

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



OLGUNLAŞMAMIŞ DİŞLERDE FARKLI KÖK UZUNLUKLARINDA
MTA ANGELUS ve MTA FLOW MATERYALLERİNİN
ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Sarvenaz KARBASSİ MOKARRAMI

Endodonti Ana bilim Dalı
Endodonti Programı

EYLÜL, 2024

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



OLGUNLAŞMAMIŞ DIŞLERDE FARKLI KÖK UZUNLUKLARINDA
MTA ANGELUS ve MTA FLOW MATERYALLERİNİN
ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

DOKTORA TEZİ

Sarvenaz KARBASSİ MOKARRAMİ
(Y2016.520001)

Endodonti Anabilim Dalı
Endodonti Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilara ARSLAN

EYLÜL, 2024

TEZ SINAV TUTANAĞI

İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı toplantısında oluşturulan jüri üyeleri önünde, tarihinde tez savunma sınavı yapılan'nun tezi hakkında* ile** kararı verilmiştir.

JÜRİ

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| 1. Üye (Tez Danışmanı) | : Prof. Dr. Dilara ARSLAN |
| 2. Üye | : Doç. Dr. Işıl KAYA BÜYÜKBAYRAM |
| 3. Üye | : Prof. Dr. Emine Nursen TOPCUOĞLU |
| 4. Üye | : Dr. Öğr. Üyesi. Duygu BİLGİLİ |
| 5. Üye | : Dr. Öğr. Üyesi. Celalettin TOPBAŞ |

ONAY

İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararı

(*) Oybirliği/Oyçokluğu hâli yazı ile yazılacaktır.

(**) Kabul kararı hâli yazı ile yazılacaktır

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum “Olgunlaşmamış Dişlerde Farklı Kök Uzunluklarında MTA Angelus ve MTA Flow Materyallerinin Antibakteriyel Aktivitesinin İncelenmesi” adlı çalışmanın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Kaynakça ’da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim (15.08.2024).

Sarvenaz KARBASSİ MOKARRAMİ

ÖNSÖZ

Bu çalışma Olgunlaşmamış Dişlerde Farklı Kök Uzunluklarında MTA Angelus ve MTA Flow Materyallerinin Antibakteriyel Aktivitesinin İncelenmesi amacıyla hazırlandı.

Doktora eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan, yol gösteren, anlayış ve hoşgörüsüyle her konuda desteğini hissettiğim değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dilara ARSLAN'a,

Tezimin başlangıcından bitimine kadar önerileri ve yardımları ile bana destek olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Işıl KAYABÜYÜK BAYRAM' a,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamalarında destek veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nursen Topçuoğlu 'ya

Tez çalışmamda yardımları için Sayın Dr. Öğr. Üyesi Duygu BİLGİLİ 'ye,

Doktora eğitimim süresince yanımda olan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren, emeklerini asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve aileme

Her konuda yanımda olan, en büyük destekçim olup koşulsuz desteğini her zaman hissettiğim, eşime

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Eylül, 2024

Sarvenaz KARBASSİ MOKARRAMİ

OLGUNLAŞMAMIŞ DİŞLERDE FARKLI KÖK UZUNLUKLARINDA MTA ANGELUS ve MTA FLOW MATERYALLERİNİN ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Bu in vitro çalışmanın amacı; rejeneratif endodontik tedavide kalsiyum hipokloritin $[Ca(OCl)_2]$ bir kanal içi medikament olarak kullanılmasının ve ardından koronal bariyer olarak MTA Angelus (Angelus, Londrina, Brezilya) ve MTA Flow 'un (Ultradent Products Inc., Güney Ürdün, UT, ABD) yerleştirilmesinin farklı kök uzunluklarına sahip yapay olgunlaşmamış dişler üzerindeki antibakteriyel etkisini incelemektir.

Bu çalışmada 50 adet tek köklü, tek kanallı premolar insan çekilmiş diş kullanılmıştır. Kuronlar uzaklaştırıldıktan sonra kanallar, F5 numarasına kadar ProTaper Universal eğeleri ile prepare edilmiştir. Su soğutması altında, köklerin uzun aksına dik olacak şekilde apeksten kesim yapılarak 7 mm (Grup1, n=25) ve 12 mm (Grup2, n=25) kök uzunluğuna sahip açık apeksli kökler oluşturulmuştur. Steril edilen 50 adet açık apeksli diş kökü *Enterococcus faecalis* ile enfekte edildikten sonra 3 hafta boyunca inkübatörde (37 °C'de) bekletilmiştir, ardından her gruptan rastgele seçilen 3'er örnek pozitif grup olarak ayrılmış ve mikrobiyolojik değerlendirilmeleri, koloni oluşturan ünitelerin (CFU/ml) sayımı ile yapılmıştır. Gruplarda kalan 22'şer adet açık apeksli diş köküne $Ca(OCl)_2$ uygulanarak 7 gün inkübatörde 37°C bekletilmiştir. Her gruptan 3'er adet $Ca(OCl)_2$ uygulanmış diş kökü ayrılmıştır. Kalan 19'ar adet 7mm'lik $Ca(OCl)_2$ uygulanmış açık apeksli diş kökü ve 12 mm'lik $Ca(OCl)_2$ uygulanmış açık apeksli diş kökü, kendi içinde MTA Angelus (n=8), ve MTA Flow (n=11) uygulanmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Koroner bariyer uygulaması yapılan 38 adet açık apeksli diş kökü 7 gün boyunca 37°C inkübe edilmiştir. Gruplardaki 22'şer adet diş köküne uygulanan $Ca(OCl)_2$ sonrası ve 19'ar adet diş köküne uygulanan koroner bariyer materyali sonrasında diş köklerinin mikrobiyolojik

değerlendirmesi yapılmıştır. Bu işlem koloni oluşturan ünitelerin (CFU/ml) sayımı ile gerçekleştirilmiştir.

Ca(OCl)₂ yerleştirilmesinden sonra bakteri sayısında anlamlı bir azalma gözlenmiştir (P<0.05). Bununla birlikte bakteriyel azalma, kök uzunluklarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (P> 0.05). Ayrıca; MTA Angelus ve MTA Flow 'un yerleştirilmesinden 7 gün sonra yapılan bakteriyolojik incelemede, her iki kök uzunluğunda ve her iki materyal kullanımında da üreme gözlenmemiştir. Bu sonuç, Ca(OCl)₂ uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında, her iki kök uzunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir (P> 0.05). Kanal uzunluğunun, Ca(OCl)₂ in medikament olarak tek başına uygulandığı ve sonrasında koroner bariyer ile uygulandığı (MTA Angelus ve MTA Flow) tüm gruplarda antibakteriyel etkinlik üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak; Ca(OCl)₂, kanal içi antibakteriyel materyal olarak *Enterococcus faecalis* biyofilminin azaltılmasında etkili bir rol oynamıştır. Ayrıca hem MTA Angelus hem de MTA Flow bileşiklerinin kanal içi enfeksiyonun kontrolünde etkili ve yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum hipoklorit, MTA Angelus, MTA Flow, rejeneratif endodontik tedavi

EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MTA ANGELUS AND MTA FLOW MATERIALS IN DIFFERENT ROOT LENGTHS OF IMMATURE TEETH

ABSTRACT

The aim of this in vitro study is to investigate the antibacterial effect of using calcium hypochlorite [$\text{Ca}(\text{OCl})_2$] as an intracanal medicament in regenerative endodontic treatment, followed by the placement of a coronal barrier using MTA Angelus (Angelus Londrina, Brazil) and MTA Flow (Ultradent Products, Inc., South Jordan, UT), on artificially immature teeth with different root lengths.

Fifty extracted human single-rooted, single-canal premolar teeth were used. After the crowns were removed, the canals were prepared up to size F5 using ProTaper Universal files. Under water cooling, the roots were sectioned perpendicular to their long axis to create open-apex roots with lengths of 7 mm (Group 1, n=25) and 12 mm (Group 2, n=25). The 50 sterilized open-apex root specimens were then infected with *Enterococcus faecalis* and incubated for 3 weeks at 37°C. Subsequently, three samples were randomly selected from each group as positive controls, and their microbiological evaluations were performed by counting the colony-forming units (CFU/ml). The remaining 22 open-apex root specimens in each group were treated with $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ and incubated for 7 days at 37°C. Three $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ -treated root specimens were separated from each group. The remaining 19 $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ -treated open-apex roots in the 7 mm and 12 mm groups were further subdivided for treatment with either MTA Angelus (n=8) or MTA Flow (n=11). The 38 open-apex root specimens with coronal barriers were incubated for 7 days. After $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ application to the 22 root specimens in each group and coronal barrier placement on the 19 root specimens, microbiological evaluations were conducted, which involved counting the CFU/ml.

A significant reduction in bacterial count was observed after the application of Ca(OCl)_2 ($P < 0.05$). This reduction in bacterial load did not show a statistically significant difference based on root length ($P > 0.05$). Additionally, after 7 days of placement of MTA Angelus and MTA Flow, no bacterial growth was observed in either root length or with either material. When compared with the groups treated only with Ca(OCl)_2 , no statistically significant difference was found between the two root lengths ($P > 0.05$). It was concluded that root length does not have a statistically significant effect on the antibacterial efficacy of Ca(OCl)_2 when used alone as medicament or in combination with a coronal barrier (MTA Angelus and MTA Flow) across all groups.

Ca(OCl)_2 has played an effective role as an intracanal antibacterial agent in reducing *Enterococcus faecalis* biofilm. Additionally, it was concluded that both MTA Angelus and MTA Flow compounds are effective and beneficial in controlling intracanal infections.

Keywords: Calcium hypochlorite; MTA Angelus; MTA Flow; regenerative endodontic treatments

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONUR SÖZÜ	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
I. GİRİŞ	1
II. Genel Bilgiler	3
A. Kök Gelişimi Tamamlanmamış Açık Apeksli Dişlerde Tedavi Yaklaşımları ...	3
1. Açık Apeksli Vital Dişlerde Tedavi Yaklaşımları	3
a. Apeksogenezis	4
2. Açık Apeksli Devital Dişlerde Tedavi Yaklaşımları	7
a. Apeksifikasyon	8
b. Rejenerasyon	9
3. Rejeneratif Endodontik Tedavi Yöntemleri.....	12
a. Revaskülarizasyon	12
b. Erişkin kök hücre tedavisi	12
c. Pulpa implantasyonu	13
d. Scaffold (iskele) implantasyonu	13

e. Enjekte edilebilen iskele	14
f. Gen tedavisi	14
g. Üç boyutlu hücre yazılımı	14
4. Rejeneratif Endodontik Tedavi Klinik Prosedürleri	15
a. Dentin duvarlarının minimum enstrümantasyonu	15
b. Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan irrigasyon solüsyonları	15
i. EDTA	16
c. Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan kanal içi medikamentler	17
i. Üçlü Antibiyotik Patı (TAP) ve İkili Antibiyotik Patı (DAP)	17
ii. Ca(OH)_2	18
iii. Kalsiyum hipoklorit [Ca(OCl)_2]	18
d. Kök kanal içinde kanama oluşturma ve pıhtı oluşumu.....	20
e. Koronal bariyer materyallerin yerleştirilmesi.....	20
i. MTA.....	21
ii. MTA Flow	22
iii. Kalsiyum silikat içerikli biyoseramikler	24
5. Rejeneratif Endodontik Yöntemlerin Başarısı	27
III. ENDODONTİK ENFEKSİYONLAR.....	28
A. <i>Enterococcus Faecalis</i>	30
B. <i>Enterococcus Faecalis</i> 'in Hücresel Metabolizması	31
C. Enterokok 'un Hücresel Yapısı.....	32
D. <i>Enterococcus Faecalis</i> Patolojisi	33
E. <i>Enterococcus Faecalis</i> 'in Kök Kanalı Enfeksiyonlarındaki Yayılımı	33
IV. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
A. Örnekleme Büyüklüğü ve Dış Seçimi.....	35
B. Çekilmiş Dişlerin Hazırlanması.....	36

C. Kök Kanallarına <i>Enterococcus Faecalis</i> İnokülasyonu	37
D. Kök Kanallarından Örnek Alınması	38
E. Kök Kanallarında Kanal İçi Medikament Kullanımı.....	39
F. Kök Kanallarına Kalsiyum Silikat İçerikli MTA Angelus ve MTA Flow Uygulanması	40
G. Koronal BariyerİN Sökülmesi ve Örnek Alınması.....	42
H. İstatistiksel Analiz Yöntemi	43
V. BULGULAR.....	44
VI. TARTIŞMA	47
VII.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
VIII. KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ.....	87

KISALTMALAR LİSTESİ

AAE	:	American Association of Endodontists
Ca(OCl)₂	:	Calcium Hypochlorite
Ca(OH)₂	:	Calcium Hydroxide
CEM	:	Calcium-Enriched Mixture
CFU	:	Colony-Forming Unit
CGF	:	Concentrated Growth Factors
CHX	:	Chlorhexidine Gluconate
CLSM	:	Confocal Laser Scanning Microscopy
DAP	:	Double Antibiotic Paste
EDTA	:	Ethylenediaminetetraacetic Acid
ERRM	:	EndoSequence Root Repair Material
ESE	:	European Society of Endodontology
FDA	:	Food and Drug Administration
HERS	:	Hertwig's Epithelial Root Sheath
ml	:	Milliliter
mm	:	Millimeter
MSCRAMM	:	Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules
MTA	:	Mineral Trioxide Aggregate
MTAP	:	Modified Triple Antibiotic Paste
NaOCl	:	Sodium Hypochlorite
P	:	P-value
PBS	:	Phosphate Buffered Saline
PCL	:	Polycaprolactone

PGA	:	Polyglycolic Acid
pH	:	Power of Hydrogen
PRF	:	Platelet-Rich Fibrin
PRP	:	Platelet-Rich Plasma
RCT	:	Root Canal Treatment
REP	:	Regenerative Endodontic Procedures
RET	:	Regenerative Endodontic Treatment
SBF	:	Simulated Body Fluid
TAP	:	Triple Antibiotic Paste
VRE	:	Vancomycin-Resistant Enterococcus

ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1. Piyasadaki ticari MTA türleri ve bunların kombinasyonları.....	21
Çizelge 2. MTA Angelus ve MTA Flow'un farklı kök uzunluklarındaki antibakteriyel etkinliğinin karşılaştırılması.....	45



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.	Biyoseramik materyallerin sınıflandırılması	24
Şekil 2.	Olgunlaşmamış dişlerin simülasyonu.....	36
Şekil 3.	Dişlerin hazırlanması.....	36
Şekil 4.	7 mm’lik dişler	37
Şekil 5.	12mm’lik dişler	37
Şekil 6.	Örneklerin sterilizasyonu.....	37
Şekil 7.	Örneklerin mikro tüplere yerleştirilmesi	38
Şekil 8.	7 ve 12 mm’lik örnekler	39
Şekil 9.	Kanalların içinden örnek alınması.....	39
Şekil 10.	Örneklerin vortekslenmesi.....	39
Şekil 11.	Örneklerin MSA kültür ortamına eklenmesi	39
Şekil 12.	Ca(OCl) ₂ ‘in granül haline getirilmesi.....	40
Şekil 13.	Ca(OCl) ₂	40
Şekil 14.	Numunelerin gruplandırması.....	41
Şekil 15.	Kanalların yıkanması.....	41
Şekil 16.	MTA Angelus ve MTA Flow’un yerleştirilmesi.....	42
Şekil 17.	Cavit ile kapatılan kanal ağızları	42
Şekil 18.	Aynı prosedürün bütün gruplar için tekrarlanması.....	42
Şekil 19.	MTA Angelus ve MTA Flow’un ultrasonik uçlar ile temizlenmesi	42
Şekil 20.	MTA Angelus	43
Şekil 21.	Ultrasonik (Woodpecker DTE D600, Çin).....	43

Şekil 22. MTA Flow	43
Şekil 23. Her bir çalışma grubunda yetiştirilen bakteri sayısının (CFU/ml) ortalama değerleri (Kümelenmiş sütun grafiği)	45
Şekil 24. 7mm uzunluğu çalışma grubunda yetiştirilen bakteri sayısının (CFU/ml) ortalama değerleri (Çizgi grafiği)	46
Şekil 25. 12mm uzunluğu çalışma grubunda yetiştirilen bakteri sayısının (CFU/ml) ortalama değerleri (Çizgi grafiği)	46



I. GİRİŞ

Her yıl yüz binlerce genç hasta, olgunlaşmamış kalıcı dişlerini çekirmek zorunda kalmaktadır. Ancak, bu dişlerin büyük bir kısmı, kanal tedavisi uzmanları ve pediatrik diş hekimleri tarafından kurtarılabilir durumdadır (Murray, et al., 2007) bununla birlikte birçok hasta, diş ağrılarının kanal tedavisi ile hafifletilebileceğini ve dişlerinin kurtarılabilirliğini bilmemektedir. Bu bilgi eksikliği, hastaların yaşam kalitesini ve çiğneme fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmektedir (Silva-Junior, et al., 2017; Hugo, et al., 2009).

Yaklaşık 15 yıl önce, Rejeneratif Endodontik Prosedürler (REP'ler) veya revaskülarizasyon prosedürleri, kök gelişiminin durmasını ve dentin-pulpa kompleksinin yetersiz gelişimini aşmak için tanıtıldı (Banchs ve Trope, 2004). Kırılğan olgunlaşmamış dişler, ince ve zayıf dentin duvarlarına sahip olabilmekte, bu da dişlerin gerilme altında kırılmaya daha yatkın hale gelmesine neden olabilmektedir (Lawley, et al., 2004).

Kırılğan, olgunlaşmamış ve nekrotik pulpaya sahip dişlerin başarılı bir şekilde rejeneratif endodontik tedavi ile kurtarılması, kök kanallarının yeterli düzeyde dezenfekte edilmesine bağlıdır. Rejeneratif endodontik tedavi başarısızlıklarının %14'ü, nekrotik ve enfekte dokuların kök kanalından yeterince temizlenememesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Wikström, et al., 2022).

Preoperatif kök kanal enfeksiyonlarının tedavi edilmesi ve kök hücrelerin hayatta kalması, rejeneratif endodontik prosedürlerin başarısını büyük ölçüde etkileyen kök dentinin biyoaktif özellikleri arasındaki biyolojik dengeyi etkilemektedir (Fouad AF, Nosrat A, 2013; Diogenes, et al., 2014; Martin, et al., 2014) . Bu bağlamda, rejeneratif endodontik tedavi prosedürlerinde kullanılan materyallerin antibakteriyel özellikleri büyük önem taşımaktadır.

Mineral trioksit agregat (MTA), sert doku oluşumunu teşvik eden, antimikrobiyal özelliklere sahip, üstün sızdırmazlık kabiliyeti gösteren ve nem varlığında sertleşen biyoyoumlu bir materyaldir. Bununla birlikte, MTA'nın uzun

sertleşme süresi, zor manipölasyon özellikleri ve renk değişimi potansiyeli gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu dezavantajları gidermek amacıyla, kalsiyum silikat bazlı yeni materyaller geliştirilmiştir (Jain, et al., p. 277).

Bu laboratuvar çalışmasının amacı, rejeneratif endodontik tedavi prosedürü için MTA Angelus ve MTA Flow'un, farklı kök uzunluklarına (7 ve 12 mm) sahip in vitro olgunlaşmamış insan dişlerindeki antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmektir. Bu çalışmanın sonuçları, gelecekte yapılacak olan bilimsel araştırmalara katkı sağlayacak ve kliniğimizde kullanılması gereken materyallerin seçimi konusunda yol gösterici olacaktır. Bu çalışmanın kapsamında ele alınan hipotezler şu şekildedir:

1. $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, immatür dişlerde kanal içi medikament olarak kullanıldığında mikroorganizmaları önemli ölçüde azaltır.
2. MTA Angelus ve MTA Flow'un koronal tıkaç olarak, 7 ve 12 mm kök uzunluğuna sahip immatür dişlerde kullanıldığında, mikroorganizmaları elimine etmektedir.
3. Olgunlaşmamış dişlerin rejeneratif tedavisinde; kanal uzunluğu, kanal içi medikament olarak kalsiyum hipoklorit veya MTA Angelus ve MTA Flow'un kronal tıkaç olarak kullanıldığında antibakteriyel açıdan herhangi bir fark yaratmamaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Kök Gelişimi Tamamlanmamış Açık Apeksli Dişlerde Tedavi Yaklaşımları

1. Açık Apeksli Vital Dişlerde Tedavi Yaklaşımları

Diş pulpası, dişin merkezinde yer alan gevşek bir bağ dokusudur. Dentin ve pulpa, birbirinden farklı iki dokudur. Pulpa, dişin ve dentinin canlılığını sürdürmekten sorumludur, dentin ise pulpayı koruyan bir dokudur (El-Sayed, et al., 2016; Fahmy, et al., 2017). "Dentin-pulpa kompleksi" terimi, diş pulpasını çevreleyen dentini tanımlamakta ve dentin ile pulpa arasındaki sıkı anatomik ve işlevsel ilişkiyi vurgulamaktadır (Abbass, et al., 2020).

Diş pulpası; fibroblastlar, odontoblastlar, inflamatuvar hücreler ve kök hücreler gibi çeşitli hücrelerin büyüme ve çoğalma yeridir (Goldberg ve Smith, 2004; Jernvall ve Thesleff, 2000). Odontoblastlar, dentin oluşumundan sorumlu özelleşmiş hücrelerdir ve diş papillasının ektomezankimal hücrelerinin farklılaşmasıyla meydana gelmektedir (Jernvall ve Thesleff, 2000; Abbass, et al., 2020). Bu hücreler; matriks, kolajen ve mineralizasyon üreterek dentinin oluşumunu ve güçlenmesini sağlamaktadır.

Yeni farklılaşmış odontoblastlar, hafif bir uyarıya (reaktif dentin) yanıt olarak mevcut odontoblastlar tarafından veya pulpa kök hücrelerinin odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmasının ardından oluşabilmektedir. Bu süreç, hasarlı bölgelerde dentin köprüsü oluşumunu desteklemektedir (Smith, et al., 2008). Odontoblastların tam farklılaşma mekanizması belirsizdir. Bununla birlikte; dentinden salınan biyoaktif moleküller ve pulpa-dentin kompleksine gelen hasarın gen ifadesinde değişikliklere neden olması, bu sürecin anahtar olayları olarak kabul edilmektedir (Cassidy, et al., 1997).

Dentin-pulpa bütünlüğünün ve pulpanın canlılığının korunması, çeşitli endodontik tedaviler açısından büyük önem taşımaktadır. Özellikle olgunlaşmamış dişlerin canlı pulpasının korunması, bu dişlerin kök gelişiminin devamı açısından kritik bir rol oynamaktadır. Pulpanın canlılığını sürdürmenin

bir başka önemli avantajı, kök kanal tedavisi (RCT: “Root Canal Treatment”) ile tedavi edilen dişlere kıyasla çiğneme kuvvetlerine karşı direncin artmasıdır. Araştırmalar, kök kanal tedavisi görmüş dişlerin hayatta kalma oranının, vital (canlı) dişlere göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir. Vital pulpası olmayan dişlerde, sinir sistemi ve savunma sisteminin kaybı nedeniyle çürük lezyonları daha kolay yayılmaktadır. Ayrıca, canlı olmayan dişlerde kök kırılma olasılığı daha yüksektir. Bu nedenle, pulpa dokusunun canlı kalmasını sağlamak, dişin ömrünü uzatmak ve ikincil diş hastalıklarını önlemek açısından son derece önemlidir (Camilleri, et al., 2005; Kratunova ve Silva, 2018).

Açık apeksli dişlerin tedavisinde, pulpanın durumu ve canlılığı en kritik unsurlardan biridir (Waterhouse, et al., 2011). Pulpası ölmüş dişler için mevcut tek yöntem, ölü pulpanın tamamen alınmasıdır. Buna karşılık, canlı pulpa içeren dişlerde uygun şartlar altında vital pulpa tedavileri tercih edilebilmektedir.

a. Apeksogenezis

Apeksogenezis, olgunlaşmamış ve açık apeksli dişlerde kök gelişiminin devamını sağlayan doğal bir biyolojik süreçtir. Bu terim, diş kökünün apeksinin gelişimini ve kapanmasını ifade eder. Eğer diş kök gelişimi tamamlanmamışsa ve pulpa dokusu canlıysa, apeksogenezis tedavisi uygulanarak dişin kök gelişiminin tamamlanması sağlanabilir. Açık apeksli dişler için tedavinin temel amacı, dişin kök gelişimini sürdürerek ağız içinde sağlıklı bir şekilde kalmasını sağlamaktır. Bu nedenle, vital pulpa tedavileri, kök gelişimini sürdüren ve apeksogenezisi destekleyen durumlarda mümkün olduğunca uygulanmalıdır. Vital pulpa tedavileri, çürük, travma veya restoratif işlemler nedeniyle tehdit altında olan ancak henüz zarar görmemiş pulpa üzerinde uygulanmakta ve pulpanın canlılığını korumayı amaçlamaktadır (Ghoddusi, et al., 2014). Ancak, derin çürükler veya travma nedeniyle pulpa dokusu zarar görmüş ve enfeksiyon geri dönüşümsüz hale gelmişse, vital pulpa tedavileri önerilmemektedir.

Bu tedavi metodu, dişlerin ağız içindeki konumlarını ve çiğneme kuvvetlerine karşı dirençlerini korumaktadır (Zhang ve Yelick, 2010). Vital pulpa tedavileri, pulpa dokusunun onarılabilmesi için pulpanın canlılığının korunmasını zorunlu kılmaktadır. Açık apeksli dişlerde bu tedavi yönteminin uygulanabileceği durumlar ise şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Pulpanın canlı olması,
- Pulpanın açılmamış olması,
- Pulpanın açılmış fakat kanamanın durmuş olması,
- Dişin ağrısız olması,
- Radyografide periapikal dokuların sağlıklı olması,
- Dişin perküsyona karşı duyarsız olması (Torabinejad, et al., 2020).

Bu sonuçlara dayanarak, açık apeksli dişlerde pulpanın canlılık durumuna göre apeksifikasyon veya apeksogenezisi destekleyen bir tedavi yöntemi belirlenmektedir (Rafter, 2005; Shabahang, 2013).

Apeksogenezisi sağlayan vital pulpa tedavileri şunları içermektedir:

- İndirekt pulpa kuafajı,
- Direkt pulpa kuafajı,
- Parsiyel pulpatomi,
- Total pulpatomi.

Pulpatomi, pulpektomiden kaçınmak amacıyla koronal bölgede kısmi olarak iltihaplanmış pulpa üzerine uygulanan bir tedavi yöntemidir. Pulpanın açılmadığı durumlarda indirekt pulpa kuafajı yapılmaktadır. Pulpanın bir kısmı açıldığında ise bu bölgeye biyouyumlu bir materyal yerleştirilerek direkt pulpa kuafajı uygulanmaktadır.

Koronaldeki pulpanın bir kısmının çıkarıldığı ve açılan bölgeye yine biyouyumlu bir materyal yerleştirildiği durumlarda parsiyel pulpatomi, koronaldeki tüm pulpanın alındığı durumlarda ise total pulpatomi tedavisi gerçekleştirilmektedir.

İndirekt kuafaj

Derin çürüklerde, enfekte dokunun aşamalı olarak çıkarıldığı, ancak pulpanın açılmadığı durumlarda uygulanan bir tedavi yöntemi olan indirekt pulpa kuafajları, tedavinin başarılı olması için sızdırmaz bir restorasyonun yapılmasının büyük önem taşımaktadır (Pinto, et al., 2006). Bu tedavi yönteminin başarı oranı %74 ile %99 arasında değişmektedir (Bjørndal ve Kidd, 2005). Tedavi

sonrasında, ilk hafta içinde kısa süreli soğuk veya sıcak temasıyla ağrılar yaşanması normaldir. Ancak, kendiliğinden gelişen ağrı, artan ağrı veya perküsyon hassasiyeti tedavinin başarısız olduğunu gösterebilmektedir (Igna, 2021).

İndirekt pulpa kuafajları başarı oranı; çürüğün derinliği, enfeksiyonun şiddeti ve tedavi sürecindeki teknikler gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle, uygun bir klinik değerlendirme ve doğru tedavi planlaması, tedavinin başarısını etkileyen önemli faktörlerdir. Ayrıca; tedavi sonrası düzenli kontrollerin yapılması ve uygun hijyen önlemlerinin alınması, tedavinin uzun vadeli başarısını sağlamak için önemlidir.

Direkt kuafaj

Travma veya mekanik nedenlerle açılan pulpa dokusunun onarılması ve canlılığının korunması amacıyla, açılan bölgenin direkt bir biyouyumlu malzeme ile kaplanması işlemidir (Tziafas, 2004). Perforasyon bölgesinin biyouyumlu bir malzeme ile kapatılması ve sızdırmaz bir restorasyonun gerçekleştirilmesi, tedavinin başarılı olması için kritik bir öneme sahiptir (Thompson, et al., 2008). Kanamanın kontrol altına alınması da tedavi başarısını etkileyen önemli bir faktördür. Çünkü aşırı kanama, kullanılan kaplama malzemesinin etkisini olumsuz yönde etkileyerek tedavinin başarısız olmasına neden olabilmektedir. Ayrıca durdurulamayan kanama; pulpal inflamasyonun bir belirtisi olarak kabul edildiğinden, bu durumda kanal tedavisi gerekmektedir (Matsuo, et al., 1996).

Travma veya mekanik nedenlerle açılan pulpanın, çürük nedeniyle açılan pulpayla karşılaştırıldığında; dişin vitalitesini koruma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Al-Hiyasat, et al., 2006). Dişin ağrısız olması, canlılığını koruması ve radyografide periapikal dokularda radyolüsensin görülmemesi, tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir. Direkt pulpa kuafajının başarısının, perforasyonun çürükten mi yoksa mekanik bir sebepten mi kaynaklandığına bağlı olduğu belirtilmiştir. Mekanik perforasyonlarda başarı oranı %92 iken, çürük kaynaklı perforasyonlarda bu oran %33 olarak rapor edilmiştir (Al-Hiyasat, et al., 2006). Ayrıca, MTA ile yapılan direkt pulpa kuafajlarında klinik başarı oranının daha yüksek olduğu ve özellikle açık apeksli dişlerde bu oranın daha da arttığı bildirilmiştir (Barthel, et al., 2000; Caicedo, et al., 2006; Wadajkar, et al., 2014).

Parsiyel Pulpotomi (Cvek Amputasyonu)

Parsiyel pulpotomi, koronal pulpanın bir kısmının çıkarılarak geriye kalan pulpanın sağlığını korumayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir (Tziafas, 2004). Bu tedavinin başarısı, uygulanan tedavi türüne, kullanılan kaplama malzemesine ve restorasyonun kalitesine bağlıdır (Igna, 2021).

Parsiyel Pulpotomi, diş hekimleri tarafından çürümüş veya hasar görmüş bir dişin tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu tedavi, diş koronalin bir kısmının çıkarılmasını içermekte ve bu sayede dişin sağlıklı bir şekilde korunmasını amaçlar. Bu işlem sırasında çürümüş veya hasarlı olan pulpa dokusu çıkarılırken, sağlam olan pulpa dokusu korunmaya çalışılmaktadır.

Total Pulpotomi

Total pulpotomi, koronal pulpa dokusunun tamamen çıkarılmasını takiben, kök pulpasının canlılığını korumayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir (Tziafas, 2004) Genellikle, pulpa dokusundaki enflamasyonun sadece koronal pulpada sınırlı olduğu ve koronaldeki perforasyon alanının geniş veya birden fazla olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Total pulpotomi, diş hekimliğinde çocuklarda sıkça uygulanan bir tedavi yöntemidir (Smith, et al., 1995).

2. Açık Apeksli Devital Dişlerde Tedavi Yaklaşımları

Açık apeksli devital dişlerin tedavisi, endodonti alanında karşılaşılan en büyük zorluklardan biridir. Bu tür dişlerde kök gelişimi tamamlanmadığı için apikal tıkanma sağlanmamaktadır ve dentin duvarları ince ve kırılgan kalmaktadır. Bu durum, geleneksel endodontik tedavi yöntemlerinin etkinliğini sınırlamaktadır. Özellikle kök kanallarının apikal kısmının koronal kısmından daha geniş olması ve düzensiz morfoloji, dolgu materyallerinin etkili bir şekilde yerleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, bu dişlerin tedavisinde alternatif yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Geleneksel tedavi yaklaşımlarının birkaç örneği mevcuttur. Bu örnekler günümüzde bazı durumlarda tercih edilmektedir. Geniş ve künt sonlu güta-perkonek tekniği (Stewart, 1963) , kısa kanal dolgusu tekniği (Moodnick, 1963) ve apikal cerrahi gibi yöntemler bunlara örnek olarak verilebilir.

Geniş ve künt sonlu gütaperka kon tekniğinde; gütaperka, kloroformda veya ılık suda yumuşatılmakta, siman camı yardımıyla şekillendirilmekte ve daha sonra kanala yerleştirilmeden önce tekrar ısıtılmaktadır. Kısa kanal dolgusu tekniğinde ise dezenfeksiyon işlemi tamamlandıktan sonra, kök kanal dolgusu apeksten birkaç mm geride bırakılarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte; bu yöntemde apikal bölgede mikroorganizmaların kalması durumunda iyileşme süreci olumsuz etkilenebilmektedir ve tedavi başarılı olmayabilmektedir. Ayrıca; bu yöntemler genellikle yetersiz apikal tıkamaya ve sızıntı sorunlarına yol açabilmektedir. Bu nedenle, böyle durumlarda invaziv bir prosedür olan apikal cerrahi uygulanır. Bu teknikte, kanalın apikal bölgesi yoğun bir şekilde kök kanal dolgu materyalleriyle doldurulmakta ve ardından cerrahi olarak kök ucundaki fazla dolgu malzemesi temizlenmektedir (Bernabé, et al., 2007). Bununla birlikte, apikal rezeksiyonun uygulanması, zaten normalden daha kısa olan kök boyuna sahip immatür dişlerde kuron-kök boyu oranını olumsuz etkileyebilmektedir (Rafter, 2005).

Son yıllarda, rejeneratif endodontik tedavi (RET) gibi daha modern yaklaşımlar, özellikle genç hastalarda açık apeksli dişlerin tedavisinde umut vaat eden sonuçlar sunmaktadır. Bu teknik, kök kanalındaki kök hücrelerinin ve büyüme faktörlerinin yeniden aktive edilerek kök gelişiminin desteklenmesini hedeflemektedir (Shin, 2009). RET, geleneksel apeksifikasyon yöntemlerine kıyasla; dişin doğal yapısını koruma ve kök gelişimini tamamlamaya yönelik avantajlar sunmaktadır (Vojnović, 1974; El-Meligy, 2006).

a. Apeksifikasyon

Geleneksel apeksifikasyon tedavisinin temel amacı, kanalın apikal bölgesindeki granülasyon dokusu hücrelerinin formatif aktivitelerini destekleyerek kalsifiye doku oluşumunu teşvik etmektir (Vojnović, 1974; El-Meligy, 2006). Birkaç yıl öncesine kadar nekrotik pulpası olan olgunlaşmamış dişler, kalsiyum hidroksit $[Ca(OH)_2]$ ile apeksifikasyon tedavisi ve çeşitli biyomateryallerin apikal tıkaç olarak yerleştirilmesiyle tedavi edilmekteydi. Ancak, bu tedavi yöntemi sonrasında dentin kalınlığı ve kök uzunluğundaki artışla ilgili sınırlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, dişin kırılma ve kaybı riskini arttırmaktadır. Ayrıca, $Ca(OH)_2$ kullanarak yapılan apeksifikasyonun

birkaç seans sürmesi de tedavi seansları arasında dişin kırılma olasılığını arttırmaktadır (Swaikat, et al., 2023).

MTA gibi biyomateryallerle yapılan apeksifikasyon tedavisi, Ca(OH)_2 ile karşılaştırıldığında bazı avantajlara sahiptir. MTA uygulandığında tedavi, iki seansta tamamlanmakta bu da hastanın memnuniyetini arttırmaktadır. Ayrıca MTA, Ca(OH)_2 'ten biyolojik olarak da üstündür (Jeeruphan, et al., 2012). MTA, kan varlığında sertleşmekte ve yüksek pH'ı sayesinde antibakteriyel özellikler göstermektedir (Mitchell, et al., 1999).

b. Rejenerasyon

Rejeneratif kök kanal tedavisi fikri, ilk olarak 1961'de Nygaard-Östby tarafından nekrotik dişlerde incelenmiştir. Nygaard-Östby, kök uzunluğunun ötesinde yapılan eylemin kanama oluşturduğunu ve bunun pulpa dokusunun rejenerasyon potansiyelini etkili olduğunu belirtmiştir (Nygaard-Ostby, 1961). Kırk yıl sonra, 2001'de Iwaya ve arkadaşları, enfekte nekrotik bir premolar dişte revaskülarizasyon yöntemine ilişkin bir rapor sunmuşlardır. Bu rapor, kök olgunlaşmasını ve kök kanal duvarlarının mineralize doku ile kalınlaştığını göstermiştir. Sonraki vaka raporları, üçlü antibiyotik patı veya Ca(OH)_2 kullanıldığında bu tekniğin premolar dişlerde etkinliğini ortaya koymuştur (Sato, et al., 1996). Daha fazla rapor, özellikle santral dişlerde başarılı sonuçları olduğunu göstermiştir. Bazı araştırmalar, nekrotik pulpalı olgunlaşmamış dişlerin tedavisinde bir paradigma değişikliği olarak rejeneratif endodontik tedavi tekniklerini önermektedir (Bansal ve Bansal, 2011).

Rejeneratif endodontik tedavinin temel amacı, travma veya mikrobiyal faktörler nedeniyle zarar görmüş olan canlı dentin-pulpa kompleksinin dokusunu ve işlevini yeniden oluşturmaktır. Rejeneratif endodontik tedavinin sonucunda, pulpanın canlılığını sürdürmesi ve kök dentin dokusunun oluşumu beklenmektedir. Bununla birlikte; Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, rejeneratif tedavinin radyografik sonuçları 5 kategoriye ayrılmıştır (Chen, et al., 2012):

- Tip 1: Kanal duvarlarının kalınlığında artış ve kök olgunlaşmasının devam ettiği görülmektedir.

- Tip 2: Kök uzunluğunda belirgin bir artış bulunmamakta ve apeks, radyografide kapalı görülmektedir.
- Tip 3: Kök büyümesi devam ederken, apikal foramen açık kalmaktadır.
- Tip 4: Kanal alanında ciddi bir kalsifikasyon görülmektedir.
- Tip 5: Kökün koronal kısmındaki MTA tıkaç ve kök apeksi arasında kalan kök kanal bölümünde sert bir doku bariyeri oluşmuştur

Kim ve arkadaşları, travmatik hasarın, Hertwig'in epitel kök kını (HERS ;Hertwig's Epithelial Root Sheath) ile diş folikülündeki mezenkimal kök hücreler arasındaki etkileşimi bozarak rejeneratif tedavi sonrasında kök gelişimini olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir (Kim, et al., 2018). Ayrıca Zeng ve arkadaşları, pulpa nekrozunun rejeneratif tedavi sonrası kök büyüme olasılığını önemli ölçüde etkilediğini ve travmaya bağlı nekrotik olgunlaşmamış dişlerde kök büyüme başarısının daha düşük olduğunu bildirmiştir (Zeng, et al., 2022). Son zamanlarda yapılan bir inceleme, pulpa nekrozu olan olgunlaşmamış dişlerde rejeneratif tedavi sonrası %80'lik bir başarı oranı ve kök uzunluğu ile kalınlığında artış olduğunu bildirmiştir (Tong, et al., 2017). Ancak; yakın zamanda yapılan bir derleme, kök büyümesiyle ilgili çalışmaların genel olarak daha düşük bir başarı oranı bildirdiğini ve kök olgunlaşma sonuçlarının çalışmalara göre değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu araştırmaya göre, kök uzunluğundaki ortalama artış 1,26 mm, kök genişliğindeki ortalama artış ise 0,52 mm olarak tahmin edilmiştir (Swaiat, et al., 2023). Travmaya bağlı nekrotik olgunlaşmamış dişlerin rejeneratif tedavisinde, başarı oranı 12-48 ay sonrasında yapılan çalışmalara göre %93,8 olarak bildirilmiştir (Swaiat, et al., 2023). Torabinejad ve arkadaşlarının çalışması, rejeneratif endodontik tedavisinin %97,8'lik bir başarı oranına sahip olduğunu bildirmiştir (Stewart, 1963; Moodnick, 1963; Rafter, 2005; Shin, 2009; El-Meligy, 2006; Torabinejad, et al., 2017).

Ayrıca; bir sistematik derleme raporu, 2001'den 2014'e kadar rejeneratif endodontik tedavi ile yeniden yapılandırılan 101 diştten 97'sinin apeksogenezis belirtileri gösterdiğini bildirmiştir. Bu belirtiler, kök uzunluğunun ve kalınlığının artmasıyla apeksin kapanmasıdır. Örneklerde sadece %4'lük bir oranda tedavi başarısızlığı ve kök olgunluğu eksikliği gözlenmiştir. Bu çalışmada, dişlerin

%55,4'ünde apeks kapanmış, %76,2'sinde kök uzunluğu ve %79,2'sinde dentin kalınlığı artmıştır (Chen, et al., 2015).

Linsuwanont ve arkadaşlarının çalışmasında, non-vital pulpalı olgunlaşmamış daimi dişlerde rejeneratif tedavi uygulanan hastaların radyografik sonuçları incelenmiştir (Linsuwanont, et al., 2017). 96 aylık takip sonrasında, dişlerin %76'sının rejeneratif tedavilerde başarılı olduğu görülmüştür. Konvansiyonel radyografi, kök duvarının ve kök uzunluğunun büyüme ve yenilenme değişikliklerini %73 oranında göstermiştir. Kök uzunluğundaki ve genişliğindeki ortalama yüzde değişiklikleri sırasıyla %14 ve %13,82 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, bazı dişlerde kanal boyunca kalsifikasyonlar oluşmuştur, bu durum da kök genişliğini ve uzunluğunu ölçmeyi imkansız hale getirmiştir. Genel olarak, kök boyutları ve apeks değişiklikleri 3 şekilde gözlemlenmiştir:

1. Hiçbir değişiklik olmayan ve açık apeksli örnekler.
2. Belirgin değişiklikler olan ancak apeksi hala açık olan örnekler.
3. Belirgin değişiklikler olan ve apeksi kapalı olan örnekler.

Örneklerin konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) görüntüleri de kök şekli ve apeks bölgesindeki değişiklikleri göstermiştir. Apeks şekilleri; açık apeks, tamamen şekillendirilmiş kökler, konik apeks ve düzensiz şekilli apeksi içermektedir. Radyografide, tamamen boş kanallar, kalsifiye kanallar ve düzensiz birikimlerle dolu kanallar gözlemlenmiştir (Linsuwanont, et al., 2017).

Doku hasarının uygun şekilde tedavi edilmesi, enfeksiyon veya travma sonrası iyileşmeyi, yeniden düzenlemeyi veya onarımı mümkün kılmaktadır. Doku onarımı, zarar görmüş dokunun yenilenmesi ve biyolojik işlevlerin geri kazanılması için orijinal dokuya benzer bir doku tarafından gerçekleştirilen bir süreçtir. Diş pulpası, yeniden yapılanma için sınırlı bir potansiyele sahiptir. Rejeneratif endodontik tedavisi sonrasında, dentin matriksten kanal bölgesine kadar birçok büyüme faktörü, etilendiamintetraasetik asit [EDTA] gibi şelat oluşturan maddeler tarafından salınmaktadır (Zeng, et al., 2016). Bu büyüme faktörleri, pulpa kök hücrelerine sinyal vererek odontoblast benzeri hücrelere farklılaşmalarını ve onarıcı dentini üretmelerini teşvik etmektedir. Bununla birlikte; hayvan ve insan çalışmalarına dayanarak mezenkimal kök hücrelerinin,

rejeneratif endodontik tedaviler sırasında odontoblast hücrelerine farklılaşma ve dentin-pulpa kompleksini üretme konusundaki başarısı tartışmalıdır (Kim, et al., 2018).

3. Rejeneratif Endodontik Tedavi Yöntemleri

Bu tedavide, minimal preparasyonun yanı sıra bol irrigasyon ile dezenfeksiyon ön planda tutulmaktadır (Alaçam, 2012). Antibiyotik patı veya Ca(OH)_2 medikament olarak önerilmektedir (Sato, et al., 1996). Rejeneratif endodontik tedavinin klinik başarısı; vasküler kan akışının sağlanması, odontoblast hücrelerinin mineralizasyonu, innervasyonun gerçekleşmesi ve belirti ile semptomların olmaması gibi kriterlere dayanarak değerlendirilmektedir (Bansal ve Bansal, 2011). Ayrıca, bu iyileşmede hastanın yaşının önemli bir faktör olduğu, genç erişkinlerde rejeneratif endodontik tedavinin daha başarılı sonuçlar verdiği belirtilmiştir (Amler, 1997).

Geçmişten günümüze rejeneratif endodontik tedavide birçok farklı yöntem denenmiştir. Bu tedavi yöntemleri şunlardır:

a. Revaskülarizasyon

Revaskülarizasyon, nekrotik dişin kanal boşluğunda yeniden damarlanmanın gerçekleşmesini ifade eder. Bu durumun; periodontal/periapikal hücrelerin kök gelişimini desteklemesine, kök ucunun kapanmasına, kök dentininin kalınlaşmasına ve apikal periodontitis belirtilerinin ortadan kalkarak iyileşmenin sağlanmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Alaçam, 2012).

b. Erişkin kök hücre tedavisi

Erişkin kök hücre tedavisinde, dezenfekte edilen kanallara elde edilen kök hücrelerin enjekte edilmesi yöntemi kullanılmaktadır. Erişkin kök hücreleri; deri, yağ, kemik dokusu ve yanak mukozası gibi çeşitli dokulardan elde edilebilmektedir. Ancak, bu hücrelerin pulpada bulunan fibroblastlar ve odontoblastlar gibi hücrelere dönüşebilecek uygun kök hücre kaynaklarını belirlemek zor olduğundan, bu alanda daha fazla araştırma ve geliştirme gerekmektedir (Kindler, 2005).

c. Pulpa implantasyonu

Laboratuvar ortamında üretilen pulpa dokusu, hazırlanan kök kanal sistemine yerleştirilerek uygulanabilmektedir (Murray, et al., 2007). Ancak, bu yöntem teknik açıdan hassasiyet gerektirdiği için uygulanması zor olup, daha fazla geliştirilmeye ihtiyaç duymaktadır.

d. Scaffold (iskele) implantasyonu

İskele implantasyonunda; hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve adezyonunun artırılması ile migrasyonunun sağlanması için kanlanmayı destekleyen üç boyutlu poröz bir yapı kullanılmaktadır. Bu yapı, kök hücrelerinin yaşaması için uygun bir ortam oluşturmaktadır (Nakashima, 2005).

Kullanılan iskele materyalleri; rezorbe olabilen, rezorbe olmayan, doğal veya sentetik gibi farklı özelliklere sahip olabilmektedir. Sentetik malzemeler arasında rezorbe olabilen poliglolik asit (PGA; Polyglycolic Acid) ve polikaprolakton (PCL; Polycaprolactone) bulunmaktadır (Yassen, et al., 2013; Taylor, et al., 1994). İdeal bir iskele materyalinde birçok özellik aranması gerektiği belirtilmiş ve plateletten zengin plazma (PRP; Platelet-Rich Plasma) önerilmiştir (Hargreaves, et al., 2008). PRP, ilk olarak ağız ve diş bölgesinde mandibular defektlerin iyileşmesini hızlandırmak amacıyla süngerimsi kemik partikül greftleri ile kullanılmıştır (Whitman, et al., 1997).

PRP, hastanın kendi kanından alınan tam kan örneği kullanılarak, trombositlerin yüksek bir konsantrasyonda toplanması yoluyla elde edilmektedir (Marx, 2001). Hazırlanması kolaydır ve üç boyutlu bir fibrin matrisi oluşturarak iskele işlevi görebilmektedir (Anitua, et al., 2006). PRP, artan büyüme faktörü konsantrasyonları sayesinde rejeneratif endodontik tedavi rejimlerinde potansiyel olarak ideal bir yapı iskelesi olarak kabul edilmiştir (Torabinejad ve Turman, 2011). Ancak; ilk nesil trombosit konsantrasyonu olan PRP, yapay trombin ve antikoagülan katkı maddeleri içerdiğinden güvenlik ve stabilite konusunda tartışmalıdır (Raghoobar, et al., 2005). Bu nedenle, ikinci nesil trombosit konsantrasyonu olan trombosit açısından zengin fibrin (PRF; Platelet-Rich Fibrin), kolay elde edilmesi ve yapay katkı maddesi içermemesi nedeniyle daha fazla ilgi çekmiştir.

PRF hazırlanırken, kan yavaşça santrifüj edilmekte; sitokin ve hücre göçüne izin veren 3 boyutlu, esnek bir fibrin iskele elde edilmektedir (Dohan, et al., 2006). PRF, uygulamadan hemen sonra çözünmemekte, bu nedenle sitokin rezervuarı olarak işlev görerek hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını desteklemektedir (Zhao, et al., 2013). Son yıllarda, PRF'nin pulpa rejenerasyonu üzerindeki etkileri hem hayvan modelleri hem de klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (Chen, et al., 2015; Bakhtiar, et al., 2017). Nekrotik pulpalı açık apeksli daimi dişlerin rejenerasyonunda; PRF'nin biyouyumlu, etkili ve güvenli bir iskele materyali olarak kullanılabileceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Shivashankar, et al., 2012; Faizuddin, et al., 2015).

e. Enjekte edilebilen iskele

Enjekte edilebilir iskele; invaziv olmayan ve kolayca kullanılabilen hidrojel, üç boyutlu yumuşak bir iskele oluşturması amacıyla geliştirilmiş bir konsept olarak ortaya çıkmıştır (Elisseff, et al., 2005; Trojani, et al., 2005).

Bu yapının pulpa rejenerasyonunu arttırdığı ve organize bir dokuya dönüşümünü kolaylaştırdığı rapor edilmiştir (Alhadlaq ve Mao, 2005). Ancak, bu alandaki araştırmaların henüz yeni olduğu ve etkinliğinin in vivo çalışmalarla tam olarak kanıtlanmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

f. Gen tedavisi

Genetiği değiştirilmiş virüslerin kullanımı ve üç boyutlu hücre yazılımı, diş hekimliği pratiğinde eksik kalan ve daha fazla araştırılması gereken tedavi yöntemleridir. Bunun sebepleri arasında uygulama zorlukları, yetersiz in vivo çalışmalar, sağlık riskleri ve rejeneratif tedavideki başarısının henüz kanıtlanamaması bulunmaktadır (Murray, et al., 2007; Tyagi ve Dhindsa, 2009; Ceyhan ve Akdik, 2018).

g. Üç boyutlu hücre yazılımı

Bu teknik, diş pulpa dokusunu yeniden oluşturmayı amaçlayan bir cihaz kullanılarak hücre dizilerini hidrojel içinde asılı tutmaktadır (Murray, et al., 2007). Barron ve arkadaşları; yayınladıkları bir çalışmada, üç boyutlu hücre yazılım tekniğinin hücreleri belirli bir pozisyona yerleştirmek için kullanılabileceğini ve bu yöntemle doğal pulpa dokusunu taklit edebilecek

potansiyele sahip yeni dokular üretilebileceğini belirtmişlerdir (Barron, et al., 2005).

Doku mühendisliğinde, odontoblastoid hücreler dentinin tamiri ve sürekliliğini sağlamak için periferde yer alırken; fibroblastlar, pulpanın merkezinde vasküler yapı ve sinir hücrelerini desteklemek amacıyla bulunmaktadır (Murray, et al., 2007).

4. Rejeneratif Endodontik Tedavi Klinik Prosedürleri

Rejeneratif endodontik tedaviler, genellikle pulpa nekrozu sonucu kök gelişimi ve olgunlaşması durmuş olan enfekte olgunlaşmamış dişlerde uygulanmakta olup, özellikle genç hastalarda sıkça kullanılmaktadır. Rejeneratif kök kanal tedavisi protokolü aşağıdaki unsurları içermektedir:

a. Dentin duvarlarının minimum enstrümantasyonu

Olgunlaşmamış daimi dişlerin tedavisinde, en büyük zorluklardan biri genellikle apeks çapının en büyük eğe boyutundan daha geniş olmasıdır. Ayrıca, kök kanal duvarlarının dentin kalınlığı oldukça incedir. Bu nedenle, tedavi sırasında mümkün olduğunca az mekanik temizleme yapıp, dentin duvar kalınlığı en az düzeyde azaltılarak gerçekleştirilmelidir. Ancak, en önemli mikroorganizma uzaklaştırma yöntemi mekanik temizliktir; mekanik temizlik yapılmadığında, bakteriler dentin tübüllerinde kalabilmekte ve yeniden enfeksiyon riskini arttırabilmektedir (Lin, et al., 2014).

b. Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan irrigasyon solüsyonları

Kanal içi kimyasal irrigasyonların rejeneratif tedavideki en önemli rolleri; dokunun çözülmesi, kök enfeksiyonunun ortadan kaldırılması ve dentin duvarlarından büyüme faktörlerinin hızlı salınımını sağlamaktır. Rejeneratif tedavide en yaygın kullanılan kimyasal irrigasyonlar, %1,5'lik sodyum hipoklorit [NaOCl] ve %17'lik EDTA'dır. NaOCl 'in optimum konsantrasyonu hala belirsizdir, ancak yapılan çalışmalarda, kök hücrelerinin NaOCl 'ye maruz kaldıktan sonra hayatta kalma oranının önemli ölçüde düştüğü gösterilmiştir (Martin, et al., 2014). Bu nedenle, daha düşük NaOCl konsantrasyonları önerilmektedir. Ayrıca; %17 'lik EDTA'nın dentin içerisinden büyüme faktörlerinin salınımını arttırmasıyla, kök hücrelerinin uyarılmasını, çoğalmasını

ve farklılaşmasını sağlama gibi olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Hashimoto, et al., 2018). Hem Amerikan Endodontistler Birliği (AAE) hem de Avrupa Endodontoloji Derneği (ESE); kök kanalında ilk seansta, 20 ml, 5 dakika boyunca %1,5-3'lik NaOCl, ardından yine 5 dakika boyunca 20 ml %17 'lik EDTA kullanımını, ikinci seansta ise NaOCl kullanılmadan sadece %17 'lik EDTA uygulanmasını önermektedir. Önemli bir nokta, dezenfektanların periapikal dokuya taşmaması gerektiğidir; böylece periapikal bölgedeki kök hücrelerine minimum düzeyde hücrel toksisiteye neden olunur Aynı zamanda, irigasyon iğnesinin apekten 1-2 mm uzakta olması gerekmektedir.

i. EDTA

EDTA, endodontik tedavilerde yaygın olarak kullanılan bir şelat ajanıdır ve özellikle smear tabakasının inorganik bileşenlerini çözmede etkilidir. NaOCl, organik dokuyu etkin bir şekilde çözen bir ajan olmasına rağmen, smear tabakasının ve diğer artıklardan arındırılması için kök kanal sisteminde ek çözeltilerin kullanılması gereklidir. Bu bağlamda, kök kanal tedavisi sırasında EDTA ve sitrik asit gibi demineralize edici ajanların yardımcı solüsyon olarak kullanılması önerilmektedir (Topbas ve Adiguzel, 2017).

Bu poliaminokarboksilik asit, renksiz ve suda çözünebilen bir yapıya sahiptir ve diş içindeki kalsiyum iyonlarıyla reaksiyona girerek çözünmekte kalsiyum kompleksleri oluşturmaktadır. EDTA'nın endodontik tedavilerdeki etkinliği, dişin smear tabakasının temizlenmesi ve enfeksiyonun kontrol altına alınması açısından büyük öneme sahiptir. Smear tabakasının çözülmesi, kök kanalındaki mikroorganizmaların etkili bir şekilde elimine edilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle, EDTA, endodontik tedavilerin başarısında önemli bir rol oynamaktadır (Mohammadi, et al., 2013).

EDTA'nın etkisi doğal olarak sınırlıdır ve diş dokusunu beş dakika içinde 20-30 µm derinliğe kadar demineralize edebildiği belirtilmiştir (Fehr ve Ostby, 1963). Özellikle dar ve kalsifiye kök kanallarında kanal hazırlığını kolaylaştırıcı özelliği ile bilinmektedir.

Geleneksel endodontide, EDTA'nın NaOCl ile kullanıldığında smear tabakasını etkili bir şekilde temizlediği ve kök kanal dolumundan sonra minimal mikrosızıntı riski oluşturduğu kanıtlanmıştır (Violich ve Chandler, 2010). Ayrıca;

%17'lik EDTA'nın NaOCl ile birlikte kullanıldığında, yalnızca NaOCl kullanımına kıyasla mikroorganizmalara karşı daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Basrani ve Haapasalo, 2012).

EDTA'nın antimikrobiyal etkinliğini arttırmak amacıyla yapılan bazı araştırmalar, kuaterner amonyum bileşenleri eklemenin etkisini incelemiştir. EDTA'ya benzer bir etkiye sahip olan ancak daha korozif bir madde olan EDTAC (EDTA'nın kuaterner amonyum bileşikleriyle modifiye edilmiş formu) kullanılmıştır. Bir çalışmada ise; %17'lik EDTA'nın smear tabakasını kaldırma etkisi, %37'lik fosforik asit ve %10'luk sitrik asit ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, fosforik asit ve EDTA'nın smear tabakasını kaldırmada benzer bir etkiye sahip oldukları görülmüştür (Prado, et al., 2011).

Ayrıca; kök kanalındaki Ca (OH)₂'in tamamen uzaklaştırılmadığı, ancak EDTA'nın bu işlemde önemli ölçüde yardımcı olduğu belirlenmiştir (Margelos, et al., 1997; Şen, et al., 2009).

Rejeneratif endodontik tedavilerde EDTA'nın önemi büyüktür; çünkü dentini demineralize ederek büyüme faktörlerinin salınımını teşvik etmektedir (Yamauchi, et al., 2011). Ayrıca; EDTA'nın kök hücrelerin farklılaşmasını desteklediği ve yeni oluşan dokunun kök dentin duvarlarına tutunmasını sağlayan bağlanma bölgelerini açığa çıkardığı bildirilmiştir (Yamauchi, et al., 2011). EDTA uygulamasının ardından dentin matriksinden salınan büyüme faktörlerinin, apikal papilla kök hücrelerinin odontoblast benzeri hücrelere dönüşümünü tetiklediği gösterilmiştir (Sonoyama, et al., 2008). Bu sebeplerden dolayı, rejenerasyon tedavilerde %17'lik EDTA kullanımı önerilmektedir.

c. Rejeneratif endodontik tedavide kullanılan kanal içi medikamentler

i. Üçlü Antibiyotik Patı (TAP) ve İkili Antibiyotik Patı (DAP)

Önerilen kanal içi medikamentler arasında, üçlü antibiyotik patı (TAP; Triple Antibiotic Paste), ikili antibiyotik patı (DAP; Double Antibiotic Paste) ve Ca(OH)₂ tir. TAP, siprofloksasin, metronidazol ve minosiklini 1:1:1 oranında içermektedir. Bu patın, rejeneratif kanal tedavilerinde %80 başarı oranına sahip olduğu bildirilmiştir, ancak kök hücrelerinin hayatta kalması üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. Bu nedenle; Amerikan Endodontistler Birliği (AAE), TAP için 1-5 mg/ml konsantrasyonunu önermektedir. TAP, minosiklin nedeniyle diş

renginde değişikliğe neden olmaktadır. Bu sebeple; her zaman mine sement hizasının altında uygulanmalıdır (Kontakiotis, et al., 2015). Minosiklinin tamamen çıkarıldığı DAP veya klindamisin ile değiştirildiği durumlarda Modifiye TAP (MTAP) kullanılabilir.

Ca(OH)_2 , TAP veya DAP 'ye göre daha düşük bir antibakteriyel güce sahiptir. Bununla birlikte; diğer özellikleri onu üstün kılmaktadır. Çalışmalar, Ca(OH)_2 varlığında kök hücrelerin hayatta kalma ve çoğalma oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca; Ca(OH)_2 'in diş dokusunda renk değişikliği yapmaması, dentin duvarlarından büyüme faktörlerinin salınımını teşvik etmesi ve kanallardan daha kolay çıkarılabilmesi nedeniyle daha popüler bir seçenek olarak tercih edilmektedir. Diş kırılma riskinde önemli ölçüde azalmaktadır. Çünkü Ca(OH)_2 nispeten kısa süreli (bir ila dört hafta arasında) kullanılmaktadır (Maniglia-Ferreira, et al., 2016). Bu özellikler nedeniyle, ESE, rejeneratif endodontik tedavilerin başarılı sonuçlar elde etmesi için Ca(OH)_2 kullanımını önermektedir.

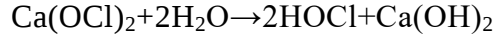
ii. Ca(OH)_2

Ca(OH)_2 , endodontik tedavilerde en yaygın kullanılan antimikrobiyal materyaldir ve araştırmacılar çeşitli nedenlerle onun yerine geçecek bir materyal aramaktadır. Ca(OH)_2 , yüksek pH değeri sayesinde bakteri üremesini, metabolik aktivitesini ve bölünmesini engellemekte; ayrıca, bakteri hücre duvarının bütünlüğünü bozarak onların üremelerini durdurur (Siqueira ve Lopes, 1999). Sequeira ve arkadaşları, Ca(OH)_2 'in antimikrobiyal özelliğini; hücre duvarını tahrip etme, bakteri proteinlerini denatüre etme ve bakteri DNA'sını tahrip etme yeteneği ile ilişkilendirmiştir (Siqueira ve Lopes, 1999). Buna karşın; birçok mikroorganizma, özellikle *Enterococcus faecalis*, Ca(OH)_2 'e karşı dirençlidir. Ca(OH)_2 dirençli olmanın nedenlerinden biri, bakterinin asidik bir ortam oluşturarak Ca(OH)_2 'nin alkalın ortamını nötralize etmesidir (Delgado RJ, 2010; Evans M, 2002).

iii. Kalsiyum hipoklorit [Ca(OCl)_2]

Ca(OCl)_2 , endüstride sterilizasyon, ağartma ve su arıtma gibi işlemler için kullanılan halojenli bir bileşiktir (Blattes, et al., 2017). Ca(OCl)_2 , granül veya

tablet formunda bulunabilmektedir. Taze hazırlanmış bir solüsyonda aşağıdaki reaksiyon gerçekleşmektedir.



Ca(OCl)_2 , NaOCl' ye kıyasla daha yüksek klor iyonu içeriğine ve daha stabil bir kimyasal yapıya sahiptir. Yumuşak doku çözünmesini kolaylaştırmaktadır ve enfekte dişlerde *Enterococcus faecalis* üzerinde NaOCl ile benzer antibakteriyel etki göstermektedir. Ancak, Ca(OCl)_2 ' nin doku reaksiyonları ve sitotoksitesi hakkında kesin veriler bulunmamaktadır (Blattes, et al., 2017).

Taneja ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Ca(OCl)_2 'nin pulpa dokusunu çözme kapasitesi incelenmiş ve temas süresi ile konsantrasyona bağlı olarak Ca(OCl)_2 'nin etkisinin arttığı rapor edilmiştir (Taneja, et al., 2014). Çalışmalar; Ca(OCl)_2 solüsyonlarının hücre göçü, biyouyumluluk ve inflamatuvar yanıt açısından kabul edilebilir sonuçlar verdiğini belirtmektedir. Dolayısıyla endodontik prosedürlerde irrigasyon solüsyonu olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Blattes, et al., 2017).

Ca(OCl)_2 , yüksek yumuşak doku çözme kabiliyeti, kimyasal stabilitesi ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle endodontik irrigasyon solüsyonu olarak daha önce incelenmiştir. Granül formda olması nedeniyle, Ca(OCl)_2 kanal içi ilaç olarak da hazırlanabilmektedir.

Sulu çözeltide, Ca(OCl)_2 'nin NaOCl 'ye kıyasla yaklaşık 80 kat daha güçlü bir antibakteriyel ajan olduğu gösterilmiştir (Alfadda, et al., 2021). Ca(OCl)_2 'nin konsantrasyonunun 1 g/ml'ye çıkarılması, antimikrobiyal etkinliğini arttırabilmekte ve klor salan antimikrobiyal ajanların genellikle sınırlı olan etkili süresini uzatabilmektedir. Ana kanal boşluğunda Ca(OCl)_2 ile sağlanan belirgin bakteri azalması, konfokal lazer tarama mikroskopisi (CLSM; Confocal Laser Scanning Microscopy) analizi ile gözlemlendiği üzere, daha iyi tübüler dezenfeksiyonla da desteklenmiştir (Alfadda, et al., 2021).

Alfadda ve arkadaşlarının Ca(OCl)_2 ile ilgili yaptığı çalışmada, 450 x 450 mikrometrelik bir alanda yaklaşık %50 oranında bakteri azalması tespit edilmiştir. Buna karşılık, TAP ve Ca(OH)_2 'nin tübüllerde %80'den fazla canlı bakteri bıraktığı ve düşük penetrasyon kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir

(Alfadda, et al., 2021). TAP ve Ca(OH)_2 'nin tübüllere 2000 mikrometreye kadar nüfuz ettiği tespit edilmiştir, ancak bu derinlik yeterli antibakteriyel etkiyi garanti etmemektedir. Bu durum; TAP 'in düşük konsantrasyonunun sınırlı antibakteriyel etkisinden, kök kanalı dentininin Ca(OH)_2 'yi tamponlama kapasitesinden ve *Enterococcus faecalis* 'in yüksek pH'a karşı dirençli olmasından kaynaklanabilmektedir.

Sonuç olarak; Ca(OCl)_2 , ana kanal ve dentin tübüllerinde *Enterococcus faecalis* 'e karşı üstün antibakteriyel etkinlik göstermektedir ve bu nedenle kök kanal dezenfeksiyonu için potansiyel bir antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilmektedir (Alfadda, et al., 2021).

d. Kök kanal içinde kanama oluşturma ve pıhtı oluşumu

2011 yılında Lovelace, kanal içinde kanama oluşturma, rejeneratif tedavide mezenkimal kök hücrelerinin kök kanal sistemine geçişini sağladığını göstermiştir. Bunun nedeni, olgunlaşmamış dişlerin periapikal dokularının kan açısından zengin ve güçlü bir kök hücre deposu olmasıdır (Lovelace, et al., 2011). Yetersiz pıhtı oluşumu, anesteziyle birlikte vazokonstriktör kullanımı, kanal içi ilaç kullanımı sonrası hızlı inflamasyon giderme veya aşırı enstrümantasyon gibi etkenler, periapikal dokuların tahribine neden olabilmektedir. Kanal içinde kanamayı indüklemek için bir diğer alternatif, PRP, PRF veya Kontrollü Büyüme Faktörleri (CGF; Concentrated Growth Factors) yerleştirmektir (Lolato A, 2016) .

e. Koronal bariyer materyallerin yerleştirilmesi

Kan pıhtısı oluşumu veya iskeletin kanal içine yerleştirilmesinin ardından, mikroorganizma sızıntısını engellemek için koronal bir bariyerin yerleştirildiği bildirilmiştir. Mevcut protokoller; kan pıhtısı oluştuğunda, bir kolajen iskelet parçasının pıhtının üzerine yerleştirilmesi gerektiğini, böylece iç matriks olarak işlev gördüğünü belirtmektedir. Daha sonra yaklaşık 3 mm kalınlığında beyaz MTA ve üzerine 3-4 mm'lik bir cam iyonomer tabakası yerleştirilmektedir. Ayrıca; Biodentine' in, uygun antibakteriyel özelliklere sahip biyouyumlu bir materyal olarak kalsiyum silikat sementlerin yerine kullanılabileceği ve MTA'ya göre dişte daha az renk değişikliğine neden olduğu belirtilmiştir (Yoldaş, et al., 2016).

i. MTA

MTA, Mahmood Torabinejad tarafından kök ucu dolgu maddesi olarak kullanılmak üzere geliştirilmiştir. MTA, pulpa koruma tedavilerinde en çok kullanılan malzemelerden biridir. MTA 'nın ana bileşeni kalsiyum oksit olup, nem varlığında

Ca(OH)_2 salınımı ile dentinin yeniden oluşumunu uyarmaktadır. Ancak, Ca(OH)_2 pulpaya temas ettiğinde hücre ölümüne ve nekroza neden olabilmektedir. Bu da pulpanın yeniden oluşumu ve hayatta kalması için ideal bir seçenek olmadığını göstermektedir (Swaikat, et al., 2023).

MTA, ticari Portland çimentosu ile bizmut oksit tozunun (radyoopasite sağlamak amacıyla) karışımından formüle edilmiştir. MTA; apikal foramenlerde tıkaç oluşturmak, kök kanal tedavisi sırasında kök perforasyonlarını onarmak ve iç kök rezorpsiyonunu tedavi etmek için kullanılmaktadır (Chang, et al., 2019). Piyasadaki ticari MTA türleri Tablo 1'de listelenmiştir:

Çizelge 1. Piyasadaki ticari MTA türleri ve bunların kombinasyonları

Marka Adı	Kompozisyon
ProRoot MTA (Mineral trioksit agregat) (Gri)	Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, bizmut oksit, trikalsiyum alüminat, kalsiyum sülfat dihidrat (alçı) ve kalsiyum alüminoferrit Sıvı: damıtılmış su
Tooth-coloured ProRoot MTA (Mineral trioksit agregat) (Beyaz)	Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, bizmut oksit, trikalsiyum alüminat, kalsiyum sülfat dihidrat veya alçı Sıvı: damıtılmış su
Angelus MTA (Gri ve Beyaz)	Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, bizmut oksit, trikalsiyum alüminat, kalsiyum oksit, alüminyum oksit, silikon dioksit Sıvı: damıtılmış su
PD MTA Beyaz	SiO_2 , K_2O , Al_2O_3 , Na_2O , Fe_2O_3 , SO_3 , CaO , Bi_2O_3 , MgO . Çözünmeyen kalıntılar CaO , KSO_4 , NaSO_4 ve kristal silika. Damıtılmış su ile karıştırılır.
Endocem MTA MicroMega MTA	CaO , Al_2O_3 , SiO_2 , MgO , Fe_2O_3 , SO_3 , TiO_2 , $\text{H}_2\text{O/CO}_2$, bizmut oksit Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, bizmut oksit, kalsiyum sülfat dehidrat ve magnezyum oksit
MTA Bio MTA Plus (Beyaz) MTA Plus (Gri)	Portland çimentosu ve bizmut oksit Trikalsiyum silikat, 2CaOSiO_2 , Bi_2O_3 , $3\text{CaOAl}_2\text{O}_3$ ve CaSO_4 Trikalsiyum silikat, Dikalsiyum silikat, bizmut oksit, Trikalsiyum alüminat, kalsiyum sülfat ve $\text{Ca}_2(\text{Al, Fe})_2\text{O}_5$
OrthoMTA	Trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, tetrakalsiyum alüminoferrit, serbest kalsiyum oksit ve bizmut oksit
RetroMTA	Kalsiyum karbonat, silikon oksit, alüminyum oksit ve hidrolik kalsiyum zirkonya kompleksi; Sıvı: su
Aureoseal MTA	Toz, Portland çimentosu, bizmut oksit, ayar zamanı kontrol ediciler, plastifiyanlar ve radyopak maddelerden oluşmaktadır. Sıvı ise damıtılmış sudur.
CPM MTA	MTA, kalsiyum klorür, kalsiyum karbonat, sodyum sitrat, propilen glikol aljinat ve propilen glikol

Yeni biyoseramiklerin apeksifikasyon uygulamalarında kullanıldığı rapor edilmiştir. Biodentine ve ProRoot MTA, apeksifikasyonun ilk 30 gününde erken kök kırıklarını önlemektedir ve bu etkileri, NeoMTA Plus'tan daha iyidir (Ürkmez ve Pınar Erdem, 2020). Çeşitli çalışmalarda Biodentine'in apeksifikasyon için kullanıldığı ve olgunlaşmamış dişlerin kırılma direncini arttırabileceği öne sürülmüştür (Niranjan, et al., 2016; Darak, et al., 2020). Randomize bir klinik denemede, Biodentine'in non-vital olgunlaşmamış molarların apeksifikasyonunda hızlı bir şekilde apikal doku iyileşmesi sağladığını ve bu durumun MTA'ya kıyasla tedavi süresini azaltılabileceğini gösterilmiştir (Tolibah, et al., 2022).

Klinik çalışmalar, MTA'nın apeksifikasyon için kullanımının %80 oranında başarılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, vakaların %82'sinde dişin fonksiyonunu sürdürebildiği bildirilmiştir. Silujjai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MTA'nın apeksifikasyon için kullanımının kök uzunluğunda %10 oranında artış sağladığı rapor edilmiştir. Bu sonucun, revaskülarizasyonun kök uzunluğunda %9 oranında artış sağladığı durumla karşılaştırılabilir olduğu belirtilmiştir (Silujjai ve Linsuwanont, 2017).

Hayvan çalışmaları, MTA'nın rejeneratif tedavilerde kök uzunluğu ve genişliğinde artışa yol açtığını göstermektedir. Bununla birlikte, MTA'nın periapikal dokuların onarımını desteklediği de bildirilmektedir (Zhu, et al., 2012; Torabinejad, et al., 2014).

İnsan çalışmalarında ise; ProRoot MTA Gri, ProRoot MTA Beyaz, Angelus MTA Gri, Angelus MTA Beyaz, Endosequence Bioceramic Putty, Biodentine ve CEM sementin rejeneratif tedavilerde koronal tıkaç olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Torabinejad ve Turman, 2011; Ma, et al., 2011).

ii. MTA Flow

MTA Flow White (Ultradent Products Inc., Güney Ürdün, UT, ABD); trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat ve tantal oksit gibi bileşenler içeren, silikon ve su bazlı bir jel ile karıştırılmış yeni bir malzemedir. MTA bazlı materyallerin özelliklerine sahip olan bu ürünün; pulpotomi, pulpa koruma, perforasyon onarımı, apeksifikasyon ve kök rezorpsiyonu gibi çeşitli endodontik tedavilerde kullanılması önerilmektedir (Guimaraes, et al., 2017).

MTA'nın işlenebilirliği üzerine yapılan tartışmalarda; bazı araştırmacılar, malzemenin akışkanlığını arttırmak ve uygulama sürecini kolaylaştırmak amacıyla kullanılan sıvının değiştirilmesini önermiştir. Ayrıca; materyalin sertleşme sürecinde viskozitesini ve dayanıklılığını arttırmak, nemin yıkama etkisini azaltmak için su bazlı jel formunda kullanılması tavsiye edilmektedir. Yeni jel formunda taşıyıcının, yıkamaya karşı daha dayanıklı olduğu ifade edilmektedir. Anti-washout jellerin kullanımı, bu dayanıklılığı sağlamaktadır. Jel formunun, fiziksel özellikleri iyileştirerek basınç dayanımını arttırdığı, sertleşme süresini kısalttığı ve gözenekliliği azalttığı belirtilmiştir (Formosa, et al., 2014). Bu bağlamda; MTA Flow White, hidrasyon için kullanılan su bazlı jel sayesinde farklı toz/jel oranlarında karıştırılabilmektedir. Böylece; ince, kalın veya putty kıvamında kullanılabilmektedir. Özellikle şırınga ile uygulanabilmesi, klinik uygulamalarda yenilikçi bir taşıma yöntemi sunmaktadır. Bu yöntem, özellikle kök perforasyonları gibi ortogradik ulaşımın zor olduğu durumlarda avantaj sağlamaktadır (Guimaraes, et al., 2017; Mondelli, et al., 2019).

Bunun yanında; MTA Flow White, MTA Angelus ile benzer bileşime sahip olmasına rağmen daha küçük parçacık boyutuna ($<10\ \mu$) ve yaklaşık 15 dakikalık bir sertleşme süresine sahiptir. MTA Flow'un bazı fiziko-kimyasal özelliklerinin iyileştirilmesinin jel formundan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. (Formosa, et al., 2014).

Benavidas ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir araştırmada, MTA Flow'un biyomineralizasyon süreci ve yer değiştirme direnci, farklı viskozitelere sahip altın standart kalsiyum silikat formülasyonları olan MTA Angelus ve Biodentine ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, MTA Angelus, Biodentine ve MTA Flow'un benzer türde mineral birikimlerini desteklediği gözlemlenmiştir. Fosfat Tamponlu Salin (PBS - Phosphate-Buffered Saline) kullanılarak yapılan deneysel bulgular, bu çökeltilerin kök hücrelerin ve osteoblastların farklılaşarak yeni kemik oluşumunu desteklemek için uygun bir ortam sağladığını göstermektedir. En fazla çökeltme Biodentine grubunda gözlemlenmiştir, ancak bu çökeltme miktarı MTA Angelus, MTA Flow Putty ve MTA Flow Thick gruplarından anlamlı derecede farklı değildir.

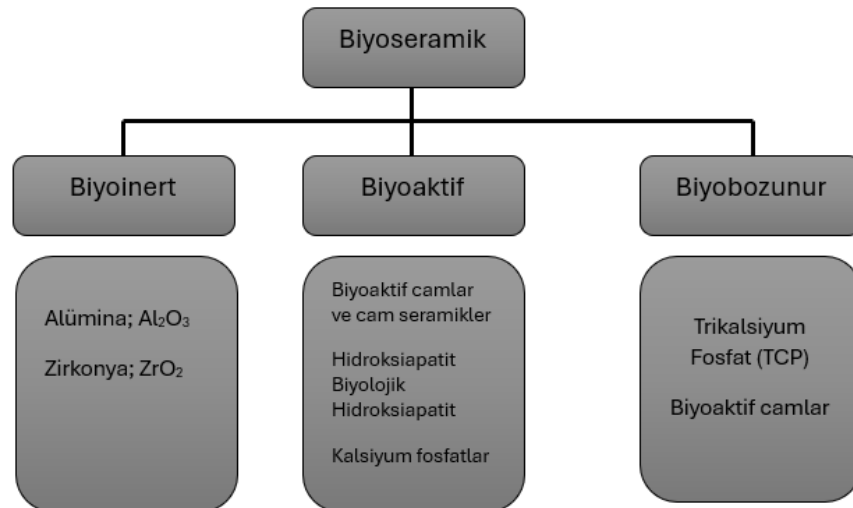
Sement ile temas eden solüsyonların pH değerinin, beşinci günde en yüksek seviyeye ulaştığı (10,3 ile 11,3 arası) ve onuncu günde tüm örneklerde hafif bir

düşüş yaşandığı (10 ile 10,9 arası) belirtilmiştir. Biodentine, tüm zaman dilimlerinde en yüksek pH'ı göstererek alkalizasyonu daha hızlı sağlamıştır. MTA Flow ise kullanılan kıvama bağlı olmaksızın deney süresi boyunca benzer bir davranış sergilemiştir. MTA Flow Putty ve Thick, intratübüler mineralizasyon ve dentine adaptasyon açısından iyi sonuçlar göstermiş ve bu özellikleriyle MTA Angelus ile benzerlik oluşturmaktadır.

MTA Flow, yeni bir biyoaktif kalsiyum silikat materyali olarak dikkat çekmekte olup, alkalizasyon kapasitesi ve kalsiyum fosfat birikimi oluşturma yeteneği sayesinde geleneksel MTA çimentosuna alternatif olabilecek potansiyele sahip bir materyal olarak değerlendirilmektedir (Benavides, et al., 2021).

iii. Kalsiyum silikat içerikli biyoseramikler

Biyoseramiklerin, yaklaşık otuz yıl önce (1990'ların başında) diş hekimliği alanında tanıtıldığı ve 2007'den 2019'a kadar diş hekimliği araştırmalarının ana hedeflerinden biri olduğu bildirilmiştir (Iftikhar, et al., 2021). Biyoseramiklerin; zirkonya, alümina, hidroksiapatit, biyocam, kalsiyum silikat ve kalsiyum fosfat gibi biyouyumlu seramik malzemelerden oluştuğu belirtilmiştir. Bu bileşiklerin, doğal dokulara verdikleri yanıtı göre biyoaktif, biyo-inert (nötr) ve biyobozunur olmak üzere üç kategoriye ayrıldığı ifade edilmiştir. Cam ve kalsiyum fosfatın, sert doku oluşumunu ve büyümesini teşvik ettikleri için biyoaktif malzemeler olarak kabul edildiği, zirkonya ve alüminanın ise biyoinert olarak değerlendirildiği bildirilmiştir.



Şekil 1. Biyoseramik materyallerin sınıflandırılması

Biyoseramiklerin endodontik tedavilerde kullanımı genellikle biyoaktif gruplar içinde değerlendirilmektedir. Bu malzemelerin uygun fiziksel ve kimyasal özelliklerinin yanı sıra yüksek biyouyumlulukları olduğu belirtilmiştir. Biyoseramiklerin en önemli avantajlarından biri, vücudun bağışıklık tepkisini tetiklememeleridir. Aynı zamanda kalsiyum fosfat bileşimine sahip olmaları nedeniyle, diş ve kemik apatit yapısına benzer bir yapı oluşturarak dişe sağlam bir bağ sağlamaktadırlar.

Bununla birlikte; bu tür biyoseramiklerin tek dezavantajı, diş yapısına güçlü bağlar oluşturmamasından kaynaklanmaktadır. Bu durum, yeniden kanal tedavisi yapılmasını veya post yerleştirilmesini zorlaştırmaktadır (Jitaru, et al., 2016). Biyoseramik materyallerin kök kanalı dentinine bağlanma mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, kalsiyum-silikat bazlı biyoseramiklerin bağlanma mekanizmasının şu şekilde işlediği öne sürülmüştür: Biyoseramik partikülleri dentin tübüllerine nüfuz ederek mikrbo mekanik bir bağ oluşturmakta ve dentin tübüllerinde alkali bir ortam sağlamaktadır. Fosfatın kalsiyum silikat ve $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ile reaksiyonu ise hidroksiapatit oluşumuna yol açmaktadır (Kim, et al., 2018).

Biyoseramiklerin ilk formülasyonu gri MTA'dır. MTA, Portland çimentosundan üretilmekte olup, biyouyumluluk ve sızdırmazlık özellikleri açısından oldukça iyi bir malzeme olarak kabul edilmektedir. MTA, 1993 yılında diş hekimliğinde kök ucu dolgu maddesi olarak ilk kez tanıtılmış ve 1997 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. ProRoot MTA, 1999 yılında piyasaya sürülen ilk ticari MTA ürünüdür. İlk ProRoot MTA ürünü gri renkte olup, sonraki tüm ürünler geliştirilmiş versiyonlardır. MTA'nın doğal kısıtlamaları arasında uzun sertleşme süresi, yüksek maliyet ve renk değişimi olasılığı bulunmaktadır (Kim, et al., 2018).

2000'lerin başında, MTA'nın geleneksel kusurlarını gidermek amacıyla birçok modifiye MTA ürünü geliştirilmiştir. 2002'de tanıtılan Beyaz MTA; demir, alüminyum ve magnezyum oksitlerin daha düşük konsantrasyonları sayesinde dişteki renk değişimini gri MTA'ya göre azaltmıştır. MTA Angelus ise 2001 yılında piyasaya sürülmüş ve 2011 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Tong, et al., 2017; Wei, et al., 2022; Iftikhar, et al., 2021).

2000'lerin sonu ve 2010'ların başında, daha fazla biyoseramik geliştirilmiş ve kök kanal tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni geliştirilen biyoseramiklerin, MTA gibi diğer biyoseramiklerle karşılaştırılabilir biyolojik özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Bu özellikler arasında antibakteriyel aktivite, düşük hücrel toksisite ve hafif inflamatuvar yanıt yer almaktadır. Biodentine, Endosequence Root Repair Material (ERRM), BioAggregate ve Kalsiyum ile Zenginleştirilmiş Karışımlar (CEM) gibi ürünler klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Jitaru, et al., 2016).

Biodentine'in, 2009 yılında diş hekimliği pazarında 'dentin yerine geçen' bir malzeme olarak tanıtıldığı bildirilmiştir. Biodentine'in, MTA bazlı formüle edildiği ve kalsiyum alüminat veya kalsiyum sülfat içermediği için artan mekanik mukavemet ve daha hızlı sertleşme özellikleri gösterdiği belirtilmiştir (Yoldaş, et al., 2016; Niranjan, et al., 2016; Vidal, et al., 2016). Biodentine; genellikle dentin replasmanı ve geçici restorasyonları, apikal rezeksiyon ve pulpotomi gibi uygulamalarda kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, biyouyumluluğu ve bakteri sızdırmazlık özellikleri nedeniyle endodontik tedavilerde de tercih edilmektedir.

Endosequence'in, Endosequence biyoseramik putty ve EndoSequence biyoseramik pat olmak üzere iki parçadan oluştuğu bildirilmiştir. Bu bileşiğin, su tutucu kalsiyum silikat malzemesi olduğu ve sertleştikten sonra hidroksiapatit oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca, bu malzemenin kullanımının kolay olduğu ve dişin renk değişimi riskini düşük seviyede tuttuğu ifade edilmiştir (Delikan ve Aksu, 2020; Mapara, et al., 2020).

BioAggregate'ın alüminyum içermeyen bir biyoseramik olduğu ve kalsiyum fosfat ile silis gibi katkı maddeleri içerdiği bildirilmiştir. BioAggregate'ın stabil bağ mukavemeti ve mükemmel sızdırmazlık özelliklerine sahip olduğu gösterilmiştir; ancak nispeten zayıf mekanik özelliklere sahip olduğu da belirtilmiştir (Yoldaş, et al., 2016; Amin ve Gawdat, 2018).

CEM'in, 2008 yılında diş hekimliğinde ilk kez kullanıldığı bildirilmiştir. Çeşitli kalsiyum bileşiklerinden üretilen bu malzemenin, MTA'ya benzer mükemmel özelliklere sahip olmasına rağmen daha uygun bir fiyata sunulduğu belirtilmiştir. CEM'in, kimyasal bileşimi MTA'dan farklı olmasına rağmen, MTA

ile benzer fiziksel özelliklere ve klinik kullanım alanlarına sahip olduğu ifade edilmiştir (Nosrat, et al., 2011).

TheraCal LC'nin, 2011 yılında direkt ve indirekt pulpa kuafaj prosedürlerinde bir baz olarak kullanılmak üzere, ışıkla polimerize edilen modifiye bir kalsiyum silikat ürünü şeklinde piyasaya sürüldüğü bildirilmiştir (Arandi ve Rabi, 2018). TheraCal LC, diş hekimliğinde estetik restorasyonlarda kullanılan bir malzemedir. Yüksek kalsiyum içeriği ve biyolojik uyumluluğu sayesinde dişin doğal yapısını korurken, pulpanın korunmasına yardımcı olmaktadır.

5. Rejeneratif Endodontik Yöntemlerin Başarısı

Amerikan Endodonti Derneği (AAE) tarafından sunulan klinik gözlemlere göre, rejeneratif endodontik yöntemlerin başarısı üç ana kriterle tanımlanmıştır (Galler K, 2016; Wei X, 2022):

Birincil hedef (zorunlu olarak ulaşılması gereken): Hastanın semptomlarının giderilmesi ve iyileşmenin başladığının gözlemlenmesi.

İkincil hedef (ulaşılması arzu edilen): Kök duvarının kalınlığının artırılması veya kök uzunluğunun artırılması.

Üçüncü hedef: Vitalite testinin pozitif sonuç vermesi.

Birincil hedef, tüm kök kanal tedavileri için geçerli olup, ikincil hedef ise olgunlaşmamış dişlerde kök genişliği ve/veya uzunluğundaki artış olarak değerlendirilmektedir. Kök olgunlaşması genellikle olgunlaşmamış kök apeksinin kapanmasıyla değerlendirmekte ve bu durum kök kırılma riskini en aza indirmektedir. Ayrıca, vasküler-sinirsel kapasitenin geri dönüşünün daha organize bir pulpa dokusu oluşumuyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir. 2013 yılında yapılan bir literatür incelemesinde, rejeneratif endodontik tedavilerde birçok çalışmada pulpa hassasiyet testinin pozitif sonuç verdiği rapor edilmiştir (Diogenes, et al., 2013).

Bunun yanı sıra, rejeneratif endodontik tedavilerin başarıyla uygulanabilmesi için uygun klinik deneyime ve teknik becerilere sahip olmanın önemli olduğunu vurgulamak gerekmektedir.

III.ENDODONTİK ENFEKSİYONLAR

Diş kök kanalı enfeksiyonları, ağız boşluğunun yaygın enfeksiyonlarından biridir ve bu enfeksiyonların mikrobiyoloji ve diş hekimliği alanında yeterli bilgi ve deneyim gerektirdiği bildirilmektedir. Pulpa ve periradiküler dokuların birçok hastalığının patojen mikroorganizmaların varlığıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Endodontik enfeksiyonlar, kök kanal sistemi ağız ortamına açıldığında oluşmaktadır. Mikroorganizmalar, çürük veya travma sonucu oluşan çatlaklardan interradiküler dokuya girerek kolonize oluşturmakta ve birincil pulpa enfeksiyonunu meydana getirmektedir. Mikroorganizmaların çoğalması durumunda, enfeksiyonun patojen özelliklere ve konak savunma sistemine bağlı olarak kronik veya akut hale geldiği belirtilmektedir. Endodontik enfeksiyonlar polimikrobiyaldir ve farklı yollarla kök kanal sistemine giren aerobik ve anaerobik bakteriler ile mantarları içermektedir (Sundqvist ve Figdor, 2003). Anaerobik mikroorganizmalar, pulpa dokusunun parçalanması sonucu ortaya çıkan protein ve glikoprotein kaynaklarıyla beslenerek kök kanalında en patojenik mikroorganizma türlerini oluşturmaktadır (Sasanakul, et al., 2019; Swimberghe, et al., 2019).

Endodontik enfeksiyonlar, birincil ve ikincil enfeksiyonlar olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır (Sundqvist ve Figdor, 2003; Tennert, et al., 2014). Birincil enfeksiyonlarda, genellikle mikroorganizmaların köke doğru genişleyen çürük veya kuren çatlaklarından girerek kolonize oldukları ifade edilmektedir. Kök kanalı enfeksiyonu, ilk endodontik tedaviden sonra ikincil enfeksiyon olarak adlandırılmaktadır. İkincil enfeksiyonun, tedavi sırasında kanala mikroorganizmaların girmesi, tedavi seansları arasında pansuman sızıntısı ve nihai restorasyon sızıntısı nedeniyle oluştuğu belirtilmektedir. Kök kanal sistemi tamamen temizlenmezse; kanalın morfolojik karmaşıklığı, tüm bölgelere erişilememesi, mikroorganizmaların dentin tübüllerine nüfuz etmesi ve kullanılan antimikrobiyal maddelere karşı direnç göstermesi nedeniyle endodontik tedavilere dirençli enfeksiyonların ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Bazı

durumlarda, pulpa enfeksiyonunun periapikal dokulara yayılmasıyla apikal periodontit gelişebileceği ve bunun belirtileri arasında diş apeksinde ve çevresindeki kemik dokusunda rezorpsiyonun bulunabileceği bildirilmektedir (Siqueira JF ve Rôças, 2009).

Kök kanal sisteminde serbest halde bulunan mikroorganizmaların planktonik olarak adlandırıldığı ve bu mikroorganizmaların birbirine bağlanarak biyofilm adı verilen uyumlu bir yapı oluşturduğu bildirilmektedir. Biyofilmin, hücreler arası matriks tarafından birbirine bağlanan ve insan vücudunun yüzeylerine veya dokularına tutunan mikroorganizma hücrelerinin bir topluluğu olduğu belirtilmiştir (Hernández-Jiménez, et al., 2013). Bakterilerin doğada genellikle biyofilm şeklinde geliştiği bilinmektedir. Çünkü; bu durum zor çevresel koşullara, antibakteriyel maddelere ve antibiyotiklere karşı hücrelere direnç kazandırmaktadır. Ayrıca biyofilm oluşumunun, enfeksiyon hastalıklarının yönetimini ve tedavisini zorlaştıran faktörlerden biri olduğu rapor edilmiştir (Hernández-Jiménez, et al., 2013; Stojicic, et al., 2013).

Biyofilm halindeki mikroorganizmaların antimikrobiyal maddelere karşı direnci, planktonik duruma göre 1000 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Ayrıca; biyofilm yapısının, hücreleri bağışıklık sistemi ajanlarından uzak tuttuğu ve bu durumun dirençli ve kronik enfeksiyonların oluşma olasılığını arttırarak daha şiddetli doku hasarına yol açtığı ifade edilmiştir (Sharma, et al., 2019). Genel olarak, hücre şekillerinin planktonik ve biyofilm durumunda önemli farklılıklar gösterdiği belirtilmiştir. Biyofilm durumunda hücrelerin; polisakkarit, protein ve nükleik asitlerden oluşan hücreler arası matrikste bir araya geldiği rapor edilmiştir. Ayrıca; biyofilmdeki bakteri hücrelerinin metabolik aktivitesinin planktonik durumdan daha düşük olduğu ve anaerobik aktiviteye ilişkin genlerin biyofilm durumunda daha yoğun olarak gösterildiği belirtilmiştir (Sharma, et al., 2019; Lee, et al., 2011).

Yukarıda belirtilen tüm faktörler, biyofilmlerin antimikrobiyal maddelere karşı direncinin planktonik duruma göre daha yüksek olmasının nedenini açıklamaktadır (Stojicic, et al., 2013).

Endodontik enfeksiyonların polimikrobiyal bir yapıya sahip olduğu ve bir dizi bakteri ile mantarı içerdiği bilinmektedir (Sundqvist ve Figdor, 2003). Bu

enfeksiyonlarda en önemli bakterilerin, *Enterococcus* ve *Staphylococcus* ailelerini içerdiği belirtilmiştir (Reader, et al., 1994; Kayaoglu ve Ørstavik, 2004; Stuart, et al., 2006). Mikroorganizmaların dentin tübüllerine 1000 mikrometre kadar nüfuz etmesinin, antimikrobiyal maddelerin erişimini zorlaştırarak endodontik tedaviyi güçleştirdiği ifade edilmiştir (Haapasalo ve Ørstavik, 1987; Reader, et al., 1994; Kayaoglu ve Ørstavik, 2004).

Bu bakterilerin virülans ve patojenitesinin, dentin yüzeylerine yüksek yapışma yetenekleri ve ekstraselüler enzimlerin salgılanmasıyla ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir (Love, 2004). Bakteri türlerinin yanı sıra, endodontik enfeksiyonlarda çeşitli mantar türlerinin de bulunduğu ve *Candida albicans*'ın; yüksek patojenisite, yüzeylere bağlanma ve biyofilm oluşturma yeteneği nedeniyle en önemli türlerden biri olduğu ifade edilmiştir (Siqueira ve Sen, 2004).

A. *Enterococcus Faecalis*

Enterokokların, zor koşullarda hayatta kalabilen gram pozitif koklar olduğu bilinmektedir. Bu bakterilerin toprak, su ve bitkilerde bulunabileceği belirtilmiştir. Bazı suşların gıda üretiminde kullanıldığı, diğerlerinin ise insanlarda ve hayvanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Enterokokların, 10 ila 42 °C arasındaki sıcaklıklarda ve geniş pH değerlerine sahip ortamlarda üreyebildikleri ve bazı suşların hareketli olduğu rapor edilmiştir. Enterokok cinsinde 15'ten fazla tür olmasına rağmen, klinik izolasyonların %80 - %90'ını *Enterococcus faecalis* 'in oluşturduğu belirtilmiştir. Enterokokların tipik olarak katalaz negatif ve anaerobik olduğu vurgulanmaktadır. Enterokokların; hücre duvarı aktif ajanları, aminoglikozitler, penisilin, ampisilin ve vankomisin gibi birçok antimikrobiyal ilaca dirençli olmaları nedeniyle tedavi süreçlerini zorlaştıran faktörlerden biri olduğu ifade edilmektedir (Rathnayake, et al., 2012; Ono, et al., 2005).

Ek olarak, Enterokokların geniş antimikrobiyal direnç genleri taşıyabilme yeteneği, bu bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların yönetiminde ciddi sorunlara neden olmaktadır (Aarestrup, et al., 2000). Enterokok bakterilerinin; gram pozitif, fakültatif anaerobikler olup normal bağırsak florasının bir parçası oldukları bilinmektedir. Ancak bu bakteriler, belirli koşullar altında aşırı çoğalarak

endokardit, menenjit ve çeşitli hastane enfeksiyonlarına yol açabilmektedir (Huycke, et al., 1998; Lin, et al., 1998). Enterokok türleri arasında, *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'un insanlarda hastalık oluşturma potansiyeli en yüksek olan türler olduğu ifade edilmektedir.

Enterococcus faecalis 'in çeşitli virülans faktörlerine sahip olduğu bilinmektedir. Bu faktörler, bakterinin zorlu çevresel koşullara ve antibakteriyel maddelere direncini arttırmaktadır. Bu virülans faktörlerinden bazıları sitolizin ve hemolizin olarak tanımlanmıştır (Koch, et al., 2004). Ayrıca; *Enterococcus faecalis* 'in yüzeyinde farklı adezyon moleküllerinin bulunduğu ve bu moleküllerin bakterinin diş minesi, dentin ve epitel gibi yüzeylere sıkıca bağlanmasını sağladığı; bu sayede biyofilm oluşumunu hızlandırdığı bilinmektedir (Hubble, et al., 2003) . Bu mikroorganizma; yüksek sıcaklık, besin eksikliği ve yüksek tuz konsantrasyonu gibi zorlu çevresel koşullara dayanabilmektedir (Stuart, et al., 2006).

Bunun yanı sıra, *Enterococcus faecalis* 'in gentamisin, ampisilin ve vankomisin gibi çeşitli antibiyotiklere karşı dirençli olduğu birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (Miller, et al., 2014). Bu bakteri türünün, kök kanalında en yaygın bulunan mikroorganizma olduğu ve inatçı endodontik enfeksiyonların %70'inden fazlasında sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Stuart, et al., 2006) . Mevcut çalışmalar, *Enterococcus faecalis* 'in biyofilm yapısının, Ca (OH)₂ veya klorheksidin gibi yaygın olarak kullanılan endodontik tedavi ajanlarına ve ağız gargaralarına karşı direnç gösterdiğini ortaya koymuştur (Stuart, et al., 2006; Zandi, et al., 2016; Lynne, et al., 2003).

B. *Enterococcus Faecalis* 'in Hücresel Metabolizması

Enterococcus faecalis 'in, insan ve hayvan bağırsak sistemi gibi ortamlarda yaşadığı bilinmektedir. Bu zorlu koşullarda büyümenin, esnek bir metabolizmaya sahip olmayı gerektirdiği belirtilmektedir. *Enterococcus faecalis* 'in, sadece laktik asit üretmek için fermantasyon yapma yeteneğine sahip olmakla kalmayıp; aynı zamanda karbonhidrat, gliserol, laktat, malat, sitrat, diamin asit ve birçok alfa-keto asit gibi geniş bir enerji kaynağı yelpazesini katalize edebildiği ifade edilmiştir (Barcelona-Andrés, et al., 2002; Ward, et al., 1999) .

Bunun yanı sıra; *Enterococcus faecalis* 'in, oksidatif stres koşullarında üretilen süperoksit ve hidrojen peroksit gibi güçlü oksidanları tolere edebildiği bildirilmiştir (Ramsey, et al., 2014). Bu stres toleransının, diğer zorlu büyüme koşullarıyla birlikte; bu mikroorganizmanın 10 ila 45 °C sıcaklık, tuzlu ortam ve çok düşük veya yüksek pH değerlerinde üremesini sağladığı belirtilmiştir.

Buna ek olarak; *Enterococcus Faecalis* 'in asit, deterjanlar, ağır metaller ve etanole karşı dirençli olduğu ifade edilmiştir (Giard, et al., 1996; A, et al., 2005). *Enterococcus faecalis* 'in çeşitli şeker kaynaklarından yararlanabilme yeteneğine sahip olduğu ve bu nedenle özellikle besin maddelerinin sınırlı olduğu bağırsak gibi çeşitli ortamlarda yaşayabildiği bildirilmiştir (Klein, 2003).

C. Enterokok 'un Hücresel Yapısı

Enterokoklar genellikle kısa zincirler oluşturan veya çiftler halinde sıralanan gram pozitif koklardır. Bu bakterilerin; belirli büyüme koşulları altında kokkobasil şeklinde uzayabildiği belirtilmektedir. Gram pozitif bir bakteri olarak, hücre duvarlarını oluşturan üç temel bileşeni içermektedirler: peptidoglikan, teikoik asit ve polisakkarit. Hücre duvarlarının %40'ının peptidoglikandan, geri kalanının ise rhamnoz içeren bir polisakkarit ve ribitol içeren bir teikoik asitten oluştuğu rapor edilmiştir. Peptidoglikanın işlevinin, diğer birçok gram pozitif hücredeki gibi; yüksek osmotik basınca karşı sitoplazmanın patlamasına direnç sağlamak olduğu belirtilmiştir (Furumura, et al., 2006).

Yüzey proteinleri, Mikrobiyal Yüzey Bileşenlerini Tanıyan Yapışkan Matris Molekülleri (MSCRAMM) ailesinden gelen proteinleri içerir ve bu proteinlerin, yeni immünoterapilerin geliştirilmesi için potansiyel antijenik adaylar olabileceği belirtilmektedir. Bu proteinlerin, belirli bir ligandı reseptör hücrelerde tanıyarak başarılı bir bağlantı için gerekli etkileşimi garanti ettiği ifade edilmektedir. Ayrıca, bu bakterinin biyofilm yapısı meydana getirmesine katkı sağlayan, yüzey pililerini oluşturma yeteneğine sahip olduğu ifade edilmiştir. Pililerin, bakterinin konak hücre yüzeylerine (örneğin kalp dokusu) bağlanmasını sağladığı belirtilmiştir (Nallapareddy, et al., 2006). *Enterococcus faecalis* türleri tarafından neden olduğu endokarditte bu pililerin yüksek miktarda bulunduğu bildirilmektedir.

D. *Enterococcus Faecalis* Patolojisi

Enterokoklar, hastane enfeksiyonlarının ana sebebi olarak kabul edilmekte ve *Enterococcus faecalis* 'in, insanlardaki enterokok enfeksiyonlarının çoğundan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu enfeksiyonların; lokal veya sistemik olabileceği ve idrar yolu enfeksiyonları, karın enfeksiyonları, yara enfeksiyonları ve endokardit gibi durumlara neden olabileceği belirtilmektedir (Lin, et al., 1998; Dahl ve Bruun, 2013; Abat, et al., 2016).

Enterococcus faecalis 'in çeşitli çevresel zorluklara (örneğin aşırı sıcaklık ve tuzlu ortamlar) dayanabildiği ve çeşitli antibiyotiklere direnç geliştirebildiği ifade edilmektedir. Bu nedenle, bu bakterinin önemli bir sağlık sorunu haline geldiği rapor edilmektedir. Vankomisine dirençli enterokokların (VRE) neden olduğu enfeksiyonların yaygınlığının 1989'dan beri bildirildiği belirtilmektedir (Moellering Jr, 1998).

Bu durum, VRE enfeksiyonları için mevcut antibiyotik tedavilerinin yetersiz olması ve VRE'nin birçok antibiyotiğe dirençli olması nedeniyle ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Vankomisine dirençli genlerin, VRE'den diğer gram pozitif patojenlere geçişi; halk sağlığı açısından ciddi bir endişe kaynağıdır. Bu mikroorganizmanın, insan vücudunda birçok enfeksiyona neden olabileceği belirtilmektedir. En yaygın enfeksiyonun idrar yolu enfeksiyonu olduğu bilinmektedir. Ayrıca, *Enterococcus faecalis* 'in sistit, prostatit ve epididimit gibi alt idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabileceği bildirilmektedir (Seno, et al., 2005).

E. *Enterococcus Faecalis* 'in Kök Kanalı Enfeksiyonlarındaki Yayılımı

Enterococcus faecalis 'in ağızda doğal olarak bulunduğu bilinmektedir. Endodontik tedavi gören hastaların ağız örneklerinde, endodontik geçmişi olmayan bireylere göre *Enterococcus faecalis* prevalansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu bakterinin endodontik primer enfeksiyonlar ve kronik enfeksiyonlarla birlikte çeşitli hastalık formlarına neden olduğu; ayrıca endodontik primer enfeksiyonların %4 ila %40'ında görüldüğü ifade edilmiştir (Alghamdi ve Shakir, 2020; Zhang, et al., 2015).

Enterococcus faecalis 'in çeşitli virölans faktörlerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bu faktörler, bakterinin konak hücrelere bağlanmasını ve konağın yanıtını değiştiren proteinlerin üretimini sağlamaktadır. Ayrıca; *Enterococcus faecalis* 'in, lenfositlerin işlevini baskılayarak potansiyel olarak endodontik başarısızlığa katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Love, 2001). Bunun yanı sıra; bu bakterinin kök kanal sistemi içinden submandibular lenfatik sisteme yayılabileceğini gösteren çalışmalar olduğu ve bu durumun mikroorganizmanın patogeneğinde bir rol oynayabileceği ifade edilmiştir (Sobrinho, et al., 1998) .

Kök kanal sisteminde bulunan *Enterococcus faecalis* 'in hayatta kalma zorluklarını aşma yeteneği çeşitli şekillerde olabilmektedir. Bunlar arasında; geniş bir genetik polimorfizm göstermesi, dentine bağlanmasına yardımcı olan serin proteaz, jelatinaz ve kolajen bağlayıcı proteinlere sahip olması, dentin tübüllerine saldırarak orada yerleşebilmesi ve yeterli besin kaynağı mevcut olduğunda uzun açlık dönemlerini tolere edebilmesi yer almaktadır (Love, 2001) .

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, *Enterococcus faecalis* 'in antimikrobiyal dirence sahip olabileceğini ortaya koymuştur. Bu direncin, genetik mutasyonlar veya uygulanan antimikrobiyal ajanlara karşı güçlü bir etki mekanizması geliştirmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun sonucunda, *Enterococcus faecalis* 'in endodontik tedavilere karşı daha dirençli hale gelebileceği ve tedavi başarısını olumsuz etkileyebileceği öne sürülmektedir.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

A. Örneklem Büyüklüğü ve Diş Seçimi

Bu in vitro çalışmanın planı, İstanbul Aydın Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Komitesi tarafından 30.06.2022 tarihinde gerçekleştirilen 2022/104 sayılı toplantıda onaylanmış ve etik kurul raporu alındıktan sonra başlatılmıştır. Çalışma, laboratuvar ortamında farklı kök uzunluklarına sahip simüle edilmiş insan dişlerinde MTA Angelus ve MTA Flow malzemelerinin antibakteriyel etkisini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Bu araştırma, deneysel ve laboratuvar çalışmasıdır. Bu in vitro çalışma İstanbul Üniversitesi araştırma laboratuvarında yürütülmüştür. G-Power yazılımı kullanılarak %85 güç ve %0.05 alfa ile 50 diş çalışmaya dahil edilmiştir. Örneklem sayısını belirlerken GPower 3.1.9.4 program kullanılmıştır.

Diş seçimi için, çekilmiş tek köklü ve tek kanallı premolar insan dişleri tercih edilmiştir. Çürük, renk değişikliği, belirgin kök kırığı, anomali ve önceki kanal tedavisi olan dişler ekarte edilmiştir. Diş yüzeylerindeki doku artıkları, 15 numaralı skalpel bıçağı (Scalpel blade, ATP, Triron Co, Almanya) kullanılarak çıkarılmış ve daha sonra düşük hızlı bir el aletine bağlı bir fırça (Disposable Prophy Brush, Melorin Co, Çin) ve su ile temizlenmiştir.

Dişler, çekildikten hemen sonra normal salin (Normal salin, Shiraz Serum Co, İran) ile yıkanmış ve 1 hafta boyunca %0.5 timol solüsyonunda (Thymol, Sigma-Aldrich Co, Almanya) saklanmıştır. Deneyler yapılncaya kadar ise 4° distile su (Distilled water, 3Sib Co, İran) içinde muhafaza edilmiştir (Şekil 2, Şekil 3).



Şekil 2. Olgunlaşmamış dişlerin simülasyonu

a: 12mm kök boyu; b: 7mm kök boyu



Şekil 3. Dişlerin hazırlanması

B. Çekilmiş Dişlerin Hazırlanması

Giriş kaviteleri açılmış ve kanal içerikleri kanal eğeleri kullanılarak uzaklaştırılmıştır. Dişlerin hazırlanması için olgunlaşmamış dişlerin kuron kısmı, mine-sement hizasından bir disk yardımıyla su soğutma sistemi eşliğinde kökten ayrılmıştır. Kanal açıklığı, #10 numaralı K tipi eğeler (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) kullanılarak kontrol edilmiştir. Kanallar, ProTaper Universal eğeleri (ProTaper; Dentsply Sirona Endodontics, İsviçre) ile F5 numarasına kadar şekillendirilmiştir. Her ege kullanımının ardından, kanallar PBS ile irrigasyon yapılarak temizlenmiştir. Dişlerin simülasyonu için; 25 kök, köklerin uzun aksına dik olacak şekilde apikal kısımlarından kesilmiş ve 7mm uzunluğunda açık apeksli kökler elde edilmiştir. Diğer 25 örneğin apikal kısmı kesilerek kök uzunlukları 12 mm'ye ayarlanmış ve bu şekilde standardizasyon sağlanmıştır. Kesimler, su ve hava soğutmalı yüksek devirli bir aeratör ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 4, Şekil 5).



Şekil 4. 7 mm'lik dişler



Şekil 5. 12mm'lik dişler

Smear tabakasını çıkarmak için örnekler, 5 ml %17'lik EDTA solüsyonu (pH=7.2) (Millipore Sigma, Burlington, ABD) ile 1 dakika boyunca yıkanmıştır. Son irrigasyon solüsyonu olarak distile su kullanılmıştır. Dişlerin apikal foramenleri, apikal sızıntıyı önlemek amacıyla akışkan kompozit ile tıkanmıştır. Ayrıca; dişlerin dış duvarları iki kat tırnak cilası ile mühürlenmiştir.

Örnekler, otoklavlanabilir poşetlere yerleştirilmiş ve 121 °C sıcaklıkta, 15 psi basınçta 30 dakika boyunca otoklavlanmıştır. Daha sonra sterilizasyonun sağlanması için numuneler, 48 saat boyunca 37°C sıcaklıkta inkübatörde (Heraeus, Marshall Scientific, Almanya) saklanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Örneklerin sterilizasyonu

C. Kök Kanallarına *Enterococcus Faecalis* İnokülasyonu

Bakteri örneği hazırlamak için, saf *Enterococcus faecalis* standart suşu (ATCC 47077, American Type Culture Collection, Rockville, ABD), Brain-Heart Infusion (BHI) (Merk Co, Almanya) agar kültür ortamında 24 saat boyunca

37°C'de inkübe edilmiştir. Elde edilen koloniler, BHI buyyon ile seyreltilerek Mac Farland 1 bulanıklıkta bir mikroorganizma süspansiyonu hazırlanmıştır. Biyofilm oluşturmak amacıyla, örnekler 1.5 ml'lik deney tüplerine yerleştirilmiştir. Örneklerin içine 10 µl *Enterococcus faecalis* süspansiyonu eklenerek kültür ortamı, 15 numaralı bir K-file (Mani; Çin) ile apikal bölgeye taşınmıştır. Örnekler, üç hafta boyunca her iki günde bir taze besiyeri eklenerek 37°C'de inkübe edilmiştir (Heraeus; Marshall Scientific, Almanya) (Şekil 7).



Şekil 7. Örneklerin mikro tüplere yerleştirilmesi

D. Kök Kanallarından Örnek Alınması

Her bir gruptan rastgele seçilen üç örnek (7 mm kök uzunluğuna sahip gruptan üç örnek ve 12 mm kök uzunluğuna sahip gruptan üç örnek) pozitif grup olarak belirlenmiş ve PBS ile yıkanmıştır. Kanallardan örnekler, steril bir 25 numaralı hedstrom eği (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) kullanılarak (20 kez) alınmış ve ardından steril bir paper point ile tekrar örneklem alımı yapılmıştır. Toplanan eği ve paper point'ler, 1 ml steril PBS içeren polypropylene bir flask'a konularak seyreltilmiştir (Şekil 8, Şekil 9). Daha sonra salin örneği, 10 saniye boyunca bir vorteks cihazı (Scilogex, SCI vortex mixers, Rocky Hill, ABD) ile karıştırılmış ve 10' ar katlı seyreltme işlemi uygulanmıştır.



Şekil 8. 7 ve 12 mm'lik örnekler



Şekil 9. Kanalların içinden örnek alınması

Doğrudan ve 100 kat seyreltilmiş (Şekil 10) örneklerden 0.5 ml alınarak, Mitis Salivarius agar (MSA, Merck, Darmstadt, Almanya) içeren petri kaplarına ekilmiş ve 37°C'de 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Her kök kanalı örneğindeki koloniler sayılmış ve ml başına koloni oluşturan birim (CFU/ml) olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar; pozitif kontrol grubu ile karşılaştırılarak başlangıç değeri olarak kabul edilmiştir (Şekil 11).



Şekil 10. Örneklerin vortekslenmesi



Şekil 11. Örneklerin MSA kültür ortamına eklenmesi

E. Kök Kanallarında Kanal İçi Medikament Kullanımı

Üç haftalık bir kültür sürecinin ardından, her bir grup için açık apeksli 44 diş kökünden rastgele üçer örnek seçilmiştir (üç örnek 7 mm kök uzunluğuna sahip gruptan ve üç örnek 12 mm kök uzunluğuna sahip gruptan). Tablet formundaki $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ (Klor Tab, Wuhan, Çin) preparatı dövülerek granül haline getirilmiştir (şekil 12). Deney öncesinde tartılarak ağırlığı belirlenen preparata 1 ml distile su ilave edilmiş ve manuel olarak karıştırılarak 1 g/ml'lik bir Çözelti elde edilmiştir. Örnek dişlerin kanalları; 20-G iğne uçlu 1 ml şırınga kullanılarak 1 g/ml konsantre $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ ile doldurulmuştur (şekil 13).

Sonrasında, kanal ağızları önce steril pamuk sonra da geçici dolgu materyali (Cavit 3M ESPE, St. Paul, Almanya) ile kapatılmıştır. Her bir örnek, yeni bir 2 ml Eppendorf tüpüne yerleştirilmiş ve 7 gün boyunca inkübe edilmiştir. 7 günün sonunda, geçici dolgu maddesi kanal ağızlarından çıkarılmıştır. Ardından örnekler, PBS ile yıkanmış ve kanalların içinden belirtilen yöntemle örnek alınmıştır. Oluşan koloni sayısı, seyreltme derecesi dikkate alınarak CFU/ml biriminde hesaplanmıştır.



Şekil 12. Ca(OCl)_2 'in granül haline getirilmesi



Şekil 13. Ca(OCl)_2

F. Kök Kanallarına Kalsiyum Silikat İçerikli MTA Angelus ve MTA Flow Uygulanması

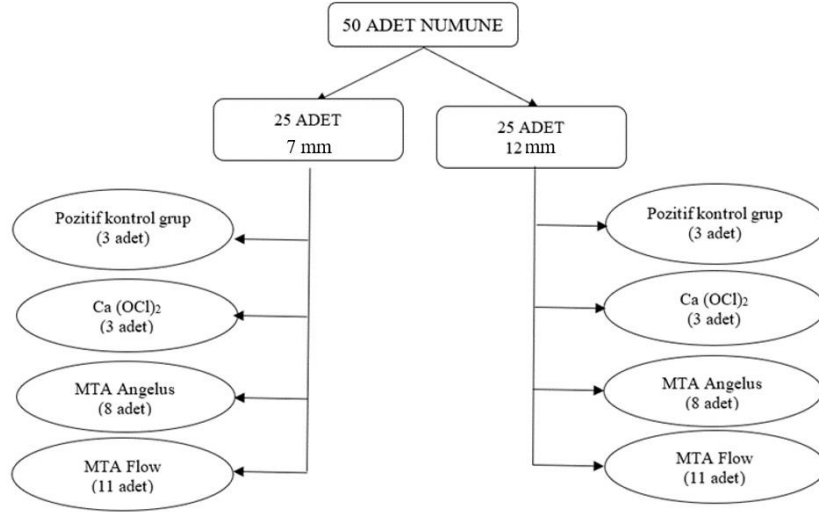
Pozitif kontrol grubu için uygulanan prosedür, geri kalan gruplar için de tekrarlanmıştır. Toplamda 38 enfekte ve Ca(OCl)_2 ile ilaçlanmış örnek kullanılmıştır. Bu örnekler aşağıdaki 4 gruba ayrılmıştır:

MTA Angelus (n=8): 12 mm uzunluğunda örnekler

MTA Angelus (n=8): 7 mm uzunluğunda örnekler

MTA Flow (n=11): 12 mm uzunluğunda örnekler

MTA Flow (n=11): 7 mm uzunluğunda örnekler



Şekil 14. Numunelerin gruplandırması

Kanal içerisindeki kalsiyum hipokloriti çıkarmak amacıyla öncelikle 20 ml %17'lik EDTA, ardından 10 ml steril distile su kullanılmıştır (Şekil 15).



Şekil 15. Kanalların yıkanması

MTA Angelus (Angelus, Londrina, Brezilya) karışımı, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak cam yüzey üzerinde birebir oranında karıştırılmış ve jöle kıvamına getirilmiştir. Karışım, mine-sement sınırında 2mm kalınlığında yerleştirilmiş ve manuel olarak kondanase edilmiştir. Bunun için de plugger kullanılmıştır.

MTA Flow (Ultradent Products Inc, Güney Ürdün, UT, ABD), üretici firmanın talimatlarına uygun olarak macun kıvamında hazırlanmıştır. 1 büyük top ve 1 küçük top (0,26 gr) toz, 1 damla likit ile karıştırılmıştır. Elde edilen karışım, kanal içine kendi taşıyıcısıyla yerleştirilmiş ve plugger ile manuel olarak kondanase edilmiştir. Daha sonra, kanal ağzları steril pamukla kapatılmış ve ardından geçici bir dolgu materyali (Cavit 3M ESPE, St. Paul, Almanya)

uygulanmıştır. Her örnek, 7 gün boyunca inkübe edilmek üzere yeni bir 2 ml'lik Eppendorf tüpüne yerleştirilmiştir (Şekil 16, 17).



Şekil 16. MTA Angelus ve MTA Flow'un yerleştirilmesi



Şekil 17. Cavit ile kapatılan kanal ağzları

G. Koronal BariyerİN Sökülmesi ve Örnek Alınması

Yedi gün sonra, örnekler İnkübatörden alınmış ve geçici dolgu materyali kanal ağzlarından uzaklaştırılmıştır. MTA Angelus ve MTA Flow, ultrasonik uçlar (Guilin Woodpecker DTE D600, Guangxi, Çin) kullanılarak temizlenmiştir. Kanallar, önce 20 ml %17'lik EDTA ile yıkanmış ve ardından 10 ml steril distile su ile durulanmıştır. Kanal içinden, daha önce açıklanan yöntemle örnek alınmıştır (Şekil 18, 19).



Şekil 18. Aynı prosedürün bütün gruplar için tekrarlanması



Şekil 19. MTA Angelus ve MTA Flow'un ultrasonik uçlar ile temizlenmesi

Oluşan koloni sayısı, seyreltme derecesi dikkate alınarak CFU/ml birimiyle hesaplanmıştır. Aynı prosedür, geri kalan gruplar için de tekrarlanmıştır (Şekil 20, 21, 22).



Şekil 20. MTA Angelus



Şekil 21. Ultrasonik (Woodpecker DTE D600, Çin)



Şekil 22. MTA Flow

H. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Veriler, SPSS sürüm 26 programı (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanılarak istatistiksel analiz için analiz edilmiştir. SPSS; sosyal bilimler, biyomedikal araştırmalar ve diğer birçok alan için geniş bir istatistiksel analiz yelpazesini içeren bir yazılım paketidir. Tanımlayıcı sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak raporlanmıştır. Verilerin dağılımı, Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılım gösterdiğinde, kalan bakteri sayılarının ortalamalarını karşılaştırmak için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır; normal dağılım göstermediğinde ise Jonkheere-Terpstra testi uygulanmıştır. Varyans analizinin anlamlı bulunması durumunda, çoklu karşılaştırma testi olarak Dun-Bonferroni testi kullanılmıştır. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

V.BULGULAR

Her çalışma grubundan elde edilen bakteri sayılarının karşılaştırma sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. Kontrol gruplarında (bakteri ekiminden 21 gün sonra, başlangıç değeri), hem 7 mm hem de 12 mm kök uzunluğuna sahip örneklerin her iki serisinde de başlangıç değeri olarak en yüksek ortalama bakteri sayıları görülmüştür.

Kontrol grupları arasında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmamıştır (P değeri > 0.05).

Hem 7 mm hem de 12 mm kök uzunluğuna sahip örneklerin her iki serisinde,

Ca(OCl)₂ uygulamasından 7 gün sonra alınan bakteri sayısı sonuçları, belirtilen gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığını göstermektedir (P değeri > 0.05).

Bununla birlikte; Ca(OCl)₂ uygulamasından sonra bakteri sayısı, önceki duruma göre (bakteri ekiminden 21 gün sonra, başlangıç değeri) anlamlı olarak azalmıştır (P değeri < 0.05).

Hem 7 mm hem de 12 mm kök uzunluğuna sahip örneklerin her iki serisinde de; MTA Flow uygulamasından 7 gün sonra alınan bakteri sayısı sonuçları, belirtilen gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark olmadığını göstermektedir (P değeri > 0.05).

Hem 7 mm hem de 12 mm kök uzunluğuna sahip örneklerin her iki serisinde de; MTA Angelus uygulamasından 7 gün sonra alınan bakteri sayısı sonuçları, belirtilen gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark bulunmadığını göstermektedir (P değeri > 0.05).

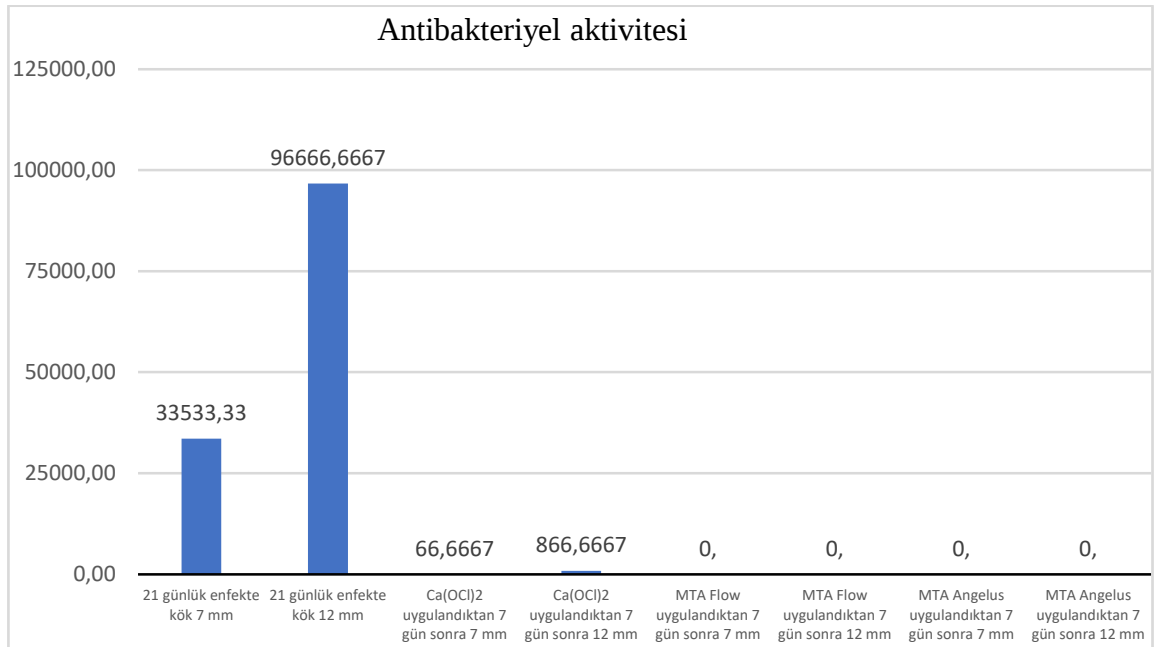
Hem 7 mm hem de 12 mm kök uzunluğuna sahip örneklerin her iki serisinde de; MTA Angelus, MTA Flow ve kalsiyum hipoklorit uygulamasından 7

gün sonra alınan bakteri sayısı sonuçları, belirtilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını göstermektedir (P değeri> 0.05).

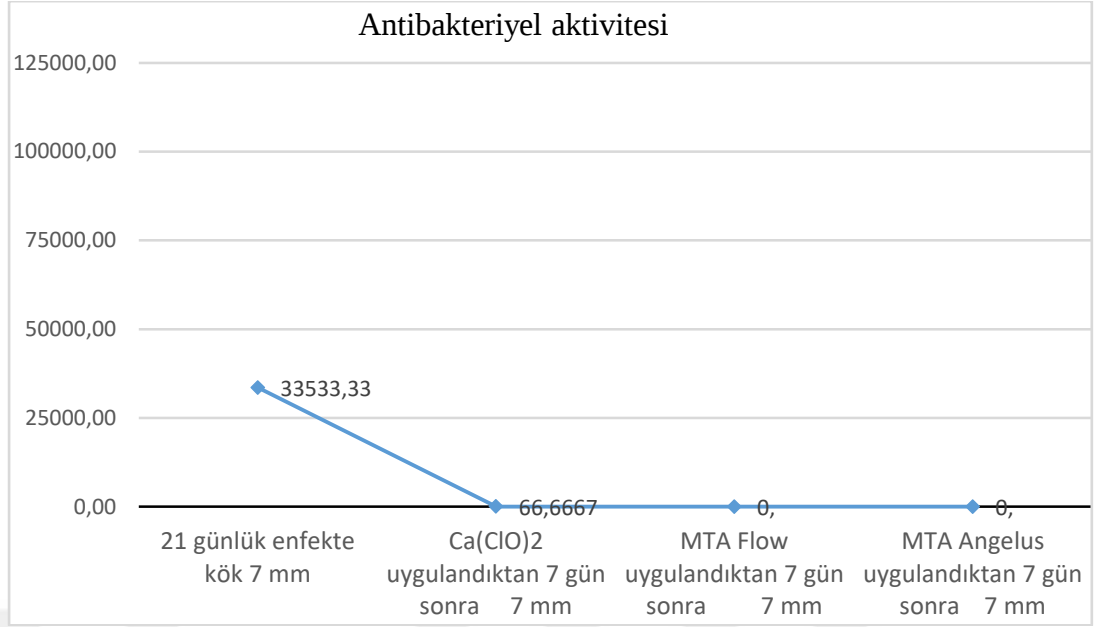
Çizelge 2. MTA Angelus ve MTA Flow'un farklı kök uzunluklarındaki antibakteriyel etkinliğinin karşılaştırılması

	21 günlük enfekte kök 7 mm	21 günlük enfekte kök 12 mm	7 günlük enfekte kök 7 mm	7 günlük enfekte kök 12 mm	MTA Angelus uygulamasından 7 gün sonra 7 mm	MTA Angelus uygulamasından 7 gün sonra 12 mm	MTA Flow uygulamasından 7 gün sonra 7 mm	MTA Flow uygulamasından 7 gün sonra 12 mm	Test İstatistikler	p
Bakteri sayısı (CFU/ml)	170666,67±200,053,33 ^a	96666,67±41,63,33 ^a	66,67±11,7±11 ^b	866,67±14,15,39 ^b	0±0 ^b	0±0 ^b	0±0 ^b	0±0 ^b	-	0,00

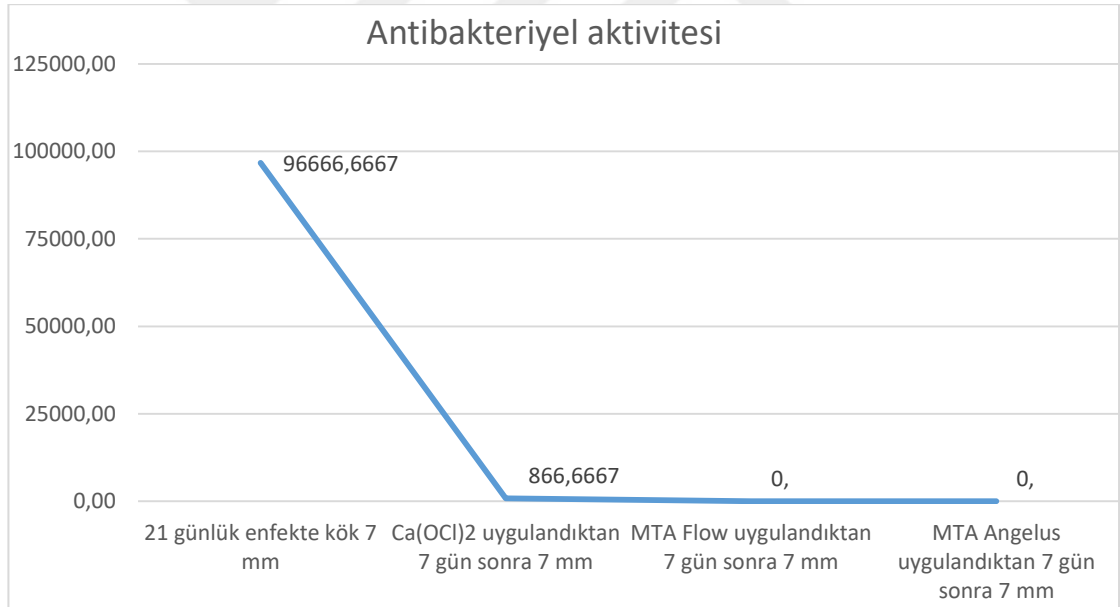
Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunulmuştur. ξ işaretiyle Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), ϵ işaretiyle Jonkheere-Terpstra testi ifade edilmiştir. a, b, c harfleri satır bazında kullanılmıştır. Aynı harfler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.



Şekil 23. Her bir çalışma grubunda yetiştirilen bakteri sayısının (CFU/ml) ortalama değerleri (Kümelenmiş sütun grafiği)



Şekil 24. 7mm uzunluğu çalışma grubunda yetiştirilen bakteri sayısının (CFU/ml) ortalama değerleri (Çizgi grafiği)



Şekil 25. 12mm uzunluğu çalışma grubunda yetiştirilen bakteri sayısının (CFU/ml) ortalama değerleri (Çizgi grafiği)

VI. TARTIŞMA

Olgunlaşmamış dişlerde endodontik tedavinin diş hekimliği alanında önemli bir zorluk oluşturduğu belirtilmiştir. Rejeneratif endodontik tedavinin temel amacı, travma veya mikrobiyal etkenler nedeniyle hasar görmüş canlı dokuyu ve dentin-pulpa kompleksinin işlevini yeniden kazandırmaktır. Bu tedavi; kanal içi ortamın temizlenmesi, mevcut mikroorganizmaların ortadan kaldırılması ve kanalın sızdırmazlığının sağlanarak pulpa dokusunun canlılığını yeniden kazanması için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Rejeneratif endodontik tedavi, bu süreçle birlikte pulpa dokusunun canlılığını geri kazandırmayı hedefler ve kök dentin dokusunun oluşumunu destekler. Ancak olgunlaşmamış dişlerde kanal içi dezenfeksiyonun; geniş kanal çapı ve ince duvarlar nedeniyle zor olduğu, aşırı mekanik temizliğin ise; dişin dayanıklılığını azaltarak kırılma riskini arttırdığı belirtilmiştir (Ingle, et al., 2007). Bu nedenle, kanalın kimyasal temizliği için antibakteriyel bileşiklerin kullanılması önemlidir.

Bu çalışmada, farklı kök uzunluklarına sahip açık apeksli dişlerin tedavisinde Ca(OCl)_2 medikamentinin ardından kullanılan farklı koronal bariyer materyallerinin *Enterococcus faecalis* üzerindeki antibakteriyel etkileri değerlendirilmiştir.

Bu araştırma, günümüz diş hekimliği pratiğinde açık apeksli dişlerin tedavisinde karşılaşılan zorluklar ve mevcut tedavi seçeneklerini göz önünde bulundurarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, rejeneratif endodontik tedavi yöntemleri kapsamında kullanılan en güncel medikamentlerin ve koronal bariyer materyallerin elde edilen bulgularının klinik uygulamalara katkı sağlaması hedeflenmiştir.

Açık apeksli immatür dişlerin tedavisiyle ilgili yapılan çalışmalarda, tek köklü dişlerin tercih edilmesinin birkaç nedeni bulunmaktadır. Bunlar arasında; klinik durumu daha iyi simüle edebilme imkanı, preparasyonun ve standardizasyonun nispeten kolay olması ve anatomik varyasyonların daha az görülmesi yer almaktadır (Tuna, et al., 2011).

İn vitro çalışmalarda, dişlerin hemen çekildikten sonra deney yapılması oldukça zor olduğundan; bu tür çalışmalarda bekletilmiş dişler kullanılmaktadır. Bekleme solüsyonu olarak salin (Andreasen, et al., 2002 ; Massoud, et al., 2017 ; Thakur ve Ramarao, 2019), %0,9 izotonik sodyum klorür (Bialy, et al., 2021), %10 tamponlu formalin solüsyonu (Acharya, et al., 2020), kloramin (Batur, 2013), timol (Cruz-Filho, et al., 2011 ; Valera, et al., 2015 ; Çelikten, et al., 2017) ve distile su (Ok, et al., 2016) kullanılabilmektedir. Çalışmamızda mikrobiyal değerler incelediğinde için timol solüsyonunu tercih edilmiştir.

Açık apeksli dişler, matür dişlerden farklı olduğu için; apeks genişliği, kök uzunluğu ve duvar kalınlığı gibi özellikleri nedeniyle standardizasyon sağlamak mümkün olmamaktadır. Literatürde, matür dişlerde açık apeks simülasyonu oluşturmak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bu amaçla K-tipi eğeler, döner ege sistemleri, Gates Glidden frezler ve Peeso Reamer frezler kullanılmıştır (Sarraf, et al., 2019). Bu tez çalışmasında ise, Alfadda ve arkadaşlarının açık apeks simülasyonunu temel alarak, giriş kavitesi açıldıktan sonra Protaper eğeleri sırasıyla F5 numarasına kadar uygulanmıştır (Alfadda, et al., 2021). Çatlak, çürük, kırık, eğimli köklü ve birden fazla kanallı dişler çalışmaya dahil edilmemiştir. Hariç tutulma kriterleri, araştırmacıların önerileri doğrultusunda belirlenmiştir (Dikbas, et al., 2014 ; Güven, et al., 2021). Ayrıca; kök ve kuron boyları da standardizasyonu sağlamak amacıyla, diğer çalışmalara benzer şekilde su soğutması altında elmas frezler kullanılarak eşitlenmiştir (Elnaghy ve Elsaka, 2016 ; Sarraf, et al., 2019). Bu şekilde standardize edilen örnekler, kök kanal şekli itibarıyla immatür dişlere benzemiş ve böylece açık apeksli daimi dişlerin simülasyonu gerçekleştirilmiştir. Ancak; örneklerin in vitro koşullarda oluşturulması nedeniyle, açık apeksli dişlerin doku ve fizyolojisini tam olarak yansıtamamaktadır, bu durum da çalışmamızın sınırlamaları arasında yer almaktadır.

Şen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, NaOCl ‘nin smear tabakasını tek başına ortadan kaldırma etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Şen, et al., 2009). EDTA, genellikle %17 oranında nötralize edilmiş bir solüsyon olarak kullanılmaktadır. Bu solüsyon, dentin içindeki kalsiyum iyonları ile reaksiyona girerek çözünebilir kalsiyum şelatları oluşturur. Dekalsifikasyon süreci, şelatlayıcı maddenin yeterince hızlı reaksiyona girecek kadar bulunmaması

nedeniyle sonunda durarak kendiliğinden sınırlanan bir süreçtir (Topbas ve Adiguzel, 2017). EDTA'nın rejeneratif endodontik tedavide önemli bir rol oynadığı ve dentini demineralize ederek büyüme faktörlerinin salınımını teşvik ettiği gösterilmiştir (Yamauchi, et al., 2011). Ayrıca, EDTA'nın kök hücre farklılaşmasını desteklediği ve yeni oluşan dokunun kök dentin duvarlarına tutunmasını sağlayan bağlanma bölgelerini ortaya çıkardığı bildirilmiştir (Yamauchi, et al., 2011). Göktürk ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada; EDTA'nın etkisi altında MTA Repair, MTA Angelus ve MTA Flow 'nun yerinden ayrılma dirençleri incelenmiştir. Sonuçlar, EDTA kullanıldığında MTA Flow ve MTA Angelus 'un daha yüksek ayrılma direnci değerleri gösterdiğini ortaya koymuştur (Gokturk ve Ozkocak, 2022). Çalışmamızda, klinik olarak önerilen irrigasyon protokollerini taklit etmek amacıyla 5 ml %17 'lik EDTA ve PBS kullanılmıştır (Alfadda, et al., 2021).

Enterococcus faecalis, rejeneratif endodontik tedavilerin başarısını etkileyen olan önemli bir mikroorganizmadır. Çünkü yüksek direnç kapasitesi ve kök kanallarında kalıcı enfeksiyonlara neden olabilme yeteneği bulunmaktadır. Bu bakteri, tedaviden sonra bile dentin tübüllerine nüfuz edebilmekte ve biyofilm oluşturabilmektedir. Ayrıca; literatürde, *Enterococcus faecalis* 'in antibakteriyel ajanlara ve yüksek pH'lı ortamlara karşı direnç gösterdiği ve geleneksel dezenfeksiyon yöntemlerine karşı dayanıklı olduğu belirtilmektedir (Love, 2001). Özellikle immatür dişlerde, bakterinin ortadan kaldırılması tedavinin başarısı için kritik öneme sahiptir; çünkü kök gelişimi tamamlanmadan önce kanaldan uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu nedenle; çalışmamızda kullanılan materyallerin antibakteriyel etkileri *Enterococcus faecalis* üzerinde değerlendirilmiştir.

Biyoseramiklerin antibakteriyel özelliklerini incelemek amacıyla yaygın olarak kullanılan disk difüzyon ve planktonik değerlendirme yöntemleri bazı önemli dezavantajlara sahiptir. Disk difüzyon yönteminde; biyoseramik malzeme, belirli bir bakteri türünü içeren agar plakalarına yerleştirilmekte ve malzemenin antibakteriyel etkinliği, inhibisyon bölgesinin (zone) büyüklüğüne göre değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem, dentin varlığını ve bu dokunun bakteri kolonizasyonu üzerindeki etkisini dikkate almamaktadır. Dentin, bakteriyel penetrasyonu engelleyebilmekte veya sınırlayabilmektedir. Bu durum da

biyoseramik malzemenin antibakteriyel etkinliğini azaltabilmektedir (Kaya, 2020; Smith, et al.). Planktonik değerlendirme yöntemi, serbest yüzen bakterilerin biyoseramiklerle etkileşimlerini incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, biyoseramik malzemeler bakteriyel süspansiyonlara azaltabilmekte ve belirli bir süre sonra bakteri canlılığı değerlendirilmektedir. Ancak; planktonik değerlendirme yöntemi, dentin gibi sert dokuların varlığını göz önünde bulundurmamakta ve biyofilmlerin karmaşıklığı ile ve bunların dentin yüzeylerindeki oluşma mekanizmasını dikkate almamaktadır. Bu nedenle; biyoseramiklerin antibakteriyel etkinliğini gerçek klinik senaryolara göre değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (Neelakantan, et al., 2015; Shen, et al., 2011).

Haapasalo ve arkadaşlarının; bakterilerin belirli besiyerlerinde üretilmesini, ardından kök kanalı modellerine inokülasyon yapılmasını ve bakteriyel büyüme ile hayatta kalma oranlarının değerlendirilmesini önerdiği model; dirençli bakterilerin, özellikle de *Enterococcus faecalis* 'in kök kanalı içindeki bakteriyel enfeksiyonların simülasyonu için değerli bir araç olarak kabul edilmektedir (Haapasalo, et al., 2007) . Ayrıca; uzun vadeli enfeksiyonların takibini mümkün kılarak, tedavi yöntemlerinin kalıcı başarısını değerlendirmek açısından da önemli avantajlar sunmaktadır. Bu nedenle; bu tez çalışmasında, *Enterococcus faecalis* mikroorganizmasının üretimi için bu model tercih edilmiştir.

Dentin tübülleri içine yetiştirilen bakteriler, biyofilm formundadır ve dentin tübüllerine derinlemesine nüfuz ederek antibakteriyel maddelerin erişiminden korunmaktadır. Çalışmalar; biyofilm halindeki mikroorganizmaların antibakteriyel materyallere karşı direncinin, planktonik formdaki mikroorganizmalara göre 100 ila 1000 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Govan JR, Deretic V, 1996). Bu sebeple çalışmamızda, bakteriyel örnek toplama işlemi Alfadda ve arkadaşlarının yöntemi temel alınarak gerçekleştirilmiştir (Alfadda, et al., 2021).

Endodontik tedavide kök kanalının kimyasal dezenfeksiyonu ve mekanik preparasyonu, tedavinin başarılı olabilmesi için kritik bir öneme sahiptir. Ancak; açık apeksli dişlerin dentin duvarlarının ince olması ve apikal papillada yer alan kök hücrelerin nekroz veya enfeksiyon durumunda bile canlı kalabilmesi nedeniyle geleneksel kemomekanik preparasyon tekniklerinin bu dişlerde

uygulanması mümkün değildir. Bu nedenle; rejeneratif endodontik tedavide kök kanal dezenfeksiyonu, kanal irrigasyonu ve kanal içi medikament uygulamalarıyla sağlanmaktadır (Friedlander, et al., 2009; Elnaggar, et al., 2021). Araştırmalar; kalsiyum hipokloritin, dentin dokularının çözünmesi ve kalan mikroorganizmaların azaltılması açısından NaOCl ile eşdeğer olduğunu göstermiştir (Dutta ve Saunders, 2012). Gabriela ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ 'nin hücre canlılığı açısından olumlu sonuçlar gösterdiği ve düşük seviyede inflamatuvar yanıt indüklediği tespit edilmiştir. Ayrıca, $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ 'nin kabul edilebilir sitotoksositeye ve biyouyumluluğa sahip olduğu belirlenmiştir (Gabriela, et al., 2017). Almeida ve arkadaşları tarafından yapılan; $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ ve NaOCl 'nin *Enterococcus faecalis* üzerindeki antibakteriyel özelliklerini incelediği çalışmada ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (Almeida, et al., 2014). Ayrıca; Cardoso ve arkadaşları, her iki bileşiğin smear tabakasının çıkarılmasında aynı şekilde etkili olduğunu belirtmiştir (Cardoso, et al., 2019). Bunun yanında; Blattes ve arkadaşları, $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ 'nin NaOCl 'ye göre canlı dokular üzerinde daha az inflamatuvar yanıt oluşturduğunu bildirmiştir (Blattes, et al., 2017) Olgunlaşmamış dişlerde; $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ medikament ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunması nedeniyle, çalışmamızda bu materyalin kullanımına karar verilmiştir.

MTA, endodontik tedavilerde; özellikle kök ucu dolgusu, perforasyon onarımları ve koroner bariyer olarak sıklıkla tercih edilmektedir. MTA'nın işlenebilirliği üzerine yapılan tartışmalarda, bazı araştırmacılar; malzemenin akışkanlığını arttırmak ve uygulama sürecini kolaylaştırmak amacıyla kullanılan sıvının değiştirilmesini önermiştir. Yıkamayla uzaklaşmayı önleyici (antiwashout) jellerin kullanımı; partiküllerin viskozitesini, dayanıklılığını ve harici su çözeltilerine karşı direncini arttırmak amacıyla önerilmiştir (Formosa, et al., 2014). Üreticiye göre, MTA Flow formülünde bulunan bu yeni jel formunda taşıyıcı materyalin yıkanmaya karşı daha dayanıklı hale gelmesine ve profesyonellere çeşitli işlemlere uyarlanabilir farklı kıvam seçenekleri sunmasına olanak tanımaktadır. Guimarães ve arkadaşlarının çalışmasında; MTA Angelus, altın standart olarak kabul edilmiş ve MTA Flow'un özellikleri MTA Angelus ile karşılaştırılmıştır. Bizim araştırmamızda da benzer bir yaklaşım benimsenmiş ve altın standart olarak MTA Angelus kullanılarak, immatür dişlerde incelenen yeni

bir biyoaktif biyoseramik malzeme olan MTA Flow'un antibakteriyel özellikleri araştırılmıştır. Benavides ve arkadaşları; MTA Flow'un Putty veya kalın kıvamda kullanıldığında, MTA Angelus ve Biodentine ile benzer bir biyomineralizasyon süreci ve itme direnci sağladığını, ancak ince kıvamda bu özelliklerin her ikisinin de önemli ölçüde azaldığını ifade etmiştir (Benavides, et al., 2021). Bu sebeple çalışmamızda MTA Flow putty kıvamda kullanılmıştır.

Kalsiyum silikat içeren materyaller, içerdikleri kalsiyumun salınması ve alkali pH seviyesi sayesinde antibakteriyel özelliklere ve remineralizasyon sürecini artırma etkisine sahiptir. Mapara ve arkadaşlarının araştırması; MTA, Biodentine ve EndoSequence root repair materyallerinin kalsiyum iyonları salıdığını göstermiştir (Mapara, et al., 2020). Bu kalsiyum iyonlarının salınması ve alkali pH seviyesi, bu materyallerde de kalan mikroorganizmaların yok edilmesini sağlamıştır. Bu tez çalışmasında da benzer sonuçlara ulaşmaktadır. Araştırmalar; bu biyoseramik malzemelerin pH seviyesinin, kanala yerleştirildikten sonra 7 gün boyunca devam ettiğini ve bu durumun antimikrobiyal etkinliğin sürekli olmasına katkı sağladığını göstermektedir. Bu sebeple; bizim çalışmamızda da materyaller uygulandıktan sonra beklenen süre 7 gün olarak belirlenmiştir (Benavides, et al., 2021).

Örneklerin bekleme sürecinde geçici dolgu materyali olarak Cavit'in kullanılması tercih edilmiştir. Cavit'in tercih edilme nedeni, pratik kullanımı ve genleşme özelliği sayesinde sızıntı riskini en aza indirmesidir (Webber, et al., 1978).

Kök kanalına uygulanan MTA'nın uzaklaştırılması için çeşitli yöntemler literatürde denenmiştir. Rekab ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kökün koronal ve orta üçlüsündeki kalsiyum silikat bazlı simanı çıkarmak için Peeso reamer kullanılmıştır. Aynı çalışmada, #15-20 numaralı K tipi el eğeleri hafif apikal basınçlar ve çeyrek dönüşlerle çalışma uzunluğuna ulaşmak için kullanılmıştır. #25-30-35 numaralı eğeler ise örnekteki MTA'yı tamamen uzaklaştırmak amacıyla kullanılmıştır (Rekab ve Ayoubi, 2010). Retreatment tedavisinde kullanılan çeşitli döner eğeler; kalsiyum silikat bazlı simanların uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Ancak; bu simanların sert yapıları ve dentin tübüllerine sağlam bir şekilde bağlanma özellikleri nedeniyle, el eğeleri ve döner eğeler bu simanları uzaklaştırmada yetersiz kalmaktadır

(Boutsioukis, et al., 2008). Bu bağlamda; bir vaka raporunda, retreatment tedavisinin başarısız olduğu bir olguda koronal üçlüde bulunan MTA'nın bol irrigasyon eşliğinde Cavitron kullanılarak uzaklaştırıldığı bildirilmiştir. Bu durum, özellikle kalsiyum silikat bazlı simanların uzaklaştırılması sürecinde ultrasonik aletlerin önemini vurgulamaktadır (Nosrat, et al., 2012). Gerçekten de MTA ile doldurulmuş kanallarda yapılan çalışmalarda; rotary sistemlerin MTA'yı tamamen uzaklaştıramadığı, ancak ultrasonik aletlerin bu materyalin uzaklaştırılmasında daha etkili olduğu gösterilmiştir. MTA'nın sertliği ve dentine olan kimyasal bağlanma özelliği, mekanik yöntemlerle çıkarılmasını zorlaştırmaktadır. Ancak; ultrasonik aletlerin sağladığı titreşimler, MTA'nın daha etkili bir şekilde parçalanmasını ve kanaldan uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktadır (Christos, et al., 2008). Almaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kalsiyum silikat esaslı simanları uzaklaştırmak için ultrasonik uçların kullanıldığı ve bu simanların kök kanalından etkili bir şekilde çıkarıldığı rapor edilmiştir (Almaz, 2021). Bu tez çalışmasında da MTA Angelus ve MTA Flow'un uzaklaştırılması için ultrasonik uçlar kullanıldı.

Alfadda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ 'in rejeneratif endodontide kullanılan diğer kanal içi ilaçlara göre daha güçlü antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu ve yaklaşık 80 kat daha güçlü bir antibakteriyel ajan olduğu ve %65 daha fazla serbest klor içerdiği aqueous çözeltide gösterilmiştir (Alfadda, et al., 2021). $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ 'in kök dentin duvarlarının mineralizasyonunu arttırdığı dokularla uyumlu bir iyileşme süreci sağladığı ve kök hücre aktivitesini destekleyerek kök gelişimine katkıda bulunduğu vurgulanmıştır. Ayrıca; yumuşak doku çözünmesi, hücre canlılığında olumlu sonuçlar ve düşük düzeyde inflamatuvar yanıt indüklenmesi gibi avantajlı özellikler gösterdiği bildirilmiştir (Gabriela, et al., 2017). Bu tez çalışmasında, kalsiyum hipoklorit kanal içinde bir medikament olarak kullanılmıştır ve materyal; 7 gün boyunca bekletildiğinde kanal içindeki mikroorganizmaları önemli derecede azalttığı görülmüştür. Tez çalışmasının sonuçları, önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Antibakteriyel özellikler açısından, bu tez çalışmasında MTA Angelus ve MTA Flow'un benzer sonuçlar gösterdiğini ortaya koymuştur. Her iki materyal de, Simüle Vücut Sıvısı (SBF) ile temas ettiğinde kalsiyum fosfat birikintisi

oluşturarak biyoaktivite göstermekte ve kök hücreleri ile osteoblastların farklılaşması için uygun bir ortam sunmaktadır (Han ve Okiji, 2013). MTA Flow'un, MTA Angelus'a göre daha yüksek Ca/P oranına sahip olması; antiwashout jel taşıyıcısıyla ilişkili iyileştirici kimyasal özelliklerinden kaynaklanabilmektedir. Guimarães ve arkadaşlarının çalışmasında, her iki materyalin de zamanla pH seviyelerinin azaldığı ve bunun antibakteriyel etkinliği olumsuz etkileyebileceği tespit edilmiştir. Yüksek pH seviyeleri; birçok patojenik mikroorganizmanın hayatta kalmasını zorlaştırdığı için bu durum, antibakteriyel etkinliğin temel bir bileşenidir. Ancak, pH seviyelerinin zamanla düşmesi, bu etkinin azalmasına neden olabilmektedir (Guimaraes, et al., 2017). Bu sebeple; bu tez çalışmasında, materyallerin antibakteriyel etkileri yerleştirilmelerinden 7 gün sonrasında örnek alınarak incelenmiş ve üreme gözlenmemiştir. İleriye dönük çalışmalarda daha uzun sürelerde antibakteriyel etkinlik incelenmesi önerilmektedir.

Saulo ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma da MTA Angelus ve MTA Flow'un *E. Faecalis* ve *S. Aureus* üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre her iki materyal de, *E. Faecalis* üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir antimikrobiyal etki antimikrobiyal etki göstermemiştir. Ancak; MTA Flow'un tüm konsantrasyonları, *S. Aureus* üzerinde MTA Angelus'a kıyasla daha iyi performans göstermiştir (Saulo, et al., 2022). Bu tez çalışmasında ise; her iki materyal *E. Faecalis* üzerinde oldukça başarılı sonuçlar göstermiştir. Saulo ve arkadaşları; materyalleri, silikon bir modele yerleştirerek disk elde etmişler ve incelenen bakteriler üzerindeki 24 ve 48 saat sürelerindeki inhibisyon zonuna odaklanmışlardır. Fakat bu tez çalışmasında materyaller, sertleşme reaksiyonlarını direkt enfekte kanal iç duvarı üzerinde gerçekleştirmişler ve antibakteriyel etkinlik 7. günde değerlendirilmiştir. Dentinin tamponlama etkisi ve incelenen sürelerin farklı oluşunun, sonuçların paralel olmayışını açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Yoo ve arkadaşlarının çalışmasına göre; kalsiyum silikat malzemenin kanala yerleştirilmesi, intertübüler (dentin tübülleri içinde) remineralizasyonun artmasını sağladığı ve bu durumun dentin tübüllerinin derinliklerine nüfuz eden mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca; bu durumun, mikroorganizmanın göçünü ve farklı dentin bölgelerine nüfuz etmesini

önlediği bildirilmiştir (Yoo, et al., 2014). Bu tez çalışmasında da; $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ uygulanmasından 7 gün sonra MTA Angelus ve MTA Flow'un uygulanması, *Enterococcus faecalis* bakterisinin ortadan kaldırılmasının bir nedeni olabilir diye düşünmekteyiz.

Bu tez çalışmasının sonuçları, MTA Angelus ve MTA Flow materyallerinin immatür kök kanallarında antibakteriyel etki gösterdiğini ve mikroorganizmaların üremesini engellediğini göstermiştir. Ayrıca; $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ kullanılarak yapılan kanal içi dezenfeksiyonun, kanal içindeki mikroorganizmaları azalttığını göstermektedir. Tez çalışmasının sonuçları önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Araştırmalar, apikal ve koronal sızdırmazlığın rejeneratif tedavinin başarısında en önemli faktör olduğunu göstermektedir. Çünkü bu sızdırmazlık, mikroorganizmaların yeniden üremesini ve girişini engellemektedir. Fakat mikroorganizmaların yayılımı, farklı kök uzunluklarından etkilenebilmektedir. Bu nedenle, bu tez çalışmasında MTA Angelus ve MTA Flow materyallerinin antibakteriyel etkisi farklı kök uzunluklarında (7 ve 12 mm) incelenmiş, kanal içi dezenfeksiyonunda $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ kullanımı ve ardından MTA Angelus veya MTA Flow'un koronal tıkaç olarak uygulanmasının, hem 7 mm hem de 12 mm uzunluğundaki köklerde mikroorganizmaların üremesini önlediği tespit edilmiştir. Kök uzunluğunun antibakteriyel etkinlik üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar, olgunlaşmamış dişlerde farklı kök uzunluklarının MTA'nın antibakteriyel performansını önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Ayrıca rejeneratif tedavilerin başarısı, anatomik kök uzunluğundan ziyade daha çok kullanılan malzemelerin özelliklerine ve dezenfeksiyon yöntemlerine bağlıdır (Kling, et al., 1986; Zbanska, et al., 2021; Al-shammari, 2022). Bu tez çalışmasının sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Klinik çalışmalar da mevcut çalışmayla aynı şekilde, kalsiyum silikat içerikli materyallerin, mikroorganizmaların girişini önlemek ve kalan mikroorganizmaları ortadan kaldırmak için kökün koronal kısmını mühürlemek amacıyla kullanılmasının, benzer ve iyi bir performansa sahip olduğunu göstermiştir. Bir klinik çalışmada; MTA ve biyoseramik Well Root PT, koronal tıkaç olarak kullanılarak nekrotik ve açık apeksli olgunlaşmamış daimi dişlerin rejeneratif tedavisinde karşılaştırılmıştır. İncelenen vakaların %100'ü, 12 aylık

takip sonrasında klinik belirti göstermemekte ve apikal lezyon iyileşmektedir. Bununla birlikte; biyoseramik Well Root PT grubundaki vakaların %60'ında ve MTA grubundaki vakaların %40'ında, kökün uzunluğunda veya genişliğinde bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmada, iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışmada; mevcut çalışmayla aynı çizgide belirtildiği gibi hem MTA Angelus hem de MTA Flow, mikroorganizmaların nüfuzunu engellemek ve kanalda kalan mikroorganizmaların üremesini önlemek için etkili bir bariyer oluşturmuştur (Shaker, et al., 2024). Bu sonuçlar, Saoud ve arkadaşlarının klinik çalışması tarafından da onaylanmıştır. Bu çalışma; nekrotik ve olgunlaşmamış daimi dişlere sahip 20 hastada gerçekleştirilmiş, önce TAP kanal içi bileşen olarak ve sonra MTA koronal tıkaç olarak kullanılmıştır. Bu hastaların 12 aylık takibi; tüm hastaların apikal ve çevresindeki kemik dokusunun onarımının, kökün uzunluğu ve genişliğinde artış belirtisine gösterdiği gözlenmektedir (Saoud, et al., 2014).

Yohana ve arkadaşlarının bir vaka raporunda, travma geçirmiş olgunlaşmamış bir dişin apeksifikasyon tedavisinde biyoseramiklerin kullanımı bildirilmiştir. Daha önce belirtilen ve bu çalışmada da vurgulanan önceki araştırmalarla uyumlu şekilde, biyoseramiklerin mikroorganizmaların yeniden üremesini engellemek için yeterli bir sızdırmazlık sağladığı gösterilmiştir (Yohana, 2023). Ayrıca; Tammami ve arkadaşlarının bir vaka raporunda, nekrotik ve olgunlaşmamış bir daimi dişin rejeneratif tedavisi bildirilmiştir. İki hafta boyunca DAP, kanal içi bileşen olarak ve sonra MTA, koronal tıkaç olarak kullanılmıştır. Klinik ve radyografik sonuçlar, tedavinin başarılı olduğunu göstermiştir. Periapikal doku onarımı, kök olgunlaşması ve apikal foramenin kapanması; üç yıllık takip sonrasında görülmüştür (Al-Tammami ve I-Nazhan, 2017). Bu klinik çalışmaların sonuçlarına paralel olarak, bu tez çalışmasında da MTA Angelus ve MTA Flow, mikroorganizmaların üremesini önlemek için yeterli bir bariyer oluşturmuştur.

Rejeneratif endodontik tedavi prosedüründe; kanalın mikroorganizmalardan temizlenmesi ve koroner bariyer uygulamaları ile bu mevcut temiz floranın korunması, başarı sağlanmasında önemli basamaklardan biridir. Kanal içi antibakteriyel medikament kullanımı, mikroorganizmaların önemli ölçüde azalmasını sağlamaktadır. Mevcut çalışmanın sınırlamaları çerçevesinde; $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, *Enterococcus faecalis* biyofilminin azaltılmasında olumlu yönde

önemli bir performans sergilemiştir. Ayrıca; MTA Angelus ve MTA Flow'un koronal bariyer olarak kanal içi enfeksiyonunun kontrolünde etkili ve yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, in vitro koşullarda gerçekleştirilen bu çalışmanın ağız ortamını tam anlamıyla taklit edememesi, sonuçlar üzerinde sınırlayıcı bir faktör teşkil etmektedir. Bu nedenle, sonuçlarımızı desteklemek amacıyla daha büyük bir örneklem büyüklüğüne ve in vivo koşulları yansıtan ortamlara yönelik ek araştırmalar yapılması gerekmektedir.



VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu in vitro tez çalışması ve sınırlamaları dikkate alındığında, aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, kanal içinde 7 gün boyunca medikament olarak kullanıldığında mikroorganizma sayısında önemli bir azalmaya neden olmaktadır.

2. MTA Angelus ve MTA Flow, koronal tıkaç olarak kullanıldığında kök kanalında kalan mikroorganizmaları elimine etmektedir.

3. Rejeneratif tedavilerde, olgunlaşmamış dişlerin kanal uzunluğunun $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ medikament olarak kullanıldığında veya MTA Angelus ve MTA Flow gibi koronal tıkaçlar olarak tercih edilmesinin antibakteriyel performans üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

4. Bu in vitro çalışmanın sonuçları, in vivo çalışmalarla desteklenmelidir.

VIII. KAYNAKLAR

KİTAPLAR

ALAÇAM, 2012. **Endodonti, Kök ucu kapanmamış genç sürekli dişlerde kök oluşumunun teşviki ve tedavi yöntemleri.** basım yeri bilinmiyor:Ankara, Özyurt Matbaacılık.

MAKALELER

AARESTRUP, F. VE DİĞERLERİ, 2000. Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterokok faecium* from humans in the community, broilers,. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, 37(2), pp. 127-137.

ABAT, C. VE DİĞERLERİ, 2016. *Enterococcus faecalis* urinary-tract infections: do they have a zoonotic origin?. **Journal of Infection**, 73(4), pp. 305-313.

ABBASS, M. VE DİĞERLERİ, 2020. Hydrogels and dentin–pulp complex regeneration: from the benchtop to clinical translation.. **Polymers**, 12(12), p. 2935.

A, B. VE DİĞERLERİ, 2005. The *Enterococcus faecalis* SigV protein is an extracytoplasmic function sigma factor contributing to survival following heat, acid, and ethanol treatments. **Journal of bacteriology**, 187(3), pp. 1022-1035.

ACHARYA, N. VE DİĞERLERİ, 2020. Effect of Hand and Rotary Instruments on the Fracture Resistance of Teeth: An In Vitro Study. **Dent J (Basel)**, 8(2).

ALFADDA, S. VE DİĞERLERİ, 2021. Antibacterial Effect and Bioactivity of Innovative and Currently Used Intracanal Medicaments in Regenerative Endodontics. **Elsevier Inc.**, 47(8), pp. 1294-1298.

- ALGHAMDİ, F. & SHAKİR, M., 2020. The influence of *Enterococcus faecalis* as a dental root canal pathogen on endodontic treatment: A systematic review. **Cureus**, 12(3).
- ALHADLAQ, A. & MAO, J., 2005. **Tissue-engineered osteochondral constructs in the shape of an articular condyle**. 87(5), pp. 936-944.
- AL-HİYASAT, A., BARRİESHİ-NUSAİR, K. & AL-OMARİ, M., 2006. The radiographic outcomes of direct pulp-capping procedures performed by dental students: a retrospective study. **Am Dent Assoc**, pp. 137,12,1699-705.
- ALMAZ, M., 2021. Rejenerasyon Tedavisinde Kullanılan Farklı Trikalsiyum Silikat Simanların Kanaldan Uzaklaştırılma Etkinliğinin Mikro Bilgisayarlı Tomografi ile değerlendirmesi. **Kırıkkale: Pedodonti Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi**.
- ALMEİDA, A. VE DİĞERLERİ, 2014. Comparative Evaluation of Calcium Hypochlorite and Sodium Hypochlorite Associated with Passive Ultrasonic Irrigation on Antimicrobial Activity of a Root Canal System Infected with *Enterococcus faecalis*: An In Vitro Study. **Journal of Endodontics**, 40(12), pp. 1953-1957.
- AL-RAYESSE, R. VE DİĞERLERİ, 2024. Influence of Bioceramic Cements on the Quality of Obturation of the Immature Tooth: An In Vitro Microscopic and Tomographic Study. **Bioengineering**, 11(3), p. 213.
- AL-SHAMMARİ, M. G., 2022. Regenerative Endodontic Procedure in Immature Permanent Teeth. %1 içindeA. Moolla, dü. **Clinical Concepts and Practical Management Techniques in Dentistry**. basım yeri bilinmiyor:Intechopen, pp. 1-13.
- AL-TAMMAMİ, M. & L-NAZHAN, S., 2017. Retreatment of failed regenerative endodontic of orthodontically treated immature permanent maxillary central incisor: a case report. **Restor Dent Endod**, 42(1), pp. 65-71.
- ALY, M. VE DİĞERLERİ, 2019. Clinical and radiographic evaluation of Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate in revascularization of non-vital immature permanent anterior teeth (randomized clinical

- study). **International Journal of Paediatric Dentistry**, 29(4), pp. 464-473.
- AMİN, S. & GAWDAT, S., 2018. Retention of BioAggregate and MTA as coronal plugs after intracanal medication for regenerative endodontic procedures: an ex vivo study. **Restor Dent Endod**, 43(3), p. e18.
- AMLER, 1997. The age factor in human extraction wound healing. **J Oral Maxillofac Surg**, 35(3), pp. 193-197.
- ANDREASEN, J., FARİK, B. & MUNKSGAARD, E., 2002. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. **Dent Traumatol**, 18(3), pp. 134-137.
- ANİTUA, E. VE DİĞERLERİ, 2006. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. **Trends Biotechnol**, 24(5), pp. 227-234.
- ARANDİ, N. & RABİ, T., 2018. TheraCal LC: from biochemical and bioactive properties to clinical applications. **International journal of dentistry**.
- ASHRAF, F. F. & NOSRAT, A., 2013. Pulp regeneration in previously infected root canal space. **Endodontic Topics**, 28(1), pp. 24-37.
- AZZA, T., GHAETH, H. Y., GRACE F., G. & RICHARD L., G., 2016. Effect of Antimicrobials Used in Regenerative Endodontic Procedures on 3-week-old *Enterococcus faecalis* Biofilm. **JOE**, 42(2), pp. 258-262.
- BAKHTIAR, H. VE DİĞERLERİ, 2017. Second-generation Platelet Concentrate (Platelet-rich Fibrin) as a Scaffold in Regenerative Endodontics: A Case Series. **J Endod**, 43(3), pp. 401-408.
- BALTO, H., AL-MADİ, E., AL-MOHAİDİB, M. & AL-YAHYA, F., 2007. Effectiveness of different intracanal medications in eliminating *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. **Journal of Contemporary Dental Practice**, 8(1), pp. 99-106.
- BANCHS, F. & TROPE, M., 2004. Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol?. **J Endod**, Cilt 4, pp. 196-200.

- BANSAL, R. & BANSAL, R., 2011. Regenerative endodontics: a state of the art. **Indian J Dent Res**, 22(1), p. 122.
- BARCELONA-ANDRÉS, B., MARINA, A. & RUBÍO, V., 2002. Gene structure, organization, expression, and potential regulatory mechanisms of arginine catabolism in *Enterococcus faecalis*.. **Journal of bacteriology**, 184(22), pp. 6289-6300.
- BARRON, J., D.B, K. & B.R, R., 2005. Laser printing of single cells: statistical analysis, cell viability, and stress.. **Ann Biomed Eng**, 33(2), pp. 121-30.
- BARTHEL, C., ROSENKRANZ, B., LEUENBERG, A. & ROULET, J., 2000. Pulp capping of carious exposures: treatment outcome after 5 and 10 years: a retrospective study. **J Endod**, 26(9), pp. 525-528.
- BASRANI, B. & HAAPASALO, M., 2012. Update on endodontic irrigating solutions. **Endodontic topics**, 27(1), pp. 74-102.
- BASTA, D., RESLAN, M., RAYYAN, M. & SAYED, M., 2023. Evaluation of Antibacterial Effect of New Sealer "Neoseal" and Two Commercially Used Endodontic Sealers against *Enterococcus faecalis*: An In Vitro Study. **J Contemp Dent Pract**, 24(11), pp. 871-876.
- BATUR, Y., 2013. İki farklı kalsiyum hidroksit preparatının endodontik tedavi gören dişlerin dentin kırılma direncine olan etkisinin incelenmesi. **J Istanbul Univ Fac Dent**, 47(2), pp. 41-49.
- BAUER, A. W., KIRBY, W. M. M., SHERRIS, J. C. & TURCK, M., 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. **American Journal of Clinical Pathology**, 45(4), pp. 493-496.
- BENAVIDES, M., HERNÁNDEZ, E. & REYES-CARMONA, J., 2021. Ex Vivo Analysis of MTA FLOW® Biomineralization and Push-Out Strength: A Pilot. **-ODOVTOS-Int. J. Dental Sc.**, 23(1), pp. 76-90.
- BERNABÉ, P. VE DİĞERLERİ, 2007. Histological evaluation of MTA as a root-end filling material. **Int Endod J**, 40(10), pp. 758-65.
- BİALY, M. VE DİĞERLERİ, 2021. In Vitro Fracture Resistance of Endodontically Treated Premolar Teeth Restored with Prefabricated

and Custom-Made Fibre-Reinforced Composite Posts. **Materials (Basel)**, 14(20).

BIZZINI A, ZHAO C, BUDIN-VERNEUIL A, SAUVAGEOT N, GIARD J-C, AUFFRAY Y, HARTKE A., 2010. Glycerol is metabolized in a complex and strain-dependent manner in *Enterococcus faecalis*. **Journal of bacteriology**, 192(3), pp. 779-785.

BJØRNDAL, L. & KIDD, E., 2005. The treatment of deep dentine caries lesions. **Dent Update**, Cilt 7, pp. 402-404.

BLATTES, G. VE DIĞERLERİ, 2017. Cell migration, viability and tissue reaction of calcium hypochlorite based-solutions irrigants: An in vitro and in vivo study.. **ODOVTOS-Int. J. Dental Sc**, 23(1), pp. 76-90.

BOUSIOUKIS, C., NOULA, G. & LAMBRIANIDIS, T., 2008. Ex vivo study of the efficiency of two techniques for the removal of mineral trioxide aggregate used as a root canal filling material. **Journal of endodontics**, 34(10), pp. 1239-1242.

BUKHARI, S. & KARABUCAK, B., 2019. The antimicrobial effect of bioceramic sealer on an 8-week matured *Enterococcus faecalis* biofilm attached to root canal dentinal surface.. **Journal of endodontics**, 45(8), pp. 1047-1052.

CAICEDO, R., ABBOTT, P., ALONGI, D. & ALARCON, M., 2006. Clinical, radiographic and histological analysis of the effects of mineral trioxide aggregate used in direct pulp capping and pulpotomies of primary teeth. **Aust Dent J**, 51(4), pp. 297-305.

CAMILLERİ, J., MONTESIN, F., DI, S. L. & PITT FORD, T., 2005. The chemical constitution and biocompatibility of accelerated Portland cement for endodontic use. **International endodontic journal**, 38(11), pp. 834-842.

CARDOSO, L. VE DIĞERLERİ, 2019. Effect of EDTA, sodium, and calcium hypochlorite on the inorganic component of root canal dentin: A SEM analysis. **Microscopy Research and Technique**, 82(2), pp. 128-133.

- CASSIDY, N., FAHEY, M., PRIME, S. & SMITH, A., 1997. Comparative analysis of transforming growth factor- β isoforms 1–3 in human and rabbit dentine matrices. **Archives of oral biology**, 42(3), pp. 219-223.
- CECCHIN, D. VE DİĞERLERİ, 2017. Effect of synthetic and natural-derived novel endodontic irrigant solutions on mechanical properties of human dentin. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, 28(9), p. 141.
- ÇELİKTEN, B., YALNIZ, H. & ZIRAMAN, F., 2017. Kök kanallarına kalsiyum hidroksit patı uygulanmamış dişler ile uygulandıktan sonra farklı kanal patları ile doldurulan dişlerin kırılma dirençlerinin değerlendirilmesi. **EADS**, Cilt 44, pp. 9-14.
- CEYHAN, D. & AKDİK, C., 2018. Apeksifikasyondan Apeksogeneze Geleneksel ve Güncel Tedavi Yöntemleri. **EÜ Dişhek Fak Derg**, 39(1), pp. 8-18.
- CHANG, K; CHEN, R-S; CHANG, F-H; CHEN, M-H, 2019. Promoting dentinogenesis of DPSCs through inhibiting microRNA-218 by using magnetic nanocarrier delivery. **Journal of the Formosan Medical Association**, 118(6), pp. 1005-1013.
- CHEN, M. VE DİĞERLERİ, 2012. Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. **Int Endod J**, 45(3), pp. 294-305.
- CHEN, Y., JOVANI-SANCHO, M. M. & SHETH, C., 2015. Is revascularization of immature permanent teeth an effective and reproducible technique?. **Dent Traumatol**, 31(6), pp. 429-436.
- CHEN, Y. VE DİĞERLERİ, 2015. Potential dental pulp revascularization and odonto-/osteogenic capacity of a novel transplant combined with dental pulp stem cells and platelet-rich fibrin. **Cell Tissue Res**, 361(2), pp. 439-455.
- CHRISTOS, B., GIOVANA, N. & THEODOR, L., 2008. Ex Vivo Study of the Efficiency of Two Techniques for the Removal of Mineral Trioxide

- Aggregate Used as a Root Canal Filling Material. **Journal of Endodontics**, 34(10), pp. 1239-1242.
- CRUZ-FILHO, A. VE DIĞERLERİ, 2011. Effect of chelating solutions on the microhardness of root canal lumen dentin. **J Endod**, 37(3), pp. 358-362.
- DA SILVA AR, BORTOLUZZI EA, VITALI FC, BOLAN M, CARDOSO M, 2023. Evaluation of pH and calcium ions release of two tricalcium silicate-based sealers through roots of primary teeth. **J Conserv Dent**, 26(1), pp. 42-46.
- DAHL, A. & BRUUN, N., 2013. Enterococcus faecalis infective endocarditis: focus on clinical aspects. **Expert review of cardiovascular therapy**, 11(9), pp. 1247-1257.
- DARAK, P. VE DIĞERLERİ, 2020. Comparative evaluation of fracture resistance of simulated immature teeth and its effect on single visit apexification versus complete obturation using MTA and biodentine. **Journal of family medicine and primary care**, 9(4), pp. 2011-2015.
- DE ALMEIDA AP, SOUZA MA, MIYAGAKI DC, BELLO YD, CECCHIN D, FARINA AP, 2014. Comparative Evaluation of Calcium Hypochlorite and Sodium Hypochlorite Associated with Passive Ultrasonic Irrigation on Antimicrobial Activity of a Root Canal System Infected with Enterococcus faecalis: An In Vitro Study. **Journal of Endodontics**, 40(12), pp. 1953-1957.
- DELGADO RJ, GASPAROTO TH, SİPERT CR, PİNHEIRO CR, MORAES IG, GARCIA RB, ET AL, 2010. Antimicrobial effects of calcium hydroxide and chlorhexidine on Enterococcus faecalis. **Journal of endodontics**, 36(8), pp. 1389-1393.
- DELİKAN, E. & AKSU, S., 2020. Comparison of the sealing ability of apical tıkaçmaterials in simulated open apices: An: in vitro: study. **ournal of Oral Research and Review**, 12(2), pp. 70-75.

- DİKBAS, I. VE DİĞERLERİ, 2014. Investigation of the effect of different prefabricated intracanal posts on fracture resistance of simulated immature teeth. **Dent Traumatol**, 30(1), pp. 49-51.
- DİOGENES A, HENRY MA, TEIXEIRA FB, HARGREAVES KM, 2013. An update on clinical regenerative endodontics. **Endodontic Topics**, 28(1), pp. 2-23.
- DİOGENES, A., RUPAREL, N., TEIXEIRA, F. & HARGREAVES, K., 2014. Translational science in disinfection for regenerative endodontics. **J Endod**, Cilt 40, pp. 52-57.
- DOHAN, D. VE DİĞERLERİ, 2006. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 101(3), pp. 37-44.
- DUTTA, A. & SAUNDERS, W., 2012. Comparative Evaluation of Calcium Hypochlorite and Sodium Hypochlorite on Soft-tissue Dissolution. **Journal of Endodontics**, 38(10), pp. 1395-1398.
- ELISSEEFF, J., PULEO, C., YANG, F. & SHARMA, B., 2005. Advances in skeletal tissue engineering with hydrogels. **Orthodontics & craniofacial research**, 8(3), pp. 150-161.
- EL-MELİGY, O. & A. D., 2006. Comparison of apexification with mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide.. **Pediatric Dentistry**, 28(3), pp. 248-253.
- ELNAGGAR, S. VE DİĞERLERİ, 2021. Effect of different irrigation protocols for applications in regenerative endodontics on mechanical properties of root dentin. **Australian Endodontic Journal**, 47(2), pp. 228-235.
- ELNAGHY, A. & ELSAKA, S., 2016. Fracture resistance of simulated immature teeth filled with Biodentine and white mineral trioxide aggregate—an in vitro study. **Dent Traumatol**, 32(2), pp. 116-120.
- EL-SAYED, K., KLİNGEBİEL, P. & DÖRFER, C., 2016. Toll-like receptor expression profile of human dental pulp stem/progenitor cells.. **Journal of Endodontics**, 42(3), pp. 413-417.

- EL-SHERİF, S., SHERİEF, D. & EL-REFAİ, D., 2022. Evaluation of the pH, calcium ion release, and antibacterial effect of a premixed bioceramic endodontic sealer. **Gen Dent**, 70(1), pp. 40-44.
- ENACHOUR A, MULLER C, DABROWSKI-COTON M, LE BRETON Y, GIARD J-C, RINCÉ A, ET AL., 2005. The Enterococcus faecalis SigV protein is an extracytoplasmic function sigma factor contributing to survival following heat, acid, and ethanol treatments. **Journal of bacteriology**, 187(3), pp. 1022-1035.
- EVANS M, DAVIES J, SUNDQVIST G, FIGDOR D, 2002. Mechanisms involved in the resistance of Enterococcus faecalis to calcium hydroxide. **International Endodontic Journal**, 35(3), pp. 221-228.
- FAHMY, S. VE DIĞERLERİ, 2017. Investigation of the regenerative potential of necrotic mature teeth following different revascularisation protocols. **Australian Endodontic Journal**, 43(2), pp. 73-82.
- FAİZUDDİN, U. VE DIĞERLERİ, 2015. Revitalization of traumatized immature tooth with platelet-rich fibrin. **Contemp Clin Dent**, 6(4), pp. 574-576.
- FEHR VD, OSTBY BN, 1963. Effect of edta and sulfuric acid on root canal dentin. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, 16(2), pp. 199-205.
- FORMOSA, L., MALLIA, B. & CAMILLERI, J., 2014. Push-out bond strength of MTA with antiwashout gel or resins. **International Endodontic Journal**, 47(5), pp. 454-462.
- FOUAD AF, NOSRAT A, 2013. Pulp regeneration in previously infected root canal space. **Endod Top**, Cilt 40, pp. 24-37.
- FRIEDLANDER, L., CULLINAN, M. & LOVE, R., 2009. Dental stem cells and their potential role in apexogenesis and apexification. **International Endodontic Journal**, 42(11), pp. 955-962.
- FURUMURA, M. VE DIĞERLERİ, 2006. Virulence-associated characteristics of Enterococcus faecalis strains isolated from clinical sources. **Brazilian Journal of Microbiology**, Cilt 37, pp. 230-236.

- GABRIELA, B. F. B. VE DİĞERLERİ, 2017. Cell migration, viability and tissue reaction of calcium hypochlorite based-solutions irrigants: An in vitro and in vivo study. **Archives of Oral Biology**, Cilt 73, pp. 34-39.
- GALLER K, KRASTL G, SİMON S, VAN GORP G, MESCHİ N, VAHEDİ B, LAMBRECHTS P, 2016. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. **International endodontic journal**, 49(8), pp. 717-723.
- GHODDUSİ, J., FORGHANİ, M. & PARİSAY, I., 2014. ew Approaches in Vital Pulp Therapy in Permanent Teeth. **Iran Endod**, pp. 15-22.
- GIARD, J.-C.VE DİĞERLERİ, 1996. Starvation-induced multiresistance in Enterococcus faecalis JH2-2.. %1 içinde **Current microbiology**. basım yeri bilinmiyor:yazarı bilinmiyor, pp. 264-271.
- GOKTURK, H. & OZKOCAN, I., 2022. The effect of different chelators on the dislodgement resistance of MTA Repair HP, MTA Angelus, and MTA Flow. **Odontology**, Cilt 110, pp. 20-26.
- GOLDBERG, M. & SMİTH, A., 2004. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, 15(1), pp. 13-27.
- GOVAN JR, DERETİC V, 1996. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia. **Microbiological reviews**, 60(3), pp. 539-574.
- GUİMARAES, B. M. VE DİĞERLERİ, 2017. Chemical-physical properties and apatite-forming ability of mineral trioxide aggregate flow. **Journal of Endodontics**, 43(10), pp. 1692-1696.
- GÜVEN, Y., ALADAĞ, H. & ARSLAN, H., 2021. Rejeneratif Endodontik Tedavi Protokolüne Göre Pulpa Boşluğu Bariyeri Olarak Biodentin ve MTA Kullanımının Yapay Olarak Taklit Edilmiş Olgunlaşmamış Köke Sahip Dişlerin Kırılma Dirençlerine Etkisi. **Atatürk Univ Diş Hekim Fak Derg**, 31(1), pp. 39-45.

- HAAPASALO, M., ENDAL, U., ZANDI, H. & COIL, J. M., 2007. Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions.. **Endodontic Topics**, 16(1), pp. 77-102.
- HAAPASALO, M. & ØRSTAVIK, D., 1987. In vitro infection and of dentinal tubules.. **Journal of dental research**, 66(8), pp. 1375-1379.
- HAAPASALO, M., QIAN, W., SHEN, Y. & WANG, Z., 2007. Irrigation in endodontics.. **Dental Clinics of North America**, 54(2), pp. 291-312.
- HAN, L. & OKIJI, T., 2013. Uptake of calcium and silicon released from calcium silicate-based endodontic materials into root canal dentine.. **International Endodontic Journal**, 46(8), pp. 764-773.
- HARGREAVES, K., GIESLER, T., HENRY, M. & WANG, Y., 2008. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold?. **Pediatr Dent**, 30(3), pp. 253-260.
- HASHIMOTO, K. VE DIĞERLERİ, 2018. EDTA treatment for sodium hypochlorite-treated dentin recovers disturbed attachment and induces differentiation of mouse dental papilla cells. **Journal of endodontics**, 44(2), pp. 256-262.
- HERNÁNDEZ-JIMÉNEZ, E. VE DIĞERLERİ, 2013. Biofilm vs. planktonic bacterial mode of growth: Which do human macrophages prefer?. **Biochemical and Biophysical Research Communications**., 441(4), pp. 947-952.
- HUBBLE, T. VE DIĞERLERİ, 2003. Influence of Enterococcus faecalis proteases and the collagen-binding protein, Ace, on adhesion to dentin.. **Oral microbiology and immunology**, 18(2), pp. 121-126.
- HUGO, F., HILGERT, J., DE SOUSA, M. & CURY, J., 2009. Oral status and its association with general quality of life in older independent-living south-Brazilians. **Community Dental and Oral Epidemiology**, Cilt 37, pp. 231-240.
- HÜLSMANN, M., PETERS, O. & DUMMER, P., 2005. Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. **Endodontic topics**, 10(1), pp. 30-76.

- HUYCKE, M., SAHM, D. & GILMORE, M., 1998. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. **Emerging infectious diseases**, 4(2), p. 239.
- IFTIKHAR, S. VE DİĞERLERİ, 2021. The trends of dental biomaterials research and future directions: A mapping review. **The Saudi dental journal**, 33(5), pp. 229-238.
- IGNA, 2021. Vital Pulp Therapy in Primary Dentition: Pulpotomy-A 100-Year Challenge. **Children (Basel)**, pp. 8-10.
- INGLE, J., BAKLAND, L. & BAUMGARTNER, J., 2007. **Ingle's endodontics** 6th. basım yeri bilinmiyor:yazarı bilinmiyor
- ISLAM, I., CHNG, H. K. & YAP, A. U. J., 2006. Comparison of the physical and mechanical properties of MTA and Portland cement. **Journal of Endodontics**, 32(3), pp. 193-197.
- JAIN, P., NANDA, Z., DEORE, R. & GANDHI, A., 2019. Effect of acidic environment and intracanal medicament on push-out bond strength of biodentine and mineral trioxide aggregate plus: an in vitro study.. **Medicine and Pharmacy Reports**, 92(3), p. 277.
- JAIN, P., NANDA, Z., DEORE, R. & GANDHI, A., tarih yok
- JEERUPHAN, T. VE DİĞERLERİ, 2012. Mahidol study 1: comparison of radiographic and survival outcomes of immature teeth treated with either regenerative endodontic or apexification methods: a retrospective study. **Journal of endodontics**, 38(10), pp. 1330-1336.
- JERNVALL, J. & THESLEFF, I., 2000. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. **Mechanisms of development**, 92(1), pp. 19-29.
- JITARU, S. VE DİĞERLERİ, 2016. The use of bioceramics in endodontics-literature review. **Clujul medical**, 89(4), p. 470.
- KAYA, M., 2020. Biyoseramiklerin Antibakteriyel Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Yöntemler ve Sonuçlar.. **Journal of Dental Research**, 99(3), pp. 456-462.

- KAYAOGLU, G. & ØRSTAVIK, D., 2004. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease.. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, 15(5), pp. 308-320.
- KİM, S. VE DİĞERLERİ, 2018. Regenerative endodontics: a comprehensive review. **International endodontic journal**, 51(12), pp. 1367-1388.
- KİNDLER, 2005. Postnatal stem cell survival: does the niche, a rare harbor where to resist the ebb tide of differentiation, also provide lineage-specific instructions?. **J Leukoc Biol**, 78(4), pp. 836-844.
- KLEİN, G., 2003. Taxonomy, ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. **International journal of food microbiology**, 88(2-3), pp. 123-131.
- KLING, M., M, C. & I, M., 1986. Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. **Endod Dent Traumatol**, 2(3), pp. 83-89.
- KOCH, S., HUFNAGEL, M., THEILACKER, C. & HUEBNER, J., 2004. Enterococcal infections: host response, therapeutic, and prophylactic possibilities. **Vaccine.**, 22(7), pp. 822-830.
- KONTAKIOTIS, E., FILIPPATOS, C., TZANETAKIS, G. & AGRAFIOTI, A., 2015. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. **Journal of endodontics**, 41(2), pp. 146-154.
- KRATUNOVA, E. & SİLVA, D., 2018. Pulp therapy for primary and immature permanent teeth: an overview. **General dentistry**, 66(6), pp. 30-38.
- LAWLEY, G., SCHİNDLER, W., WALKER, W. & KOLODRUBETZ, D., 2004. Evaluation of ultrasonically placed MTA and fracture resistance with intracanal composite resin in a model of apexification. **Journal of En, Cilt 30**, pp. 167-172.
- LEE, B. VE DİĞERLERİ, 2011. Muroid *Pseudomonas aeruginosa* isolates maintain the biofilm formation capacity and. **Apmis**, 119(4-5), pp. 263-274.

- LENZÌ R, TROPE M, 2012. Revitalization procedures in two traumatized incisors with different biological outcomes. **Journal of Endodontics**, 38(3), pp. 411-414.
- LERTMALAPONG, P., JANTARAT, J., SRISATJALUK, R. & KOMOLTRÍ, C., 2019. Bacterial leakage and marginal adaptation of various bioceramics as apical tıkaçın open apeks model. **Journal of investigative and clinical dentistry**, 10(1), p. e12371.
- LİN, D., WADA, S. & JİMENEZ-LUCHO, V., 1998. Enterococcus faecalisendocarditis presenting as meningitis. **Infection**, 26(5), pp. 304-305.
- LİN, L. VE DİĞERLERİ, 2014. Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report. **Journal of endodontics**, 40(2), pp. 291-295.
- LİNSUWANONT, P., SİNPİTAKSAKUL, P. & LERTSAKCHAI, T., 2017. Evaluation of root maturation after revitalization in immature permanent teeth with nonvital pulps by cone beam computed tomography and conventional radiographs. **International endodontic journal**, 50(9), pp. 836-846.
- LİU, H. VE DİĞERLERİ, 2022. In vitro evaluation of the antibacterial effect of four root canal sealers on dental biofilms. **Clin Oral Investig**, 26(6), pp. 4361-4368.
- LOLATO A, BUCCHİ C, TASCHİERİ S, KABBANEY AE, FABBRO MD, 2016. Platelet concentrates for revitalization of immature necrotic teeth: a systematic review of the clinical studies. **Platelets**, 27(5), pp. 383-392.
- LOVELACE, T., HENRY, M., HARGREAVES, K. & DİOGENES, A., 2011. A. Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. **Journal of endodontics**, 37(2), pp. 133-138.
- LOVE, R., 2001. Enterococcus faecalis—a mechanism for its role in endodontic failure. **International endodontic journal**, 34(5), pp. 399-405.

- LOVE, R., 2004. Invasion of dentinal tubules by root canal bacteria.. **Endodontic Topics**, 9(1), pp. 52-65.
- LYNNE, R. VE DIĞERLERİ, 2003. In vitro antimicrobial activity of various medication preparations on *E. faecalis* in root canal dentin. **Journal of endodontics**, 29(3), pp. 187-190.
- MA, J., SHEN, Y., STOJICIC, S. & HAAPASALO, M., 2011. Biocompatibility of two novel root repair materials. **Journal of endodontics**, 37(6), pp. 793-798.
- MANİGLİA-FERREIRA, C. VE DIĞERLERİ, 2016. In vitro evaluation of the antimicrobial effects of different intracanal medications in necrotic immature teeth. **European Archives of Paediatric Dentistry**, Cilt 17, pp. 251-255.
- MAPARA, P. VE DIĞERLERİ, 2020. Comparative evaluation of calcium release of the apical plugs formed by mineral trioxide aggregate, Biodentine, and EndoSequence root repair material with and. **J Indian Soc Pedod Prev Dent**, 38(2), pp. 132-137.
- MARGELOS, J., ELIADES, G., VERDELIS, C. & PALAGHIAS, G., 1997. Interaction of calcium hydroxide with zinc oxide-eugenol type sealers: a potential clinical problem. **J Endod**, 23(1), pp. 43-48.
- MARTÍN, D., DE ALMEIDA, J. & HENRY, M., 2014. Concentration- dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. **J Endod**, Cilt 40, pp. 51-55.
- MARX, 2001. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. **Implant Dent**, 10(4), pp. 225-228.
- MASSI S, TANOMARU-FILHO M, SILVA GF, DUARTE MA, GRIZZO LT, BUZALAF MA, GUERREIRO-TANOMARU JM, 2011. pH, calcium ion release, and setting time of an experimental mineral trioxide aggregate-based root canal sealer. **J Endod**, 37(6), pp. 844-846.
- MASSOUD, S., MOUSSA, S., HANAFY, S. & EL BACKLY, R., 2017. Evaluation of the microhardness of root canal dentin after different irrigation protocols (in vitro study). **Alex Dent J**, 42(1), pp. 73-79.

- MATSUO, T., NAKANISHI, T., SHIMIZU, H. & EBISU, S., 1996. A clinical study of direct pulp capping applied to carious-exposed pulps. **J Endod**, Cilt 22, p. 551.
- MILLER, W., MUNITA, J. & ARIAS, C., 2014. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci.. **Expert review of anti-infective therapy**., 12(10), pp. 1221-1236.
- MITCHELL, P., FORD, T., TORABINEJAD, M. & MCDONALD, F., 1999. Osteoblast biocompatibility of mineral trioxide aggregate. **Biomaterials**, 20(2), pp. 167-173.
- MOELLERİNG JR, R., 1998. Vancomycin-resistant enterococci. **Reviews of Infectious Diseases**, 26(5), pp. 1196-1199.
- MOHAMMADI, Z., SHALAVI, S. & JAFARZADEH, H., 2013. Ethylenediaminetetraacetic acid in endodontics. **Eur J Dent**, 7(1), pp. 135-142.
- MONDELLI, J. VE DIĞERLERİ, 2019. Biocompatibility of mineral trioxide aggregate flow and biodentine. **International Endodontic Journal**, 52(2), pp. 193-200.
- MONTERO-MIRALLES, P., MARTÍN-PEINADO, F. J., GARCÍA-SÁNCHEZ, M. M. & RUÍZ-LÍNARES, M., 2018. Comparative analysis of the physical and chemical properties of MTA Flow, ProRoot MTA, and MTA Angelus. **International Endodontic Journal**, 51(2), pp. 225-234.
- MOODNICK, R., 1963. Kısa kanal dolgusu tekniği. **Journal of Endodontics**, 3(2), pp. 91-95.
- MURRAY, P., GARCÍA-GODOY, F. & HARGREAVES, K., 2007. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. **J Endod**, 33(4), pp. 377-390.
- NAKASHİMA, 2005. Tissue engineering in endodontics. **Aust Endod**, 31(3), pp. 111-113.

- NALLAPAREDDY, S. VE DIĞERLERİ, 2006. Endocarditis and biofilm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. **The Journal of clinical investigation**, 116(10), pp. 82799-2807.
- NEELAKANTAN, P., SHARMA, S. & SHEMES, H., 2015. Influence of root canal sealer on bacterial elimination during endodontic retreatment: A systematic review.. **International Endodontic Journal**, 48(9), pp. 695-703.
- NIRANJAN, B. VE DIĞERLERİ, 2016. Biodentine-a new novel bio-inductive material for treatment of traumatically injured tooth (single visit apexification). **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, 10(9), p. ZJ03.
- NOSRAT, A., HOMAYOUNFAR, N. & OLOOMI, K., 2012. Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review. **Journal of endodontics**, 38(10), pp. 1428-1434.
- NOSRAT, A., SEİFİ, A. & ASGARY, S., 2011. Regenerative endodontic treatment (revascularization) for necrotic immature permanent molars: a review and report of two cases with a new biomaterial. **Journal of endodontics**, 37(4), pp. 562-567.
- NYGAARD-OSTBY, B., 1961. The role of the blood clot in endodontic therapy. **Acta Odont Scand**, Cilt 19, pp. 323-53.
- OK, E. VE DIĞERLERİ, 2016. Fracture resistance of simulated immature teeth after apexification with calcium silicate-based materials. **Eur J Dent**, 10(2), pp. 188-192.
- ONO, S., MURATANI, T. & MATSUMOTO, T., 2005. Mechanisms of resistance to imipenem and ampicillin in *Enterococcus faecalis*.. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 49(7), pp. 2954-2958.
- PELEPENKO, L. E. VE DIĞERLERİ, 2021. Physicochemical, antimicrobial, and biological properties of White-MTAFlow. Clinical Oral Investigations. **Clinical Oral Investigations**, 25(2), pp. 663-672.

- PETERS, O., SCHÖNENBERGER, K. & LAIB, A., 2001. Effects of four Ni–Ti preparation techniques on root canal geometry assessed by micro computed tomography. **International endodontic journal**, 34(3), pp. 221-230.
- PETRINO JA, BODA KK, SHAMBARGER S, BOWLES WR, MCCLANAHAN SB, 2010. Challenges in regenerative endodontics: a case series. **Journal of endodontics**, 36(3), pp. 536-541.
- PINTO, A. VE DIĞERLERİ, 2006. Clinical and microbiological effect of calcium hydroxide protection in indirect pulp capping in primary teeth. **Am J Dent**, p. 19.
- PRADO, M., GUSMAN, H., GOMES, B. & SÍMAO, R., 2011. Scanning electron microscopic investigation of the effectiveness of phosphoric acid in smear layer removal when compared with EDTA and citric acid. **J Endod**, 37(2), pp. 255-258.
- P, S., RS, A. & P, C., 2019. Influence of adjuncts to irrigation in the disinfection of large root canals. **Journal of endodontics**, 45(3), pp. 332-337.
- RAFTER, M., 2005. Apeksifikasyon: Geleneksel ve rejeneratif yöntemler. **Journal of Endodontics**, 31(2), pp. 91-96.
- RAFTER, M., 2005. Apexification: a review. **Dent Traumatol**, 21(1), pp. 1-8.
- RAGHOEBAR, G. VE DIĞERLERİ, 2005. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor?. **Clin Oral Implants Res**, 16(3), pp. 349-356.
- RAMSEY, M., HARTKE, A. & HUYCKE, M., 2014. *The physiology and metabolism of enterococci*. **Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection**. [Çevrimiçi].
- RATHNAYAKE, I., HARGREAVES, M. & HUYGENS, F., 2012. Antibiotic resistance and virulence traits in clinical and environmental *Enterococcus faecalis* and *Enterokok faecium* isolates.. **Systematic and applied microbiology**, 35(5), pp. 326-333.
- RC, M. J., 1998. Vancomycin-resistant enterococci. **Reviews of Infectious Diseases**, 26(5), pp. 1196-1199.

- READER, C., BONÍFACE, M. & BUJANDA-WAGNER, S., 1994. Refractory endodontic lesion associated with *Staphylococci aureus*. **Journal of endodontics**, 20(12), pp. 607-609.
- REKAB, M. & AYOUBÍ, H., 2010. Removing (MTA) and (PC) From the Straight Root Canals Using.
- RÍCUCCI, D., SÍQUEIRA JR, J., BATE, A. & FORD, T., 2009. Histologic investigation of root canal–treated teeth with apical periodontitis: a retrospective study from twenty-four patients.. **Journal of endodontics**, 35(4), pp. 493-502.
- R, L., 2001. *Enterococcus faecalis*—a mechanism for its role in endodontic failure.. **International endodontic journal**, 34(5), pp. 399-405.
- SANTIAGO, M. VE DIĞERLERİ, 2011. pH, calcium ion release, and setting time of an experimental mineral trioxide aggregate-based root canal sealer. **JOE**, 37(6), pp. 844-846.
- SAOUD, T. VE DIĞERLERİ, 2014. Clinical and radiographic outcomes of traumatized immature permanent necrotic teeth after revascularization/revitalization therapy. **J Endod**, 40(12), pp. 1946-1952.
- SARRAF, P., NEKOOFAR, M., SHEYKHREZAE, M. & DUMMER, P., 2019. Fracture resistance of immature incisors following root filling with various bioactive endodontic cements using an experimental bovine tooth model. **Eur J Dent**, 13(02), pp. 156-160.
- SASANAKUL, P., AMPORNARAMVETH, . R. S. & CHIVATXARANUKUL, P., 2019. Influence of Adjuncts to Irrigation in the Disinfection of Large Root Canals. **Journal of Endodontics**, 45(3), pp. 332-337.
- SATO, I. VE DIĞERLERİ, 1996. Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. **Int Endod J**, 29(2), pp. 118-124.
- SAULO, A. D. S. J. VE DIĞERLERİ, 2022. Assessment of antibacterial activity of MTA Flow® against *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus*

- aureus: An In vitro study. **International Journal of Medical and Health Research**, 8(4), pp. 53-58.
- ŞEN, B., ERTÜRK, Ö. & PİŞKİN, B., 2009. The effect of different concentrations of EDTA on instrumented root canal walls. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 108(4), pp. 622-627.
- SENO, Y. VE DİĞERLERİ, 2005. Clinical implications of biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in the urinary tract. **Acta Medica Okayama**, 59(3), pp. 79-87.
- SHABAHANG, S., 2013. Treatment options: apexogenesis and apexification. **Pediatr Dent**, 39(3), pp. 26-29.
- SHAKER, A., REKAB, M., ALHARİSSY, M. & KHAROUF, N., 2024. Revascularization of Non-Vital, Immature, Permanent Teeth with Two Bioceramic Cements: A Randomized Controlled Trial. **Ceramics**, 7(1), pp. 86-100.
- SHARMA, D., MİSBA, L. & KAN, A., 2019. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities.. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), pp. 1-10.
- SHEN, Y., STOJICIC, S., QIAN, W. & HAAPASALO, M., 2011. The synergistic antimicrobial effect by mechanical agitation and two chlorhexidine preparations on biofilm bacteria.. **Journal of Endodontics**, 37(1), pp. 100-104.
- SHİN, S. A. J. M. R. & L. L., 2009. Regenerative endodontic treatment for immature teeth: A review.. **Journal of Endodontics**, 35(4), pp. 524-536.
- SHIVASHANKAR, V., JOHNS, D., VIDYANATH, S. & KUMAR, M., 2012. Platelet Rich Fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex. *J Conserv Dent*, 15, 4, 395-8.. **J Endod**, 43(2), pp. 238-245.
- SİLÜJJAİ, J. & LİNSUWANONT, P., 2017. Treatment Outcomes of Apexification or Revascularization in Nonvital Immature Permanent

- TEETH: A Retrospective Study. **Journal of Endodontics**, 43(2), pp. 238-245.
- SILVA-JUNIOR, M., SOUSA, A., BATISTA, M. & SOUSA, M., 2017. Oral health condition and reasons for tooth extraction among an adult population (20–64years old). **Cien Saude Coletiva**, Cilt 22, pp. 2693-2702.
- SIMONE, S. VE DIĞERLERİ, 2019. Regenerative Endodontic Procedures Using Contemporary Endodontic Materials. **Materials**, 12(908), pp. 1-28.
- SIQUEIRA JF, J. & RÔÇAS, I., 2009. Diversity of endodontic microbiota revisited. **Journal of dental research**, 88(11), pp. 969-981.
- SIQUEIRA JR J, LOPES H, 1999. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. **International endodontic journal**, 32(5), pp. 361-369.
- SIQUEIRA, J. J. VE DIĞERLERİ, 1997. Evaluation of the effectiveness of sodium hypochlorite used with three irrigation methods in the elimination of *Enterococcus faecalis* from the root canal, in vitro.. **International endodontic journal**, 30(4), pp. 279-282.
- SIQUEIRA, J. J. & SEN, B., 2004. Fungi in endodontic infections. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. **Oral Radiology, and Endodontology**, 97(5), pp. 632-641.
- SMİTH, A. VE DIĞERLERİ, 1995. Reactionary dentinogenesis. **Int J Dev Biol**, 39(1), p. 273.
- SMİTH, A. J., ROBERTS, H. W. & BERZİNS, D. W., 2018. Evaluation of antibacterial activity of different bioceramic materials in regenerative endodontics.. **International Endodontic Journal**, 51(5), pp. 519-526.
- SMİTH, A., LUMLEY, P., TOMSON, P. & COOPER, P., 2008. Dental regeneration and materials—a partnership. **Clinical oral investigations**, 12(2), pp. 103-108.
- SOBRINHO, A. VE DIĞERLERİ, 1998. Experimental root canal infections in conventional and germ-free mice. **Journal of endodontics**, 24(6), pp. 405-408.

- SONOYAMA, W. VE DİĞERLERİ, 2008. Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. **J Endod**, 34(2), pp. 166-171.
- STEWART, R., 1963. Geniş ve künt sonlu güta-perka kon tekniği. **Journal of Endodontics**, 2(4), pp. 176-180.
- STOJICIC, S., SHEN, Y. & HAAPASALO, M., 2013. Effect of the source of biofilm bacteria, level of biofilm maturation, and type of disinfecting agent on the susceptibility of biofilm bacteria to antibacterial agents. **Journal of endodontics**, 39(4), pp. 473-477.
- STUART, C., SCHWARTZ, S., BEESON, T. & OWATZ, C., 2006. Enterococcus faecalis: its role in root canal treatment failure and current concepts in retreatment. **Journal of endodontics.**, 32(2), pp. 93-98.
- SUCHOMEL M, LENHARDT A, KAMPF G, GRISOLD A, 2019. Enterokok hirae, Enterokok faecium and Enterococcus faecalis show different sensitivities to typical biocidal agents used for disinfection.. **Journal of Hospital Infection**, 103(4), pp. 435-440.
- SUNDQVIST, G. & FIGDOR, D., 2003. Life as an endodontic pathogen. Ecological differences between the untreated and root-filled root canals. *Endodontic Topics*, 6(1), pp. 3-28.
- SWAIKAT, M. VE DİĞERLERİ, 2023. s Revascularization the Treatment of Choice for Traumatized Necrotic Immature Teeth? A Systematic Review and Meta-Analysis. 12(2656), pp. 1-18.
- SWIMBERGHE, R., COENYE, T., MOOR, R. D. & MEIRE, M., 2019. Biofilm model systems for root canal disinfection: a literature review. **International Endodontic Journal**, 52(5), pp. 604-628.
- TANEJA, S., MISHRA, N. & MALIK, S., 2014. Comparative evaluation of human pulp tissue dissolution by different concentrations of chlorine dioxide, calcium hypochlorite and sodium hypochlorite: An in vitro study.. **Journal of conservative dentistry**, 17(6), p. 541.

- TAXONOMY, KLEİN G., 2003. ecology and antibiotic resistance of enterococci from food and the gastro-intestinal tract. *International. journal of food microbiology*, 88(2-3), pp. 123-131.
- TAYLOR, M., DANIELS, A., ANDRIANO, K. & HELLER, J., 1994. Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. *Journal of applied biomaterials*, 5(2), pp. 151-157.
- TENNERT, C. VE DIĞERLERİ, 2014. New bacterial composition in primary and persistent/secondary endodontic infections with respect to clinical and radiographic findings. *American Association of Endodontists*, 40(5), pp. 670-677.
- TEOH, Y.-Y., ATHANASSIADIS, B. & WALSH, L., 2017. Sealing ability of alkaline endodontic cements versus resin cements. *Materials*, 10(11), p. 1228.
- THAKUR, A. & RAMARAO, S., 2019. A comparative evaluation of fracture resistance of endodontically treated premolar teeth reinforced with different prefabricated and custom-made fiber-reinforced post system with two different post lengths: An in vitro study. *J Conserv Dent*, 22(4), pp. 376-380.
- THOMPSON, V. VE DIĞERLERİ, 2008. Treatment of deep carious lesions by complete excavation or partial removal: a critical review. *J Am Dent Assoc.*
- TOLİBAH, Y. VE DIĞERLERİ, 2022. Comparison of MTA versus biodentine in apeksification procedure for nonvital immature first permanent molars: A randomized clinical trial. *Children*, 9(3), p. 410.
- TOPBAS, C. VE DIĞERLERİ, 2017. Endodontic Irrigation Solutions: A Review. *International Dental Research*, 7(3), p. 54-61.
- TONG, H. VE DIĞERLERİ, 2017. Regenerative Endodontic Therapy in the Management of Nonvital Immature Permanent Teeth: A Systematic Review-Outcome Evaluation and Meta-analysis. *J Endod*, 43(9), pp. 1453-1464.

- TORABİNEJAD, M. VE DİĞERLERİ, 2014. Histologic examinations of teeth treated with 2 scaffolds: a pilot animal investigation. **Journal of endodontics**, 40(4), pp. 515-520.
- TORABİNEJAD, M., FOUAD, A. & SHABAHANG, S., 2020. **Endodontics e-book: Principles and practice, Elsevier Health Sciences**. basım yeri bilinmiyor:yazarı bilinmiyor
- TORABİNEJAD, M., HONG, C., LEE, S. & MONSEF, M., 1995. Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. **Journal of Endodontics**, 21(12), pp. 603-608.
- TORABİNEJAD, M., NOSRAT, A., VERMA, P. & UDOCHUKWU, O., 2017. Regenerative endodontic treatment or mineral trioxide aggregate apical tıkaçın teeth with necrotic pulps and open apices: a systematic review and meta-analysis. **Journal of endodontics**, 43(11), pp. 1806-1820.
- TORABİNEJAD, M. & TURMAN, M., 2011. Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apeks by using platelet-rich plasma: a case report. **Journal of endodontics**, 37(2), pp. 265-268.
- TROJANI, C. VE DİĞERLERİ, 2005. Three-dimensional culture and differentiation of human osteogenic cells in an injectable hydroxypropylmethylcellulose hydrogel. **Biomaterials**, 26(27), pp. 5509-5517.
- TROPE, M., 2006. Treatment of immature teeth with non-vital pulps and apical periodontitis.. **Endod. Top**, Cilt 14, pp. 51-59.
- TUNA, E., DİNÇOL, M., GENÇAY, K. & AKTÖREN, O., 2011. Fracture resistance of immature teeth filled with BioAggregate, mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide. **Dent Traumatol**, 27(3), pp. 174-178.
- TYAGİ, P. & DHİNDISA, M., 2009. Tissue engineering and its implications in dentistry. **Indian J Dent Res**, 20(2), p. 222.
- TZİAFAS, D., 2004. The future role of a molecular approach to pulp-dentinal regeneration. **Caries Res**, pp. 38,314.

- ÜRKMEZ, E. & ERDEM, A. P., 2020. Bioactivity evaluation of calcium silicate-based endodontic materials used for apeksification. **Australian Endodontic Journal**, 46(1), pp. 60-67.
- UZUNOGLU-ÖZYÜREK, E., ERDOĞAN, Ö. & AKTEMUR, T. S., 2018. Effect of Calcium Hydroxide Dressing on the Dentinal Tubule Penetration of 2 Different Root Canal Sealers: A Confocal Laser Scanning Microscopic Study. **J Endod**, 44(6), pp. 1018-1023.
- VALERA, M. VE DIĞERLERİ, 2015. Fracture resistance of weakened bovine teeth after long-term use of calcium hydroxide. **Dent Traumatol**, 31(5), pp. 385-389.
- VIANNA, M. & GOMES, B., 2009. Efficacy of sodium hypochlorite combined with chlorhexidine against *Enterococcus faecalis* in vitro. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, 107(4), pp. 585-589.
- VIDAL, K. VE DIĞERLERİ, 2016. Apical closure in apeksification: a review and case report of apeksification treatment of an immature permanent tooth with biodentine. **Journal of endodontics**, 42(5), pp. 730-734.
- VIOLICH, D. & CHANDLER, N., 2010. The smear layer in endodontics. **Int Endod**, 43(1), pp. 2-15.
- VIVAN, R. VE DIĞERLERİ, 2010. Evaluation of the physical and chemical properties of two commercial and three experimental root-end filling materials. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Cilt 110, pp. 250-256.
- VOJINOVIĆ, O., 1974. Induction of apical formation in immature teeth by different endodontic methods of treatment: Experimental pathological study. **J Oral Rehabil**, 1(1), pp. 85-97.
- WADAJKAR, A. VE DIĞERLERİ, 2014. In vitro cytotoxicity evaluation of four vital pulp therapy materials on 1929 fibroblasts. **ISRN Dent, Issue** 191068.

- WANG, Z., SHEN, Y. & HAAPASALO, M., 2014. Dentin extends the antibacterial effect of endodontic sealers against *Enterococcus faecalis* biofilms. **J Endod**, 40(4), pp. 505-508.
- WARD, D. VE DIĞERLERİ, 1999. Catabolism of branched-chain α -keto acids in *Enterococcus faecalis*: the bkd gene cluster, enzymes, and metabolic route. **Journal of Bacteriology**, 181(17), pp. 5433-5442.
- WATERHOUSE, P., WHITWORTH, J., CAMP, J. & FUKS, A., 2011. Pediatric endodontics: endodontic treatment for the primary and young permanent dentition. **Pathways of the pulp. 10th ed.** St Louis: Mosby Elsevier.
- WEBBER, R., DEL RÍO, C., BRADY, J. & SEGALL, R., 1978. Sealing quality of a temporary filling material. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 46(1), pp. 123-30.
- WEI, X. VE DIĞERLERİ, 2022. Expert consensus on regenerative endodontic procedures. **Int J Oral Sci**, 14(1), p. 55.
- WHITMAN, D., BERRY, R. & GREEN, D., 1997. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. **J Oral Maxillofac Surg**, 55(11), pp. 1294-1299.
- WIKSTRÖM, A. VE DIĞERLERİ, 2022. Endodontic pulp revitalization in traumatized necrotic immature permanent incisors: Early failures and long-term outcomes—A longitudinal cohort study. **International Endodontic Journal**, 55(6), pp. 630-645.
- WU, M., WESSELINK, P. & BOERSMA, J. A., 1995. 1-year follow-up study on leakage of four root canal sealers at different thicknesses. **Int Endod**, Cilt 28, pp. 185-189.
- YAMAUCHI, N. VE DIĞERLERİ, 2011. Immunohistological characterization of newly formed tissues after regenerative procedure in immature dog teeth. **J Endod**, 37(12), pp. 1636-1641.
- YASSEN, G., VAİL, M., CHU, T. & PLATT, J., 2013. The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. **Int Endod**, 46(7), pp. 688-695.

- YOHANA, Y., 2023. Management open apeks with bioceramic root repair material: A case report of permanent anterior teeth. **Conservative Dentistry Journal**, 13(2).
- YOLDAŞ SE, BANİ M, ATABEK D, BODUR H, 2016. Comparison of the Potential Discoloration Effect of Bioaggregate, Biodentine, and White Mineral Trioxide Aggregate on Bovine Teeth: In Vitro Research. **J Endod**, 42(12), pp. 1815-1518.
- YOO, J. VE DİĞERLERİ, 2014. Bacterial entombment by intratubular mineralization following orthograde mineral trioxide aggregate obturation: a scanning electron microscopy study. **International Journal of Oral Science**, 6(4), pp. 227-232.
- ZANDİ, H. VE DİĞERLERİ, 2016. Antibacterial effectiveness of 2 root canal irrigants in root-filled teeth with infection: a randomized clinical trial.. **Journal of endodontics**, 42(9), pp. 1307-1313.
- ZBANSKA, J., HERMAN, K., KUROPKA, P. & DOBRZYŃSKI, M., 2021. Regenerative Endodontics as the Future Treatment of Immature Permanent Teeth. **Applied Sciences**, Cilt 11, pp. 4-17.
- ZENG, Q. VE DİĞERLERİ, 2016. Release of growth factors into root canal by irrigations in regenerative endodontics. **Journal of endodontics**, 42(12), pp. 1760-1766.
- ZENG, Q. VE DİĞERLERİ, 2022. Preoperative factors analysis on root development after regenerative endodontic procedures: a retrospective study. **BMC Oral Health**, 22(1), p. 374.
- ZHANG, C., DU, J. & PENG, Z., 2015. Correlation between Enterococcus faecalis and persistent intraradicular infection compared with primary intraradicular infection: a systematic review.. **Journal of endodontics**, 41(8), pp. 1207-1213.
- ZHANG, W. & YELICK, P., 2010. Vital Pulp Therapy—Current Progress of Dental Pulp Regeneration and Revascularization. **Int J Dent**.

- ZHAO, Y. VE DİĞERLERİ, 2013. The combined use of cell sheet fragments of periodontal ligament stem cells and platelet-rich fibrin granules for avulsed tooth reimplantation. **Biomaterials**, 34(22), pp. 5506-5520.
- ZHU, X. VE DİĞERLERİ, 2012. Transplantation of dental pulp stem cells and platelet-rich plasma for pulp regeneration. **Journal of endodontics**, 38(12), pp. 1604-1609.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Ad Soyad: Sarvenaz KARBASSİ MOKARRAMİ

EĞİTİM BİLGİLERİ

Doktora: İstanbul Aydın Üniversitesi, Endodonti Anabilim Dalı, 2024 (Devam ediyor)

Lisans : Tehran Azad Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, 2010

YAYINLAR

Karbassi S., 2010. Effect of MTAD, NONI, EDTA and Citric acid on diffusion of hydroxyl ions through dentinal tubules. **International Endodontic Congress**. 2010. İstanbul, Türkiye.