후 MTAD로 세정한 상아질에서의 세균 억제대가 MTAD로만 세정한 경우와 비교해서 유의하게 더 작았고, 1.3% NaOCl 단독으로 세정한 경우와 세균 억제대의 직경이 거의 유사했다. 연구자들은 MTAD가 NaOCl에 의해 산화되었기 때문에 MTAD의 항균작용이 감소하였다고 결론내렸다.^{59,60} 또 다른 실험에서 타액으로 오염된 발치된 인간의 치아에 MTAD가 5.25% NaOCl보다 더 효과적으로 멸균작용을 보였다. 그러나 *E. faecalis*를 배양한 소의 상아질 시편을 이용한 경우, 5.25% NaOCl가 MTAD보다 더 효과적으로 멸균작용을 보였다.⁶¹ 한편, 또 다른 실험에서 Nisin과 병용처리할 경우 MTAD 단독으로 처리했을 때보다 *E. faecalis*에 항균작용이 더 크게 나타난다.⁶²

또한, doxycycline이나 다른 국소적 항생제의 경우 바이오필름에 있는 미생물을 제거하지 못한다는 주장도 있다.⁶³ Norrington DW의 연구에

의하면 상아질에서 8 일간 성숙한 바이오필름에 대한 5 가지 항생제의 효과를 측정해보았는데, 결과적으로 어떤 한 항생제도 바이오필름을 제거하지 못하였다. 또한 항생제의 과다처방으로 인한 내성 세균이 나타나고 있어 이러한 근관 세척제의 사용에 관해서는 논란이 되고 있다. 이 논란에 대해서 항생제를 근관 내에 국한시켜 사용함으로써 국소적 항생제 사용으로 인한 숙주가 내성을 가질 위험성을 어느정도 피할 수 있고, 살아있는 조직에 직접 닿지 않으므로 고농도가 사용될 수 있다.⁶⁴ 많은 항생제가 근관 내 존재하는 세균 중 하나인 Enterococci에 대해 성공적인 실험 결과를 얻었다. 여러 항생제에 관한 민감성을 *in vitro* 상에서 확인한 실험에서 Enterococci는 erythromycin과 vancomycin에는 민감성을 보이고, benzylpenicillin, ampicillin, clindamycin, tetracycline에 대해 저항성을 보였다.⁶⁵ Johal S.의 연구에서⁶⁶ *E. faecalis*로 감염시킨 발치 치아를 사용해서 NaOCl/EDTA의 효용성과 NaOCl/MTAD의 효용성을 비교하였는데, NaOCl/EDTA의 경우 일관된 멸균 효과를 보였지만, NaOCl/MTAD의 경우에는 실험한 치아의 절반 정도가 오염된 상태로 남아있었다. 이러한 일련의 실험들은 MTAD가 바이오필름에 대해 더 우수한 항균효과를 가지고 있음을 보여주는 데 실패하였음을 말한다.

30 명의 환자를 대상으로 한 임상실험에서 근관에 CHX을 약제로 사용하고, MTAD를 마지막 근관세척제로 사용한 경우가 NaOCl을 단독으로 사용하여 기계 화학적 형성을 한 경우보다 세균 수를 감소시키지 못하였다.⁶⁷

2.4. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)

EDTA 는 polyaminocarboxylic acid 계열의 무색, 수용성 고체이다. EDTA 는 칼슘이온이나 철이온과 같은 이온성 금속이온을 분리시킬수 있는

킬레이션 특성을 갖고 있다. 이러한 특성은 상아질 잔사, 도말층, 근관벽을 따라 생긴 칼슘 침착물 등과 안정적인 칼슘 결합체를 형성하여 근관공이 막히는 것을 예방하고 도말층의 제거를 통해 세척액의 접근성을 향상시키며, 근관벽에 존재하는 미생물 표면단백질에 존재하는 금속이온과 결합하여 미생물을 죽일 수 있어 근관세척제로 사용된다.

EDTA는 단독으로는 효과적으로 도말층을 제거할 수 없고, 단백용해제인 NaOCl과 병용 사용되어야 도말층의 유기 성분을 제거할 수 있다.⁶⁸ EDTA는 보통 17% 농도에서 사용되어 근관벽에 직접 접촉할 경우 1 분 이내에 도말층을 제거할 수 있다. 좁고 만곡되고 석회화된 근관의 탐색에 있어 킬레이션 능력은 근관의 폭, 활성화된 EDTA 제제의 양이 영향을 끼친다.⁶⁹ 그러나 EDTA는 칼슘과 결합하여 양성자를 방출하며, 산성 환경에서는 효과가 사라지는 특성을 지녀 EDTA의 작용은 자기 제한적이며⁷⁰, EDTA를 단독으로 사용할 경우 제한적인 효용성을 갖는다.

EDTA의 항균작용은 세균 성장 억제 실험에서 시트르산, 0.5% NaOCl 보다는 높았지만, 2.5% NaOCl, 0.5% CHX 보다는 낮았다. 그렇지만, NaOCl 과 같은 근관세척제와 병용 사용될 경우 세정 뿐 아니라 근관 내 존재하는 바이오필름을 제거할 수 있기 때문에 생리식염수에 비해 더 효과적이다.

2.5. Maleic acid

Maleic acid은 약한 유기산으로 접착 치의학에서 산 조절자로서 쓰인다.⁷¹ 최근의 연구에 의하면 7% Maleic acid는 치근단 1/3 부위에서 도말층 제거하는 능력이 17% EDTA보다 더 뛰어나며, 세포독성은 더 약하다.^{72,73}

2.6. Hydrogen peroxide

Hydrogen peroxide(H_2O_2)는 최근에는 잘 쓰이지 않는 근관세척제로 주로 3-5% 범위의 농도가 사용되었다. Hydrogen peroxide 는 미생물, 바이러스, 효모에 효과가 있으며, 자유수산화기가 단백질과 DNA 를 파괴함으로써 작용한다. 그러나 Hydrogen peroxide 의 조직 용해능은 NaOCl 보다 확실히 더 약하며, 현재는 더 이상 근관세척제로 쓰이지 않는다.

2.7. Iodine Potassium Iodide

Iodine Potassium Iodide는 전통적으로 사용되었던 근관세척제로 4% potassium iodide 내에 2% iodine을 혼합한 용액을 사용하며 근관 내 세균에 대한 광범위한 항균력과 낮은 독성을 나타낸다.⁷⁴ Iodine이 세균 효소의 자유 황화수소기와 반응하여 산화제로 작용해서 이황화결합을 끊음으로써 작용한다. 치료해도 잘 낫지 않는 치근단 감염은 *E. faecalis*가 관여하는데, Iodine Potassium Iodide와 CHX을 병용 사용할 경우, 수산화칼슘에 저항성이 있는 세균을 좀 더 효과적으로 박멸할 수 있다. 감염된 소의 상아질 블록을 사용한 연구에서, 수산화칼슘 단독으로는 상아세관 내 있는 *E. faecalis*를 제거할 수 없었지만, 수산화칼슘과 Iodine Potassium Iodide 또는 CHX을 혼합한 경우에는 효과적으로 세균을 제거할 수 있었다.⁷⁵ 또 다른 연구에서 Iodine Potassium Iodide를 소의 치근 상아질과 15 분간 접촉시켰을 때, 치근 상아질에 존재하는 *E. faecalis*를 제거할 수 있었다.⁷⁶

그러나 Iodine Potassium Iodide는 심각한 알레르기원으로 작용할 수 있으며, 상아질에 착색될 수 있어 더 이상 사용되지 않는다.⁷⁷

3. 결론

3.1. 근관세척제의 다양성

많은 연구에서 어떤 기구를 사용하더라도 기계적 근관 형성만으로는 근관 내 세균을 충분히 제거할 수 없다는 것이 밝혀졌다.^{78,79} 근관 내 세균 박멸을 위해 근관세척제를 사용한 근관세척은 필수적이다. 근관세척제의 작용은 기계적 작용과 생물학적 작용, 두가지로 나누어 생각할 수 있다. 기계적 작용은 근관 형성시 생긴 잔사를 제거하고 근관에 윤활작용을 하며 무기조직 및 유기조직을 용해시키는 것이고, 생물학적 작용은 세균을 제거하는 것이다. 이러한 근관세척제는 본론에서 살펴 보았듯이 다양하다. NaOCl, CHX, EDTA, MTAD, maleic acid 등 현재까지 쓰이는 것들과 hydrogen peroxide와 Iodine Potassium Iodide와 같이 현재는 쓰이지 않는 것들이 있다.

3.2. 임상에서 사용되는 근관세척제의 한계

이상적인 근관세척제는 세균박멸, 괴사된 조직 용해, 윤활작용, 상아질 도말층의 제거 등이 가능해야 하며, 건강한 조직에는 무해해야 한다.⁸⁰ 그러나 본론에서 살펴본 다양한 근관세척제의 존재에도 불구하고 이상적인 근관세척제는 존재하지 않는다.

현재 사용되고 있는 모든 근관세척제 중에서는 NaOCl이 가장 이상적으로 보인다. NaOCl은 괴사된 조직과 도말층의 유기 성분을 용해할 수 있으며, 비슷한 농도에서 CHX이나 iodine과 유사한 정도로 효과적으로 상아세관과 바이오필름에 존재하는 근관 내 고착세균을 죽일 수 있다.⁸¹ 그럼에도 불구하고 낮은 농도에서도 독성을 띠며, 주위 조직에 자극을 줄 수 있고, 지속적인 항균효과가 없으며, 상아질의 탄성계수나 굴곡강도를 약하게 하며 도말층의 무기 성분을 제거하지 못해 이상적이라고 할 수 없다.

CHX 은 유기조직 용해 능력이 없으며, 치아변색이 일어날 수 있으며, MTAD 는 도말층 제거 능력이 있으나 바이오필름에 대한 항균효과에 대해 일관된 결과가 나오지 않아 그 작용에 대한 의구심을 갖게 하며 유기조직 용해 능력 또한 없다. EDTA 도 유기조직 용해 능력이 없으며 단독으로는 도말층 제거 능력 또한 떨어지고 다른 근관세척제에 비해 항균작용이 떨어진다.

Iodine Potassium Iodide 은 NaOCl 과 CHX 보다 살아있는 조직에 독성과 자극은 적지만, 알레르기반응이 일어날 수 있는 가능성이 훨씬 높으며 착색의 위험성이 있다.

4. 고찰

4.1. 근관세척제 병용처리에 대한 의의

이렇듯 단일 약제로서 근관세척제는 부족한 부분이 존재하는데, 이것을 보완하는 방안으로 병용처리를 고려해볼 수 있다. 예를 들어 NaOCl은 상아질이나 도말층을 거의 제거하지 못하는데, 이를 보완하기 위해 근관 형성시 근관표면의 도말층 제거나 상아세관, 측방근관과 같은 기구 도달이 힘든 부위의 근관세척을 위해 탈회작용이 가능한 EDTA를 함께 사용하는 것이 추천된다.⁸²

병용처리 시, 두가지 이상의 약제를 혼합하여 처리할 수도 있고, 혹은 차례로 처리하는 방법도 있다. 이 때 두 약제의 혼합으로 얻을 수 있는 장점과 혼합시 생길 수 있는 부작용을 고려하여 사용해야 한다.

4.2. NaOCl 과 CHX 의 병용처리

2.5% NaOCl과 0.2% CHX을 병용처리 하는 것이 각각의 세척제를 단독으로 사용했을 때보다 더 큰 항균효과를 나타낸다.⁸³ 이것은 chlorhexidine chloride의 형성으로 인해 CHX의 이온화 경향이 증가하여 영향을 미친 것으로 추측한다. 그러나 NaOCl과 CHX을 병용처리시 둘의 화학반응 결과로 파라클로로아닐린(parachloroaniline, PCA)이라는 적갈색의 침전물이 생성된다.⁸⁴ PCA는 치아의 적갈색 변색을 유발하며⁸⁵, 끈적끈적하며 용해가 되지 않아 근관내에 잔존하게 되어 근관충진시 근관폐쇄에 영향을 줄 수 있으며⁸⁶, 발암성이 있다.⁸⁷ 또한, PCA는 분해되어 1-chloro-4-nitrobenzene이 되며, 이것 또한 발암물질로 알려져 있다.⁸⁸

이에 따라, NaOCl과 CHX을 병용처리시 알코올이나 paper point를 이용하여 건조시키거나 두 세척제 사이에 EDTA를 사용하는 등 두 용액간의 접촉을 줄이도록 하는 여러 방법이 추천된다.^{89,90} 그러나 앞서 말한 어느 방법도 완전하게 PCA가 생성되지 않도록 할 수는 없다.

그렇기 때문에 항균효과가 CHX과 유사하게 우수하면서 NaOCl과 병용처리시 PCA와 같은 침전을 일으키지 않는 대체 물질을 찾을 수 있다면 매우 유용할 것이다. 그 대체물질로 bisbiguanide계열 살균제로 CHX과 유사한 알렉시딘(alexidine)을 생각해 볼 수 있다. 알렉시딘은 lipopolysaccharide와 lipoteichoic acid의 면역반응을 억제하며, NaOCl과 반응하여 PCA를 만들어내거나 침전을 일으키지 않는다.⁹¹ 그러나 알렉시딘은 아직 항균 효과에 대해 연구된 부분이 많지 않고, 근관세척제로서의 사용에 대해 논의된 적이 없다. 만약 상아질 감염모델을 이용하여 근관 감염의 대표적인 치료저항성 균인 *E. faecalis*에 대한 항균 효과를 알렉시딘에서 밝혀내고, 근관세척제로서의 사용에 대해 논의가 활발히

이루어진다면, CHX 대신 알렉시딘을 사용하고 NaOCl과 병용처리하여 PCA의 형성 없이 더 큰 항균효과를 가져올 것이라고 생각한다.

4.3. Maleic acid 와 CHX 의 병용처리

7% Maleic acid와 2% CHX 혼합시 침전물이 형성되지 않았으며, 두 근관세척제는 90% 이상의 Free maleic acid와 CHX 활성을 보였다. 두 근관세척제의 병용처리 시 항균작용을 확인하는 실험이나 도말층 제거 능력을 확인하는 실험은 진행되지 않았다. 비록, 침전물이 형성되지 않고, 혼합용액에서 각각의 근관세척제의 활성을 잃지 않았더라도 항균작용이나 도말층 제거 능력이 단독처리 시 보다 감소하지 않는지를 확인 할 수 있는 실험이 필요해보인다. 상아질 감염모델을 이용하여 근관 감염의 대표적인 치료저항성 균인 *E. faecalis*에 대한 항균 효과와 주사전자현미경을 이용하여 유치의 도말층 제거 능력을 확인하여 단독 사용 시 와 비교하여 그 작용이 감소하지 않을 경우 병용처리가 추천된다.^{9,2}

4.4. CHX 과 EDTA 의 병용처리

CHX의 항균작용과 EDTA의 도말층 제거 능력의 장점을 얻고자 두 근관세척제를 병용처리 할 수 있다. 그러나 두 근관세척제의 혼합시 PCA는 형성되지 않으나, 흰색 침전물이 생성된다. 흰색 침전물은 trifluoroacetic acid에 재용해되며, 재용해된 용액에서 CHX와 EDTA가 발견되었다. 흰색 침전물을 분석해 본 결과 90% 이상은 CHX과 EDTA이고, 나머지는 물, 글루코네이트, 나트륨이며, CHX의 EDTA에 대한 몰 비는 1~1.6 정도의 값을 가짐을 알 수 있었다. 앞선 실험결과를 근거로 볼 때 이 침전물은 CHX과 EDTA의 화학반응의 결과로 생성된 것이라기 보단 두 근관세척제

간의 염의 형성된 것이다. ⁹³ 이 흰색 침전물과 상층액이 어떠한 작용을 하는지는 아직 밝혀지지 않았다. 다만 EDTA의 도말층 제거 능력이 EDTA를 단독으로 사용했을 때보다 떨어진 것이 관찰되었다. ⁹⁴ 그러므로 CHX과 EDTA를 병용처리 할 경우, 두 근관세척제를 혼합하지 않고 각각 사용하고, 두 근관세척제 처리 사이에 paper point로 건조 시키는 방법이 추천된다.

4.5. Maleic acid, 시트르산과 NaOCl 의 병용처리

Maleic acid, 시트르산과 같은 도말층을 제거할 수 있는 능력을 가진 산의 경우 유기조직 용해가 가능한 NaOCl 과 병용처리 시 두 근관세척제의 장점이 모두 발현될 수 있다면 매우 유용할 것이다.

그러나 실제로 Maleic acid와 NaOCl을 병용처리 할 경우 NaOCl로부터 발생한 자유 염소기의 양이 감소한다. ⁹⁵ 이것은 NaOCl의 조직 용해 작용이 떨어지고, 항균작용이 감소하는 것을 의미한다. 또한, NaOCl은 시트르산의 병용처리 시에도 NaOCl 단독 처리시보다 *E. faecalis* 에 항균작용이 작게 나타나며, 이것은 병용처리시 NaOCl로부터 발생한 자유 염소기의 양이 감소했기 때문으로 추측할 수 있다. ⁹⁶ 일련의 연구결과로 보아 NaOCl과 Maleic acid, 시트르산은 병용처리하는 것이 추천되지 않는다.

4.6. EDTA 와 NaOCl 의 병용처리

NaOCl 은 상아질이나 도말층을 거의 제거하지 못하는데, 이를 보완하기 위해 근관 형성시 근관표면의 도말층 제거나 상아세관, 측방근관과 같은 기구 도달이 힘든 부위의 근관세척을 위해 탈회작용이 가능한 EDTA 를 병용처리시 도말층제거와 탈회가 가능하다.

그러나 EDTA와 NaOCl을 혼합하여 사용시 EDTA의 킬레이션 능력은 유지되지만, NaOCl의 조직 용해능력이 떨어지게 된다.⁹⁷ 이것은 NaOCl의 조직 용해능력은 자유 염소기에 의해 가능해지는데, EDTA와 병용처리시 혼합물 내에 자유 염소기가 크게 감소하기 때문이다. 이로 인해 임상 적용시 EDTA와 NaOCl은 혼합하여 사용하지 않아야 하며 반드시 개별적으로 사용되어야 한다. 교대로 사용하는 병용 처리시 풍부한 양의 NaOCl을 투여하여 EDTA의 잔존물을 제거하여 NaOCl의 효과가 나타나도록 해야한다. 비록 배양된 상아질에 대한 항균효과는 알려진 바 없지만, EDTA는 NaOCl과 병용 처리시 가장 강력한 효과를 얻을 수 있다.⁹⁸ 그러므로 EDTA와 NaOCl을 혼합하여 사용하지 않고, 개별적으로 사용하는 병용처리는 추천된다.

4.7. MTAD 와 Nisin 의 병용처리

Nisin은 *Lactococcus lactis*에서 만들어진 항미생물 펩티드로, lanthionine이나 β -methyl-lanthionine과 같은 특이한 아미노산을 포함하는 34 개의 아미노산 잔기로 이루어져 있다.⁹⁹ Nisin은 대부분의 그람 양성균의 증식을 억제하며 열에 안정적이고 무향, 무색이며 특별한 맛이 없고 낮은 pH에서 활성화되는 특성을 가진다. 또한 강한 살균능력을 가지며, nisine에 저항성을 가진 세균은 거의 존재하지 않고, 낮은 독성을 띠며, U.S Food and Drug Administration에서 안정성을 검증받았다.^{100,101} 이와 같은 장점들은 nisin이 근관세척제로 사용될 수 있음을 암시한다.

MTAD가 꽤 오랫동안 *E. faecalis*와 같은 세균을 제거하기 위해 사용되어온 근관세척제임에도 불구하고, 세균들에 항생제 내성이 생김에 따라 MTAD의 항균작용에 대해 의구심을 불러 일으킬 만한 실험결과들이 보고되어 왔다. 임상 실험에서 근관형성 후 MTAD를 최종근관세척제로 썼을 때와

쓰지 않았을 때의 살아있는 세균의 수에 유의한 차이가 없었다. 게다가 MTAD에 쓰이는 doxycycline은 정균제로 주로 쓰이기 때문에 근관 내 세균을 박멸시키기에는 그 능력이 부족하다.¹⁰²

이것은 더 강력한 살균작용을 하는 근관세척제와의 병용처리를 요하며, 그에 따라 nisin 과의 병용처리를 생각해 볼 수 있다. MTAD 는 도말층을 제거할 수 있는 반면, nisin 은 도말층 제거가 가능한지에 대한 연구 결과가 없기 때문에 두 근관세척제의 장점을 모두 나타낼 수 있는 병용처리가 추천된다.

Tong의 실험에서, Doxycycline과 Nisin을 함께 처리했을 때 *E. faecalis*에 대한 항균효과는 단독처리시보다 더 크게 나타났고, MTAD와 nisin을 병용처리 시 MTAD 단독 처리 시보다 *E. faecalis* 증식억제 효과가 더 컸다.¹⁰³ 두 근관세척제 병용처리 시 도말층 제거 효과가 MTAD 단독 처리시 보다 같거나 더 크다면 병용처리는 충분히 추천될 만하다.

4.8. 근관세척제 병용처리에 대한 전망

근관세척제 단일처리로는 세균박멸, 괴사된 조직 용해, 윤향작용, 상아질 도말층의 제거 효과를 모두 얻을 수 없어, 병용처리가 추천되지만 병용처리 시에도 각각의 근관세척제의 효과가 100% 나타날 수 있는지를 확인해야 하며, 침전물의 생성 등의 부작용이 없는지 확인하여 한번에 혼합해서 처리할지 혹은 각각의 처리 사이에 paper point 등으로 건조해야하는지를 확실히 해야한다. 아직도 근관세척제 병용처리에 대한 연구가 많이 부족하며, 각각의 병용처리 시 나타나는 작용기작, 침전물의 형성 등에 대한 연구가 더욱 진행되어야 이상적인 근관세척을 위한 근관세척제 병용처리가 가능해질 것이라 사료된다.

참 고 문 헌

-
- ¹ Haapasalo M, Shen Y, Qian W, Gao Y, Irrigation in endodontics, Dent Clin North Amer 2010;54:291-312
 - ² Bystrom A, Sundqvist G. Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy. Scand J Dent Res 1981;89:321-328
 - ³ Orstavik D, Haapasalo M. Disinfection by endodontic irrigants and dressings of experimentally infected dentinal tubules. Endod Dent Traumatol 1990;6:142-149
 - ⁴ Sakamoto M, Roca IN, Siqueira JF. Jr, Benno Y: Molecular analysis of bacteria in asymptomatic and symptomatic endodontic infections, Oral Microbiol Immunol 2006;21:112
 - ⁵ Zehnder M, Root canal irrigants, J Endod 2006;32:389-398
 - ⁶ Park JH. The effect of solvent action of sodium hypochlorite solution on pulp tissue. J Kor Acad Cons Dent 1982;8:115-122
 - ⁷ Portenier, I., T. Waltimo, et al. (2006). "Killing of Enterococcus faecalis by MTAD and chlorhexidine digluconate with or without cetrimide in the presence or absence of dentine powder or BSA." J Endod **32**(2): 138-141.
 - ⁸ Ruff, M. L., S. B. McClanahan, et al. Ibid."In vitro antifungal efficacy of four irrigants as a final rinse." (4): 331-333.
 - ⁹ Zehnder, M. Ibid."Root canal irrigants." (5): 389-398.
 - ¹⁰ Naenni N, Thoma K, Zehnder M. Soft tissue dissolution capacity of currently used and potential endodontic irrigants. J Endod 2004;30:785-787
 - ¹¹ Vianna, M. E., H. P. Horz, et al. (2007). "Effect of root canal procedures on endotoxins and endodontic pathogens." Oral Microbiol Immunol **22**(6): 411-418.
 - ¹² White RR, Hays GL, Janer LR. Residual antimicrobial activity after canal irrigation with chlorhexidine. J Endod 1997;23:229-231

-
- ^{1 3} O' Hoy PYZ, Messer HH, Palamara JEA. The effect of cleaning procedures on fracture properties and corrosion of NiTi files. *Int Endod J* 2003;36:724–732
- ^{1 4} Hulsmann M, Hahn W. Complications during root canal irrigation—literature review and case reports. *Int Endod J* 2000;22:186–193
- ^{1 5} Ehrlich DG, Walker WA. Sodium hypochlorite accident: inadvertent injection into the maxillary sinus. *J Endod* 1993;19:180–182
- ^{1 6} Ruff, M. L., S. B. McClanahan, et al. (2006). "In vitro antifungal efficacy of four irrigants as a final rinse." *J Endod* **32**(4): 331–333.
- ^{1 7} Sen, B. H., K. E. Safavi, et al. (1999). "Antifungal effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine in root canals." *Ibid.* **25**: 235–238.
- ^{1 8} Barret MT, The Dakin-carrel antiseptic solution, *Dent Cosmos*, 1917; 59: 446–448.
- ^{1 9} Hulsmann, M. and W. Hahn (2000). "Complications during root canal irrigation—literature review and case reports." *Int Endod J* **33**(3): 186–193.
- ^{2 0} Sim, T. P., J. C. Knowles, et al. (2001). "Effect of sodium hypochlorite on mechanical properties of dentine and tooth surface strain." *Ibid.* **34**(2): 120–132.
- ^{2 1} Bystrom, A. and G. Sundqvist (1985). "The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy." *Ibid.* **18**(1): 35–40.
- ^{2 2} Yesilsoy, C., E. Whitaker, et al. (1995). "Antimicrobial and toxic effects of established and potential root canal irrigants." *J Endod* **21**(10): 513–515.
- ^{2 3} Sirtes, G., T. Waltimo, et al. (2005). "The effects of temperature on sodium hypochlorite short-term stability, pulp dissolution capacity, and antimicrobial efficacy." *Ibid.* **31**(9): 669–671.
- ^{2 4} Moorer, W. R. and P. R. Wesselink (1982). "Factors promoting the tissue dissolving capability of sodium hypochlorite." *Int Endod J* **15**(4): 187–196.
- ^{2 5} Senia, E. S., F. J. Marshall, et al. (1971). "The solvent action of sodium hypochlorite on pulp tissue of extracted teeth." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **31**(1): 96–103.

-
- ^{2 6} Zehnder, M., D. Kosicki, et al. (2002). "Tissue-dissolving capacity and antibacterial effect of buffered and unbuffered hypochlorite solutions." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **94**(6): 756–762.
- ^{2 7} Marending, M., F. Paque, et al. (2007). "Impact of irrigant sequence on mechanical properties of human root dentin." J Endod **33**(11): 1325–1328.
- ^{2 8} Grigoratos, D., J. Knowles, et al. (2001). "Effect of exposing dentine to sodium hypochlorite and calcium hydroxide on its flexural strength and elastic modulus." Int Endod J **34**(2): 113–119.
- ^{2 9} Sayin, T. C., Z. C. Cehreli, et al. (2009). "Time-dependent decalcifying effects of endodontic irrigants with antibacterial properties." J Endod **35**(2): 280–283.
- ^{3 0} McBain AJ, Bartolo RG, Catrenich CE, Charbonneau D, Ledder RG, et al., Effects of a chlorhexidine gluconate-containing mouthwash on the vitality and antimicrobial susceptibility of in vitro oral bacterial ecosystems. Appl Environ Microbiol 2003;69: 4770–4776
- ^{3 1} Kanisavaran ZM, Chlorhexidine gluconate in endodontics: an update review. Int Dent J 2008;58:247–257
- ^{3 2} Ellepola ANB, Samaranayake LP Adjunctive use of chlorhexidine in oval candidoses: a review. Oral Dis 2001;7:11–17
- ^{3 3} Paulson DS, Efficacy evaluation of a 4% chlorhexidine gluconate as a fullbody shower wash. Am J Infect Control 1993;21:205–209
- ^{3 4} Glassman P, Practical protocols for the prevention of dental disease in community settings for people with special needs: preface. Spec Care Dentist 2003;23:157–159
- ^{3 5} Jenkins S, Addy M, Wade W. The mechanism of action of chlorhexidine : A study of plaque growth on enamel inserts in vivo. J clin perio 1988;15:415–424
- ^{3 6} Lee JK, Baik JE, Yun CH, Lee K, Han SH, Lee W, et al. Chlorhexidine gluconate attenuates the ability of lipoteichoic acid from *Enterococcus faecalis* to stimulate toll-like receptor 2. J Endod 2009;35:212–215
- ^{3 7} Rosenthal S, Spa..ngberg L, Safavi K. Chlorhexidine substantivity in root canal dentin. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;98(4):488–492

-
- ^{3 8} Gomes, B. P., S. F. Souza, et al. (2003). "Effectiveness of 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in bovine root dentine in vitro." Int Endod J **36**(4): 267–275.
- ^{3 9} Turesky, S., V. Warner, et al. (1977). "Prolongation of antibacterial activity of chlorhexidine adsorbed to teeth. Effect of sulfates." J Periodontol **48**(10): 646–649.
- ^{4 0} Emilson, C. G., T. Ericson, et al. (1973). "Uptake of chlorhexidine to hydroxyapatite." J Periodontal Res Suppl **12**: 17–21.
- ^{4 1} Basrani, B., J. M. Santos, et al. (2002). "Substantive antimicrobial activity in chlorhexidine-treated human root dentin." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **94**(2): 240–245.
- ^{4 2} Lin, S., O. Zuckerman, et al. (2003). "Antibacterial efficacy of a new chlorhexidine slow release device to disinfect dentinal tubules." J Endod **29**(6): 416–418.
- ^{4 3} Komorowski, R., H. Grad, et al. (2000). "Antimicrobial substantivity of chlorhexidine-treated bovine root dentin." *Ibid.* **26**: 315–317.
- ^{4 4} Ringel, A. M., S. S. Patterson, et al. (1982). "In vivo evaluation of chlorhexidine gluconate solution and sodium hypochlorite solution as root canal irrigants." *Ibid.* **8**(5): 200–204.
- ^{4 5} Podbielski, A., A. Spahr, et al. (2003). "Additive antimicrobial activity of calcium hydroxide and chlorhexidine on common endodontic bacterial pathogens." *Ibid.* **29**: 340–345.
- ^{4 6} Mohammadi Z, Abbott PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *Int Endod J* 2009:288–302
- ^{4 7} Clegg MS, Britto LR. The effect of exposure to irrigant solutions on apical dentin biofilms in vitro. *J Endod* 2006:32:434–437
- ^{4 8} Naenni N, Thoma K, Zehnder M. Soft tissue dissolution capacity of currently used and potential endodontic irrigants. *J Endod* 2004:30:785–787
- ^{4 9} Zehnder M. Root canal irrigants. *J Endod* 2006:32:389–398
- ^{5 0} Shabahang, S., M. Poursmail, et al. (2003). "In vitro antimicrobial efficacy of MTAD and sodium hypochlorite." J Endod **29**(7): 450–452.
- ^{5 1} Shabahang, S. and M. Torabinejad *ibid.* "Effect of MTAD on *Enterococcus faecalis*-contaminated root canals of extracted human teeth." (9): 576–579.

-
- ^{5 2} Haznedaroglu, F. and H. Ersev (2001). "Tetracycline HCl solution as a root canal irrigant." *Ibid.* **27**(12): 738–740.
- ^{5 3} Tay, F. R., Y. Hosoya, et al. (2006). "Ultrastructure of intraradicular dentin after irrigation with BioPure MTAD. II. The consequence of obturation with an epoxy resin–based sealer." *Ibid.* **32**(5): 473–477.
- ^{5 4} Tay, F. R., D. H. Pashley, et al. *Ibid.*"Ultrastructure of smear layer–covered intraradicular dentin after irrigation with BioPure MTAD." (3): 218–221.
- ^{5 5} Torabinejad, M., S. Shabahang, et al. (2003). "The antimicrobial effect of MTAD: an in vitro investigation." *Ibid.* **29**(6): 400–403.
- ^{5 6} De Munck, J., K. Van Landuyt, et al. (2005). "A critical review of the durability of adhesion to tooth tissue: methods and results." *J Dent Res* **84**(2): 118–132.
- ^{5 7} Torabinejad, M., S. Shabahang, et al. (2003). "The antimicrobial effect of MTAD: an in vitro investigation." *J Endod* **29**(6): 400–403
- ^{5 8} Krause, T. A., F. R. Liewehr, et al. (2007). "The antimicrobial effect of MTAD, sodium hypochlorite, doxycycline, and citric acid on *Enterococcus faecalis*." *J Endod* **33**(1): 28–30.
- ^{5 9} Tay, F. R., Y. Hosoya, et al. (2006). "Ultrastructure of intraradicular dentin after irrigation with BioPure MTAD. II. The consequence of obturation with an epoxy resin–based sealer." *Ibid.* **32**(5): 473–477.
- ^{6 0} Tay, F. R., D. H. Pashley, et al. *Ibid.*"Ultrastructure of smear layer–covered intraradicular dentin after irrigation with BioPure MTAD." (3): 218–221.
- ^{6 1} Shabahang, S. and M. Torabinejad (2003). "Effect of MTAD on *Enterococcus faecalis*–contaminated root canals of extracted human teeth." *Ibid.* **29**(9): 576–579.
- ^{6 2} Tong et al., In Vitro Evaluation of the Antibacterial Activities of MTAD in Combination with Nisin against *Enterococcus faecalis*, *J Endod* 2011;37:1116–1120
- ^{6 3} Norrington, D. W., J. Ruby, et al. (2008). "Observations of biofilm growth on human dentin and potential destruction after exposure to antibiotics." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **105**(4): 526–529.

-
- ^{6 4} Molander, A. and G. Dahlen (2003). "Evaluation of the antibacterial potential of tetracycline or erythromycin mixed with calcium hydroxide as intracanal dressing against *Enterococcus faecalis* in vivo." *Ibid.* **96**(6): 744–750.
- ^{6 5} Dahlen, G., W. Samuelsson, et al. (2000). "Identification and antimicrobial susceptibility of enterococci isolated from the root canal." *Oral Microbiol Immunol* **15**(5): 309–312.
- ^{6 6} Johal, S., J. C. Baumgartner, et al. (2007). "Comparison of the antimicrobial efficacy of 1.3% NaOCl/BioPure MTAD to 5.25% NaOCl/15% EDTA for root canal irrigation." *J Endod* **33**(1): 48–51.
- ^{6 7} Malkhassian, G., A. J. Manzur, et al. (2009). "Antibacterial efficacy of MTAD final rinse and two percent chlorhexidine gel medication in teeth with apical periodontitis: a randomized double-blinded clinical trial." *Ibid.* **35**(11): 1483–1490.
- ^{6 8} Goldman, M., J. H. Kronman, et al. (1976). "New method of irrigation during endodontic treatment." *Ibid.* **2**(9): 257–260.
- ^{6 9} Zehnder, M., P. Schmidlin, et al. (2005). "Chelation in root canal therapy reconsidered." *Ibid.* **31**(11): 817–820.
- ^{7 0} Seidberg, B. H. and H. Schilder (1974). "An evaluation of EDTA in endodontics." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **37**(4): 609–620.
- ^{7 1} Wieczkowski G Jr, Yu XY, Davis EL, Joynt RB. Microleakage in various dentin bonding agent/composite resin systems. *Oper Dent.* 1992;Suppl 5:62–7
- ^{7 2} Ballal, N. V., S. Kandian, et al. (2009). "Comparison of the efficacy of maleic acid and ethylenediaminetetraacetic acid in smear layer removal from instrumented human root canal: a scanning electron microscopic study." *J Endod* **35**(11): 1573–1576.
- ^{7 3} Ballal, N. V., M. Kundabala, et al. (2009). "A comparative in vitro evaluation of cytotoxic effects of EDTA and maleic acid: root canal irrigants." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **108**(4): 633–638.
- ^{7 4} Spangberg, L., B. Engstrom, et al. (1973). "Biologic effects of dental materials. 3. Toxicity and antimicrobial effect of endodontic antiseptics in vitro." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **36**(6): 856–871.

-
- ^{7 5} Siren, E. K., M. P. Haapasalo, et al. (2004). "In vitro antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis*." Eur J Oral Sci **112**(4): 326–331.
- ^{7 6} Baker, N. E., F. R. Liewehr, et al. (2004). "Antibacterial efficacy of calcium hydroxide, iodine potassium iodide, betadine, and betadine scrub with and without surfactant against *E faecalis* in vitro." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **98**(3): 359–364.
- ^{7 7} Popescu, I. G., M. Popescu, et al. (1984). "Drug allergy: incidence in terms of age and some drug allergens." Med Interne **22**(3): 195–202.
- ^{7 8} Dalton, B. C., D. Orstavik, et al. (1998). "Bacterial reduction with nickel–titanium rotary instrumentation." J Endod **24**(11): 763–767.
- ^{7 9} Senia, E. S., F. J. Marshall, et al. (1971). "The solvent action of sodium hypochlorite on pulp tissue of extracted teeth." Oral Surg Oral Med Oral Pathol **31**(1): 96–103.
- ^{8 0} Goldman LB, Goldman M, Kronman JH, Lin PS, The efficacy of several irrigating solutions for endodontics: a scanning electron microscopic study, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1981 Aug;52(2):197–204.
- ^{8 1} Spratt DA et al., An in vitro evaluation of the antimicrobial efficacy of irrigants on biofilms of root canal isolates, Int Endod J, 2001:34:300
- ^{8 2} Bystrom, A. and G. Sundqvist (1985). "The antibacterial action of sodium hypochlorite and EDTA in 60 cases of endodontic therapy." Int Endod J **18**(1): 35–40.
- ^{8 3} Kuruvilla JR, Kamath MP. Antimicrobial activity of 2.5% sodium hypochlorite and 0.2% chlorhexidine gluconate separately and combined as endodontic irrigants. J Endod 1998;24:472–476
- ^{8 4} Bui TB, Baumgartner JC, Mitchell JC. Evaluation of the interaction between sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate and its effect on root dentin. J Endod 2008;34:181–185
- ^{8 5} Vivacqua–Gomes N, Ferraz CC, Gomes BP, Zaia AA, Teixeira FB. Influence of irrigants on the coronal microleakage of laterally condensed gutta–percha root fillings. Int Endod J 2002;35:791–795
- ^{8 6} Basrani BR, Manek S, Sodhi RN, Fillery E, Manzur A. Interaction between sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate. J Endod 2007;8:966–969

-
- ^{8 7} Chhabra RS, Huff JE, Haseman JK, Elwell MR, Peters AC. Carcinogenicity of p-chloroaniline in rat and mice. *Food Chem Toxicol* 1991;29:119–124
- ^{8 8} Bui TB, Baumgartner JC, Mitchell JC. Evaluation of the interaction between sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate and its effect on root dentin. *J Endod*. 2008 Feb;34(2):181–5
- ^{8 9} Bui T, Baumgartner C, Mitchell J. Evaluation of the interaction between sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate and its effect on root dentin. *J Endod* 2008;34:181–185
- ^{9 0} Zehnder M, Root canal irrigants. *J Endod* 2006;32:389–398
- ^{9 1} Kim, H. S., Q. Zhu, et al. (2012). "Chemical interaction of alexidine and sodium hypochlorite." *J Endod* **38**(1): 112–116.
- ^{9 2} Nidambur VB, Sudheer M, Kundabala M, Kadengodlu SB, Syed SH, Shriram P, Evaluation of chemical Interactions of maleic acid with sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate, *J Endod* 2011;37:1402–1405
- ^{9 3} Rasimick, B. J., M. Nekich, et al. (2008). "Interaction between chlorhexidine digluconate and EDTA." *J Endod* **34**(12): 1521–1523.
- ^{9 4} Ibid.
- ^{9 5} Nidambur VB, Sudheer M, Kundabala M, Kadengodlu SB, Syed SH, Shriram P, Evaluation of chemical Interactions of maleic acid with sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate, *J Endod* 2011;37:1402–1405
- ^{9 6} Dornelles–Morgental R et al., Antibacterial efficacy of endodontic irrigating solutions and their combinations in root canals contaminated with *Enterococcus faecalis*, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011;112:396–400
- ^{9 7} Grawehr, M., B. Sener, et al. (2003). "Interactions of ethylenediamine tetraacetic acid with sodium hypochlorite in aqueous solutions." *Int Endod J* **36**(6): 411–417.
- ^{9 8} Heling, I. and N. P. Chandler (1998). "Antimicrobial effect of irrigant combinations within dentinal tubules." *Ibid.* **31**(1): 8–14.
- ^{9 9} Cheigh, C. I. and Y. R. Pyun (2005). "Nisin biosynthesis and its properties." *Biotechnol Lett* **27**(21): 1641–1648.
- ^{1 0 0} Hansen, J. N. (1993). "Antibiotics synthesized by posttranslational modification." *Annu Rev Microbiol* **47**: 535–564.

-
- ^{1 0 1} Li, H. and D. J. O'Sullivan (2002). "Heterologous expression of the Lactococcus lactis bacteriocin, nisin, in a dairy Enterococcus strain." Appl Environ Microbiol **68**(7): 3392–3400.
- ^{1 0 2} Shabahang, S., J. Aslanyan, et al. (2008). "The substitution of chlorhexidine for doxycycline in MTAD: the antibacterial efficacy against a strain of Enterococcus faecalis." J Endod **34**(3): 288–290.
- ^{1 0 3} Tong, Z., L. Zhou, et al. (2011). "In vitro evaluation of the antibacterial activities of MTAD in combination with nisin against Enterococcus faecalis." Ibid. **37**(8): 1116–1120.