

Endodonti: Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör
Dr. Öğr. Üyesi Sümeyye Koyuncu

Endodonti: Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Sümeyye Koyuncu

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Dr. Öğr. Üyesi Sümeyye Koyuncu

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6517-81-3

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Dental Mezenkimal Kök Hücrelerin Rejeneratif Potansiyeli: Mikroçevre, İmmünomodülasyon ve Klinik Perspektifler	
Burcu Pirimoğlu & Alper Ceylan	
BÖLÜM 2.....	55
Endodontide Kullanıma Hazır Biyoseramikler	
Nagihan Kara Şimşek & Leyla Benan Ayrancı	
BÖLÜM 3.....	83
Dental Anksiyete: Kapsamlı Akademik Derleme	
Gencay Tüdeş & Seden Kara Ogun & Berk Çelikkol & Oğuz Tavşan	
BÖLÜM 4.....	127
Endodontik Tedavili Dişlerde Restorasyonlar	
Sevda Tok	
BÖLÜM 5.....	157
Endodontik Tedavili Dişlerde Sağkalım	
Sevda Tok	
BÖLÜM 6.....	171
Endodontide Yapay Zekâ Araçlarının Kullanım Alanları	
Busenaz Uysal & Gül Çelik	
BÖLÜM 7.....	191
Rejeneratif Endodontik Tedavi	
Azime Nur Uysal & Tunahan Döken	



BÖLÜM 1

Dental Mezenkimal Kök Hücrelerin Rejeneratif Potansiyeli: Mikroçevre, İmmünomodülasyon ve Klinik Perspektifler

Burcu Pirimoğlu¹ & Alper Ceylan²

1.Rejenerasyon ve Rejeneratif Tıp

Canlı organizmalar yaşamları boyunca çeşitli endojen (iç kaynaklı) ve eksojen (dış kaynaklı) zararlı etkenlere maruz kalabilmektedir. Bu süreçlerin ardından homeostatik dengeyi sürdürmek amacıyla iki temel yanıt geliştirebilir. İlki, hasarlı doku veya organın yapısal ve işlevsel bütünlüğünü yeniden sağlamak üzere reparatif (onarım) doku oluşumu, diğeri ise orijinal doku veya organın yeniden yapılanmasını içeren rejenerasyon sürecidir (Gurtner, Callaghan, & Longaker, 2007).

İnsanlarda hücresel ve doku düzeyinde rejeneratif süreçler, yaşam boyu belirli bir homeostatik denge içerisinde sürdürülmektedir. Sürekli proliferatif aktivite gösteren hematopoietik sistem ve epitel gibi dokular yüksek yenilenme kapasitesine sahipken; hepatik parankim, iskelet kası, osseöz yapı ve vasküler sistemin rejeneratif potansiyeli görece daha sınırlıdır. Ancak travmatik hasarlar ya da patofizyolojik süreçler sonrası meydana gelen doku yıkımı, endojen tamir mekanizmalarının kapasitesini aşabilmekte ve bu durumda, özgün doku mimarisini ve fonksiyonunu tam olarak geri kazandıramayan fibrotik skar dokusu oluşumu gözlenmektedir (Sophie Petit-Zeman, 2001; S. Petit-Zeman, 2001).

Rejeneratif tıp, konjenital anomalilerden veya edinsel doku/organ hasarlarından kaynaklanan yapısal ve fonksiyonel kayıpların hücresel terapi, biyokimyasal ajanlar ve biyomalzeme temelli mühendislik stratejileriyle telafi edilmesini amaçlayan multidisipliner bir bilim dalıdır (João Botelho, Maria Alzira Cavacas, Vanessa Machado, ve José João Mendes, 2017; J. Botelho, M. A. Cavacas, V. Machado, & J. J. Mendes, 2017; Peter E Murray, Franklin Garcia-Godoy, & Kenneth M Hargreaves, 2007). Preklinik ve klinik çalışmalar, rejeneratif tıp yaklaşımlarının kardiyovasküler hastalıklar, yara iyileşmesi, travmatik doku hasarları ve onkolojik durumlar da dahil olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesinde umut vadeden sonuçlar sunduğunu göstermektedir

¹ Dt., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4104-546X

² Öğr. Gör. Dt., Çankırı Karatekin Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0000-4510-7467

(Jaklenec, Stamp, Deweerdt, Sherwin, & Langer, 2012; Mendelson & Frenette, 2014). Geleneksel organ ve doku nakli yöntemleri, donör yetersizliği ve immünolojik komplikasyonlar gibi önemli kısıtlamalar barındırırken, rejeneratif tıbbın bu sorunlara alternatif çözümler sunma potansiyeli gün geçtikçe daha fazla önem kazanmaktadır (Joseph P Vacanti & Vacanti, 2014).

2.Rejeneratif Endodonti

Rejeneratif endodonti, dentin ve kök yapılarının yanı sıra pulpa-dentin kompleksini oluşturan hücresel unsurların da biyolojik yöntemlerle yeniden inşasını veya işlevsel restorasyonunu hedefleyen bir bilim dalıdır (Peter E Murray vd., 2007).

İnsan diş dokuları sınırlı derecede rejeneratif kapasite sergilemektedir. Farklı mineralize diş dokuları (mine, dentin, sement ve alveolar kemik) farklı oluşum süreçlerine (amelogenez, dentinogenez, sementogenez ve osteogenez) ve rejeneratif yeteneklere sahiptir. Mine dokusu progenitor hücreleri (ameloblast) mine matrisinin oluşumu sırasında apoptoza uğraması nedeniyle rejenere olamazken (Shibata, Suzuki, Tengan, & Yamashita, 1995); nöral kret kaynaklı diş ektomezenkiminden oluşan diş dokuları (dentin, pulpa, sement, periodontal ligament ve alveolar kemik) değişken ve sınırlı bir derecede rejeneratif yetenekler sergiler (Duailibi, Duailibi, Vacanti, & Yelick, 2006) .

Rejeneratif endodonti, doku mühendisliği ve hücresel biyoloji prensiplerini temel alan iki ana terapötik yaklaşımdan oluşmaktadır. Dentin-pulpa kompleksi rejenerasyonu, pulpa dokusunun biyolojik canlılığının ve fonksiyonel bütünlüğünün korunmasını hedefleyen, odontoblastik aktivitenin devamını destekleyen ve vital pulpa tedavileri kapsamında değerlendirilen bir yöntemdir. Diş pulpası rejenerasyonu ise, enfekte kök kanal boşluğunda anjiyogenez, nörogenez ve stromal hücre proliferasyonu süreçlerini indükleyerek yeni, vaskülarize ve fonksiyonel pulpa benzeri dokunun oluşumunu amaçlayan; klinikte revitalizasyon/revaskülarizasyon protokolleri doğrultusunda uygulanan bir biyolojik tedavi yaklaşımıdır (Kim, Malek, Sigurdsson, Lin, & Kahler, 2018).

Kök kanal revaskülarizasyonunu gerçekleştirmeye yönelik ilk girişimler 1960'larda yapılmıştır (BN, 1961). Bu tedavinin temel amacı pulpa dokusunu de novo olarak yeniden oluşturarak sert doku birikimi ile kök gelişiminin devamlılığı ve kök duvarlarının kalınlaşması sağlamaktır (Liang vd., 2018). Bu yaklaşımın erken dönem uygulamalarındaki en önemli sınırlılıklardan biri, kök kanal boşluğunda kanamanın indüklenmesiyle ilişkilidir. Bu durum, revaskülarizasyon sürecine katılan canlı hücrelerin büyük olasılıkla sistemik dolaşımdan, sementten, periodontal ligamentten veya alveolar kemikten kaynaklandığını ve dolayısıyla pulpa kökenli olmadığını düşündürmekteydi

(Simon, 2014). Oluşan dokunun tamir ile mi yoksa rejeneratif süreçlerle mi oluştuğu konusunda fikir ayrılıkları oluşmuştur (Trope, 2008).

2001 yılında Apikal papilladan (SCAP) gelen kök hücrelerin, apikal papilla dokusundan endodontik bir eğe ile kan pıhtısı oluşturularak kanal boşluğuna taşınabileceği öne sürülmüştür. Apikal periodontitis teşhisli ve intraoral sinüs yolu bulunan immatür daimi dişin tedavisi için revaskülarizasyon adı verilen nekrotik pulpalı dişlerin yeniden canlandırılmasını (revitalizasyonunu) sağlayan bir tedavi seçeneği yeniden tanıtılmıştır (Iwaya, Ikawa, & Kubota, 2001). Tedavi sonrası oluşan dokunun, histolojik ve fonksiyonel açıdan gerçek pulpa dokusu özelliklerini mi taşıdığı yoksa yalnızca sınırlı rejeneratif potansiyele sahip bir bağ dokusu formunu mu temsil ettiği konusunda literatürde hâlen fikir birliği bulunmamaktadır (Myers & Fountain, 1974; Trope, 2008).

Geleneksel tedavi protokolü olarak; nekrotik pulpalı apikal periodontitisli immatür daimi dişler apikal sert doku bariyeri oluşumunu sağlamak için Kalsiyum Hidroksit (CaOH) kullanılarak veya kök kanalı dolumu öncesinde kök ucunun Mineral Trioxide Aggregate (MTA) ile tek seansta apikal tıkaç oluşturularak apeksifikasyon uygulanır (Frank, 1966; Heithersay, 1975; Rafter, 2005) Fakat CaOH apeksifikasyon prosedürü birden fazla süren tedavi seansları(Rafter, 2005) ve de immatür daimi dişlerde uzun süreli CAOHPansumanı nedenli kök kırığı riskini artırma gibi dezavantajlara sahiptir (Andreasen, Farik, & Munksgaard, 2002). Apikal MTA tıkaçı ile bu tedavi süreci kısaltılabilmektedir(Rafter, 2005) ve tedavi sonuçları CAOHPeksifikasyonu ile benzer sonuçlar vermektedir (Chala, Abouqal, & Rida, 2011; Rafter, 2005). Apikal tıkaçın başarılı bir şekilde sağlanmasına rağmen bu işlemlerle kanal boşluğundaki hasarlı dokunun canlılığı yeniden sağlanamaz ve nekrotik pulpalı immatür daimi dişlerin kök olgunlaşmasını (kök kanal duvarlarının kalınlaşması ve/veya apikal kapanma) destekleme potansiyeli yoktur(Kim vd., 2018). Revaskülarizasyon adı verilen yeni bir tedavi seçeneği sonrası geleneksel apeksifikasyon tedavisinin aksine immatür dişlerde kök gelişiminin devam ettiği canlılık testlerine pozitif yanıt alındığı bildirilmiştir (Iwaya vd., 2001).

Revaskülarizasyon ile yenilenen dokunun histolojik olarak ilk gözlemlerinin bir köpek modelinde yapıldığı çalışmada kök kanal boşluğunda, sement tabakası, neo-ligament ve osteoid yapı ile kaplanmış dentin duvarlarının olduğu gösterilmiştir (Thibodeau, Teixeira, Yamauchi, Caplan, & Trope, 2007). Daha sonraki basit revaskülarizasyon(Shimizu vd., 2013) veya trombosit açısından zengin plazmayla doldurularak (Martin, Ricucci, Gibbs, & Lin, 2013)tedavi edilen dişlerin histolojik analizinin yapıldığı çalışmalarda yeni oluşan dokunun pulpa kökenli değil peridontal ligament ve kemik iliği kökenli olduğu ve dolayısıyla dentinogenezle oluşmadığı ortaya çıkmıştır (Kim vd., 2018). Revaskülarizasyon sonrası pulpa fonksiyonlarının restorasyonunda yetersiz

kalması kaynaklı kanal içi kalsifikasyonların varlığı tespit edilmiştir (M. Y. Chen vd., 2012; Chueh vd., 2009). Revaskülarize edilmiş bir kanalda kök hücrelerin varlığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Lovelace, Henry, Hargreaves, & Diogenes, 2011). Bunu açıklayan en mantıklı hipotez, apikal papilla kaynaklı kök hücrelerin toplanmasının ve ardından göçünün bu yeni dokunun oluşumunda etkili olduğudur.(Simon, 2014)Tüm bu histolojik çalışmalar, pulpa boşluğunu dolduran bu yeni dokunun dentinogenezle oluşmadığını göstermiştir (Becerra, Ricucci, Loghin, Gibbs, & Lin, 2014; Martin vd., 2013). Amaç pulpa dokusunu yeniden oluşturmak ise bu tedavi başarısızlık olarak değerlendirilmelidir. Fakat normal pulpa dokusunda olduğu gibi kök kanalını bağışıklık açısından etkin hale getirme ve böylece de kendisini bakteriyel kontaminasyona karşı koruyabilme gibi büyük bir avantaja sahiptir.

Rejenerasyon ise, boş kök kanalı boşluğunda pulpa dokusunun yeniden şekillenmesini ve normal homeostatik fonksiyon sergilemesini gerektirir.Bunun yerine olan tedaviler ise yalnızca onarıcı yöntemler olarak görülmelidir (Simon, 2014). Hasarlı doku esas dokudan farklı bir doku ile yer değiştirir ve biyolojik özelliklerini kaybeder (Kim vd., 2018).

3.Doku Mühendisliği Triadı

Kök hücre biyolojisi hakkındaki mevcut bilginin artmasıyla birlikte, doku mühendisliği alanı gelişmiş ve 'rejeneratif tıp' olarak adlandırılan bir bilimsel alan yaratmıştır (Atala, 2005). Doku mühendisliği terimi, literatürde ilk kez 1993 yılında Langer ve Vacanti tarafından, iskele destekli veya iskele kullanılmadan gerçekleştirilen hücre transplantasyonu yoluyla yeni doku ve organların oluşturulması sürecini tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (Langer & Vacanti, 1993). Bu alan, doku ve organların onarımı, korunması veya fonksiyonel kapasitesinin artırılması amacıyla çeşitli yöntemlerle canlı hücrelerin terapötik kullanımını kapsamaktadır(MJ, 2001). Dokuların onarımı veya değiştirilmesinde kullanılan sentetik biyomalzemeler, genellikle doğal dokulara kıyasla farklı fiziksel ve mekanik özellikler taşımakta olup, orijinal dokunun işlevini taklit eden yapısal bir yedek görevi görmektedir(Malhotra & Mala, 2012).

Doku mühendisliği uygulamaları; kök hücreler, iskele(matris) ve büyüme faktörleri (morfojenler) olmak üzere bu üç temel unsurun etkileşimini içerir (Malhotra, Kundabala, & Acharya, 2009; Nakashima & Akamine, 2005). Canlı hücre içermeyen biyomateryaller, zamanla doku içinde bozunmaya uğrayabilir veya mekanik özelliklerini yitirebilirken; doku mühendisliğiyle elde edilen yapılar, dışsal etkiler ve fizyolojik gereksinimler karşısında ekstrasellüler matrisi yeniden düzenleyerek, hedeflenen fonksiyonel ve yapısal özelliklerini sürdürebilmelidir (J. P. Vacanti & Kulig, 2014).

Diş hekimliğinde doku mühendisliği uygulamaları genel olarak iki temel yaklaşıma dayanmaktadır (Hacking, Kachouie, Lee, & Khademhosseini, 2009; Yen & Sharpe, 2006). Doku iskelesi esaslı yaklaşım polimerlerin ve *in vitro* hücre kültürünün, *in vivo* implantasyon amacıyla birleştirilmesine dayanır. Bu yaklaşım; dokuyu oluşturma potansiyeline sahip kök hücreleri, hücrel fonksiyonları düzenleyen büyüme faktörlerini ve hedeflenen dokunun üç boyutlu morfolojisini tanımlayan iskele yapısını içerir (Akman, 2007). Doku iskelesi esaslı olmayan yaklaşım ise izole edilmiş ve işlenmiş hücrelerin ve/veya biyomalzemelerin, herhangi bir üç boyutlu iskele yapısı kullanılmaksızın doğrudan *in vivo* implantasyonunu kapsar.

Bununla birlikte, yeterli vasküler besleme sağlanana kadar terapötik stratejilerin hiçbiri başarılı sonuçlar veremez. Kanlanmanın yeterli miktarda sağlanamadığı riskli durumlarda pulpa rejenerasyonunun sağlanması için aşamalı halde doku mühendisliği ile üretilmiş pulpanın klinik olarak uygulanması gerekebilir (Huang Sonoyama vd. 2008). Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar büyüme faktörlerini TGF- β ve DMP1 içeren dentin matriks ekstraktları ile dentin-pulpa kompleksi rejenerasyonunu indükleyebildiklerini göstermiştir (Prescott vd., 2008; Sloan, Perry, Matthews, & Smith, 2000). Laboratuvar ortamında yapılmış olan dental pulpa dokusunun implantasyonu gelecekteki rejeneratif endodontik tedaviler için umut vericidir (Lin vd., 2017).

3.1.Kök Hücreler

Kök hücre kavramı, ilk olarak 1909 yılında Alexander Maksimov tarafından ortaya konmuş ve morfolojik özellikleri, proliferasyon yetenekleri, migrasyon kapasiteleri ile farklılaşma potansiyelleri açısından lenfositlere benzer hematopoietik hücreler olarak tanımlanmıştır (Ramalho-Santos & Willenbring, 2007). Kök hücreler; yapısal olarak farklılaşmamış, sınırsız bölünme ve kendini yenileme kapasitesine sahip hücrelerdir. Uygun biyokimyasal ve moleküler sinyallerin varlığında, köken aldıkları dokuya özgü veya farklı dokulara ait özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilme yeteneğine sahiptirler (Kim vd., 2018).

Doku mühendisliği uygulamalarında hücrel kaynaklar genellikle üç ana grupta sınıflandırılır: otolog, allojenik ve ksenojenik hücreler. İmmünolojik reddin önlenmesi ve biyouyumluluk açısından en avantajlı kaynak, bireyin kendi hücrelerinden elde edilen otolog hücrelerdir (Griffith & Naughton, 2002; P. E. Murray, F. Garcia-Godoy, & K. M. Hargreaves, 2007).

Kök hücrelerin biyolojik özellikleri, literatürde üç temel başlık altında toplanmaktadır:

1. Kendini yenileme kapasitesi: Farklılaşmamış halde uzun süreli proliferasyon yeteneği,
2. Farklılaşmamış durumun korunması: Hücre döngüsü ve gen ekspresyon profili ile desteklenen durum,
3. Farklılaşma potansiyeli: Uygun mikroçevre koşullarında hedef dokuya özgü hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği (Atala, 2005; Brivanlou vd., 2003).

Kaynaklarına göre kök hücreler, embriyonik kök hücreler ve erişkin (somatik) kök hücreler olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır (Fortier, 2005; Maria, Khosravi, Mezey, & Tran, 2007). Bu iki hücre tipi, farklı plastisite düzeyleri sergilemektedir. Plastisite, hücrelerin büyüme ve farklılaşma süreçlerindeki dönüşüm kapasitelerini ifade eder. Önceki görüşlerde, üç germ yaprağına ait somatik kök hücrelerin yalnızca kendi tabakalarına ait dokulara farklılaşabildiği ve diğer tabakalara dönüşemediği düşünülmekteydi (Zammit & Beauchamp, 2001). Ancak son araştırmalar, somatik kök hücrelerin beklenenden yüksek plastisiteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Mezey vd., 2003). Erişkin kök hücreler, postnatal dönemde farklılaşmış somatik dokular içinde bulunan, özelleşmemiş hücrelerdir. Yenidoğanlar ve çocuklarda bulunmaları nedeniyle “somatik kök hücre” olarak da adlandırılmaktadır (Prentice, 2006).

Farklılaşma potansiyellerine göre kök hücreler, totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılır. Totipotent hücreler, tüm hücre tiplerine sınırsız şekilde farklılaşabilme yeteneğine sahip olup, tüm organizmayı oluşturma kapasitesine sahiptir. Embriyonun ilk üç gününde izole edilen bu hücreler, sekiz hücre aşamasına kadar olan tüm blastomerleri kapsamaktadır (Moore, Pytowski, Witte, Hicklin, & Lemischka, 1997). Bu dönemdeki totipotent hücreler, gelişim sürecinde farklı biyolojik yönelimlere ilerleyebilme potansiyeli taşır.

Fertilizasyondan yaklaşık beş gün sonra, blastosistin iç hücre kitlesinden köken alan pluripotent kök hücreler oluşur. Bu hücreler, ektoderm, endoderm ve mezoderm kökenli tüm hücre tiplerine farklılaşabilir ancak amniyon, koryon ve plasentanın diğer ekstra-embriyonik yapılarında görev almazlar (Cowan vd., 2004; Graves & Moreadith, 1993; Sheridan & Harris, 2009). Uygun kültür koşullarında yaklaşık 200 farklı hücre tipine dönüşebilseler de tam bir organizma oluşturmazlar. İlk olarak 1983'te fare embriyosundan (Kaufman MH, 1983), 1998'de ise insan embriyosundan elde edilip laboratuvar ortamında çoğaltılmışlardır (Thomson vd., 1998). Erişkin kök hücrelere kıyasla daha yüksek farklılaşma kapasitesine sahip olan pluripotent hücreler, indüklenmeleri hâlinde özelleşmiş hücre tipleri oluşturabilir ve uygun koşullarda uzun süre farklılaşmadan çoğalabilirler (Smith, 2001). Bu özellikleriyle rejeneratif tıp ve

doku mühendisliği açısından yüksek potansiyele sahiptirler; ancak teratom oluşma riski ile etik ve yasal kısıtlamalar kullanım alanlarını sınırlandırmaktadır (Malhotra & Mala, 2012; P. E. Murray vd., 2007; Weissman, 2000; Wobus & Boheler, 2005).

Fertilizasyondan yaklaşık 14 gün sonra, embriyonik hücreler daha fazla özelleşerek erişkin (somatik) kök hücrelere dönüşür. Somatik kök hücreler, bulundukları doku veya organda doku tamiri ve sürekliliğini sağlayan, çok yönlü (transdiferansiyasyon kapasitesine sahip) ancak yalnızca sınırlı sayıda doku tipine farklılaşabilen multipotent hücrelerdir (Wagers & Weissman, 2004). Multipotent hücreler, ait oldukları germ yaprağındaki unipotent hücrelere farklılaşabilir; unipotent hücreler ise yalnızca tek bir hücre tipine dönüşebilir (Zakrzewski, Dobrzynski, Szymonowicz, & Rybak, 2019). Erişkin kök hücrelerin temel görevi, bulundukları dokunun hücre tiplerini üreterek doku homeostazını sürdürmek ve hasar onarımını sağlamaktır (Mao vd., 2017; Moore vd., 1997). Hasarlı dokulara göç ettiklerinde, düşük oksijen koşulları ve artan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile stromal hücre kaynaklı faktör-1 (Stro-1) gibi sinyaller hücrelerin bölgeye yerleşmesini kolaylaştırır (Henschler, Deak, & Seifried, 2008). Güncel araştırmalar, erişkin kök hücrelerin daha önce düşünüldüğünden daha geniş farklılaşma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur (P. E. Murray vd., 2007). Bu hücreler, “kök hücre nişi” olarak tanımlanan üç boyutlu özel anatomik bölgelerde bulunur (Jones & Wagers, 2008) ve dokularda düşük oranda yer aldıkları için terapötik kullanım öncesinde laboratuvar ortamında çoğaltılmaları gerekir (Ho, Yen, Yet, & Yen, 2012). Mezenkimal kök hücreler ve kemik iliği kök hücreleri multipotent hücrelere örnektir. Ayrıca, kendini yenileme kapasitesi sınırlı olan santral sinir sistemi gibi dokularda da erişkin kök hücreler tespit edilmiştir; bu durum, bazı somatik kök hücrelerin dokuya özgü farklılaşma sınırlarını aşabildiğini göstermektedir (Mezey vd., 2003). Ancak 14. günden sonra farklılaşmaya başlayan embriyonik hücreler pluripotent özelliklerine geri dönemez.(P. E. Murray vd., 2007)

1950’lerde, kemik iliğinde stromal hücrelerin küçük bir alt popülasyonunun kemik, kıkırdak ve yağ hücreleri gibi hücre tiplerine farklılaşabildiği gösterilmiştir. Multipotent özellikte olan, hematopoietik olmayan ve stromal karakter taşıyan bu hücreler kemik iliği stroma hücreleri veya mezenkimal kök hücreler olarak adlandırılmıştır (Yamagiwa vd., 2001). Mezenkimal hücreler, mezoderm kökenli olup orta embriyonik germ tabakasından gelişir. Kas-iskelet, kan, damar, ürogenital sistemler ve bağ dokusu bu tabakadan türemektedir (Koh vd., 2016). T ve B lenfositler ile doğal öldürücü hücrelerin fonksiyonlarını baskılama ve dendritik hücre farklılaşmasını inhibe etme özellikleri sayesinde immünmodülatör etki gösterir. Bu nedenle hücresel tedavide öne çıkan başlıca

somatik kök hücre kaynağıdır (Friedenstein, Chailakhjan, & Lalykina, 1970; Sethe, Scutt, & Stolzing, 2006).

İlk olarak, kültür koşullarında plastiğe tutunma özellikleri sayesinde kemik iliğinden elde edilen, fibroblast morfolojisine sahip adherent hücreler olarak tanımlanan bu hücrelerin, zamanla kemik iliği kaynaklı ve hematopoietik kökenli olmayan bir hücre popülasyonunu temsil ettiği anlaşılmıştır (Friedenstein, Gorskaja, & Kulagina, 1976). Kapiller çevresinde yer alan ve damar tonusunun düzenlenmesinde rol oynayan perisitlerin de mezenkimal kök hücrelere özgü belirteçleri taşıdığı ve adiposit, osteoblast, odontoblast, miyoblast ile kondrosit benzeri hücrelere farklılaşma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Crisan, Corselli, Chen, & Peault, 2012; Crisan vd., 2008). Mezenkimal kök hücrelerin yalnızca tüm mezodermal soy hücrelerine değil, aynı zamanda ektodermal ve endodermal kökenli hücre tiplerine de farklılaşabildiği bildirilmiştir (J. Liu vd., 2015). Bu geniş farklılaşma kapasitesi, söz konusu hücrelerin doku onarımı ve rejenerasyondaki olası rollerinin yoğun biçimde araştırılmasına zemin hazırlamıştır (Arias, Fernandez, Dennis, & Caplan, 1991).

2006 yılında Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği (ISCT), insan mezenkimal kök hücrelerinin (MKH) tanımlanmasına yönelik karakterizasyon kriterlerini yayımlamıştır (Dominici vd., 2006). Bu kriterlere göre MKH'ler, standart kültür koşullarında plastiğe yapışma özelliği göstermeli, doku kültürü flasklarında colony forming unit-fibroblasts (CFU-f) oluşturabilmeli ve *in vitro* olarak osteoblast, adiposit ve kondroblast hatlarına farklılaşabilmelidir. Ayrıca bu hücreler, yüzey belirteçlerinden CD29, CD105, CD73 ve CD90'ı yüksek oranda eksprese ederken; hematopoietik kökenli hücrelerde bulunan CD45, CD34, CD14 veya CD11b, CD79a veya CD19 ile HLA-DR gibi antijenleri eksprese etmezler (Dominici vd., 2006; J. Liu vd., 2015).

Mezenkimal kök hücreler (MKH) ilk olarak kemik iliğinden izole edilip tanımlanmıştır (Luria, Panasyuk, & Friedenstein, 1971). Bunu takiben, farklı dokulardan da MKH elde edilmiştir. Bunlar arasında iskelet kası (Williams, Southerland, Souza, Calcutt, & Cartledge, 1999), göbek kordonu (Erices, Conget, & Minguell, 2000), sinovyum (De Bari, Dell'Accio, Tylzanowski, & Luyten, 2001), karaciğer (Campagnoli vd., 2001), yağ dokusu (Zuk vd., 2001), akciğer (Noort vd., 2002), amniyotik sıvı (In 't Anker vd., 2003), tendon (Salingerboriboon vd., 2003), plasenta (In 't Anker vd., 2004), deri (Shyu, Lee, Liu, Lin, & Li, 2006), nazal mukoza (Murrell vd., 2005), kalp (Leri, Kajstura, & Anversa, 2005), kornea (Z. Chen vd., 2004) ve anne sütü (Patki, Kadam, Chandra, & Bhonde, 2010) yer almaktadır.

Günümüzde rejeneratif tedavi amaçlı genellikle organ transplantasyonu yapılmaktadır. Ancak bağışlanan organların ulaşımının sınırlı olması, bekleme süreci ve transplantasyona bağlı komplikasyonlar gibi dezavantajları

bulunmaktadır. Farklılaşma yetenekleri yüksek olan bu kök hücreler Alzheimer hastalığı, spinal kord yaralanmaları, felç, yanıklar, kalp hastalığı, diabet, osteoartrit, romatoid artrit, gibi hastalıkların tedavisinde ve dokuların rejenerasyonunun sağlanmasında kaynak hücre olarak kullanılabilir (Baddour, Sousounis, & Tsonis, 2012).

Kardiak rejenerasyon sağlamak amacıyla embriyonik kök hücreler, kemik iliği stroma hücreleri (mezenşimal kök hücre), endotelial progenitör hücreler, kardiak kök hücreler ve kas kök hücreleri kullanılmıştır (Y. Jiang vd., 2008; Levenberg, Ferreira, Chen-Konak, Kraehenbuehl, & Langer, 2010; X. Q. Xu vd., 2008) Zedelenmiş kalp dokusuna enjekte edilen hücrelerin kardiak fonksiyonu iyileştirdiği ve yeni kapiller formasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Pekkanen-Mattila vd., 2010). Nörodejeneratif bozukluklar, yaralanmalarla olabildiği gibi genetik hastalıklar ya da yaşa bağlı gelişen dejeneratif hastalıklardan oluşmaktadır. İnsan nöral kök hücreleri ve insan embriyonik kök hücreleri, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi nörodejeneratif bozuklukları tedavi etmek için hücre tedavilerinde kullanılabilmesine rağmen, bazı teknik ve etik zorluklar kullanımlarını sınırlar (Lees, Hardy, & Revesz, 2009; Martino & Pluchino, 2006) Bu nedenle de, nörolojik hastalıkların tedavisi için mezenkimal kök hücreler gibi yetişkin kök hücrelerin kullanılarak farklı terapötik stratejilerin geliştirilmesi bir alternatiftir (Chamberlain, Fox, Ashton, & Middleton, 2007; Uccelli, Benvenuto, Laroni, & Giunti, 2011). Mezenkimal kök hücreler, birden fazla hücre tipine farklılaşabilen multipotent kök hücrelerdir (Herzog, Chai, & Krause, 2003; Keating, 2012) Embriyonik kök hücrelerin nöroektodermal progenitörlere farklılaşabildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Avigdor vd., 2004; Ben-Hur, 2006; Ben-Hur vd., 2004). Mezenkimal kök hücreler tüm dokulardan türetilbilmesine rağmen, nörodejeneratif hastalığı tedavi etmek için çoğunlukla insan kemik iliği kullanılmıştır (Pal vd., 2009). Spinal kord yaralanmalarında *in vivo* olarak bu hücrelerin myelin kılıfları üreten oligodendrositlere farklılaştığı izlenirken (Hu, Du, Li, Ayala, & Zhang, 2009), Parkinson hastalığında, dopamin üreten hücrelere farklılaşan embriyonik kök hücrelerin, hayvan modellerinde olumlu terapötik etkiler gösterdiği görülmüştür (Friling vd., 2009). Alzheimer hastalığında ise, spinal kord motor nöronlar ve bazal ön beyin kolinerjik nöronlar defektif olduğundan, bu hücrelerin farklılaştırılmasına yönelik *ex vivo* çalışmalar başarılı olsa da (Bissonnette vd., 2011; H. Lee vd., 2007), birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi, patolojik mekanizmada tam aydınlatılmamış noktalar bulunmaktadır. Ancak bu hücreler, nakledilirken bağışıklık sisteminde baskılanma gereksiniminin olmaması sayesinde doku grubu uyumu şartı olmaksızın kullanılabilirler (Devine, Cobbs, Jennings, Bartholomew, & Hoffman, 2003).

3.2.İskeleler

Doku mühendisliğinde iskeleler, doğal, sentetik veya seramik kaynaklı biyomalzemelerden üretilen, gözenekli ve biyolojik olarak parçalanabilir üç boyutlu yapılardır. Doğal malzemeler arasında kolajen, fibrin, hiyalüronik asit, kitosan ve aselüler doku matrisleri; sentetik polimerler arasında poliglikolik asit (PGA), polilaktik asit (PLA), poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) ve kaprolakton; seramikler arasında hidroksiapatit (HA) ve trikalsiyum fosfat (TCP) yer alır. Ayrıca inorganik sığır kemiğinden (Bio-Oss) elde edilen yapılar da kullanılmaktadır (Atala, 2005). İskeleler, hücresel göç, adezyon, proliferasyon ve farklılaşma için üç boyutlu bir mikroçevre sağlar ve implantasyon sonrası yavaşça bozunarak yeni dokunun şekillenmesine olanak tanır (Malhotra vd., 2009).

Bir iskele tasarımında gözeneklilik, biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, hücre büyümesini destekleme kapasitesi, toksik olmama, sterilizasyon uyumu, besin/oksijen taşınımı ve metabolit uzaklaştırma verimliliği gibi özellikler kritik öneme sahiptir. Ayrıca, kontrollü gen ve protein salınımı sağlayabilmesi ve konak doku ile uyum göstermesi beklenir (Murphy & Mooney, 1999; Sharma & Elisseeff, 2004). İskeleler, büyüme faktörleri, antibiyotikler ve besin maddeleri içerebilir; böylece ekstrasellüler matrisi destekleyerek farklılaşma ve proliferasyonu teşvik eder (CANOĞLU, 2008).

Doğal iskele biyomalzemeleri, kollajen, liyofilize kemik, mercan ve aljinat gibi biyolojik kökenli maddeler ile mesane veya ince bağırsak submukozası gibi aselüler doku matrislerinden elde edilir (Atala, 2005). Kollajen biyoyumlu, kolay saflaştırılabilen ve parçalanma hızı ayarlanabilen bir proteindir. Aljinat, deniz yosunundan elde edilir, FDA onaylıdır ve enjekte edilebilir hücre taşıyıcısı olarak kullanılır. İpek proteinleri, kitosan temelli yapılar ve hidroksiapatit gibi seramikler de kemik ve dental doku mühendisliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Meinel vd., 2005).

Sentetik polimerler (PGA, PLA, PLGA) ise kontrollü bozunma hızları ve biyoyumlulukları nedeniyle tercih edilir, ancak implantasyon bölgesinde inflamasyon riski taşırlar (Karl F. Freed, 1994). Ayrıca fibronektin kaplı yüzeyler, MTA, lifli titanyum ağlar ve gözenekli kalsiyum fosfat gibi alternatif malzemeler de denenmiştir. Hücre adezyonunun optimum seviyede sağlanması, RGD motifli ligand yoğunluğunun uygun şekilde ayarlanmasıyla mümkün olur; yetersiz ligand migrasyonu engellerken aşırı yoğunluk hücrelerin yerleşip hareket kabiliyetini kaybetmesine yol açar (Malhotra & Mala, 2012; Ruoslahti & Pierschbacher, 1987).

Karmaşık 3 boyutlu iskeleler, optimize polimer üretim teknikleriyle veya orijinal dokunun manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntülerinden

türetilen bilgisayar modelleri aracılığıyla üretilebilir (Griffith & Naughton, 2002; Oberpenning, Meng, Yoo, & Atala, 1999). Bu şekilde elde edilen yapılar, anjiyogenezden sinir rejenerasyonuna kadar çok çeşitli doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilir.

3.3.Morfojenler

Diş gelişimi ve morfogenez, karmaşık bir biyosinyal ağı tarafından düzenlenir. Bu süreçte büyüme faktörleri, hücresel proliferasyonu ve farklılaşmayı uyararak doku oluşumunu destekler. Dentin demineralizasyonu sonrası dentinal matriks, başlıca TGF- β , BMP'ler ve FGF'ler gibi büyüme faktörlerini serbest bırakır. Bu moleküller, hücre göçünü teşvik ederek üçüncül dentinogenezde önemli rol oynar (Le Gros, Ben-Sasson, Seder, Finkelman, & Paul, 1990).

BMP ailesi ve TGF- β , erişkin diş dokularının rejenerasyonunda kritik işlev görür ve osteodentin ile reparatif dentin oluşumunu uyarır (Nakashima & Reddi, 2003). Ayrıca IGF, amelogenin, dentin fosfoprotein, DSPP ve kemik siyaloprotein gibi proteinler de dentin-pulpa kompleksi onarımında etkilidir. Bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, dentinogenezis imperfekta ve mine hipoplazisi gibi defektlere neden olabilir.

Matriks metalloproteinazlar, anjiyojenik faktörler ve Emdogain gibi biyomateriyaller periodontal ve pulpal rejenerasyonda destekleyici etki gösterir. EGF, FGF2 ve heparin kombinasyonu ile dental pulpa kök hücrelerinin nöronal farklılaşması da mümkün olmuştur (Rafiee vd., 2020).

Büyüme faktörlerinin diş hekimliğinde en umut verici kullanım alanı, kök hücrelerle birlikte doku mühendisliği teknikleriyle hasarlı diş pulpasının yeniden oluşturulmasıdır. Gelecekte bu moleküllerin restoratif ve endodontik materyallere entegre edilmesi, dentin-pulpa kompleks rejenerasyonu için potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Malhotra & Mala, 2012).

Büyüme Faktörü	Başlıca Etkileri	Kaynak/Doku
TGF-β	Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenler; reparatif dentin oluşumunu uyarır	Dentin matriksi, kemik
BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-7	Osteodentin ve tübüler dentin oluşumunu teşvik eder	Kemik ve dentin
FGF	Hücre göçü, anjiyogenez, pulpa hücre proliferasyonu	Doku matriksi, büyüme faktörü salımı yapılan biyomalzemeler
IGF-1, IGF-2	Hücre sel büyüme ve matris sentezini destekler	Dentin matriksi
Amelogenin ve türevleri	Mine ve dentin oluşumunu uyarır	Ameloblastlar, dentin matriksi
DSPP (Dentin sialophosphoprotein)	Dentin mineralizasyonunda görev alır	Dentin matriksi
DMP (Dentin matriksi proteini)	Odontoblast farklılaşmasını destekler	Dentin matriksi
Dentonin	Hücre adezyonunu ve farklılaşmayı modüle eder	Dentin matriksi
MMP'ler (Matriks metalloproteinazlar)	Doku yeniden şekillenmesi, ECM yıkımı	Pulpa ve periodonsiyum
VEGF	Anjiyogenez, doku rejenerasyonu	Hasarlı pulpa dokusu, vasküler hücreler
EGF	Hücre proliferasyonu ve yara iyileşmesini uyarır	Epitel ve bağ dokusu
Emdogain (ticari ürün)	Periodontal doku rejenerasyonu	Domuz kökenli mine matriksi türevleri

Tablo 1

4.Rejeneratif Diş Hekimliğinde Kullanılan Kök Hücre Kaynakları

Belirli dokularda mezenkimal kök hücre benzeri yapıların araştırılması, insan diş dokularından farklı hücre popülasyonlarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Ektodermal kökenli dental dokular, nöral kret hücrelerinden türeyen mezenkimal bileşenler içerir ve bu ektomezenkimal köken, dişin tüm dokularını biyolojik açıdan değerli kılmaktadır (Mauth C, 2007). Erişim kolaylığı, yüksek hücre sel çoğalma kapasiteleri ve çoklu soy farklılaşma yetenekleri nedeniyle, oral dokulardan izole edilen MSC'ler rejeneratif tıp ve hücre temelli tedavilerde dikkat çekmiştir (Fawzy El-Sayed vd., 2013; Morsczech vd., 2008).

Postnatal dental pulpa kök hücreleri, pulpa dokusundan tanımlanan ilk insan dental MSC alt grubunu oluşturur (Gronthos, Mankani, Brahim, Robey, & Shi, 2000). Bunu takiben, dökülmüş süt dişlerinden (Miura vd., 2003), periodontal ligamentten(Seo vd., 2004), diş folikülünden (Morsczech vd., 2005), alveoler

kemikten(Matsubara vd., 2005), apikal papilla dokusundan (Sonoyama vd., 2006), diş germinden(Ikeda vd., 2008) ve diş etinden (Q. Zhang vd., 2009) MSC'ler elde edilmiştir. Ayrıca, nadir görülen natal diş pulpasından izole edilen hücreler, embriyonik kök hücre benzeri ekspresyon profili ve pluripotent potansiyelleriyle dikkat çekmiştir (Karaoz vd., 2010), ancak natal diş görülme oranının %0,2–0,3 olması (Leung, Robson, & Leong, 2006) bu kaynağın kullanımını sınırlamaktadır.

Dental MSC'ler yalnızca kolay erişilebilir olmalarıyla değil, aynı zamanda uzun süreli kültürlerde genomik stabilitelelerini korumalarıyla da avantaj sağlar. Kemik iliği ve adipoz doku MSC'lerinin aksine, izolasyonları invaziv olmayan yöntemlerle yapılabildiğinden embriyonik kök hücrelerdeki etik sorunlar söz konusu değildir (Rodas-Junco & Villicana, 2017). Bu hücreler mezodermal soyun yanı sıra ektodermal ve endodermal soy hücrelerine transdiferansiye olabilmeye kapasitesine sahiptir (Huang, Gronthos, & Shi, 2009; Iohara vd., 2008).

Başlangıçta MSC'lerin rejeneratif etkilerinin doğrudan hücre yenilenmesine dayandığı düşünülse de, sonraki araştırmalar bu etkinin büyük ölçüde sekretom aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur. Sitokinler, anjiyojenik ve nörotrofik faktörler ile eksozomlar dahil olmak üzere birçok biyomolekül, hasarlı hücrelerde apoptozu azaltır, inflamatuvar süreçten onarım fazına geçişi teşvik eder ve immünomodülatör yanıtları düzenler (Kinnaird vd., 2004; Rubtsov vd., 2017).

Diş kaynaklı MSC'ler, fenotipik olarak kemik iliği MSC'leri ile benzerlik göstermeleri nedeniyle en çok çalışılan hücre popülasyonlarından biridir (Stanko, Kaiserova, Altanero, & Altaner, 2014). Hem diş kaynaklı hem de sistemik hastalıkların tedavisinde potansiyelleri üzerine birçok preklinik ve klinik çalışma yürütülmüştür (Orsini, Pagella, Putignano, & Mitsiadis, 2018; Yamada, Nakamura-Yamada, Umemura-Kubota, & Baba, 2019). Özellikle nöral kret orijinleri, kraniyofasiyal yapıların rejenerasyonunda bu hücreleri değerli kılmaktadır (Huang vd., 2009).

Bu kök hücrelerin kendini yenileme ve çoklu farklılaşma kapasiteleri *in vivo* doğal onarımı destekler; ancak bu potansiyelin yaşla azaldığı bildirilmiştir (Rodriguez-Lozano vd., 2011). Klinik kullanım için MSC'lerin bol miktarda elde edilebilir, minimal invaziv yöntemlerle toplanabilir, GMP uyumlu üretilebilir ve güvenle oto/allojenik nakledilebilir olması beklenir (Gimble, Katz, & Bunnell, 2007). Dental MSC'ler; kemik, dentin, sement ve periodontal ligament dahil, çok sayıda dokuya farklılaşabilir ve immünomodülatör sekresyon profilleriyle anti-inflamatuvar/trofik etkiler gösterebilir (Luz-Crawford vd., 2012; Rosenbaum, Grande, & Dines, 2008).

• Daimî Dişlerin Pulpasından Elde Edilen Kök Hücreler

2000 yılında Gronthos ve arkadaşları tarafından tanımlanan dental pulpa kök hücreleri (DPSC'ler), odontoblastlarla çevrili mineralize tübüler matriks ve damar yapılarıyla karakterize dentin-pulpa kompleksine farklılaşabilme kapasitesine sahiptir (Gronthos vd., 2000). Ortodontik, periodontal veya çürük nedenlerle çekilen dişlerden minimal invaziv yöntemlerle elde edilebilmeleri, bu hücreleri önemli bir kök hücre kaynağı haline getirmiştir (F. M. Chen, Sun, Lu, & Yu, 2012; J. Liu vd., 2015). Ayrıca, *in vivo* koşullarda adiposit ve nöral hücrelere farklılaşabildikleri de gösterilmiştir (Gronthos vd., 2002).

DPSC'ler, kök hücre belirteci STRO-1, vasküler belirteç CD146 ve perisit antijeni 3G5'i eksprese eder (Shi & Gronthos, 2003) ve kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelere (BMSC) kıyasla daha yüksek proliferatif kapasiteye sahiptir (Shi Robey vd., 2001). Yüzey antijen profilleri CD9, CD10, CD13, CD29, CD44, CD59, CD73, CD90, CD105, CD106, CD146, CD166 ve CD271 pozitifdir; CD14, CD19, CD24, CD3, CD34, CD45, CD117 ve CD133 negatifdir (J. Liu vd., 2015).

Hücre kültüründe adiposit, osteoblast, kondrosit, nöron, düz ve iskelet kas hücreleri ile odontoblastlara farklılaşabilir; ayrıca mineralize doku matriks proteinleri (alkalin fosfataz, osteokalsin, osteopontin (Ferro vd., 2012; Shi vd., 2005)). *In vitro* ortamda otolog fibröz kemik dokusu oluşturabilmekte ve immünosupresif farelerde lamellar kemik formasyonu sağlayabilmektedir (Laino vd., 2005). Multipotansiyel farklılaşma kapasiteleri hepatosit, kıl folikülü hücresi, miyosit, endotelial hücre ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelere (iPSC) kadar uzanır (Ishkitiev vd., 2010; Qin vd., 2010).

Hasar durumunda, perivasküler bölgelerde yerleşik DPSC'ler göç ederek odontoblast benzeri hücrelere dönüşür ve tersiyer dentin oluşumunu başlatır (Almushayt, Narayanan, Zaki, & George, 2006). MTA, Biodentine, dentin matriks protein 1 (DMP1) ve TGF-β1 gibi biyomoleküller bu farklılaşmayı destekler (Chang, Lee, & Suh, 2014). Hücre iskeleleri ile kombine kullanım, dentinogenez sürecini daha da güçlendirmiştir (R. Yang vd., 2010).

Nöral farklılaşma potansiyelleri yüksektir; nöronal belirteçler eksprese edebilir ve uygun koşullarda aktif nöronlara dönüşebilirler (Arthur, Rychkov, Shi, Koblar, & Gronthos, 2008). Nörotrofik faktör salgıları sayesinde nöroprotektif özellik taşır ve örneğin retinal sinir defektlerinde kullanıma potansiyeli vardır (Mead, Logan, Berry, Leadbeater, & Scheven, 2014). İmmünomodülatör olarak T ve B lenfosit, dendritik hücre ve NK hücre proliferasyonunu inhibe ederek immün tolerans geliştirebilir (Pierdomenico vd., 2005).

Kriyoprezervasyon sonrası morfoloji, fenotip, canlılık ve proliferasyon yeteneklerini korurlar (Gioventu vd., 2012). Ancak kültür süresinin uzaması ile yaşlanma, farklılaşma kapasitesinde azalma ve hücre büyüklüğünde artış gözlenir (W. J. Zhang, Park, Arentson, & Choi, 2005). Bu sorunu aşmak için kültür aşamasını atlayan “mised pulp” transplantasyonu gibi yöntemler geliştirilmiştir (Liang vd., 2018).

• Süt Dişlerinden Elde Edilen Kök Hücreler

Süt dişi pulpalarından izole edilen kök hücreler (SHED), yüksek proliferatif kapasite, multipotansiyel farklılaşma yeteneği ve dentin/kemik oluşumunu destekleme potansiyeli ile karakterizedir (Miura vd., 2003). DPSCs ve kemik iliği stromal hücreleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek proliferasyon ve *in vitro* çoğaltılabilme özellikleri gösterirler (Peng, Ye, & Zhou, 2009). SHED’lerin perivasküler kökeni, STRO-1 ve CD146 ekspresyonu ile desteklenmiştir (Miura vd., 2003).

Çeşitli çalışmalar SHED’in odontoblast benzeri hücrelere, adipositlere ve kısmen nöral hücrelere farklılaşabildiğini; ayrıca konağın osteojenik hücrelerini uyatarak yeni kemik formasyonunu artırabildiğini ortaya koymuştur (Cordeiro vd., 2008; Sakai vd., 2010). Ancak pulpa boşluğuna transplantasyonda vaskülarizasyon yetersizliği nedeniyle pulpa-benzeri doku oluşumu sınırlı kalmıştır (Mao vd., 2017).

Fonksiyonel olarak, SHED’ler yüksek düzeyde FGF-2 ve TGF- β eksprese eder, sekretomları güçlü anti-apoptotik etki gösterir ve hepatosit büyüme faktörü bakımından zengindir (Nakamura vd., 2009; Yamaguchi vd., 2015). Periodontal kemik kaybı modellerinde pro-inflamatuar sitokinleri (TNF- α , IL-1 β , IL-17, IFN- γ) baskımlarken, IL-10’u artırarak M1 makrofajlarını M2 fenotipine yönlendirir; böylece immünomodülatör ve doku koruyucu etki gösterir (Gao vd., 2018). Ayrıca alerjik rinit ve karaciğer fibrozisi gibi enflamatuar hastalık modellerinde de iyileştirici potansiyeli bildirilmiştir (Hirata vd., 2016). Ayrıca, kriyopreserve edilen eksfoliye süt dişlerinden de benzer özellikte MSC’ler elde edilebilmektedir (Ma vd., 2012).

• Dental Folikül Kaynaklı Kök Hücreler

Dental folikül, gelişmekte olan diş germini saran mezenkimal bir yapı olup, periodontal dokuların oluşumunda rol alan dental folikül progenitör hücrelerini (DFPCs) içerir (Yokoi vd., 2007). İlk kez 2005 yılında Morsczeck ve ark. tarafından insan üçüncü molarlarından izole edilen bu hücrelerin, mineralize doku hücrelerine farklılaşabildiği ve nöral, periodontal ile kemik rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir (Morsczeck vd., 2005).

DFPC'ler Notch-1, STRO-1, CD133 ve nestin gibi kök hücre belirteçlerini eksprese eder; osteoblast, sementoblast, adiposit, kondrosit, hepatosit ve nöronlara farklılaşabilme kapasitesine sahiptir (Kemoun vd., 2007). Özellikle BMP-2 ve BMP-7 ile stimülasyon sonrası sementoblast farklılaşması, sementogenezis açısından umut verici bulunmuştur (Kemoun vd., 2007). Bu heterojen hücre popülasyonunun rejeneratif tedavilerde önemli potansiyel taşıdığı düşünülmektedir (Yokoi vd., 2007).

Diş dokularına ek olarak, DFPC'lerin immünomodülatör etkileri de bildirilmiştir. Akut akciğer hasarı modellerinde, bu hücreler IL-10 ve M2 makrofaj belirteci Arg-1 ekspresyonunu artırırken, MCP-1, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini azaltarak inflamasyonu ve doku hasarını hafifletmiştir (Cen vd., 2018).

• Periodontal Ligament Kaynaklı Kök Hücreler

Periodontal ligament, dental folikül ve nöral krest hücrelerinden köken alan özel bir bağ dokusudur. Bu dokudan izole edilen periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs), adipojenik, osteojenik ve kondrojenik farklılaşma potansiyeline sahip multipotent hücrelerdir (Volponi, Pang, & Sharpe, 2010). Özellikle kemik rejenerasyonunda otojen bir kaynak olarak değerlendirilmektedir (Trubiani vd., 2008).

Çalışmalar, PDLSCs'in osteojenik koşullarda kemik iliği stromal hücreleri ile benzer düzeyde ALP ve BSP ekspresyonu sergilediğini; adipogenik ve kondrojenik farklılaşma yeteneklerinin de eşdeğer olduğunu göstermiştir (Lindroos vd., 2008). Ayrıca embriyonik kök hücre belirteçleri (Oct4, Sox2, Nanog, Klf4) ile nöral krest belirteçlerinin (Nestin, Slug, p75, Sox10) eksprese edildiği bildirilmiştir (Huang vd., 2009). İnflamasyonlu periodontal dokulardan izole edilen PDLSCs'in, sağlıklı hücrelerle benzer fenotipe sahip olmakla birlikte migrasyon yeteneklerinin daha güçlü olduğu saptanmıştır (Park vd., 2011).

Dental dokuların ötesinde PDLSCs'in sistemik etkileri de araştırılmıştır. Multipl skleroz modelinde inflamatuvar sitokinleri (TNF- α , COX-2, iNOS) baskılayıp IL-10 ve IL-37 düzeylerini artırarak immünomodülatör etki göstermiş; ayrıca kaspaz-3 inhibisyonu yoluyla hücre apoptozunu azalttığı rapor edilmiştir (Giacoppo, Bramanti, & Mazzon, 2017). Optik sinir yaralanması modelinde ise PDLSCs'in intravitreal uygulaması, nörotrofik faktör sekresyonunu artırarak retina ganglion hücrelerinin sağkalımını ve akson rejenerasyonunu desteklemiştir (Cen vd., 2018).

• Apikal Papilla Kaynaklı Kök Hücreler

Apikal papilla kaynaklı kök hücreler (SCAP), ilk kez 2006 yılında gelişimini tamamlamamış dişlerin apikal papillasından izole edilmiştir. STRO-1, CD24 ve

CD29 gibi yüzey antijenlerini eksprese eder ve odontoblast benzeri hücrelere farklılaşabilirler (Sonoyama vd., 2006). SCAP osteojenik, odontojenik, nörojenik, adipojenik, kondrojenik ve hepatojenik farklılaşma kapasitesine sahiptir (Volponi vd., 2010). MAPK sinyal yolunun aktivasyonu, osteojenik ve odontojenik farklılaşmada kritik rol oynamaktadır (Mendelson & Frenette, 2014).

Pulpa kök hücreleriyle karşılaştırıldığında, SCAP daha yüksek proliferasyon kapasitesine ve dentin rejenerasyonunda daha güçlü etkiye sahiptir (Tanaka vd., 2018). Bu hücreler kök dentin formasyonundan sorumlu primer odontoblastlara öncülük ederken, pulpa kaynaklı hücreler daha çok reparatif odontoblastlara farklılaşmaktadır (Huang vd., 2009). SCAP ile pulpa kök hücrelerinin birlikte kullanımı, dental bağ dokusu rejenerasyonunda sinerjik etki sağlayabilir (Volponi vd., 2010).

• Maksillofasiyel Periost Kaynaklı Kök Hücreler

Periost, osteojenik kapasitesi yüksek hücreleri barındıran önemli bir kök hücre nişidir (Zhu vd., 2006), kemik iliği ve alveoler kemik hücreleri ile karşılaştırdıkları çalışmada, periost kaynaklı kök hücrelerin (OPS) 12 haftalık kültürde en yüksek mineralizasyon potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Bunu takiben (Cicconetti vd., 2007), maksiller tüber bölgesinden bu hücrelerin başarıyla izole edilip *in vitro* çoğaltılabildiğini rapor etmiştir.

• Gingivada Bulunan Mezenkimal Kök Hücreler

Gingival mezenkimal kök hücreler (GMSCs), ilk kez 2009 yılında Zhang ve ark. tarafından izole edilmiş olup koloni oluşturabilme, kendini yenileme ve adiposit, kondrosit, osteoblast gibi farklı hücre tiplerine diferansiye olabilme yeteneğine sahiptir (Q. Zhang vd., 2009). Gingivanın spinoz tabakasından gelişen bu hücreler, MSC belirteçlerinin yanı sıra ekstrasellüler matriks proteinlerini de eksprese ederler. İmmünomodülatör özellikleri sayesinde lenfosit proliferasyonunu baskılar, IFN- γ 'ya yanıt olarak IL-10, IDO, iNOS ve COX-2 gibi immünsupresif faktörlerin ekspresyonunu indüklerler. Ayrıca iki alt popülasyondan oluşurlar: %90'ı nöral kret kökenli (N-GMSC), %10'u mezoderm kökenli (M-GMSC) olup, N-GMSC'ler daha yüksek nöral farklılaşma kapasitesine sahiptir (X. Xu vd., 2013).

Deneyisel çalışmalarda GMSCs'in çok çeşitli immün ve inflamatuvar hastalık modellerinde terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir. Tip 1 diyabet modelinde glisemiği düzenlemiş, Treg'leri artırarak Th17/Th1 yanıtını baskılamıştır (Zang vd., 2017). Alerjik kontakt dermatit modelinde Th1/Th2 dengesini normalleştirmiş, Treg sayısını artırmış ve inflamasyonu azaltmıştır (Su, Zhang, Shi, Nguyen, & Le, 2011). Ayrıca artrit, kolit ve romatoid artrit modellerinde proinflamatuvar sitokinleri (TNF- α , IL-6, IL-17) baskılayıp IL-10'u yükselterek doku hasarını azalttığı rapor edilmiştir (Zhao, Kaye, & Abd-Elseyed, 2018).

GMSC'ler ayrıca yara yatağına göç ederek M1 → M2 makrofaj dönüşümünü destekler, anjiyogenezi artırır ve yara iyileşmesini hızlandırır (Q. Zhang vd., 2009).

Bu hücrelerin yüksek proliferasyon hızları, tümörijenik olmamaları ve stabil kök hücresellikleri, onları otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde güçlü adaylar haline getirmektedir (Tomar vd., 2010).

• İnsan Periapikal Kist Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreleri

Diş kök kanal sistemindeki kronik enfeksiyonlar, bağ dokusu açısından zengin ve yoğun immün hücre infiltrasyonu (makrofaj, nötrofil, lenfosit, granülosit ve mast hücresi) gösteren periapikal kistlerin gelişimine yol açabilir (Peters & Lau, 2003). Başarılı endodontik tedaviyi takiben lezyon bölgesinde kemiksel iyileşme beklenmesi, rejenerasyon sürecine katılabilecek progenitör/kök hücrelerin varlığına işaret etmiştir (Holland, Gomes, Cintra, Queiroz, & Estrela, 2017). Nitekim Maeda ve ark., bazı periapikal lezyonlarda olgun osteoblastlara farklılaşma potansiyeli bulunan osteojenik hücrelerin yer aldığını bildirmiş; bunu takiben kemirgen modellerinde granülasyon dokusunda MSC benzeri hücrelerin bölgesel onarım ve yenilenmeye katkı sağladığı gösterilmiştir (Maeda, Wada, Nakamuta, & Akamine, 2004; Patel, Gudehithlu, Dunea, Arruda, & Singh, 2010). Fare modellerinde iltihaplı periapikal dokulardan izole edilen hücrelerin, MSC immünofenotipi sergileyip osteojenik/adipojenik farklılaşma ve *in vivo* mineralize doku oluşturma kapasitesine sahip olduğu da rapor edilmiştir (Liao, Al Shahrani, Al-Habib, Tanaka, & Huang, 2011). Bu çalışmalar ışığında Marrelli ve ark., insan periapikal kistlerinden yeni bir MSC popülasyonunu (hPCy-MSC) ilk kez izole ederek fibroblast benzeri morfoloji, yüksek proliferasyon, klonalite ve çoklu soy farklılaşma yetisi gösterdiklerini ortaya koymuştur (Marrelli, Paduano, & Tatullo, 2015).

hPCy-MSC'ler, kemik iliği ve diğer dental MSC'lere kıyasla minimal invaziv biçimde elde edilebilir (Tatullo, Falisi, vd., 2015). Tipik MSC belirteçleri olan CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, STRO-1, CD105, CD146'yı yüksek düzeyde eksprese ederken; hematopoietik belirteç CD45 ise negatiftir (Tatullo vd., 2017). MSC'lerde CD146 ekspresyonu; proliferatif kapasite ve adipo/kondro/osteogenez eğilimi ile ilişkilendirilmiştir (Russell vd., 2010). CD146 ekspresyonuna göre ayrılan alt popülasyonlar arasında, CD146-düşük grubun KLF4 ekspresyonu, klon oluşturma ve proliferasyonunun daha yüksek; ayrıca osteojenik potansiyelinin belirgin şekilde üstün olduğu gösterilmiştir (Paduano, Marrelli, Palmieri, & Tatullo, 2016). Ek olarak, periapikal kistlerde CD44 ve CD73'ün apse/kistin dış zonundaki MSC'lerde; CD105'in ise lezyonların vasküler/mezenkimal endotelial hücrelerinde lokalize olduğu bildirilmiştir (Estrela vd., 2019).

hPCy-MSC'ler osteojenik, adipojenik ve kondrojenik farklılaşabilir. Osteojenik indüksiyonda kalsiyum içerikli nodül oluşumu (Alizarin Red pozitifliği) ve OSC, OPN, ALP, DMP-1 gibi kemiğe özgü genlerin artışı gözlenir; bu, osteoblast/odontoblast benzeri fenotipi destekler (Tatullo, Marrelli, & Paduano, 2015). Karşılaştırmalı çalışmalarda DPSC'ler dentinogeneze daha yatkınken, hPCy-MSC'ler özellikle osteogenez yönünde öncelik göstermiştir (Tatullo, Falisi, vd., 2015). TCP/HA ile kombinasyonun immünsuprese farelerde *in vivo* mineralize doku oluşumunu desteklediği de doğrulanmıştır (Liao vd., 2011). Nöral ortamda ise hem hPCy-MSC'ler hem DPSC'ler β -III tubulin ve GFAP ekspresyonu sergiler; ancak hPCy-MSC'lerde nöral/dopaminerjik gen transkriptleri (ör. TH, DAT, MAP2, MSX1, FOXA2, EN-1) daha yüksek bulunarak daha güçlü nöral farklılaşma eğilimi ortaya konmuştur (Marrelli vd., 2015; Sieber-Blum vd., 2006).

hPCy-MSC'ler, kemik/diş rejenerasyonunda yüksek proliferasyon ve çoklu farklılaşma profilleriyle umut vericidir; PLA-temelli mineral katkılı taşıyıcılarla kombinasyonları osteo/odontojenik belirteçlerde artış ve doku rejenerasyonu açısından cesaret verici sonuçlar vermiştir (Tatullo vd., 2017). Hücresiz yaklaşımlar bağlamında, hPCy-MSC eksozomları da yeni nesil biyolojik taşıyıcılar olarak araştırılmakta; içeriklerinin genetik karakterizasyonu, gelecekteki tedavi stratejileri için önerilmektedir (Corrado vd., 2013;

Kök Hücre Tipi	Kaynak	Temel Özellikler	Farklılaşma Kapasitesi	Klinik Potansiyel / Bulgular
DPSCs	Daimî diş pulpası	Yüksek proliferasyon, STRO-1+, CD146+	Odontoblast, osteoblast, adiposit, nöral	Dentin rejenerasyonu, pulpa mühendisliği
SHEDs	Süt dişi pulpası	DPSCs'e göre daha yüksek proliferasyon, güçlü immünmodülasyon	Odontoblast, nöral, adiposit; osteoblastik farklılaşma zayıf ama konağın osteogenezini indükler	Dentin ve kemik rejenerasyonu, periodontal iyileşme, diyabet ve fibrozis modellerinde etkin
DFPCs	Gelişmekte olan diş germini saran dental folikül	STRO-1+, CD133+, heterojen yapı	Osteoblast, sementoblast, kondrosit, hepatosit, nöron	Periodontal rejenerasyon, sementogenezis; akciğer hasarı modelinde immünmodülasyon
PDLSCs	Periodontal ligament	MSC belirteçleri + nöral krest markerları; multipotent	Osteojenik, kondrojenik, adipogenik; nöral diferansiyasyon	Periodontal rejenerasyon, MS ve optik sinir hasarı modellerinde immünmodülatör/nöroprotektif
SCAP	Gelişmemiş dişlerin apikal papillaları	Yüksek proliferasyon, CD24+, STRO-1+	Odontoblast, osteoblast, kondrosit, nöral; adipogenez sınırlı	Kök dentin formasyonu, dentin rejenerasyonu, omurilik yaralanması tedavisi potansiyeli
OPS	Maksillofasiyel periost	Osteojenik kapasitesi yüksek, kolay erişilebilir	Özellikle osteoblast/kemik dokusu	Kemik rejenerasyonu ve doku mühendisliği için uygun

GMSCs	Gingiva (spinoz tabaka)	Koloni oluşturma, stabil proliferasyon, immünsupresif	Adiposit, kondrosit, osteoblast; nöral farklılaşma özellikle N-GMSC alt popülasyonunda	Diyabet, dermatit, kolit, artrit, yara iyileşmesi modellerinde etkili; immünmodülatör güçlü
hPCy-MSCs	İnsan periapikal kist dokusu	Kolay elde edilebilir, multipotent	Osteoblast, adiposit, kondrosit	Dental ve periodontal rejenerasyon için alternatif kaynak

Tatullo, Codispoti, Makeeva, Benincasa, & Spagnuolo, 2019).

Tablo 2

4.Dental MSC'lerin Mikroçevre ile Etkileşimleri

Ağız boşluğu, 700'den fazla mikroorganizma türünü barındıran karmaşık ve dinamik bir ekosistemdir (Brecx, Holm-Pedersen, & Theilade, 1985). Bu mikrobiyal toplulukların neden olduğu kronik inflamatuvar mikroçevrenin, mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) ve onların biyolojik işlevleri üzerindeki etkilerinin anlaşılması; bu hücrelerin rejeneratif potansiyelinin korunması ve artırılması açısından kritik önemdedir. Yoğun inflamatuvar koşullar altında MSC'lerin yaşam süreleri kısalmakta olup, yaklaşık 24 saatlik yarı ömre sahiptirler (R. H. Lee vd., 2009). Ayrıca, doğal olarak bu hücrelerin dokulardaki yoğunluğu oldukça düşüktür (Roddy vd., 2011). Nitekim, 1×10^7 kemik iliği kaynaklı MSC'nin (BM-MSC) yaralı korneaya lokal veya sistemik uygulanmasını takiben üçüncü günde, korneal dokuda 10'dan az BM-MSC saptanmış; buna rağmen korneal opasite ve inflamasyonun kısmen gerilediği rapor edilmiştir (Roddy vd., 2011). Bu bulgu, yaralanma bölgelerinin onarımı için yüksek sayıda MSC gerekliliğini öne süren klasik görüşün tersidir.

MSC'lerin yaralı dokularda kısa süreli varlığı ve etkili biyolojik yanıtları, hücrelerden salınan çözünür faktörler, sekretom bileşenleri, sitokinler, peptitler, proteinler, metabolitler, mikroRNA'lar ve hücre dışı veziküller aracılığıyla taşınan mitokondriler üzerinden açıklanan “vur-kaç (hit-and-run) teorisi” ile tanımlanmaktadır (Dominici vd., 2006; Spees, Olson, Whitney, & Prockop, 2006; Vallabhaneni vd., 2015).

İnflamatuvar mikroçevrenin dental MSC'ler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar, hücrelerin proliferasyon kapasitesi, migrasyon ve homing yetenekleri, çok soylu farklılaşma profilleri ve inflamatuvar sitokin üretimleri gibi başlıklara odaklanmıştır (Fawzy El-Sayed vd., 2019). Ancak, kullanılan MSC kaynağı,

inflamatuvar uyarıcıların türü ve konsantrasyonu ile deneysel tasarım farklılıkları nedeniyle literatürdeki bulgular zaman zaman çelişkili görünmektedir (Q. He vd., 2015; Raicevic vd., 2012). Örneğin, *Escherichia coli* lipopolisakaridi (Ec-LPS) doza bağımlı olarak farklı etkiler göstermektedir: 10 µg/mL konsantrasyonda dental pulpa kök hücrelerinin (DPSC) proliferasyonu anlamlı biçimde inhibe edilirken, 0,1 µg/mL’de desteklenmiş; 1 µg/mL’de ise anlamlı bir etki gözlenmemiştir (Q. He vd., 2015; Wang, Zhang, Ye, Xie, & Zheng, 2009). Aynı uyarıcı, BM-MSC’lerin proliferasyonunu 1 µg/mL’de artırırken 10 µg/mL’de etki göstermemiştir (Wang vd., 2009).

Porphyromonas gingivalis LPS (Pg-LPS) de benzer şekilde konsantrasyona bağımlı etkilere sahiptir: 0,1 µg/mL’de proliferasyon, osteojenik farklılaşma ve immünmodülatör yanıt artarken, 10 µg/mL’de bu özelliklerde azalma ve hatta apoptozis ortaya çıkmaktadır (Tang vd., 2015). Dikkat çekici biçimde, inflamasyonlu diş eti dokularından izole edilen diş eti kaynaklı MSC’lerin (GMSC) proliferasyonu, sağlıklı dokulardan elde edilen GMSC’lere kıyasla daha yüksek bulunmuştur (J. Liu, Du, Chen, Hu, & Chen, 2013). Öte yandan, dental folikül kök hücrelerinin (DFSC) proliferasyonu, 1–50 µg/mL aralığında değişen Pg-LPS konsantrasyonlarından etkilenmemiştir (Chatzivasileiou, Lux vd., 2013). Bu bulgular, MSC kaynağının, inflamatuvar uyarıcılara karşı verilen proliferatif yanıtın büyüklüğünde belirleyici olabileceğini göstermektedir.

Hücresele proliferasyon, rejeneratif veya onarıcı süreçlerde MSC’lerin hedef dokuya seçici göçü ve yuvalanması ile yakından ilişkilidir. Bu süreç, esas olarak yerel sitokinler ve kemokinler tarafından düzenlenmektedir (Katara vd., 2011). Örneğin, IL-1β (5 ng/mL) ve TNF-α (10 ng/mL) ile oluşturulan inflamatuvar mikroçevrede kültürlen periodontal ligament kök hücrelerinde (PDLSC) yuvalanma yeteneğini (Havens vd., 2008)). Benzer şekilde, proinflamatuvar kemokin RANTES/CCL5; PDLSC’lerin migrasyon kapasitesini artırmıştır (J. H. Lee, Protze, Laksman, Backx, & Keller, 2017). Dolayısıyla, kontrollü inflamatuvar sinyaller, dental MSC’lerin homing ve migrasyon yeteneklerini anlamlı düzeyde etkileyebilmektedir.

MSC’lerde ekspre edilen Toll-benzeri reseptörler (TLR’ler), sadece göç, proliferasyon ve farklılaşma süreçlerini değil, aynı zamanda inflamatuvar ortamla etkileşim yeteneklerini de belirlemektedir. Bazal koşullarda DPSC’ler TLR 1–10 ekspresyonu gösterirken, inflamatuvar koşullarda TLR 2, 3, 4, 5 ve 8 yukarı; TLR 1, 7, 9 ve 10 aşağı regüle edilmiş, TLR 6 ise tamamen baskılanmıştır (Fawzy El-Sayed, Klingebiel, & Dorfer, 2016). Bu değişiklikler, MSC’lerin hem Gram-pozitif hem Gram-negatif patojenleri ve hasarla ilişkili moleküler örüntüleri tanıma kapasitesini şekillendirmektedir (Ryu vd., 2009).

Mikroçevre ve doku oksijenasyonu da MSC farklılaşma yöneliminde kritik öneme sahiptir. Vaskülarizasyonun az olduğu ve oksijenlenmenin sınırlı olduğu

koşullar, proteoglikan moleküler ağırlığına bağlı olarak kondrojenik farklılaşmayı desteklerken, damar varlığı ve buna bağlı oksijenlenme osteojenik farklılaşmayı teşvik etmektedir (Tatullo vd., 2017).

Oral MSC'lerin immünomodülatör etkilerinin, hem doğrudan hücre-hücre temasına hem de IL-1, IL-6, IL-10, indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO), nitrik oksit (NO), dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) ve prostaglandin E2 (PGE2) gibi çözünür mediyatörlerin salgılanmasına aracılık ettiği düşünülmektedir (X. Jiang, 2014)

MSC'lerin immün düzenleyici kapasitesi, büyük ölçüde çevredeki inflamatuvar uyarının şiddetine bağlıdır. Düşük düzeyde inflamatuvar koşullar altında MSC'ler, immün hücrelerin hasarlı dokuya göçünü kolaylaştıran kemokinler üreterek proinflamatuvar yanıtı teşvik edebilir. Ancak inflamatuvar sitokinlerin düzeyi belirli bir eşiği aştığında, MSC'ler fenotip değiştirerek antiinflamatuvar etki gösterir ve aşırı immün yanıtın önüne geçer (J. W. Yang, Shin, Seo, & Kim, 2020). Bu çift yönlü etki, inflamatuvar doza bağlı NO/IDO üretimine atfedilmekte ve MSC'lerin immün baskılayıcı ile immün uyarıcı durumlar arasında "aç/kapa" mekanizmasıyla geçiş yapabilmesini sağlamaktadır (Fawzy El-Sayed vd., 2019). Benzer şekilde, düşük doz interferon- γ (IFN- γ) MHC-I ve MHC-II ekspresyonunu artırarak MSC'lerin antijen sunma kapasitesini güçlendirir ve NK hücre aracılı lizise karşı direnç kazandırır. Buna karşın yüksek doz IFN- γ , bu moleküllerin ekspresyonunu baskılamaktadır (Araujo-Pires vd., 2014).

Periodonsiyumda inflamatuvar yoğunluk, periodontitis şiddetiyle doğrudan ilişkilidir (Socransky & Haffajee, 2005). Periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC), sağlıklı koşullarda nötrofil öncüsü HL-60D hücrelerinde ROS üretimini baskılayarak çevre dokuları oksidatif hasara karşı korur. Ancak *Porphyromonas gingivalis* protein özütü ile uyarıldıklarında, bu koruyucu etki tersine dönmekte ve ROS üretimi artmaktadır (Tang vd., 2015).

MSC'lerin osteoklast oluşumu üzerindeki etkileri de çevresel biyomolekül yoğunluğu ve inflamatuvar durumun şiddetine bağlıdır (X. Jiang, Liu, & Peng, 2017). Örneğin, BM-MSCLerde düşük doz TNF- α (5 ng/ml) osteoklast oluşumunu desteklerken, yüksek doz (10 ng/ml) inhibe edici etki göstermektedir (Wang vd., 2009). İnflamatuvar ortamda, MSC'lerde RANKL ekspresyonu hafifçe azalırken, osteoprotegerin (OPG) ve IL-10 düzeyleri artmaktadır (Oshita vd., 2011). Bu ikili düzenleme yeteneği, MSC'lerin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar fenotipler arasında geçiş yapabilme özelliğini desteklemektedir. MSC'lerin immünomodülatör rolleri, inflamatuvar süreçlerin kontrolünde kritik öneme sahiptir (C. Liu vd., 2016).

5. Dental MSC'lerin Doğuştan ve Edinilmiş Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Etkileri

Oral mezenkimal kök hücreler (MSC), doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemleriyle çok yönlü etkileşimler gerçekleştirerek lokal inflamatuvar mikroçevreyi düzenleme kapasitesine sahiptir. Dendritik hücreler, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarını birbirine bağlayan birincil antijen sunucu hücrelerdir (Galli, Borregaard, & Wynn, 2011). Hem dental pulpa kök hücrelerinin (DPSC) hem de gingival MSC'lerin (GMSC), dendritik hücrelerin olgunlaşma ve aktivasyon süreçlerine müdahale ederek antijen sunma yeterliliklerini azalttığı ve inflamatuvar yanıtlarını zayıflattığı gösterilmiştir (Kawahara, Hohjoh, Inazumi, Tsuchiya, & Sugimoto, 2015; Su vd., 2011).

Makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklığın önemli bileşenleri olup, proinflamatuvar M1 ve antiinflamatuvar M2 fenotipleriyle karakterizedir (Galli vd., 2011). DPSC'lerin,IDO aracılı mekanizmalarla TNF- α salınımını baskılayarak M1 makrofaj fonksiyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (L. He vd., 2016). Ayrıca hem GMSC hem de DPSC'ler, makrofajların M2 fenotipine yönelimini teşvik etme kapasitesine sahiptir (Q. Z. Zhang, Nguyen, Yu, & Le, 2012). Mast hücreleri, alerjik ve inflamatuvar yanıtlarda kilit rol oynamakta olup, GMSC'lerin aktive mast hücrelerinde TNF- α üretimini baskıladığı görülmüştür (Q. Z. Zhang vd., 2012).

Hümmoral bağışıklık düzeyinde, periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC) ve DPSC'lerin, B hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve antikor üretimini baskıladığı, ayrıca TGF- β 1 salınımı yoluyla allojenik T ve B hücre çoğalmasını inhibe edebildiği gösterilmiştir (J. Liu vd., 2015).

Ek olarak, GMSC, apikal papilla kök hücreleri (SCAP), PDLSC, dental folikül kök hücreleri (DFSC) ve DPSC'ler, insan periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC) proliferasyonunu ve aktivasyonunu baskılayabilmektedir. Bu etki, GMSC, PDLSC ve SCAP'lerde TGF- β , hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve IDO salgılanmasıyla doza bağımlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Tatullo vd., 2019; Wada, Menicanin, Shi, Bartold, & Gronthos, 2009). Benzer olarak, DPSC ve DFSC'ler TGF- β üretimiyle PBMC proliferasyonunu inhibe etmiş ve TLR4 agonistlerinin bu etkiyi kolaylaştırabileceği belirtilmiştir (Morsceck & Schmalz, 2010; Wada vd., 2009).

6. MSC'ler ve Kanseri İlerlemesi

Yapılan çalışmalar, kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler (BM-MSC) ile kanser hücreleri arasındaki etkileşimin, anjiyogenezi teşvik ederek ve immünoşüpresif bir mikroçevre oluşturarak (Ljujic vd., 2013) metastatik bölgelerdeki tümör hücrelerinin invazyon ve yayılım potansiyelini artırabileceğini ortaya koymuştur (Karnoub vd., 2007). Öte yandan MSC'ler,

immünomodülatör ve antiinflamatuvar özellikleri, çok soy farklılaşma yetenekleri ve rejeneratif tıptaki avantajları nedeniyle potansiyel antikanser ajanlar olarak da değerlendirilmektedir (Gjorgieva, Zaidman, & Bosnakovski, 2013).

Genetik olarak modifiye edilmiş MSC'lerin uygulanması, IL-2, IL-12, CX3CL1, IFN- α veya IFN- β gibi antianjiyojenik proteinlerin salınımını sağlayarak çeşitli tümör tiplerine karşı terapötik etki gösterebilmektedir. He ve arkadaşları (2018), MSC'lerin Stat3 sinyal yolunu inhibe ederek meme kanseri hücrelerini radyoterapiye duyarlı hale getirdiğini ve tümör büyümesini sınırladığını kanıtlamıştır (N. He vd., 2018).

Diş dokusu kaynaklı MSC'lerin gen ekspresyon profilleri, kemik iliği kökenli MSC'lerden farklılık göstermektedir (Stanko vd., 2014). Örneğin, Salehi ve arkadaşları, DPSC'lerin paklitaksel (antikanser ajan) kaynaklı sitotoksositeye karşı BM-MSC'lere kıyasla daha yüksek direnç gösterdiğini ortaya koymuştur (Salehi vd., 2018). Bununla birlikte, dental kaynaklı kök hücreler ile kanser hücreleri arasındaki etkileşimler büyük ölçüde aydınlatılmamıştır. 2017 yılında yayımlanan bir çalışma, DPSC'lerin *in vitro* ortamda prostat kanseri hücrelerinin göç ve metastaz kapasitesini artırma potansiyelini değerlendiren ilk araştırma olmuştur (Dogan, Demirci, Apdik, Apdik, & Sahin, 2017).

Bu nedenle, dental kaynaklı kök hücrelerin kanser hücrelerinin metastazı ve apoptoz üzerindeki rolünü netleştirmek amacıyla daha kapsamlı *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7.Sonuç

Dental mezenkimal kök hücreler, son yıllarda rejeneratif tıp alanında önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu hücreler kolay erişilebilir olmaları, yüksek proliferatif kapasiteleri, farklılaşma potansiyelleri ve immünomodülatör etkileri nedeniyle klinik uygulamalar için güçlü adaylar olarak görülmektedir. Pulpa, süt dişi, periodontal ligament, dental folikül, apikal papilla, gingiva ve periapikal kistler gibi çeşitli kaynaklardan elde edilebilmeleri, etik açıdan da avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, hücrelerin salgıladığı sitokinler, büyüme faktörleri ve eksozomlar aracılığıyla parakrin etki göstermesi, yalnızca hücre nakline dayalı değil, hücresiz tedavi yaklaşımlarına da olanak tanımaktadır.

Preklinik çalışmalar, dental mezenkimal kök hücrelerin, periodontal dokuların yenilenmesini, kök gelişiminin desteklenmesini ve inflamasyonun baskılanmasını sağlayabildiğini ortaya koymuştur. Klinik uygulamalarda ise özellikle revaskülarizasyon ve revitalizasyon protokolleri dikkat çekmektedir. Bununla birlikte histolojik analizler, Endodontik revitalizasyon ve revaskülarizasyon tedavilerinde elde edilen dokuların çoğu zaman pulpa veya pulpa benzeri değil, daha çok periodontal veya kemik benzeri özellikler taşıdığını göstermektedir. Bu nedenle, klinik başarı kriterlerinin yalnızca radyografik ve

semptomatik iyileşmeye değil, aynı zamanda fonksiyonel pulpa dokusunun yeniden kazanılmasına odaklanması gerekmektedir.

Dental mezenkimal kök hücrelerin kullanımına ilişkin halen bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Mikroçevre koşulları hücrelerin yaşam süresi ve farklılaşma kapasiteleri üzerinde belirleyici olup, inflamatuvar ortamda bu özelliklerin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, yaşlanma ile birlikte kök hücrelerin biyolojik potansiyeli zayıflamakta, bu da tedavi etkinliğini sınırlamaktadır. Farklı araştırma gruplarının kullandığı izolasyon ve kültür yöntemlerindeki farklılıklar, sonuçların karşılaştırılabilirliğini zorlaştırmakta ve standart protokollerin geliştirilerek uygulanmasını gerekli kılmaktadır. Uzun vadede, öngörülebilirlik, tümörigene riski, immünolojik uyum ve biyomateriyallerle kombine uygulamaların biyoyumluluğu hususunda da daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Gelecekteki araştırmalar, dental mezenkimal kök hücrelerin klinik etkinliğini artırmaya yönelik çeşitli stratejilere odaklanmaktadır. Genetik ve epigenetik düzenlemelerle farklılaşma süreçlerinin yönlendirilmesi, eksozom ve hücre dışı veziküllere dayalı hücresiz tedavilerin geliştirilmesi, üç boyutlu biyobaskı ve organ-on-chip modelleriyle fonksiyonel pulpa-dentin komplekslerinin oluşturulması bu stratejiler arasında yer almaktadır. Ayrıca gelişmiş biyomateriyallerle kombine edilen hücre tedavileri, vaskülarizasyonu destekleyen iskele tasarımları ve mikroçevreyi modüle eden biyolojik ajanların kullanımı, klinik başarı şansını artıracak yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak, dental mezenkimal kök hücreler hem diş hekimliği hem de genel rejeneratif tıp uygulamaları için önemli bir potansiyel taşımaktadır. Ancak bu potansiyelin klinik uygulamalara güvenli ve etkili biçimde aktarılabilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya, uzun dönem takip verilerine ve standardize edilmiş protokollere ihtiyaç vardır. Multidisipliner yaklaşımların güçlendirilmesiyle, dental kök hücrelerin gelecekte rutin tedavi seçenekleri arasına girmesi mümkün görünmektedir.

Akman, A. (2007). Periodontal Doku Mühendisliği Uygulamaları İçin Kitosan Temelli Doku İskelelerinin Üretilmesi, Kemik Morfojenik Protein-2(Bmp-2), Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (Bfgf), Dekametazon (Dex) Salım Kinetiklerinin Ve İn Vitro Etkinliklerinin Tayini. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Kaynaklar

- Almushayt, A., Narayanan, K., Zaki, A. E., & George, A. (2006). Dentin matrix protein 1 induces cytodifferentiation of dental pulp stem cells into odontoblasts. *Gene Ther*, 13(7), 611-620. doi:10.1038/sj.gt.3302687
- Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol*, 18(3), 134-137. doi:10.1034/j.1600-9657.2002.00097.x
- Araujo-Pires, A. C., Bigueti, C. C., Repeke, C. E., Rodini Cde, O., Campanelli, A. P., Trombone, A. P., . . . Garlet, G. P. (2014). Mesenchymal stem cells as active prohealing and immunosuppressive agents in periapical environment: evidence from human and experimental periapical lesions. *J Endod*, 40(10), 1560-1565. doi:10.1016/j.joen.2014.02.012
- Arias, J. L., Fernandez, M. S., Dennis, J. E., & Caplan, A. I. (1991). Collagens of the chicken eggshell membranes. *Connect Tissue Res*, 26(1-2), 37-45. doi:10.3109/03008209109152162
- Arthur, A., Rychkov, G., Shi, S., Koblar, S. A., & Gronthos, S. (2008). Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. *Stem Cells*, 26(7), 1787-1795. doi:10.1634/stemcells.2007-0979
- Atala, A. (2005). Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends. *Expert Opin Biol Ther*, 5(7), 879-892. doi:10.1517/14712598.5.7.879
- Avigdor, A., Goichberg, P., Shvitiel, S., Dar, A., Peled, A., Samira, S., . . . Lapidot, T. (2004). CD44 and hyaluronic acid cooperate with SDF-1 in the trafficking of human CD34+ stem/progenitor cells to bone marrow. *Blood*, 103(8), 2981-2989. doi:10.1182/blood-2003-10-3611
- Baddour, J. A., Sousounis, K., & Tsonis, P. A. (2012). Organ repair and regeneration: an overview. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 96(1), 1-29. doi:10.1002/bdrc.21006
- Becerra, P., Ricucci, D., Loghin, S., Gibbs, J. L., & Lin, L. M. (2014). Histologic study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J Endod*, 40(1), 133-139. doi:10.1016/j.joen.2013.07.017
- Ben-Hur, T. (2006). Human embryonic stem cells for neuronal repair. *Isr Med Assoc J*, 8(2), 122-126. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16544737>
- Ben-Hur, T., Idelson, M., Khaner, H., Pera, M., Reinhartz, E., Itzik, A., & Reubinoff, B. E. (2004). Transplantation of human embryonic stem cell-derived neural

- progenitors improves behavioral deficit in Parkinsonian rats. *Stem Cells*, 22(7), 1246-1255. doi:10.1634/stemcells.2004-0094
- Bissonnette, C. J., Lyass, L., Bhattacharyya, B. J., Belmadani, A., Miller, R. J., & Kessler, J. A. (2011). The controlled generation of functional basal forebrain cholinergic neurons from human embryonic stem cells. *Stem Cells*, 29(5), 802-811. doi:10.1002/stem.626
- BN, O. (1961). The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontol Scand*, 19, 324-353.
- Botelho, J., Cavacas, M. A., Machado, V., & Mendes, J. J. (2017). Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine. *Annals of Medicine*, 49(8), 644-651.
- Botelho, J., Cavacas, M. A., Machado, V., & Mendes, J. J. (2017). Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine. *Ann Med*, 49(8), 644-651. doi:10.1080/07853890.2017.1347705
- Brecx, M., Holm-Pedersen, P., & Theilade, J. (1985). Early plaque formation in young and elderly individuals. *Gerodontology*, 1(1), 8-13. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3858189>
- Brivanlou, A. H., Gage, F. H., Jaenisch, R., Jessell, T., Melton, D., & Rossant, J. (2003). Stem cells. Setting standards for human embryonic stem cells. *Science*, 300(5621), 913-916. doi:10.1126/science.1082940
- Campagnoli, C., Roberts, I. A., Kumar, S., Bennett, P. R., Bellantuono, I., & Fisk, N. M. (2001). Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood*, 98(8), 2396-2402. doi:10.1182/blood.v98.8.2396
- CANOĞLU, E., ÇEVHERİ, Z. C. (2008). Rejeneratif pulpa tedavilerinde bir güncelleme. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg. (Clinical Dentistry and Research)*, 32(2), 21 - 27.
- Cen, L. P., Ng, T. K., Liang, J. J., Zhuang, X., Yao, X., Yam, G. H., . . . Pang, C. P. (2018). Human Periodontal Ligament-Derived Stem Cells Promote Retinal Ganglion Cell Survival and Axon Regeneration After Optic Nerve Injury. *Stem Cells*, 36(6), 844-855. doi:10.1002/stem.2812
- Chala, S., Abouqal, R., & Rida, S. (2011). Apexification of immature teeth with calcium hydroxide or mineral trioxide aggregate: systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112(4), e36-42. doi:10.1016/j.tripleo.2011.03.047
- Chamberlain, G., Fox, J., Ashton, B., & Middleton, J. (2007). Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity,

- immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 25(11), 2739-2749. doi:10.1634/stemcells.2007-0197
- Chang, K. A., Lee, J. H., & Suh, Y. H. (2014). Therapeutic potential of human adipose-derived stem cells in neurological disorders. *J Pharmacol Sci*, 126(4), 293-301. doi:10.1254/jphs.14R10CP
- Chen, F. M., Sun, H. H., Lu, H., & Yu, Q. (2012). Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. *Biomaterials*, 33(27), 6320-6344. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.05.048
- Chen, M. Y., Chen, K. L., Chen, C. A., Tayebaty, F., Rosenberg, P. A., & Lin, L. M. (2012). Responses of immature permanent teeth with infected necrotic pulp tissue and apical periodontitis/abscess to revascularization procedures. *Int Endod J*, 45(3), 294-305. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01978.x
- Chen, Z., de Paiva, C. S., Luo, L., Kretzer, F. L., Pflugfelder, S. C., & Li, D. Q. (2004). Characterization of putative stem cell phenotype in human limbal epithelia. *Stem Cells*, 22(3), 355-366. doi:10.1634/stemcells.22-3-355
- Chueh, L. H., Ho, Y. C., Kuo, T. C., Lai, W. H., Chen, Y. H., & Chiang, C. P. (2009). Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth. *J Endod*, 35(2), 160-164. doi:10.1016/j.joen.2008.10.019
- Cicconetti, A., Sacchetti, B., Bartoli, A., Michienzi, S., Corsi, A., Funari, A., . . . Riminucci, M. (2007). Human maxillary tuberosity and jaw periosteum as sources of osteoprogenitor cells for tissue engineering. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 104(5), 618 e611-612. doi:10.1016/j.tripleo.2007.02.022
- Cordeiro, M. M., Dong, Z., Kaneko, T., Zhang, Z., Miyazawa, M., Shi, S., . . . Nor, J. E. (2008). Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. *J Endod*, 34(8), 962-969. doi:10.1016/j.joen.2008.04.009
- Corrado, C., Raimondo, S., Chiesi, A., Ciccia, F., De Leo, G., & Alessandro, R. (2013). Exosomes as intercellular signaling organelles involved in health and disease: basic science and clinical applications. *Int J Mol Sci*, 14(3), 5338-5366. doi:10.3390/ijms14035338
- Cowan, C. A., Klimanskaya, I., McMahon, J., Atienza, J., Witmyer, J., Zucker, J. P., . . . Melton, D. A. (2004). Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. *N Engl J Med*, 350(13), 1353-1356. doi:10.1056/NEJMSr040330
- Crisan, M., Corselli, M., Chen, W. C., & Peault, B. (2012). Perivascular cells for regenerative medicine. *J Cell Mol Med*, 16(12), 2851-2860. doi:10.1111/j.1582-4934.2012.01617.x

- Crisan, M., Yap, S., Casteilla, L., Chen, C. W., Corselli, M., Park, T. S., . . . Peault, B. (2008). A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*, 3(3), 301-313. doi:10.1016/j.stem.2008.07.003
- De Bari, C., Dell'Accio, F., Tylzanowski, P., & Luyten, F. P. (2001). Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane. *Arthritis Rheum*, 44(8), 1928-1942. doi:10.1002/1529-0131(200108)44:8<1928::AID-ART331>3.0.CO;2-P
- Devine, S. M., Cobbs, C., Jennings, M., Bartholomew, A., & Hoffman, R. (2003). Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood*, 101(8), 2999-3001. doi:10.1182/blood-2002-06-1830
- Dogan, A., Demirci, S., Apdik, H., Apdik, E. A., & Sahin, F. (2017). Dental pulp stem cells (DPSCs) increase prostate cancer cell proliferation and migration under in vitro conditions. *Tissue Cell*, 49(6), 711-718. doi:10.1016/j.tice.2017.10.003
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., . . . Horwitz, E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315-317. doi:10.1080/14653240600855905
- Duailibi, S. E., Duailibi, M. T., Vacanti, J. P., & Yelick, P. C. (2006). Prospects for tooth regeneration. *Periodontol 2000*, 41, 177-187. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00165.x
- Erices, A., Conget, P., & Minguell, J. J. (2000). Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol*, 109(1), 235-242. doi:10.1046/j.1365-2141.2000.01986.x
- Estrela, C., Carmo Souza, P. O., Barbosa, M. G., Aburad de Carvalhosa, A., Batista, A. C., Pinto Junior, D. D. S., . . . de Freitas Silva, B. S. (2019). Mesenchymal Stem Cell Marker Expression in Periapical Abscess. *J Endod*, 45(6), 716-723. doi:10.1016/j.joen.2019.03.009
- Fawzy El-Sayed, K. M., Dorfer, C., Fandrich, F., Gieseler, F., Moustafa, M. H., & Ungefroren, H. (2013). Adult mesenchymal stem cells explored in the dental field. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 130, 89-103. doi:10.1007/10_2012_151
- Fawzy El-Sayed, K. M., Elahmady, M., Adawi, Z., Aboushadi, N., Elnaggar, A., Eid, M., . . . Dorfer, C. E. (2019). The periodontal stem/progenitor cell inflammatory-regenerative cross talk: A new perspective. *J Periodontal Res*, 54(2), 81-94. doi:10.1111/jre.12616

- Fawzy El-Sayed, K. M., Klingebiel, P., & Dorfer, C. E. (2016). Toll-like Receptor Expression Profile of Human Dental Pulp Stem/Progenitor Cells. *J Endod*, 42(3), 413-417. doi:10.1016/j.joen.2015.11.014
- Ferro, F., Spelat, R., D'Aurizio, F., Puppato, E., Pandolfi, M., Beltrami, A. P., . . . Curcio, F. (2012). Dental pulp stem cells differentiation reveals new insights in Oct4A dynamics. *PLoS One*, 7(7), e41774. doi:10.1371/journal.pone.0041774
- Fortier, L. A. (2005). Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg*, 34(5), 415-423. doi:10.1111/j.1532-950X.2005.00063.x
- Frank, A. L. (1966). Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *J Am Dent Assoc*, 72(1), 87-93. doi:10.14219/jada.archive.1966.0017
- Friedenstein, A. J., Chailakhjan, R. K., & Lalykina, K. S. (1970). The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*, 3(4), 393-403. doi:10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x
- Friedenstein, A. J., Gorskaja, J. F., & Kulagina, N. N. (1976). Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol*, 4(5), 267-274. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/976387>
- Friling, S., Andersson, E., Thompson, L. H., Jonsson, M. E., Hebsgaard, J. B., Nanou, E., . . . Ericson, J. (2009). Efficient production of mesencephalic dopamine neurons by Lmx1a expression in embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(18), 7613-7618. doi:10.1073/pnas.0902396106
- Galli, S. J., Borregaard, N., & Wynn, T. A. (2011). Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol*, 12(11), 1035-1044. doi:10.1038/ni.2109
- Gao, W., Wu, D., Wang, Y., Wang, Z., Zou, C., Dai, Y., . . . Chan, F. L. (2018). Development of a novel and economical agar-based non-adherent three-dimensional culture method for enrichment of cancer stem-like cells. *Stem Cell Res Ther*, 9(1), 243. doi:10.1186/s13287-018-0987-x
- Giacoppo, S., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2017). The transplantation of mesenchymal stem cells derived from unconventional sources: an innovative approach to multiple sclerosis therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 65(5), 363-379. doi:10.1007/s00005-017-0460-z
- Gimble, J. M., Katz, A. J., & Bunnell, B. A. (2007). Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*, 100(9), 1249-1260. doi:10.1161/01.RES.0000265074.83288.09

- Gioventu, S., Andriolo, G., Bonino, F., Frasca, S., Lazzari, L., Montelatici, E., . . . Rebulla, P. (2012). A novel method for banking dental pulp stem cells. *Transfus Apher Sci*, 47(2), 199-206. doi:10.1016/j.transci.2012.06.005
- Gjorgieva, D., Zaidman, N., & Bosnakovski, D. (2013). Mesenchymal stem cells for anti-cancer drug delivery. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 8(3), 310-318. doi:10.2174/15748928113089990040
- Graves, K. H., & Moreadith, R. W. (1993). Derivation and characterization of putative pluripotential embryonic stem cells from preimplantation rabbit embryos. *Mol Reprod Dev*, 36(4), 424-433. doi:10.1002/mrd.1080360404
- Griffith, L. G., & Naughton, G. (2002). Tissue engineering--current challenges and expanding opportunities. *Science*, 295(5557), 1009-1014. doi:10.1126/science.1069210
- Gronthos, S., Brahimi, J., Li, W., Fisher, L. W., Cherman, N., Boyde, A., . . . Shi, S. (2002). Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*, 81(8), 531-535. doi:10.1177/154405910208100806
- Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(25), 13625-13630. doi:10.1073/pnas.240309797
- Gurtner, G. C., Callaghan, M. J., & Longaker, M. T. (2007). Progress and potential for regenerative medicine. *Annu Rev Med*, 58, 299-312. doi:10.1146/annurev.med.58.082405.095329
- Hacking, S. A., Kachouie, N. N., Lee, W. G., & Khademhosseini, A. (2009). Future approaches to organ regeneration: microscale environments, stem cell engineering, and self-assembly of living tissues. *Stud Health Technol Inform*, 149, 214-235. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745484>
- Havens, A. M., Chiu, E., Taba, M., Wang, J., Shiozawa, Y., Jung, Y., . . . Taichman, R. S. (2008). Stromal-derived factor-1alpha (CXCL12) levels increase in periodontal disease. *J Periodontol*, 79(5), 845-853. doi:10.1902/jop.2008.070514
- He, L., Pan, S., Li, Y., Zhang, L., Zhang, W., Yi, H., . . . Niu, Y. (2016). Increased proliferation and adhesion properties of human dental pulp stem cells in PLGA scaffolds via simulated microgravity. *Int Endod J*, 49(2), 161-173. doi:10.1111/iej.12441
- He, N., Kong, Y., Lei, X., Liu, Y., Wang, J., Xu, C., . . . Liu, Q. (2018). MSCs inhibit tumor progression and enhance radiosensitivity of breast cancer cells by down-regulating Stat3 signaling pathway. *Cell Death Dis*, 9(10), 1026. doi:10.1038/s41419-018-0949-3

- He, Q., Zhang, C., Wang, L., Zhang, P., Ma, D., Lv, J., & Liu, F. (2015). Inflammatory signaling regulates hematopoietic stem and progenitor cell emergence in vertebrates. *Blood*, 125(7), 1098-1106. doi:10.1182/blood-2014-09-601542
- Heithersay, G. S. (1975). Calcium hydroxide in the treatment of pulpless teeth with associated pathology. *J Br Endod Soc*, 8(2), 74-93. doi:10.1111/j.1365-2591.1975.tb01000.x
- Henschler, R., Deak, E., & Seifried, E. (2008). Homing of Mesenchymal Stem Cells. *Transfus Med Hemother*, 35(4), 306-312. doi:10.1159/000143110
- Herzog, E. L., Chai, L., & Krause, D. S. (2003). Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood*, 102(10), 3483-3493. doi:10.1182/blood-2003-05-1664
- Hirata, M., Ishigami, M., Matsushita, Y., Ito, T., Hattori, H., Hibi, H., . . . Yamamoto, A. (2016). Multifaceted Therapeutic Benefits of Factors Derived From Dental Pulp Stem Cells for Mouse Liver Fibrosis. *Stem Cells Transl Med*, 5(10), 1416-1424. doi:10.5966/sctm.2015-0353
- Ho, P. J., Yen, M. L., Yet, S. F., & Yen, B. L. (2012). Current applications of human pluripotent stem cells: possibilities and challenges. *Cell Transplant*, 21(5), 801-814. doi:10.3727/096368911X627507
- Holland, R., Gomes, J. E. F., Cintra, L. T. A., Queiroz, I. O. A., & Estrela, C. (2017). Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *J Appl Oral Sci*, 25(5), 465-476. doi:10.1590/1678-7757-2016-0464
- Hu, B. Y., Du, Z. W., Li, X. J., Ayala, M., & Zhang, S. C. (2009). Human oligodendrocytes from embryonic stem cells: conserved SHH signaling networks and divergent FGF effects. *Development*, 136(9), 1443-1452. doi:10.1242/dev.029447
- Huang, G. T., Gronthos, S., & Shi, S. (2009). Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res*, 88(9), 792-806. doi:10.1177/0022034509340867
- Ikeda, E., Yagi, K., Kojima, M., Yagyu, T., Ohshima, A., Sobajima, S., . . . Ohgushi, H. (2008). Multipotent cells from the human third molar: feasibility of cell-based therapy for liver disease. *Differentiation*, 76(5), 495-505. doi:10.1111/j.1432-0436.2007.00245.x
- In 't Anker, P. S., Scherjon, S. A., Kleijburg-van der Keur, C., de Groot-Swings, G. M., Claas, F. H., Fibbe, W. E., & Kanhai, H. H. (2004). Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells*, 22(7), 1338-1345. doi:10.1634/stemcells.2004-0058
- In 't Anker, P. S., Scherjon, S. A., Kleijburg-van der Keur, C., Noort, W. A., Claas, F. H., Willemze, R., . . . Kanhai, H. H. (2003). Amniotic fluid as a novel source

- of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood*, 102(4), 1548-1549. doi:10.1182/blood-2003-04-1291
- Iohara, K., Zheng, L., Wake, H., Ito, M., Nabekura, J., Wakita, H., . . . Nakashima, M. (2008). A novel stem cell source for vasculogenesis in ischemia: subfraction of side population cells from dental pulp. *Stem Cells*, 26(9), 2408-2418. doi:10.1634/stemcells.2008-0393
- Ishkitiev, N., Yaegaki, K., Calenic, B., Nakahara, T., Ishikawa, H., Mitiev, V., & Haapasalo, M. (2010). Deciduous and permanent dental pulp mesenchymal cells acquire hepatic morphologic and functional features in vitro. *J Endod*, 36(3), 469-474. doi:10.1016/j.joen.2009.12.022
- Iwaya, S. I., Ikawa, M., & Kubota, M. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol*, 17(4), 185-187. doi:10.1034/j.1600-9657.2001.017004185.x
- Jaklenec, A., Stamp, A., Deweerd, E., Sherwin, A., & Langer, R. (2012). Progress in the tissue engineering and stem cell industry "are we there yet?". *Tissue Eng Part B Rev*, 18(3), 155-166. doi:10.1089/ten.TEB.2011.0553
- Jiang, X. (2014). Different signal pathways regulate IL-1 β -induced mature and primary miRNA-146a expression in human alveolar epithelial cells. *Acta Physiol Hung*, 101(3), 282-290. doi:10.1556/APhysiol.101.2014.3.3
- Jiang, X., Liu, H., & Peng, C. (2017). Clinical and Radiographic Assessment of the Efficacy of a Collagen Membrane in Regenerative Endodontics: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Endod*, 43(9), 1465-1471. doi:10.1016/j.joen.2017.04.011
- Jiang, Y., Wan, L. P., Wang, C., Yan, S. K., Gao, Y. R., Jiang, J. L., . . . Xie, K. C. (2008). [Clinical significance of dynamic monitoring of cell chimerism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 29(10), 667-671. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176059>
- Jones, D. L., & Wagers, A. J. (2008). No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9(1), 11-21. doi:10.1038/nrm2319
- Karaoz, E., Dogan, B. N., Aksoy, A., Gacar, G., Akyuz, S., Ayhan, S., . . . Sariboyaci, A. E. (2010). Isolation and in vitro characterisation of dental pulp stem cells from natal teeth. *Histochem Cell Biol*, 133(1), 95-112. doi:10.1007/s00418-009-0646-5
- Karl F. Freed, J. D. (1994). Towards a molecular theory of polymer blends. *Macromolecular symposia*, 78(1), 29-40.
- Karnoub, A. E., Dash, A. B., Vo, A. P., Sullivan, A., Brooks, M. W., Bell, G. W., . . . Weinberg, R. A. (2007). Mesenchymal stem cells within tumour stroma

- promote breast cancer metastasis. *Nature*, 449(7162), 557-563. doi:10.1038/nature06188
- Katare, R., Riu, F., Mitchell, K., Gubernator, M., Campagnolo, P., Cui, Y., . . . Madeddu, P. (2011). Transplantation of human pericyte progenitor cells improves the repair of infarcted heart through activation of an angiogenic program involving micro-RNA-132. *Circ Res*, 109(8), 894-906. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.251546
- Kaufman MH, R. E., Handyside AH, Evans MJ. (1983). Establishment of pluripotential cell lines from haploid mouse embryos. *J Embryol Exp Morphol*, 73, 249-261.
- Kawahara, K., Hohjoh, H., Inazumi, T., Tsuchiya, S., & Sugimoto, Y. (2015). Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochim Biophys Acta*, 1851(4), 414-421. doi:10.1016/j.bbaliip.2014.07.008
- Keating, A. (2012). Mesenchymal stromal cells: new directions. *Cell Stem Cell*, 10(6), 709-716. doi:10.1016/j.stem.2012.05.015
- Kemoun, P., Laurencin-Dalicieux, S., Rue, J., Farges, J. C., Gennero, I., Conte-Auriol, F., . . . Salles, J. P. (2007). Human dental follicle cells acquire cementoblast features under stimulation by BMP-2/-7 and enamel matrix derivatives (EMD) in vitro. *Cell Tissue Res*, 329(2), 283-294. doi:10.1007/s00441-007-0397-3
- Kim, S. G., Malek, M., Sigurdsson, A., Lin, L. M., & Kahler, B. (2018). Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J*, 51(12), 1367-1388. doi:10.1111/iej.12954
- Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, M. S., Shou, M., Lee, C. W., Barr, S., . . . Epstein, S. E. (2004). Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation*, 109(12), 1543-1549. doi:10.1161/01.CIR.0000124062.31102.57
- Koh, P. W., Sinha, R., Barkal, A. A., Morganti, R. M., Chen, A., Weissman, I. L., . . . Loh, K. M. (2016). An atlas of transcriptional, chromatin accessibility, and surface marker changes in human mesoderm development. *Sci Data*, 3, 160109. doi:10.1038/sdata.2016.109
- Laino, G., d'Aquino, R., Graziano, A., Lanza, V., Carinci, F., Naro, F., . . . Papaccio, G. (2005). A new population of human adult dental pulp stem cells: a useful source of living autologous fibrous bone tissue (LAB). *J Bone Miner Res*, 20(8), 1394-1402. doi:10.1359/JBMR.050325
- Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260(5110), 920-926. doi:10.1126/science.8493529

- Le Gros, G., Ben-Sasson, S. Z., Seder, R., Finkelman, F. D., & Paul, W. E. (1990). Generation of interleukin 4 (IL-4)-producing cells in vivo and in vitro: IL-2 and IL-4 are required for in vitro generation of IL-4-producing cells. *J Exp Med*, 172(3), 921-929. doi:10.1084/jem.172.3.921
- Lee, H., Shamy, G. A., Elkabetz, Y., Schofield, C. M., Harrision, N. L., Panagiotakos, G., . . . Studer, L. (2007). Directed differentiation and transplantation of human embryonic stem cell-derived motoneurons. *Stem Cells*, 25(8), 1931-1939. doi:10.1634/stemcells.2007-0097
- Lee, J. H., Protze, S. I., Laksman, Z., Backx, P. H., & Keller, G. M. (2017). Human Pluripotent Stem Cell-Derived Atrial and Ventricular Cardiomyocytes Develop from Distinct Mesoderm Populations. *Cell Stem Cell*, 21(2), 179-194 e174. doi:10.1016/j.stem.2017.07.003
- Lee, R. H., Pulin, A. A., Seo, M. J., Kota, D. J., Ylostalo, J., Larson, B. L., . . . Prockop, D. J. (2009). Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*, 5(1), 54-63. doi:10.1016/j.stem.2009.05.003
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, 373(9680), 2055-2066. doi:10.1016/S0140-6736(09)60492-X
- Leri, A., Kajstura, J., & Anversa, P. (2005). Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiol Rev*, 85(4), 1373-1416. doi:10.1152/physrev.00013.2005
- Leung, A. K., Robson, W. L., & Leong, A. G. (2006). Herpes zoster in childhood. *J Pediatr Health Care*, 20(5), 300-303. doi:10.1016/j.pedhc.2006.01.004
- Levenberg, S., Ferreira, L. S., Chen-Konak, L., Kraehenbuehl, T. P., & Langer, R. (2010). Isolation, differentiation and characterization of vascular cells derived from human embryonic stem cells. *Nat Protoc*, 5(6), 1115-1126. doi:10.1038/nprot.2010.31
- Liang, Z., Kawano, S., Chen, W., Sadrkhani, M. S., Lee, C., Kim, E., . . . Kang, M. K. (2018). Minced Pulp as Source of Pulpal Mesenchymal Stem Cells with Odontogenic Differentiation Capacity. *J Endod*, 44(1), 80-86. doi:10.1016/j.joen.2017.08.011
- Liao, J., Al Shahrani, M., Al-Habib, M., Tanaka, T., & Huang, G. T. (2011). Cells isolated from inflamed periapical tissue express mesenchymal stem cell markers and are highly osteogenic. *J Endod*, 37(9), 1217-1224. doi:10.1016/j.joen.2011.05.022
- Lin, J., Zeng, Q., Wei, X., Zhao, W., Cui, M., Gu, J., . . . Ling, J. (2017). Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical

- Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. *J Endod*, 43(11), 1821-1827. doi:10.1016/j.joen.2017.06.023
- Lindroos, B., Maenpaa, K., Ylikomi, T., Oja, H., Suuronen, R., & Miettinen, S. (2008). Characterisation of human dental stem cells and buccal mucosa fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 368(2), 329-335. doi:10.1016/j.bbrc.2008.01.081
- Liu, C., Xiong, H., Chen, K., Huang, Y., Huang, Y., & Yin, X. (2016). Long-term exposure to pro-inflammatory cytokines inhibits the osteogenic/dentinogenic differentiation of stem cells from the apical papilla. *Int Endod J*, 49(10), 950-959. doi:10.1111/iej.12551
- Liu, J., Du, X., Chen, J., Hu, L., & Chen, L. (2013). The induction expression of human beta-defensins in gingival epithelial cells and fibroblasts. *Arch Oral Biol*, 58(10), 1415-1421. doi:10.1016/j.archoralbio.2013.04.013
- Liu, J., Yu, F., Sun, Y., Jiang, B., Zhang, W., Yang, J., . . . Liu, S. (2015). Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 33(3), 627-638. doi:10.1002/stem.1909
- Ljubic, B., Milovanovic, M., Volarevic, V., Murray, B., Bugarski, D., Przyborski, S., . . . Stojkovic, M. (2013). Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Sci Rep*, 3, 2298. doi:10.1038/srep02298
- Lovelace, T. W., Henry, M. A., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. (2011). Evaluation of the delivery of mesenchymal stem cells into the root canal space of necrotic immature teeth after clinical regenerative endodontic procedure. *J Endod*, 37(2), 133-138. doi:10.1016/j.joen.2010.10.009
- Luria, E. A., Panasyuk, A. F., & Friedenstein, A. Y. (1971). Fibroblast colony formation from monolayer cultures of blood cells. *Transfusion*, 11(6), 345-349. doi:10.1111/j.1537-2995.1971.tb04426.x
- Luz-Crawford, P., Noel, D., Fernandez, X., Khoury, M., Figueroa, F., Carrion, F., . . . Djouad, F. (2012). Mesenchymal stem cells repress Th17 molecular program through the PD-1 pathway. *PLoS One*, 7(9), e45272. doi:10.1371/journal.pone.0045272
- Ma, L., Makino, Y., Yamaza, H., Akiyama, K., Hoshino, Y., Song, G., . . . Yamaza, T. (2012). Cryopreserved dental pulp tissues of exfoliated deciduous teeth is a feasible stem cell resource for regenerative medicine. *PLoS One*, 7(12), e51777. doi:10.1371/journal.pone.0051777

- Maeda, H., Wada, N., Nakamuta, H., & Akamine, A. (2004). Human periapical granulation tissue contains osteogenic cells. *Cell Tissue Res*, 315(2), 203-208. doi:10.1007/s00441-003-0832-z
- Malhotra, N., Kundabala, M., & Acharya, S. (2009). Current strategies and applications of tissue engineering in dentistry--a review part 1. *Dent Update*, 36(9), 577-579, 581-572. doi:10.12968/denu.2009.36.9.577
- Malhotra, N., & Mala, K. (2012). Regenerative endodontics as a tissue engineering approach: past, current and future. *Aust Endod J*, 38(3), 137-148. doi:10.1111/j.1747-4477.2012.00355.x
- Mao, F., Wu, Y., Tang, X., Kang, J., Zhang, B., Yan, Y., . . . Xu, W. (2017). Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Relieve Inflammatory Bowel Disease in Mice. *Biomed Res Int*, 2017, 5356760. doi:10.1155/2017/5356760
- Maria, O. M., Khosravi, R., Mezey, E., & Tran, S. D. (2007). Cells from bone marrow that evolve into oral tissues and their clinical applications. *Oral Dis*, 13(1), 11-16. doi:10.1111/j.1601-0825.2006.01324.x
- Marrelli, M., Paduano, F., & Tatullo, M. (2015). Human periapical cyst-mesenchymal stem cells differentiate into neuronal cells. *J Dent Res*, 94(6), 843-852. doi:10.1177/0022034515570316
- Martin, G., Ricucci, D., Gibbs, J. L., & Lin, L. M. (2013). Histological findings of revascularized/revitalized immature permanent molar with apical periodontitis using platelet-rich plasma. *J Endod*, 39(1), 138-144. doi:10.1016/j.joen.2012.09.015
- Martino, G., & Pluchino, S. (2006). The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat Rev Neurosci*, 7(5), 395-406. doi:10.1038/nrn1908
- Matsubara, T., Suardita, K., Ishii, M., Sugiyama, M., Igarashi, A., Oda, R., . . . Kato, Y. (2005). Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*, 20(3), 399-409. doi:10.1359/JBMR.041117
- Mauth C, H. A., Graf-Hausner U, Roulet J-F. (2007). Restorative Applications for Dental Pulp Therapy. In R. R. Ashammakhi N, Chiellini E (Ed.), *Topics in Tissue Engineering* (Vol. 3).
- Mead, B., Logan, A., Berry, M., Leadbeater, W., & Scheven, B. A. (2014). Paracrine-mediated neuroprotection and neuritogenesis of axotomised retinal ganglion cells by human dental pulp stem cells: comparison with human bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One*, 9(10), e109305. doi:10.1371/journal.pone.0109305

- Meinel, L., Hofmann, S., Karageorgiou, V., Kirker-Head, C., McCool, J., Gronowicz, G., . . . Kaplan, D. L. (2005). The inflammatory responses to silk films in vitro and in vivo. *Biomaterials*, 26(2), 147-155. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.02.047
- Mendelson, A., & Frenette, P. S. (2014). Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration. *Nat Med*, 20(8), 833-846. doi:10.1038/nm.3647
- Mezey, E., Nagy, A., Szalayova, I., Key, S., Bratincsak, A., Baffi, J., & Shahar, T. (2003). Comment on "Failure of bone marrow cells to transdifferentiate into neural cells in vivo". *Science*, 299(5610), 1184; author reply 1184. doi:10.1126/science.1079318
- Miura, M., Gronthos, S., Zhao, M., Lu, B., Fisher, L. W., Robey, P. G., & Shi, S. (2003). SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(10), 5807-5812. doi:10.1073/pnas.0937635100
- MJ, L. (2001). The growth of tissue engineering. *Tissue Eng*, 7(5), 485-493.
- Moore, K. A., Pytowski, B., Witte, L., Hicklin, D., & Lemischka, I. R. (1997). Hematopoietic activity of a stromal cell transmembrane protein containing epidermal growth factor-like repeat motifs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(8), 4011-4016. doi:10.1073/pnas.94.8.4011
- Morsczeck, C., Gotz, W., Schierholz, J., Zeilhofer, F., Kuhn, U., Mohl, C., . . . Hoffmann, K. H. (2005). Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol*, 24(2), 155-165. doi:10.1016/j.matbio.2004.12.004
- Morsczeck, C., & Schmalz, G. (2010). Transcriptomes and proteomes of dental follicle cells. *J Dent Res*, 89(5), 445-456. doi:10.1177/0022034510366899
- Morsczeck, C., Schmalz, G., Reichert, T. E., Vollner, F., Galler, K., & Driemel, O. (2008). Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clin Oral Investig*, 12(2), 113-118. doi:10.1007/s00784-007-0170-8
- Murphy, W. L., & Mooney, D. J. (1999). Controlled delivery of inductive proteins, plasmid DNA and cells from tissue engineering matrices. *J Periodontal Res*, 34(7), 413-419. doi:10.1111/j.1600-0765.1999.tb02275.x
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *Journal of endodontics*, 33(4), 377-390.
- Murray, P. E., Garcia-Godoy, F., & Hargreaves, K. M. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod*, 33(4), 377-390. doi:10.1016/j.joen.2006.09.013

- Murrell, W., Feron, F., Wetzig, A., Cameron, N., Splatt, K., Bellette, B., . . . Mackay-Sim, A. (2005). Multipotent stem cells from adult olfactory mucosa. *Dev Dyn*, 233(2), 496-515. doi:10.1002/dvdy.20360
- Myers, W. C., & Fountain, S. B. (1974). Dental pulp regeneration aided by blood and blood substitutes after experimentally induced periapical infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 37(3), 441-450. doi:10.1016/0030-4220(74)90119-4
- Nakamura, S., Yamada, Y., Katagiri, W., Sugito, T., Ito, K., & Ueda, M. (2009). Stem cell proliferation pathways comparison between human exfoliated deciduous teeth and dental pulp stem cells by gene expression profile from promising dental pulp. *J Endod*, 35(11), 1536-1542. doi:10.1016/j.joen.2009.07.024
- Nakashima, M., & Akamine, A. (2005). The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod*, 31(10), 711-718. doi:10.1097/01.don.0000164138.49923.e5
- Nakashima, M., & Reddi, A. H. (2003). The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotechnol*, 21(9), 1025-1032. doi:10.1038/nbt864
- Noort, W. A., Kruisselbrink, A. B., in't Anker, P. S., Kruger, M., van Bezooijen, R. L., de Paus, R. A., . . . Fibbe, W. E. (2002). Mesenchymal stem cells promote engraftment of human umbilical cord blood-derived CD34(+) cells in NOD/SCID mice. *Exp Hematol*, 30(8), 870-878. doi:10.1016/s0301-472x(02)00820-2
- Oberpenning, F., Meng, J., Yoo, J. J., & Atala, A. (1999). De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. *Nat Biotechnol*, 17(2), 149-155. doi:10.1038/6146
- Orsini, G., Pagella, P., Putignano, A., & Mitsiadis, T. A. (2018). Novel Biological and Technological Platforms for Dental Clinical Use. *Front Physiol*, 9, 1102. doi:10.3389/fphys.2018.01102
- Oshita, K., Yamaoka, K., Udagawa, N., Fukuyo, S., Sonomoto, K., Maeshima, K., . . . Tanaka, Y. (2011). Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum*, 63(6), 1658-1667. doi:10.1002/art.30309
- Paduano, F., Marrelli, M., Palmieri, F., & Tatullo, M. (2016). CD146 Expression Influences Periapical Cyst Mesenchymal Stem Cell Properties. *Stem Cell Rev Rep*, 12(5), 592-603. doi:10.1007/s12015-016-9674-4
- Pal, R., Venkataramana, N. K., Bansal, A., Balaraju, S., Jan, M., Chandra, R., . . . Totey, S. (2009). Ex vivo-expanded autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in human spinal cord injury/paraplegia: a pilot

- clinical study. *Cytotherapy*, 11(7), 897-911. doi:10.3109/14653240903253857
- Park, J. C., Kim, J. M., Jung, I. H., Kim, J. C., Choi, S. H., Cho, K. S., & Kim, C. S. (2011). Isolation and characterization of human periodontal ligament (PDL) stem cells (PDLSCs) from the inflamed PDL tissue: in vitro and in vivo evaluations. *J Clin Periodontol*, 38(8), 721-731. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01716.x
- Patel, J., Gudehithlu, K. P., Dunea, G., Arruda, J. A., & Singh, A. K. (2010). Foreign body-induced granulation tissue is a source of adult stem cells. *Transl Res*, 155(4), 191-199. doi:10.1016/j.trsl.2009.08.010
- Patki, S., Kadam, S., Chandra, V., & Bhonde, R. (2010). Human breast milk is a rich source of multipotent mesenchymal stem cells. *Hum Cell*, 23(2), 35-40. doi:10.1111/j.1749-0774.2010.00083.x
- Pekkanen-Mattila, M., Chapman, H., Kerkela, E., Suuronen, R., Skottman, H., Koivisto, A. P., & Aalto-Setälä, K. (2010). Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes: demonstration of a portion of cardiac cells with fairly mature electrical phenotype. *Exp Biol Med (Maywood)*, 235(4), 522-530. doi:10.1258/ebm.2010.009345
- Peng, L., Ye, L., & Zhou, X. D. (2009). Mesenchymal stem cells and tooth engineering. *Int J Oral Sci*, 1(1), 6-12. doi:10.4248/ijos.08032
- Peters, E., & Lau, M. (2003). Histopathologic examination to confirm diagnosis of periapical lesions: a review. *J Can Dent Assoc*, 69(9), 598-600. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14653936>
- Petit-Zeman, S. (2001). Regenerative medicine. *Nature biotechnology*, 19(3), 201-206.
- Petit-Zeman, S. (2001). Regenerative medicine. *Nat Biotechnol*, 19(3), 201-206. doi:10.1038/85619
- Pierdomenico, L., Bonsi, L., Calvitti, M., Rondelli, D., Arpinati, M., Chirumbolo, G., . . . Bagnara, G. P. (2005). Multipotent mesenchymal stem cells with immunosuppressive activity can be easily isolated from dental pulp. *Transplantation*, 80(6), 836-842. doi:10.1097/01.tp.0000173794.72151.88
- Prentice, D. A. (2006). Current science of regenerative medicine with stem cells. *J Invest Med*, 54(1), 33-37. doi:10.2310/6650.2005.05043
- Prescott, R. S., Alsanea, R., Fayad, M. I., Johnson, B. R., Wenckus, C. S., Hao, J., . . . George, A. (2008). In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice. *J Endod*, 34(4), 421-426. doi:10.1016/j.joen.2008.02.005

- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., . . . Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59-65. doi:10.1038/nature08821
- Rafiee, A., Memarpour, M., Najibi, Y., Khalvati, B., Kianpour, S., & Morowvat, M. H. (2020). Antimicrobial Efficacy of a Novel Antibiotic-Eluting Injectable Platelet-Rich Fibrin Scaffold against a Dual-Species Biofilm in an Infected Immature Root Canal Model. *Biomed Res Int*, 2020, 6623830. doi:10.1155/2020/6623830
- Rafter, M. (2005). Apexification: a review. *Dent Traumatol*, 21(1), 1-8. doi:10.1111/j.1600-9657.2004.00284.x
- Raicevic, G., Najar, M., Pieters, K., De Bruyn, C., Meuleman, N., Bron, D., . . . Lagneaux, L. (2012). Inflammation and Toll-like receptor ligation differentially affect the osteogenic potential of human mesenchymal stromal cells depending on their tissue origin. *Tissue Eng Part A*, 18(13-14), 1410-1418. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0434
- Ramalho-Santos, M., & Willenbring, H. (2007). On the origin of the term "stem cell". *Cell Stem Cell*, 1(1), 35-38. doi:10.1016/j.stem.2007.05.013
- Rodas-Junco, B. A., & Villicana, C. (2017). Dental Pulp Stem Cells: Current Advances in Isolation, Expansion and Preservation. *Tissue Eng Regen Med*, 14(4), 333-347. doi:10.1007/s13770-017-0036-3
- Roddy, G. W., Oh, J. Y., Lee, R. H., Bartosh, T. J., Ylostalo, J., Coble, K., . . . Prockop, D. J. (2011). Action at a distance: systemically administered adult stem/progenitor cells (MSCs) reduce inflammatory damage to the cornea without engraftment and primarily by secretion of TNF-alpha stimulated gene/protein 6. *Stem Cells*, 29(10), 1572-1579. doi:10.1002/stem.708
- Rodriguez-Lozano, F. J., Bueno, C., Insausti, C. L., Meseguer, L., Ramirez, M. C., Blanquer, M., . . . Moraleda, J. M. (2011). Mesenchymal stem cells derived from dental tissues. *Int Endod J*, 44(9), 800-806. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01877.x
- Rosenbaum, A. J., Grande, D. A., & Dines, J. S. (2008). The use of mesenchymal stem cells in tissue engineering: A global assessment. *Organogenesis*, 4(1), 23-27. doi:10.4161/org.6048
- Rubtsov, Y., Goryunov capital Ka, C., Romanov capital A, C., Suzdaltseva, Y., Sharonov, G., & Tkachuk, V. (2017). Molecular Mechanisms of Immunomodulation Properties of Mesenchymal Stromal Cells: A New Insight into the Role of ICAM-1. *Stem Cells Int*, 2017, 6516854. doi:10.1155/2017/6516854

- Ruoslahti, E., & Pierschbacher, M. D. (1987). New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science*, 238(4826), 491-497. doi:10.1126/science.2821619
- Russell, K. C., Phinney, D. G., Lacey, M. R., Barrilleaux, B. L., Meyertholen, K. E., & O'Connor, K. C. (2010). In vitro high-capacity assay to quantify the clonal heterogeneity in trilineage potential of mesenchymal stem cells reveals a complex hierarchy of lineage commitment. *Stem Cells*, 28(4), 788-798. doi:10.1002/stem.312
- Ryu, Y. H., Baik, J. E., Yang, J. S., Kang, S. S., Im, J., Yun, C. H., . . . Han, S. H. (2009). Differential immunostimulatory effects of Gram-positive bacteria due to their lipoteichoic acids. *Int Immunopharmacol*, 9(1), 127-133. doi:10.1016/j.intimp.2008.10.014
- Sakai, V. T., Zhang, Z., Dong, Z., Neiva, K. G., Machado, M. A., Shi, S., . . . Nor, J. E. (2010). SHED differentiate into functional odontoblasts and endothelium. *J Dent Res*, 89(8), 791-796. doi:10.1177/0022034510368647
- Salehi, H., Al-Arag, S., Middendorp, E., Gergely, C., Cuisinier, F., & Orti, V. (2018). Dental pulp stem cells used to deliver the anticancer drug paclitaxel. *Stem Cell Res Ther*, 9(1), 103. doi:10.1186/s13287-018-0831-3
- Salingcarnboriboon, R., Yoshitake, H., Tsuji, K., Obinata, M., Amagasa, T., Nifuji, A., & Noda, M. (2003). Establishment of tendon-derived cell lines exhibiting pluripotent mesenchymal stem cell-like property. *Exp Cell Res*, 287(2), 289-300. doi:10.1016/s0014-4827(03)00107-1
- Seo, B. M., Miura, M., Gronthos, S., Bartold, P. M., Batouli, S., Brahimi, J., . . . Shi, S. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, 364(9429), 149-155. doi:10.1016/S0140-6736(04)16627-0
- Sethe, S., Scutt, A., & Stolz, A. (2006). Aging of mesenchymal stem cells. *Ageing Res Rev*, 5(1), 91-116. doi:10.1016/j.arr.2005.10.001
- Sharma, B., & Elisseeff, J. H. (2004). Engineering structurally organized cartilage and bone tissues. *Ann Biomed Eng*, 32(1), 148-159. doi:10.1023/b:abme.0000007799.60142.78
- Sheridan, B., & Harris, N. (2009). New glossary of terms used in regenerative medicine: standardization continues to emerge as regenerative medicine matures. *Regen Med*, 4(4), 621-622. doi:10.2217/rme.09.34
- Shi, S., Bartold, P. M., Miura, M., Seo, B. M., Robey, P. G., & Gronthos, S. (2005). The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. *Orthod Craniofac Res*, 8(3), 191-199. doi:10.1111/j.1601-6343.2005.00331.x

- Shi, S., & Gronthos, S. (2003). Perivascular niche of postnatal mesenchymal stem cells in human bone marrow and dental pulp. *J Bone Miner Res*, 18(4), 696-704. doi:10.1359/jbmr.2003.18.4.696
- Shimizu, E., Ricucci, D., Albert, J., Alobaid, A. S., Gibbs, J. L., Huang, G. T., & Lin, L. M. (2013). Clinical, radiographic, and histological observation of a human immature permanent tooth with chronic apical abscess after revitalization treatment. *J Endod*, 39(8), 1078-1083. doi:10.1016/j.joen.2013.04.032
- Shyu, W. C., Lee, Y. J., Liu, D. D., Lin, S. Z., & Li, H. (2006). Homing genes, cell therapy and stroke. *Front Biosci*, 11, 899-907. doi:10.2741/1846
- Sieber-Blum, M., Schnell, L., Grim, M., Hu, Y. F., Schneider, R., & Schwab, M. E. (2006). Characterization of epidermal neural crest stem cell (EPI-NCSC) grafts in the lesioned spinal cord. *Mol Cell Neurosci*, 32(1-2), 67-81. doi:10.1016/j.mcn.2006.02.003
- Simon, S., Goldberg, M. (2014). Regenerative Endodontics: Regeneration or Repair? In S. Simon, Goldberg, M. (Ed.), *The Dental Pulp* (pp. 267-276). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Sloan, A. J., Perry, H., Matthews, J. B., & Smith, A. J. (2000). Transforming growth factor-beta isoform expression in mature human healthy and carious molar teeth. *Histochem J*, 32(4), 247-252. doi:10.1023/a:1004007202404
- Smith, A. G. (2001). Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 17, 435-462. doi:10.1146/annurev.cellbio.17.1.435
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*, 38, 135-187. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x
- Sonoyama, W., Liu, Y., Fang, D., Yamaza, T., Seo, B. M., Zhang, C., . . . Shi, S. (2006). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One*, 1(1), e79. doi:10.1371/journal.pone.0000079
- Spees, J. L., Olson, S. D., Whitney, M. J., & Prockop, D. J. (2006). Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(5), 1283-1288. doi:10.1073/pnas.0510511103
- Stanko, P., Kaiserova, K., Altanerova, V., & Altaner, C. (2014). Comparison of human mesenchymal stem cells derived from dental pulp, bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord tissue by gene expression. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 158(3), 373-377. doi:10.5507/bp.2013.078
- Su, W. R., Zhang, Q. Z., Shi, S. H., Nguyen, A. L., & Le, A. D. (2011). Human gingiva-derived mesenchymal stromal cells attenuate contact hypersensitivity via prostaglandin E2-dependent mechanisms. *Stem Cells*, 29(11), 1849-1860. doi:10.1002/stem.738

- Tanaka, Y., Sonoda, S., Yamaza, H., Murata, S., Nishida, K., Hama, S., . . . Yamaza, T. (2018). Suppression of AKT-mTOR signal pathway enhances osteogenic/dentinogenic capacity of stem cells from apical papilla. *Stem Cell Res Ther*, 9(1), 334. doi:10.1186/s13287-018-1077-9
- Tang, J., Wu, T., Xiong, J., Su, Y., Zhang, C., Wang, S., . . . Liu, Y. (2015). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharides regulate functions of bone marrow mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*, 48(2), 239-248. doi:10.1111/cpr.12173
- Tatullo, M., Codispoti, B., Makeeva, I., Benincasa, C., & Spagnuolo, G. (2019). From Mouth to Brain: Neuroendocrine Markers Play as a Crosstalk Among Oral and Neurodegenerative Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 378. doi:10.3389/fendo.2019.00378
- Tatullo, M., Codispoti, B., Pacifici, A., Palmieri, F., Marrelli, M., Pacifici, L., & Paduano, F. (2017). Potential Use of Human Periapical Cyst-Mesenchymal Stem Cells (hPCy-MSCs) as a Novel Stem Cell Source for Regenerative Medicine Applications. *Front Cell Dev Biol*, 5, 103. doi:10.3389/fcell.2017.00103
- Tatullo, M., Falisi, G., Amantea, M., Rastelli, C., Paduano, F., & Marrelli, M. (2015). Dental Pulp Stem Cells and Human Periapical Cyst Mesenchymal Stem Cells in Bone Tissue Regeneration: Comparison of Basal and Osteogenic Differentiated Gene Expression of a Newly Discovered Mesenchymal Stem Cell Lineage. *J Biol Regul Homeost Agents*, 29(3), 713-718. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26403412>
- Tatullo, M., Marrelli, M., & Paduano, F. (2015). The regenerative medicine in oral and maxillofacial surgery: the most important innovations in the clinical application of mesenchymal stem cells. *Int J Med Sci*, 12(1), 72-77. doi:10.7150/ijms.10706
- Thibodeau, B., Teixeira, F., Yamauchi, M., Caplan, D. J., & Trope, M. (2007). Pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis. *J Endod*, 33(6), 680-689. doi:10.1016/j.joen.2007.03.001
- Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., & Jones, J. M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282(5391), 1145-1147. doi:10.1126/science.282.5391.1145
- Tomar, G. B., Srivastava, R. K., Gupta, N., Barhanpurkar, A. P., Pote, S. T., Jhaveri, H. M., . . . Wani, M. R. (2010). Human gingiva-derived mesenchymal stem cells are superior to bone marrow-derived mesenchymal stem cells for cell therapy in regenerative medicine. *Biochem Biophys Res Commun*, 393(3), 377-383. doi:10.1016/j.bbrc.2010.01.126

- Trope, M. (2008). Regenerative potential of dental pulp. *J Endod*, 34(7 Suppl), S13-17. doi:10.1016/j.joen.2008.04.001
- Trubiani, O., Orsini, G., Zini, N., Di Iorio, D., Piccirilli, M., Piattelli, A., & Caputi, S. (2008). Regenerative potential of human periodontal ligament derived stem cells on three-dimensional biomaterials: a morphological report. *J Biomed Mater Res A*, 87(4), 986-993. doi:10.1002/jbm.a.31837
- Uccelli, A., Benvenuto, F., Laroni, A., & Giunti, D. (2011). Neuroprotective features of mesenchymal stem cells. *Best Pract Res Clin Haematol*, 24(1), 59-64. doi:10.1016/j.beha.2011.01.004
- Vacanti, J. P., & Kulig, K. M. (2014). Liver cell therapy and tissue engineering for transplantation. *Semin Pediatr Surg*, 23(3), 150-155. doi:10.1053/j.sempedsurg.2014.05.001
- Vacanti, J. P., & Vacanti, C. A. (2014). The history and scope of tissue engineering. In *Principles of tissue engineering* (pp. 3-8): Elsevier.
- Vallabhaneni, K. C., Penfornis, P., Dhule, S., Guillonneau, F., Adams, K. V., Mo, Y. Y., . . . Pochampally, R. (2015). Extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem/stromal cells transport tumor regulatory microRNA, proteins, and metabolites. *Oncotarget*, 6(7), 4953-4967. doi:10.18632/oncotarget.3211
- Volponi, A. A., Pang, Y., & Sharpe, P. T. (2010). Stem cell-based biological tooth repair and regeneration. *Trends Cell Biol*, 20(12), 715-722. doi:10.1016/j.tcb.2010.09.012
- Wada, N., Menicanin, D., Shi, S., Bartold, P. M., & Gronthos, S. (2009). Immunomodulatory properties of human periodontal ligament stem cells. *J Cell Physiol*, 219(3), 667-676. doi:10.1002/jcp.21710
- Wagers, A. J., & Weissman, I. L. (2004). Plasticity of adult stem cells. *Cell*, 116(5), 639-648. doi:10.1016/s0092-8674(04)00208-9
- Wang, Y., Zhang, A., Ye, Z., Xie, H., & Zheng, S. (2009). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibit acute rejection of rat liver allografts in association with regulatory T-cell expansion. *Transplant Proc*, 41(10), 4352-4356. doi:10.1016/j.transproceed.2009.08.072
- Weissman, I. L. (2000). Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*, 100(1), 157-168. doi:10.1016/s0092-8674(00)81692-x
- Williams, J. T., Southerland, S. S., Souza, J., Calcutt, A. F., & Cartledge, R. G. (1999). Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *Am Surg*, 65(1), 22-26. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915526>

- Wobus, A. M., & Boheler, K. R. (2005). Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev*, 85(2), 635-678. doi:10.1152/physrev.00054.2003
- Xu, X., Duan, S., Yi, F., Ocampo, A., Liu, G. H., & Izpisua Belmonte, J. C. (2013). Mitochondrial regulation in pluripotent stem cells. *Cell Metab*, 18(3), 325-332. doi:10.1016/j.cmet.2013.06.005
- Xu, X. Q., Graichen, R., Soo, S. Y., Balakrishnan, T., Rahmat, S. N., Sieh, S., . . . Davidson, B. P. (2008). Chemically defined medium supporting cardiomyocyte differentiation of human embryonic stem cells. *Differentiation*, 76(9), 958-970. doi:10.1111/j.1432-0436.2008.00284.x
- Yamada, Y., Nakamura-Yamada, S., Umemura-Kubota, E., & Baba, S. (2019). Diagnostic Cytokines and Comparative Analysis Secreted from Exfoliated Deciduous Teeth, Dental Pulp, and Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells for Functional Cell-Based Therapy. *Int J Mol Sci*, 20(23). doi:10.3390/ijms20235900
- Yamagiwa, H., Endo, N., Tokunaga, K., Hayami, T., Hatano, H., & Takahashi, H. E. (2001). In vivo bone-forming capacity of human bone marrow-derived stromal cells is stimulated by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Bone Miner Metab*, 19(1), 20-28. doi:10.1007/s007740170056
- Yamaguchi, M., Watanabe, Y., Ohtani, T., Uezumi, A., Mikami, N., Nakamura, M., . . . Fukada, S. (2015). Calcitonin Receptor Signaling Inhibits Muscle Stem Cells from Escaping the Quiescent State and the Niche. *Cell Rep*, 13(2), 302-314. doi:10.1016/j.celrep.2015.08.083
- Yang, J. W., Shin, Y. Y., Seo, Y., & Kim, H. S. (2020). Therapeutic Functions of Stem Cells from Oral Cavity: An Update. *Int J Mol Sci*, 21(12). doi:10.3390/ijms21124389
- Yang, R., Chen, M., Lee, C. H., Yoon, R., Lal, S., & Mao, J. J. (2010). Clones of ectopic stem cells in the regeneration of muscle defects in vivo. *PLoS One*, 5(10), e13547. doi:10.1371/journal.pone.0013547
- Yen, A. H., & Sharpe, P. T. (2006). Regeneration of teeth using stem cell-based tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther*, 6(1), 9-16. doi:10.1517/14712598.6.1.9
- Yokoi, T., Saito, M., Kiyono, T., Iseki, S., Kosaka, K., Nishida, E., . . . Teranaka, T. (2007). Establishment of immortalized dental follicle cells for generating periodontal ligament in vivo. *Cell Tissue Res*, 327(2), 301-311. doi:10.1007/s00441-006-0257-6
- Zakrzewski, W., Dobrzynski, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*, 10(1), 68. doi:10.1186/s13287-019-1165-5

- Zammit, P., & Beauchamp, J. (2001). The skeletal muscle satellite cell: stem cell or son of stem cell? *Differentiation*, 68(4-5), 193-204. doi:10.1046/j.1432-0436.2001.680407.x
- Zang, L., Hao, H., Liu, J., Li, Y., Han, W., & Mu, Y. (2017). Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*, 9, 36. doi:10.1186/s13098-017-0233-1
- Zhang, Q., Shi, S., Liu, Y., Uyanne, J., Shi, Y., Shi, S., & Le, A. D. (2009). Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol*, 183(12), 7787-7798. doi:10.4049/jimmunol.0902318
- Zhang, Q. Z., Nguyen, A. L., Yu, W. H., & Le, A. D. (2012). Human oral mucosa and gingiva: a unique reservoir for mesenchymal stem cells. *J Dent Res*, 91(11), 1011-1018. doi:10.1177/0022034512461016
- Zhang, W. J., Park, C., Arentson, E., & Choi, K. (2005). Modulation of hematopoietic and endothelial cell differentiation from mouse embryonic stem cells by different culture conditions. *Blood*, 105(1), 111-114. doi:10.1182/blood-2004-04-1306
- Zhao, L., Kaye, A. D., & Abd-Elseyed, A. (2018). Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Review. *Pain Physician*, 21(3), 229-242. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29871367>
- Zhu, S. J., Choi, B. H., Huh, J. Y., Jung, J. H., Kim, B. Y., & Lee, S. H. (2006). A comparative qualitative histological analysis of tissue-engineered bone using bone marrow mesenchymal stem cells, alveolar bone cells, and periosteal cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101(2), 164-169. doi:10.1016/j.tripleo.2005.04.006
- Zuk, P. A., Zhu, M., Mizuno, H., Huang, J., Futrell, J. W., Katz, A. J., . . . Hedrick, M. H. (2001). Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 7(2), 211-228. doi:10.1089/107632701300062859



BÖLÜM 2

Endodontide Kullanıma Hazır Biyoseramikler

Nagihan Kara Şimşek¹ & Leyla Benan Ayrancı²

1.Giriş

1.1.Biyoseramik Materyallerin Doğuşu ve Gelişmesi

Biyoseramikler, 1990'ların başında endodonti alanında yeni bir dental biyomalzeme grubu olarak klinik kullanıma girmiştir. 2007–2019 yılları arasında yayımlanan çalışmalara göre, biyoseramikler literatürde giderek daha popüler araştırma odağı hâline gelmiştir (İftikhar et al., 2021). “Biyoseramik” terimi, canlı dokularda meydana gelen hasarın onarılması, kaybedilen yapıların yeniden şekillendirilmesi veya yerlerinin doldurulması amacıyla tasarlanan seramik esaslı biyomalzemeleri tanımlar (Song et al., 2021). Yapısal açıdan bu grup; polikristalin seramikler, biyoaktif camlar, cam-seramikler ve biyoaktif kompozitler olmak üzere başlıca dört ana başlık altında incelenebilir. Doku ile etkileşim biçimlerine göre ise üç temel sınıf tanımlanır (Dubok 2000; Raghavendra et al. 2017):

1. Biyoinert materyaller, çevre dokuda belirgin bir biyolojik yanıt oluşturmadaan çoğunlukla mekanik bağ ile stabilite sağlar.
2. Biyoaktif materyaller, kemik veya yumuşak dokuyla kimyasal bağlantı kapasitesine sahiptir.
3. Rezorbe olabilen materyaller ise fizyolojik süreçlerle biyolojik olarak parçalanır ve zamanla yerlerini yeni oluşan dokuya bırakır.

Endodontide kullanılan biyoseramiklerin çoğu biyoaktif sınıfa girer. Bu grupta özellikle kalsiyum silikat esaslı simanlar (KSS) en yaygın kullanılan materyallerdir (Dawood et al., 2017). KSS'lar boyutsal olarak stabil, radyopasiteye sahip, yüksek sızdırmazlık potansiyeli ve klinik manipülasyon kolaylığı gibi fiziksel ve kimyasal avantajlara sahiptir. Ayrıca yüksek pH, kalsiyum iyon salınımı ve yüzeyde hidroksiapatit oluşumu ile karakterize biyouyumluluk ve biyoaktivite sergiler. Bu özellikler, vital pulpa tedavileri, perforasyon onarımı, retrograd dolgu ve apikal bariyer gibi endodontik girişimlerde KSS'ları temel seçenekler arasına taşımaktadır (Song et al., 2021).

¹ Arş. Gör. Dt., Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti,
ORCID: 0009-0007-1715-6350

² Doç. Dr., Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti,
ORCID: 0000-0001-6410-865X

1.2.Biyoseramik Materyaller

1.2.1. Kalsiyum Silikatlar

Endodontide kullanılan biyoseramiklerin çoğu biyoaktif olup, bunlar arasında KSS biyoaktivite, sızdırmazlık, biyouyumluluk ve osteoindüktivite özellikleriyle en yaygın ve umut verici grubu oluşturur (Tahara et al. 2023; Youness, Tag El-deen, and Taha 2023). Hidratasyonla ortaya çıkan yüksek pH ve Ca^{2+} iyon salınımı, materyale antibakteriyel etki kazandırır (Torabinejad et al. 1995). KSS'lar kimyasal bileşimlerine göre sınıflandırılır ve trikalsiyum silikat ve dikalsiyum silikat temel fazlardır. Bu fazları içeren Mineral Trioksit Agregat (MTA), portland çimentosuna benzer bir kimyadan gelir ancak dental kullanım için saflaştırılmış ve katkı maddeleriyle modifiye edilmiştir. Vital pulpa tedavilerinde klinik kullanıma giren ilk KSS'dır (Islam, Kheng Chng, and Jin Yap 2006). Yüksek biyouyumluluk, etkin sızdırmazlık, alkaliniteye bağlı antimikrobiyal etki ve periapikal iyileşmeyi destekleme kapasitesi nedeniyle MTA endodontide altın standart kabul edilmektedir. Mekanik ve biyoaktif özellikleri de çok yönlü klinik kullanımı destekler (Kot et al. 2022; Tsai et al. 2018).

MTA'ya ek olarak, EndoSequence (ERRM) ve Biodentine gibi trikalsiyum/dikalsiyum silikat temelli ürünler yaygın biçimde kullanılmaktadır. Yine de klinik kıyaslamalarda başlıca referans materyal MTA olmaya devam eder (Tanomaru DDS, MSD, PhD, Viapiana DDS, MSD, PhD, and Guerreiro DDS, MSD, PhD 2016).

1.2.2. Kalsiyum Fosfatlar

Kalsiyum fosfat temelli dental materyaller, doğal diş minerallerine benzer kimyasal özellikleri ve yüksek biyouyumlulukları sayesinde modern diş hekimliğinde restoratif ve rejeneratif uygulamaların temel bileşenlerindendir (Balhuc et al. 2021). Bu grupta üç faz öne çıkar:

1.Hidroksiapatit (HA): Doğala en yakın fazdır. Yüzey biyoaktivitesi ve osteokondüktivitesi yüksektir. Geleneksel olarak dental ve ortopedik implantların kaplama materyali olarak tercih edilir, endodontide ise periapikal defekt onarımı, pulpa kuafajı, apikal bariyer oluşturma ve furkasyon perforasyonu onarımı gibi uygulamalarda kullanılabildiği bildirilmiştir (Al-Sanabani, Madfa, and Al-Sanabani 2013). Deneyisel çalışmalarda kök kanal dolgu materyallerine ilave bileşen olarak eklendiğinde osteokondüksiyon ve stabilite sağladığı gözlenmiştir.

Bununla birlikte, HA katkısı bazı formülasyonlarda mekanik özellikleri zayıflatabilir; basma dayanımını düşürme, çatlak başlatma eğilimi ve çözünürlüğe bağlı porozite artışı gibi etkiler mikrosızıntı riskini artırabilir (Ali Saghiri et al. 2017; Guerreiro-Tanomaru et al. 2016; Klimek et al. 2023). Bu

nedenle HA içeren endodontik materyallerde biyolojik faydası ve mekanik performans dengesi formülasyon ve işlem parametreleriyle dikkatle yönetilmelidir (Ali Saghiri et al. 2017; Guerreiro-Tanomaru et al. 2016)

2.Trikalsiyum fosfat (TCP): Daha fazla rezorbe olabilen bir fazdır. HA ile kombine edildiğinde kontrollü rezorbsiyon ile yeni doku oluşumu meydana gelir.

3.Dikalsiyum fosfat (DCP): Siman bileşimlerinde reaktif öncül olarak görev alır ve fizyolojik koşullarda HA'ya dönüşebilir.

TCP, DCP, kalsiyum ve fosfat iyonlarını kontrollü salarak kemik ve sert doku yenilenmesini destekleyen temel fazlardır. TCP; osteokondüktif yapısı ve çözünürlüğü sayesinde rejenerasyonu uyarır, bu nedenle pulpa kuafajı, apikal bariyer/apeksiyasyon ve periodontal defekt onarımları gibi endikasyonlarda değerlendirilmiştir. Ancak dental kompozitlere eklendiğinde kırılabilirlik, çatlak başlatma eğilimi ve çözünürlüğün öngörülemezliği mekanik açıdan sınırlayıcı olabilir (Al-Sanabani et al. 2013).

Genel olarak kalsiyum fosfatlar, biyoaktivite/iyon salınımı, osteokondüktivite ve doku ile kimyasal yakınlıkları nedeniyle endodonti ve periodontolojide kaplama, dolgu ve iskelet olarak geniş kullanım alanı sunar (Balhuc et al. 2021).

1.2.3. Biyoaktif Camlar

Biyoaktif camlar (BC); başlıca silikon dioksit, kalsiyum oksit, sodyum oksit, fosfat ve bazı formülasyonlarda borat içeren, iyon salarak doku ara yüzünde HA tabakası oluşturan amorf yapıli biyomalzemelerdir (Kaou et al. 2023; Washio et al. 2019). Amorf (kristal dışı) yapıları sayesinde, bazı işlemlerde (örn. pulpa kuafajı) MTA ve iRoot BP Plus gibi biyoseramiklere kıyasla daha belirgin biyoaktivite sergileyebilirler (Long et al. n.d.). Lokal ortamda pH ve Ca^{2+} düzeyini yükselterek antimikrobiyal etki ve dezenfeksiyona katkı sağlarlar (Jafari et al. 2022).

Son yıllarda, çevre dokuyla etkileşime giren ve rejeneratif yanıtı destekleyen biyoaktif dental materyallerin geliştirilmesine yönelik ilgi artmıştır (Tahara et al. 2023). Endodontide kullanılan ilk biyoaktif seramik olan MTA, Portland çimentosu temelli yapısı sayesinde yüksek biyouyumluluk ve etkin sızdırmazlık özellikleriyle en kapsamlı biçimde araştırılmış biyoseramik materyal olmuştur (Torabinejad and Parirokh 2010). Biodentine, EndoSequence Root Repair Material (ERRM), BioAggregate ve Kalsiyum ile zenginleştirilmiş karışım (CEM) bu alanda öne çıkan örneklerdir (Zafar, Jamal, and Ghafoor 2020).

Yeni nesil önceden karıştırılmış biyoseramikler, kalsiyum silikatların yanı sıra zirkonyum oksit veya tantal oksit (bismut oksit içermeyen radyopasif ajanlar), monobazik kalsiyum fosfat ve çeşitli dolgu/viskozite düzenleyiciler içerir (Camilleri et al. 2022). Macun formları, kullanıcıya kolay ve kontrollü uygulama

imkânı sunar. Hidrofilik yapıları nedeniyle sertleşme için çevre doku ve dentin tübüllerindeki neme ihtiyaç duyarlar (Debelian and Trope 2016). Bileşimleri büyük ölçüde benzer olmakla birlikte, kıvamlarına göre enjektör, macun ve hızlı-sertleşen putty formları şeklinde sınıflandırılırlar (Loushine et al. 2011).

Tek bileşenli bu ürünler “premiiks macun” ya da putty olarak adlandırılır ve IRM®’e (immediat restoratif materyal) benzer yoğun, macun kıvamında bir viskoziteye sahiptir. Piyasada veya küçük bir kavanoz (“pot”) halinde bulunurlar. Literatürde, şırınga ambalajlı ürünlerin, küçük kavanozda satılan pahalı bir markaya kıyasla daha iyi raf ömrü sunduğu bildirilmiştir (Sun et al. 2021). Well-Root PT tek doz kullanıma yönelik karpül formunda sunulan tek seçenektir.

Bu hazır karışımlarda, toz kısım su içermeyen organik bir taşıyıcı ile önceden karıştırılmış durumdadır. Taşıyıcı su içermediği için ürün, şırınga ya da karpül içinde sertleşmez. Materyal ağız içerisinde tedavi alanına yerleştirildiğinde, doku sıvılarındaki su materyalin içine difüze olarak sertleşmeyi başlatır. Eşzamanlı olarak organik taşıyıcı çevre dokulara difüze olur. Işıkla aktivasyon ya da katalizör gereksinimi yoktur. Bu ürünler yüksek yıkanma (washout) direnci gösterir. Ancak sertleşmenin ağız içi dokulardan su emilimine bağlı olması nedeniyle, nihai sertleşme birkaç saat içinde tamamlanır. Malzeme karıştırma işlemi gerektirmemeleri sebebiyle israfı azaltmaları önemli bir avantajken, gram başına maliyetleri klasik toz-sıvı sistemlere kıyasla genellikle daha yüksektir (Primus 2023).

1.3.Premiiks biyoseramiklerin avantajları

Premiiks biyoseramik materyaller, karıştırma gerektirmemesi sayesinde operatör kaynaklı değişkenliği azaltır, homojen kıvam sağlar ve yalnızca gerekli miktarda materyal kullanılarak israfı en aza indirir. Kapalı ambalaj sistemi, çapraz kontaminasyon riskini de düşürür. Şırınga veya kanül formunda sunulmaları, erişimi zor bölgelerde dahi kontrollü yerleştirme imkânı tanır. Bu özellikler, klinik olarak kolay uygulanabilirlik sağlar (Motwani et al. 2021; Tahara et al. 2023).

Hidrolik ve hidrofilik yapıları sayesinde, çevre dokulardaki nemden yararlanarak sertleşme reaksiyonu başlar. Sertleşme tamamlandığında materyal yüksek yüzey sertliği ve boyutsal stabilite kazanır. Böylece daimi restorasyonun sıkı kondanse edilmesine ve uzun dönem sızdırmazlığın korunmasına katkı sağlar. Ayrıca düşük çözünürlükleri, mikrosızıntı riskini azaltır (Debelian and Trope 2016). Sertleşme sırasında di- ve trikalsiyum silikatların hidratasyonu sonucu kalsiyum hidroksit oluşur, pH >12 düzeylerine yükselir ve Ca^{2+} ile OH^- iyon salınımı gerçekleşir. Bu alkalen ortam, materyale antibakteriyel özellik kazandırır. Doku sıvılarındaki fosfat iyonları ile reaksiyona girerek hidroksiapatit çökmesi, biyouyumluluğu ve sızdırmazlığı destekler (Islam et al. 2006).

Renklenmeden sorumlu olan alüminat fazı ve bismut oksit içermeyen formülasyonları sayesinde estetik bölgelerde kullanımlarında renk stabilitesi korunur. Vital pulpanın korunması ve periodontal dokuların uzun dönem sağlığını desteklemeleri de klinik açıdan önemli avantajlar arasındadır. Bu fiziksel ve biyolojik üstünlükler; pulpa kuafajı, pulpotomi, perforasyon onarımı, kök ucu (retrograd) dolgu, kanal dolgusu, açık apeksli immatür dişlerde rejeneratif tedaviler ve matür dişlerde apeksifikasyon gibi çok geniş bir endikasyon alanında premiks biyoseramikleri güçlü bir seçenek hâline getirmektedir (Camilleri et al. 2022; Tahara et al. 2023).

Nem ve irrigasyon sırasında washout (yıkama) riski gösteren diğer materyallere kıyasla, hızlı sertleşen biyoseramiklerin retrograd dolgularda daha yüksek stabilite sağladığı bildirilmiştir (Falkowska et al. 2023; Falkowska-Ostrowska and Dura 2025). Nitekim yeni biyoseramik materyaller ile yapılan son dönem randomize ve kohort çalışmaların klinik sonuçları MTA ile karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymaktadır (Alqahtani et al. n.d.; Cho et al. 2024; Eskandar et al. 2023).

1.4.Endodontide mevcut biyoseramik malzemeler

1.4.1.Mineral Trioksit Aggregate

Mineral Trioxide Aggregate (MTA), diş hekimliği literatüründe en çok araştırılan materyaller arasında yer almakta ve biyoseramiklerin temel özelliklerini taşımaktadır. Sertleşmemiş hâlde yüksek pH'ya sahiptir. Sertleştiğinde biyouyumlu ve biyoaktif özellik göstermesi ve uzun dönem sızdırmazlık sağlaması taşıdığı özelliklerin başında gelir. Bununla birlikte, bazı kullanım zorlukları da söz konusudur. Toz formda olması nedeniyle karıştırma gerektirir, bu da malzeme israfına ve uygulamada zorluklara yol açar. Ayrıca sertleştikten sonra kök kanalından uzaklaştırılması oldukça güçtür. Gri ve beyaz formları, içerdiği ağır metaller veya sertleşme esnasında absorbe olan kan pigmentleri nedeniyle dentinde renklenmelere neden olabilir. MTA, biyoseramiklerin “altın standart” referansı olarak kabul edilir. Ancak uygulama zorlukları ve renklenme potansiyeli, yeni nesil materyallere yönelimi artırmıştır. (Belobrov and Parashos 2011; Parirokh and Torabinejad 2010).

1.4.2.Biodentine

Biodentine (Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, Fransa), ikinci nesil biyoseramik materyaller arasında yer almakta olup MTA ile benzer biyolojik özellikler gösterir. MTA'ya kıyasla yaklaşık 10–12 dakika gibi daha kısa bir sürede sertleşir ve dentine benzer basma direncine sahiptir. Ancak hazır kapsül formunda olması nedeniyle endodontik işlemlerde az miktarda ihtiyaç duyulmasına rağmen malzeme israfı yaşanabilir (Debelian and Trope 2016; Trope, Bunes, and Debelian 2015).

1.5.Güncel Putty Formları (Tablo 1)

1.5.1. EndoSequence Kök Onarım Materyali

EndoSequence Kök Onarım Materyali (BC Putty) (ERRM; Brasseler, Savannah, GA), 2011 yılında geliştirilmiş, önceden karıştırılmış, enjekte edilebilir ve kullanıma hazır, alüminyum içermeyen kalsiyum silikat bazlı bir simandır. Bileşiminde trikalsiyum silikat, zirkonyum oksit, tantalum pentaoksit, monobazik kalsiyum fosfat ve doldurucu ajanlar yer almaktadır. Üretici verilerine göre sertleşme, dentin tübüllerinde mevcut nemin varlığında gerçekleşmektedir (Sharma et al. 2022).

Güncel literatür, ERRM'in MTA ile karşılaştırıldığında, in vitro ortamda retrograd uygulamalarda benzer mikrosızıntı direnci (Arvelaiz et al. 2022), diğer kalsiyum silikat bazlı simanlar arasında en yüksek dentin bağlanma kuvveti (Radulica, Sanz, and Lozano 2024), hayvan deneylerinde daha iyi doku iyileşme potansiyeli (Chen ve ark., 2015) ve estetik bölgede renklenmeme avantajı (Shokouhinejad et al. 2016) gibi fiziksel ve biyolojik üstünlükler sergilediğini ortaya koymaktadır. Bu özellikleri, materyali özellikle estetik bölgedeki retrograd dolgular, perforasyon onarımları ve vital pulpa tedavilerinde tercih edilebilir kılmaktadır.



1.5.2. TotalFill BC RRM Putty

TotalFill BC RRM Fast Set Putty (BC RRM-F), kullanıma hazır formda sunulan biyoseramik esaslı bir macundur ve kök ucu dolgusu, perforasyon onarımı ile pulpotomi uygulamalarında kullanılabilir. Üretici bilgilerine göre saf trikalsiyum silikat bazlı olup, renk değişimine yol açabilen alüminat fazını içermez. Materyalin bileşiminde radyoopasite sağlamak amacıyla zirkonyum oksit ve tantalum oksit yer almakta, ince partikül yapısı ise yaklaşık 20 dakikalık kısa bir sertleşme süresi sağlamaktadır (Abdelwahab et al. 2024).

Bio-C Repair ve TotalFill BC RRM putty ile yapılan analizlerde periodontal ligament kök hücrelerinde iyi hücre aderansı, osteojenik ve mineralizasyon potansiyeli gözlemlenmiştir (Rodríguez-Lozano et al. 2020).



1.5.3. Well-Root PT:

Well-Root PT (Vericom, Chuncheon, Kore) yüksek pH, güçlü antibakteriyel etki, üstün baskı dayanımı ve mükemmel biyouyumluluk özellikleri ile dikkat çeken, önceden karıştırılmış macun formunda bir kalsiyum silikat bazlı simandır (Ashi et al. 2022). Renklenme potansiyeli, mevcut MTA formülasyonlarına kıyasla azaltılmış olup, ayrıca mikro sızıntı oranlarının da diğer MTA ya da benzer kalsiyum silikat bazlı materyallerine göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Jang et al. 2021). Güncel literatür, bu yeni nesil kalsiyum silikat bazlı materyallerin, pulpotomi tedavisinde uzun süre altın standart olarak kabul edilen MTA ile karşılaştırıldığında, benzer hatta bazı yönlerden daha üstün fiziksel ve kimyasal özellikler sergilediğini ortaya koymaktadır (Albernaz Neves et al. n.d.).

Yakın tarihli klinik bir çalışmada apikal tıkaç olarak kullanılan biyoseramik materyal (Well-Root PT) ve MTA'nın karşılaştırılabilir klinik ve radyografik başarı oranları, her iki materyalin de apikal tıkamayı sağlamak için etkili seçenekler olduğunu göstermektedir. Erken başlangıç sertleşme süresi (yaklaşık 5 dk) ile öne çıkmaktadır. Bu özellik sandalyede geçirilen sürenin en aza indirilmesinin kritik önem taşıdığı pediatrik veya endişeli hastalarda değerli olabilir (Ghaly et al. 2025).



1.5.4. NeoPutty

NeoPutty (NP) (Avalon Biomed, Houston, Texas, USA), HA oluşumunu tetikleyen ve doku iyileşmesini destekleyen, kullanıma hazır biyoaktif biyoseramik materyalidir. Son dönemde, özellikle pedodontistler tarafından tercih edilmektedir. Bunun nedenleri stabil ve yapışkan olmayan kıvamı, yıkanmaya karşı gösterdiği direnç ve belirgin biyoaktivite özellikleridir (Alqahtani et al. n.d.). NP, diş hekimliğinde çeşitli pulpa ilişkili endikasyonlara uygun çok yönlü bir materyal olarak öne çıkmaktadır. Kullanıma hazır formda sunulması sayesinde ek bir hazırlık sürecine ihtiyaç duyulmamakta, bu durum hem israfı azaltmakta hem de işlem süresini kısaltarak klinik verimliliği artırmaktadır. NP'nin önceden karıştırılmış formülasyonu ile beraber uygulama kolaylığı ve operatöre bağlı değişkenliğin azaltılması gibi önemli klinik avantajlar sağlanmaktadır. Ancak bu formülasyonun, sertleşme reaksiyonu ve uzun dönem performansı açısından bazı dikkate alınması gereken yönleri de mevcuttur. El ile karıştırılan materyallerin aksine, önceden hazırlanmış ürünlerin sertleşme süreci özellikle nem ve sıcaklık gibi çevresel koşullara bağlı olarak daha yavaş ilerleyebilir (Camilleri 2020).

Bununla birlikte, son dönemde yayımlanan bazı çalışmalar, NeoPutty'nin indirekt pulpa tedavilerinde en az altı ay boyunca stabil bir performans sergilediğini ve %91,67 civarında başarı oranlarına ulaştığını ortaya koymuştur. Bu oranlar, Biodentine ile karşılaştırılabilir düzeyde olup, kalsiyum hidroksite kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (Acharya et al. 2024; Acharya and Gurunathan 2025).

Sonuç olarak, mevcut literatürde NeoPutty'nin uzun döneme dayalı klinik potansiyelini doğrudan destekleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Bu konuda daha fazla veri elde etmek için üretici kaynakları ve benzer biyoseramik putty materyaller üzerine yapılan uzun dönemli klinik araştırmalar incelenebilir.



1.5.5.Bio-C Repair

Bio-C Repair (Angelus, Londrina, PR, Brezilya), trikalsiyum silikat, kalsiyum alüminat, kalsiyum oksit, zirkonyum oksit, demir oksit, silikon dioksit ve bir dağıtıcı ajan içeren, kullanıma hazır bir biyoseramik materyaldir. Önceden karıştırılmış yapısıyla dikkat çeken bu siman, sertleşme sürecini dentin dokusu ve çevre dokulardan sağlanan nem aracılığıyla başlatır (Loushine et al. 2011) . Bio-C Repair, trikalsiyum silikat esaslı benzer materyallerle karşılaştırıldığında yüksek düzeyde hücre uyumu sergiler (Klein-Junior et al. 2021). Ayrıca biyomineralizasyonu teşvik etme kapasitesi ve olumlu klinik performansı ile da öne çıkmaktadır (de Toubes et al. 2021).

Önceki bir çalışmanın sonuçları Bio-C Repair'in insan hücreleriyle yüksek biyoyoumluluk sergilediğini ve düşük sitotoksisiteye sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca yüksek pH'ı sayesinde diğer materyallere alternatif olarak perforasyon bölgelerinde kullanılabileceği gösterildi (Campi et al. 2023).



1.5.6.Endocem MTA Premixed

Endocem MTA Premixed (Maruchi, Wonju, Kore), yüksek biyouyumluluğu, hacimsel stabilitesi, sızdırmazlık kapasitesi ve osteoindüktif özellikleri ile öne çıkan, tek fazlı premiks biyoseramikler arasındadır. Şırınga formunda önceden karıştırılmış yapısı sayesinde, hem klinik uygulama süresini kısaltmakta hem de kullanıcıya işlem esnasında kolaylık sağlamaktadır. Ürün, yüksek saflıkta trikalsiyum silikat ve kalsiyum alüminat içermekte olup, stabil bir hidrasyon reaksiyonu ve hızlı sertleşme özellikleri göstermektedir. Buna karşılık, diğer KSS’da görülen uzun sertleşme süreleri, tam sertleşme sağlanana dek doku sıvılarından etkilenebilmekte ve bu durum klinik kullanımı sınırlandırabilmektedir (Camilleri et al. 2005).

Bazı çalışmalarda, Endocem MTA’nın önceden karıştırılmış şırınga formunun, toz-sıvı karışımı olan klasik tipe kıyasla daha uzun kürlenme süresi gösterdiği bildirilmiştir. Ancak, bu formun karıştırma gereksinimi olmaması, geliştirilmiş çözünürlük profili ve artırılmış basınç dayanımı gibi avantajları nedeniyle klinik uygulamalar açısından umut vadeden bir alternatif olduğu vurgulanmıştır (Jang et al. 2023).



1.5.7. One-Fil PT

One-Fil PT (OFPT) (Mediclus Co., Cheongju, Kore), trikalsiyum silikat esaslı yapısıyla geliştirilmiş premiks biyoseramik materyallerden biridir. Bu materyalin sertleşmesi, nem varlığına bağlı olup, içerdiği katkı maddeleri ve olası modifiye edici ajanlar üreticiye ait tescilli bilgiler kapsamında olduğundan açıkça belirtilmemektedir (Song et al. 2023). Bir çalışmada OFPT, Proroot MTA'ya kıyasla anlamlı derecede daha kısa bir sertleşme süresi göstermiştir ($P<0.05$). Radyopasitesi 5.82 ± 0.50 mmAl olup PMTA'dan anlamlı derecede yüksektir ($P<0.05$). OFPT yüksek alkalın pH sahip ve 30 dakikadan 12 saate kadar zamanla pH artma eğilimi göstermiştir. Mikrosertlik açısından OFPT'nin değeri PMTA'nın altında ölçülmüştür ($P<0.05$).

Özetle, OFPT yüksek radyopasite ve olumlu biyolojik yanıt sunarken mikrosertlik bakımından PMTA'nın gerisinde kalmaktadır. Klinik kullanımda bu denge dikkate alınmalıdır (Song et al. 2023).



1.5.8. EdgeBioCeramic RetroFill

EdgeBioCeramic RetroFill üretici bilgilerine göre, özellikle kök onarım uygulamaları için geliştirilmiş bir biyoseramik materyaldir. En önemli özelliklerinden biri, önceden karıştırılmış formu sayesinde manuel karışım ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. Bu da klinik işlemlerde zaman yönetimini kolaylaştırmaktadır. Yaklaşık 30 dakikalık bir çalışma süresi sunan RetroFill,

nemle temas ettiğinde sertleşme süreci başlar ve normal ortam koşullarında yaklaşık 2 saat içerisinde nihai sertliğe ulaşır. İçeriğinde trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, zirkonyum oksit, tantal ve susuz kalsiyum sülfat yer almaktadır (https://store.edgeendo.com/edgebioceramic-retrofill-and-perforation-repair-p224.aspx n.d.).



Materyal	Radyopasifleştirici*	Sertleşme/Çalışma Süresi**	pH (başlangıç)	Kıvam
EndoSequence ERRM RRM/BC FS)	(BC Zirkonyum oksit, RRM- tantalum oksit	Nemle sertleşir; ~162 dk Hızlı sertleşen: 20 dk	>12	Putty /şırınga
TotalFill BC RRM Fast Set Putty	Zirkonyum oksit,tantalum oksit	~120 dk; klinik koşullara bağlı	>12	Putty
Well-Root PT	Zirkonyum oksit	Kısa başlangıç ~5 dk - final 45 dk klinik koşula bağlı	>12	Putty/karpül
NeoPutty	Tantalum oksit	~240dk	>12	Putty
Bio-C Repair	Zirkonyum oksit,kalsiyum aluminat	Nemle sertleşir ≤120min Başlangıç sertleşme <15 dk	>12	Şırınga/putty
Endocem Premixed	MTA Zirkonyum Oksit, aluminat	kalsiyum Başlangıç sertleşme ~7 dk	>12	Şırınga/putty
One-Fil PT	Zirkonyum oksit	Klinik koşullara bağlı ~30 ile 120 dk	>12	Putty
EdgeBioCeramic RetroFill	Zirkonyum oksit,tantalum oksit	Çalışma ~30 dk; final ~2 saat	>12	Premiks

Tablo 1: Güncel premiks biyoseramik materyaller ve özellikleri

1.6.Premiks Biyoseramiklerin Klinik Endikasyonları

Putty kıvamlı, hazır-karıştırılmış kalsiyum silikat esaslı biyoseramikler, nemle hızlı sertleşme, uygulama kolaylığı ve hidrofilik özellikleri sayesinde birçok

endikasyonda öngörülebilir klinik sonuçlar sunmaktadır (Debelian and Trope 2016; Tahara et al. 2023)

1.6.1.Retrograd Kök Ucu Dolgusu (Endodontik Mikrocerrahi)

İnatçı periapikal lezyonların tedavisinde, apikal rezeksiyon ve retropreperasyon sonrasında apikal sızdırmazlığın sağlanması ve kullanım kolaylığı amaçlandığında putty kıvamlı premiks biyoseramikler sık tercih edilir (Kim et al. 2020). Literatürde bu materyallerin 1–5 yıllık Takiplerde %86,4–95,6 arasında değişen yüksek oranlarına ulaştığı bildirilmiştir (Abusrewil, McLean, and Scott 2018)

BC Putty, in vitro karşılaştırmalarda MTA'ya benzer apikal sızdırmazlık sergilemektedir. Klinik gözlemsel veriler ışığında rezeke kök yüzeyi çevresinde doku iyileşmesini artırma yönünde işaretler sunmaktadır (Chen et al. 2015; Leal et al. 2013; Rencher et al. 2021).

Kasti reimplantasyon (KR), etkilenmiş dişin travmatik olarak çekilip gerekli işlemlerin ekstraoral ortamda tamamlanmasının ardından aynı sokete yeniden replante edilmesi esasına dayanır. Yöntem, endodontik cerrahi sonrası ya da ağız içinde onarılamayan kök hasarı bulunan olgularda uygun bir seçenek olarak değerlendirilir (Plotino et al. 2021). Uygun hasta seçimi yapıldığında KR, yeniden kök kanal tedavisi veya çekim seçeneklerine kıyasla maliyet-etkin bir alternatif sunabilir (Cunliffe et al. 2020; Plotino et al. 2023). KR'nin uzun dönem başarı ve sağkalımı, pek çok değişkenin yanı sıra kullanılan kök ucu dolgu materyalinden de etkilenir (Wang et al. 2020). MTA'nın uzun çalışma süresi ve kan kontaminasyonuna duyarlılığı, apikal kapanımın ve wash-out direncinin azalmasına yol açabileceğinden, KR'de hızlı sertleşen biyoseramiklerin tercih edilmesi önerilmektedir.

1.6.2. Ortograd apikal bariyer (geniş apeksli dişte apikal tıkaç)

Geniş apeksli immatür dişlerde, ortograd yaklaşımla 3–5 mm kalınlığında apikal tıkaç oluşturulması ve ardından kanal dolgusu yapılması amaçlandığında putty form biyoseramikler MTA'ya eşdeğer sonuçlar verebilmektedir (Mente et al. 2009; Torabinejad et al. 2017). Örneğin, iRoot BP Plus ile yapılan uygulamalarda altı yıla kadar izlemde %97,4 başarı oranı rapor edilmiştir fakat tedavi sonuçlarını etkileyen potansiyel değişkenler araştırılmamıştır (Wang et al. 2024).

1.6.3. Vital pulpa tedavileri

Travma veya çürük kaynaklı pulpanın açığa çıktığı durumlarda direk/indirekt pulpa kuafajı ile parsiyel/total pulpotomi endikasyonlarında putty/premiks biyoseramikler, yüksek pH, Ca²⁺ salınımı ve apatit oluşumu üzerinden reparatif

dentin yanıtını destekleyerek MTA ile karşılaştırılabilir doku uyumu sunar (Mahgoub et al. 2019; Motwani et al. 2021).

Mevcut kanıtlar, biyoseramiklerin güvenilir mineralize doku oluşumu sağladığını ve pulpa vitalitesini sürdürmeye yardımcı olduğunu göstermektedir. Bu materyaller içinde en kapsamlı şekilde araştırılanlar MTA ve Biodentine olup vital pulpa tedavileri için önerilmektedir (Çelik et al. 2019; Taha and Abdulkhader 2018).

BC Putty ile yapılan total pulpotomi, prospektif bir kohort çalışmasında irreversibl pulpitli kalıcı dişlerin %90,5'ini başarıyla tedavi etmiştir (Guan et al. 2021). Mevcut kanıtlara göre, Biodentine, BC Putty ve CEM gibi biyoseramiklerin de büyük potansiyeli olmasına rağmen, MTA pulpotomi için halen ilk tercihtir (Tahara et al. 2023).

1.6.4. Apeksifikasyon

Apeksifikasyon amacıyla kullanılan biyoseramik materyaller son yıllarda belirgin şekilde artış göstermiştir (Torabinejad, Parirokh, and Dummer 2018). Apeksifikasyon amacıyla kullanılan biyoseramiklerde MTA halen birinci seçenek olarak kabul edilse de BC Putty ve Biodentine ile benzer başarı oranları bildirilmiştir. BC Putty'nin apikal bariyeri daha kısa sürede oluşturabilmesi, çoğu vakada tek seansta tedavi imkânı sunar (Juez, Ballester, and Berástegui 2019) BC Putty'nin, nekrotik pulpaya sahip immatür dişlerde kök gelişiminin ve olgunlaşmanın devamına katkı sağlayabildiği rapor edilmiştir (Sockalingam, Talip, and Zakaria 2018). Klinik veriler, BC Putty, MTA ve kalsiyum hidroksitin başarı oranlarının birbirine yakın olduğunu; ancak MTA ve BC Putty ile apikal bariyerin daha kısa sürede oluşturulabildiğini ve çoğu vakada tek seansta sonuç alınabildiğini göstermektedir (Shaik et al. 2021).

Mevcut kanıtlar doğrultusunda, apeksifikasyon için birinci seçenek olarak MTA ön plana çıkmaktadır. Biodentine, BC Putty ve diğer ajanlara ilişkin bulgular ise büyük ölçüde vaka raporlarına dayandığından, bu materyallerin etkinlik ve güvenliğini netleştirmek için daha yüksek kalitede, yeterli örneklemli ve uzun süreli karşılaştırmalı klinik çalışmalara gereksinim vardır.

1.6.5.Rejeneratif endodontik Tedavi

Rejeneratif endodontik tedavi (RET), uygun olgularda apeksifikasyona bir alternatif olup, apeksifikasyon tedavisine kıyasla kök duvar kalınlığı ve kök uzunluğunun artışında daha üstün sonuçlar bildirilmiştir (Lin et al. 2017; Xie et al. 2021). Önceki bir çalışmada biyoseramik putty ile uygulanan RET'de, ortalama 54,4 aylık izlemde apikal kapanmanın kısmi ya da tam olarak sağlanabildiği gösterilmiştir (Cymerman and Nosrat 2020). BC Putty veya MTA

ile yapılan RET protokollerinde yaklaşık %75 başarı oranı ve uzun dönem kök gelişimi rapor edilmişti (Bukhari et al. 2016).

MTA dışındaki biyoseramiklerin RET’de kullanımına ilişkin kanıt düzeyi düşüktür. Mevcut veriler çoğunlukla in vitro çalışmalar ve olgu sunumlarına dayanmaktadır (Adnan and Ullah 2018). RET’de biyoseramik kullanımı, apikal iyileşme ve kök matürasyonu açısından umut vaat etmektedir ancak yüksek kaliteli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.6.6.Perforasyon onarımı (furkasyon, lateral, strip)

Diş perforasyonu, kök kanal duvarı ile çevresindeki periodontal doku arasında istenmeyen bir bağlantının oluşmasıdır (Mohammed Saed and Ashley 2016). Kök perforasyonlarının sızdırmazlığında en yaygın şekilde önerilen üç materyal ise kalsiyum hidroksit, MTA ve KSS’dir (Estrela et al. 2018).

Premiks biyoseramikler, özellikle molar dişlerde furkal perforasyon onarımında MTA’ya kıyasla daha iyi sızdırmazlık ve benzer klinik başarı oranları sunar (Abdelmotelb et al. 2021; Mente et al. 2014; de Toubes et al. 2021). Ancak, bu materyallerin klinik başarılarını değerlendirebilmek için daha fazla sayıda ve metodolojik açıdan güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.6.7.Kök defekti onarımı (palatinal-radiküler oluk, rezorpsiyon)

Palatoradiküler oluk(PRG), internal rezorpsiyon ve eksternal servikal rezorpsiyon gibi kök yüzeyi defektlerinin onarılmasında putty biyoseramiklerin kullanılması yenilikçi bir yaklaşımdır. Özellikle eksternal servikal rezorpsiyon olgularında putty biyoseramik kullanımının uzun dönem stabilite ve periradiküler iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Howait et al. 2021; Tahara et al. 2023).

İç rezorpsiyonun tedavisinde kullanılan BC Putty, MTA ve Biodentine gibi biyoseramik materyallerin, geleneksel gutta-perka ve sealer kombinasyonuna kıyasla dişin kırılma direncini artırdığı bildirilmektedir (Khalil, Alghamdi, and Aljahdali 2020).

Kök rezorpsiyonu vakaları nadir görülmekle birlikte karmaşık klinik tablolar oluşturabilir. Mevcut literatürün büyük bölümü vaka raporlarına dayandığından, bu alanda henüz yeterli sayıda prospektif ve karşılaştırmalı klinik çalışma bulunmamaktadır. MTA bu tür lezyonların onarımında yaygın olarak tercih edilirken, Biodentine, CEM ve BC Putty gibi alternatif biyoseramik materyallerin de çeşitli klinik uygulamalarda yer aldığı bildirilmektedir. Ancak materyal seçimi hâlen büyük ölçüde klinik duruma göre bireysel kararlarla şekillenmektedir (Tahara et al. 2023).

2.Klinik Sınırlamalar

Estetik bölgede renklenme riski olabildiğinden mine-dentin sınırına yakın kullanımlarda dikkatli olunmalı ve materyal mine sement sınırının mümkün olduğunca apikaline yerleştirilmelidir. Kanamalı ve aşırı nemli alanlarda yıkanma (washout) riskinden dolayı ilk 5–10 dakikada mekanik yıkamadan kaçınılmalıdır. Sertleşmesi tamamlandıktan sonra KSS materyallerin sökülmesi zordur. Sertleşme için nem gerektiğinden üretici önerilerine uyun, yeterli süre ve kontrollü nem ortamı sağlanmalıdır. Materyal bileşimindeki radyopasifer kaynaklı artefaktlar oluşabilir buda görüntüleme yorumunda hatalara yol açabilir.

3.Genel Değerlendirme ve Gelecek Perspektifler

Premiks biyoseramik materyaller, endodontik tedavilerde yüksek pH, biyouyumluluk, biyoaktivite, sızdırmazlık kapasitesi ve kullanım kolaylığı gibi önemli avantajlar sunmaktadır. Özellikle karıştırma gerektirmemesi, hızlı sertleşme ve bismut oksit içermeyen formülasyonlarıyla renk stabilitesinin korunması, hem cerrahi hem de konvansiyonel endodontik uygulamalarda klinisyenlere önemli katkılar sağlamaktadır.

Klinik literatür, premiks biyoseramiklerin retrograd dolgu, apikal bariyer oluşturma, vital pulpa tedavileri, apeksifikasyon, rejeneratif endodontik yaklaşımlar, perforasyon onarımı ve kök defekti onarımlarında MTA ile karşılaştırılabilir, bazı durumlarda ise üstün sonuçlar verebildiğini göstermektedir. Ancak bu sonuçların büyük bir bölümü kısa ve orta dönem takip verilerine dayanmaktadır.

Gelecekte, bu materyallerin uzun dönem klinik başarısını, farklı endikasyonlardaki performansını ve biyolojik etkilerini ortaya koymak için;

- Randomize kontrollü çalışmalar,
- Yeterli örneklem büyüklüğüne sahip çok merkezli klinik araştırmalar
- Standartlaştırılmış başarı kriterleri ile yapılan prospektif takipler gerekmektedir.

Ayrıca malzeme bilimi alanındaki gelişmelerle birlikte, premiks biyoseramiklerin sertleşme sürelerinin kontrol edilebilir hale getirilmesi, mekanik dayanımın artırılması, antimikrobiyal etkinliğin güçlendirilmesi ve rejeneratif kapasitenin optimize edilmesi gibi konular önümüzdeki dönemde araştırma odakları olacaktır.

Sonuç olarak, premiks putty form biyoseramik materyaller, güncel endodontik tedavi yaklaşımlarında güçlü ve güvenilir bir seçenek olarak konumlanmaktadır. Gerek klinik pratikteki başarısı, gerekse gelecekteki araştırma potansiyeli, bu materyallerin endodontide “yeni nesil standart” olma yolunda ilerlediğini göstermektedir.

Referanslar

- <https://store.edgeendo.com/edgebioceramic-retrofill-and-perforation-repair-p224.aspx>. n.d. Retrieved August 4, 2025. <https://web.edgeendo.com/>.
- Abdelmotelb, Mahmoud Ahmed, Yasser Fathi Gomaa, Nagwa Mohammad Ali Khattab, and Ahmad Abdel Hamid Elheeny. 2021. "Premixed Bioceramics versus Mineral Trioxide Aggregate in Furcal Perforation Repair of Primary Molars: In Vitro and in Vivo Study." *Clinical Oral Investigations* 25(8):4915–25. doi:10.1007/S00784-021-03800-3/FIGURES/3.
- Abdelwahab, Dina Hisham, Noha Samir Kabil, Amira Saad Badran, Dina Darwish, and Ola Mohamed Abd El Geleel. 2024. "One-Year Radiographic and Clinical Performance of Bioactive Materials in Primary Molar Pulpotomy: A Randomized Controlled Trial." *Journal of Dentistry* 143. doi:10.1016/j.jdent.2024.104864.
- Abusrewil, Sumaya M., William McLean, and J. Alun Scott. 2018. "The Use of Bioceramics as Root-End Filling Materials in Periradicular Surgery: A Literature Review." *The Saudi Dental Journal* 30(4):273–82. doi:10.1016/J.SDENTJ.2018.07.004.
- Acharya, Sonu, and Deepa Gurunathan. 2025. "Comparison of Novel Bioactive Materials in Indirect Pulp Therapy in Deciduous Teeth: An *in Vivo* Study." *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clínica Integrada* 25:e230202. doi:10.1590/PBOCI.2025.067.
- Acharya, Sonu, Deepa Gurunathan, Ali A. Assiry, Alexander Maniangat Luke, Krishna Prasad Shetty, and Mohmed Isaqali Karobari. 2024. "Comparison of Modified NeoPutty MTA®, Biodentine, and Calcium Hydroxide in Indirect Pulp Therapy in Deciduous Teeth: An In Vivo Clinical Study." *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 17(9):1025. doi:10.5005/JP-JOURNALS-10005-2953.
- Adnan, Samira, and Rizwan Ullah. 2018. "Top-Cited Articles in Regenerative Endodontics: A Bibliometric Analysis." *Journal of Endodontics* 44(11):1650–64. doi:10.1016/J.JOEN.2018.07.015.
- Albernaz Neves, João, Luísa Bandeira Lopes, Marta Alves Duarte, José João Mendes, and Tiago Pimentel. n.d. "Systematic Review and Meta Analysis of First and Second Generation Bioceramic Materials in Primary Dentition Pulpotomies." doi:10.1038/s41598-025-00868-9.
- Ali Saghiri, M., Asal Shabani, Armen Asatourian, and Nader Sheibani. 2017. "Storage Medium Affects the Surface Porosity of Dental Cements." *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR* 11(8):ZC116. doi:10.7860/JCDR/2017/28657.10517.

- Alqahtani, Abeer S., Nohair N. Alsuhaibani, Ayman M. Sulimany, and Omar A. Bawazir. n.d. "NeoPUTTY® Versus NeoMTA 2® as a Pulpotomy Medicament for Primary Molars: A Randomized Clinical Trial."
- Al-Sanabani, Jabr S., Ahmed A. Madfa, and Fadhel A. Al-Sanabani. 2013. "Application of Calcium Phosphate Materials in Dentistry." *Wiley Online Library* JS Al-Sanabani, AA Madfa, FA Al-Sanabani *International Journal of Biomaterials*, 2013•Wiley Online Library 2013:12. doi:10.1155/2013/876132.
- Arvelaiz, Carla, Andreina Fernandes, Veronica Graterol, Katiuska Gomez, Jose Francisco Gomez-Sosa, Javier Caviedes-Bucheli, and Carolina Guilarte. 2022. "In Vitro Comparison of MTA and BC RRM-Fast Set Putty as Retrograde Filling Materials." *European Endodontic Journal* 7(3):203–9. doi:10.14744/EEJ.2022.36036,.
- Ashi, Tarek, Davide Mancino, Louis Hardan, Rim Bourgi, Jihed Zghal, Valentina Macaluso, Sharif Al-Ashkar, Sleman Alkhouri, Youssef Haikel, and Naji Kharouf. 2022. "Physicochemical and Antibacterial Properties of Bioactive Retrograde Filling Materials." *Bioengineering* 2022, Vol. 9, Page 624 9(11):624. doi:10.3390/BIOENGINEERING9110624.
- Balhuc, Silvia, Radu Campian, Anca Labunet, Marius Negucioiu, Smaranda Buduru, and Andreea Kui. 2021. "Dental Applications of Systems Based on Hydroxyapatite Nanoparticles—an Evidence-Based Update." *Crystals* 11(6). doi:10.3390/CRYST11060674.
- Belobrov, Ilya, and Peter Parashos. 2011. "Treatment of Tooth Discoloration after the Use of White Mineral Trioxide Aggregate." *Journal of Endodontics* 37(7):1017–20. doi:10.1016/J.JOEN.2011.04.003.
- Bukhari, Sarah, Meetu R. Kohli, Frank Setzer, and Bekir Karabucak. 2016. "Outcome of Revascularization Procedure: A Retrospective Case Series." *Journal of Endodontics* 42(12):1752–59. doi:10.1016/J.JOEN.2016.06.021.
- Camilleri, J., F. E. Montesin, L. Di Silvio, and T. R. Pitt Ford. 2005. "The Chemical Constitution and Biocompatibility of Accelerated Portland Cement for Endodontic Use." *Wiley Online Library* J Camilleri, FE Montesin, L Di Silvio, TR Pitt Ford *International Endodontic Journal*, 2005•Wiley Online Library 38(11):834–42. doi:10.1111/J.1365-2591.2005.01028.X.
- Camilleri, Josette. 2020. "Current Classification of Bioceramic Materials in Endodontics." *Bioceramic Materials in Clinical Endodontics* 1–6. doi:10.1007/978-3-030-58170-1_1.
- Camilleri, Josette, Amre Atmeh, Xin Li, and Nastaran Meschi. 2022. "Present Status and Future Directions: Hydraulic Materials for Endodontic Use." *International Endodontic Journal* 55(Suppl 3):710. doi:10.1111/IEJ.13709.

- Campi, Livia Bueno, Elisandra Márcia Rodrigues, Fernanda Ferrari Esteves Torres, José Maurício Dos Santos Nunes Reis, Juliane Maria Guerreiro-Tanomaru, and Mário Tanomaru-Filho. 2023. "Physicochemical Properties, Cytotoxicity and Bioactivity of a Ready-to-Use Bioceramic Repair Material." *Brazilian Dental Journal* 34(1):29. doi:10.1590/0103-6440202304974.
- Çelik, Burcu Nihan, Merve Safa Mutluay, Volkan Arıkan, and Şaziye Sarı. 2019. "The Evaluation of MTA and Biodentine as a Pulpotomy Materials for Carious Exposures in Primary Teeth." *SpringerBN Çelik, MS Mutluay, V Arıkan, Ş SarıClinical Oral Investigations, 2019•Springer* 23(2):661–66. doi:10.1007/S00784-018-2472-4.
- Chen, Ian, Bekir Karabucak, Cong Wang, Han Guo Wang, Eiki Koyama, Meetu R. Kohli, Hyun Duck Nah, and Syngcuk Kim. 2015. "Healing after Root-End Microsurgery by Using Mineral Trioxide Aggregate and a New Calcium Silicate-Based Bioceramic Material as Root-End Filling Materials in Dogs." *Journal of Endodontics* 41(3):389–99. doi:10.1016/J.JOEN.2014.11.005,.
- Cho, Sin Yeon, Seonghun Park, Yooseok Shin, and Il Young Jung. 2024. "Randomized Clinical Trial of Pulpotomy Using a Premixed Injectable Calcium Silicate Cement on Mature Permanent Teeth with Reversible Pulpitis." *Scientific Reports* 14(1). doi:10.1038/S41598-024-52818-6,.
- Cunliffe, Joanne, Khawer Ayub, James Darcey, and Emma Foster-Thomas. 2020. "Intentional Replantation - a Clinical Review of Cases Undertaken at a Major UK Dental School." *British Dental Journal* 229(4):230–38. doi:10.1038/S41415-020-1988-6.
- Cymerman, Jerome J., and Ali Nosrat. 2020. "Regenerative Endodontic Treatment as a Biologically Based Approach for Non-Surgical Retreatment of Immature Teeth." *Journal of Endodontics* 46(1):44–50. doi:10.1016/J.JOEN.2019.10.010.
- Debelian, Gilberto, and Martin Trope. 2016. "The Use of Premixed Bioceramic Materials in Endodontics." *Giornale Italiano Di Endodonzia* 30(2):70–80. doi:10.1016/J.GIEN.2016.09.001.
- Dubok, V. A. 2000. "Bioceramics - Yesterday, Today, Tomorrow." *Powder Metallurgy and Metal Ceramics* 39(7–8):381–94. doi:10.1023/A:1026617607548/METRICS.
- Eskandar, Rawan F., Mey A. Al-Habib, Mohammed A. Barayan, and Hadeel Y. Edrees. 2023. "Outcomes of Endodontic Microsurgery Using Different Calcium Silicate-Based Retrograde Filling Materials: A Cohort Retrospective Cone-Beam Computed Tomographic Analysis." *BMC Oral Health* 23(1):70. doi:10.1186/S12903-023-02782-W.

- Estrela, Carlos, Daniel de Almeida Decurecio, Giampiero Rossi-Fedele, Julio Almeida Silva, Orlando Aguirre Guedes, and Álvaro Henrique Borges. 2018. "Root Perforations: A Review of Diagnosis, Prognosis and Materials." *Brazilian Oral Research* 32:133–46. doi:10.1590/1807-3107BOR-2018.VOL32.0073.
- Falkowska, Joanna, Tomasz Chady, Włodzimierz Dura, Agnieszka Drożdżik, Małgorzata Tomasik, Ewa Marek, Krzysztof Safranow, and Mariusz Lipski. 2023. "The Washout Resistance of Bioactive Root-End Filling Materials." *Materials* 16(17). doi:10.3390/MA16175757,.
- Falkowska-Ostrowska, Joanna, and Włodzimierz Dura. 2025. "The Washout Resistance of Bioactive Root-End Filling Materials—A Systematic Review." *Journal of Clinical Medicine* 14(7). doi:10.3390/JCM14072446,.
- Ghaly, Mohamed S., Nura I. Abozena, Rehab F. Ghouraba, Ibrahim A. Kabbash, and Shaimaa S. EL-Desouky. 2025. "Clinical and Radiographic Evaluation of Premixed Bioceramic Putty as an Apical Plug in Nonvital Immature Anterior Permanent Teeth." *Scientific Reports* 15(1):1–11. doi:10.1038/S41598-025-11407-X;SUBJMETA=1647,301,308,631,639,692;KWRD=BIOLOGICAL+TECHNIQUES,MATERIALS+SCIENCE,MEDICAL+RESEARCH.
- Guan, Xiaoxu, Yi Zhou, Qingxia Yang, Tianer Zhu, Xuepeng Chen, Shuli Deng, and Denghui Zhang. 2021. "Vital Pulp Therapy in Permanent Teeth with Irreversible Pulpitis Caused by Caries: A Prospective Cohort Study." *Journal of Personalized Medicine* 11(11). doi:10.3390/JPM1111125.
- Guerreiro-Tanomaru, Juliane Maria, Fernando Antonio Vázquez-García, Roberta Bosso-Martelo, Maria Inês Basso Bernardi, Gisele Faria, and Mario Tanomaru Filho. 2016. "Effect of Addition of Nano-Hydroxyapatite on Physico-Chemical and Antibiofilm Properties of Calcium Silicate Cements." *Journal of Applied Oral Science* 24(3):204–10. doi:10.1590/1678-775720150422.
- Howait, Mohammed, Marwa Shaker, Haila Aljuhani, and Manar Almohanna. 2021. "External Cervical Resorption: A Case Report and Brief Review of the Literature, and Treatment Algorithms." *Thejcdp.Com* Howait, M Shaker, H Aljuhani, M Almohanna *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 2021•thejcdp.Com 22(3):298–303. doi:10.5005/JP-JOURNALS-10024-3013.
- Islam, Intekhab, Hui Kheng Chng, and Adrian U. Jin Yap. 2006. "Comparison of the Physical and Mechanical Properties of MTA and Portland Cement." *Journal of Endodontics* 32(3):193–97. doi:10.1016/J.JOEN.2005.10.043.
- Jafari, Nazanin, Mina Seyed Habashi, Alireza Hashemi, Reza Shirazi, Nader Tanideh, and Amin Tamadon. 2022. "Application of Bioactive Glasses in Various

Dental Fields.” *Biomaterials Research* 26(1). doi:10.1186/S40824-022-00274-6/ASSET/FFDD0994-B6C4-4C9C-8516-172FFA714C0A/ASSETS/GRAPHIC/S40824-022-00274-6.FIG.002.PNG.

- Jang, Eunyeong, Jaesik Lee, Soonhyeun Nam, Taeyub Kwon, and Hyunjung Kim. 2021. “Comparison of Microleakage and Compressive Strength of Different Base Materials.” *Journal of the Korean Academy of Pediatric Dentistry* 48(2):168–75. doi:10.5933/JKAPD.2021.48.2.168.
- Jang, Yuji, Yujin Kim, Junghwan Lee, Jongsoo Kim, Joonhaeng Lee, Mi Ran Han, Jongbin Kim, and Jisun Shin. 2023. “Evaluation of Setting Time, Solubility, and Compressive Strength of Four Calcium Silicate-Based Cements.” *Journal of the Korean Academy of Pediatric Dentistry* 50(2):217–28. doi:10.5933/JKAPD.2023.50.2.217.
- Juez, M., ML Ballester, and E. Berástegui. 2019. “In Vitro Comparison of Apical Microleakage by Spectrophotometry in Simulated Apexification Using White Mineral Trioxide Aggregate, TotalFill Bioceramic Root Repair Material, and BioDentine.” *Journal of Conservative Dentistry* 22(3):237. doi:10.4103/JCD.JCD_19_19.
- Kaou, Maroua H., Mónica Furkó, Katalin Balázsi, and Csaba Balázsi. 2023. “Advanced Bioactive Glasses: The Newest Achievements and Breakthroughs in the Area.” *Nanomaterials* 13(16). doi:10.3390/NANO13162287.
- Khalil, Wafaa Abdelbaky, Faisal Alghamdi, and Esraa Aljahdali. 2020. “Strengthening Effect of Bioceramic Cement When Used to Repair Simulated Internal Resorption Cavities in Endodontically Treated Teeth.” *Dental and Medical Problems* 57(2):165–69. doi:10.17219/DMP/116743.
- Kim, Dohyun, Hyunjung Lee, Minsun Chung, Sunil Kim, Minju Song, and Euseong Kim. 2020. “Effects of Fast- and Slow-Setting Calcium Silicate-Based Root-End Filling Materials on the Outcome of Endodontic Microsurgery: A Retrospective Study up to 6 Years.” *Clinical Oral Investigations* 24(1):247–55. doi:10.1007/S00784-019-02937-6,.
- Klein-Junior, Celso Afonso, Roberto Zimmer, Tãnyre Dobler, Vanessa Oliveira, Daniel Rodrigo Marinowic, Ahmet Özkömür, and Eduardo Galia Reston. 2021. “Cytotoxicity Assessment of Bio-c Repair Íon+: A New Calcium Silicate-Based Cement.” *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects* 15(3):152–56. doi:10.34172/JODDD.2021.026,.
- Klimek, Leszek, Karolina Kopacz, Beata Śmielak, and Zofia Kula. 2023. “An Evaluation of the Mechanical Properties of a Hybrid Composite Containing Hydroxyapatite.” *Materials* 2023, Vol. 16, Page 4548 16(13):4548. doi:10.3390/MA16134548.

- Kot, Katarzyna, Łukasz Kucharski, Ewa Marek, Krzysztof Safranow, and Mariusz Lipski. 2022. "Alkalizing Properties of Six Calcium-Silicate Endodontic Biomaterials." *Materials* 15(18). doi:10.3390/MA15186482.
- Leal, Fernanda, Gustavo De-Deus, Claudia Brandão, Aderval Luna, Erick Souza, and Sandra Fidel. 2013. "Similar Sealability Between Bioceramic Putty Ready-To-Use Repair Cement and White MTA." *Brazilian Dental Journal* 24(4):362–66. doi:10.1590/0103-6440201302051.
- Lin, Jiacheng, Qian Zeng, Xi Wei, Wei Zhao, Minyi Cui, Jing Gu, Jiaxuan Lu, Maobin Yang, and Junqi Ling. 2017. "Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study." *Journal of Endodontics* 43(11):1821–27. doi:10.1016/J.JOEN.2017.06.023.
- Long, Y., S. Liu, L. Zhu, Q. Liang, X. Chen, Y. Dong-Journal of endodontics, and undefined 2017. n.d. "Evaluation of Pulp Response to Novel Bioactive Glass Pulp Capping Materials." *ElsevierY Long, S Liu, L Zhu, Q Liang, X Chen, Y DongJournal of Endodontics, 2017•Elsevier.* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0099239917303011>.
- Loushine, Bethany A., Thomas E. Bryan, Stephen W. Looney, Brian M. Gillen, Robert J. Loushine, R. Norman Weller, David H. Pashley, and Franklin R. Tay. 2011. "Setting Properties and Cytotoxicity Evaluation of a Premixed Bioceramic Root Canal Sealer." *Journal of Endodontics* 37(5):673–77. doi:10.1016/j.joen.2011.01.003.
- Mahgoub, Nasrin, Basema Alqadasi, Khalid Aldhorae, Ali Assiry, Zainab M. Altawili, and Tao Hong. 2019. "Comparison between IRoot BP Plus (EndoSequence Root Repair Material) and Mineral Trioxide Aggregate as Pulp-Capping Agents: A Systematic Review." *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry* 9(6):542–52. doi:10.4103/JISPCD.JISPCD_249_19.
- Mente, Johannes, Nathalie Hage, Thorsten Pfefferle, Martin Jean Koch, Jens Dreyhaupt, Hans Joerg Staehle, and Shimon Friedman. 2009. "Mineral Trioxide Aggregate Apical Plugs in Teeth with Open Apical Foramina: A Retrospective Analysis of Treatment Outcome." *Journal of Endodontics* 35(10):1354–58. doi:10.1016/j.joen.2009.05.025.
- Mente, Johannes, Meltem Leo, Dimos Panagidis, Daniel Saure, and Thorsten Pfefferle. 2014. "Treatment Outcome of Mineral Trioxide Aggregate: Repair of Root Perforations—Long-Term Results." *Journal of Endodontics* 40(6):790–96. doi:10.1016/J.JOEN.2014.02.003.

- Mohammed Saed, S., and M. P. Ashley. 2016. "Root Perforations: Aetiology, Management Strategies and Outcomes. The Hole Truth." *British Dental Journal* 220(4):171–80. doi:10.1038/SJ.BDJ.2016.132.
- Motwani, Nidhi, Anuja Ikhar, Pradnya Nikhade, Manoj Chandak, Saurabh Rathi, Meghna Dugar, and Rutuja Rajnekar. 2021. "Premixed Bioceramics: A Novel Pulp Capping Agent." *Journal of Conservative Dentistry: JCD* 24(2):124. doi:10.4103/JCD.JCD_202_20.
- Parirokh, Masoud, and Mahmoud Torabinejad. 2010. "Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review—Part I: Chemical, Physical, and Antibacterial Properties." *Journal of Endodontics* 36(1):16–27. doi:10.1016/j.joen.2009.09.006.
- Plotino, G., F. Abella Sans, M. S. Duggal, N. M. Grande, G. Krastl, V. Nagendrababu, and G. Gambarini. 2021. "European Society of Endodontology Position Statement: Surgical Extrusion, Intentional Replantation and Tooth Autotransplantation: European Society of Endodontology Developed By:" *International Endodontic Journal* 54(5):655–59. doi:10.1111/IEJ.13456;JOURNAL:JOURNAL:13652591;WGROU:STRING:PUBLICATION.
- Plotino, Gianluca, Francesc Abella Sans, Juliana Vilela Bastos, and Venkateshbabu Nagendrababu. 2023. "Effectiveness of Intentional Replantation in Managing Teeth with Apical Periodontitis: A Systematic Review." *Wiley Online Library* G Plotino, F Abella Sans, JV Bastos, V Nagendrababu *International Endodontic Journal*, 2023 • *Wiley Online Library* 56(S3):499–509. doi:10.1111/IEJ.13727.
- Primus, Carolyn. 2023. "Bioactive Ceramics for Pediatric Dentistry." *Contemporary Endodontics for Children and Adolescents* 149–85. doi:10.1007/978-3-031-23980-9_11.
- Radulica, Natalia, José Luis Sanz, and Adrián Lozano. 2024. "Dentin Bond Strength of Calcium Silicate-Based Materials: A Systematic Review of In Vitro Studies." *Applied Sciences (Switzerland)* 14(1):104. doi:10.3390/APP14010104/S1.
- Raghavendra, Srinidhi Surya, Ganesh Ranganath Jadhav, Kinjal Mahesh Gathani, and Pratik Kotadia. 2017. "Bioceramics in Endodontics – a Review." *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry* 51(3 Suppl 1):S128. doi:10.17096/JIUF.D.63659.
- Rencher, Benjamin, Ana M. Chang, Hanson Fong, James D. Johnson, and Avina Paranjpe. 2021. "Comparison of the Sealing Ability of Various Bioceramic Materials for Endodontic Surgery." *Restorative Dentistry & Endodontics* 46(3). doi:10.5395/RDE.2021.46.E35.

- Rodríguez-Lozano, Francisco Javier, Sergio López-García, David García-Bernal, Miguel R. Pecci-Lloret, Julia Guerrero-Gironés, María P. Pecci-Lloret, Adrián Lozano, Carmen Llena, Gianrico Spagnuolo, and Leopoldo Forner. 2020. "In Vitro Effect of Putty Calcium Silicate Materials on Human Periodontal Ligament Stem Cells." *Applied Sciences (Switzerland)* 10(1). doi:10.3390/APP10010325.
- Shaik, Izaz, Bhargavi Dasari, Rashmi Kolichala, Mina Doos, Fida Qadri, Jenefer Arokiyasamy, and Rahul Tiwari. 2021. "Comparison of the Success Rate of Mineral Trioxide Aggregate, Endosequence Bioceramic Root Repair Material, and Calcium Hydroxide for Apexification of Immature Permanent Teeth: Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 13(5):S43–47. doi:10.4103/JPBS.JPBS_810_20.
- Sharma, Vivek, Ruchika Roongta Nawal, Jeyaseelan Augustine, Aadithya B. Urs, and Sangeeta Talwar. 2022. "Evaluation of Endosequence Root Repair Material and Endocem MTA as Direct Pulp Capping Agents: An in Vivo Study." *Australian Endodontic Journal* 48(2):251–57. doi:10.1111/AEJ.12542.
- Shokouhinejad, Noushin, Mohammad H. Nekoofar, Salma Pirmoazen, Ahmad R. Shamshiri, and Paul M. H. Dummer. 2016. "Evaluation and Comparison of Occurrence of Tooth Discoloration after the Application of Various Calcium Silicate-Based Cements: An Ex Vivo Study." *Journal of Endodontics* 42(1):140–44. doi:10.1016/J.JOEN.2015.08.034.
- Sockalingam, S. Nagarajan M. P., Mohd Safwani Affan Alli Awang Talip, and Ahmad Shuhud Irfani Zakaria. 2018. "Maturogenesis of an Immature Dens Evaginatus Nonvital Premolar with an Apically Placed Bioceramic Material (EndoSequence Root Repair Material®): An." *Wiley Online Library:SNMP Sockalingam, MSAA Awang Talip, ASI Zakaria Case Reports in Dentistry, 2018•Wiley Online Library* 2018. doi:10.1155/2018/6535480.
- Song, Minju, So Mang Lee, Ji Young Bang, Ruben H. Kim, Sang Won Kwak, and Hyeon Cheol Kim. 2023. "Chemomechanical Properties and Biocompatibility of Various Premixed Putty-Type Bioactive Ceramic Cements." *Journal of Endodontics* 49(12):1713–21. doi:10.1016/j.joen.2023.09.005.
- Sun, Qin, J. Wylie Gustin, Fu cong Tian, Stephanie J. Sidow, Brian E. Bergeron, Jing zhi Ma, and Franklin R. Tay. 2021. "Effects of Pre-Mixed Hydraulic Calcium Silicate Putties on Osteogenic Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells in Vitro." *Journal of Dentistry* 108. doi:10.1016/j.jdent.2021.103653.
- Taha, Nessrin A., and Sakhaa Z. Abdulkhader. 2018. "Full Pulpotomy with Biodentine in Symptomatic Young Permanent Teeth with Carious Exposure." *Journal of Endodontics* 44(6):932–37. doi:10.1016/J.JOEN.2018.03.003.

- Tahara, Yoshiro, Tohru Sekino, Joji Okazaki, Gary Chinga Carrasco, Xu Dong, and Xin Xu. 2023. "Bioceramics in Endodontics: Updates and Future Perspectives." *Bioengineering* 2023, Vol. 10, Page 354 10(3):354. doi:10.3390/BIOENGINEERING10030354.
- Tanomaru DDS, MSD, PhD, Mario, Raqueli Viapiana DDS, MSD, PhD, and Juliane Guerreiro DDS, MSD, PhD. 2016. "From MTA to New Biomaterials Based on Calcium Silicate." *Odovtos - International Journal of Dental Sciences* 18(1):18. doi:10.15517/IJDS.V18I1.23483.
- Torabinejad, M., M. Parirokh, and P. M. H. Dummer. 2018. "Mineral Trioxide Aggregate and Other Bioactive Endodontic Cements: An Updated Overview--Part II: Other Clinical Applications and Complications." *Wiley Online Library* M Torabinejad, M Parirokh, PMH Dummer *International Endodontic Journal*, 2018•Wiley Online Library 51(3):284–317. doi:10.1111/IEJ.12843.
- Torabinejad, Mahmoud, C. U. Hong, F. McDonald, and T. R. Pitt Ford. 1995. "Physical and Chemical Properties of a New Root-End Filling Material." *Journal of Endodontics* 21(7):349–53. doi:10.1016/S0099-2399(06)80967-2.
- Torabinejad, Mahmoud, Ali Nosrat, Prashant Verma, and Oyoyo Udochukwu. 2017. "Regenerative Endodontic Treatment or Mineral Trioxide Aggregate Apical Plug in Teeth with Necrotic Pulps and Open Apices: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Endodontics* 43(11):1806–20. doi:10.1016/J.JOEN.2017.06.029,.
- Torabinejad, Mahmoud, and Masoud Parirokh. 2010. "Mineral Trioxide Aggregate: A Comprehensive Literature Review--Part II: Leakage and Biocompatibility Investigations." *Journal of Endodontics* 36(2):190–202. doi:10.1016/J.JOEN.2009.09.010.
- de Toubes, Kênia Soares, Stephanie Quadros Tonelli, Caroline Felipe Magalhães Girelli, Camila Grasielle de Sá Azevedo, Ana Carolina Tocafundo Thompson, Eduardo Nunes, and Frank Ferreira Silveira. 2021. "Bio-C Repair-A New Bioceramic Material for Root Perforation Management: Two Case Reports." *Brazilian Dental Journal* 32(1):104–10. doi:10.1590/0103-6440202103568.
- Trope, Martin, Alf Bunes, and Gilberto Debelian. 2015. "Root Filling Materials and Techniques: Bioceramics a New Hope?" *Endodontic Topics* 32(1):86–96. doi:10.1111/ETP.12074.
- Tsai, Chia Ling, Mu Chan Ke, Yi Hao Chen, Hsi Kung Kuo, Hun Ju Yu, Chueh Tan Chen, Ya Chi Tseng, Pei Chin Chuang, and Pei Chang Wu. 2018. "Mineral Trioxide Aggregate Affects Cell Viability and Induces Apoptosis of Stem

- Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth.” *SpringerCL Tsai, MC Ke, YH Chen, HK Kuo, HJ Yu, CT Chen, YC Tseng, PC Chuang, PC WuBMC Pharmacology and Toxicology*, 2018•*Springer* 19(1). doi:10.1186/S40360-018-0214-5.
- Wang, Lijun, Shuangshuang Ren, Xiujuan Sun, and Shiliang Guo. 2024. “Six-Year Clinical Evaluation of IRoot BP Plus as Apical Barrier in Permanent Teeth of Periapical Periodontitis.” *Australian Endodontic Journal* 50(1):115–22. doi:10.1111/AEJ.12815.
- Wang, Lin, Hua Jiang, Yang Bai, Qiang Luo, Hao Wu, and Hongchen Liu. 2020. “Clinical Outcomes after Intentional Replantation of Permanent Teeth: A Systematic Review.” *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 20(1):13–20. doi:10.17305/BJBMS.2019.3937.
- Washio, Ayako, Takahiko Morotomi, Shinji Yoshii, and Chiaki Kitamura. 2019. “Bioactive Glass-Based Endodontic Sealer as a Promising Root Canal Filling Material without Semisolid Core Materials.” *Materials* 2019, Vol. 12, Page 3967 12(23):3967. doi:10.3390/MA12233967.
- Xie, Y., F. Lu, Y. Hong, J. He, and Y. Lin. 2021. “Revascularisation versus Apexification for Treatment of Immature Teeth Based on Periapical Healing and Root Development: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *European Journal of Paediatric Dentistry* 22(3):207–14. doi:10.23804/EJPD.2021.22.03.6.
- Youness, Rasha A., Doha M. Tag El-deen, and Mohammed A. Taha. 2023. “A Review on Calcium Silicate Ceramics: Properties, Limitations, and Solutions for Their Use in Biomedical Applications.” *SpringerRA Youness, DM Tag El-Deen, MA TahaSilicon*, 2023•*Springer* 15(6):2493–2505. doi:10.1007/S12633-022-02207-3.
- Zafar, Kamil, Shizrah Jamal, and Robia Ghafoor. 2020. “Bio-Active Cements-Mineral Trioxide Aggregate Based Calcium Silicate Materials: A Narrative Review.” *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 70(3):497. doi:10.5455/JPMA.16942.



BÖLÜM 3

Dental Anksiyete: Kapsamlı Akademik Derleme

Gencay Tüdeş¹ & Seden Kara Ongun²

Berk Çelikkol³ & Oğuz Tavşan⁴

Giriş

Anksiyete bozukluğu, bireyin günlük yaşamda karşılaştığı bir durumu veya nesneyi olduğundan daha tehlikeli algılaması ve buna bağlı olarak aşırı düzeyde kaygı yaşaması şeklinde tanımlanabilir (Andrews et al., 2003). Anksiyete üzerine yapılan bilimsel araştırmalar oldukça eskiye dayanmaktadır. İlk çalışmalar, fizyolojik hastalıkların beraberinde ortaya çıkan kaygı durumlarına odaklanmıştır. Nitekim'de Feuchtersleben, fizyolojik rahatsızlıkların yol açtığı anksiyeteyi tanımlayan ilk araştırmacı olmuştur (von Feuchtersleben, 1847). Bunu takiben 1866'da Morel, otonom sinir sistemindeki değişimlerin duygusal belirtilerle ilişkili olduğunu belirtmiştir. 1890'lı yıllardan itibaren ise anksiyetenin yalnızca başka hastalıklarla birlikte görülen bir durum değil, aynı zamanda bağımsız bir ruhsal bozukluk olduğu görüşü giderek kabul görmüştür. (Berrios, 1996). 1894 yılında Freud, “anksiyete nevrozu” kavramını ortaya koyarak anksiyeteyi psikanalitik açıdan açıklamaya çalışmıştır (Freud, 1984). Freud'a göre anksiyete, içgüdülerden kaynaklanan tehlikenin ego tarafından algılanması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Normal koşullarda birey, topluma uyum sağlamak için çeşitli savunma mekanizmaları geliştirse de ego bu süreçte başarısız olduğunda anksiyete belirgin hale gelmektedir. Bu yaklaşım ile anksiyete, yalnızca fizyolojik değil psikolojik boyutlarıyla da ele alınmaya başlanmıştır.

Zaman içinde daha kapsamlı tanımlar geliştirilmiş ve 1980'de yayımlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-III (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III, DSM-III) ile anksiyete ilk kez bağımsız bir hastalık kategorisi olarak sınıflandırılmıştır (APA, 1980). Günümüzde ise DSM-5, “anksiyete bozuklukları” başlığı altında yaygın anksiyete bozukluğu, seçici mutizm, özgül fobi, sosyal anksiyete bozukluğu,

¹ Arş. Gör., Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD.,
Orcid: 0000-0003-2655-7678

² Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD.,
Orcid: 0009-0006-3478-8280

³ Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD.,
Orcid: 0000-0002-7365-5476

⁴ Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD.,
Orcid: 0000-0001-8030-436X

panik bozukluk, agorafobi, ayrılma anksiyetesi bozukluğu, madde/ilaç kaynaklı anksiyete bozukluğu, başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu, tanımlanmış diğer anksiyete bozukluğu ve tanımlanmamış anksiyete bozukluğu gibi alt grupları tanımlamaktadır (APA, 2013).

Toplumda depresyon kadar sık görülen bu bozuklukların prevalansı genel olarak %6–7 civarındadır (A. J. Baxter, Scott, Vos, & Whiteford, 2013). Anksiyete sürecinde bireyde hem fizyolojik hem de psikolojik tepkiler ortaya çıkmaktadır. Çarpıntı, ağız kuruluğu, sinirlilik, kas gerginliği, ağrı, terleme ve nefes darlığı bu belirtilere örnek olarak verilebilir (Kafes, 2021).

Dental anksiyete, diş tedavisi ile ilişkili korku ve kaygılar sonucu ortaya çıkan, hastalar tarafından çoğu zaman tam olarak ifade edilemeyen yoğun bir huzursuzluk hali olarak tanımlanmaktadır (Köroğlu, 2010). Etiyolojik açıdan dört temel faktör ön plana çıkmaktadır: kişilik özellikleri, doğrudan şartlanma, dolaylı şartlanma ve sınıflandırılması güç diğer etkenler (J. M. Armfield, 2010). Travmatik dental deneyimler doğrudan şartlanmaya yol açarken; bireysel farklılıklar, kişilik yapısı ve ruhsal eğilimler ayırıcı bir rol oynamaktadır (D. Locker, Shapiro, & Liddell, 1996). Aile, sosyal çevre, medya ve kültürel faktörler dolaylı şartlanma yoluyla dental anksiyete gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca kontrol kaybı hissi, hekimle kurulan ilişkinin yabancılik boyutu ve tedavi sürecine dair belirsizlikler de etiyolojide etkili diğer unsurlar arasında yer almaktadır (Köroğlu, 2010).

Epidemiyoloji ve Prevalans

Dental anksiyete, özellikle çocuk ve ergenlerde coğrafi ve kültürel farklılıklara bağlı olarak değişkenlik göstermekte, prevalans oranlarında önemli farklılıklar ortaya çıkarmaktadır. Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, dental anksiyetenin ortaya çıkışında biyolojik, sosyal ve çevresel etmenlerin etkili olduğunu; ayrıca yaş, cinsiyet ve aile tutumları gibi bireysel değişkenlerle de yakından ilişkili bulunduğunu göstermektedir. Literatürde, yetişkinlerde dental anksiyete prevalansının genellikle %5 ile %20 arasında seyrettiği bildirilmektedir (F. M. D. Oosterink, A. De Jongh, & J. Hoogstraten, 2009) (Arslan, Tarım Ertaş, & Ülker, 2011).

Güncel epidemiyolojik veriler, dental anksiyetenin toplumda yaklaşık %15,3 oranında görüldüğünü göstermektedir. Yetişkin bireylerin %12,4'ü yüksek düzeyde kaygı bildirirken, yaklaşık %3,3'ü şiddetli düzeyde anksiyete yaşamaktadır (Silveira, Cademartori, Schuch, Armfield, & Demarco, 2021). Küçük çocuklarda dental anksiyete prevalansı, farklı ülkelerde ve çalışmalarda %4 ile %98 arasında değişen oldukça geniş bir dağılım göstermektedir (Sun, Chu, Lo, & Duangthip, 2024).

Vassend çalışmasında ise, dental anksiyeteye dair genetik ve kişilik faktörlerinin etkisi incelemiştir. İkizler üzerindeki araştırmalar, dental anksiyeteye yatkınlığın genetik bir bileşeni olduğunu ve nevrozizm gibi kişilik özelliklerinin bu yatkınlığı daha da artırabileceğini ortaya koymuştur. Çalışma, genetik faktörler ile ağrıya duyarlılık ve nevrozizm gibi psikolojik faktörlerin dental anksiyeteye olan katkılarını vurgulamaktadır. Bu bulgular, dental anksiyeteyi sadece çevresel ve deneyimsel faktörlerle değil, aynı zamanda bireysel psikolojik özellikler ve genetik yatkınlıkla da ilişkilendiren önemli veriler sunmaktadır (Vassend, Czajkowski, Røysamb, & Nielsen, 2023).

Klingberg'in çalışmaları, psikolojik ve davranışsal sorunlarla diş hekimliğinde oldukça sık karşılaşıldığını ortaya koymaktadır. Avrupa'da dental anksiyetenin toplumda %3 ile %20 arasında değişen prevalansa sahip olduğunu gösterilmiştir. Geniş kapsamlı epidemiyolojik serilerin incelenmesi ise, farklı düzeylerde dental korku ve anksiyeteleri kapsayan ortalama prevalansın yaklaşık %9 civarında olduğunu düşündürmektedir. (Klinberg, 2008; Gunilla Klingberg & Broberg, 2007).

Kadın hastaların duygularını ifade etmede daha açık olmaları ve genel anksiyete bozukluklarının kadınlarda daha sık görülmesi, diş tedavisine yönelik kaygı düzeylerinin kadınlarda daha yüksek bulunmasını açıklayan başlıca etkenler arasında değerlendirilmektedir (Arslan et al., 2011).

Türkiye'de bir diş hekimliği fakültesi kliniğine başvuran 324 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmada, yaş değişkeninin dental anksiyete düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamış ve genç ile yaşlı gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Arslan et al., 2011).

Dental anksiyete yalnızca yetişkinlerde değil, çocuklar ve ergenlerde de sık karşılaşılan bir olgudur. Literatürde bu yaş gruplarında dental korku ve anksiyete sıklığına ilişkin farklı oranlar bildirilmiştir. Çeşitli çalışmaların sonuçları incelendiğinde, prevalansın %4 ile %98 arasında değiştiği görülmekte olup (Sun et al., 2024) bu farklılığın kullanılan değerlendirme yöntemleri (örneğin anketler, davranış gözlemleri) ve kültürel değişkenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Porritt'in yürüttüğü sistematik derlemede, çocuklarda dental anksiyete prevalansının %5 ile %20 arasında değiştiği, bazı çalışmalarda ise bu oranın %30'a kadar çıktığı bildirilmiştir. Ayrıca kız çocuklarında dental anksiyete oranlarının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, aile içindeki korku modellemesi, sosyoekonomik koşullar ve çevresel faktörler çocuklarda dental anksiyeteye yatkınlığı artıran başlıca etkenler arasında değerlendirilmektedir (Porritt, Buchanan, Hall, Gilchrist, & Marshman, 2013).

Coğrafi açıdan değerlendirildiğinde, dental anksiyete ve korku prevalansının dünya genelinde benzer eğilimler gösterdiği, ancak bazı topluluklar arasında farklı seviyelerde ortaya çıktığı görülmektedir. Avustralya’da yürütülen bir araştırmada, toplumun %16,1’inin yüksek düzeyde dental korku yaşadığı saptanmıştır. Ayrıca 40–64 yaş grubundaki yetişkinlerin diğer yaş gruplarına göre daha fazla korku bildirdiği belirlenmiştir. Çalışmada kadınların erkeklere kıyasla diş hekimine yönelik daha fazla korku duyduğu, düşük sosyoekonomik düzeydeki bireylerin ise yüksek sosyoekonomik gruplara oranla daha yüksek seviyelerde dental korku sergilediği rapor edilmiştir (J. Armfield, Spencer, & Stewart, 2006).

İzlanda’da yapılan bir araştırmada dental anksiyete prevalansı yaklaşık %10 olarak bildirilmiş ve bu oran diğer ülkelere göre daha düşük bulunmuştur (Ragnarsson, 1998). Buna karşılık Singapur’da gerçekleştirilen bir çalışmada prevalans %17,1 düzeyine ulaşmıştır.(Chellappah, Vignehsa, Milgrom, & Lam, 1990). Kùltürler arası karşılaştırmalı bir araştırmada, Çinli katılımcıların %30’unun, Danimarkalı katılımcıların ise %15’inin orta ile yüksek düzeyde dental korku yaşadıkları rapor edilmiştir. (Schwarz & Birn, 1995). 2009 yılında Hollanda’da yürütülen bir araştırmada, katılımcıların %24,3’ünün orta ile yüksek düzeyde dental korku yaşadığı belirlenmiştir. (F. M. Oosterink, A. De Jongh, & J. Hoogstraten, 2009). Almanya’da yürütülen araştırmalarda, dental anksiyete düzeyini ölçen Diş Kaygısı Ölçeği (DAS) puanının ortalama 8,6 olduğu, diş fobisi prevalansının ise %11 civarında bulunduğu rapor edilmiştir (Enkling, Marwinski, & Jöhren, 2006). En yüksek diş korkusu prevalansı Japonya’da rapor edilmiştir. 3041 öğrenci ve yetişkin üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, katılımcıların %42,1’inin yüksek düzeyde diş korkusu yaşadığı belirlenmiştir.(Weinstein et al., 1992).

Dental Anksiyetenin Etkileri

Dental anksiyete, dental tedavilerin yapılabilmesi için problem teşkil etmektedir. Yapılan bir araştırmada dental anksiyetenin günlük yaşamda 5 önemli etkisinin olduğu belirtilmiştir. Bunlar; psikolojik, kavramsal (idrak ile ilgili), davranışsal, sağlık ve sosyal etkilerdir.(N. Şimşek & İspir, 2019).

Dental anksiyete, hastaların diş tedavi randevularını ertelemelerine, kontrollerini aksatmalarına ya da tamamen tedaviden kaçınmalarına yol açabilmektedir. Bu durum, bireylerin düzenli diş hekimi kontrollerinden uzaklaşmasına yol açarak dental hastalıkların görülme sıklığında artışa neden olmaktadır(N. Şimşek & İspir, 2019).

Dental anksiyetenin ağız sağlığı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda, yüksek düzeyde kaygı yaşayan bireylerde restorasyonlu diş sayısının daha düşük olduğu, buna karşılık çürük, eksik diş ve diğer dental patolojilerin daha fazla

görüldüğü bildirilmiştir (Hülya, 2009), (Hägglin, Hakeberg, Ahlqwist, Sullivan, & Berggren, 2000). Ayrıca bu bireylerin periodontal sağlık durumlarının da daha kötü olduğu vurgulanmaktadır. Giderek artan bu ağız sağlığı problemleri, diş hekimlerinin tedavi sürecinde daha fazla zaman harcamasına ve klinik zorluklarla karşılaşmasına yol açmaktadır (Stabholz & Peretz, 1999; N. Şimşek & İspir, 2019).

Dental anksiyetesi olan bireyler, diş tedavilerinden kaçındıkları için genellikle yetersiz oral hijyen sergilemektedir. Buna bağlı olarak gelişen estetik ve fonksiyonel sorunlar, hastalarda suçluluk, utanç ve değersizlik duygularını pekiştirmektedir. Bu duygusal yük, bireylerin diş hekimine gitmekten daha da kaçınmasına yol açarak dental anksiyeteyi artırmakta ve böylece “kısır döngü” (Şekil 1) ortaya çıkmaktadır(Ulf Berggren & Meynert, 1984).



Şekil 1: Dental anksiyetenin kısır döngüsü(N. Şimşek & İspir, 2019)

Etiyoloji

Dental anksiyete etiyolojisinde genetik yatkınlık, olumsuz öğrenme deneyimleri, bilişsel süreçler, aile tutumları ve kültürel faktörlerin etkileşim halinde rol oynadığı kabul edilmektedir. Güncel araştırmalar, dental anksiyetenin kısmen genetik bileşenlere sahip olabileceğini ortaya koymaktadır. Zhou ve çalışma arkadaşlarının yürüttüğü geniş ölçekli genom taraması, dental korku ve anksiyete düzeylerinin %23–59 oranında kalıtsal olabileceğini ve bazı gen bölgeleriyle bağlantılı bulunduğunu göstermiştir. Bu araştırmada özellikle NTSR1, DMRTA1 ve FAM84A genlerine yakın varyasyonların dental anksiyeteye anlamlı ilişki sergilediği bildirilmiştir (Zhou et al., 2022).

Dental anksiyetenin genetik temellerine yönelik çalışmalarda, korku, kaygı ve stresle ilişkili bazı gen bölgeleri saptanmıştır. ABD ve Birleşik Krallık’tan dört

kohortu içeren bir meta-analiz, ADIPOR2 gen bölgesindeki rs725652 varyantı ile dental anksiyete arasında anlamlı ilişki bulmuştur ($P = 5.05E-8$) (Zhang et al., 2017). ADIPOR2'nin nöropatik ağrı algısı ve korku ile ilişkisi, diş tedavisi sırasında kaygı, ağrı algısı ve korku hafızası yaşayan bireylerdeki önceki bulgularla tutarlıdır.

(Kyle, McNeil, Weaver, & Wilson, 2016). Benzer şekilde, sinaptik plastisitede rol alan SYNGAP1 gen bölgesindeki rs1800838 varyantının ($P = 9.1E-7$), korku belleği ve kaygı davranışlarıyla ilişkili olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (Emin et al., 2014). Önceki çalışmalarda dental anksiyete ile ilişkilendirilen MC1R gen varyantları (rs1805007, rs1805008) bu çalışmada yalnızca nominal düzeyde ilişki göstermiştir. Gen zenginleştirme analizleri ise dental anksiyeteye ilişkili bölgelerin özellikle bradikinin reseptörleriyle bağlantılı biyolojik süreçlerde yoğunlaştığını, bu reseptörlerin kaygı bozukluklarının yanı sıra inflamasyon, travma, yanık, şok ve alerjiyle de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Rouhiainen et al., 2019). Bunun yanı sıra, korku ve kaygının düzenlenmesinde görev alan G proteinine bağlı reseptörlerin (GPCR'ler) de bu analizlerde anlamlı biçimde zenginleştiği belirlenmiştir (Catapano & Manji, 2007). FUMA analizleri, dental anksiyeteye ilişkili bölgelerin şizofreni, otizm ve nörokognitif durumlarla bağlantılı genlerde zenginleştiğini göstermiştir ($P = 1.82E-9$). Dental anksiyete (%29), ağrı duyarlılığı (%24) ve nörotisizm (%45–54) için kalıtlılabilirlik oranları hesaplanmış; anksiyete ile ağrı arasındaki güçlü ilişkinin hem genetik (%63) hem çevresel (%63) faktörlerle açıklandığı bulunmuştur. Sonuçlar, dental anksiyetenin nörotisizmden kısmen bağımsız gelişebileceğini göstermektedir (Vassend et al., 2023).

Dental anksiyete, bireyin genel anksiyete eğilimi, kişilik özellikleri ve bilişsel değerlendirmeleriyle yakından bağlantılıdır. Araştırmalar, yüksek düzeyde dental anksiyete yaşayan bireylerde sıklıkla diğer anksiyete bozuklukları ve depresif belirtilerin de görüldüğünü ortaya koymaktadır. Finlandiya'da üniversite öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada, diş hekimi korkusu yaşayan genç yetişkinlerin nevrotizm düzeylerinin belirgin biçimde yüksek olduğu, bu bireylerde genel kaygı bozukluğu ve depresyon semptomlarının daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (Halonen, Salo, Hakko, & Räsänen, 2012). Bu bulgular, bazı kişilik özelliklerinin (örneğin kaygıya yatkın temperament) dental anksiyete gelişimine zemin hazırlayabileceğini göstermektedir. Bilişsel faktörler açısından bakıldığında ise, felaketleştirme gibi bilişsel çarpıtmalar ve kontrol duygusunun kaybına yönelik inançların önemli rol oynadığı görülmektedir. Scandurra ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği aracı değişken analizine dayalı araştırmada, diş tedavisi sırasında kontrol kaybı hissinin dental anksiyeteyi artırdığı saptanmış; hatta “kontrol üzerinde söz sahibi olamama” duygusunun,

geçmişte yaşanan travmatik dental deneyimlerin kaygı yaratıcı etkisini kısmen aracılık ettiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, dental anksiyetenin bilişsel-psikolojik temelleri, bireyin zihninde oluşturduğu korku beklentileri ve genel anksiyete yatkınlığı ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle tedavi yaklaşımlarında, hastanın olumsuz bilişsel şemalarını dönüştürmeye yönelik yöntemler önemli bir yer tutmaktadır (Scandurra et al., 2021).

Ebeveynlerin dental anksiyetelerinin, modelleme ve aktarılan bilgiler yoluyla çocukların kaygı düzeyleri üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (Rachman, 1977). Dental anksiyetesi bulunan birçok yetişkin, çocuklarının yanında korku duygularını sözlü olarak ifade edebilmekte ve bu durum diş tedavisine yönelik olumsuz bir algının oluşmasına katkıda bulunabilmektedir (Gao, Hamzah, Yiu, McGrath, & King, 2013). Özellikle erken okul çağındaki çocuklar, ebeveynlerini model alma eğilimindedir ve onların değerlerini, tutumlarını ve dünyaya bakışlarını büyük ölçüde içselleştirir. Bu süreç, zamanla çocuğun kendi inanç sisteminin bir parçası haline gelir. Literatürde, ebeveyn ve çocuk dental anksiyetesi arasındaki ilişkinin varlığını destekleyen orta düzeyde kanıt bulunmaktadır (Themessl-Huber, Freeman, Humphris, Macgillivray, & Terzi, 2010).

Klingberg ve Broberg'in yürüttüğü derleme, çocuk ve ergenlerde dental korku ve anksiyetenin gelişiminde ailevi faktörlerin belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, ebeveynlerin taşıdıkları dental korku ve kaygının çocuklara doğrudan ya da dolaylı yollarla aktarılabilirdiği belirtilmiştir. Özellikle ebeveynlerin diş tedavisine yönelik olumsuz tutum ve deneyimleri, çocukların erken dönemlerden itibaren dental uygulamalara karşı olumsuz algılar geliştirmesine neden olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında ebeveynler, sosyal öğrenme yoluyla çocukların rol modeli haline gelmekte ve böylece dental anksiyete gelişim sürecinde kritik bir konum üstlenmektedir (G. Klingberg, 2008).

Chhabra ve çalışma arkadaşlarının (2012) yürüttüğü kesitsel araştırma, 5–10 yaş grubundaki çocuklarda dental anksiyete ve korkunun prevalansını incelemiş ve ebeveynlerin bu süreçteki rolünü ön plana çıkarmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, ebeveynlerin sahip oldukları dental korku ve geçmişteki olumsuz deneyimlerini çocuklarına aktarmaları, çocuklarda dental anksiyete ve korku gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca ebeveynlerin, çocukların dental tedaviye yönelik tutumlarını şekillendirmede belirleyici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (Chhabra, Chhabra, & Walia, 2012).

Baier ve çalışma arkadaşlarının özel pediatrik diş hekimliği kliniklerinde yürüttükleri araştırma, çocuklarda dental korku ve anksiyeteyi incelerken ebeveynlerin bu süreçteki etkisini ön plana çıkarmıştır. Çalışma bulgularına göre, ebeveynlerin sahip oldukları dental korkular, çocukların diş tedavilerine yönelik

olumsuz tutum ve davranışlarının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Ebeveynlerin korku düzeylerinin artması, çocukların dental uygulamalara karşı kaygı ve korkularını belirgin şekilde yükseltmektedir (Baier, Milgrom, Russell, Mancl, & Yoshida, 2004).

Petrović ve arkadaşları, ebeveynlerin dental anksiyetelerinin çocuklara aktarıldığını ve çevresel faktörlerin de etkili olabileceğini göstermiştir (Petrović et al., 2024).

Beşiroğlu-Turgut ve arkadaşlarının araştırması, annelerin dental anksiyetesi ve ağız hijyeni tutumlarının, çocukların dental kaygısı ve diş sağlığı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir (Besiroglu-Turgut, Kayaalti-Yuksekk, & Bulut, 2024).

Şimşek ve Koruyucu'nun gerçekleştirdiği derleme çalışması, pediatrik dental anksiyetede ebeveynlerin rolünü ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) yöntemlerinin etkinliğini incelemiştir. Araştırmada, ebeveynlerin sahip oldukları dental korku ve kaygının çocuklarına aktarılabildiği, bunun da çocuklarda dental anksiyete düzeylerini yükselten önemli bir etken olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, bilişsel davranışçı terapinin çocuklarda dental anksiyetenin yönetiminde etkili ve uygulanabilir bir tedavi yaklaşımı sunduğu ortaya çıkmıştır (Ç. Şimşek & Koruyucu, 2024).

Diken Türksayar ve Bulut'un yaptığı araştırma, ebeveynlerin dental anksiyetelerinin çocukların kaygı düzeyleri ve ağız sağlığı üzerindeki etkilerini incelemiştir. Çalışmada, ebeveynlerin sahip oldukları dental korku ve kaygının çocuklara aktarılmasının, onların ağız sağlığı davranışlarını ve diş tedavilerine yönelik tutumlarını olumsuz etkileyebileceği ifade edilmiştir. Ayrıca ebeveynlerdeki dental anksiyetenin, çocukların dental tedaviye bakış açılarını şekillendiren belirleyici bir unsur olduğu ve bunun doğrudan çocukların genel ağız sağlığı profiline yansıdığı sonucuna ulaşılmıştır (Diken Türksayar & Bulut, 2023).

Mutlu ve Koruyucu'nun hazırladığı derleme, çocuklarda dental anksiyetenin etiyolojisi ve tedavi yöntemlerini değerlendirmiştir. Çalışmada, ebeveynlerin dental anksiyetelerinin çocukların diş tedavilerine yönelik tutum ve davranışlarını olumsuz etkileyebildiği üzerinde durulmaktadır. Özellikle ebeveynlerin taşıdıkları korku ve kaygıyı çocuklarına sözlü iletişim veya davranış modelleme yoluyla aktarmaları, çocuklarda diş tedavisine karşı direnç ve kaçınma davranışlarını artırabilmektedir. Ayrıca derleme, çocuklardaki dental anksiyetenin yönetiminde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin etkinliğini de kapsamlı şekilde irdelemektedir (Mutlu & Avşar, 2024).

Dental anksiyete, bireylerin geçmişte yaşadıkları travmatik dental deneyimlerin sonucu olarak gelişebilen, yoğun korku ve kaygı ile karakterize bir

durumdur (Gao et al., 2013). Bu tür deneyimler; ağrılı tedavi süreçlerini, olumsuz muayene deneyimlerini ya da dental klinik ortamında yaşanan diğer travmatik olayları kapsayabilir. (Gunilla Klingberg & Broberg, 2007). Travmatik dental deneyimler, bireylerin ilerleyen dönemlerde dental tedavilere yönelik olumsuz tutumlar geliştirmelerine ve tedaviden kaçınma eğilimi göstermelerine yol açabilmektedir (Wu & Gao, 2018). Ayrıca bu tür deneyimler, dental anksiyetenin hem ortaya çıkışında hem de devamında etkili bir faktör olarak değerlendirilebilir (Crocombe et al., 2011).

Şimşek ve İspir'in hazırladığı derlemede, dental anksiyetenin gelişiminde geçmiş travmatik deneyimlerin belirleyici rolüne dikkat çekilmiştir. Çalışmada, ağrılı diş tedavileri, olumsuz dental prosedürler ve klinik ortamda yaşanan travmatik olayların bireylerde gelecekteki dental tedavilere karşı olumsuz tutumlar geliştirmesine ve tedaviden kaçınma davranışlarına neden olabileceği ifade edilmiştir. Ayrıca geçmiş dental travmaların, ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek dental anksiyetenin güçlü bir öngörücüsü olduğu vurgulanmıştır (N. Şimşek & İspir, 2019).

Araştırmalarda, geçmişte yaşanan olumsuz dental deneyimlerin bireylerde dental anksiyete düzeyini anlamlı ölçüde yükselttiğini göstermektedir (Doganer et al., 2017). Bu bulgular, Yakar ve çalışma arkadaşlarının elde ettiği sonuçlarla örtüşmekte ve geçmiş olumsuz dental deneyimlerin dental anksiyete düzeyleriyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymaktadır (Yakar, Kaygusuz, & Pırınççı, 2019). Ayrıca, dental anksiyetenin yüksek seviyelerde görülmesi, bireylerin diş hekimi ziyaretlerini seyreklettiği ve oral hijyen alışkanlıklarında düzensizliklere yol açtığı şeklinde rapor edilmiştir. Bu durum, literatürde dental anksiyetenin ağız sağlığında bozulmalara ve dental bakıma uyumda aksamalara neden olduğunu gösteren bulgularla uyumludur (Acharya, 2008).

Dental anksiyeteyi tetikleyen önemli unsurlardan biri ağrı korkusu ve ağrı algısıdır. Diş tedavisi sırasında acı çekme ihtimali, kaygılı hastalarda korkunun artmasına yol açmaktadır. Ağrı eşiği düşük ya da ağrıya duyarlılığı yüksek bireyler, dental tedaviyi potansiyel bir tehdit olarak görebilmektedir. Bununla birlikte, dental anksiyete yalnızca ağrı korkusundan kaynaklanmaz; kaygının kendisi de ağrı algısını güçlendirebilir. Ameliyat öncesi kaygı düzeyi ile ağrı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, bu iki değişken arasında pozitif bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur (Alroomy et al., 2020; Dou et al., 2018). Özellikle endodontik tedavi işlemlerinin hastalar tarafından yoğun stres kaynağı olarak algılandığı ve bu durumun ağrı hissini artırdığı rapor edilmiştir (Chandraweera, Goh, Lai-Tong, Newby, & Abbott, 2019; Montero et al., 2015). Literatürdeki bulgular, dental işlemler sırasında artan kaygı ve stresin

ağrı algısını artırdığını ve bunun da hastalarda tedaviye karşı olumsuz tutumların gelişmesine yol açtığını göstermektedir.

Çeşitli araştırmalar, diş kaygısı ile kanal tedavisi öncesinde duyulan ağrı korkusunun, tedavi sırasında ağrı algısını etkileyebileceğini göstermektedir (Dou et al., 2018; Khan, Hamedy, Lei, Ogawa, & White, 2016). Tarihsel veriler dental anksiyete ile ağrı beklentisi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Ağrı kontrol yöntemlerinde sağlanan ilerlemelere rağmen, diş kaygısının yaygınlığı hâlen yüksek seyretmekte ve bu durum, toplumun belirli kesimlerinde ağız sağlığı hizmeti arayışını engellemektedir (G. Humphris, Crawford, Hill, Gilbert, & Freeman, 2013). Kaygılı hastalar genellikle yalnızca ağrı yaşadıklarında diş hekimine başvurmakta, bu nedenle kaygı düzeyleri tedavi sürecinde daha da yoğunlaşmaktadır. Bu durum, kaygı ve ağrı arasında karşılıklı bir etkileşim yaratarak her ikisinin de giderek artmasına yol açmaktadır (Pak & White, 2011; Van Wijk & Hoogstraten, 2006). Kök kanal tedavisi sırasında birçok hasta, yaşayacakları ağrıya dair beklenti nedeniyle yoğun kaygı hissedebilmektedir. Bu kaygı, iltihaplanmanın etkileriyle birleştiğinde ağrı eşiğini düşürmekte ve lokal anestezinin etkinliğini azaltabilmektedir (Richard E. Walton & Torabinejad, 1992).

Değerlendirme Yöntemleri

Hastaların kendi kaygı ve korku düzeylerini ifade ettikleri anket ve ölçekler, dental anksiyetenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve en pratik yöntemler arasında yer almaktadır. Bu tür araçlar, hastaların duygularını sayısal ya da kategorik olarak aktarmasına imkân tanıyarak hekimlerin anksiyetenin şiddetini daha doğru değerlendirmesine yardımcı olmaktadır. Literatürde farklı yaş gruplarına uyarlanmış pek çok ölçek bulunmaktadır. Bunlar arasında özellikle Çocuk Korku Anketi – Dental Alt Ölçeği), çocuklarda dental anksiyeteyi değerlendirmek için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir (Cuthbert & Melamed, 1982). Diğer ölçeklere göre daha güçlü psikometrik özellikler sergileyen CFSS-DS, hem diş hekimi korkusunu daha hassas ölçmesi hem de diş hekimliği ile ilgili durumları daha geniş kapsamda ele almasıyla öne çıkmaktadır (Khanduri, Singhal, & Mitra, 2019). Modifiye Çocuk Dental Anksiyete Skalası (MCDAS), Wong ve çalışma arkadaşları tarafından Corah Dental Anksiyete Ölçeği temel alınarak geliştirilmiştir. Bu ölçek, çocukların belirli dental işlemlere yönelik anksiyete düzeylerini ölçmek amacıyla hazırlanmış sekiz sorudan oluşmaktadır. MCDAS, "rahat/huzursuz değil (1)" ile "çok endişeli (5)" arasında değişen beş basamaklı Likert tipi bir derecelendirme sistemi kullanmaktadır. Toplam puan 8 ile 40 arasında değişmekte olup, 8 puan "çok az ya da hiç dental anksiyete yok" anlamına gelirken, 40 puan "aşırı dental anksiyete" düzeyini göstermektedir (Howard & Freeman, 2007; Khanduri et al., 2019). Corah ve ark.nın (Corah, 1969) 969 yılında geliştirilen Dental Anksiyete Skalası (Corah

Dental Anxiety Scale – C-DAS), bu alanda en yaygın kullanılan değerlendirme araçlarından biridir. Türkiye’de ise bu konuda geliştirilen tek ölçek, 12 sorudan oluşan Diş Hekimi Korkusu Ölçeği’dir (DKÖ) (DOĞAN, sukru, Yazgan Banu İ, & Metehan Ç, 2006; Yazgan-inanç, Çelik, & Görgün, 2003). Modified Dental Anxiety Scale (MDAS), Corah’ın ölçeğine eklenen tek bir soruyla genişletilmiş bir versiyonudur. Ölçekte yanıt kategorileri beş soru boyunca aynı biçimde düzenlenmiş, böylece değerlendirme dili tutarlı hale getirilmiştir. Bu uyarlamalar sayesinde MDAS, araştırmacılar ve klinisyenler için hem hızlı uygulanabilen hem de güvenilir sonuçlar veren bir ölçüm aracı olarak öne çıkmaktadır (G. M. Humphris, Freeman, Campbell, Tuutti, & D’Souza, 2000; G. M. Humphris, Morrison, & Lindsay, 1995). Görsel Analog Ölçek (Visual Analogue Scale - VAS) kavramı, 1960’larda Aitken (Aitken, 1969) tarafından psikolojik durumların ve sonrasında ağrı düzeylerinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiştir. Günümüzde VAS, ağrı şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan evrensel bir yöntem olmasının yanı sıra, farklı öznel deneyimlerin ölçümünde de tercih edilmektedir. Anksiyete için Görsel Analog Ölçek (VAS-A) ise 1976 (Hornblow & Kidson, 1976) yılında geliştirilmiş ve ilk kez 1988 yılında küçük bir grup dental hasta üzerinde kullanılmıştır (Facco et al., 2013).

Öz-bildirime dayalı ölçekler, dental anksiyeteyi değerlendirmede pratik ve yaygın araçlardır. Hastaların kendi duygularını yansıtabilmesi avantaj sağlarken, subjektif olmaları veri güvenilirliğini sınırlandırabilir. Bu nedenle klinik gözlem ve objektif yöntemlerle birlikte kullanıldığında daha sağlıklı sonuçlar verir (Ay, Çağlar, Orun, & Uskun, 2014).

Çocuk hastalar ya da iletişim güçlüğü yaşayan bireylerde dental anksiyeteyi değerlendirmede davranışsal gözlemler önemli bir yöntemdir. Diş hekimi ve klinik ekip, tedavi öncesinde ve sırasında hastanın beden dili, yüz ifadeleri ve davranışsal tepkilerinden kaygı düzeyi hakkında ipuçları toplayabilir. Örneğin, bekleme odasında veya muayene koltuğunda aşırı huzursuzluk, terleme, solgunluk, hızlı nefes alıp verme, titreme ya da ağlama gibi tepkiler, yüksek düzeyde kaygının göstergesi olabilir. Dental ortamda çocukların anksiyetesini değerlendirmek için en sık kullanılan ölçeklerden biri, Frankl, Shiere ve Fogels (Frankl, 1962) tarafından 1962’de geliştirilmiştir. Bu ölçek, diş hekimi tarafından doldurulmakta ve çocuğun farklı durumlar karşısında sergilediği davranışları dört kategoriye ayırarak sınıflandırmaktadır:

1. Kesinlikle Olumlu (4)
2. Olumlu (3)
3. Olumsuz (2)
4. Kesinlikle Olumsuz (1)

Bu sistem, çocuğun dental prosedürlere karşı gösterdiği tepkilerin düzenli ve karşılaştırılabilir biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Venham Derecelendirme Ölçekleri

Çocukların diş tedavisi sırasındaki kaygı düzeylerini değerlendirmek için kullanılan diğer önemli araçlardan biri Venham Derecelendirme Ölçekleridir. Venham, Bengston ve Cipes (Venham, Bengston, & Cipes, 1978) tarafından 1978’de geliştirilen bu ölçek, iki ana bileşenden oluşmaktadır:

1. Venham Klinik Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (VCARS)
2. Venham İşbirliği Davranış Değerlendirme Ölçeği (VCBRS)

Her iki ölçek de 0 (anksiyete yok / işbirlikçi davranış) ile 5 (yüksek anksiyete / işbirlikçi olmayan davranış) arasında puanlanan altı basamaklı bir derecelendirme sistemi kullanmaktadır. Değerlendirmeler bağımsız gözlemciler tarafından yapılmakta ve genellikle çocuğun tedavi sırasındaki davranışlarının video kayıtları üzerinden analiz edilmesiyle uygulanmaktadır (Venham, Murray, & Gaulin-Kremer, 1979).

Görsel Analog Ölçeği (VAS-A)

Görsel Analog Ölçeği (VAS), Aitken tarafından geliştirilen ve duyguların ölçümünde kategorik derecelendirme ölçeklerine alternatif olarak uyarlanmış bir yöntemdir (Swallow & Sermet, 1972). Ölçek, üzerinde “hiç kaygı yok” ile “maksimum kaygı” ifadelerinin yer aldığı 100 mm uzunluğunda yatay bir çizgiden oluşur. Gözlemciden, çocuğun yaşadığı kaygı düzeyini en iyi yansıtan noktayı bu çizgi üzerinde işaretlemesi beklenir.

VAS’in bazı avantajları şunlardır:

- Çocuğun duygularının daha esnek ve özgür bir biçimde değerlendirilmesine olanak verir.
- Kategorik ölçeklerde görülebilen çapalama etkisini (önceki yanıtların sonraki yanıtları etkilemesi) azaltır.
- Subjektif duyguların daha doğru ve sürekli bir skala üzerinde değerlendirilmesini mümkün kılar.

Buna karşın, küçük yaştaki çocukların ölçeği anlamakta güçlük çekebileceği ve bu gruplarda ek açıklamalar yapılmasının gerekebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, pek çok çalışmada 5 veya 10 puanlık derecelendirme ölçekleri kullanılarak çocukların kaygı düzeyleri hakkında ek bilgiler elde edilmekte ve kaygılı olanlarla olmayanların ayırt edilmesi sağlanmaktadır (Klorman, Michael, Hilpert, & Sveen, 1979).

Bu ölçeklerin farklı davranış ve duyguları ölçmesi, çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca, tek maddeden oluşmaları psikometrik açıdan önemli bir sınırlılık olarak görülmektedir. Cronbach'a (Cronbach, 1990) göre, tek maddeli ölçekler düşük güvenilirlik göstermekte ve bu nedenle geçerlilikleri de sınırlı kalmaktadır. Bu sebeple, çok puanlı derecelendirme ölçekleri üzerine kapsamlı bir değerlendirme yapılmamıştır.

Çocukların ve iletişim güçlüğü yaşayan bireylerin dental tedavi sırasında yaşadıkları stresi değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biri de tükürük analizidir. Diş tedavisi gibi belirli koşullarda vücudun allostatik sistemleri dengesizleşebilir ve bu durum tükürük bileşenlerinde ölçülebilir değişikliklere neden olabilir (Danese & McEwen, 2012).

Kalp atış hızı, kan basıncı, elektrodermal aktivite ve tükürük kortizol düzeyi, çocuklarda dental anksiyete, korku ve stresi nesnel olarak değerlendirmek amacıyla kullanılan başlıca yöntemler arasındadır. Bununla birlikte, bazı araştırmalar bu parametrelerin özellikle kalp atış hızı, kan basıncı ve elektrodermal aktivite ölçümlerinin kaygı ve stresin değerlendirilmesinde ne kadar güvenilir olduğu konusunda tartışmalara yol açtığını ortaya koymuştur (Gomes et al., 2022).

Öte yandan, tükürük bileşenleri fizyolojik süreçleri yansıtan biyomarkerler olarak diş hekimliğinde yaygın biçimde kullanılmaktadır. Özellikle çürük riskinin belirlenmesi, tükürük bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesi (Castagnola et al., 2011) ve dental tedavi sırasında çocukların stres düzeyini değerlendirmek amacıyla tükürük kortizol ölçümlerinin yapılması, günümüzde giderek daha yaygın kullanılan bir yöntem haline gelmiştir (Gomes et al., 2022).

Dental Anksiyetenin Sonuçları

Ağız ve Diş Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Diş hekimliği korkusu ve kaygısının bireylerin oral hijyen alışkanlıkları üzerindeki etkisini değerlendiren araştırmalar, birbirinden farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Ay ve arkadaşları, (Yetkin Ay, Çağlar, Orun, & Uskun, 2014) diş hekimliği kaygısının bireylerin diş fırçalama, diş ipi ve kürdan gibi dental hijyen araçlarını kullanma alışkanlıkları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını rapor etmiştir. Buna karşın Wisløff ve arkadaşları (Wisløff, Vassend, & Asmyhr, 1995), kaygısı yüksek bireylerin dişlerini daha seyrek fırçaladıklarını bildirmiştir.

Samami ve arkadaşlarının yürüttüğü araştırmada, Oral Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (OHRQOL) için ortalama puanın $18,26 \pm 12,13$ olduğu ve katılımcıların %57,4'ünün diş kaygısı yaşadığı rapor edilmiştir. Bulgular, dental kaygısı olan bireylerin diş hekimi ziyaretlerini ihmal etme eğiliminde olduklarını ve bunun

ağız sağlığını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu durum, kaygı ve tedaviden kaçınma döngüsünü besleyerek ilerleyen dönemlerde çeşitli ağız hastalıklarının ortaya çıkmasına ve ağız hijyeninin bozulmasına zemin hazırlamaktadır. Ayrıca, bu döngü bireylerin tedavi arayışlarını sürekli olarak ertelemelerine de yol açmaktadır. Çalışmada katılımcılar iki farklı yaş grubunda değerlendirilmiş ve her iki grupta da diş kaygısı ile OHRQOL arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuç, yaş fark etmeksizin dental kaygının ağız sağlığı üzerinde yaygın ve olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ve diş tedavisi arayışını engelleyen önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır (Samami, Farrahi, & Alinia, 2024).

Psikososyal Sonuçlar

Diş hekimliği kaygısının yalnızca klinik ortamla sınırlı kalmayıp, bireylerin genel işlevselliği ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini ele alan araştırmaların sayısı görece azdır (Kent, Rubin, Getz, & Humphris, 1996).

Schuurs ve arkadaşları (Schuurs, Duivenvoorden, Makkes, Van Velzen, & Verhage, 1988) araştırması, diş tedavisinden korkan bireylerin daha düşük öz saygıya sahip olduklarını ve diş görünümleri konusunda daha hassas davrandıklarını ortaya koymuştur. Berggren (Ulf Berggren, 1993) ise Nottingham Sağlık Profili'nin uyarlanmış bir versiyonunu kullanarak, şiddetli diş hekimliği kaygısı nedeniyle tedavi gören bireylerde olumsuz duygusal tepkiler ve sosyal izolasyon durumlarını incelemiş; katılımcıların büyük bölümünün bu tür etkiler yaşadığını bildirmiştir.

Bu tür psikososyal etkileri daha sistematik olarak değerlendirebilmek amacıyla Kent ve çalışma arkadaşları (Kent et al., 1996), diş hekimliği kaygısının sosyal ve psikolojik sonuçlarını ölçmeye yönelik özel bir ölçek geliştirmiştir (David Locker, 2003).

Araştırmalar, diş kaygısının yalnızca ağız sağlığıyla sınırlı kalmayıp, yaşam kalitesiyle ilişkili boyutlar üzerinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur (Agdal, Raadal, Öst, & Skaret, 2012; Ulf Berggren, 1993). Yüksek düzeyde kaygı, utanç duyguları, azalmış öz saygı ve sosyal izolasyon gibi psikososyal sorunlarla ilişkilendirilmiştir (David Locker, 2003). Ayrıca bazı raporlar, geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış genel ölçüm araçlarını kullanarak diş kaygısı, genel sağlık ve yaşam kalitesi (HRQL) arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir (Mehrstedt, John, Tönnes, & Micheelis, 2007; Vermaire, Van Houtem, Ross, & Schuller, 2016) dental anksiyetenin hastalık yükünü analiz etmek amacıyla yaşam kalitesini değerlendiren EuroQol-5D (EQ-5D) ölçeğini kullanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, genel popülasyondan elde edilen verilerle karşılaştırıldığında yüksek düzeyde dental anksiyetesi olan bireylerde hem ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesi (OHRQL) hem de genel yaşam kalitesi (HRQL) anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, geniş popülasyon örneklemelerinde

kullanılan Oral Health Impact Profile-5 (OHIP-5) ve EQ-5D-3L ölçeklerine dair psikometrik verilerin sınırlı olması, dental anksiyete ile bu ölçümler arasındaki ilişkinin yeterince açıklığa kavuşmadığını göstermektedir. Bu nedenle mevcut araştırmanın amacı, genel popülasyonda dental anksiyete ile OHRQL ve HRQL arasındaki ilişkiyi incelemektir (Hakeberg & Wide, 2018).

Tedavi ve Yönetim Yöntemleri

Bilişsel Davranışçı Yaklaşım

Bilişsel-davranışçı yaklaşım, bireylerin belirli durumları çoğu zaman aşırı olumsuz ve işlevsiz biçimde yorumladıkları varsayımına dayanmaktadır (Trower, Dryden, & Jones, 2015). Bu teoriye göre, korku ve anksiyeteyi tetikleyen nesne ya da durumlar, bireyin inançlarını şekillendirerek duygusal ve davranışsal sonuçlar doğurur. Davranış terapisi, 1954'te Ogden Lindsley ve 1958'de Arnold Lazarus tarafından resmî olarak tanıtılmış, operant öğrenme ilkelerinin psikiyatrik hastalıkların tedavisinde uygulanmasına yönelik çalışmalarla birlikte bilimsel literatürde yer bulmuştur (L. G. Öst & Clark, 2013).

Bilişsel terapinin sistematik bir tedavi modeli Aaron Beck tarafından 1979'da yayınlanan kılavuz ile ortaya konmuştur. İlk olarak depresyon tedavisine odaklanan Beck, bu yaklaşımın öncüsü olarak kabul edilmiştir. Zamanla bilişsel terapi, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu ve sosyal fobi gibi farklı psikiyatrik durumlar için de araştırılmış ve uygulanmıştır

1990'lı yıllarda bilişsel terapi ile davranış terapisi birleştirilmiş ve bu bütünleşik yaklaşım “bilişsel davranışçı terapi” (BDT) adıyla anksiyete bozuklukları ve fobilerin tedavisinde yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır (Beck, Emery & Greenberg, 2005). Öst ve Clark'a (L. G. Öst & Clark, 2013) göre bilişsel davranışçı terapinin duygusal bozuklukların tedavisinde dört temel ilkesi vardır:

1. İşlevsiz inançları ve yorumları sorgulayıp değiştirmek,
2. Deneyimlere yönelik alternatif açıklamaları öğrenmek ve test etmek,
3. Belirli durumlarda yeni davranış biçimlerini teşvik etmek,
4. Bireyin kendisi, yaşantıları ve geleceğe dair varsayımlarını yeniden değerlendirmesini sağlamak.

Terapistler, bu süreçte danışanların inançlarını tartışmalar ve davranışsal deneyler aracılığıyla gözden geçirmelerine yardımcı olur. Güvenlik davranışlarının bırakılmasına yönelik uygulamalar, hastanın korkularını aşmasına katkıda bulunur. Ayrıca, gerçek yaşam ortamında yapılan maruz bırakma uygulamaları da (exposure therapy) sık kullanılan yöntemlerden biridir (Süler, 2017).

BDT'nin Dental Anksiyete ve Fobi Tedavisindeki Etkinliği

Şiddetli dental anksiyete ve fobi tedavisinde en güçlü bilimsel desteğe sahip psikolojik yöntemlerden biri bilişsel davranışçı terapidir (BDT)(Gordon, Heimberg, Tellez, & Ismail, 2013; Kvale, Berggren, & Milgrom, 2004). Davranışsal müdahaleler içinde, dental fobi tedavisinde kullanılan ilk yapılandırılmış tekniklerden biri Wolpe'nin (Wolpe, 1954) geliştirdiği sistematik duyarsızlaştırmadır. Bu yöntem, kaygı uyandıran uyaranlara kademeli biçimde maruz bırakma sürecinde gevşeme teknikleriyle birlikte uygulanarak hastaların korkularını aşmalarına destek olur (Ulf Berggren & Odont, 2001).

- Bilimsel kanıtlarla desteklenen ve BDT temelli yaklaşımlar arasında şu yöntemler öne çıkmaktadır (L. G. Öst & Clark, 2013):
- Kan fobisinin tedavisinde in vivo maruz bırakma ve uygulamalı gerginlik (applied tension) teknikleri,

Özgöl fobilerin tedavisinde ise sistematik duyarsızlaştırma yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Şiddetli dental anksiyete ve fobilerin tedavisinde BDT temelli müdahaleler çoğunlukla multidisipliner bir anlayışla yürütölür. Psikologlar ile bu konuda eğitim almış diş hekimlerinin iş birliği, tedavi sürecinin başarısı açısından kritik bir öneme sahiptir (Kvale et al., 2004; Wide Boman, Carlsson, Westin, & Hakeberg, 2013).

Bu müdahaleler üç ana kategoride sınıflandırılabilir:

1. Beş seansın üzerinde süren uzun süreli BDT müdahaleleri
 - Berggren, Hakeberg & Carlsson (U. Berggren, Hakeberg, & Carlsson, 2000)
 - Willumsen, Vassend & Hoffart (Willumsen, Vassend, & Hoffart, 2001)
 - Lundgren, Carlsson & Berggren (Lundgren, Berggren, & Carlsson, 2004)
2. Beş seans veya daha kısa sürede uygulanan kısa süreli BDT müdahaleleri
 - Thom, Sartory & Jöhren (Thom, Sartory, & Jöhren, 2000)
 - Haukebø vd. (Haukebø et al., 2008)
 - Vika vd. (Vika, Skaret, Raadal, Öst, & Kvale, 2009)
 - Wannemueller vd. (Wannemueller et al., 2011)

- Forbes, Boyle & Newton (Forbes, Boyle, & Newton, 2012)
- Spindler vd. (Spindler, Staugaard, Nicolaisen, & Poulsen, 2015)

3. Bilgisayar destekli yönlendirilmiş BDT uygulamaları

- Coldwell vd. (Coldwell et al., 2007)
- Tellez vd. (Tellez et al., 2015)

Bununla birlikte, BDT'nin dentofobik hastalarda yalnızca psikologlar değil, genel diş hekimleri tarafından da uygulanabileceği ortaya konmuştur. Bu tür uygulamalar, literatür bulguları ve klinik deneyimlere dayalı olarak hazırlanmış tedavi kılavuzları doğrultusunda yürütülebilir (Hauge, Stora, Vassend, Hoffart, & Willumsen, 2021; Hauge, Stora, & Willumsen, 2022; Kurki, 2024).

Farmakolojik yöntem

Dental anksiyetenin yönetiminde öncelikle farmakolojik olmayan yöntemler tercih edilmeli, ilaçlara yalnızca diğer yaklaşımlar yetersiz kaldığında başvurulmalıdır. Hafif ve orta düzeyde kaygıda nitröz oksit sedasyonu güvenli ve sık kullanılan bir yöntemdir. Daha yüksek anksiyetede oral sedasyon (tek doz benzodiazepin) uygulanabilir; ileri olgularda ise yalnızca eğitimli uzmanlarca intravenöz (IV) sedasyon tercih edilmelidir. Çocuklar, yaşlılar ve tıbbi açıdan riskli bireylerde özel önlemler alınması gereklidir. Sedasyon uygulamalarına dair kurallar bölgesel farklılıklar gösterdiğinden, diş hekimleri yalnızca yetkili kurumların belirlediği eğitim ve sertifikasyon şartlarını sağladıklarında bu yöntemleri uygulamalıdır (Husack & Ouanounou, 2023).

Alternatif ve Tamamlayıcı Tedaviler

Gevşeme teknikleri

Diş hekimliği pratiğinde dental anksiyeteyi kontrol altına almak için gevşeme teknikleri kullanılabilir. Bu yöntemler, hastanın tedavi sürecini daha rahat geçirmesine ve fizyolojik stres tepkilerinin azalmasına yardımcı olur. Diş hekimleri, bu teknikleri öğrenerek gerekli durumlarda hastalarına aktarabilmelidir (Appukuttan, 2016).

Jacobsen'in Progresif Kas Gevşetme Tekniği

Dental anksiyetenin azaltılmasında en sık başvuru alan gevşeme yöntemlerinden biri Jacobsen'in progresif kas gevşetme tekniğidir. Bu yöntemde belirli kas grupları birkaç saniye kasılı tutulur, ardından gevşetilerek bedenin rahatlaması sağlanır. Diş hekimi koltuğunda hastaya uygulamalı biçimde gösterilebilen bu teknik, düzenli tekrarlarla evde de sürdürülebilir. Dört temel kas grubu üzerine odaklanılır: (1) alt ekstremité, (2) üst ekstremité, (3) gövde, (4) baş

ve yüz bölgesi. Yöntemin etkili olabilmesi için hastaların günde yaklaşık 15–20 dakika pratik yapmaları önerilir (Jacobson, 1987).

Fonksiyonel Gevşeme Terapisi

Fonksiyonel gevşeme, otonom sinir sistemini olumlu yönde uyararak psikofizyolojik rahatsızlıkların hafifletilmesini hedefleyen bir yöntemdir. Bu teknikte hastalar, nefes verme esnasında küçük eklem hareketleri yaparak bedenlerindeki değişimlerin farkına varmaya yönlendirilir. Psikosomatik hastalıkların tedavisinde sık kullanılan gevşeme tekniklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Lahmann et al., 2009; Loew et al., 2001).

Otomatik (Autogenic) Gevşeme

Bu teknik, kas gerginliğini azaltmayı ve solunumu düzenlemeyi amaçlayan psikofizyolojik bir kendini kontrol yöntemidir. Hastalar, otojenik telkinler aracılığıyla belirli fizyolojik işlevleri zihinsel olarak yönlendirmeyi öğrenir. Uygulama sessiz, loş bir ortamda yapılmalı; kişi gözlerini kapatarak, dar kıyafetlerini gevşetip rahat bir pozisyonda oturmalı veya uzanmalıdır.

Egzersizlerde içsel huzur, uzuvlarda ağırlık hissi, sıcaklık algısı, düzenli nefes, sabit kalp atışı, karın bölgesinde ısınma ve alında serinlik gibi duyumların zihinsel olarak tekrarı yapılır. Yöntemin etkili olabilmesi için birkaç hafta boyunca düzenli uygulanması önerilmektedir (Pikoff, 1984).

Öst'ün Uygulamalı Gevşeme Tekniği

Öst tarafından geliştirilen bu yöntem, hastaların kaygıya yol açan fiziksel duyumları kaydetmelerini ve böylece farkındalık kazanmalarını amaçlar. Hastalar, anksiyete belirtilerini düzenli olarak izleyerek hangi durumların kendilerinde daha fazla stres oluşturduğunu ayırt edebilir. (L.-G. Öst, 1987).

Derin Gevşeme ve Diyaframatik Solunum

Fiziksel rahatlamayı sağlamada en basit ve etkili yöntemlerden biri, doğru nefes tekniklerinin öğretilmesidir. Diyaframatik solunum, göğüs kaslarını gereksiz yere zorlamadan oksijen alımını artırır ve stres tepkilerini hafifletir. Bu teknikte hasta dik bir pozisyonda oturur, bir elini göğsüne diğerini karnına yerleştirir. Önce tüm havasını vererek ciğerlerini boşaltır, ardından yavaş ve kontrollü bir şekilde nefes alır. Nefesi verme süresi, alma süresinden daha uzun tutulmalıdır. Diyaframatik solunum, kas gevşetme egzersizleriyle birleştirildiğinde daha etkilidir. Nefes alırken belirli kasların kasılması, verirken ise gevşetilmesi önerilir. Ayrıca bu yöntem rehberli imgeleme ve biyolojik geri bildirim uygulamalarıyla desteklenebilir (Biggs, Kelly, & Toney, 2003).

Gevşeme Yanıtı

Harvard Üniversitesi'nden Herbert Benson, meditasyonun sinir sistemi üzerinde olumlu etkiler yarattığını göstermiştir. Bu yöntemde kasların gevşetilmesi, sessiz bir ortamın sağlanması, gündelik düşüncelerin zihinden uzaklaştırılması ve tekrarlanan bir sözcük, ses ya da nefese odaklanması temel unsurlar arasında yer alır. Düzenli uygulandığında stresin olumsuz etkilerini hafifletebilir ve çeşitli sağlık sorunlarının kontrolünde yararlı olabilir(Benson, 2009).

Dental anksiyete yönetiminde gevşeme teknikleri, hastaların stres seviyelerini azaltarak tedaviye uyumlarını artırabilir. Bu teknikler diş hekimleri tarafından bilinmeli ve gerektiğinde uygulanmalıdır. Özellikle progresif kas gevşetme, diyaframatik solunum ve otojenik gevşeme gibi yöntemler, hastaların tedavi sürecini daha rahat geçirmesine yardımcı olabilir(Kocaman, 2019).

Rehberli İmgeleme (Guided Imagery)

Dental anksiyete yönetiminde gevşeme teknikleri, hastaların stres düzeylerini azaltarak tedaviye uyumlarını kolaylaştırabilir. Diş hekimleri bu yöntemleri bilmeli ve uygun durumlarda hastalarına uygulayabilmelidir. Özellikle progresif kas gevşetme, diyaframatik solunum ve otojenik gevşeme gibi teknikler, hastaların tedavi sürecini daha rahat geçirmelerine katkı sağlar (Hofmann, Sawyer, Witt, & Oh, 2010). Hastalar, plaj, dağ, göl ya da kendilerini güvende hissettikleri özel bir ortamı zihinsel olarak canlandırabilirler. Bu yöntem diş hekimi eşliğinde uygulanabileceği gibi, hastaların kendi başlarına da gerçekleştirebileceği şekilde düzenlenebilir. Çeşitli araştırmalar, bu tekniğin kronik ağrı, sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ve kanser ağrısına eşlik eden kaygının azaltılmasında etkili olabildiğini ortaya koymuştur (Appukuttan, 2016; Gonzales et al., 2010).

Biyogeribildirim (Biofeedback)

Biyogeribildirim, psikofizyolojik geri bildirim olarak da tanımlanan bir zihin-beden tekniğidir. Bu yöntemde özel cihazlar aracılığıyla hastaların fizyolojik süreçlerini gözlemlemesi sağlanır ve kişi, kendi vücut tepkilerini bilinçli biçimde kontrol etmeyi öğrenir. Kas gerginliğini azaltmada elektromiyografik, beyin dalgalarının düzenlenmesinde ise elektroensefalografik biyogeribildirim kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan araştırmalar, solunum hızını düzenleyen biyogeribildirim cihazlarının ameliyat öncesi anksiyete düzeylerini azaltabildiğini göstermektedir (Facco, Zanette, & Casiglia, 2014; Morarend, Spector, Dawson, Clark, & Holmes, 2011; Sandhu, Paul, & Agnihotri, 2007). Ancak bu yöntemin uygulanabilmesi için özel cihazların yanı sıra bu alanda eğitim almış diş hekimlerine gereksinim vardır.

Hipnoterapi (Hypnotherapy)

Hipnoterapi, tıp ve diş hekimliği alanlarında kullanılan bir yöntemdir. Hipnoz, hipnotistin kişiyi yönlendirerek onun algı, duygu, düşünce ve davranışlarını etkilemeyi amaçladığı bir etkileşim süreci olarak tanımlanır. Diş hekimliğinde hipnoterapi; hastanın rahatlamasını sağlamak, ağrı ve kaygıyı azaltmak veya aşırı öğürme refleksini kontrol altına almak gibi amaçlarla uygulanabilir (Montgomery, Duhamel, & Redd, 2000). Meta-analizler, hipnozun ağrı kontrolünde etkili olduğunu ve hastaların stresli diş tedavilerini daha rahat tolere etmelerine katkı sağladığını ortaya koymaktadır (Flammer & Bongartz, 2003; Glaesmer, Geupel, & Haak, 2015). Ancak hipnoterapinin uygulanabilmesi için özel eğitim alınması gerekir ve ruhsal sorunları bulunan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır.

Akupunktur (Acupuncture)

Akupunktur, vücuttaki belirli noktalara ince iğneler batırılarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Dental anksiyete, temporomandibular eklem bozuklukları, ağrı ve Sjögren sendromu gibi çeşitli dental sorunların yönetiminde yararlı olabileceği bildirilmiştir (Karst et al., 2007). Ancak yapılan sistematik derlemeler, akupunkturun diş hekimliğinde anksiyete yönetimindeki etkinliği hakkında kesin bir kanıt ortaya koymamıştır. (Pilkington, Kirkwood, Rampes, Cummings, & Richardson, 2007; Rosted, 1998).

Dikkat Dağıtma (Distraction)

Dikkat dağıtma, hastanın bilinçli şekilde olumsuz bir duruma odaklanmasını engelleyen bir yöntemdir. Görsel ya da işitsel uyaranlarla dikkatin başka yöne çekilmesi amaçlanır. Bu kapsamda müzik terapisi, bilgisayar oyunları ve sanal gerçeklik gözlükleri gibi araçlar kullanılabilir (McTigue, 2004; Ram et al., 2010).

Kontrolü Artırma (Enhancing Control)

Diş tedavisi sırasında hastaların kontrol kaybı yaşaması, kaygıyı artıran önemli bir etkidir. Bu nedenle prosedür hakkında önceden bilgi verilmesi, sürecin daha öngörülebilir kılınması ve tedavi sırasında hastaya kontrol hissi sağlanması önem taşır. “Tell-Show-Do” tekniği ise, işlemin önce anlatılması, ardından gösterilmesi ve sonrasında uygulanması adımlarını içererek hastanın güven duygusunu pekiştirmeyi amaçlar (Allen, Stanley, & McPherson, 1990; McTigue, 2004). Modelleme tekniği, hastaların dental işlemleri önceden gözlemlemesine olanak tanıyarak bilinmeyene yönelik korkunun azalmasını hedefler (Farhat-McHayleh, Harfouche, & Souaid, 2009).

Sistematik Duyarsızlaştırma (Systematic Desensitization) ve Maruz Bırakma Terapisi (Exposure Therapy)

Wolpe'nin geliştirdiği sistematik duyarsızlaştırma yöntemi, hastaların korkularıyla kademeli biçimde yüzleşmelerini sağlayan çok aşamalı bir tedavi yaklaşımıdır (Wolpe, 1954). Bu teknikte hastalar, korku hiyerarşisinde en hafif kaygı uyandıran durumdan başlanarak aşamalı biçimde tetikleyicilere maruz bırakılır. Yöntem, doğrudan klinik ortamda uygulanabileceği gibi, hayali duyarsızlaştırma yoluyla da hastanın zihinsel olarak hazırlanmasına katkı sağlayabilir. (J. Armfield & Heaton, 2013; Farhat-McHayleh et al., 2009; Wolpe, 1954).

Pozitif Pekiştirme (Positive Reinforcement)

Pozitif pekiştirme, ödüllendirme yoluyla istenilen davranışların tekrarlanmasını amaçlayan bir tekniktir. Hastalar; sözlü övgü, olumlu beden dili, gülümseme ya da küçük ödüllerle motive edilebilir. Bu yöntem, özellikle çocuklarda dental anksiyetenin azaltılmasında etkili bir yaklaşım olarak öne çıkar (Roberts, Curzon, Koch, & Martens, 2010).

Sanal gerçeklik (VR) uygulamaları

Diş hekimlerinin ilgisini çeken bir diğer farmakolojik olmayan yöntem, sanal gerçeklik (VR) uygulamalarıdır. VR teknolojisi, görsel, işitsel, dokunsal ve koku alma gibi çoklu duyuşsal uyaranlar kullanarak hastaların kendilerini gerçek dünyadan uzaklaştırmalarına olanak tanıyan üç boyutlu bir sanal ortam oluşturur (Fortier, Del Rosario, Martin, & Kain, 2010). VR, zararlı uyaranların algılanmasını engelleyerek hastalarda dikkat dağıtıcı bir araç olarak kullanılabilir (Li, Montaña, Chen, & Gold, 2011). Bu teknoloji günümüzde pek çok farklı alanda kullanılmaktadır. Tıp alanında ise özellikle rehabilitasyon ve klinik uygulamalarda önemli bir yer edinmiştir (Gold & Mahrer, 2018).

Çeşitli araştırmalar, sürükleyici VR'nin geçerli bir farmakolojik olmayan analjezi yöntemi olarak kullanılabilirliğini ortaya koymuştur (Hunter G. Hoffman, Garcia-Palacios, Kapa, Beecher, & Sharar, 2003; Hunter G Hoffman, Patterson, & Carrougner, 2000; Hunter G. Hoffman et al., 2004). Tedavi sırasında VR tabanlı dikkat dağıtma yöntemleri, hem VR dışı gruplara hem de film izleme koşullarına kıyasla hastalar tarafından daha fazla tercih edilmiştir. (Furman et al., 2009). İçsel sürükleyici ve etkileşimli yapısı sayesinde sanal gerçeklik, diş tedavilerinde farmakolojik olmayan davranış yönetimi için uygun bir yöntem olarak değerlendirilebilir (Fan et al., 2023).

VR deneyimlerinin, bireyin sınırlı bilişsel dikkat kapasitesini kullanarak ağrı algısını azaltabileceği öne sürülmektedir. Böylece hastalar, acı verici uyaranlardan uzaklaştırılarak hoş bir sanal ortama yönlendirilir ve deneyimlenen

ağrı hafifletilebilir (Addab, Hamdy, Thorstad, Le May, & Tsimicalis, 2022). Bu bulgular, VR'nin etkinliğine dair ilk kanıtları sunmuş ve sonraki birçok araştırmaya zemin hazırlamıştır. Bununla birlikte, VR kullanımı sırasında hastalarda ortaya çıkabilecek olumsuz tepkilere dikkat edilmelidir. Nitekim bazı hastalar, uygulama sonrasında mide bulantısı ve baş ağrısı gibi yan etkiler yaşamıştır (Alshatrat, Alotaibi, Sirois, & Malkawi, 2019; Furman et al., 2009). VR ortamına uzun süreli maruz kalmak, mide bulantısı, baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme ve uzayda hareket etme hissi gibi belirtilerle ortaya çıkan “siber hastalık” tablosuna yol açabilir (Fan et al., 2023).

Aromaterapi

Alternatif yöntem arayışları, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp (TAT) uygulamalarına yönelmiştir. (Lee, Wu, Tsang, Leung, & Cheung, 2011). TAT uygulamaları, uzun süredir anksiyete tedavisinde popüler olan farmakolojik dışı stratejiler arasında yer almaktadır. Bu yöntemlerden biri de koku alma sistemini uyarak kaygı belirtilerini azaltmayı hedefleyen aromaterapidir. Aromaterapinin zihinsel, psikolojik ve sosyal faydalar sunduğu, ayrıca yan etkilerinin görece az olduğu bildirilmektedir. (Kite et al., 1998).

Lavanta (*Lavandula angustifolia* ve *Lavandula stoechas*), Labiatae ailesine ait bir bitki olup anksiyolitik ve rahatlatıcı aromasıyla bilinmektedir. Bitkinin temel bileşenlerinden linalool, merkezi sinir sisteminde GABA reseptörlerini etkileyerek yatıştırıcı bir etki oluştururken; linalil asetat, narkotik özellikler göstermektedir (Venkataramana et al., 2016). Re ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma, lavantanın anksiyete üzerinde belirgin etkiler yarattığını ortaya koymuştur. Ancak, lavantanın dental anksiyeteye etkisini inceleyen çalışma sayısı halen oldukça azdır (Re et al., 2000).

Gül (*Rosa rubiginosa*) yağı, diş tedavisi sırasında hastaların anksiyete düzeylerini azaltmada etkili bulunmuştur. Çalışmalar, lavanta ve gül yağının dental kaygıyı hafifletici etkiler gösterdiğini ortaya koyarken, lavanta yağının bu açıdan daha güçlü sonuçlar sağladığı belirtilmektedir. Bu veriler, aromaterapinin dental anksiyeteyi azaltmada güvenli ve yararlı bir tamamlayıcı yöntem olabileceğini düşündürmektedir (S, Aafaque, S, & N, 2019).

Lazer akupunktur

Düşük düzey lazer tedavisi (LLLT), biyostimülasyon mekanizmasıyla hücresel ve damar yapılarında değişiklikleri uyaran bir yöntemdir (De Freitas & Hamblin, 2016). Araştırmalar, görme ile ilişkili akupunktur noktalarına lazer uygulanmasının görsel kortekste değişiklikler oluşturabileceğini ortaya koymaktadır (Cho et al., 1998; Siedentopf et al., 2002). Geleneksel akupunktur noktalarına düşük düzey lazer tedavisi uygulanması, iğne korkusu yaşayan

bireyler için etkili bir alternatif yöntem olarak değerlendirilmektedir (G. D. Baxter, Bleakley, & McDonough, 2008; Whittaker, 2004).

LLT, pedodonti klinik pratiğinde çocuklara iğnesiz tedavi seçenekleri sunmak önemli bir avantajdır. LLLT'nin akupunktur noktalarına uygulanmasıyla istenen etkiler elde edilebilirse, hasta konforu artacak ve tedavi süreçleri daha kolay hale gelecektir. Ancak, LLLT'nin anksiyete ve stres yönetimindeki etkinliğini ortaya koymak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (Mira, Vilela, Corona, & Borsatto, 2023).

Endodontide Dental Anksiyete

Endodontik tedavi, diş hekimliği uygulamaları arasında en çok korku yaratan işlemlerden biri olarak gösterilmektedir ve yapılan çalışmalarda bu açıdan yedinci sırada yer almıştır. (Ulf Berggren & Meynert, 1984; Wong & Lytle, 1991). Amerikan Endodontistler Derneği'nin yaptığı bir kamuoyu araştırmasında, katılımcıların %59'u kök kanal tedavisinden, topluluk önünde konuşmaktan daha fazla korktuklarını ifade etmiştir (AAE,2019).

Her ne kadar kök kanal tedavisini ağrısız olarak tanımlayan hasta sayısı son yıllarda dört kat artmış olsa da bu tedaviye dair en yaygın yanlış inanış hâlâ şiddetli ağrıya yol açtığı yönündedir. (Klages, Ulusoy, Kianifard, & Wehrbein, 2004; Watkins, Logan, & Kirchner, 2002). Bununla birlikte, hastaların %96'sı daha önce kök kanal tedavisi yaptırdığını ve tekrar ihtiyaç duymaları durumunda bu tedaviyi yaptırmaya istekli olduklarını belirtmiştir (Leclaire, Skidmore, Griffin, & Balaban, 1988).

Hastaların anestezi enjeksiyon, dişte kavite açılması veya döner aletlerin kullanımı gibi prosedürlere yönelik algıları, genel dental anksiyete ve korkunun artmasına sebep olabilir (Georgelin-Gurgel, Diemer, Nicolas, & Hennequin, 2009; Kleinknecht, Thorndike, McGlynn, & Harkavy, 1984). Endodontik işlemlere ilişkin hasta algısını inceleyen araştırmalar, bu prosedürlerin anksiyeteyi en fazla tetikleyen uygulamalar arasında bulunduğunu ortaya koymuştur (Frisk & Hakeberg, 2006; Udoeye, Oginni, & Oginni, 2005). Bu duygusal durum, bazı hastaların kök kanal tedavisini reddederek bunun yerine diş çekimini tercih etmesine yol açabilmektedir (Molin & Seeman, 1970).

Dikkat çekici olarak, geçmiş endodontik deneyimler doğrudan korkuyu artırmazken, olumsuz söylentiler bu korkunun gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Wong & Lytle, 1991). Bununla birlikte, olumsuz inançların doğru bilgilendirme yoluyla düzeltilmesinin, dental anksiyete ve korkunun azalmasına katkı sağlayabileceği ortaya konmuştur (Van Wijk & Hoogstraten, 2006).

Çoğu hasta, endodontik tedaviyi ağrılı bir süreç olarak algıladığı için, zihinsel düzeyde endodonti ile ağrı arasında doğrudan bir bağlantı kurulmaktadır (Eleazer, 2002). Dental anksiyetenin temel sebepleri şunlardır(Tunç, Bilici, Özdiler, Giray, & Özdiler, 2019):

1. **Lokal Anestezi ve Ağrı Algısı:** Kök kanal tedavisinde yapılan lokal anestezi enjeksiyonu, ağrılı dişe müdahale ve baskı uygulanması, hastalar açısından en rahatsız edici ve kaygı uyandırıcı unsurlar arasında yer almaktadır (Leclaire et al., 1988).
2. **Bilişsel Koşullanma:** Geçmişte yaşanan olumsuz endodontik deneyimler, hastaların yeni tedavilere dair ağrı beklentisini artırarak kaygı düzeylerini yükseltebilir (Hussein, Saeed, & Al-Zaka, 2017).
3. **Korkulu Söylentiler:** Endodontik prosedürlere ilişkin olumsuz hikâyeler, hastalarda bilinmeyene karşı korkuyu besleyerek tedaviye yönelik kaygının gelişmesine yol açabilir (Richard E Walton & Torabinejad, 2009).

Ağrı, Anksiyete ve Hasta Deneyimi

Hastaların tedavi sırasında yaşadığı ağrı, dental anksiyete ile doğrudan ilişkilidir. Chandraweera ve arkadaşlarının (Chandraweera et al., 2019) yaptığı çalışmada, hastaların %72'si tedavi süresince ağrı yaşadığını belirtmiş olup bu oran, literatürdeki %12–60 aralığından daha yüksek bulunmuştur. Tedavi süresince herhangi bir ağrı yaşayan hastaların oranı %72 olarak bildirilmiştir ki bu oran, literatürde bildirilen %12 ile %60 arasındaki değerlerden daha yüksektir (Martin-Gonzalez et al., 2012; Segura-Egea, Cisneros-Cabello, Llamas-Carreras, & Velasco-Ortega, 2009; Watkins et al., 2002). Tedavi sonrasında uygulanan anket, hastaların deneyimlerini “ağrısız” ile “aşırı ağrılı” arasında değerlendirmelerine imkân tanımıştır. Ancak, farklı çalışmalarda kullanılan ölçeklerin çeşitliliği ve ağrı algısının öznel olması, ağrı şiddetinin kesin olarak belirlenmesini güçleştirmektedir.

Tedavi öncesindeki dental anksiyete ile tedavi sırasında yaşanan gerçek ağrı arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, önceki araştırmalar tedavi öncesi kaygının ağrı beklentisini artırarak hastaların ağrı algısını etkileyebildiğini ortaya koymuştu (Eli, Bar-Tal, Fuss, & Silberg, 1997; Hamedy, Shakiba, Fayazi, Pak, & White, 2013). Ancak, bu ilişkinin çelişkili olduğu da bildirilmektedir (Klages et al., 2004; Litt, 1996). Ağrı algısı hem duyuşsal hem de duyuşsal faktörlerin bir kombinasyonu olup, hastanın bireysel geçmişi ve psikososyal durumu bu algıyı şekillendirmektedir (Watkins et al., 2002).

Cinsiyet Faktörü ve Endodontik Kaygı

Çoğu çalışmada kadınların daha yüksek anksiyete bildirdiği görülse de, bu çalışmalarda cinsiyetin belirleyici bir faktör olmadığı saptanmıştır. (Unruh, Ritchie, & Merskey, 1999; Watkins et al., 2002). Bununla birlikte, diş hekimi ziyaret oranları açısından kadınların daha yüksek katılım gösterdiği belirlenmiştir (Ellershaw & Spencer, 2011). Özellikle Avustralya’da yapılan bir çalışmada, kadın hastaların diş hekimi randevularına katılım oranlarının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Abbott, 1994).

Cinsiyet yanlılığının, genel diş hekimi ziyaret modelleriyle örtüştüğü düşünülmektedir. Bu nedenle, endodontik tedaviye yönelik anksiyete araştırmalarında, cinsiyetin tek başına belirleyici bir faktör olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak, psikososyal faktörler, bireysel ağrı eşikleri ve öğrenilmiş korkular, cinsiyet temelli farklılıkları açıklamada önemli bir role sahip olabilir (Chandraweera et al., 2019).

Sonuç

Endodontik tedaviye yönelik dental anksiyete, hasta algısı, geçmiş deneyimler, ağrı beklentisi ve sosyoekonomik faktörler gibi birçok değişkenin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Kök kanal tedavisi, hasta gözünde ağırlı bir işlem olarak algılansa da gerçek hasta deneyimleri bu algının yanlış olabileceğini göstermektedir. Hastaların bilgilendirilmesi, ağrı yönetimi stratejilerinin uygulanması ve tedavi sürecinin şeffaf bir şekilde yürütülmesi, dental anksiyetenin azaltılmasında kritik rol oynamaktadır.

Gelecekte yapılacak araştırmalar, hasta beklentilerinin ve kaygı seviyelerinin daha derinlemesine incelenmesini sağlayarak, endodontik prosedürlerde daha etkili anksiyete yönetimi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, hasta eğitimi, güvenli bir klinik ortam ve multidisipliner bir yaklaşım, endodontik tedaviye yönelik korkuları en aza indirerek hasta memnuniyetini artırabilir ve dental sağlık hizmetlerinin kalitesini yükseltebilir.

Referanslar

- AAE AAoE. *Study: This Halloween, People More Scared of Root Canals Than Spiders, Snakes, Sharks Chicago, USA2019*. Available online at: <https://www.aae.org/specialty/communique/study-this-halloween-people-more-scared-of-root-canals-than-spiders-snakes-sharks/> (accessed October 21, 2019).
- Abbott, P. V. (1994). Analysis of a referral-based endodontic practice: Part 1. Demographic data and reasons for referral. *Journal of Endodontics*, 20(2), 93-96. doi:10.1016/s0099-2399(06)81190-8
- Acharya, S. (2008). Factors affecting dental anxiety and beliefs in an Indian population. *Journal of Oral Rehabilitation*, 35(4), 259-267. doi:10.1111/j.1365-2842.2007.01777.x
- Addab, S., Hamdy, R., Thorstad, K., Le May, S., & Tsimicalis, A. (2022). Use of virtual reality in managing paediatric procedural pain and anxiety: An integrative literature review. *Journal of Clinical Nursing*, 31(21-22), 3032-3059. doi:10.1111/jocn.16217
- Agdal, M. L., Raadal, M., Öst, L.-G., & Skaret, E. (2012). Quality-of-life before and after cognitive behavioral therapy (CBT) in patients with intra-oral injection phobia. *Acta Odontologica Scandinavica*, 70(6), 463-470. doi:10.3109/00016357.2011.635600
- Aitken, R. C. B. (1969). A Growing Edge of Measurement of Feelings [*<i>Abridged</i>*]. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 62(10), 989-993. doi:10.1177/003591576906201005
- Allen, K. D., Stanley, R. T., & McPherson, K. (1990). Evaluation of behavior management technology dissemination in pediatric dentistry. *Pediatr Dent*, 12(2), 79-82.
- Alroomy, R., Kim, D., Hochberg, R., Chubak, J., Rosenberg, P., & Malek, M. (2020). Factors Influencing Pain and Anxiety Before Endodontic Treatment: A Cross-Sectional Study Amongst American Individuals. *Eur Endod J*, 5(3), 199-204. doi:10.14744/eej.2020.17363
- Alshatrat, S. M., Alotaibi, R., Sirois, M., & Malkawi, Z. (2019). The use of immersive virtual reality for pain control during periodontal scaling and root planing procedures in dental hygiene clinic. *International Journal of Dental Hygiene*, 17(1), 71-76. doi:10.1111/idh.12366
- Andrews, G., Creamer, M., Crino, R., Hunt, C., Lampe, L., & Page, A. (2003). *The treatment of anxiety disorders: Clinician guides and patient manuals, 2nd ed.* New York, NY, US: Cambridge University Press.
- APA. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.).

- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American: American Psychiatric Publishing.
- Appukuttan, D. (2016). Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia: literature review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 35. doi:10.2147/ccide.s63626
- Armfield, J., & Heaton, L. (2013). Management of fear and anxiety in the dental clinic: a review. *Australian Dental Journal*, 58(4), 390-407. doi:10.1111/adj.12118
- Armfield, J., Spencer, A., & Stewart, J. (2006). Dental fear in Australia: who's afraid of the dentist? *Australian Dental Journal*, 51(1), 78-85. doi:10.1111/j.1834-7819.2006.tb00405.x
- Armfield, J. M. (2010). Towards a better understanding of dental anxiety and fear: cognitions vs. experiences. *European journal of oral sciences*, 118(3), 259-264. doi:10.1111/j.1600-0722.2010.00740.x
- Arslan, S., Tarım Ertaş, E., & Ülker, M. (2011). The relationship between dental fear and sociodemographic variables. *Journal of Clinical Practice and Research*, 33(4), 295.
- Ay, Z. Y., Çağlar, F., Orun, B., & Uskun, E. (2014). Hastaların ağız sağlığı, dental anksiyete düzeyleri ve olası belirleyicileri ile ilgili bildirimlerinin ölçek sonuçlarıyla tutarlılığı. *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2).
- Baier, K., Milgrom, P., Russell, S., Mancl, L., & Yoshida, T. (2004). Children's fear and behavior in private pediatric dentistry practices. *Pediatr Dent*, 26(4), 316-321.
- Baxter, A. J., Scott, K. M., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine*, 43(5), 897-910. doi:10.1017/s003329171200147x
- Baxter, G. D., Bleakley, C., & McDonough, S. (2008). Clinical Effectiveness of Laser Acupuncture: A Systematic Review. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 1(2), 65-82. doi:10.1016/s2005-2901(09)60026-1
- Benson, H. (2009). *Timeless healing*: Simon and Schuster.
- Berggren, U. (1993). Psychosocial effects associated with dental fear in adult dental patients with avoidance behaviours. *Psychology & Health*, 8(2-3), 185-196. doi:10.1080/08870449308403178
- Berggren, U., Hakeberg, M., & Carlsson, S. G. (2000). Relaxation vs. Cognitively Oriented Therapies for Dental Fear. *Journal of Dental Research*, 79(9), 1645-1651. doi:10.1177/00220345000790090201

- Berggren, U., & Meynert, G. (1984). Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences. *The Journal of the American Dental Association*, 109(2), 247-251. doi:10.14219/jada.archive.1984.0328
- Berggren, U., & Odont. (2001). Long-Term Management of the Fearful Adult Patient Using Behavior Modification and Other Modalities. *Journal of Dental Education*, 65(12), 1357-1368. doi:10.1002/j.0022-0337.2001.65.12.tb03495.x
- Berrios, G. E. (1996). *The history of mental symptoms: Descriptive psychopathology since the nineteenth century*: Cambridge University Press.
- Besiroglu-Turgut, E., Kayaalti-Yukse, S., & Bulut, M. (2024). Evaluation of the relationship between dental anxiety and oral health status of mothers and their children. *BMC Oral Health*, 24(1). doi:10.1186/s12903-024-04530-0
- Biggs, Q. M., Kelly, K. S., & Toney, J. D. (2003). The effects of deep diaphragmatic breathing and focused attention on dental anxiety in a private practice setting. *J Dent Hyg*, 77(2), 105-113.
- Castagnola, M., Picciotti, P. M., Messana, I., Fanali, C., Fiorita, A., Cabras, T., . . . Scarano, E. (2011). Potential applications of human saliva as diagnostic fluid. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 31(6), 347-357.
- Catapano, L. A., & Manji, H. K. (2007). G protein-coupled receptors in major psychiatric disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1768(4), 976-993. doi:10.1016/j.bbamem.2006.09.025
- Chandraweera, L., Goh, K., Lai-Tong, J., Newby, J., & Abbott, P. (2019). A survey of patients' perceptions about, and their experiences of, root canal treatment. *Australian Endodontic Journal*, 45(2), 225-232. doi:10.1111/aej.12312
- Chellappah, N., Vignehsa, H., Milgrom, P., & Lam, L. G. (1990). Prevalence of dental anxiety and fear in children in Singapore. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 18(5), 269-271.
- Chhabra, N., Chhabra, A., & Walia, G. (2012). Prevalence of dental anxiety and fear among five to ten year old children: a behaviour based cross sectional study. *Minerva Stomatol*, 61(3), 83-89.
- Cho, Z. H., Chung, S. C., Jones, J. P., Park, J. B., Park, H. J., Lee, H. J., . . . Min, B. I. (1998). RETRACTED: New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(5), 2670-2673. doi:10.1073/pnas.95.5.2670
- Coldwell, S. E., Wilhelm, F. H., Milgrom, P., Prall, C. W., Getz, T., Spadafora, A., . . . Ramsay, D. S. (2007). Combining alprazolam with systematic

- desensitization therapy for dental injection phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 21(7), 871-887. doi:10.1016/j.janxdis.2007.01.001
- Corah, N. L. (1969). Development of a Dental Anxiety Scale. *Journal of Dental Research*, 48(4), 596-596. doi:10.1177/00220345690480041801
- Crocombe, L. A., Broadbent, J. M., Thomson, W. M., Brennan, D. S., Slade, G. D., & Poulton, R. (2011). Dental visiting trajectory patterns and their antecedents. *Journal of Public Health Dentistry*, 71(1), 23-31. doi:10.1111/j.1752-7325.2010.00196.x
- Cronbach, L. J. (1990). Essentials of psychological testing.
- Cuthbert, M. I., & Melamed, B. G. (1982). A screening device: children at risk for dental fears and management problems. *ASDC J Dent Child*, 49(6), 432-436.
- Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & Behavior*, 106(1), 29-39. doi:10.1016/j.physbeh.2011.08.019
- De Freitas, L. F., & Hamblin, M. R. (2016). Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 22(3), 348-364. doi:10.1109/jstqe.2016.2561201
- Diken Türksayar, A. A., & Bulut, A. C. (2023). Dental Korku ve Anksiyetenin Ağız Sağlığı Etki Profiline Etkisi. *Selcuk Dental Journal*, 10(1), 12-20. doi:10.15311/selcukdentj.1096733
- Doganer, Y. C., Aydogan, U., Yesil, H. U., Rohrer, J. E., Williams, M. D., & Agerter, D. C. (2017). Does the trait anxiety affect the dental fear? *Brazilian Oral Research*, 31(0). doi:10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0036
- DOĞAN, M. C., sukru, u., Yazgan Banu İ, N., & Metehan Ç, E. (2006). Corah dental anksiyete skalasının Türkçe uyarlamasının geçerlilik-güvenilirliği ve dental anksiyete görülme sıklığı. *Ondokuz Mayıs Üniv. Diş Hekimliği Derg.*, 7(1), 7-14.
- Dou, L., Vanschaayk, M. M., Zhang, Y., Fu, X., Ji, P., & Yang, D. (2018). The prevalence of dental anxiety and its association with pain and other variables among adult patients with irreversible pulpitis. *BMC Oral Health*, 18(1). doi:10.1186/s12903-018-0563-x
- Eleazer, P. (2002). Pharmacology for endodontics. *Endodontics. Hamilton, Ontario: BC Becker*, 903-912.
- Eli, I., Bar-Tal, Y., Fuss, Z., & Silberg, A. (1997). Effect of intended treatment on anxiety and on reaction to electric pulp stimulation in dental patients. *Journal of Endodontics*, 23(11), 694-697. doi:10.1016/s0099-2399(97)80404-9

- Ellershaw, A., & Spencer, A. J. (2011). *Dental attendance patterns and oral health status*: Australian Institute of Health and Welfare Canberra, Australia.
- Emin, Thomas, Enikö, Rojas, C., Ron, Alex, . . . Rumbaugh, G. (2014). Reduced Cognition in Syngap1 Mutants Is Caused by Isolated Damage within Developing Forebrain Excitatory Neurons. *Neuron*, 82(6), 1317-1333. doi:10.1016/j.neuron.2014.05.015
- Enkling, N., Marwinski, G., & Jöhren, P. (2006). Dental anxiety in a representative sample of residents of a large German city. *Clinical oral investigations*, 10, 84-91.
- Facco, E., Stellini, E., Bacci, C., Manani, G., Pavan, C., Cavallin, F., & Zanette, G. (2013). Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. *Minerva Anesthesiol*, 79(12), 1389-1395.
- Facco, E., Zanette, G., & Casiglia, E. (2014). The role of hypnotherapy in dentistry. *SAAD Dig*, 30, 3-6.
- Fan, L., Zeng, J., Ran, L., Zhang, C., Wang, J., Yu, C., & Zhao, N. (2023). Virtual reality in managing dental pain and anxiety: a comprehensive review. *Frontiers in Medicine*, 10. doi:10.3389/fmed.2023.1285142
- Farhat-McHayleh, N., Harfouche, A., & Souaid, P. (2009). Techniques for managing behaviour in pediatric dentistry: comparative study of live modelling and tell-show-do based on children's heart rates during treatment. *Journal of the Canadian Dental Association*, 75(4).
- Flammer, E., & Bongartz, W. (2003). On the efficacy of hypnosis: a meta-analytic study. *Contemporary Hypnosis*, 20(4), 179-197. doi:10.1002/ch.277
- Forbes, M. D. L., Boyle, C. A., & Newton, T. (2012). Acceptability of behaviour therapy for dental phobia. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 40(1), 1-7. doi:10.1111/j.1600-0528.2011.00629.x
- Fortier, M. A., Del Rosario, A. M., Martin, S. R., & Kain, Z. N. (2010). Perioperative anxiety in children. *Pediatric Anesthesia*, 20(4).
- Frankl, S. N., Shiere, F. R., & Fogels, H. R. (1962). Should the parent remain with the child in the dental operatory? . *Journal of Dentistry for Children*, 29.
- Freud, S. (1984). *The Neuro-Psychoses of Defence* (Vol. Volume III).
- Frisk, F., & Hakeberg, M. (2006). Socio-economic risk indicators for apical periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica*, 64(2), 123-128. doi:10.1080/00016350500469680
- Furman, E., Jasinevicius, T. R., Bissada, N. F., Victoroff, K. Z., Skillicorn, R., & Buchner, M. (2009). Virtual Reality Distraction for Pain Control During Periodontal Scaling and Root Planing Procedures. *The Journal of the*

- American Dental Association*, 140(12), 1508-1516. doi:10.14219/jada.archive.2009.0102
- Gao, X., Hamzah, S., Yiu, C. K. Y., McGrath, C., & King, N. M. (2013). Dental Fear and Anxiety in Children and Adolescents: Qualitative Study Using YouTube. *Journal of Medical Internet Research*, 15(2), e29. doi:10.2196/jmir.2290
- Georgelin-Gurgel, M., Diemer, F., Nicolas, E., & Hennequin, M. (2009). Surgical and Nonsurgical Endodontic Treatment-induced Stress. *Journal of Endodontics*, 35(1), 19-22. doi:10.1016/j.joen.2008.09.019
- Glaesmer, H., Geupel, H., & Haak, R. (2015). A controlled trial on the effect of hypnosis on dental anxiety in tooth removal patients. *Patient Education and Counseling*, 98(9), 1112-1115. doi:10.1016/j.pec.2015.05.007
- Gold, J. I., & Mahrer, N. E. (2018). Is Virtual Reality Ready for Prime Time in the Medical Space? A Randomized Control Trial of Pediatric Virtual Reality for Acute Procedural Pain Management. *Journal of Pediatric Psychology*, 43(3), 266-275. doi:10.1093/jpepsy/jsx129
- Gomes, H. D. S., Anabuki, A. A., Viana, K. A., Abreu, L. G., Batista, A. C., Hosey, M. T., & Costa, L. R. (2022). Assessment of child's dental anxiety/fear and stress during dental treatment: a systematic review by CEDACORE. *Brazilian Oral Research*, 36. doi:10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0067
- Gonzales, E. A., Ledesma, R. J., McAllister, D. J., Perry, S. M., Dyer, C. A., & Maye, J. P. (2010). Effects of guided imagery on postoperative outcomes in patients undergoing same-day surgical procedures: a randomized, single-blind study. *Aana j*, 78(3), 181-188.
- Gordon, D., Heimberg, R. G., Tellez, M., & Ismail, A. I. (2013). A critical review of approaches to the treatment of dental anxiety in adults. *Journal of Anxiety Disorders*, 27(4), 365-378. doi:10.1016/j.janxdis.2013.04.002
- Hägglin, C., Hakeberg, M., Ahlqwist, M., Sullivan, M., & Berggren, U. (2000). Factors associated with dental anxiety and attendance in middle-aged and elderly women. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 28(6), 451-460. doi:10.1034/j.1600-0528.2000.028006451.x
- Hakeberg, M., & Wide, U. (2018). General and oral health problems among adults with focus on dentally anxious individuals. *International Dental Journal*, 68(6), 405-410. doi:10.1111/idj.12400
- Halonen, H., Salo, T., Hakko, H., & Räsänen, P. (2012). Association of dental anxiety to personality traits in a general population sample of Finnish university students. *Acta Odontologica Scandinavica*, 70(2), 96-100. doi:10.3109/00016357.2011.598182

- Hamedy, R., Shakiba, B., Fayazi, S., Pak, J. G., & White, S. N. (2013). Patient-centered endodontic outcomes: a narrative review. *Iran Endod J*, 8(4), 197-204.
- Hauge, M. S., Stora, B., Vassend, O., Hoffart, A., & Willumsen, T. (2021). Dentist-administered cognitive behavioural therapy versus four habits/midazolam: An RCT study of dental anxiety treatment in primary dental care. *European journal of oral sciences*, 129(4). doi:10.1111/eos.12794
- Hauge, M. S., Stora, B., & Willumsen, T. (2022). Dental anxiety treatment by a dentist in primary care: A 1-year follow-up study. *European journal of oral sciences*, 130(4). doi:10.1111/eos.12872
- Haukebo, K., Skaret, E., Öst, L.-G., Raadal, M., Berg, E., Sundberg, H., & Kvale, G. (2008). One- vs. five-session treatment of dental phobia: A randomized controlled study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39(3), 381-390. doi:10.1016/j.jbtep.2007.09.006
- Hoffman, H. G., Garcia-Palacios, A., Kapa, V., Beecher, J., & Sharar, S. R. (2003). Immersive Virtual Reality for Reducing Experimental Ischemic Pain. *International Journal of Human-Computer Interaction*, 15(3), 469-486. doi:10.1207/s15327590ijhc1503_10
- Hoffman, H. G., Patterson, D. R., & Carrougner, G. J. (2000). Use of virtual reality for adjunctive treatment of adult burn pain during physical therapy: a controlled study. *The Clinical journal of pain*, 16(3), 244-250.
- Hoffman, H. G., Richards, T. L., Coda, B., Bills, A. R., Blough, D., Richards, A. L., & Sharar, S. R. (2004). Modulation of thermal pain-related brain activity with virtual reality: evidence from fMRI. *NeuroReport*, 15(8), 1245-1248. doi:10.1097/01.wnr.0000127826.73576.91
- Hofmann, S. G., Sawyer, A. T., Witt, A. A., & Oh, D. (2010). The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(2), 169-183. doi:10.1037/a0018555
- Hornblow, A. R., & Kidson, M. A. (1976). The Visual Analogue Scale for Anxiety: A Validation Study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 10(4), 339-341. doi:10.3109/00048677609159523
- Howard, K. E., & Freeman, R. (2007). Reliability and validity of a faces version of the Modified Child Dental Anxiety Scale. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 17(4), 281-288.
- Humphris, G., Crawford, J. R., Hill, K., Gilbert, A., & Freeman, R. (2013). UK population norms for the modified dental anxiety scale with percentile

- calculator: adult dental health survey 2009 results. *BMC Oral Health*, 13(1), 29. doi:10.1186/1472-6831-13-29
- Humphris, G. M., Freeman, R., Campbell, J., Tuutti, H., & D'Souza, V. (2000). Further evidence for the reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale. *International Dental Journal*, 50(6), 367-370. doi:10.1111/j.1875-595x.2000.tb00570.x
- Humphris, G. M., Morrison, T., & Lindsay, S. J. (1995). The Modified Dental Anxiety Scale: validation and United Kingdom norms. *Community Dent Health*, 12(3), 143-150.
- Husack, E., & Ouanounou, A. (2023). Pharmacological Management of the Dentally Anxious Patient. *Compend Contin Educ Dent*, 44(3), 128-134; quiz 135.
- Hussein, H. M., Saeed, N. A., & Al-Zaka, I. M. (2017). Pathways of Endodontic Fear in Different Age Groups for Iraqi Endodontic Patients. *Iraqi Dental Journal*, 39(1), 26. doi:10.26477/idx.v39i1.118
- Hülya, E. (2009). Diş hekimliği korkusu ve kaygısı. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg. (Clinical Dentistry and Research)*, 33(1), 62-68. Retrieved from <https://search.trdizin.gov.tr/tr/yayin/detay/93950>
- Jacobson, E. (1987). Progressive Relaxation. *The American Journal of Psychology*, 100(3/4), 522. doi:10.2307/1422693
- Kafes, A. Y. (2021). Depresyon ve anksiyete bozuklukları üzerine bir bakış. *Humanistic Perspective*, 3(1), 186-194. doi:<https://doi.org/10.47793/hp.867111>
- Karst, M., Winterhalter, M., M??Nte, S., Francki, B., Hondronikos, A., Eckardt, A., . . . Fink, M. (2007). Auricular Acupuncture for Dental Anxiety: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*, 104(2), 295-300. doi:10.1213/01.ane.0000242531.12722.fd
- Kent, G., Rubin, G., Getz, T., & Humphris, G. (1996). Development of a scale to measure the social and psychological effects of severe dental anxiety: social attributes of the Dental Anxiety Scale. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 24(6), 394-397. doi:10.1111/j.1600-0528.1996.tb00886.x
- Khan, S., Hamedy, R., Lei, Y., Ogawa, R. S., & White, S. N. (2016). Anxiety Related to Nonsurgical Root Canal Treatment: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*, 42(12), 1726-1736. doi:10.1016/j.joen.2016.08.007
- Khanduri, N., Singhal, N., & Mitra, M. (2019). The prevalence of dental anxiety and fear among 4–13-year-old Nepalese children. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 37(4), 345. doi:10.4103/jisppd.jisppd_108_19

- Kite, S. M., Maher, E. J., Anderson, K., Young, T., Young, J., Wood, J., . . . Bradburn, J. (1998). Development of an aromatherapy service at a Cancer Centre. *Palliative Medicine*, 12(3), 171-180. doi:10.1191/026921698671135743
- Klages, U., Ulusoy, Ö., Kianifard, S., & Wehrbein, H. (2004). Dental trait anxiety and pain sensitivity as predictors of expected and experienced pain in stressful dental procedures. *European journal of oral sciences*, 112(6), 477-483. doi:10.1111/j.1600-0722.2004.00167.x
- Kleinknecht, R. A., Thorndike, R. M., McGlynn, F. D., & Harkavy, J. (1984). Factor analysis of the dental fear survey with cross-validation. *The Journal of the American Dental Association*, 108(1), 59-61. doi:10.14219/jada.archive.1984.0193
- Klinberg, G. (2008). Dental anxiety and behaviour management problems in paediatric dentistry--a review of background factors and diagnostics. *Eur Arch Paediatr Dent*, 9 Suppl 1, 11-15. doi:10.1007/bf03262650
- Klingberg, G. (2008). Dental anxiety and behaviour management problems in paediatric dentistry — a review of background factors and diagnostics. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 9(S1), 11-15. doi:10.1007/bf03262650
- Klingberg, G., & Broberg, A. G. (2007). Dental fear/anxiety and dental behaviour management problems in children and adolescents: a review of prevalence and concomitant psychological factors. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 17(6), 391-406. doi:10.1111/j.1365-263x.2007.00872.x
- Klorman, R., Michael, R., Hilpert, P. L., & Sveen, O. B. (1979). A Further Assessment of Predictors of the Child's Behavior in Dental Treatment. *Journal of Dental Research*, 58(12), 2338-2343. doi:10.1177/00220345790580120201
- Kocaman, G. (2019). Periodontal cerrahi öncesi dental anksiyete düzeyi ve progresif gevşeme egzersizlerinin vital bulgular üzerine etkisi. *Cukurova Medical Journal*, 44, 352-357. doi:10.17826/cumj.559480
- Köroğlu, D. D. A., & Durkan, Y. D. D. R. (2010). DİŞ HEKİMLİĞİ UYGULAMALARINDA KARŞILAŞILAN DENTAL ANKSİYETE SENDROMUNUN ETİYOLOJİSİNİN VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2010(3), 205-212.
- Kurki, P. (2024). Cognitive-behavioural approach to dental anxiety: patients' perspectives, dentists' use of management techniques and effectiveness of one-session treatment.

- Kvale, G., Berggren, U., & Milgrom, P. (2004). Dental fear in adults: a meta-analysis of behavioral interventions. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 32(4), 250-264. doi:10.1111/j.1600-0528.2004.00146.x
- Kyle, B., McNeil, D., Weaver, B., & Wilson, T. (2016). Recall of dental pain and anxiety in a cohort of oral surgery patients. *Journal of Dental Research*, 95(6), 629-634.
- Lahmann, C., Nickel, M., Schuster, T., Sauer, N., Ronel, J., Noll-Hussong, M., . . . Loew, T. (2009). Functional Relaxation and Guided Imagery as Complementary Therapy in Asthma: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(4), 233-239. doi:10.1159/000214445
- Leclaire, A. J., Skidmore, A. E., Griffin, J. A., & Balaban, F. S. (1988). Endodontic fear survey. *Journal of Endodontics*, 14(11), 560-564. doi:10.1016/s0099-2399(88)80091-8
- Lee, Y.-L., Wu, Y., Tsang, H. W. H., Leung, A. Y., & Cheung, W. M. (2011). A Systematic Review on the Anxiolytic Effects of Aromatherapy in People with Anxiety Symptoms. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17(2), 101-108. doi:10.1089/acm.2009.0277
- Li, A., Montaña, Z., Chen, V. J., & Gold, J. I. (2011). Virtual Reality and Pain Management: Current Trends and Future Directions. *Pain Management*, 1(2), 147-157. doi:10.2217/pmt.10.15
- Litt, M. D. (1996). A model of pain and anxiety associated with acute stressors: Distress in dental procedures. *Behaviour Research and Therapy*, 34(5-6), 459-476. doi:10.1016/0005-7967(96)00015-0
- Locker, D. (2003). Psychosocial consequences of dental fear and anxiety. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 31(2), 144-151. doi:10.1034/j.1600-0528.2003.00028.x
- Locker, D., Shapiro, D., & Liddell, A. (1996). Negative dental experiences and their relationship to dental anxiety. *Community Dent Health*, 13(2), 86-92.
- Loew, T. H., Tritt, K., Siegfried, W., Bohmann, H., Martus, P., & Hahn, E. G. (2001). Efficacy of 'Functional Relaxation' in Comparison to Terbutaline and a 'Placebo Relaxation' Method in Patients with Acute Asthma. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70(3), 151-157. doi:10.1159/000056241
- Lundgren, J., Berggren, U., & Carlsson, S. G. (2004). Psychophysiological reactions in dental phobic patients with direct vs. indirect fear acquisition. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 35(1), 3-12. doi:10.1016/j.jbtep.2003.12.002

- Martin-Gonzalez, J., Echevarria-Perez, M., Sanchez-Dominguez, B., Tarilonte-Delgado, M., Castellanos-Cosano, L., Lopez-Frias, F., & Segura-Egea, J. (2012). Influence of root canal instrumentation and obturation techniques on intra-operative pain during endodontic therapy. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e912-e918. doi:10.4317/medoral.18234
- McTigue, D. J. (2004). Behavior management for the pediatric dental patient. *Pediatric Dentistry*, 26(2), 110-110. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000225202200001
- Mehrstedt, M., John, M. T., Tönnies, S., & Micheelis, W. (2007). Oral health-related quality of life in patients with dental anxiety. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 35(5), 357-363. doi:10.1111/j.1600-0528.2007.00376.x
- Mira, P. C. D. S., Vilela, L. D., Corona, S. A. M., & Borsatto, M. C. (2023). Effect of low-level laser stimulation of acupuncture points in pediatric dentistry: a systematic review. *Lasers in Medical Science*, 38(1). doi:10.1007/s10103-023-03720-6
- Molin, C., & Seeman, K. (1970). Disproportionate Dental Anxiety Clinical and Nosological Considerations. *Acta Odontologica Scandinavica*, 28(2), 197-212. doi:10.3109/00016357009032028
- Montero, J., Lorenzo, B., Barrios, R., Albaladejo, A., Mirón Canelo, J. A., & López-Valverde, A. (2015). Patient-centered Outcomes of Root Canal Treatment: A Cohort Follow-up Study. *Journal of Endodontics*, 41(9), 1456-1461. doi:10.1016/j.joen.2015.06.003
- Montgomery, G. H., Duhamel, K. N., & Redd, W. H. (2000). A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: How effective is hypnosis? *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 48(2), 138-153. doi:10.1080/00207140008410045
- Morarend, Q. A., Spector, M. L., Dawson, D. V., Clark, S. H., & Holmes, D. C. (2011). The Use of a Respiratory Rate Biofeedback Device to Reduce Dental Anxiety: An Exploratory Investigation. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36(2), 63-70. doi:10.1007/s10484-011-9148-z
- Mutlu, B., & Avşar, A. (2024). Çocuklarda Dental Anksiyete: Başarılı Dental Tedavinin Önündeki Engel. *Selcuk Dental Journal*, 11(1), 90-95. doi:10.15311/selcukdentj.1271549
- Oosterink, F. M., De Jongh, A., & Hoogstraten, J. (2009). Prevalence of dental fear and phobia relative to other fear and phobia subtypes. *European journal of oral sciences*, 117(2), 135-143.

- Oosterink, F. M. D., De Jongh, A., & Hoogstraten, J. (2009). Prevalence of dental fear and phobia relative to other fear and phobia subtypes. *European journal of oral sciences*, 117(2), 135-143. doi:10.1111/j.1600-0722.2008.00602.x
- Öst, L.-G. (1987). Applied relaxation: Description of a coping technique and review of controlled studies. *Behaviour Research and Therapy*, 25(5), 397-409. doi:10.1016/0005-7967(87)90017-9
- Öst, L. G., & Clark, D. M. (2013). Cognitive behaviour therapy: Principles, procedures and evidence base. *Cognitive behaviour therapy for dental phobia and anxiety*, 89-107.
- Pak, J. G., & White, S. N. (2011). Pain Prevalence and Severity before, during, and after Root Canal Treatment: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*, 37(4), 429-438. doi:10.1016/j.joen.2010.12.016
- Petrović, D., Cicvarić, O., Šimunović-Erpušina, M., Ivančić Jokić, N., Bakarčić, D., Bučević Sojčić, P., & Jurić, H. (2024). The Role of Family Factors in the Development of Dental Anxiety in Children. *Medicina*, 60(1), 180. doi:10.3390/medicina60010180
- Pikoff, H. (1984). A critical review of autogenic training in America. *Clinical Psychology Review*, 4(6), 619-639. doi:10.1016/0272-7358(84)90009-6
- Pilkington, K., Kirkwood, G., Rampes, H., Cummings, M., & Richardson, J. (2007). Acupuncture for Anxiety and Anxiety Disorders – a Systematic Literature Review. *Acupuncture in Medicine*, 25(1-2), 1-10. doi:10.1136/aim.25.1-2.1
- Porritt, J., Buchanan, H., Hall, M., Gilchrist, F., & Marshman, Z. (2013). Assessing children's dental anxiety: a systematic review of current measures. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 41(2), 130-142. doi:10.1111/j.1600-0528.2012.00740.x
- Rachman, S. (1977). The conditioning theory of fear acquisition: A critical examination. *Behaviour Research and Therapy*, 15(5), 375-387. doi:10.1016/0005-7967(77)90041-9
- Ram, D., Shapira, J., Holan, G., Magora, F., Cohen, S., & Davidovich, E. (2010). Audiovisual video eyeglass distraction during dental treatment in children. *Quintessence Int*, 41(8), 673-679.
- Re, L., Barocci, S., Sonnino, S., Mencarelli, A., Vivani, C., Paolucci, G., . . . Mosca, E. (2000). Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacological Research*, 42(2), 177-181. doi:10.1006/phrs.2000.0671
- Roberts, J. F., Curzon, M. E. J., Koch, G., & Martens, L. C. (2010). Behaviour Management Techniques in Paediatric Dentistry. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 11(4), 166-174. doi:10.1007/bf03262738

- Rosted, P. (1998). The use of acupuncture in dentistry: a review of the scientific validity of published papers. *Oral Diseases*, 4(2), 100-104. doi:10.1111/j.1601-0825.1998.tb00265.x
- Rouhiainen, A., Kulesskaya, N., Mennesson, M., Misiewicz, Z., Sipilä, T., Sokolowska, E., . . . Hovatta, I. (2019). The bradykinin system in stress and anxiety in humans and mice. *Scientific Reports*, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-55947-5
- S, P. K., Aafaque, S., S, S., & N, N. (2019). Effect of Aromatherapy on Dental Anxiety Among Orthodontic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.5306
- Samami, M., Farrahi, H., & Alinia, M. (2024). The relationship between dental anxiety and oral health literacy with oral health-related quality of life. *BMC Oral Health*, 24(1). doi:10.1186/s12903-024-04359-7
- Sandhu, J. S., Paul, M., & Agnihotri, H. (2007). Biofeedback approach in the treatment of generalized anxiety disorder. *Iranian Journal of psychiatry*, 2(3), 90-95.
- Scandurra, C., Gasparro, R., Dolce, P., Boichicchio, V., Muzii, B., Sammartino, G., . . . Maldonato, N. M. (2021). The role of cognitive and non-cognitive factors in dental anxiety: A mediation model. *European journal of oral sciences*, 129(4). doi:10.1111/eos.12793
- Schuurs, A. H. B., Duivenvoorden, H. J., Makkes, P. C., Van Velzen, S. K. T., & Verhage, F. (1988). Personality traits of patients suffering extreme dental anxiety. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 16(1), 38-41. doi:10.1111/j.1600-0528.1988.tb00552.x
- Schwarz, E., & Birn, H. (1995). Dental anxiety in Danish and Chinese adults—A cross-cultural perspective. *Social science & medicine*, 41(1), 123-130.
- Segura-Egea, J. J., Cisneros-Cabello, R., Llamas-Carreras, J. M., & Velasco-Ortega, E. (2009). Pain associated with root canal treatment. *International Endodontic Journal*, 42(7), 614-620. doi:10.1111/j.1365-2591.2009.01562.x
- Siedentopf, C. M., Golaszewski, S. M., Mottaghy, F. M., Ruff, C. C., Felber, S., & Schlager, A. (2002). Functional magnetic resonance imaging detects activation of the visual association cortex during laser acupuncture of the foot in humans. *Neuroscience Letters*, 327(1), 53-56. doi:10.1016/s0304-3940(02)00383-x
- Silveira, E. R., Cademartori, M. G., Schuch, H. S., Armfield, J. A., & Demarco, F. F. (2021). Estimated prevalence of dental fear in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 108, 103632. doi:10.1016/j.jdent.2021.103632

- Spindler, H., Staugaard, S. R., Nicolaisen, C., & Poulsen, R. (2015). A randomized controlled trial of the effect of a brief cognitive-behavioral intervention on dental fear. *Journal of Public Health Dentistry*, 75(1), 64-73. doi:10.1111/jphd.12074
- Stabholz, A., & Peretz, B. (1999). Dental anxiety among patients prior to different dental treatments. *International Dental Journal*, 49(2), 90-94. doi:10.1111/j.1875-595x.1999.tb00514.x
- Sun, I. G., Chu, C. H., Lo, E. C. M., & Duangthip, D. (2024). Global prevalence of early childhood dental fear and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 142, 104841. doi:10.1016/j.jdent.2024.104841
- Süler, M. (2017). Çocuk ve Ergenlerde Bilişsel Davranışçı Terapi Uygulamaları: Bir Gözden Geçirme. [Çocuk ve Ergenlerde Bilişsel Davranışçı Terapi Uygulamaları: Bir Gözden Geçirme]. *Çocuk ve Medeniyet*, 2(3), 29-42. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/cm/issue/807859>
- Swallow, J. N., & Sermet, O. (1972). The measurement of anxiety. *J Int Assoc Dent Child*, 3(1), 7-10.
- Şimşek, Ç., & Koruyucu, M. (2024). Pediatrik Hastada Dental Anksiyete ve Bilişsel Davranışçı Terapi Yöntemi. *Türk Diş Hekimliği Araştırma Dergisi*, 3(1), 344-356. doi:10.58711/turkishjdentres.vi.1344229
- Şimşek, N., & İspir, S. (2019). Diş Hekimliğinde Anksiyete. [Anxiety in Dentistry]. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 5(1), 15-20. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akd/issue/67023/1047153>
- Tellez, M., Potter, C. M., Kinner, D. G., Jensen, D., Waldron, E., Heimberg, R. G., . . . Ismail, A. I. (2015). Computerized Tool to Manage Dental Anxiety. *Journal of Dental Research*, 94(9_suppl), 174S-180S. doi:10.1177/0022034515598134
- Themessl-Huber, M., Freeman, R., Humphris, G., Macgillivray, S., & Terzi, N. (2010). Empirical evidence of the relationship between parental and child dental fear: a structured review and meta-analysis. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 20(2), 83-101. doi:10.1111/j.1365-263x.2009.00998.x
- Thom, A., Sartory, G., & Jöhren, P. (2000). Comparison between one-session psychological treatment and benzodiazepine in dental phobia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(3), 378-387. doi:10.1037/0022-006x.68.3.378
- Trower, P., Dryden, W., & Jones, J. (2015). Cognitive behavioural counselling in action.

- Tunç, T., Bilici, Ö., Özdiler, O., Giray, B., & Özdiler, P. D. E. (2019). ENDODONTİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ DURUMLUK KAYGI: KÖK KANAL TEDAVİSİ BAĞLAMINDA BİR DEĞERLENDİRME. [Pre-Treatment State Anxiety in Endodontic Patients: An Evaluation in the Context of Root Canal Treatment]. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 46(1), 25-34. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/auddhfd/issue/60306/880153>
- Udoeye, C. I., Oginni, A. O., & Oginni, F. O. (2005). Dental anxiety among patients undergoing various dental treatments in a Nigerian teaching hospital. *J Contemp Dent Pract*, 6(2), 91-98.
- Unruh, A. M., Ritchie, J., & Merskey, H. (1999). Does Gender Affect Appraisal of Pain and Pain Coping Strategies? *The Clinical journal of pain*, 15(1), 31-40. doi:10.1097/00002508-199903000-00006
- Van Wijk, A. J., & Hoogstraten, J. (2006). Reducing fear of pain associated with endodontic therapy. *International Endodontic Journal*, 39(5), 384-388. doi:10.1111/j.1365-2591.2006.01090.x
- Vassend, O., Czajkowski, N. O., Røysamb, E., & Nielsen, C. S. (2023). The role of neuroticism and pain in dental anxiety: A twin study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 51(5), 786-793. doi:10.1111/cdoe.12763
- Venham, L. L., Bengston, D., & Cipes, M. (1978). Parent's presence and the child's response to dental stress. *ASDC J Dent Child*, 45(3), 213-217.
- Venham, L. L., Murray, P., & Gaulin-Kremer, E. (1979). Child-rearing Variables Affecting the Preschool Child's Response to Dental Stress. *Journal of Dental Research*, 58(11), 2042-2045. doi:10.1177/00220345790580110101
- Venkataramana, M., Pratap, K. V. N. R., Padma, M., Kalyan, S., Reddy, A., & Sandhya, P. (2016). Effect of aromatherapy on dental patient anxiety: A randomized controlled trial. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry*, 14(2), 131. doi:10.4103/2319-5932.183805
- Vermaire, J. H., Van Houtem, C. M. H. H., Ross, J. N., & Schuller, A. A. (2016). The burden of disease of dental anxiety: generic and disease-specific quality of life in patients with and without extreme levels of dental anxiety. *European journal of oral sciences*, 124(5), 454-458. doi:10.1111/eos.12290
- Vika, M., Skaret, E., Raadal, M., Öst, L. G., & Kvale, G. (2009). One- vs. five-session treatment of intra-oral injection phobia: a randomized clinical study. *European journal of oral sciences*, 117(3), 279-285. doi:10.1111/j.1600-0722.2009.00628.x
- von Feuchtersleben, E. F. (1847). *The Principles of Medical Psychology: Being the Outlines of a Course of Lectures* (Vol. 10): Sydenham Society.

- Walton, R. E., & Torabinejad, M. (1992). Managing Local Anesthesia Problems in the Endodontic Patient. *The Journal of the American Dental Association*, 123(5), 97-102. doi:10.14219/jada.archive.1992.0133
- Walton, R. E., & Torabinejad, M. (2009). Endodontics: principles and practice. (No Title).
- Wannemueller, A., Joehren, P., Haug, S., Hatting, M., Elsesser, K., & Sartory, G. (2011). A Practice-Based Comparison of Brief Cognitive Behavioural Treatment, Two Kinds of Hypnosis and General Anaesthesia in Dental Phobia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 80(3), 159-165. doi:10.1159/000320977
- Watkins, C. A., Logan, H. L., & Kirchner, H. L. (2002). Anticipated and experienced pain associated with endodontic therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 133(1), 45-54. doi:10.14219/jada.archive.2002.0020
- Weinstein, P., Shimono, T., Domoto, P., Wohlers, K., Matsumura, S., Ohmura, M., . . . Omachi, K. (1992). Dental fear in Japan: Okayama Prefecture school study of adolescents and adults. *Anesthesia progress*, 39(6), 215.
- Whittaker, P. (2004). Laser acupuncture: past, present, and future. *Lasers in Medical Science*, 19(2), 69-80. doi:10.1007/s10103-004-0296-8
- Wide Boman, U., Carlsson, V., Westin, M., & Hakeberg, M. (2013). Psychological treatment of dental anxiety among adults: a systematic review. *European journal of oral sciences*, 121(3pt2), 225-234. doi:10.1111/eos.12032
- Willumsen, T., Vassend, O., & Hoffart, A. (2001). A comparison of cognitive therapy, applied relaxation, and nitrous oxide sedation in the treatment of dental fear. *Acta Odontologica Scandinavica*, 59(5), 290-296. doi:10.1080/000163501750541156
- Wisløff, T. F., Vassend, O., & Asmyhr, O. (1995). Dental anxiety, utilisation of dental services, and DMFS status in Norwegian military recruits. *Community Dent Health*, 12(2), 100-103.
- Wolpe, J. (1954). RECIPROCAL INHIBITION AS THE MAIN BASIS OF PSYCHOTHERAPEUTIC EFFECTS. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 72(2), 205. doi:10.1001/archneurpsyc.1954.02330020073007
- Wong, M., & Lytle, W. R. (1991). A comparison of anxiety levels associated with root canal therapy and oral surgery treatment. *Journal of Endodontics*, 17(9), 461-465. doi:10.1016/s0099-2399(07)80138-5
- Wu, L., & Gao, X. (2018). Children's dental fear and anxiety: exploring family related factors. *BMC Oral Health*, 18(1). doi:10.1186/s12903-018-0553-z

- Yakar, B., Kaygusuz, T., & Pırınçcı, E. (2019). Evaluation of Dental Anxiety and Fear in Patients who Admitted to the Faculty of Dentistry: Which Patients are More Risky in terms of Dental Anxiety. *Ethiop J Health Sci*, 29(6), 719-726. doi:10.4314/ejhs.v29i6.8
- Yazgan-inanç, B., Çelik, M., & Görgün, H. (2003). [Dental fear inventory: A study of reliability and validity]. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi*, 1(1), 0-0. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/tebd/issue/26133/275258>
- Yetkin Ay, Z., Çağlar, F., Orun, B., & Uskun, E. (2014). The consistency of the patient expressions with the surveys; results about the oral health status, dental anxiety levels and its possible determinants. [Hastaların ağız sağlığı, dental anksiyete düzeyleri ve olası belirleyicileri ile ilgili bildirimlerinin ölçek sonuçlarıyla tutarlılığı]. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 56-61. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdusbed/issue/20921/224845>
- Zhang, D., Wang, X., Wang, B., Garza, J., Fang, X., Wang, J., . . . Lu, X. (2017). Adiponectin regulates contextual fear extinction and intrinsic excitability of dentate gyrus granule neurons through AdipoR2 receptors. *Molecular psychiatry*, 22(7), 1044-1055.
- Zhou, Y., McNeil, D. W., Haworth, S., Dudding, T., Chernus, J. M., Liu, C., . . . Shaffer, J. R. (2022). Genome-wide Scan of Dental Fear and Anxiety Nominates Novel Genes. *Journal of Dental Research*, 101(12), 1526-1536. doi:10.1177/00220345221105226



BÖLÜM 4

Endodontik Tedavili Dişlerde Restorasyonlar

Sevda Tok¹

1. Giriş

Kanal tedavisi uygulanmış bir diş için en uygun restorasyonun seçimi, birbiriyle ilişkili birçok faktörün dikkate alınmasını gerektirir. Uygun restorasyonun belirlenmesinde aşağıdaki hedefler göz önünde bulundurulmalıdır(Holt, 2010):

- Kök kanal sistemine mikrobiyal sızıntının önlenmesi
- Dişin anatomik formunun, okluzal stabilitesinin ve komşu dişlerle olan yeterli temas noktalarının yeniden sağlanması
- Fonksiyonun geri kazandırılması
- Kalan diş dokusunun, çürük ve çürük dışı sert doku kayıplarına ve fraktürlere karşı korunması
- Marjinal periodontal dokuların sağlığının sürdürülmesi
- Optimal estetik görünümün sağlanması

Pek çok yazar, canlı pulpalı dişlere kıyasla kök kanal tedavisi görmüş dişler için farklı değerlendirmelerin gerekli olduğunu öne sürmüştür. Endodontik-restoratif tedavinin aşağıdaki yapısal ve biyomekanik sonuçları araştırılmıştır:

- Sağlam diş dokusunun kaybı(Ikram et al., 2009)
- Serbest su içeriğindeki değişiklikler(Helfer et al., 1972; Sedgley & Messer, 1992)
- Kolajen yapısındaki değişiklikler(Driscoll et al., 2002)
- Giriş kavitesi hazırlığının etkisi(Pantvisai & Messer, 1995; Reeh et al., 1989a)
- Kök kanal şekillendirmesinin etkisi(Hansen & Asmussen, 1993)
- İrrigant ve medikamentlerin etkisi(Grigoratos et al., 2001; Marending et al., 2007)
- Kanal dolgusu materyalleri ve tekniklerinin etkisi(Fuss et al., 2001)

¹ Endodontist, Salt Deltal Clinic, İstanbul, ORCID: 0000-0001-7909-8386

- Propriyosepsiyon kaybı(Loewenstein & Rathkamp, 1955; Randow & Glantz, 1986)
- Daimi restorasyonun hazırlanması(Reeh et al., 1989) ve zamanlamasının(Pratt et al., 2016) etkisi.

Dentin dehidratasyonu(Helfer et al., 1972)ve kollajen yapısındaki değişikliklerin(Driscoll et al., 2002) dentinin biyomekanik özellikleri üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Laboratuvar çalışmaları, kanal tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan hidrasyon değişikliklerinin dentinin biyomekanik özellikleri ve kırılma dayanımı üzerindeki etkilerini araştırmıştır(Nadeau et al., 2019). Dentinal tübüller ve matriks içinde bulunan serbest suyun, okluzal kuvvetlerin dağıtılmasında rol oynadığı öne sürülmüştür(Kishen & Asundi, 2005). Bu mikroyapısal değişiklikler ve dentin bileşenleri arasındaki etkileşimlerdeki farklılıklar, dentinin biyomekanik özelliklerini etkilemektedir(Kruzic et al., 2003). Pulpa kompleksi büyük oranda sudan oluştuğundan, kanal tedavisi uygulanmış dişlerde dentin matriksi ve tübüllerindeki serbest su miktarında kaçınılmaz olarak bir azalma meydana gelir ve bu durum viskoelastik özellikler üzerinde etkili olur(Arola & Reprogl, 2005). Dehidratasyonun, dikey kök kırıklarının gelişiminde katkı sağlayan bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür(Shemesh et al., 2018; Winter & Karl, 2012).

Yukarıda belirtilen faktörler arasında, diş dokusu kaybının en kritik unsur olduğu görülmektedir. Ferrule etkisinin tarihsel olarak vurgulanan önemi literatürde güçlü şekilde yer bulmuştur(M. Ferrari et al., 2012; P. L. B. Tan et al., 2005). Bununla birlikte, son dönemde kalan diş dokusunun korunmasına yönelik daha bütüncül bir yaklaşım benimsenmiştir; bu yaklaşım, yalnızca endodontik tedavi sürecini değil, sonrasındaki restoratif işlemleri de kapsamaktadır. Tedavi edilecek dişin preoperatif anatomisine ilişkin faktörler, örneğin rezidüel kök dentin kalınlığı, kanal eğriliği ve kök kanal morfolojisi, kök kanal tedavili dişlerin kırık direncini etkileyen unsurlar olarak öne sürülmüştür(Lertchirakarn et al., 2003; Sathorn et al., 2005). Bu kanıtlar doğrultusunda, kalan dentinin, özellikle de servikal bölge çevresindeki dentinin korunmasını amaçlayan daha konservatif giriş kavitesi ve kök kanal hazırlıkları yaklaşımının benimsenmesi anlaşılmaktadır(Clark & Khademi, 2010; Plotino et al., 2017).

Konservatif endodontik ve restoratif yaklaşımlar, bunlara ek olarak gelişen yeni nesil adeziv materyaller, seramik sistemler ve günümüzde dijital teknolojilerdeki hızlı ilerlemeler, restorasyon seçeneklerini önemli ölçüde artırmıştır. Ayrıca dikkat çeken bir diğer gelişme, dentinin biyomekanik özelliklerini iyileştirmeye yönelik mikrodoku mühendisliği ile ilgili ortaya çıkan

araştırmalardır(Li et al., 2020; Rashidi et al., 2014). Bu çalışmalar, kollajen çapraz bağlarının güçlendirilmesi(Fawzy et al., 2012) ve/veya dentin matrisini stabilize etmek amacıyla nanoparçacık teknolojilerinin kullanımı gibi yöntemlere odaklanmaktadır(Kishen et al., 2016).

2. Direkt ve İndirekt Restorasyonlar

Kanal tedavisi görmüş dişlerin restorasyonunda hem direkt hem de indirekt teknikler kullanılabilir. Direkt restorasyonlar, restoratif materyalin klinisyen tarafından ağız içinde doğrudan yerleştirilip şekillendirildiği tek aşamalı uygulamalardır. İndirekt restorasyonlar ise, hazırlanmış dişin ölçüsü ya da dijital taraması kullanılarak ağız dışında üretilir. Genellikle, dişin fleksiyona uğramasını ve mevcut diş dokusunun fraktürünü önlemek amacıyla cuspal koruma sağlamak için indirekt restorasyonlar tercih edilir.

Kanal tedavisini takiben cuspal korumanın önemi halen geniş ölçüde tartışılmaktadır. Daha konservatif giriş kavitesi boyutları ve kök kanal geometrilerine yönelik eğilimler, eğer dizaynındaki yeniliklerle birleşerek daha fazla dentin dokusunun korunmasına olanak tanımıştır(*Minimally Invasive Endodontics* | *Quintessenz Verlags-GmbH*, n.d.). Daha az invaziv endodontik ve restoratif yaklaşımların benimsenmesiyle birlikte, mevcut literatürün yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır; ayrıca, minimal invaziv endodontik-restoratif prosedürlerle tedavi edilen kanal tedavili dişlerin klinik performansını değerlendiren daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Günümüzde, bu tür konservatif tekniklerle tedavi edilen dişlerin başarısını değerlendiren herhangi bir prospektif klinik çalışma bulunmamaktadır.

2.1. Direkt Restoratif Materyaller: Amalgam ve Kompozit

Kompozit rezin, hem direkt restorasyonlar hem de kanal tedavili dişlerde kor yapılandırılması açısından amalgamın yerini alarak en yaygın kullanılan materyal hâline gelmiştir. Son zamanlarda, indirekt kompozit restorasyonlar da popülerite kazanmıştır. Ancak mevcut literatürün büyük bölümü retrospektif çalışmalara dayandığı için bu konuya ilişkin yalnızca sınırlı çıkarımlar yapılabilmektedir.

2.1.1. Amalgam

Amalgam, iyi marjinal sızdırmazlık, aşınma direnci, basma mukavemeti ve nispeten düşük maliyeti gibi avantajları nedeniyle direkt restoratif materyal olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Kanal tedavili posterior dişlerde amalgam kullanımına özgü iki farklı direkt teknik tanımlanmıştır: “Nayyar core” ve “amalgam kron veya overlay” tekniği. Nayyar ve ark.(Nayyar et al., 1980), kanal tedavili dişlerin restorasyonu için, amalgamın kök kanal boşluklarına ve pulpa

odasına 2–4 mm yerleştirilerek hem post hem de kor görevi gördüğü bir amalgam post ve kor tekniği tanımlamıştır; bu teknik, endodontik tedavi görmüş posterior dişlerde oldukça etkili bulunmuştur. Nayyar kor tekniği, cuspal kaplama sağlayacak şekilde modifiye edilmiştir; bu uygulama, döküm restorasyonlara göre daha düşük maliyetlidir ve daha az klinik zaman gerektirir(McCabe, 1995).

Popülerliği ve restoratif materyal olarak uzun yıllardır kullanımına rağmen, amalgamın kök kanal tedavili dişlerde direkt restorasyon veya kor olarak performansını değerlendiren yalnızca bir adet prospektif klinik çalışma bulunmaktadır (Manocci et al., 2005). Bu çalışmada, Sınıf II kaviteli premolar dişlerde amalgam “Nayyar” restorasyonları ile fiber post destekli kompozit restorasyonlar karşılaştırıldığında, 5 yıllık sağkalım oranları benzer bulunmuştur. Beş yılın sonunda, amalgam grubunda yalnızca %9, kompozit grubunda ise %11 oranında başarısızlık gözlenmiştir. Ancak, kompozit grubundaki tüm başarısızlıklar sekonder çürük nedeniyle meydana gelirken, amalgam grubundaki başarısızlıkların çoğu geri döndürülemez kırıklar nedeniyle olmuştur. İlginç bir şekilde, bu çalışmada kullanılan 107 amalgam restorasyonun 70’inde cuspal kaplama uygulanmış olmasına rağmen, bu dişlere ilişkin ayrı veriler sunulmamıştır.

2.1.2. Direkt Kompozit Rezın

Kompozit rezın, hem anterior hem de posterior kanal tedavisi görmüş dişlerin doğrudan restorasyonunda sıkça kullanılmakta olup, ayrıca core materyali, postların tutucusu ve dolaylı restorasyonlarda da tercih edilmektedir. Kullanımı, dentin dokusunun korunmasını sağlamakta ve radiküler ile kök dentinine yapışkan bağlanmayı kolaylaştırmaktadır (Fig. 3). Kendiliğinden yapışkan özellikteki rezınler ve bulk-fill materyallerin geliştirilmesi, kanal tedavisi görmüş dişlerin restorasyonuna yönelik uygulama alanını genişletmiştir.

Kompozit rezın, hem anterior hem de posterior kök kanal tedavili dişlerin direkt restorasyonunda yaygın olarak kullanılmakta olup, aynı zamanda çekirdek materyali, postlar için siman ve indirekt restorasyonlar amacıyla da tercih edilmektedir. Bu materyalin kullanımı, dentin dokusunun korunmasına olanak sağlamakta ve radiküler ile koronal dentine adeziv bağlanmayı kolaylaştırmaktadır. Kendiliğinden adeziv özellik gösteren rezın sistemleri ile bulk-fill materyallerin geliştirilmesi, kanal tedavili dişlerin restorasyonunda kompozit kullanımının uygulanabilirliğini artırmıştır.

Adolphı ve ark.(Adolphı et al., 2007) tarafından, doğrudan kompozit restorasyonlarla restore edilen vital ve kanal tedavisi görmüş premolar ve molar dişlerin uzun dönem sağkalımı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Vital pulpa

içeren dişlerin, nonvital dişlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek başarı oranlarına sahip olduğu bulunmuştur. Kanal tedavisi görmüş dişlerde gözlemlenen başlıca komplikasyon, koronal ve vertikal kök kırıkları olup, bu durum vital pulpa içeren dişlere göre 10 kat daha yaygındır. Kırıkların çoğunun onarılabilir olması nedeniyle, 6–8 yıllık takip süresinde sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Benzer bir retrospektif çalışma Lempel ve ark.(Lempel et al., 2019) tarafından gerçekleştirilmiştir; ortalama 8,6 yıllık izlem süresi sonunda, 112 kanal tedavisi görmüş dişin %23,2'si başarısız olmuştur. Yazarlar, kanal tedavisi görmüş dişlerde doğrudan rezin restorasyonların başarısızlık nedenleri olarak vertikal kök kırığı, cusp kırığı, restorasyon kırığı, sekonder çürük ve adezyon kaybını bildirmişlerdir. Rezidüel cusp kalınlığı 2,5–3 mm olduğunda daha az başarısızlık gözlemlenmiştir. Yazarlar, artan okluzal streslerin kanal tedavisi görmüş dişlerde doğrudan rezin bazlı kompozit restorasyonların sağkalımını azalttığı sonucuna varmışlardır. Her iki çalışmada da, bu başarısızlıkların diğer restoratif materyallerle (örneğin amalgam) de meydana gelip gelmeyeceği net değildir. Ancak, vital pulpa içeren bir dişte benzer büyüklükte bir restorasyonun doğrudan kompozit ile uygun şekilde restore edilebileceği durumda, kanal tedavisi görmüş dişlerde cuspların restorasyona dahil edilmesi gerektiğine dair bazı ipuçları sunulmaktadır.

Daha önce tartışıldığı gibi, Mannocci ve ark.(Mannocci et al., 2002) kanal tedavisi görmüş premolar dişlerde Class II kavitelere uygulanan doğrudan kompozit restorasyonların, tek parçalı kronlarla restore edilen dişlerle benzer performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu randomize kontrollü çalışmada toplam 117 hasta ve diş dahil edilerek iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da endodontik tedavi sonrasında fiber postlar ve kompozit çekirdekler standart bir protokol ile uygulanmıştır. Üç yıllık takip süresinde sağkalım açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

2.2. İndirekt Restoratif Materyaller: Altın, Metal seramik, Tam seramik ve Kompozit rezin

2.2.1. Altın

Altın onley ve kronlar, dayanıklılık ve uzun ömür açısından geleneksel olarak en ideal döküm restorasyonlar olarak kabul edilmiştir. Ancak, gelişmiş seramik ve kompozit materyallerin estetik açıdan üstünlük göstermesi, bu materyallerin daha sık tercih edilmesine neden olmuştur.

Studer ve ark.(Studer et al., 2000) tarafından gerçekleştirilen uzun dönemli bir çalışmada, altın inley ve onley restorasyonların hem vital hem de kanal tedavisi

görmüş dişlerdeki sağkalımı değerlendirilmiştir. Genel olarak, 10 yıl sonunda %96, 20 yıl sonunda %87 ve 30 yıl sonunda %73,5 oranında sağkalım bildirilmiştir. Toplam 303 altın restorasyonun 274'ü vital pulpalı dişlere, yalnızca 29'u ise kanal tedavisi görmüş dişlere uygulanmıştır. Diş tipi dağılımı 166 molar, 131 premolar ve 6 anterior diş şeklindedir. Kanal tedavisi görmüş 29 dişin 12'si başarısız olurken, vital pulpalı 274 dişin sadece 30'unda başarısızlık gözlenmiştir. Başlıca başarısızlık nedenleri sekonder çürükler ve tutuculuk kaybı olarak bildirilmiştir. Kanal tedavisi görmüş diş sayısı az olmakla birlikte, çalışma 20 yıllık fonksiyon süresi sonunda nonvital dişlerin, vital pulpalı dişlere kıyasla yaklaşık üç kat daha fazla başarısızlık riski taşıdığı sonucunu ortaya koymuştur.

2.2.2. Metal seramik kronlar

Metal-seramik kronlar, kanal tedavili anterior dişlerin indirekt restorasyonunda yaygın olarak tercih edilmekte olup, estetik gereksinimlerin bulunduğu posterior dişlerde de tercih edilmektedir. Bu restorasyonların 3 yılda %100, 5 yılda %99 ve 11 yılda %95 oranında sağkalım gösterdiği bildirilmiştir (LEEMPOEL et al., 1985). Söz konusu çalışmada 601 tek ünitelik metal-seramik kron uzun dönemli olarak izlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen kanal tedavili dişlerin tamamı post ve kor destekli kronlarla restore edilmiş olup, bu dişler toplam örneklemin %39'unu oluşturmaktadır.

Walton (T. R. Walton, 2013) tarafından yapılan bir çalışmada, 2340 altın esaslı metal-seramik kronun uzun dönem sağkalımı değerlendirilmiştir. Çalışma örnekleminin %38,3'ünü kanal tedavili dişler oluşturmuştur (n = 895) ve bu restorasyonların, vital pulpalı dişlere uygulananlarla karşılaştırıldığında genel başarı oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Kanal tedavili dişler üzerine yerleştirilen metal-seramik kronların tahmini kümülatif sağkalım oranı 25 yıl sonunda %73,33 olarak hesaplanırken, canlı pulpalı dişler için bu oran %87,4 olarak bulunmuştur.

Uzun dönemli çalışmalar, metal-seramik kronların başarısızlık nedenleri arasında diş çürüğünü en sık görülen neden olarak bildirmiştir (Schwartz et al., 1970; J. N. Walton et al., 1986). Metal-seramik kronların anterior ve posterior dişlerdeki sağkalımı arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, anterior bölgede yer alan kronların daha fazla kırık nedeniyle müdahaleye ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (T. Walton, 1999).

2.2.3. Tam seramik kronlar

Tam seramik kronlar, hem anterior hem de posterior dişler için popüler bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Fonksiyonel kuvvetlere karşı yeterli

dayanıklılığa sahip materyallerin geliştirilmesi, estetik avantajlarla birleştğinde, bu restorasyonların kullanımında belirgin bir artışa yol açmıştır. Tam seramik restorasyonlar çeşitli yöntemlerle üretilmektedir; bu yöntemler arasında geleneksel feldspatik porselen, aluminöz porselen, cam infiltreli alumina, zirkonya, cam seramik, güçlendirilmiş cam seramik ve yoğun şekilde sinterlenmiş alumina yer almaktadır.

Posterior dişler için, parsiyel örtücü tam seramik kronlar, geleneksel kron restorasyonlara kıyasla daha konservatif bir alternatif sunabilir. Ferrari ve ark.(M. Ferrari et al., 2019) tarafından yapılan yakın tarihli randomize klinik bir çalışmada, parsiyel örtücü lityum-disilikat kronlarla restore edilen ve %50 veya daha fazla koronal rezidüel diş dokusu bulunan premolar ve molar dişlerde 3 yıllık restorasyon ve diş sağkalım oranları sırasıyla premolarlar için %93,3 ve molarlar için %100 olarak rapor edilmiştir. Diş tipi (premolar veya molar) ya da fiber post uygulanmasının sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamış olsa da, başarısızlık riski premolarlar için daha yüksek bulunmuştur.

Beş yıllık sağkalım oranlarını karşılaştıran sistematik bir derlemede, tam seramik ve metal destekli seramik kron restorasyonlarının benzer sağkalım oranları gösterdiği bildirilmiştir(Pjetursson et al., 2007). Ancak, dahil edilme kriterlerini karşılayan çalışmaların çoğunda dişlerin vital ya da nonvital (kanal tedavisi görmüş) olup olmadığı belirtilmediğinden, bu bulguların kanal tedavili dişlere doğrudan uygulanabilirliği sınırlıdır. Posterior dişlerde, yoğun sinterlenmiş alumina (Procera; Nobel Biocare, Zürich-Flughafen, İsviçre) ve güçlendirilmiş cam seramik kronlar (IPS Empress, IPS e.max; Ivoclar Vivadent, Schaan, Lihtenştayn), metal destekli seramik kronlarla benzer performans göstermiştir. Buna karşılık, cam seramik (DICOR; Dentsply Sirona, York, PA, ABD) ve In-Ceram (Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Almanya) kronlar premolar ve molar dişlerde daha düşük sağkalım oranlarına sahipti. Posterior tam seramik kronlar, anterior tam seramik kronlara kıyasla daha fazla başarısızlık göstermiştir. Tam seramik kronlarda en sık görülen başarısızlık tipi, %85 oranında core fraktürü olmuştur. Beş yıl sonunda metal destekli seramik kronların kümülatif başarısızlık oranı %4,4 iken, tüm tam seramik kronlar (dört alt türün tamamı dahil) için bu oran %6,7 olarak bildirilmiştir; ancak bu oranlar, restorasyon türleri arasında farklılıklar içerdiğinden dikkatle yorumlanmalıdır.

Aynı araştırma grubu tarafından yürütülen başka bir derleme çalışmasında(Sailer et al., 2015) 67 çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve toplamda 4663 metal destekli seramik ile 9434 tam seramik restorasyona ait veriler analiz edilmiştir; ancak bu restorasyonların kaçının vital ya da kanal tedavili dişlerde uygulandığına dair net bilgi verilmemiştir. Yazarlar, lökosit,

lityum disilikat güçlendirilmiş cam seramik ya da alumina bazlı oksit seramikten yapılmış tüm seramik kronların, hem anterior hem de posterior dişlerde altın esaslı metal destekli seramik kronlara alternatif olarak önerilebileceği sonucuna varmıştır. Feldspatik ve silika bazlı seramiklerin ise yalnızca anterior restorasyonlar için uygun olduğu belirtilmiştir. Katmanlı zirkonya esaslı kronlar, retansiyon kaybı ve seramik kaplamanın fraktürü nedeniyle yetersiz bulunmuştur. Bu bulguların monolitik zirkonya kronlar için geçerli olmadığı özellikle vurgulanmalıdır.

Tüm seramik kronlar üzerine yapılan bir prospektif çalışmada, post ve kor yapısı olmadan restore edilen kanal tedavili dişlerin daha yüksek başarısızlık oranına sahip olduğu gösterilmiştir(Toman & Toksavul, 2015). Bu çalışmada yalnızca 121 kronun 11'i kanal tedavili dişlere uygulanmış olmasına rağmen, 104,6 aylık takip süresinin sonunda kanal tedavili dişler için başarı oranı yalnızca %53,0 iken, vital dişlerde bu oran %91,3 olarak kaydedilmiştir.

2.2.4. İndirekt kompozit rezin restorasyonlar

Rezin kompozit, polimerik bir matriks içinde dağılmış inorganik (seramik, cam veya cam seramik), organik ya da kompozit dolgu partikülleri ile güçlendirilmiş bir yapıya sahiptir(Ferracane, 2011). Eski nesil rezin bloklar, yüksek rezin aşınması, yüzey cilasının kaybı ve renk stabilitesinin bozulması gibi sorunlara sahipti(Douglas, 2000). Bu durum, seramiklerin renk stabilitesi ve dayanıklılığı gibi avantajlı özellikleri ile kompozit rezinlerin düşük aşındırıcılık ve artırılmış fleksural özellikleri gibi avantajlarını birleştiren yeni formülasyonların geliştirilmesine neden olmuştur. Klinik ortamda CAD-CAM ile üretime yönelik geliştirilen bu yeni materyallerden ikisi: Cerasmart (GC Corporation, Tokyo, Japonya) ve Enamic (Vita Zahnfabrik), eski rezin bloklara göre daha iyi özelliklere sahiptir. Bu materyallerin üretimi kolaydır ve ağız içi onarımları da daha basittir. Bu restorasyonların üretiminde kullanılan CAD-CAM frezleri, seramik restorasyon frezlerinin 5–10 kullanım ömrüne karşılık 100 restorasyona kadar kullanılabilir. Cerasmart, ağırlıkça %71 oranında dolgu partikülleri içeren yüksek yoğunluklu bir kompozit rezin materyalidir.

Kanal tedavili dişlere uygulanan indirekt kompozit rezin onleylerin orta dönem sağkalımı, Chrepa ve ark.(Chrepa et al., 2014) tarafından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 31 premolar ve 159 molar olmak üzere toplam 189 restorasyon, 37 aylık takip süresi boyunca incelenmiştir. Takip süresinin sonunda restorasyon sağkalımı %96,8 olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak, kanal tedavili dişlerde belirli restorasyonların (altın, metal-seramik, tam seramik ve indirekt kompozit restorasyonlar) performansına yönelik

prospektif çalışmaların yeterli değildir. Mevcut literatürdeki veriler, genellikle canlı pulpalı dişlerle birlikte değerlendirilmiş olup, birçok çalışmada kanal tedavili dişlerin oranı oldukça düşüktür.

Mevcut retrospektif verilere göre, altın kuronların uzun dönem performansı oldukça yüksektir. Tam seramik restorasyonlara ilişkin çalışmalarda ise restorasyon tipine (örneğin kuron veya onley) dair daha fazla detay gerekmektedir. Kanal tedavili dişlere uygulanan indirekt kompozit restorasyonlara dair kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, orta vadede oldukça başarılı sonuçlar sunduğu görülmektedir. Ancak, bu materyallerin uzun dönem kullanımı için daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.5. Kök kanal postları

Post yerleştirilmesi, core restorasyonu ve son koronal restorasyonun tutuculuğunu artırmak amacıyla önerilmiştir; ancak, adezivle simante edilen postların kalan diş yapısını güçlendirmedeği bildirilmektedir(Borelli et al., 2012; Zicari et al., 2012). Travmaya uğramış, geniş kök kanallarına sahip ön dişlerde, adezivle bağlanan fiber postlar ile yapısal güçlendirme sağlanabileceği öne sürülmüştür(Ree & Schwartz, 2017). Ancak bu konuda yapılan in vitro çalışmalar çelişkili sonuçlar sunmakta(Brito-Júnior et al., 2014; Carvalho et al., 2005; Seto et al., 2013; Topçuoğlu et al., 2015) ve bu varsayımı destekleyecek daha fazla klinik veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Post yerleştirme kararı esas olarak koronal sert doku kaybı, diş tipi ve uygulanacak son restorasyon türüne bağlıdır. İndirekt restorasyonlarda post kullanımının, direkt restorasyonlara göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir(Naumann et al., 2016). Ancak, post yerleştirmenin klinik olarak olumlu etkisine dair kanıtlar halen tartışmalıdır. Ferrari ve arkadaşlarının(M. Ferrari et al., 2012) gerçekleştirdiği randomize kontrollü bir klinik çalışmada, fiber post yerleştirilmesi ve koronal doku kaybının, kanal tedavili premolar dişlerin sağkalımı ve restorasyon başarısı üzerinde anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada altı yıllık takip süresinde genel başarı oranı %60'a düşerken, üç koronal duvarı korunmuş ancak post yerleştirilmemiş gruptaki dişlerin, post içeren restorasyonlara göre daha düşük başarı oranına sahip olduğu dikkat çekmiştir. Buna karşılık, Bitter ve ark.(Bitter et al., 2009), yalnızca hiç dentin duvarı kalmamış dişlerde post kullanımının sağkalımı olumlu etkilediğini bildirmiştir. En az bir dentin duvarı kalan gruplarda ise post kullanımının herhangi bir fark yaratmadığı görülmüştür.

Uzun dönemli iki çalışma, hem direkt hem de indirekt restorasyonlarda, post destekli restorasyonlar ile postsuz restorasyonlar arasında anlamlı fark

bulamamıştır.(W. Fokkinga et al., 2008b; W. A. Fokkinga et al., 2007a) Ancak bu sonuçlar, yapısal kaybı fazla olan dişlerin postsuz gruplara dahil edilmemesinden ötürü yanlı olabilir. Benzer şekilde, Guldener ve arkadaşlarının(Guldener et al., 2017) çalışmasında, fiber postlar yalnızca büyük hacimli doku kaybı olan dişlere uygulanmıştır. Bu çalışmada, sekiz yıllık takip süresince fiber postla restore edilen ciddi derecede zayıflamış dişlerin sağkalımı (%94,3), post kullanılmadan restore edilenlere kıyasla (%76,6) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Aynı araştırma grubunun daha önceki bir çalışmasında(Salvi et al., 2007), ortalama dört yıllık takip sonunda post içeren ve içermeyen restorasyonlar arasında fark gözlenmemiştir. Cloet ve ark.(Cloet et al., 2017) tarafından yapılan çalışmada da benzer bir grup ayrımı yapılmış; ancak postsuz grup yalnızca iki veya daha fazla koronal duvarı kalan posterior dişleri içermiştir. Beş yıllık takipte her iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgular, posterior dişlerde post yerleştirilmesinin etkisini inceleyen bir başka çalışmayla da(M. Ferrari et al., 2019) doğrulanmıştır. Benzer şekilde, sınıf II kaviteye sahip kanal tedavili premolarlar üzerine yapılan bir çalışmada, karbon fiber post ile direkt kompozit restorasyon yapılan dişler ile Nayyar tekniği kullanılarak amalgamla restore edilen dişler arasında sağkalım oranı açısından fark gözlenmemiştir(Manocci et al., 2005). Pratiğe dayalı iki prospektif çalışmada ise postsuz restorasyonların 10 yıllık takipte %87 başarı oranına sahip olduğu(Wierichs et al., 2019), post destekli restorasyonların ise 6,5 yıl sonunda %72 başarı oranına sahip olduğu gösterilmiştir(Kramer et al., 2019). Ancak her iki çalışmada da yapısal kaybın benzer olup olmadığı net olarak belirtilmemiştir. Ayrıca, bu çalışmalarda yapısal kayıp, core restorasyonun restoratif yüzey sayısına göre değerlendirilmiş olup, kalan kavite duvarlarına göre değerlendirme yapan diğer çalışmalardan metodolojik olarak farklıdır. Kanal tedavili dişlerde restorasyon öncesinde yapısal kaybın tanımlanması önemli bir konudur. Ayrıca, cuspaları kapsayan restorasyon için yapılan preparasyon da kalan koronal diş yapısının miktarını etkileyebilir(M. Ferrari et al., 2017; Juloski et al., 2014). Ancak kalan diş dokusunun hassas şekilde değerlendirilmesi oldukça zordur ve bu nedenle çalışmalar arası karşılaştırılabilirlik sınırlıdır. Güncel literatür, kanal tedavili dişlerin sağkalımında post kullanımının katkı sağladığı yapısal kayıp düzeyini net olarak tanımlayamamaktadır.

Yük yönündeki değişiklikler nedeniyle, biyomekanik açıdan ön dişler, premolarlar ve molarların farklı davranışlar sergilediği öne sürülmektedir. Maksiller ön bölgede dişler yüksek makaslama (shear) kuvvetlerine maruz kalır ve bu durum, bu bölgeyi başarısızlık açısından yüksek riskli bir alan hâline getirmektedir(Naumann et al., 2005, 2008; M. Schmitter et al., 2011; Torblörner

& Fransson, 2004). Bu da bu bölgede post kullanımının daha sık gerekebileceği varsayımına yol açmaktadır; ancak bu durumun daha fazla değerlendirilmesi gereklidir.

2.2.5.1. Post çeşitleri ve materyalleri

Altın alaşımı veya kobalt-krom esaslı döküm post ve kor restorasyonları, kök kanal tedavisi görmüş dişlerin restorasyonunda onlarca yıldır kullanılmakta olup, klinik çalışmalar 10 yıl sonunda %84 ila %94 arasında değişen yüksek başarı oranları bildirmektedir(Cloet et al., 2017; Ellner et al., 2003). Ancak bu sistemlerin dezavantajları arasında, post boşluğunun hazırlanması sırasında ek dentin dokusunun uzaklaştırılması ve geçici restorasyon sürecinde oluşabilecek koronal sızıntı riski yer almaktadır. Klinik olarak, titanyum, paslanmaz çelik, altın alaşımları ve zirkonya gibi rijit post materyalleri ile karbon, cam veya kuartz fiber gibi esnek materyaller arasında bir seçim yapılması gerekmektedir. Postlar, kök kanalına pasif olarak veya vida (aktif) yoluyla yerleştirilebilir.

Esnek post sistemleri, özellikle karbon fiber postlar yaklaşık 30 yıl önce tanıtılmıştır(Dure et al., 1990). Estetik sorunları gidermek amacıyla epoksi veya metakrilat esaslı rezin matris içinde yer alan cam ve kuartz fiber postlar geliştirilmiştir. Bu postların adeziv olarak kök kanalına simantasyonu, sözde bir “monoblok” yapı oluşmasını sağlamalıdır(Tay & Pashley, 2007). Post, siman ve dentin dokusunun benzer elastik modüllere sahip olması, gerilimin daha homojen dağılmasını sağlamakta ve rijit postlara kıyasla kök fraktürü oluşumunu anlamlı düzeyde azaltmaktadır(Zhou & Wang, 2013). Bununla birlikte, bağlanmamış fiber postların, in vitro olarak metal postlara göre kök yapılarında daha yüksek gerilim konsantrasyonu oluşturduğu bildirilmiştir(Santos et al., 2010). Günümüze kadar klinik veriler, fiber post kullanımının kök fraktürlerini azalttığına dair güçlü bir kanıt sunmamaktadır(Figueiredo et al., 2015; Naumann et al., 2017); ayrıca, prospektif klinik veriler de rijit ve esnek postların dişin sağkalımı ve restorasyon başarısı açısından üstünlüğünü göstermemiştir(Cloet et al., 2017; Sarkis-Onofre et al., 2014; Sterzenbach et al., 2012). Bazı çalışmalar, fiber postların metal vida postlarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sağkalım oranları sunduğunu göstermiştir(M. Schmitter et al., 2011). Yeni bir meta-analiz ise fiber postların orta vadeli sağkalım oranlarının metal postlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu bildirmiştir(Wang et al., 2019). Ancak, Schmitter ve ark.(M. Schmitter et al., 2011) tarafından bildirilen başarısızlık oranlarının diğer çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğu, bunun da tedavilerin öğrenciler tarafından gerçekleştirilmiş olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Öte yandan, vida tipi postların kullanımıyla ilişkili fraktürlerin daha önceki çalışmalarda da gösterilmiş olması(Fox et al.,

2004), bu tür postların kullanımından kaçınılması gerektiğini göstermektedir. Söz konusu meta-analiz, yüksek orandaki katılımı bırakan hasta nedeniyle Naumann ve ark.(Naumann et al., 2017) tarafından bildirilen uzun dönem verileri hariç tutmuştur; ancak 8 yılın ardından sağkalım oranında önemli bir düşüş gözlenmiş olup, 11 yıl sonunda fiber postlar için kümülatif sağkalım oranı %58,7, titanyum postlar için ise %74,2 olarak bildirilmiştir. Yine de post tipi açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir. Başka bir derleme, kalan diş dokusu sınırlı olan endodontik olarak tedavi edilmiş dişlerin restorasyonunda rijit post materyallerinin tercih edilmesini önermektedir(Sarkis-Onofre et al., 2017). Renk uyumlu, metal içermeyen alternatifler arasında yer alan rijit zirkonya postlara ilişkin veriler ise oldukça sınırlıdır. On yıllık retrospektif bir çalışmada, zirkonya postlar için sağkalım oranı %81,3 olarak bildirilmiştir(Bateli et al., 2014).

Kök kanal tedavisi görmüş dişlerin uzun dönem sağkalımını etkileyen en önemli faktörlerden biri, kalan koronal diş dokusunun miktarıdır. Bu nedenle, post boşluğu hazırlığı sırasında ek dentin kaybından kaçınılmalıdır(Ikram et al., 2009; Lang et al., 2006). Gereksiz dentin uzaklaştırılmasını önlemek amacıyla, post boşluğu hazırlığı yapılmaksızın dahi düzensiz kök kanallarına adeziv olarak adapte edilebilen, kişiye özel fiber demet sistemleri geliştirilmiştir. Ancak, bu restorasyonlara dair klinik veriler sınırlı ve tutarsızdır. Ferrari ve ark.(M. Ferrari et al., 2012), prefabrike postlara kıyasla fiber demetlerin altı yıl sonunda daha düşük başarı gösterdiğini bildirmiştir. Buna karşılık, Cloet ve ark.(Cloet et al., 2017), beş yıl sonunda fiber postlar, döküm post-kor sistemleri ve prefabrike fiber postlar arasında benzer başarı oranları gözlemlemiştir. Kişiye özel fiber postlar ve post boşluğu hazırlığının atlanmasının etkilerine ilişkin önerilerde bulunulabilmesi için daha fazla klinik veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.5.2. Post adezyonu

Adezif olarak simante edilmiş endodontik postlarla restore edilen dişlerde, bağlantı kaybı (debonding) en sık görülen başarısızlıklardan biri olarak tanımlanmıştır(Rasimick et al., 2010) ve bu durum, doğrudan kök kanalındaki adeziv bağlanma problemleriyle ilişkilidir (örn. yetersiz polimerizasyon, adeziv ve siman materyalinin yetersiz uygulanması, çözücülerin yeterince uzaklaştırılmaması). Postların simantasyonu için; total-etch (asit-yık) ve self-etch adezivlerin ayrı ayrı uygulanmasıyla kullanılan reçine simanlar ile self-adeziv rezin simanlar (SAR) dahil olmak üzere çeşitli adeziv stratejiler önerilmiştir. Kanal içindeki post boşluğunun hazırlanması, endodontik smear tabakasından daha kalın olan ve gutta-percha ile sealer kalıntılarından oluşan sekonder smear tabakası oluşturur(Breschi et al., 2009). Bu da kanal içindeki bağlanmayı olumsuz etkileyebilir(Goracci et al., 2005) ve bu nedenle fosforik

asitle etch-and-rinse adezivlerin kullanılması önerilmektedir. Ancak bu yöntem oldukça teknik duyarlıdır. Kök kanalı dentinindeki düzensiz morfoloji(Mjör et al., 2001), yüksek C-faktörü(Tay et al., 2005; Tay & Pashley, 2007) ve sınırlı görüş nedeniyle adeziv tekniklerin uygulanması zordur; bu nedenle uygun siman sisteminin seçimi ve uygulaması büyük önem taşır. Kök kanalı içinde ışıkla kürlenme ve fiber postlar aracılığıyla ışık iletimi sınırlıdır(Goracci et al., 2008). Bu nedenle, materyallerin doğru şekilde polimerize olmasını sağlamak için dual-cure sistemlerin kullanılması önerilmektedir. İn vitro veriler temel alınarak yapılan bir meta-analiz, SAR simanlarının fiber postların tutuculuğu açısından avantajlı olduğunu öne sürmüştür(Sarkis-Onofre et al., 2014); bu durum, SAR simanlarının daha az teknik duyarlılık gerektirmesiyle ilişkilendirilebilir. Ancak, randomize kontrollü bir çalışmada, etch-and-rinse adeziv ile uygulanan geleneksel rezin simanlarda 6 yıl sonra daha yüksek bağlantı kaybı oranları gözlenmemiştir(Bergoli et al., 2018).

Rezin simanların kök kanalına uygulanması, küçük uygulama uçları kullanılarak dikkatli bir şekilde yapılmalıdır(Watzke et al., 2008); çünkü siman tabakasındaki boşluklar ve kusurlar, kök dentiniyle adeziv arayüzün uzun dönem stabilitesini etkileyebilir(Soares et al., 2020). Ayrıca, kök kanalındaki gutta-percha ile post arasında kalan boşluklar, post-core ile restore edilmiş dişlerde tedavi sonrası periradiküler hastalıkların artmasıyla ilişkilendirilmiştir(Moshonov et al., 2005).

Kök kanal dentini üzerinde sağlam ve temiz bir bağ yüzeyi elde etmek amacıyla, çeşitli temizleme yöntemleri ve irrigasyon protokolleri in vitro olarak değerlendirilmiştir(Bitter et al., 2012, 2013, 2014; Cecchin et al., 2011, 2014; Gu et al., 2009). Ancak, kullanılan adeziv sistemlere bağlı olarak etkileri değiştiği için post simantasyonu öncesinde belirli bir irrigasyon protokolü önerilememektedir. EDTA kullanımı, yalnızca self-adeziv sistemlerde faydalı görünmektedir(Gu et al., 2009), ancak etch-and-rinse sistemlerde bağlanma dayanımını azaltabilir(Bitter et al., 2013). Etanol ve klorheksidinin uzun dönem bağlanma dayanımı üzerindeki etkileri in vitro olarak çelişkilidir(Bitter et al., 2014, 2017; Cecchin et al., 2011, 2014). Sonuç olarak, optimal adeziv simantasyon işlemi için temiz ve uygun şekilde kurutulmuş bir dentin yüzeyi sağlamak dışında kesin klinik öneriler yapılamaz.

Sonuç olarak, çoğu çalışma, post yerleştirilmeden restore edilen kök kanal tedavili dişleri, en az iki sağlam kavite duvarı bulunan vakalarla sınırlamakta ve bu durumlarda yüksek başarı ve sağkalım oranları bildirmektedir(Cloet et al., 2017; W. Fokkinga et al., 2008; W. A. Fokkinga et al., 2007). Nitekim, güncel derlemeler de doku kaybı sınırlı olan kök dolgulu dişlerin post

yerleştirilmesinden anlamlı bir fayda görmediğini göstermektedir(Aur lio et al., 2016; Marchionatti et al., 2017; Naumann et al., 2018). Postların sağladığı ek retansiyon, çoğu zaman sağlam diş dokusunun feda edilmesi pahasına elde edilir ve bu durum diş daha da zayıflatabilir. Bu nedenle, koronal diş yapısı kaybı arttıkça, postun klinik değeri de artar şeklinde bir kabul ortaya çıkmaktadır(Bitter et al., 2009; M. Ferrari et al., 2012; Naumann et al., 2018). Biyomekanik değerlendirmeler, özellikle maksiller  n bölgede yüksek mekanik baőarisızlık riski nedeniyle, bu bölgede post kullanımına daha sık ihtiyaç duyulabileceğini düşündürmektedir(M. Schmitter et al., 2011; Torblörner & Fransson, 2004). Ancak bu görüş, daha fazla klinik kanıt ile desteklenmeye ihtiyaç duymaktadır.

Post materyaliyle ilgili olarak, klinik önerilerde bulunmaya yeterli veri henüz mevcut değildir. Rigid (sert) ya da fleksibl (esnek) post materyallerinden herhangi birinin diş sağkalımı açısından üstün olduğunu gösteren klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Bununla birlikte, post-endodontik kron restorasyonlarda, ferrule etkisinin diş veya kök kırıklarının önlemede kritik öneme sahip olduğu, hatta post materyalinden daha önemli olabileceği belirtilmektedir(Naumann et al., 2018). Ayrıca, özellikle servikal bölgedeki diş dokusunun korunması amacıyla, aşırı post boşluğu preparasyonlarından kaçınılmalıdır. Uygun şekilde gerçekleştirilmiş bir adeziv simantasyon prosedürü, temizlenmiő ve yeterince kurutulmuş bir dentin yüzeyi dahil olmak üzere, kullanılan bağlanma protokolü veya siman materyalinden çok daha fazla önem taşımaktadır. Rezin simanın kök kanalına uygulanması sırasında uygun aplikatör uçlarının kullanılması; hem siman içerisinde hem de kök dolgu materyali ile post arasında boőluk oluşumunu önlemek adına büyük önem taşır.

2.2.6. Endokronlar

Post yerleştirilmesine alternatif bir yaklaşım ise, pulpa odasının dentin yüzeyine adeziv olarak yapıőtırılan endokronların kullanılmasıdır; bu yöntem esas olarak posterior dişlerde uygulanmaktadır. Feldspatik blok seramiklerden yapılan endokronların molarlarda dört yıllık bir çalışmada %87,1 (Bindl et al., 2005), on yıllık bir takipte ise %90,5 (Otto & Mörmann, 2015) oranında tatmin edici sağkalım gösterdiği bildirilmiştir; bu oranlar, kron kaplaması yapılan kontrol dişlerle anlamlı farklılık göstermemiştir. Öte yandan, premolar dişlerde dört yıllık değerlendirmede sağkalım oranı %68,8 olarak bulunmuş ve bu oran, kron kaplamaya kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur(Bindl et al., 2005). On yıllık bir çalışmada premolarlar için %75'lik bir sağkalım oranı bildirilmiştir; ancak bu çalışmada değerlendirilen premolar sayısının düşük olduğu belirtilmiştir(Otto & Mörmann, 2015). Endokronların baőarisızlık nedenleri arasında en sık görülen sorun debonding (adeziv bağlantının kopması) olarak

tespit edilmiştir. Premolarlardaki daha yüksek başarısızlık oranı ile ilgili olarak, yazarlar molarlarda mevcut bağlanma yüzeyinin premolarlara kıyasla daha geniş olduğunu ve premolarlarda kron yüksekliğinin daha elverişsiz olması nedeniyle daha yüksek kaldırma etkisi beklendiğini belirtmişlerdir.

Yalnızca molar dişlere odaklanan bir diğer prospektif klinik çalışma, endokron restorasyonların yedi yıllık takip süresi sonunda %99,78'lik bir sağkalım oranına sahip olduğunu bildirmiştir; bu oran, tam kron kaplamaları ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermemiştir(Fages et al., 2017). Bu bulgu, çoğunlukla posterior dişleri içeren bir retrospektif çalışma ile de uyumludur; söz konusu çalışmada 10 yıllık kümülatif sağkalım oranı %98,8 olarak bildirilmiştir(Belleflamme et al., 2017).

Mevcut klinik çalışmalarda endokron üretimi için feldspatik seramik bloklar veya lityum disilikat seramikler tercih edilen materyaller olmuştur. Hibrit materyaller, örneğin multifaz kompozit reçineler de endokron yapımında önerilmiştir; çünkü bu materyallerin elastikiyet modülü dentine benzerdir. Bu sayede, uygulanan kuvvetler altında dentin ve restorasyon-diş arayüzü içerisinde oluşan gerilim piklerini absorbe ederek azaltabilecekleri varsayılmaktadır(Gresnigt et al., 2016; Rocca et al., 2016). Ancak bu etkiler sadece in vitro ortamda gösterilmiştir.

Endokronlara yönelik yakın tarihli bir derleme, kompozit yapıştırma materyalleri ile yüksek adeziv bağlanma sağlayan materyallerin, özellikle lityum disilikatların tercih edilmesi gerektiğini vurgulamıştır; zira endokron restorasyonlarda debonding (bağlantı kaybı) riski yüksek olarak bildirilmektedir(Govare & Contrepolis, 2020).

Sonuç olarak; multifaz kompozit endokronlara ilişkin olarak, restorasyon başarısına dair herhangi bir prospektif klinik veri bulunmadığından, bu materyallerle ilgili kesin klinik önerilerde bulunmak mümkün değildir. Ancak genel anlamda endokronlar üzerine daha fazla klinik veriye ihtiyaç duyulsa da, adeziv simantasyon prosedürünün doğru şekilde uygulanması koşuluyla, endokronların kök kanal tedavisi görmüş molar dişlerin restorasyonunda uygun bir alternatif olabileceği sonucuna varılabilir.

3. Sonuçlar

Mevcut kanıtların tümü, posterior dişlerin restorasyonunda tam seramik kronlar, onleyle ve endokronlar gibi çağdaş restoratif tekniklerin, metal-seramik kronlarla benzer dayanıklılığa sahip olduğunu göstermektedir. Bu restorasyonların performansını doğrulamak amacıyla, daha uzun takip süresine

sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, bu restorasyonların simantasyon protokolü, başarısında kritik bir rol oynamaktadır.

Fiber postlarla restore edilen dişlerin, direkt veya indirekt metal postlarla restore edilen dişlerle benzer sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Mümkün olan en fazla miktarda dentinin korunmasına izin veren adeziv tekniklerle post yerleştirilmesi önerilmektedir. Simantasyon protokollerinin kusursuz uygulanması, uygun siman uygulama uçlarının kullanımı da dahil olmak üzere, post yerleşimi için esastır. Bununla birlikte, mevcut verilere göre özel bir simantasyon protokolü önermek mümkün değildir.

Gelecekteki araştırmaların, minimal invaziv endodontik-restoratif yaklaşımlarla restore edilen kanal tedavili dişlerin uzun dönem sağkalımını değerlendiren randomize klinik çalışmalara yönelmesi gerekmektedir. Dijital tarama teknolojisinin kullanımı, kalan diş yapısının hacimsel olarak doğru değerlendirilmesini sağlayarak sağkalım analizleri için somut niteliksel veriler sunma potansiyeline sahiptir.

Referanslar

- Adolph, G., Zehnder, M., Bachmann, L. M., & Göhring, T. N. (2007). Direct Resin Composite Restorations in Vital Versus Root-filled Posterior Teeth: A Controlled Comparative Long-term Follow-up. *Operative Dentistry*, 32(5), 437–442. <https://doi.org/10.2341/06-147>
- Arola, D., & Reprogl, R. K. (2005). Effects of aging on the mechanical behavior of human dentin. *Biomaterials*, 26(18), 4051–4061. <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2004.10.029>
- Aurélio, I. L., Fraga, S., Rippe, M. P., & Valandro, L. F. (2016). Are posts necessary for the restoration of root filled teeth with limited tissue loss? A structured review of laboratory and clinical studies. *International Endodontic Journal*, 49(9), 827–835. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12538>
- Bateli, M., Kern, M., Wolkewitz, M., Strub, J. R., & Att, W. (2014). A retrospective evaluation of teeth restored with zirconia ceramic posts: 10-year results. *Clinical Oral Investigations*, 18(4), 1181–1187. <https://doi.org/10.1007/S00784-013-1065-5>
- Belleflamme, M. M., Geerts, S. O., Louwette, M. M., Grenade, C. F., Vanheusden, A. J., & Mainjot, A. K. (2017). No post-no core approach to restore severely damaged posterior teeth: An up to 10-year retrospective study of documented endocrown cases. *Journal of Dentistry*, 63, 1–7. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2017.04.009>
- Bergoli, C. D., Brondani, L. P., Wandscher, V. F., Pereira, G. K. R., Cenci, M. S., Pereira-Cenci, T., & Valandro, L. F. (2018). A multicenter randomized double-blind controlled clinical trial of fiber post cementation strategies. *Operative Dentistry*, 43(2), 128–135. <https://doi.org/10.2341/16-278-C>
- Bindl, A., Richter, B., & Mörmann, W. (2005). Survival of ceramic computer-aided design/manufacturing crowns bonded to preparations with reduced macroretention geometry-Web of Science Core Collection. *International Journal of Prosthodontics*, 18(3), 219–224. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000229247200009>
- Bitter, K., Aschendorff, L., Neumann, K., Blunck, U., & Sterzenbach, G. (2014). Do chlorhexidine and ethanol improve bond strength and durability of adhesion of fiber posts inside the root canal? *Clinical Oral Investigations*, 18(3), 927–934. <https://doi.org/10.1007/S00784-013-1040-1>
- Bitter, K., Eirich, W., Neumann, K., Weiger, R., & Krastl, G. (2012). Effect of cleaning method, luting agent and preparation procedure on the retention of fibre posts. *International Endodontic Journal*, 45(12), 1116–1126. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2012.02081.X>

- Bitter, K., Hambarayan, A., Neumann, K., Blunck, U., & Sterzenbach, G. (2013). Various irrigation protocols for final rinse to improve bond strengths of fiber posts inside the root canal. *European Journal of Oral Sciences*, 121(4), 349–354. <https://doi.org/10.1111/EOS.12057>
- Bitter, K., Noetzel, J., Stamm, O., Vaudt, J., Meyer-Lueckel, H., Neumann, K., & Kielbassa, A. M. (2009). Randomized Clinical Trial Comparing the Effects of Post Placement on Failure Rate of Postendodontic Restorations: Preliminary Results of a Mean Period of 32 Months. *Journal of Endodontics*, 35(11), 1477–1482. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2009.07.026>
- Bitter, K., Polster, L., Askar, H., von Stein-Lausnitz, M., & Sterzenbach, G. (2017). Effect of Final Irrigation Protocol and Etching Mode on Bond Strength of a Multimode Adhesive in the Root Canal. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 245–252. <https://doi.org/10.3290/J.JAD.A38415>
- Borelli, B., Sorrentino, R., Zarone, F., & Ferrari, M. (2012). Effect of the length of glass fiber posts on the fracture resistance of restored maxillary central incisors-Web of Science Core Collection. *American Journal of Dentistry*, 25(2), 79–83. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000303969300003>
- Breschi, L., Mazzoni, A., De Stefano Dorigo, E., & Ferrari, M. (2009). Adhesion to intraradicular dentin: A review. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 23(7–8), 1053–1083. <https://doi.org/10.1163/156856109X440957>
- Brito-Júnior, M., Pereira, R. D., Veríssimo, C., Soares, C. J., Faria-e-Silva, A. L., Camilo, C. C., & Sousa-Neto, M. D. (2014). Fracture resistance and stress distribution of simulated immature teeth after apexification with mineral trioxide aggregate. *International Endodontic Journal*, 47(10), 958–966. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12241>
- Carvalho, C. A. T., Valera, M. C., Oliveira, L. D., & Camargo, C. H. R. (2005). Structural resistance in immature teeth using root reinforcements in vitro. *Dental Traumatology*, 21(3), 155–159. <https://doi.org/10.1111/J.1600-9657.2005.00312.X>
- Cecchin, D., De Almeida, J. F. A., Gomes, B. P. F. A., Zaia, A. A., & Ferraz, C. C. R. (2011). Influence of chlorhexidine and ethanol on the bond strength and durability of the adhesion of the fiber posts to root dentin using a total etching adhesive system. *Journal of Endodontics*, 37(9), 1310–1315. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.05.004>
- Cecchin, D., Giacomini, M., Farina, A. P., Bhering, C. L., Mesquita, M. F., & Ferraz, C. C. (2014). Effect of chlorhexidine and ethanol on push-out bond strength

- of fiber posts under cyclic loading. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 16(1), 87–92. <https://doi.org/10.3290/J.JAD.A30556>
- Chrepa, V., Konstantinidis, I., Kotsakis, G. A., & Mitsias, M. E. (2014). The survival of indirect composite resin onlays for the restoration of root filled teeth: A retrospective medium-term study. *International Endodontic Journal*, 47(10), 967–973. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12242>
- Clark, D., & Khademi, J. (2010). Modern Molar Endodontic Access and Directed Dentin Conservation. *Dental Clinics of North America*, 54(2), 249–273. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.01.001>
- Cloet, E., Debels, E., & Naert, I. (2017). Controlled Clinical Trial on the Outcome of Glass Fiber Composite Cores Versus Wrought Posts and Cast Cores for the Restoration of Endodontically Treated Teeth: A 5-Year Follow-up Study. *The International Journal of Prosthodontics*, 71–79. <https://doi.org/10.11607/IJP.4861>
- Douglas, R. D. (2000). Color stability of new-generation indirect resins for prosthodontic application. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 83(2), 166–170. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(00\)80008-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(00)80008-6)
- Driscoll, C. O., Dowker, S. E. P., Anderson, P., Wilson, R. M., & Gulabivala, K. (2002). Effects of sodium hypochlorite solution on root dentine composition. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 13(2), 219–223. <https://doi.org/10.1023/A:1013894432622>
- Dure, B., Reynaud, M., & Duret, F. (1990). New concept of coronoradicular reconstruction: the Composipost (1). *L Chirurgien- Dentiste de France*, 22(60), 131–141. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2272223/>
- Ellner, S., Bergendal, T., & Bergman, B. (2003). Four post-and-core combinations as abutments for fixed single crowns: A prospective up to 10-year study-Web of Science Core Collection. *International Journal of Prosthodontics*, 16(3), 249–254. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000183116000007>
- Fages, M., Raynal, J., Tramini, P., Cuisinier, F., & Durand, J.-C. (2017). Chairside Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacture All-Ceramic Crown and Endocrown Restorations: A 7-Year Survival Rate Study. *The International Journal of Prosthodontics*, 30(6), 556–560. <https://doi.org/10.11607/IJP.5132>
- Fawzy, A. S., Nitisusanta, L. I., Iqbal, K., Daoood, U., & Neo, J. (2012). Riboflavin as a dentin crosslinking agent: Ultraviolet A versus blue light. *Dental Materials*, 28(12), 1284–1291. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2012.09.009>

- Ferracane, J. L. (2011). Resin composite - State of the art. *Dental Materials*, 27(1), 29–38. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2010.10.020>
- Ferrari, M., Ferrari Cagidiaco, E., Goracci, C., Sorrentino, R., Zarone, F., Grandini, S., & Joda, T. (2019). Posterior partial crowns out of lithium disilicate (LS2) with or without posts: A randomized controlled prospective clinical trial with a 3-year follow up. *Journal of Dentistry*, 83, 12–17. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2019.01.004>
- Ferrari, M., Sorrentino, R., Juloski, J., Grandini, S., Carrabba, M., Discepoli, N., & Ferrari Cagidiaco, E. (2017). Post-Retained Single Crowns versus Fixed Dental Prostheses: A 7-Year Prospective Clinical Study. *Journal of Dental Research*, 96(13), 1490–1497. <https://doi.org/10.1177/0022034517724146>
- Ferrari, M., Vichi, A., Fadda, G. M., Cagidiaco, M. C., Tay, F. R., Breschi, L., Polimeni, A., & Goracci, C. (2012). A Randomized Controlled Trial of Endodontically Treated and Restored Premolars. *Journal of Dental Research*, 91, S72–S78. <https://doi.org/10.1177/0022034512447949>
- Figueiredo, F. E. D., Martins-Filho, P. R. S., & Faria-E-Silva, A. L. (2015). Do metal post-retained restorations result in more root fractures than fiber post-retained restorations? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 41(3), 309–316. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2014.10.006>
- Fokkinga, W. A., Kreulen, C. M., Bronkhorst, E. M., & Creugers, N. H. J. (2007a). Up to 17-year controlled clinical study on post-and-cores and covering crowns. *Journal of Dentistry*, 35(10), 778–786. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2007.07.006>
- Fokkinga, W. A., Kreulen, C. M., Bronkhorst, E. M., & Creugers, N. H. J. (2007b). Up to 17-year controlled clinical study on post-and-cores and covering crowns. *Journal of Dentistry*, 35(10), 778–786. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.07.006>
- Fokkinga, W., Kreulen, C., Bronkhorst, E., & Creugers, N. (2008a). Composite resin core-crown reconstructions: An up to 17-year follow-up of a controlled clinical trial-Web of Science Core Collection. *International Journal of Prosthodontics*, 21(2), 109–115. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000254785700002>
- Fokkinga, W., Kreulen, C., Bronkhorst, E., & Creugers, N. (2008b). Composite resin core-crown reconstructions: An up to 17-year follow-up of a controlled clinical trial-Web of Science Core Collection. *International Journal of Prosthodontics*, 21(2), 109–115. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000254785700002>

- Fox, K., Wood, D. J., & Youngson, C. C. (2004). A clinical report of 85 fractured metallic post-retained crowns. *International Endodontic Journal*, 37(8), 561–573. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2004.00849.X>
- Fuss, Z., Lustig, J., Katz, A., & Tamse, A. (2001). An evaluation of endodontically treated vertical root fractured teeth: Impact of operative procedures. *Journal of Endodontics*, 27(1), 46–48. <https://doi.org/10.1097/00004770-200101000-00017>
- Goracci, C., Corciolani, G., Vichi, A., & Ferrari, M. (2008). Light-transmitting ability of marketed fiber posts. *Journal of Dental Research*, 87(12), 1122–1126. <https://doi.org/10.1177/154405910808701208>
- Goracci, C., Sadek, F., Fabianelli, A., Tay, F., & Ferrari, M. (2005). Evaluation of the adhesion of fiber posts to intraradicular dentin. *Operative Dentistry*, 30(5), 627–635. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000232117500009>
- Govare, N., & Contrepois, M. (2020). Endocrowns: A systematic review. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 123(3), 411–418.e9. <https://doi.org/10.1016/J.PROSDENT.2019.04.009>
- Gresnigt, M. M. M., Özcan, M., Van Den Houten, M. L. A., Schipper, L., & Cune, M. S. (2016). Fracture strength, failure type and Weibull characteristics of lithium disilicate and multiphase resin composite endocrowns under axial and lateral forces. *Dental Materials*, 32(5), 607–614. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2016.01.004>
- Grigoratos, D., Knowles, J., Ng, Y. L., & Gulabivala, K. (2001). Effect of exposing dentine to sodium hypochlorite and calcium hydroxide on its flexural strength and elastic modulus. *International Endodontic Journal*, 34(2), 113–119. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.2001.00356.X>
- Gu, X. H., Mao, C. Y., Liang, C., Wang, H. M., & Kern, M. (2009). Does endodontic post space irrigation affect smear layer removal and bonding effectiveness? *European Journal of Oral Sciences*, 117(5), 597–603. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0722.2009.00661.X>
- Guldener, K. A., Lanzrein, C. L., Siegrist Guldener, B. E., Lang, N. P., Ramseier, C. A., & Salvi, G. E. (2017). Long-term Clinical Outcomes of Endodontically Treated Teeth Restored with or without Fiber Post-retained Single-unit Restorations. *Journal of Endodontics*, 43(2), 188–193. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2016.10.008>
- Hansen, E. K., & Asmussen, E. (1993). Cusp fracture of endodontically treated posterior teeth restored with amalgam: Teeth restored in Denmark before 1975 versus after 1979. *Acta Odontologica Scandinavica*, 51(2), 73–77. <https://doi.org/10.3109/00016359309041151>

- Helfer, A. R., Melnick, S., & Schilder, H. (1972). Determination of the moisture content of vital and pulpless teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 34(4), 661–670. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(72\)90351-9](https://doi.org/10.1016/0030-4220(72)90351-9)
- Holt, V. P. (2010). Book Review: Adhesive Restoration of Endodontically Treated Teeth. *Primary Dental Care*, 17(1), 37–37. <https://doi.org/10.1308/135576110790307636>
- Ikram, O. H., Patel, S., Sauro, S., & Mannocci, F. (2009). Micro-computed tomography of tooth tissue volume changes following endodontic procedures and post space preparation. *International Endodontic Journal*, 42(12), 1071–1076. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2009.01632.X>
- Juloski, J., Fadda, G. M., Monticelli, F., Fajó-Pascual, M., Goracci, C., & Ferrari, M. (2014). Four-year Survival of Endodontically Treated Premolars Restored with Fiber Posts. *Journal of Dental Research*, 93, 52S–58S. <https://doi.org/10.1177/0022034514527970>
- Kishen, A., & Asundi, A. (2005). Experimental investigation on the role of water in the mechanical behavior of structural dentine. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 73(2), 192–200. <https://doi.org/10.1002/JBM.A.30288>
- Kishen, A., Shrestha, S., Shrestha, A., Cheng, C., & Goh, C. (2016). Characterizing the collagen stabilizing effect of crosslinked chitosan nanoparticles against collagenase degradation. *Dental Materials*, 32(8), 968–977. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2016.05.005>
- Kramer, E. J., Meyer-Lueckel, H., Wolf, T. G., Schwendicke, F., Naumann, M., & Wierichs, R. J. (2019). Success and survival of post-restorations: six-year results of a prospective observational practice-based clinical study. *International Endodontic Journal*, 52(5), 569–578. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13040>
- Kruzic, J. J., Nalla, R. K., Kinney, J. H., & Ritchie, R. O. (2003). Crack blunting, crack bridging and resistance-curve fracture mechanics in dentin: Effect of hydration. *Biomaterials*, 24(28), 5209–5221. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00458-7](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00458-7)
- Lang, H., Korkmaz, Y., Schneider, K., & Raab, W. H. M. (2006). Impact of endodontic treatments on the rigidity of the root. *Journal of Dental Research*, 85(4), 364–368. <https://doi.org/10.1177/154405910608500416>
- LEEMPOEL, P. J. B., ESCHEN, S., DE HAAN, A. F. J., & VAN'T HOF, M. A. (1985). An evaluation of crowns and bridges in a general dental practice. *Journal of Oral Rehabilitation*, 12(6), 515–528. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2842.1985.TB01299.X>

- Lempel, E., Lovász, B. V., Bihari, E., Krajczár, K., Jeges, S., Tóth, Á., & Szalma, J. (2019). Long-term clinical evaluation of direct resin composite restorations in vital vs. endodontically treated posterior teeth — Retrospective study up to 13 years. *Dental Materials*, 35(9), 1308–1318. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2019.06.002>
- Lertchirakarn, V., Palamara, J. E. A., & Messer, H. H. (2003). Patterns of vertical root fracture: Factors affecting stress distribution in the root canal. *Journal of Endodontics*, 29(8), 523–528. <https://doi.org/10.1097/00004770-200308000-00008>
- Li, F. C., Nicholson, E., Singh, C. V., & Kishen, A. (2020). Microtissue Engineering Root Dentin with Photodynamically Cross-linked Nanoparticles Improves Fatigue Resistance of Endodontically Treated Teeth. *Journal of Endodontics*, 46(5), 668–674. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2020.01.021>
- Loewenstein, W. R., & Rathkamp, R. (1955). A study on the pressoreceptive sensibility of the tooth. *Journal of Dental Research*, 34(2), 287–294. <https://doi.org/10.1177/00220345550340021701>,
- Mannocci, F., Bertelli, E., Sherriff, M., Watson, T. F., & Ford, T. R. P. (2002). Three-year clinical comparison of survival of endodontically treated teeth restored with either full cast coverage or with direct composite restoration. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 88(3), 297–301. <https://doi.org/10.1067/MPR.2002.128492>
- Manocci, F., Qualtrough, A., Worthington, H., Watson, T., & Ford, T. (2005). Randomized clinical comparison of endodontically treated teeth restored with amalgam or with fiber posts and resin composite: Five-year results-Web of Science Core Collection. *Operative Dentistry*, 30(1), 9–15. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000226843500003>
- Marchionatti, A. M. E., Wandscher, V. F., Rippe, M. P., Kaizer, O. B., & Valandro, L. F. (2017). Clinical performance and failure modes of pulpless teeth restored with posts:a systematic review. *Brazilian Oral Research*, 31, 1–14. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.VOL31.0064>
- Marending, M., Luder, H. U., Brunner, T. J., Knecht, S., Stark, W. J., & Zehnder, M. (2007). Effect of sodium hypochlorite on human root dentine - Mechanical, chemical and structural evaluation. *International Endodontic Journal*, 40(10), 786–793. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2007.01287.X>
- McCabe, P. (1995). Amalgam crown restorations for posterior endodontically treated teeth - PubMed. *Journal of Irish Dental Association*, 41(1), 7–15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8975057/>

- Minimally invasive endodontics* | Quintessenz Verlags-GmbH. (n.d.). Retrieved July 12, 2025, from <https://www.quintessence-publishing.com/deu/de/article/840811/quintessence-international/2015/02/minimally-invasive-endodontics>
- Mjör, I. A., Smith, M. R., Ferrari, M., & Mannocci, F. (2001). The structure of dentine in the apical region of human teeth. *International Endodontic Journal*, 34(5), 346–353. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.2001.00393.X>
- Moshonov, J., Slutzky-Goldberg, I., Gottlieb, A., & Peretz, B. (2005). The effect of the distance between post and residual gutta-percha on the clinical outcome of endodontic treatment. *Journal of Endodontics*, 31(3), 177–179. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000137646.07662.8E>
- Nadeau, B., Chen, Z., & Kishen, A. (2019). Free Water Loss–induced Heterogeneous Residual Strain and Reduced Fatigue Resistance in Root Dentin: A 3-dimensional Digital Image Correlation Analysis. *Journal of Endodontics*, 45(6), 742–749. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2019.03.012>
- Naumann, M., Blankenstein, F., Kießling, S., & Dietrich, T. (2005). Risk factors for failure of glass fiber-reinforced composite post restorations: A prospective observational clinical study. *European Journal of Oral Sciences*, 113(6), 519–524. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0722.2005.00257.X>
- Naumann, M., Neuhaus, K. W., Kölpin, M., & Seemann, R. (2016). Why, when, and how general practitioners restore endodontically treated teeth: a representative survey in Germany. *Clinical Oral Investigations*, 20(2), 253–259. <https://doi.org/10.1007/S00784-015-1505-5>
- Naumann, M., Reich, S., Nothdurft, F., Beuer, F., Schirrmeister, J., & Dietrich, T. (2008). Survival of glass fiber post restorations over 5 years-Web of Science Core Collection. *American Journal of Dentistry*, 21(4), 267–272. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000258968000012>
- Naumann, M., Schmitter, M., & Krastl, G. (2018). Postendodontic Restoration: Endodontic Post-and-Core or No Post At All? *The Journal of Adhesive Dentistry*, 20(1), 19–24. <https://doi.org/10.3290/J.JAD.A39961>
- Naumann, M., Sterzenbach, G., Dietrich, T., Bitter, K., Frankenberger, R., & von Stein-Lausnitz, M. (2017). Dentin-like versus Rigid Endodontic Post: 11-year Randomized Controlled Pilot Trial on No-wall to 2-wall Defects. *Journal of Endodontics*, 43(11), 1770–1775. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.06.030>
- Nayyar, A., Walton, R. E., & Leonard, L. A. (1980). An amalgam coronal-radicular dowel and core technique for endodontically treated posterior teeth. *The*

Journal of Prosthetic Dentistry, 43(5), 511–515.
[https://doi.org/10.1016/0022-3913\(80\)90322-4](https://doi.org/10.1016/0022-3913(80)90322-4)

- Otto, T., & Mörmann, W. (2015). Clinical performance of chairside CAD/CAM feldspathic ceramic posterior shoulder crowns and endocrowns up to 12 years. *International Journal of Computerized Dentistry*, 18(2), 147–161. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000367632900004>
- Pantvisai, P., & Messer, H. H. (1995). Cuspal deflection in molars in relation to endodontic and restorative procedures. *Journal of Endodontics*, 21(2), 57–61. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)81095-2](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)81095-2)
- Pjetursson, B. E., Sailer, I., Zwahlen, M., & Hämmerle, C. H. F. (2007). A systematic review of the survival and complication rates of all-ceramic and metal-ceramic reconstructions after an observation period of at least 3 years. Part I: Single crowns. *Clinical Oral Implants Research*, 18(SUPPL. 3), 73–85. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0501.2007.01467.X>
- Plotino, G., Grande, N. M., Isufi, A., Ioppolo, P., Pedullà, E., Bedini, R., Gambarini, G., & Testarelli, L. (2017). Fracture Strength of Endodontically Treated Teeth with Different Access Cavity Designs. *Journal of Endodontics*, 43(6), 995–1000. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.01.022>
- Pratt, I., Aminoshariae, A., Montagnese, T. A., Williams, K. A., Khalighinejad, N., & Mickel, A. (2016). Eight-Year Retrospective Study of the Critical Time Lapse between Root Canal Completion and Crown Placement: Its Influence on the Survival of Endodontically Treated Teeth. *Journal of Endodontics*, 42(11), 1598–1603. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2016.08.006>
- Randow, K., & Glantz, P. O. (1986). On cantilever loading of vital and non-vital teeth an experimental clinical study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 44(5), 271–277. <https://doi.org/10.3109/00016358609004733>
- Rashidi, H., Yang, J., & Shakesheff, K. M. (2014). Surface engineering of synthetic polymer materials for tissue engineering and regenerative medicine applications. *Biomaterials Science*, 2(10), 1318–1331. <https://doi.org/10.1039/C3BM60330J>
- Rasimick, B. J., Wan, J., Musikant, B. L., & Deutsch, A. S. (2010). A Review of Failure Modes in Teeth Restored with Adhesively Luted Endodontic Dowels. *Journal of Prosthodontics*, 19(8), 639–646. <https://doi.org/10.1111/J.1532-849X.2010.00647.X>
- Ree, M. H., & Schwartz, R. S. (2017). Long-term Success of Nonvital, Immature Permanent Incisors Treated With a Mineral Trioxide Aggregate Plug and Adhesive Restorations: A Case Series from a Private Endodontic Practice.

- Reeh, E. S., Messer, H. H., & Douglas, W. H. (1989a). Reduction in tooth stiffness as a result of endodontic and restorative procedures. *Journal of Endodontics*, 15(11), 512–516. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(89\)80191-8](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(89)80191-8)
- Reeh, E. S., Messer, H. H., & Douglas, W. H. (1989b). Reduction in tooth stiffness as a result of endodontic and restorative procedures. *Journal of Endodontics*, 15(11), 512–516. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(89\)80191-8](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(89)80191-8)
- Rocca, G. T., Sedlakova, P., Saratti, C. M., Sedlacek, R., Gregor, L., Rizcalla, N., Feilzer, A. J., & Krejci, I. (2016). Fatigue behavior of resin-modified monolithic CAD–CAM RNC crowns and endocrowns. *Dental Materials*, 32(12), e338–e350. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2016.09.024>
- Sailer, I., Makarov, N. A., Thoma, D. S., Zwahlen, M., & Pjetursson, B. E. (2015). All-ceramic or metal-ceramic tooth-supported fixed dental prostheses (FDPs)? A systematic review of the survival and complication rates. Part I: Single crowns (SCs). *Dental Materials*, 31(6), 603–623. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2015.02.011>
- Salvi, G. E., Guldener, B. E. S., Amstad, T., Joss, A., & Lang, N. P. (2007). Clinical evaluation of root filled teeth restored with or without post-and-core systems in a specialist practice setting. *International Endodontic Journal*, 40(3), 209–215. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2007.01218.X>
- Santos, A. F. V., Meira, J. B. C., Tanaka, C. B., Xavier, T. A., Ballester, R. Y., Lima, R. G., Pfeifer, C. S., & Versluis, A. (2010). Can fiber posts increase root stresses and reduce fracture? *Journal of Dental Research*, 89(6), 587–591. <https://doi.org/10.1177/0022034510363382>
- Sarkis-Onofre, R., Fergusson, D., Cenci, M. S., Moher, D., & Pereira-Cenci, T. (2017). Performance of Post-retained Single Crowns: A Systematic Review of Related Risk Factors. *Journal of Endodontics*, 43(2), 175–183. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2016.10.025>
- Sarkis-Onofre, R., Skupien, J. A., Cenci, M. S., Moraes, R. R., & Pereira-Cenci, T. (2014). The role of resin cement on bond strength of glass-fiber posts luted into root canals: A systematic review and metaanalysis of in vitro studies. *Operative Dentistry*, 39(1). <https://doi.org/10.2341/13-070-LIT>,
- Sathorn, C., Palamara, J. E. A., Palamara, D., & Messer, H. H. (2005). Effect of root canal size and external root surface morphology on fracture susceptibility and pattern: A finite element analysis. *Journal of Endodontics*, 31(4), 288–292. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000140579.17573.F7>

- Schmitter, M., Hamadi, K., & Rammelsberg, P. (2011). Survival of two post systems- Five-year results of a randomized clinical trial. *Quintessence International*, 42(10), 843–850. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000297080300006>
- Schwartz, N. L., Whitsett, L. D., Berry, T. G., & Stewart, J. L. (1970). Unserviceable crowns and fixed partial dentures: life-span and causes for loss of serviceability. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 81(6), 1395–1401. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.1970.0398>
- Sedgley, C. M., & Messer, H. H. (1992). Are endodontically treated teeth more brittle? *Journal of Endodontics*, 18(7), 332–335. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)80483-8](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)80483-8)
- Seto, B., Chung, K. H., Johnson, J., & Paranjpe, A. (2013). Fracture resistance of simulated immature maxillary anterior teeth restored with fiber posts and composite to varying depths. *Dental Traumatology*, 29(5), 394–398. <https://doi.org/10.1111/EDT.12020>
- Shemesh, H., Lindtner, T., Portoles, C. A., & Zaslansky, P. (2018). Dehydration Induces Cracking in Root Dentin Irrespective of Instrumentation: A Two-dimensional and Three-dimensional Study. *Journal of Endodontics*, 44(1), 120–125. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.07.025>
- Soares, A. P., Bitter, K., Lagrange, A., Rack, A., Shemesh, H., & Zaslansky, P. (2020). Gaps at the interface between dentine and self-adhesive resin cement in post-endodontic restorations quantified in 3D by phase contrast-enhanced micro-CT. *International Endodontic Journal*, 53(3), 392–402. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13232>
- Sterzenbach, G., Franke, A., & Naumann, M. (2012). Rigid versus flexible dentine-like endodontic posts - Clinical testing of a biomechanical concept: Seven-year results of a randomized controlled clinical pilot trial on endodontically treated abutment teeth with severe hard tissue loss. *Journal of Endodontics*, 38(12), 1557–1563. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2012.08.015>
- Studer, S. P., Wettstein, F., Lehner, C., Zullo, T. G., & Schärer, P. (2000). Long-term survival estimates of cast gold inlays and onlays with their analysis of failures. *Journal of Oral Rehabilitation*, 27(6), 461–472. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2842.2000.00540.X>
- Tan, P. L. B., Aquilino, S. A., Gratton, D. G., Stanford, C. M., Tan, S. C., Johnson, W. T., & Dawson, D. (2005). In vitro fracture resistance of endodontically treated central incisors with varying ferrule heights and configurations. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 93(4), 331–336. <https://doi.org/10.1016/J.PROSDENT.2005.01.013>

- Tay, F. R., Loushine, R. J., Lambrechts, P., Weller, R. N., & Pashley, D. H. (2005). Geometric factors affecting dentin bonding in root canals: A theoretical modeling approach. *Journal of Endodontics*, 31(8), 584–589. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000168891.23486.DE>
- Tay, F. R., & Pashley, D. H. (2007). Monoblocks in Root Canals: A Hypothetical or a Tangible Goal. *Journal of Endodontics*, 33(4), 391–398. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2006.10.009>
- Toman, M., & Toksavul, S. (2015). Clinical evaluation of 121 lithium disilicate all-ceramic crowns up to 9 years. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 46(3), 189–197. <https://doi.org/10.3290/J.QI.A33267>
- Topçuoğlu, H. S., Kesim, B., Düzgün, S., Tuncay, Ö., Demirbuga, S., & Topçuoğlu, G. (2015). The effect of various backfilling techniques on the fracture resistance of simulated immature teeth performed apical plug with Biodentine. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 25(4), 248–254. <https://doi.org/10.1111/IPD.12137>
- Torblörner, A., & Fransson, B. (2004). A literature review on the prosthetic treatment of structurally compromised teeth. *International Journal of Prosthodontics*, 17(3), 369–376. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000221576700020>
- Walton, J. N., Gardner, F. M., & Agar, J. R. (1986). A survey of crown and fixed partial denture failures: Length of service and reasons for replacement. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 56(4), 416–421. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(86\)90379-3](https://doi.org/10.1016/0022-3913(86)90379-3)
- Walton, T. (1999). A 10-year longitudinal study of fixed prosthodontics: Clinical characteristics and outcome of single-unit metal-ceramic crowns-Web of Science Core Collection. *International Journal of Prosthodontic*, 12(6), 519–526. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000083920900007>
- Walton, T. R. (2013). The up to 25-Year Survival and Clinical Performance of 2,340 High Gold-Based Metal-Ceramic Single Crowns. *The International Journal of Prosthodontics*, 26(2), 151–160. <https://doi.org/10.11607/IJP.3136>
- Wang, X., Shu, X., Zhang, Y., Yang, B., Jian, Y., & Zhao, K. (2019). Evaluation of fiber posts vs metal posts for restoring severely damaged endodontically treated teeth: a systematic review and meta-analysis. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 50(1), 8–20. <https://doi.org/10.3290/J.QI.A41499>
- Watzke, R., Blunck, U., Frankenberger, R., & Naumann, M. (2008). Interface homogeneity of adhesively luted glass fiber posts. *Dental Materials*, 24(11), 1512–1517. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2008.03.022>

- Wierichs, R. J., Kramer, E. J., Wolf, T. G., Naumann, M., & Meyer-Lueckel, H. (2019). Longevity of composite build-ups without posts—10-year results of a practice-based study. *Clinical Oral Investigations*, 23(3), 1435–1442. <https://doi.org/10.1007/S00784-018-2565-0>
- Winter, W., & Karl, M. (2012). Dehydration-induced shrinkage of dentin as a potential cause of vertical root fractures. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 14, 1–6. <https://doi.org/10.1016/J.JMBBM.2012.05.008>
- Zhou, L., & Wang, Q. (2013). Comparison of fracture resistance between cast posts and fiber posts: A meta-analysis of literature. *Journal of Endodontics*, 39(1), 11–15. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2012.09.026>
- Zicari, F., Van Meerbeek, B., Scotti, R., & Naert, I. (2012). Effect of fibre post length and adhesive strategy on fracture resistance of endodontically treated teeth after fatigue loading. *Journal of Dentistry*, 40(4), 312–321. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2012.01.006>



BÖLÜM 5

Endodontik Tedavili Dişlerde Sağkalım

Sevda Tok¹

Giriş

Kanal tedavisi uygulanmış dişler; tedavi sonrası endodontik patolojiler, restore edilemeyen derin çürük lezyonları, restoratif başarısızlıklar, telafi edilemeyen cusp veya kuron kırıkları, vertikal kök fraktürleri, periodontal hastalıklar ve daha nadir görülen çeşitli etkenler nedeniyle kaybedilebilmektedir. Her ne kadar literatürde kanal tedavisi sonrası başarısızlıkların nedenleri sıklıkla kalıcı veya rekürrent endodontik enfeksiyonlara odaklansa da çeşitli çalışmalar restoratif komplikasyonların bu dişlerin çekilme nedenleri arasında en sık rastlanan etken olduğunu açıkça ortaya koymuştur(Fuss et al., 1999; Vire, 1991).

Kanal tedavisi uygulanmış dişlerde klinik ve radyografik başarıdan ziyade “sağkalım” (survival) odaklı araştırmaların artması, uzun dönem tedavi sonuçlarında kalıcı restorasyonun önemini ön plana çıkarmıştır(Salehrabi & Rotstein, 2004). Ayrıca, mevcut kanıtlar giderek artan bir şekilde, kalan sağlam diş dokusunun miktarı ve kalitesinin(Al-Nuaimi, Patel, Austin, et al., 2017; Nagasiri & Chitmongkolsuk, 2005) ve nihai restorasyonun seçiminin, kanal tedavisi görmüş dişlerin uzun ömürlülüğünü belirleyen temel faktörler olduğunu göstermektedir(Aquilino & Caplan, 2002; Pratt et al., 2016).

1. Ferrule Etkisi ve Kalan Duvar Sayısının Endodontik Restorasyon Üzerindeki Rolü

Literatürde, ekstra-koronal restorasyonun stabilitesini sağlamak için yeterli genişlikte sirkumferansiyel supramarginal dentin varlığının, öngörülebilir bir klinik sonuçla ilişkili olduğu yönünde yaygın bir inanış mevcuttur. Laboratuvar çalışmaları, ferrule etkisinin kök kanal tedavisi görmüş dişlerin biyomekanik performansı üzerindeki önemini açıkça ortaya koymuştur(Ichim et al., 2006; Juloski et al., 2012; Ma et al., 2009; Sorensen & Engelman, 1990). Buna karşın, klinik veriye dayanan çalışmalar sınırlıdır ve mevcut çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmektedir(Cagidiaco, Garcia-Godoy, et al., 2008; Creugers, 2005; Ferrari, 2007; Schmitter, 2007; Setzer et al., 2011). Bu nedenle, klinik karar verme sürecinde yalnızca ferrule etkisine dayalı değerlendirme yeterli olmayabilir. Alternatif olarak, rezidüel diş yapısının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir diğer yöntem ise kalan duvar sayısının sınıflandırılmasıdır(Cagidiaco et al., 2007; Dammaschke et al., 2013; Mannocci et al., 2002). Bu yaklaşım, restoratif

¹ Endodontist, Salt Deltal Clinic, İstanbul, ORCID: 0000-0001-7909-8386

stratejinin belirlenmesinde daha pratik ve doğrudan bir ölçüt olarak değerlendirilmektedir.

Klinik çalışmalarda ferrule etkisini ve/veya kalan duvar sayısını değerlendirmek için kullanılan kriterlerde önemli ölçüde farklılık bulunmaktadır. Bu kriterler tek başına veya birlikte kullanılarak değerlendirilmiş olup, ferrule yüksekliği(Schmitter, 2007), ferrule kalınlığı(Cloet et al., 2017), kalan duvar sayısı(Cagidiaco, garcia-Godoy, et al., 2008; M. Ferrari et al., 2012) ve kalan duvarların yüzdesi (Creugers, 2005; Fokkinga et al., 2008; Schmitter, 2007) gibi parametreleri içermektedir. Yayımlanmış çalışmaların neredeyse tamamı, ferrule etkisinin post-retansiyonlu restorasyonların sağkalımı üzerindeki etkisini incelemektedir. Ancak bu çalışmalarda ferrule etkisi ile post yerleşiminin eşzamanlı analiz edilmesi, ferrule etkisinin tek başına etkisini ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır(Naumann et al., 2018). Ferrule etkisinin, post yerleştirilmeden restore edilen kök kanal tedavili dişler üzerindeki etkisini değerlendiren klinik çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Bu durum, ferrule etkisinin klinik sonuçlara olan katkısının daha net anlaşılmasını engellemekte ve restoratif karar süreçlerini karmaşıklaştırmaktadır.

Mancebo ve arkadaşları(Mancebo et al., 2010) tarafından yürütülen prospektif bir klinik çalışmada, 87 dişin (kesici, kanin, premolar ve molar) 3 yıllık takip süresince restorasyon başarısızlıkları değerlendirildi. Dişler, 2 mm'den az ve 2 mm'den fazla ferrule yüksekliğine sahip olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Genel restorasyon başarısızlık oranı %16,1 olarak bildirildi. Ancak, ferrule yüksekliği 2 mm'den az olan dişlerde başarısızlık oranı %26,2 iken, ferrule yüksekliği 2 mm'den fazla olan dişlerde bu oran yalnızca %6,67 olarak kaydedildi. Bu bulgular, ferrule yüksekliğinin restoratif başarı üzerinde belirleyici bir rol oynadığını ve en az 2 mm'lik ferrule'nin restorasyonun uzun ömürlülüğü açısından kritik bir eşik olduğunu ortaya koymaktadır.

Nagasiri ve Chitmongkolsuk(Nagasiri & Chitmongkolsuk, 2005), kök kanal tedavisi uygulanmış azı dişlerinin direkt restorasyonlarla tedavi edilmesini takiben sağ kalımını retrospektif olarak değerlendirirken, rezidüel diş dokusunu niteliksel olarak sınıflandırmıştır. Dişler, en az 2 mm kalınlığında rezidüel duvar sayısına göre gruplandırılmıştır. Beş yıllık takip süresi sonunda, maksimum rezidüel diş dokusuna sahip grupta dişlerin %78'i, orta düzeyde rezidüel dokusu olan grupta %45'i ve minimal düzeyde dokusu bulunan grupta yalnızca %18'i sağ kalmıştır. Bu çalışmanın bulguları dikkatle değerlendirilmelidir; zira birçok olguda cuspları kapsayan restorasyonların endike olmasına rağmen bu restorasyonlar uygulanmamış olabilir. Ayrıca, rezidüel duvar kalınlığına ilişkin değerlendirmeler retrospektif olarak yapılmış ve restorasyonlar halihazırda

yerinde olduğundan, analiz mevcut restorasyonun sınırlayıcı etkisi altında gerçekleştirilmiştir. Bu sınırlamalara rağmen, çalışma sonuçları rezidüel sert doku hacminin kök kanal tedavili dişlerin performansı üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu göstermektedir.

Ferrari ve ark. (M. Ferrari et al., 2012), randomize kontrollü bir çalışmada rezidüel diş yapısını ferrule etkisi ve kalan duvar sayısı açısından değerlendirmiştir. Çalışma, kavite duvarlarından bir, iki veya üç tanesinin mevcut olduğu durumlarda premolar dişlerin sağ kalımında anlamlı bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur. Hiçbir duvarı ve ferrule yapısı bulunmayan dişler için tehlike oranı (hazard ratio, HR) 12,3 olarak belirlenmişken, bir veya daha fazla duvarı kalan dişlerde bu oran yalnızca 8,6 olarak saptanmıştır. Ancak, “duvarsız” olarak tanımlanan grup içinde, ferrule varlığının restorasyonun sağ kalımını etkilemediği gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak; ferrule etkisinin izole şekilde değerlendirilmesine imkân tanıyan, standardize edilebilen laboratuvar çalışmaları, supramarginal diş dokusunun artışı ile birlikte dişlerin kırılma direncinde anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermektedir. Ancak klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlar bu kadar net değildir. In vivo çalışmalar, ferrule etkisinin artmasıyla birlikte klinik başarımın da arttığı yönünde bir eğilim ortaya koysa da ferrule’nin değerlendirilme yöntemlerindeki heterojenlik ve post varlığı gibi karıştırıcı değişkenler bu sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Kalan duvar sayısı da kök kanalı tedavisi görmüş dişlerin sağkalımı açısından önemli görünmektedir. Hiçbir duvarı kalmamış ya da yalnızca bir duvarı kalan dişlerin, birden fazla duvarı kalanlara kıyasla daha düşük sağkalım oranlarına sahip olduğu bildirilmektedir. Ancak ferrule etkisine ilişkin çalışmalarda olduğu gibi, kalan duvarlara yönelik klinik çalışmalarda da çoğunlukla post ile restore edilmiş dişlerin dahil edilmesi, elde edilen bulguların yorumunu sınırlayan bir etkindir.

2. Kalan Diş Hacmi

Kalan sağlam diş dokusunun standartlaştırılmış hacimsel değerlendirmesi; ölçülebilir, somut ve tekrarlanabilir analizler için arzu edilen bir yaklaşımdır. Dijital CAD/CAM tarama teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, artık kalan diş dokusunun üç boyutlu olarak hassas biçimde ölçülmesi mümkün hâle gelmiştir(Al-Nuaimi, Patel, Foschi, et al., 2017). Bu teknik, konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT) referans standardı kullanılarak retreatment sonuçlarını değerlendiren prospektif bir çalışmada uygulanmıştır(Al-Nuaimi, Patel, Austin, et al., 2017). Bu çalışmada 121 hastada toplam 137 posterior

(premolar ve molar) diş, tedavi tamamlandıktan bir yıl sonra değerlendirilmiştir. Bu dişlerden, kalan diş yapısının %30'dan az olduğu grupta olumsuz sonuç oranı %30,3 iken, kalan yapı %30'un üzerinde olan dişlerde bu oran yalnızca %14,4 olarak tespit edilmiştir. Aynı diş grubunun sağkalımı, tedaviden dört yıl sonra yeniden değerlendirilmiştir (Al-Nuaimi et al., 2020). Kalan koronal diş yapısı %29,5'in altında olan dişlerde çekim oranı %12,5 iken, bu değerin üzerinde kalan yapıya sahip olanlarda çekim oranı %3,5 olarak belirlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak; kalan diş dokusu hacmini değerlendiren klinik çalışmalar, mevcut sert doku miktarı ile kök kanal tedavisi görmüş dişlerin sağkalımı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Dijital tarama teknolojileri, yalnızca ferrule etkisini değerlendiren çalışmalarda gözlenen heterojenliği ortadan kaldırarak, kök dolgulu dişlerin restoratif öngörülebilirliğini ölçülebilir ve tekrarlanabilir biçimde değerlendirme imkânı sunmaktadır. Kalan diş hacmi ölçümleri, ferrule etkisini tüm boyutlarıyla kapsayacak ve peri-servikal dentini de içerecek şekilde yapılabilmektedir. Günümüzde dijital intraoral tarayıcılarla elde edilebilen hassas hacimsel ölçümler, bu yöntemi gelecekteki prospektif klinik sonuç çalışmalarında kolayca uygulanabilir, geçerli bir araç hâline getirmektedir.

3. Dişin Konumu ve Proksimal Temaslar

Posterior (premolar ve molar) kök kanal tedavisi görmüş dişlerde kuspların restorasyona dahil edilmesinin, dişin uzun dönem sağkalımını artırdığı konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır (Sorensen & Martinoff, 1984). Birçok klinik çalışma, diş türleri arasında karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla farklı diş tiplerini gruplandırarak değerlendirmiştir (Alley et al., 2004a; Aquilino & Caplan, 2002; Caplan et al., 2002; Dammaschke et al., 2003; Hargreaves, 2001; Salehrabi & Rotstein, 2004). Bununla birlikte, farklı diş türlerinin nasıl gruplandırıldığı konusunda önemli ölçüde değişkenlik söz konusudur; bu durum, elde edilen bulgulardaki farklılıklara yol açmaktadır (Aquilino & Caplan, 2002; Caplan & Weintraub, 1997; Dammaschke et al., 2003a; Hargreaves, 2001). Lazarski ve ark. (Hargreaves, 2001) tarafından yapılan 44.613 kök kanal tedavili dişin geriye dönük epidemiyolojik analizinde, en yüksek çekim oranı molar dişlerde, ardından premolar ve ön dişlerde gözlemlenmiştir. Ancak Aquilino & Caplan (Aquilino & Caplan, 2002), özellikle ikinci molar dişlerde orantısız şekilde daha yüksek başarısızlık oranları saptamış ve bu nedenle bu dişleri ayrı olarak analiz etmiştir. Alt gruplara ayrıldığında, birinci molar dişlerin sağkalımı tüm diğer diş türlerinden daha yüksek bulunmuş ve bu durum, terminal konumda bulunan ikinci molarların düşük sağkalım oranları üzerinde önemli bir etkisi

olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, kök kanal tedavili dişlerin sağkalımı ile proksimal temas sayısı arasındaki ilişkiyi gösteren diğer çalışmalar tarafından da desteklenmektedir(Aquilino & Caplan, 2002; Caplan et al., 2002; Caplan & Weintraub, 1997). İki proksimal temasa sahip dişler, yalnızca bir temasa sahip dişlere kıyasla daha yüksek sağkalım oranlarına sahiptir(Alley et al., 2004; Aquilino & Caplan, 2002).

Maksiller ve mandibular dişler arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark olduğu yönünde bulgu bulunmamaktadır(Dammaschke et al., 2003)

Sonuç olarak; proksimal temasların varlığı, kök kanal tedavili dişlerin sağkalım olasılığını artırmaktadır. Özellikle terminal konumda yer alan ve komşu diş teması bulunmayan dişlerin sağkalım oranı anlamlı şekilde daha düşüktür.

4. Cuspları Kapsayan Restorasyonun Zamanlaması

Pratt ve ark.(Pratt et al., 2016) tarafından yürütülen retrospektif bir çalışmada, kanal tedavisinin tamamlanmasını takiben cuspları kapsayan restorasyonun zamanlamasının etkisi özel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, kanal tedavisinden sonra 4 aydan daha geç kuren ile restore edilen dişlerin, 4 ay içinde restore edilen dişlere kıyasla neredeyse 3 kat daha fazla çekim riski taşıdığı bulunmuştur. İlginç bir şekilde, 4 ay sonrasında başarısızlık oranında anlamlı bir artış gözlenmemiştir; ta ki endodontik tedavinin tamamlanmasından 18 ay sonrasına kadar, bu noktada başarısızlık oranı tekrar dramatik bir şekilde artmıştır. Yazarlar, bu dönemin kırıkların ortaya çıkması açısından kritik bir zaman aralığı olabileceğini öne sürmektedir.

Stavropoulou ve Koidis(Stavropoulou & Koidis, 2007) tarafından yapılan bir sistematik derlemede, kron ile restore edilmeyen kök kanal tedavili dişlerin sağkalım oranının ilk 3 yıla kadar tatmin edici olduğu (%84 ± 9) ancak bu süreden sonra düştüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde, Shu ve ark.(Shu et al., 2018) tarafından gerçekleştirilen başka bir sistematik derleme, 5 yıllık takip süresinde direkt ve indirekt restorasyonlarla restore edilen kök kanal tedavili dişler arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Ancak, 10 yıllık takip sonunda, indirekt restorasyonlarla restore edilen dişlerin daha iyi sonuçlara sahip olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak; kök kanal tedavisinden sonra arka grup dişlerde okluzal tüberküleri örten restorasyonların zamanında uygulanmasının sağkalım oranlarını artırdığını göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre, yalnızca 4–6 aylık bir gecikme bile kök kanal tedavili dişlerin sağkalımı üzerinde olumsuz bir etki yaratabilmektedir.

Daha konservatif giriş kavitesi ve kök kanal preparasyonlarına yönelik eğilimin artması ve restoratif materyallerdeki sürekli gelişmeler doğrultusunda, modern teknikler ve materyallerle dentin korunumu maksimize edilmiş dişlerin performansını değerlendirecek daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Çatlak Dişler

Leong ve ark.(Leong et al., 2020) tarafından yapılan güncel bir sistematik derleme, endodontik tedavi uygulanmış çatlak dişlerle ilgili dört retrospektif çalışmanın(Kang et al., 2016; Krell & Caplan, 2018; Sim et al., 2016; Tan et al., 2006) verilerini birleştirerek analiz etmiştir. Buna göre, 48 aylık sağkalım oranı %89,6, 60 aylık sağkalım oranı ise %84 olarak bildirilmiştir. Çatlakların en sık gözlemlendiği diş grubu alt molar dişlerdir. Birden fazla çatlak hattı bulunan, köke uzanan (radiküler) çatlak gösteren ve 3 mm'den derin periodontal sondalama derinliğine sahip dişlerde ekstraksiyon riski bir miktar artmıştır. Tüm bu üç risk faktörünü taşıyan dişlerde çekim sıklığında %8–9 oranında artış bildirilmiştir. Derlemede yer alan vakaların büyük çoğunluğunda, tüberküleri örten restorasyon ya da ortodontik band ile destek sağlanmıştır.

Davis ve Shariff (Davis & Shariff, 2019) tarafından yürütülen prospektif bir kohort çalışmasında, çatlak içeren premolar ve molar dişlerin kök kanal tedavisi sonrası 2–4 yıllık başarı ve sağkalım oranları değerlendirilmiştir. Çalışmaya yalnızca, çatlağın kanal orifisinden başlayarak 5 mm ötesine kadar uzandığı ve çatlakla ilişkili periodontal sondalama derinliği bulunan dişler dahil edilmiştir. Klinik protokol kapsamında, çatlak seviyesinin altına, kök kanal dolgu materyalinin koronaline yerleştirilen, önceden reaksiyona sokulmuş nanoglass partikülleri içeren flor salınlı bir rezin materyali kullanılmıştır. Takiben, dişler daimi restorasyon için yönlendiren diş hekimine gönderilmiştir. Çalışmaya dahil edilen yetmiş diştten sırasıyla 53'ü başarı, 59'u ise sağkalım analizine dahil edilebilmiştir. İki yıl sonunda sağkalım oranı %100, dört yıl sonunda ise %96,6 olarak bildirilmiştir. İlginç şekilde, çatlağın derinliği prognozu etkilemezken, çatlakla ilişkili periodontal sondalama derinliği önemli bir prognostik faktör olarak öne çıkmıştır. Ayrıca, sonlanıcı (terminal) dişlerin prognozu diğer dişlerden anlamlı şekilde farklı bulunmamıştır.

Sonuç olarak; çatlak dişlerin sağkalım oranı, bu dişlerin ağızda tutulmasını destekleyecek kadar yüksek görünmektedir. Çatlak dişlerin tedavi seçenekleri tartışılırken, hasta odaklı bir karar verme süreci önem taşımaktadır.

Sonuçlar

Kanal tedavisi sonrası dişlerin ve restorasyonların sağkalımı; kalan diş dokusu hacmi, proksimal temasların varlığı, dişin ağızdaki konumu, özellikle molar dişlerde cuspları kapsayan restorasyonunun yapıp yapılmadığı ve post kullanımını da içeren birçok değişkenden etkilenmektedir. Tüm bu faktörlerin tek tek diş veya restorasyon sağkalımı üzerindeki etkisinin randomize klinik çalışma kapsamında değerlendirilmesi oldukça zordur; çünkü diğer tüm değişkenlerin standardizasyonu son derece güçtür.

Genel olarak, özellikle retreatment (yeniden kanal tedavisi) gören dişlerde, kalan diş hacminin %30'un altında olduğu durumlarda endodontik başarısızlık riskinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Ayrıca yalnızca bir ya da daha az kalan duvarı bulunan dişlerin, iki ya da daha fazla duvarı olanlara kıyasla sağkalım oranları daha düşüktür. Uzun dönem sağkalım olasılığı, iki proksimal teması bulunan dişlerde en yüksek, hiç proksimal teması olmayanlarda ise en düşüktür. Terminal (arkın sonundaki) dişlerin ise artmış başarısızlık riski taşıdığı kabul edilmelidir.

Retrospektif çalışmaların büyük çoğunluğu, kanal tedavisi görmüş posterior dişlerde indirekt, cuspları kapsayan restorasyonlar ile restore edilen dişlerin, direkt restorasyonlarla restore edilenlere göre daha uzun süre sağ kaldığını göstermektedir. Kanal tedavisi görmüş dişlerin, kompozit rezin gibi direkt restorasyonlarla restore edilmesinin, indirekt restorasyonlarla karşılaştırıldığı randomize klinik çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Mevcut kanıtlar kısıtlı olsa da, indirekt restorasyonun 4 ay gibi bir süreyle gecikmesi, sağkalım oranlarının düşmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Kırık dişlerde kanal tedavisi sonrası 4 yıllık takipte iyi sağkalım oranları bildirilmiştir. Her ne kadar çatlakla ilişkili artmış periodontal sondalama derinliği olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilse de, çatlağın derinliğinin kendisi o kadar belirleyici görünmemektedir. Bu faktörler, hastayla tedavi seçenekleri tartışılırken dikkate alınmalıdır.

Referanslar

- Alley, B. S., Gray Kitchens, G., Alley, L. W., & Eleazer, P. D. (2004). A comparison of survival of teeth following endodontic treatment performed by general dentists or by specialists. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 98(1), 115–118. <https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2004.01.004>
- Al-Nuaimi, N., Ciapryna, S., Chia, M., Patel, S., & Mannocci, F. (2020). A prospective study on the effect of coronal tooth structure loss on the 4-year clinical survival of root canal retreated teeth and retrospective validation of the Dental Practicality Index. *International Endodontic Journal*, 53(8), 1040–1049. <https://doi.org/10.1111/IEJ.13322>
- Al-Nuaimi, N., Patel, S., Austin, R. S., & Mannocci, F. (2017). A prospective study assessing the effect of coronal tooth structure loss on the outcome of root canal retreatment. *International Endodontic Journal*, 50(12), 1143–1157. <https://doi.org/10.1111/IEJ.12760>
- Al-Nuaimi, N., Patel, S., Foschi, F., Mannocci, F., & Austin, R. (2017). Assessment of residual coronal tooth structure postendodontic cavity preparation using digital dental impressions and micro-computed tomography-Web of Science Core Collection. *International Journal of Computerized Dentistry*, 20(4), 377–392. <https://www.Webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000419290800004>
- Aquilino, S. A., & Caplan, D. J. (2002). Relationship between crown placement and the survival of endodontically treated teeth. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 87(3), 256–263. <https://doi.org/10.1067/MPR.2002.122014>
- Cagidiaco, M., Garcia-Godoy, F., Vichy, A., Grandini, S., Goracci, C., & Ferrari, M. (2008). Placement of fiber prefabricated or custom made posts affects the 3-year survival of endodontically treated premolars-Web of Science Core Collection. *American Journal of Dentistry*, 21(3), 179–184. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000257764700010>
- Cagidiaco, M., garcia-Godoy, F., Vichy, A., Grandini, S., Goracci, C., & Ferrari, M. (2008). Placement of fiber prefabricated or custom made posts affects the 3-year survival of endodontically treated premolars-Web of Science Core Collection. *American Journal of Dentistry*, 21(3), 179–184. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000257764700010>
- Cagidiaco, M., Radovic, I., Simonetti, M., Tay, F., & Ferrari, M. (2007). Clinical performance of fiber post restorations in endodontically treated teeth: 2-Year results-Web of Science Core Collection. *International Journal of*

- Prosthodontic*, 20(3), 293–298. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000246959800023>
- Caplan, D. J., Kolker, J., Rivera, E. M., & Walton, R. E. (2002). Relationship between number of proximal contacts and survival of root canal treated teeth. *International Endodontic Journal*, 35(2), 193–199. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.2002.00472.X>
- Caplan, D. J., & Weintraub, J. A. (1997). Factors related to loss of root canal filled teeth. *Journal of Public Health Dentistry*, 57(1), 31–39. <https://doi.org/10.1111/J.1752-7325.1997.TB02470.X>
- Cloet, E., Debels, E., & Naert, I. (2017). Controlled Clinical Trial on the Outcome of Glass Fiber Composite Cores Versus Wrought Posts and Cast Cores for the Restoration of Endodontically Treated Teeth: A 5-Year Follow-up Study. *The International Journal of Prosthodontics*, 71–79. <https://doi.org/10.11607/IJP.4861>
- Creugers, N. M. A. F. W. K. C. (2005). 5-year follow-up of a prospective clinical study on various types of core restorations-Web of Science Core Collection. *International Journal of Prosthodontic*, 18(1), 34–39. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000226698100006>
- Dammaschke, T., Nykiel, K., Sagheri, D., & Schäfer, E. (2013). Influence of coronal restorations on the fracture resistance of root canal-treated premolar and molar teeth: A retrospective study. *Australian Endodontic Journal*, 39(2), 48–56. <https://doi.org/10.1111/AEJ.12002>
- Dammaschke, T., Steven, D., Kaup, M., & Ott, K. H. R. (2003a). Long-term survival of root-canal-treated teeth: A retrospective study over 10 years. *Journal of Endodontics*, 29(10), 638–643. <https://doi.org/10.1097/00004770-200310000-00006>
- Dammaschke, T., Steven, D., Kaup, M., & Ott, K. H. R. (2003b). Long-term survival of root-canal-treated teeth: A retrospective study over 10 years. *Journal of Endodontics*, 29(10), 638–643. <https://doi.org/10.1097/00004770-200310000-00006>
- Davis, M. C., & Shariff, S. S. (2019). Success and Survival of Endodontically Treated Cracked Teeth with Radicular Extensions: A 2- to 4-year Prospective Cohort. *Journal of Endodontics*, 45(7), 848–855. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2019.03.015>
- Ferrari, M. C. M. G. C. V. A. M. P. R. I. T. F. (2007). Long-term retrospective study of the clinical performance of fiber posts-Web of Science Core Collection. *American Journal of Dentistry*, 20(5), 287–291. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000250390400002>

- Ferrari, M., Vichi, A., Fadda, G. M., Cagidiaco, M. C., Tay, F. R., Breschi, L., Polimeni, A., & Goracci, C. (2012). A Randomized Controlled Trial of Endodontically Treated and Restored Premolars. *Journal of Dental Research*, 91, S72–S78. <https://doi.org/10.1177/0022034512447949>
- Fokkinga, W., Kreulen, C., Bronkhorst, E., & Creugers, N. (2008). Composite resin core-crown reconstructions: An up to 17-year follow-up of a controlled clinical trial-Web of Science Core Collection. *International Journal of Prosthodontics*, 21(2), 109–115. <https://www.w ebofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS :00025478570 0002>
- Fuss, Z., Lustig, J., & Tamse, A. (1999). Prevalence of vertical root fractures in extracted endodontically treated teeth. *International Endodontic Journal*, 32(4), 283–286. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2591.1999.00208.X>
- Hargreaves, K. M. (2001). Epidemiological evaluation of the outcomes of nonsurgical root canal treatment in a large cohort of insured dental patients. *Journal of Endodontics*, 27(12), 791–796. <https://doi.org/10.1097/00004770-200112000-00021>
- Ichim, I., Kuzmanovic, D. V., & Love, R. M. (2006). A finite element analysis of ferrule design on restoration resistance and distribution of stress within a root. *International Endodontic Journal*, 39(6), 443–452. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2006.01085.X>
- Juloski, J., Radovic, I., Goracci, C., Vulicevic, Z. R., & Ferrari, M. (2012). Ferrule effect: A literature review. *Journal of Endodontics*, 38(1), 11–19. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2011.09.024>
- Kang, S. H., Kim, B. S., & Kim, Y. (2016). Cracked teeth: Distribution, characteristics, and survival after root canal treatment. *Journal of Endodontics*, 42(4), 557–562. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2016.01.014>
- Krell, K. V., & Caplan, D. J. (2018). 12-month Success of Cracked Teeth Treated with Orthograde Root Canal Treatment. *Journal of Endodontics*, 44(4), 543–548. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2017.12.025>
- Leong, D. J. X., de Souza, N. N., Sultana, R., & Yap, A. U. (2020). Outcomes of endodontically treated cracked teeth: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 24(1), 465–473. <https://doi.org/10.1007/S00784-019 -03139-W>
- Ma, P. S., Nicholls, J. I., Junge, T., & Phillips, K. M. (2009). Load fatigue of teeth with different ferrule lengths, restored with fiber posts, composite resin cores, and all-ceramic crowns. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 102(4), 229–234. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(09\)60159-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(09)60159-1)

- Mancebo, J., Jimenez-Castellanos, E., & Canada, D. (2010). Effect of tooth type and ferrule on the survival of pulpless teeth restored with fiber posts: A 3-year clinical study-Web of Science Core Collection. *American Journal of Dentistry*, 23(6), 351–356. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000286700500011>
- Mannocci, F., Bertelli, E., Sherriff, M., Watson, T. F., & Ford, T. R. P. (2002). Three-year clinical comparison of survival of endodontically treated teeth restored with either full cast coverage or with direct composite restoration. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 88(3), 297–301. <https://doi.org/10.1067/MPR.2002.128492>
- Nagasiri, R., & Chitmongkolsuk, S. (2005). Long-term survival of endodontically treated molars without crown coverage: A retrospective cohort study. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 93(2), 164–170. <https://doi.org/10.1016/J.PROSDENT.2004.11.001>
- Naumann, M., Schmitter, M., & Krastl, G. (2018). Postendodontic Restoration: Endodontic Post-and-Core or No Post At All? *The Journal of Adhesive Dentistry*, 20(1), 19–24. <https://doi.org/10.3290/J.JAD.A39961>
- Pratt, I., Aminoshariae, A., Montagnese, T. A., Williams, K. A., Khalighinejad, N., & Mickel, A. (2016). Eight-Year Retrospective Study of the Critical Time Lapse between Root Canal Completion and Crown Placement: Its Influence on the Survival of Endodontically Treated Teeth. *Journal of Endodontics*, 42(11), 1598–1603. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2016.08.006>
- Salehrabi, R., & Rotstein, I. (2004). Endodontic treatment outcomes in a large patient population in the USA: An epidemiological study. *Journal of Endodontics*, 30(12), 846–850. <https://doi.org/10.1097/01.DON.0000145031.04236.CA>
- Schmitter, M. R. G. O. (2007). Influence of clinical baseline findings on the survival of 2 post systems: A randomized clinical trial-Web of Science Core Collection. *International Jprnal of Prosthodontics*, 20(2), 173–178. <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000245169300014>
- Setzer, F. C., Boyer, K. R., Jeppson, J. R., Karabucak, B., & Kim, S. (2011). Long-term prognosis of endodontically treated teeth: A retrospective analysis of preoperative factors in molars. *Journal of Endodontics*, 37(1), 21–25. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.10.005>
- Shu, X., Mai, Q.-Q., Blatz, M., Price, R., Wang, X.-D., & Zhao, K. (2018). Direct and Indirect Restorations for Endodontically Treated Teeth: A Systematic Review and Meta-analysis, IAAD 2017 Consensus Conference Paper. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 20(3), 183–194. <https://doi.org/10.3290/J.JAD.A40762>

- Sim, I. G. B., Lim, T. S., Krishnaswamy, G., & Chen, N. N. (2016). Decision Making for Retention of Endodontically Treated Posterior Cracked Teeth: A 5-year Follow-up Study. *Journal of Endodontics*, 42(2), 225–229. <https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2015.11.011>
- Sorensen, J. A., & Engelman, M. J. (1990). Ferrule design and fracture resistance of endodontically treated teeth. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 63(5), 529–536. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(90\)90070-S](https://doi.org/10.1016/0022-3913(90)90070-S)
- Sorensen, J. A., & Martinoff, J. T. (1984). Intracoronal reinforcement and coronal coverage: A study of endodontically treated teeth. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 51(6), 780–784. [https://doi.org/10.1016/0022-3913\(84\)90376-7](https://doi.org/10.1016/0022-3913(84)90376-7)
- Stavropoulou, A. F., & Koidis, P. T. (2007). A systematic review of single crowns on endodontically treated teeth. *Journal of Dentistry*, 35(10), 761–767. <https://doi.org/10.1016/J.JDENT.2007.07.004>
- Tan, L., Chen, N. N., Poon, C. Y., & Wong, H. B. (2006). Survival of root filled cracked teeth in a tertiary institution. *International Endodontic Journal*, 39(11), 886–889. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2006.01165.X>
- Vire, D. E. (1991). Failure of endodontically treated teeth: Classification and evaluation. *Journal of Endodontics*, 17(7), 338–342. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)81702-4](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)81702-4)



BÖLÜM 6

Endodontide Yapay Zekâ Araçlarının Kullanım Alanları

Busenaz Uysal¹ & Gül Çelik²

Giriş

Dördüncü Sanayi Devrimi ile başta Yapay Zekâ (YZ) olmak üzere, dijital teknolojiler, büyük veri ve nesnelerin internetinin entegrasyonu aracılığıyla; toplumsal yaşamdan sağlık bilimlerine kadar pek çok alanda köklü dönüşümler meydana gelmiştir (Ding vd., 2023). Bu dönüşümün en önemli bileşenlerinden biri olan YZ, bilgisayar sistemlerinin insan zekâsına benzer biçimde öğrenme, akıl yürütme ve problem çözme yetenekleri kazanmasını sağlayan algoritmalarla oluşmaktadır (Hamet & Tremblay, 2017). YZ'nin ana hedefi, makinelerin insan zekâsını model alarak görevleri daha etkin, hızlı ve hatasız biçimde yerine getirmektir (Sunar vd., 2024). Bununla birlikte YZ, kümülatif veriler kullanarak insan kapasitesinin ötesinde tanımlanan hedefleri gerçekleştirme potansiyeli ile de dikkat çekmektedir (Uçuk vd., 2024).

YZ'nin en önemli alt dallarından biri olan makine öğrenimi, sistemlerin verilerden öğrenmesini sağlayan algoritmaların geliştirilmesine odaklanır. Bu algoritmalar veri kümeleriyle eğitildiğinde, makine öğrenimi gelecekteki verilerin tahmin edilmesine imkân tanır (Sim vd., 2023). Makine öğreniminin; denetimli öğrenme, denetimsiz öğrenme ve pekiştirmeli öğrenme gibi çeşitli alt alanları bulunmaktadır (Kühl, Schemmer, Goutier, & Satzger, 2022). Derin öğrenme ise, makine öğrenimi içinde yapay sinir ağlarını kullanan, karmaşık ve çok katmanlı yapılara sahip özelleşmiş bir alandır. Bu ağlar, biyolojik sinir ağlarından esinlenerek modellenmiştir.

Derin öğrenme alanında pek çok ağ mimarisi tasarlanmış olup, bunlar arasında en yaygın kullanılanlar arasında Evrişimsel Sinir Ağları (ESA) (Convolutional Neural Networks, CNN), Tekrarlayan Sinir Ağları (TSA) (Recurrent Neural Networks, RNN), Üretken Çekişmeli Ağlar (ÜÇA) (Generative Adversarial Networks, GAN), Olasılıksal Sinir Ağı (OSA) (Probabilistic Neural Network, PNN) ve Transformer Ağları bulunmaktadır. Bu mimariler, özellikle medikal ve dental alanlarda da olmak üzere, farklı uygulama alanlarında etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Örneğin, ESA'ler, genellikle nesne tespiti, yüz tanıma ve tıbbi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Demokrasi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, ORCID: 0000-0003-2032-2608

² Prof. Dr., İzmir Demokrasi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, ORCID: 0000-0002-8422-046X

görüntüleme (Shobayo & Saatchi, 2025); TSA'ler, konuşma tanıma ve makine çevirisi gibi sekans tabanlı görevlerde; ÜÇA'lar, gerçekçi görüntü, video ve ses üretiminde; OSA'lar sınıflandırma problemlerinde olasılık temelli karar verme süreçlerinde; Transformer ağları ise dil modellemede ve doğal dil işleme alanlarında yoğun olarak kullanılmaktadır (Mienye & Swart, 2024; Johari vd., 2017)

Derin öğrenmedeki yenilikler, özellikle ESA'lar sayesinde, artık YZ sistemlerinin belirli tanısıl görevler için eğitilmesi ve değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir (Hwang vd., 2019). Endodonti biliminde kullanılan YZ algoritma türlerinden en yaygın olanı ESA'dır. ESA'nın türleri arasında; U-Net ve türevleri görüntü segmentasyonu (örn. lezyon maskeleri) için kullanılırken YOLO (You Only Look Once) nesne algılama ağları ise belli bölgeleri işaretleme için, ResNet/ConvNeXt gibi ağlar sınıflandırma görevleri için kullanılmaktadır (J. Liu vd., 2024). Farklı sinir ağı algoritmaların birlikte kullanıldığı karma yaklaşımlara, SpatialConfiguration-Net ağının dişleri lokalize etmesiyle beraber, U-Net ağlarının periapikal lezyonları segmente etmesi örnek verilebilir (Hadzic vd., 2024). Buna ek olarak, bulanık sinir ağları (neuro-fuzzy sistemler), yapay sinir ağlarının veri odaklı öğrenme kapasitesini, bulanık mantığın esnek ve sezgisel karar verme mekanizmasıyla birleştiren hibrit yapay zekâ modelleridir. Bulanık mantık, klasik ikili doğru/yanlış mantık yaklaşımının ötesine geçerek, verilerin kısmi doğruluk dereceleri üzerinden değerlendirilmesine olanak tanır; örneğin bir dişin “kısmen sağlıklı” veya “çoğunlukla sağlıklı” şeklinde derecelendirilmesi mümkündür. Bu yaklaşım, endodontide özellikle belirsiz veya yoruma açık radyografik ve klinik verilerin bulunduğu durumlarda, pulpitis ve benzeri patolojilerin tanısında daha tutarlı ve yüksek doğrulukla sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır (Chauhan vd., 2023).

Endodontide kullanılan bu farklı YZ algoritmalarının performansı, büyük ve etiketlenmiş görüntü veri kümeleriyle doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle son yıllarda araştırmacılar, YZ modellerinin doğruluğunu artırmak amacıyla geniş kapsamlı veri setleri oluşturmaya yönelmiştir. Örneğin; İnönü ve ark. 36.800 panoramik filmi tarayarak 191 olguluk bir veri seti oluşturmuştur (İnönü vd., 2025). Jin ve ark. iki merkezden toplam 1500 periapikal radyografik (PA) veride kanal dolgu kalitelerinin tespiti üzerine çalışmıştır (Jin vd., 2025). Karataş ve ark. ise 80 dişe ait mikroskopik videodan 1527 görüntü çıkarmıştır (Karataş vd., 2025). Bu tür çalışmalar, endodontide YZ uygulamalarının güvenilirliğini artırmak için gereksinim duyulan veri çeşitliliğinin ve hacminin önemini ortaya koymaktadır.

Medikal ve dental bilimlerde YZ uygulamaları; tanı ve tedavi planlamasından klinik karar destek sistemlerine kadar uzanan geniş bir yelpazede önem

kazanmaktadır. Bu bölümde, YZ'nin özellikle endodonti alanındaki kullanımı ve limitasyonları ele alınacaktır.

Yapay Zekâ Teknolojilerinin Endodonti Alanında Kullanımı

YZ uygulamaları genel sağlık alanında olduğu gibi endodontide klinik karar alma süreçlerini destekleyen yenilikçi bir teknolojidir. Özellikle derin öğrenmeye dayalı yöntemleri diş hekimliğinde radyolojik görüntü değerlendirilmesinde öne çıkmaktadır.

Radyolojik değerlendirmeler, hekimlerin bireysel yorumlarına bağlı olduğundan belirli ölçüde subjektif farklılıklara açık olabilmektedir. Bu nedenle, uzmanlar arası doğrulama çoğu zaman gereklidir. Örneğin Çelik ve ark. yaptığı çalışmada endodonti alanında farklı deneyim düzeylerine sahip üç araştırmacı yapılan kök kanal dolgu kalitesini değerlendirmişlerdir (Unal vd., 2011). Buna karşın, YZ destekli sistemler, tanı sürecini hızlandırmakta, tanısal doğruluğu artırmakta ve profesyonel gözle fark edilmesi güç anomalileri saptayabilmektedir (Sunar vd., 2024). Ayrıca hareket artefaktları, bulanıklık veya gürültüyü otomatik olarak tespit edip düzeltme özelliği, bu faktörler nedeniyle gözden kaçabilecek noktaların minimize edilmesine de katkı sağlamaktadır (Lin, Wang, Bian, & Ma, 2024). YZ aynı zamanda panoramik radyografilerin ön değerlendirmesinde yararlı olabilir; uygun raporları sunarak ve gerektiğinde daha doğru bir değerlendirme için ek tanısal yöntemler önerebilmektedir. Bu durum endodontistler için tanı aşamasında güvenilir bir YZ rehberliği oluşturması açısından anlamlıdır (Zadrozny vd., 2022). Khan ve ark. PA'larda tanı koymak amacıyla derin öğrenmeden yararlanmışlar ve derin öğrenme modellerinin dental radyografilerinde çürük, alveolar kemik resesyonu ve interradiküler radyolusensi tanısı için uygulanabilir bir seçenek olabileceğini göstermişlerdir (Khan vd., 2021).

Endodontik tedavi başarısının temel koşulları arasında kök kanal boyunun doğru tespiti ve kanal giriş yerlerinin belirlenmesi yer almaktadır. YZ yardımıyla kök kanallarının tespiti ve C-şekilli kanal morfolojisi gibi varyasyonların doğru tahmin edilmesi, klinik süreçleri kolaylaştırmaktadır (Yüce & Taşşöker, 2023). YZ'nin endodontideki kullanım alanları bunlarla sınırlı değildir. Kök kanal varyasyonları (Hiraiwa vd., 2019), kök kanalı çalışma uzunluğu belirlenmesi (Latke & Narawade, 2024) ve periapikal lezyonların değerlendirilmesi (Liu vd., 2024), dikey kök kırıklarının saptanması (Fukuda vd., 2020), kök kanal başarısızlıkları ve yeniden kanal tedavisi ihtiyacı (L. Campo vd., 2016), postoperatif ağrı tahmini (Gao, Xin, Li, & Zhang, 2021) ve vaka zorluğunun belirlenmesi (Karkehabadi vd., 2024) gibi çok çeşitli klinik süreçlerde de rol oynamaktadır (Karobarı vd., 2023).

Son yıllarda, özellikle Büyük Dil Modelleri (Large Language Models, LLMs) diş hekimliğinde önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Bu sistemler, derin öğrenme temelli mimariler aracılığıyla metinleri anlama, özetleme ve üretme kapasitesine sahiptir. Geniş çaplı tıbbi literatürün analizinde kullanılabilir, endodonti dâhil olmak üzere diş hekimliği alanlarında güncel bilgilere hızlı erişim sağlayabilirler (Özkan vd.; 2025). Böylece LLM'ler, endodonti alanında yalnızca bilgi edinme aracı olarak değil, aynı zamanda tanı desteği sağlayan bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Lee vd., 2023). Araştırmacılar, LLM'lerin endodonti dahil farklı alt alanlardaki doğruluk düzeylerini incelemiştir. Özkan ve ark. YZ modellerinin performansı diller arasında belirgin farklılık gösterdiğini; özellikle rejeneratif endodonti hakkında sorulan sorulara İngilizce sorgulara verilen cevapların doğruluk oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. (Özkan vd., 2025). Özbay ve ark. ise yaptıkları çalışmada ChatGPT-4'ün, endodonti alanında diğer LLM'lere kıyasla daha doğru ve bilgilendirici yanıtlar sağlamış olduğunu göstermiştir. Ancak yaygın kullanılan tüm büyük dil modelleri bazı eksik veya yanlış bilgiler içerebilmektedir. Bu nedenle, YZ destekli bilgi kullanımı klinik karar süreçlerinde henüz sadece tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirilmelidir ve güncel kılavuzlarla karşılaştırılarak doğrulanmalıdır (Özbay vb., 2025; Jones vd., 2023)

Bu bağlamda, YZ teknolojilerinin endodontideki kullanım alanları, yalnızca radyolojik analiz ve diagnostik süreçlerle sınırlı kalmayıp, klinik karar verme, tedavi planlaması ve komplikasyon risklerinin öngörülmesi gibi geniş bir perspektifte değerlendirilmektedir. YZ'nin güvenilirliğini artırmasıyla birlikte klinik uygulamalarda standartlaşması sağlanmalı ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalarla yöntemlerin etkinliği ve güvenilirliği sistematik olarak değerlendirilmelidir.

Endodontik Teşhis ve Tedavi Planlamada Yapay Zekâ Uygulamaları

Endodontide kullanılan görüntülemelerde kullanılan belli başlı tanı teknikleri periapikal ve panoramik radyografi, Dijital Radyografi, Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), Bilgisayar Destekli Tanı (BDT) (Computer Aided Diagnosis, CAD) olarak sıralanabilir (Keskin & Keleş, 2021).

Yapay Zekânın Görüntüleme Sistemleri ile Entegrasyonu

BDT sistemleri, bilgisayar algoritmaları aracılığıyla niceliksel analiz yaparak daha nesnel raporlar sunmayı amaçlamaktadır. 1990'ların sonunda geliştirilen, diş radyografilerini analiz ederek çürük varlığını rapor eden çürük dedektör programı buna örnektir (Gakenheimer, 2002). Katsuma ve ark. yaptıkları çalışmada; BDT'nin, diş ve maksillofasiyal lezyonların tespit ve değerlendirilmesinde, periodontitis nedeniyle alveolar kemik rezorpsiyonunun ve

radylölüsönt çene lezyonlarının (örneğin radiküler ve dentigeröz kistler) belirlenmesinde faydalı olduğunu göstermişlerdir (Katsumata & Fujita, 2014). YZ teknolojilerinin gelişimiyle beraber radyografik görüntüler üzerinden periapikal lezyonlarının tanısına yönelik YSA modelleri geliştirilmiştir. Bu amaçla dijital PA, panoramik radyografiler ve KIBT görüntüleri kullanılmaktadır. Ayrıca bilgisayar donanımındaki son gelişmeler, özellikle grafik işlem birimi (Graphic Processing Unit, GPU) alanındaki ilerlemeler, ESA modellerinin çok büyük ve/veya artırılmış veri kümeleri üzerinde eğitilmesine olanak sağlamaktadır (Pauwels vd., 2021).

Dijital periapikal ve panoramik radyografiler, YZ modellerinin eğitimi için temel veri kaynaklarını oluşturmaktadır. YZ, büyük veri setlerinde hızlı analiz sağlayarak daha tutarlı karar desteği sunmakta ve bu iki boyutlu (2B) görüntüler üzerinde lezyonların, kök kanal dolgularının, kırık enstrümanların, eksternal rezorpsiyonların tespitinde etkin biçimde kullanılmaktadır. Aynı zamanda, uzmanların ulaşamadığı erken lezyonları ortaya çıkarıp teşhis kesinliğini de artırabilmekle birlikte veriler üzerinden otomatik görüntü segmentasyonu yaparak, hekimlerin vakit alan rutin işler yerine hasta takibine odaklanmasına imkân vermektedir. Örneğin, ticari bir platform olan *Diagnocat*'ın panoramik radyografilerde kök kanal dolgusu varlığını %90,7 doğruluk oranıyla saptayabildiği bildirilmiştir (Kazimierczak vd., 2024). Ari ve ark ise; CranioCatch etiketleme yazılımında etiketlenmiş 1169 yetişkin PA ve derin öğrenme için PyTorch kütüphanesi ile uygulanan U-Net modeli kullanılarak yaptıkları çalışmada, radyografik görüntüleri YZ yardımıyla yüksek doğrulukta değerlendirmiştir (Ari vd., 2022). Gökdeniz ve ark. yaptığı çalışmada, PA'larda eksternal kök rezorpsiyonunun tespitini ve segmentasyonunu geliştirmek amacıyla YOLOv5x derin öğrenme modelleri kullanılmış; YZ'nin eksternal kök rezorpsiyonunun tanısında diş hekimlerine yüksek doğrulukla yardımcı olabileceğini, böylece erken teşhisi ve tedavi planlamasını güçlendirme potansiyeline sahip olduğunu gösterilmiştir (Gokdeniz vd., 2025). Modammad Rahimi ve ark. çalışmalarında YZ yardım ile eksternal servikal rezorpsiyon tespiti gerçekleştirmek amacıyla KIBT görüntülerinden faydalanmış ve DINO (Self-Distillation with No Labels) isimli kendi kendine öğrenme temelli YZ en yüksek doğruluk göstermiştir (Mohammad-Rahimi vd., 2024). İnönü ve ark. yaptıkları çalışmada, panoramik radyografilerde kırık kanal aletlerini doğru şekilde tespit eden U2-Net derin öğrenme modelini geliştirilmiş; bu sayede diş hekimliğinde tanısal doğruluk artırılmasının amaçlamışlardır (İnönü vd., 2025). Bu çalışmalar, derin öğrenmeye dayalı YZ modellerinin, periapikal ve panoramik görüntülerde çürük lezyonu, kron, dental pulpa, dental dolgu, periapikal lezyon ve kanal dolgusunu hızlı ve etkin bir şekilde yüksek doğrulukla ayırt edebildiğini ortaya koymaktadır.

KIBT görüntüleme, üç boyutlu (3B) bir görüntüleme teknolojisi olup, günümüzde endodontistler tarafından kök kanal patolojilerini teşhis etmek ve yönetmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Setzer vd., 2017). KIBT görüntüleme, iki boyutlu PA ile karşılaştırıldığında, periapikal patolojilerin tespitinde daha yüksek doğruluk göstermektedir (Kanneppady vd., 2025). YZ de, 3B KIBT görüntülerinden faydalanarak apikal lezyonların ve kanal morfolojisinin doğru saptanmasında hekimlere yardımcı olabilmektedir. Hadzic ve ark., %97,3 doğrulukla diş lokalizasyonu yapan bir SCN+U-Net modeli sunmuş, lezyon segmentasyonunda da duyarlılık 0,97, özgüllük 0,88 elde etmiştir (Hadzic vd., 2024). Liu ve ark. yaptığı çalışmada YZ'nin KIBT üzerinde %93 doğrulukla periapikal lezyon tespit ettiğini bildirmiştir (J. Liu vd., 2024).

Yapay Zekâ ile Periapikal Lezyon Tanısı

Yaygın bir rahatsızlık olan apikal periodontitis, 20–60 yaş arasındaki nüfusun %33–62'sini etkilemekle birlikte, radyolüsent çene lezyonlarının %72,8'ini oluşturmaktadır (Beconsall-Ryan, Tong, & Love, 2010). Apikal periodontitis tanısında radyografik muayene vazgeçilmezdir. Ancak, periapikal radyolüsensinin iki boyutlu bir radyografide görülebilmesi için, ortalama olarak %7,1 mineral kemik kaybı veya en az %12,5 kortikal kemik kaybı olması gerekmektedir (Bender, 1997). Bununla birlikte, radyografilerin yorumlanmasında yüksek düzeyde öznel farklılıkların görülebildiği bildirilmektedir (Goldman, Pearson, & Darzenta, 1972). YZ, bu sınırlılıkları ortadan kaldırarak mevcut görüntüleme modalitelerini analiz ve yorumlama sürecini optimizeye yönelik geliştirilmektedir. Nitekim, derin öğrenme tabanlı modeller PA'larda lezyonları yüksek doğruluk elde etmektedir. Ekert ve ark. yaptıkları çalışmada ESA kullanarak panoramik radyografiler üzerinde periapikal lezyonların belirlenmesinde %85 doğruluk oranı elde etmişlerdir (Ekert vd., 2019). Liu ve ark. ise yaptıkları çalışmada kullandıkları entegre bir YOLOv5+ConvNeXt modeli (YoCNET) PA'larda periapikal lezyon varlığını, %90,9 genel doğruluk oranlarıyla belirlemiştir (J. Liu vd., 2024). Orhan ve ark. YZ sistemi (Diagnocat) kullanarak yaptıkları çalışmada, 153 periapikal lezyondan 142'sini doğru bir şekilde tanımlamış ve %92,8 doğruluk oranı elde etmiştir (Orhan, Bayrakdar, Ezhov, Kravtsov, & Özyürek, 2020). Boztuna ve ark. yaptığı çalışmada, U²-Net tabanlı bir YZ modelinin panoramik radyografilerde periapikal lezyonları segmentlemede etkili olduğunu göstermektedir. Model, 63 periapikal lezyonu segmentlemiş ve yüksek doğruluk oranları elde etmiştir (Boztuna vd., 2024). Endres ve ark. panoramik radyografilerde periapikal radyolüsenslerin tespiti için derin öğrenme algoritması geliştirilmiştir. Bu algoritma, 24 ağız ve çene cerrahının performansına yakın doğruluk oranlarıyla tespit yapabilmektedir (Endres vd., 2020). Pauwels ve ark. PA'larda ESA ile periapikal lezyon tanısında

%83	doğruluk	oranına
-----	----------	---------

ulaşmışlardır. Çalışmada kullanılan önceden eğitilmiş ESA modeli, daha büyük örneklem grupları veya klinik radyografiler üzerinde uygulanabilmektedir; bu sayede endodontistler için tanı sürecinde güvenilir bir YZ destekli rehberlik sağlayabileceği gösterilmiştir (Pauwels vd., 2021). Ayrıca Okada ve ark, KIBT görüntülerini kullanarak periapikal kistleri granülomlardan ayırt etme yöntemini geliştirmişlerdir. Bu yaklaşım, klinik uygulamada oldukça değerlidir; çünkü periapikal granülomların kök kanal tedavisinden sonra cerrahi müdahale olmaksızın iyileşmesine olanak tanımaktadır. (Okada vd., 2015).

Yapay Zekâ ile Pulpa Hastalıklarının Tanısı

Pulpa hastalıklarının tespitinde özellikle derin öğrenme modelleri ve ESA'lar; derin çürükler ve pulpitis yüksek doğrulukla tanımlamak için kullanılmıştır. Tumbelaka ve ark. (2014), PA'lar üzerinden pulpitis belirlemek için kenar tespiti, doku tanımlaması ve yapay sinir ağları uygulamıştır. Model, özellikle geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis teşhis etmede enfekte ve sağlıklı bölgelerin sınırlarının doğru tanımlanmasını sağlayarak etkili olmuştur (Tumbelaka vd., 2014). Chauhan ve ark. ise yaptıkları çalışmada periapikal 228 adet PA'yı ESA-bulanık sinir ağları tabanlı bilgisayar destekli karar sistemi kullanarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, toplam 228 periapikal radyografi, üç deneyimli diş hekimi tarafından değerlendirilmiş ve geri dönüşümlü ile geri dönüşümsüz pulpitis olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. Görüntülerden karakteristik özelliklerin çıkarılması için ESA kullanılmış ve elde edilen çıktılar, bulanık (fuzzy) mantık sistemi ile bütünleştirilmiştir. Bu hibrit yaklaşım, klinik bulgular (ör. ağrı, hassasiyet) ile radyografik verileri entegre ederek, belirsiz ve yoruma açık klinik durumlarda tanı doğruluğunu artırmayı hedeflemiştir. Sonuç olarak, yapay sinir ağlarının veri odaklı analitik kapasitesi ile bulanık mantığın sezgisel karar verme yeteneği bir araya getirilerek, pulpitis teşhisinde etkinliği yüksek bir hibrit yapay zekâ modeli geliştirilmiştir. Araştırmacılar, bu yöntemlerle diş hekimlerinin geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz pulpitis daha doğru teşhis etmesini sağlayarak tanı doğruluğunu artırmakta ve belirsiz radyografik verilerden kaynaklanan yanlış tanıları azaltmakta olduğunu öne sürmüşlerdir (Chauhan vd., 2023).

Yapay Zekâ ile Vertikal Kök Kırıkları Tespiti

Vertikal kök kırığı (VKK), kökün sement, dentin ve kök kanal sistemini içeren uzunlamasına (aksiyel) bir kırık olarak tanımlanır. Klinik açıdan önemlidir çünkü dikey kök kırığı, kök kanal tedavisi görmüş dişlerin çekilmesinin en yaygın nedenlerinden biridir (Patel vd., 2022). VKK tespitinde KIBT'nin duyarlılığı PA'dan daha yüksek olmasına karşın (Shokri vd., 2024), yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz, VKK tanısında KIBT görüntülemenin yalnızca %78 doğruluk oranına sahip olduğunu ortaya koymuştur (PradeepKumar vd., 2021). YZ, VKK tespitinde KIBT, panoramik ve

PA'lerden faydalanabilmektedir. Johari ve ark. yaptıkları çalışmada, OSA modeli kullanılarak PA ve KIBT görüntülerinde VKK tanısındaki etkinliği karşılaştırılmış; sonuçta KIBT görüntülerinde modelin doğruluk oranı (%96,6) PA'lara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (Johari vd., 2017). Fukuda ve ark. ESA algoritmalarının panoramik röntgende kırık saptamada faydalı olabileceğini göstermiştir (Fukuda vd., 2020).

Yapay Zekâ ile Kanal Uzunluğu Belirleme

Doğru çalışma uzunluğu endodontik tedavi başarısı için kritiktir. Endodontistlerin karar sürecini kolaylaştırmak ve standardize etmek için bilgisayarlı yöntemler geliştirilmiştir. Saghiri ve ark. YSA modeli ile apikal uç noktasının radyografik tespiti konusunda %93 oranında doğruluk elde etmiştir (Saghiri vd., 2012). Latke ve ark. 1551 dişi kapsayan çalışmalarında, YZ ile ölçülen kök kanal uzunluklarını, uzmanların EasyDent programı üzerinden gerçekleştirdiği ölçümlerle karşılaştırıldığında, YZ'nin %86,51 doğruluk oranıyla tespit ettiğini rapor etmişlerdi (Latke & Narawade, 2024).

Yapay Zekâ ile Kanal Sistemi Morfolojisi Tespiti

Dental yapıların ve kök kanallarının morfolojisinin analizi amacıyla; PA, panoramik radyografi ve KIBT görüntüleri YZ yöntemleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Choi ve ark. PA üzerinden dens invaginatus tespiti yapan bir YZ modeli geliştirmiş ve bu modelin, klinisyenlerin tanı ve teşhis süreçlerine destek olarak dişlerin prognozunu iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir (Choi vd., 2023). Hiraiwa ve ark., panoramik radyograflar kullanılarak mandibular birinci molarların kök morfolojisinin sınıflandırılmasında derin öğrenme sisteminin tanısıl performansı değerlendirmiştir. Güvenilir bir altın standart oluşturmak amacıyla KIBT görüntüleri karşılaştırma yöntemi olarak kullanılmıştır. Bu çalışma, derin öğrenme sisteminin distal köklerin tek mi yoksa ek köke mi sahip olduğunu belirlemede %86,9 tanısıl doğruluk oranına ulaştığını ortaya koymakla birlikte, mandibular birinci molarların distal köklerinde tek kök ile ek kökün ayırıcı tanısında derin öğrenme sisteminin yüksek doğruluk gösterdiği sonucuna varmışlardır (Hiraiwa vd., 2019). Yang ve ark. yaptıkları çalışmada, mandibular ikinci molarların periapikal ve panoramik radyografilerinde C şeklindeki kanalları sınıflandırmak için görsel olarak yorumlanabilir bir derin öğrenme modeli geliştirmiştir. Çalışmanın amacı, mandibular ikinci moların C şeklindeki kanal yapısına sahip olup olmadığını belirlemede derin öğrenme sisteminin tanısıl yeteneklerini, referans standart olarak KIBT kullanarak değerlendirmektir. Bulgular, ESA algoritması modelinin, periapikal veya panoramik görüntüler kullanılsın ya da kullanılsın, mandibular ikinci molarlardaki C-şeklindeki kanal varyasyonlarını öngörmeye yüksek doğruluk gösterdiğini (Area Under Curve/AUC = 0.99) ortaya koymuştur (Yang vd., 2022). KIBT görüntüleri, kanal morfolojisini 2B radyografilerden daha doğru

gösterse de radyasyon endişesi nedeniyle sınırlı kullanılmaktadır. Bu sebepten ötürü YZ, rutin diagnostik görüntüleme yerine, sınırlı boyutlu KIBT ile ekstra kanalların varlığını tahmin etmek üzere kullanılmıştır (Hiraiwa vd., 2019).

Yapay Zekâ ile Tedavi Kalitesi Değerlendirmesi

Tedavi sonrası radyografilerdeki kanal dolgusu kalitesinin ölçülmesinde, YZ'den faydalanılabilir. Jin ve ark. YOLOv5 modeli kullanılarak yaptıkları çalışmada, kanal dolgusunun yeterliliğini tespitini %92,1 skor ile YZ doğru belirlemiştir. Bu performans tecrübesiz uzmandan kat kat hızlı (150–220 kat) ve daha doğru olduğu gösterilmiştir. YZ hem hatalı dolumların tespitinde de başarılı olup, hem de doğru dolum vakalarında da %99,5 duyarlılıkla başarılı tespit edebilmiştir. Bu bulgular, YOLOv5'in özellikle büyük örneklem gruplarında, kök kanal dolgu materyallerinin radyolojik kalitesini değerlendirmede faydalı ve nispeten verimli bir yardımcı araç olabileceğini göstermektedir. Ancak, klinik uzmanlık ve deneyim hâlâ doğru değerlendirmeleri sağlamak için hayati öneme sahiptir; bu nedenle, YOLOv5'in kullanımı klinik uzmanlıkla desteklenmelidir (Jin vd., 2025).

Yapay Zekâ ile Mikroskobik Görüntülerin Değerlendirilmesi

Dental operasyon mikroskobu (DOM) altında alınan yüksek çözünürlüklü görüntülerde kanal ağzı ve diğer detayların saptanmasında YZ kullanılabilir. Karataş ve ark., DOM kullanılarak elde edilen görüntüler ile, YOLO tabanlı ESA modeli kullanarak, kök kanal ağzlarını tespit etmede

%91 doğruluk oranı elde etmiştir (Karataş vd., 2025). Bu, mikroskopla görüntülenmiş endodontik detayların YZ ile otomatik analizine bir örnektir. Henüz başlangıç aşamasında olan bu alanda, görüntü ön işleme ve YZ entegrasyonu ile klinik uygulamalara katkı sağlamayı hedeflenmektedir.

Yapay Zekâ ile Prognostik Analiz

YZ rehberliğinde dişlerin ve kök hücrelerin başarı ve sağkalım tahmini de günümüzde uygulanmaya başlanmıştır. Campo ve ark, cerrahi olmayan yeniden kanal tedavisinin sonuçlarını tahmin etmek amacıyla vaka tabanlı akıl yürütme (case-based reasoning) yaklaşımı geliştirmiştir (Campo vd., 2016). Bu yaklaşım, her bir olgunun hem risk hem de faydalarını dikkate alarak yeniden kanal tedavisi önerilip önerilmeyeceğine dair rehberlik sağlamaktadır. Yeniden tedavi kararı, periapikal iyileşme sürecine ilişkin belirsizlikler, önceki tedavinin değişken etkileri ve çok sayıda klinik parametrenin değerlendirilmesi zorunluluğu nedeniyle endodontide en karmaşık karar aşamalarından biri olarak kabul edilmektedir (Kvist vd, 2023). YZ Algoritması, hastaların takip verilerini, önceki performans istatistiklerini ve olasılık hesaplarını sisteme entegre ederek karar mekanizmasını oluşturur. Sistem, yeniden kanal tedavilerinin sonuçlarını

yüksek doğrulukla tahmin edebilme kapasitesine sahip olmakla birlikte, temel aldığı veri setinin sınırlılıkları nedeniyle doğruluk seviyesi doğrudan bu verilerin kapsamı ve kalitesiyle sınırlıdır (Campo vd., 2016).

Bindal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bakteriyel lipopolisakkaritlere maruz kalan ve inflamatuvar yanıtı tetikleyen diş pulpası kaynaklı kök hücrelerin canlılığını değerlendirmek için bulanık sinir ağları kullanılmıştır. Bu yaklaşım, mikrobiyal invazyonla potansiyel olarak etkilenebilecek rejeneratif tedavilerde hücrelerin hayatta kalma sonuçlarını etkili bir şekilde öngörmüştür (Bindal vd., 2017).

Etik Kaygılar

YZ uygulamalarında hasta mahremiyeti ve veri güvenliği, etik açıdan başlıca kaygılar arasında yer almaktadır. Yapay zekâ sistemleri, röntgen, KIBT görüntüleri ve hasta tıbbi geçmişi gibi büyük miktarda kişisel veri ile çalıştığından, bu verilerin izinsiz erişime, kayba veya kötüye kullanıma karşı korunması gerekir. Hastaların YZ için veri kullanımı konusunda bilgilendirilmiş onam vermesi ve veri işleme süreçlerinin şeffaf olması vurgulanmaktadır (Liu vd., 2025). Ayrıca, YZ modellerinin algoritmik önyargıları, eğitici verilerin demografik olarak dengesizliği veya sınırlı örneklem nedeniyle belirli gruplar için hatalı önerilerde bulunabilir; bu nedenle veri setlerinin çeşitliliği sağlanmalı ve önyargılar düzeltilmelidir (Ueda vd., 2024). “Kara kutu” problemi, yani modelin karar mekanizmasının anlaşılabilmesi hem hekimlerin hem de hastaların güvenini sarsabilir (London, 2019; McGrath vd., 2025). YZ kararları klinik süreçlere entegre edilirken, hekimin nihai karar yetkisi korunmalı ve YZ sistemleri yalnızca yardımcı araç olarak kullanılmalıdır.

YZ çözümlerinin yasal ve düzenleyici boyutu da kritik öneme sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri’nde YZ destekli yazılımlar FDA (Gıda ve İlaç Dairesi, Food and Drug Administration) tarafından “Yazılım Medikal Cihazı (SaMD)” olarak değerlendirilmektedir (FDA, 2025). Avrupa Birliği ise “Yapay Zekâ Yasası” (EU AI Act) ile yüksek riskli sağlık uygulamalarını sıkı regülasyona tabi tutmayı hedeflemektedir; yasa 1 Ağustos 2024’te yürürlüğe girmiş olup, yüksek riskli YZ sistemleri için kapsamlı uyum yükümlülükleri Ağustos 2026 itibarıyla uygulanacaktır (European Commission, 2025). Yasal belirsizlikler, özellikle YZ hatalarından doğacak sorumluluk ve veri paylaşımı ile ilgili konularda hâlâ netlik kazanmamıştır. Bu nedenle, YZ sistemlerinin klinik kabulü için şeffaf onay süreçleri, veri güvenliği kuralları ve YZ’ye özgü mevzuat geliştirilmelidir (Rokhshad vd., 2023).

Sınırlılıklar

Çalışmalar hâlen sınırlı sayıda, çoğunlukla tek merkezli verilere dayanmakta ve henüz yaygın modeller tam olgunlaşmamıştır. YZ, insan beyni gibi karmaşık ilişkiler kurmakta yetersiz kalabilmektedir; klinik ortamda belirsizlik durumlarında hâlen diş hekiminin deneyimi gereklidir. Bununla birlikte, YZ'nin gözetimli öğrenme yöntemlerinde kullanılan veri etiketleme, uzman görüşü gerektirdiği için hem zaman hem de emek açısından maliyetlidir. Eğitilen YZ modelleri, farklı cihazlardan elde edilen görüntülerde veya yeni hasta popülasyonlarında beklendiği kadar başarılı olmayabilir. Ayrıca, KIBT gibi yüksek doz radyasyon gerektiren görüntülerde YZ kullanımı, yalnızca gerekli olduğunda sınırlı tutulmalıdır (Dennis vd., 2024). Bunun yanı sıra, YZ modellerinin karar verme süreçleri her zaman şeffaf olmadığından, hekimler ve hastalar modelin önerilerini her zaman tam olarak anlayamayabilir; bu durum klinik güven ve uygulama açısından ek bir sınırlılık oluşturmaktadır.

Sonuç

Endodonti alanında YZ giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır. YZ, büyük veri setlerinde hızlı analiz sağlayarak daha tutarlı tanı desteği sunar. Otomatik görüntü segmentasyonu, hekimlerin vakit alan rutin işler yerine hasta takibine odaklanmasına imkân verir. YZ destekli sistemler, erken lezyonları ortaya çıkarıp teşhis kesinliğini artırabilir. Bu teknolojinin gelişmeye devam etmesi ve klinik uygulamalara giderek daha fazla entegre edilmesi, ağız sağlığının korunması ve dişlerin ağızda fonksiyonda uzun süre kalmasına önemli katkılar sağlayabilir. Ayrıca tedavi planlama ve hasta yönetiminde (randevu, ilaca müdahale gibi) gelecekte robotik sistemlerle entegrasyon potansiyeli vardır. Bununla birlikte, YZ uygulamaları, medikal araştırmalarda da manuel ve zaman alıcı işlemleri otomatikleştirerek, araştırmacıların veri toplama ve analiz süreçlerini daha hızlı ve tutarlı şekilde yürütmesine imkân tanımaktadır.

Referanslar

- Ari, T., Sağlam, H., Öksüzoğlu, H., Kazan, O., Bayrakdar, İ. Ş., Duman, S. B., . . . Orhan, K. (2022). Automatic Feature Segmentation in Dental Periapical Radiographs. *Diagnostics*, 12(12), 3081. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/12/3081>
- Becconsall-Ryan, K., Tong, D., & Love, R. M. (2010). Radiolucent inflammatory jaw lesions: a twenty-year analysis. *Int Endod J*, 43(10), 859-865. doi:10.1111/j.1365-2591.2010.01751.x
- Bender, I. B. (1997). Factors influencing the radiographic appearance of bony lesions. *J Endod*, 23(1), 5-14. doi:[https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(97\)80199-9](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(97)80199-9)
- Boztuna, M., Firinciogullari, M., Akkaya, N., & Orhan, K. (2024). Segmentation of periapical lesions with automatic deep learning on panoramic radiographs: an artificial intelligence study. *BMC Oral Health*, 24(1), 1332. doi:10.1186/s12903-024-05126-4
- Büyüközer Özkan, H., Doğan Çankaya, T., & Kölüş, T. (2025). The Impact of Language Variability on Artificial Intelligence Performance in Regenerative Endodontics. *Healthcare*, 13(10), 1190. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2227-9032/13/10/1190>
- Campo, L., Aliaga, I. J., De Paz, J. F., García, A. E., Bajo, J., Villarubia, G., & Corchado, J. M. (2016). Retreatment Predictions in Odontology by means of CBR Systems. *Comput Intell Neurosci*, 2016, 7485250. doi:10.1155/2016/7485250
- Chauhan, R. B., Shah, T. V., Shah, D. H., & Gohil, T. J. (2023). A Novel Convolutional Neural Network–Fuzzy-Based Diagnosis in the Classification of Dental Pulpitis. *Advances in Human Biology*, 13(1). Retrieved from https://journals.lww.com/adhb/fulltext/2023/13010/a_novel_convolutional_neural_network_fuzzy_based.15.aspx
- Choi, E., Pang, K., Jeong, E., Lee, S., Son, Y., & Seo, M.-S. (2023). Artificial intelligence in diagnosing dens evaginatus on periapical radiography with limited data availability. *Scientific Reports*, 13(1), 13232. doi:10.1038/s41598-023-40472-3
- Dennis, D., Suebnukarn, S., Heo, M. S., Abidin, T., Nurliza, C., Yanti, N., . . . Batubara, F. Y. (2024). Artificial intelligence application in endodontics: A narrative review. *Imaging Sci Dent*, 54(4), 305-312. doi:10.5624/isd.20240321
- Ding, H., Wu, J., Zhao, W., Matinlinna, J. P., Burrow, M. F., & Tsoi, J. K. H. (2023). Artificial intelligence in dentistry—A review. *Frontiers in Dental Medicine, Volume 4 - 2023*. doi:10.3389/fdmed.2023.1085251

- Ekert, T., Krois, J., Meinhold, L., Elhennawy, K., Emara, R., Golla, T., & Schwendicke, F. (2019). Deep Learning for the Radiographic Detection of Apical Lesions. *J Endod*, 45(7), 917-922.e915. doi:10.1016/j.joen.2019.03.016
- Endres, M. G., Hillen, F., Salloumis, M., Sedaghat, A. R., Niehues, S. M., Quatela, O., . . . Gaudin, R. A. (2020). Development of a Deep Learning Algorithm for Periapical Disease Detection in Dental Radiographs. *Diagnostics (Basel)*, 10(6). doi:10.3390/diagnostics10060430
- EuropeanCommission. (2025). AI Act. Retrieved from <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/regulatory-framework-ai>
- FDA. (2025). Artificial Intelligence in Software as a Medical Device. Retrieved from <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-software-medical-device>
- Fukuda, M., Inamoto, K., Shibata, N., Ariji, Y., Yanashita, Y., Kutsuna, S., . . . Ariji, E. (2020). Evaluation of an artificial intelligence system for detecting vertical root fracture on panoramic radiography. *Oral Radiol*, 36(4), 337-343. doi:10.1007/s11282-019-00409-x
- Gakenheimer, D. C. (2002). The efficacy of a computerized caries detector in intraoral digital radiography. *The Journal of the American Dental Association*, 133(7), 883-890.
- Gao, X., Xin, X., Li, Z., & Zhang, W. (2021). Predicting postoperative pain following root canal treatment by using artificial neural network evaluation. *Sci Rep*, 11(1), 17243. doi:10.1038/s41598-021-96777-8
- Gokdeniz, S. T., Buyuksungur, A., Kolsuz, M. E., Bayrakdar, I. S., & Orhan, K. (2025). Detection of External Root Resorption in Periapical Radiographs Using YOLO-Based Deep Learning Model. *Dentomaxillofac Radiol*. doi:10.1093/dmfr/twaf072
- Goldman, M., Pearson, A. H., & Darzenta, N. (1972). Endodontic success—Who's reading the radiograph? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 33(3), 432-437. doi:[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(72\)90473-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(72)90473-2)
- Hadzic, A., Kirnbauer, B., Štern, D., & Urschler, M. (2024). *Teeth Localization and Lesion Segmentation in CBCT Images Using SpatialConfiguration-Net and U-Net*.
- Hamet, P., & Tremblay, J. (2017). Artificial intelligence in medicine. *metabolism*, 69, S36-S40.
- Hiraiwa, T., Ariji, Y., Fukuda, M., Kise, Y., Nakata, K., Katsumata, A., . . . Ariji, E. (2019). A deep-learning artificial intelligence system for assessment of root

- morphology of the mandibular first molar on panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol*, 48(3), 20180218. doi:10.1259/dmfr.20180218
- Hwang, J.-J., Jung, Y.-H., Cho, B.-H., & Heo, M.-S. (2019). An overview of deep learning in the field of dentistry. *Imaging science in dentistry*, 49(1), 1.
- İnönü, N., Aksoy, U., Kırmızı, D., Aksoy, S., Akkaya, N., & Orhan, K. (2025). Deep Learning-Based Detection of Separated Root Canal Instruments in Panoramic Radiographs Using a U2-Net Architecture. *Diagnostics*, 15(14), 1744. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2075-4418/15/14/1744>
- Jin, L., Du, B., Xu, Z., Bai, H., Ding, P., Zhang, Z., . . . Zhang, X. (2025). Deep-learning network for automated evaluation of root-canal filling radiographic quality. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 297. doi:10.1186/s40001-025-02331-x
- Johari, M., Esmaceli, F., Andalib, A., Garjani, S., & Saberkari, H. (2017). Detection of vertical root fractures in intact and endodontically treated premolar teeth by designing a probabilistic neural network: an ex vivo study. *Dentomaxillofac Radiol*, 46(2), 20160107. doi:10.1259/dmfr.20160107
- Jones, C., Thornton, J., & Wyatt, J. C. (2023). Artificial intelligence and clinical decision support: clinicians' perspectives on trust, trustworthiness, and liability. *Med Law Rev*, 31(4), 501-520. doi:10.1093/medlaw/fwad013
- Kanneppady, S. S., Kanneppady, S. K., Mathew, T., Almazrou, Y. M., Syed, A. K., Hota, S., & Tiwari, R. (2025). Diagnostic Accuracy of Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) in Identifying Periapical Lesions: A Comparative Study with Conventional Radiography. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 17(Suppl 1), S476-S478. doi:10.4103/jpbs.jpbs_1433_24
- Karataş, E., Ünal, O., Çelik, Ö., & Bayrakdar, I. (2025). Artificial Intelligence for Root Canal Orifice Identification Using Dental Operating Microscope Images: A Preliminary Evaluation. *Aust Endod J*, 51(2), 407-414. doi:10.1111/aej.12955
- Karkehabadi, H., Khoshbin, E., Ghasemi, N., Mahavi, A., Mohammad-Rahimi, H., & Sadr, S. (2024). Deep learning for determining the difficulty of endodontic treatment: a pilot study. *BMC Oral Health*, 24(1), 574. doi:10.1186/s12903-024-04235-4
- Karobari, M. I., Adil, A. H., Basheer, S. N., Murugesan, S., Savadamoorthi, K. S., Mustafa, M., . . . Almokhatieb, A. A. (2023). Evaluation of the Diagnostic and Prognostic Accuracy of Artificial Intelligence in Endodontic Dentistry: A Comprehensive Review of Literature. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2023(1), 7049360. doi:<https://doi.org/10.1155/2023/7049360>

- Katsumata, A., & Fujita, H. (2014). Progress of computer-aided detection/diagnosis (CAD) in dentistry<Runningtitle>CAD in dentistry</Runningtitle>. *Japanese Dental Science Review*, 50(3), 63-68. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2014.03.002>
- Kazimierczak, W., Wajer, R., Wajer, A., Kalka, K., Kazimierczak, N., & Serafin, Z. (2024). Evaluating the Diagnostic Accuracy of an AI-Driven Platform for Assessing Endodontic Treatment Outcomes Using Panoramic Radiographs: A Preliminary Study. *J Clin Med*, 13(12). doi:10.3390/jcm13123401
- Keskin, C., & Keleş, A. (2021). Digital applications in endodontics. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 38(3s), 168-174.
- Khan, H. A., Haider, M. A., Ansari, H. A., Ishaq, H., Kiyani, A., Sohail, K., . . . Khurram, S. A. (2021). Automated feature detection in dental periapical radiographs by using deep learning. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 131(6), 711-720. doi:10.1016/j.oooo.2020.08.024
- Kühl, N., Schemmer, M., Goutier, M., & Satzger, G. (2022). Artificial intelligence and machine learning. *Electronic Markets*, 32(4), 2235-2244.
- Kvist, T., Henelius, D., & Smakiqi, A. (2023). Endodontic retreatment decision-making: The influence of the framing effect. *Clinical and Experimental Dental Research*, 9. doi:10.1002/cre2.715
- Latke, V., & Narawade, V. (2024). Measuring Endodontic Working Length Using Artificial Intelligence. *Frontiers in Health Informatics*, 13(2), 83-96. Retrieved from <https://research.ebsco.com/linkprocessor/p-link?id=607d41e1-466e-3670-811b-8746cf6aa11f>
- Lee, J., Seo, H., Choi, Y. J., Lee, C., Kim, S., Lee, Y. S., . . . Kim, E. (2023). An Endodontic Forecasting Model Based on the Analysis of Preoperative Dental Radiographs: A Pilot Study on an Endodontic Predictive Deep Neural Network. *J Endod*, 49(6), 710-719. doi:10.1016/j.joen.2023.03.015
- Lin, Z., Wang, Y., Bian, Z., & Ma, J. (2024). [A deep blur learning-based motion artifact reduction algorithm for dental cone-beam computed tomography images]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 44(6), 1198-1208. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2024.06.22
- Liu, J., Liu, X., Shao, Y., Gao, Y., Pan, K., Jin, C., . . . Yu, X. (2024). Periapical lesion detection in periapical radiographs using the latest convolutional neural network ConvNeXt and its integrated models. *Scientific Reports*, 14(1), 25429. doi:10.1038/s41598-024-75748-9
- Liu, T. Y., Lee, K. H., Mukundan, A., Karmakar, R., Dhiman, H., & Wang, H. C. (2025). AI in Dentistry: Innovations, Ethical Considerations, and Integration

- Barriers. *Bioengineering (Basel)*, 12(9). doi:10.3390/bioengineering12090928
- London, A. J. (2019). Artificial Intelligence and Black-Box Medical Decisions: Accuracy versus Explainability. *Hastings Cent Rep*, 49(1), 15-21. doi:10.1002/hast.973
- McGrath, C., Chau, C. W. R., & Molina, G. F. (2025). Monitoring oral health remotely: ethical considerations when using AI among vulnerable populations. *Front Oral Health*, 6, 1587630. doi:10.3389/froh.2025.1587630
- Mienye, I. D., & Swart, T. G. (2024). A Comprehensive Review of Deep Learning: Architectures, Recent Advances, and Applications. *Information*, 15(12), 755. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2078-2489/15/12/755>
- Mohammad-Rahimi, H., Dianat, O., Abbasi, R., Zahedrozegar, S., Ashkan, A., Motamedian, S. R., . . . Nosrat, A. (2024). Artificial Intelligence for Detection of External Cervical Resorption Using Label-Efficient Self-Supervised Learning Method. *J Endod*, 50(2), 144-153.e142. doi:10.1016/j.joen.2023.11.004
- Okada, K., Rysavy, S., Flores, A., & Linguraru, M. G. (2015). Noninvasive differential diagnosis of dental periapical lesions in cone-beam CT scans. *Med Phys*, 42(4), 1653-1665. doi:10.1118/1.4914418
- Orhan, K., Bayrakdar, I. S., Ezhov, M., Kravtsov, A., & Özyürek, T. (2020). Evaluation of artificial intelligence for detecting periapical pathosis on cone-beam computed tomography scans. *Int Endod J*, 53(5), 680-689. doi:<https://doi.org/10.1111/iej.13265>
- Özbay, Y., Erdoğan, D., & Dinçer, G. A. (2025). Evaluation of the performance of large language models in clinical decision-making in endodontics. *BMC Oral Health*, 25(1), 648. doi:10.1186/s12903-025-06050-x
- Patel, S., Bhuva, B., & Bose, R. (2022). Present status and future directions: vertical root fractures in root filled teeth. *Int Endod J*, 55(S3), 804-826. doi:<https://doi.org/10.1111/iej.13737>
- Pauwels, R., Brasil, D. M., Yamasaki, M. C., Jacobs, R., Bosmans, H., Freitas, D. Q., & Haiter-Neto, F. (2021). Artificial intelligence for detection of periapical lesions on intraoral radiographs: Comparison between convolutional neural networks and human observers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 131(5), 610-616. doi:<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.01.018>
- PradeepKumar, A. R., Shemesh, H., Nivedhitha, M. S., Hashir, M. M. J., Arockiam, S., Uma Maheswari, T. N., & Natanasabapathy, V. (2021). Diagnosis of Vertical Root Fractures by Cone-beam Computed Tomography in Root-filled Teeth with Confirmation by Direct Visualization: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *J Endod*, 47(8), 1198-1214. doi:10.1016/j.joen.2021.04.022
- Rokhshad, R., Ducret, M., Chaurasia, A., Karteva, T., Radenkovic, M., Roganovic, J., . . . Schwendicke, F. (2023). Ethical considerations on artificial intelligence in dentistry: A framework and checklist. *J Dent*, 135, 104593. doi:10.1016/j.jdent.2023.104593
- Saghiri, M. A., Asgar, K., Boukani, K. K., Lotfi, M., Aghili, H., Delvarani, A., . . . Garcia-Godoy, F. (2012). A new approach for locating the minor apical foramen using an artificial neural network. *Int Endod J*, 45(3), 257-265. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01970.x
- Setzer, F. C., Hinckley, N., Kohli, M. R., & Karabucak, B. (2017). A survey of cone-beam computed tomographic use among endodontic practitioners in the United States. *J Endod*, 43(5), 699-704.
- Shobayo, O., & Saatchi, R. (2025). Developments in Deep Learning Artificial Neural Network Techniques for Medical Image Analysis and Interpretation. *Diagnostics (Basel)*, 15(9). doi:10.3390/diagnostics15091072
- Shokri, A., Salemi, F., Taherpour, T., Karkehabadi, H., Ramezani, K., Zahedi, F., & Farhadian, M. (2024). Is cone-beam computed tomography more accurate than periapical radiography for detection of vertical root fractures? A systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Imaging*, 24(1), 286. doi:10.1186/s12880-024-01472-5
- Sunar, A., Taş, Ç., Sır, E., Polater, H., & Bağlıoğlu, N. (2024). DİŞ HEKİMLİĞİNDE YAPAY ZEKA UYGULAMALARI. *Journal of Kocaeli Health and Technology University*, 2(3), 41-57.
- Ting Sim, J. Z., Fong, Q. W., Huang, W., & Tan, C. H. (2023). Machine learning in medicine: what clinicians should know. *Singapore Med J*, 64(2), 91-97. doi:10.11622/smedj.2021054
- Tumbelaka, B. Y., Oscandar, F., Baihaki, F. N., Sitam, S., & Rukmo, M. (2014). Identification of pulpitis at dental X-ray periapical radiography based on edge detection, texture description and artificial neural networks. *Saudi Endodontic Journal*, 4(3). Retrieved from https://journals.lww.com/senj/fulltext/2014/04030/identification_of_pulpitis_at_dental_x_ray.2.aspx
- Uçuk, M. K. (2024). Evaluation of the Place of Artificial Intelligence Applications in Medical Sciences and Dentistry. [Yapay Zeka Uygulamalarının Tıp Bilimleri ve Diş Hekimliğinde Yerinin Değerlendirilmesi]. *Van Diş Hekimliği Dergisi*, 5(1), 24-31. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/en/pub/vdj/issue/1459841>

- Ueda, D., Kakinuma, T., Fujita, S., Kamagata, K., Fushimi, Y., Ito, R., . . . Naganawa, S. (2024). Fairness of artificial intelligence in healthcare: review and recommendations. *Jpn J Radiol*, 42(1), 3-15. doi:10.1007/s11604-023-01474-3
- Unal, G. C., Kececi, A. D., Kaya, B. U., & Tac, A. G. (2011). Quality of root canal fillings performed by undergraduate dental students. *European Journal of Dentistry*, 5(03), 324-330.
- Yang, S., Lee, H., Jang, B., Kim, K. D., Kim, J., Kim, H., & Park, W. (2022). Development and Validation of a Visually Explainable Deep Learning Model for Classification of C-shaped Canals of the Mandibular Second Molars in Periapical and Panoramic Dental Radiographs. *J Endod*, 48(7), 914-921. doi:10.1016/j.joen.2022.04.007
- Yüce, F., & Taşşöker, M. (2023). The applications of artificial intelligence in dentistry. *Yeditepe J Dent*, 19(2), 141-149. doi:10.5505/yeditepe.2023.05668
- Zadrożny, Ł., Regulski, P., Brus-Sawczuk, K., Czajkowska, M., Parkanyi, L., Ganz, S., & Mijiritsky, E. (2022). Artificial Intelligence Application in Assessment of Panoramic Radiographs. *Diagnostics*, 12(1), 224. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/1/224>



BÖLÜM 7

Rejeneratif Endodontik Tedavi

Azime Nur Uysal¹ & Tunahan Döken²

1. REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİNİN TANIMI VE TARİHÇESİ

1.1 Rejeneratif Endodontik Tedavinin Tanımı

Revitalizasyon veya revaskülarizasyon olarak da isimlendirilen rejeneratif endodontik tedavinin amacı olgunlaşmamış, nekrotik pulpalı dişlerin fizyolojik gelişimini devam ettirmeye teşvik etmektir. Klinik semptomların ortadan kaldırılması, apikal periodontitisin tedavisi ve dişin sağkalımını arttırmak bu tedavinin hedefleri arasındadır (Ghandi, Ghorbani, & Sanaei-Rad, 2023). Devital immatür dişlerin revaskülarizasyonunun dentin duvarı kalınlığını ve kök uzunluğunu arttırdığı tespit edilmiştir (Iwaya, Ikawa, & Kubota, 2001).

1.2 Rejeneratif Endodontik Tedavinin Tarihçesi

Rejeneratif endodontik tedaviye öncülük eden çalışmalar Nygaard-Ostby (1961) (BN, 1961) ve Nygaard-Ostby & Hjortdal'ındır (1971) (Nygaard-Östby & Hjortdal, 1971). Revaskülarizasyon terimini ilk kez Iwaya ve ark. kullanmıştır. Iwaya ve ark. fistül yolu bulunan apikal periodontitisli ve apeksi açık dişlerde kök gelişimini uyararak apikalinin kapanmasının tamamlandığını gösterdiler (Iwaya et al., 2001). Banchs ve Trope'un (2004) vaka raporu, modern rejeneratif endodontinin başlangıcı olarak kabul edilir ve bu alandaki birçok çalışmaya öncülük etmiştir. Raporda, kök gelişimi tamamlanmamış ve sinüs yoluna sahip alt sağ ikinci premolar dişin tedavisi anlatılmakta ve apikal periodontitisli nekrotik dişlerde pulpa rejenerasyonunun mümkün olduğu vurgulanmaktadır (Banchs & Trope, 2004).

2. REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE DOKU MÜHENDİSLİĞİ YAKLAŞIMLARI

Enfekte veya travmatize dişlerde rejeneratif stratejiler hücre transplantasyonu ve hücrenin bölgeye çağırılması (cell homing) olmak üzere iki farklı yaklaşım vardır (He et al., 2017). Hücre transplantasyonu, iskele üzerine yüklenen eksojen kök hücrelerin ve sinyal moleküllerinin rejenerasyona izin vermek için konak kök kanal sistemine taşındığı hücre bazlı yaklaşımdır. Nakledilen hücreler konakçıdan (otolog) veya başka bireylerden (allojenik) toplanır ve sayılarının

¹ Arş. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0009-8342-3001

² Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-0008-0130

artması veya kültürlerde büyümeleri için işlenebilirler (Eramo, Natali, Pinna, & Milia, 2018). Hücre çağırılmasının amacı, biyolojik sinyal molekülleri aracılığıyla konakçı endojen hücrelerin yaralı dokuya kemotaksisi yoluyla doku onarımı/rejenerasyonu sağlamaktır (S. G. Kim et al., 2013). Bu yöntem, periapikal bölge veya apikal pulpadaki endojen kök hücrelerinin, doku iskelelerinin ve hücre göçünü, farklılaşmasını, çoğalmasını teşvik eden sinyal molekülleriyle birlikte kullanılmasına dayanır (Erişken & Aksel, 2017). Klinik endodontide cell homing tekniğinin avantajı, eksojen kök hücrelerin izole edilmesi veya tedarik edilmesinin gerekli olmamasıdır (Eramo et al., 2018).

Hücre transplantasyonu tekniğinin kök hücre izolasyonu ve işlenmesi, patojen bulaşma riski, potansiyel immün reddin biyolojik riski, depolama, paketlenme ve nakliye ile ilişkili yüksek maliyetler gibi sorunları vardır (S. G. Kim et al., 2013). Rejeneratif endodonti, doku mühendisliği için üç temel ilkeye dayanmaktadır: uygun kök/progenitör hücre kaynakları, kök hücre farklılaşmasını teşvik eden büyüme faktörleri, hücre büyümesini ve farklılaşmasını sürdürebilen üç boyutlu (3D) fiziksel bir iskele (Hargreaves, Giesler, Henry, & Wang, 2008). Kök hücrelerin ana kaynakları apikal papilla (G. T.-J. Huang et al., 2008) ve immatür daimi dişlerin periapikal dokularıdır (Alongi et al., 2010). Büyüme faktörleri trombositler ve kan pıhtılarında bulunan diğer hücreler tarafından salgılanır (Kontakiotis, Filippatos, Tzanetakis, & Agrafioti, 2015). Çoğu durumda, iskeleler doğal olarak kanal içi kan pıhtıları, dentin duvarları ve trombositler tarafından oluşturulan fibrin ağ tarafından sağlanır (Hargreaves, Diogenes, & Teixeira, 2013; Kontakiotis et al., 2015).

2.1 Kök Hücreler

Kök hücreler bölünebilme ve farklı hücre çeşitlerine dönüşebilme yeteneğine sahiptirler (Rao, 2004). Potansiyellerine göre kök hücreler totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç gruba ayrılırlar (Robey, 2000). Totipotent kök hücreleri organizmadaki tüm hücelere dönüşme yeteneğine sahiptir (Morgani & Brickman, 2014). Pluripotent kök hücreler endoderm, mezoderm veya ektoderm germ yapraklarından herhangi birinden oluşabilecek bütün hücelere dönüşebilirler. Multipotent kök hücreler daha az sayıda hücreye dönüşme kapasitesine sahiptir (Ranganathan & Lakshminarayanan, 2012). Kök hücreler kökenlerine göre embriyonik ve yetişkin kök hücreler olmak üzere sınıflandırılır (Fortier, 2005). Embriyonik kök hücreler pluripotent özellikte ve yetişkin kök hücrelerden daha çok farklılaşabilme yeteneğine sahiptirler (Gardner, 2002). Ancak immünolojik ve etik nedenlerden dolayı kullanımı sınırlıdır ve çalışmalar daha çok yetişkin kök hücreler üzerine yoğunlaşmıştır (R. H. Kim, Mehrazarin, & Kang, 2012). Yetişkin kök hücreler ise multipotent özellikte ve yüksek farklılaşma özelliğine sahip olmayan hücrelerdir (Antoniou, 2001).

Diş gelişiminde yer alan kök hücreler şunlardır; dental pulpa kök hücreleri (DPSCS), dental epitelyal kök hücreler, süt dişi pulpası kök hücreleri (SHEDS), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCS), apikal papilla kaynaklı kök hücreler (SCAPS) ve dental folikül progenitör hücreleridir (Morsczeck et al., 2008). Apikal papilladan gelen kök hücreler (SCAP) kök dentinini oluşturan odontoblast benzeri hücrelere farklılaşma yeteneğine sahiptir (G. T.-J. Huang et al., 2008; Sonoyama et al., 2008). SCAP'ın diğer kök hücrelere göre daha fazla farklılaşma kapasitesine sahip olduğu ve kök apikal bölgesine gevşek bir şekilde bağlı olduğu bilinmektedir. Kök apikal bölgesi, kök gelişiminden sorumlu olan çok sayıda kök hücre içerir. Pulpa nekrotik hale geldiğinde bile, SCAP kollateral dolaşım yoluyla canlılıklarını koruyabilmektedir (G. T.-J. Huang, 2008). Dental pulpa kök hücreleri olarak adlandırılan DPSC'ler odontoblast benzeri hücrelere farklılaşma ve dentin/pulpa benzeri kompleks oluşturma yeteneğine sahiptir (Gronthos, Mankani, Brahim, Robey, & Shi, 2000).

2.2 Doku İskeleleri

İskele, hücre organizasyonunu destekleyen 3 boyutlu (3D) yapıdır. İskele tasarımının temel amacı, kök kanalının fiziksel ve biyokimyasal mikro çevresini taklit etmesidir. İskele sadece şablon görevi görmez, aynı zamanda büyüme faktörleri de sağlayabilir. Yapı iskelesi doğal kaynaklardan elde edilebilir. Bu iskeleler sinyal molekülleri içerir ve aynı konakçıdan ya da diğer doğal kaynaklardan elde edilebilir.

Konakçı kaynaklı doğal iskeleler arasında kan pıhtıları (BC'ler) ve trombositten zengin plazma (PRP) ve trombositten zengin fibrin (PRF) gibi otolog trombosit konsantreleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Otolog olmalarının avantajlarına ek olarak, ucuz olmaları onları rejeneratif endodontik tedaviler için en yaygın iskele seçimi haline getirmektedir. Poli-L-laktik asit, poliglikolik asit ve poli-D,L laktik-ko-glikolik asit gibi yapay veya sentetik iskeleler, standartlaştırılmış üretim süreçleriyle sentetik olarak üretilir. Bu iskeleler doğal olarak üretilmiş iskelelerin kendine özgü sinyal verme yeteneklerinden yoksundur ve karmaşık üretim süreçlerinden kaynaklanan yüksek maliyetlere sahiptir (O'brien, 2011). Doku iskelelerinden istenen özellikler şunlardır; biyouyumlu olması, steril olması, hücre büyümesini desteklemesi, büyüme faktörlerinin ilave edilebilmesi, kök hücrelerinin yerleştirilmesine imkan sağlaması, antibiyotik içermesi, biyoçözünürlük ve osteoindüktif olması (Murphy & Mooney, 1999; Nosrat, Kim, Verma, & Chand, 2013; Sharma & Elisseff, 2004).

2.2.1 Kan Pıhtısı

Diş pulpası revaskülarizasyonunun klasik tedavi protokolü, apikal trepinasyon ile kanamanın sağlanması ve kök kanalının oluşan kan pıhtısı ile

doldurulmasından oluşur. Bu kan pıhtısı, anjiyogenezi destekleyen iskele görevi görebilir ve periapikal alandan kök hücrelerin göçü için yol sağlayabilir. Ancak klinik uygulamada, pıhtı Ca(OH)_2 , kök kanalı dezenfektanlarından ve adrenalin gibi vazokonstriktör içeren lokal anesteziklerden etkilenebileceğinden, her zaman iskele görevi görecektir yeterli kan indüklenemez. Buna ek olarak, kan pıhtılarındaki büyüme faktörlerinin içeriği sınırlı ve öngörülemezdir.

Son olarak bu prosedürün en önemli noktası, mandibular premolarların tedavisinde inferior alveolar sinir (IAS) veya mental sinir yaralanması riski taşımasıdır; çalışmalar, premolar apekslerinin IAS ve mental foramenlere yakınlığını göstermiştir. Bu sebeple işlem sırasında, iatrojenik mental sinir parestezisini önlemek için dikkatli olunmalıdır (Denio, Torabinejad, & Bakland, 1992; Fishel, Buchner, Hershkowitz, & Kaffé, 1976; Knowles, Jergenson, & Howard, 2003; Philips, Weller, & Kulild, 1992; Scarano, Di Carlo, Quaranta, & Piattelli, 2007). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, revaskülarizasyon protokollerinde trombosit konsantrisi iskelelerinin kullanımını araştırmıştır (Alagül, Bedi, Hassan, & AlHumaid, 2017; G. Jadhav, Shah, & Logani, 2012; G. R. Jadhav, Shah, & Logani, 2013b; Jayadevan, Gehlot, Manjunath, Madhunapantula, & Lakshmikanth, 2021; Nageh, Ahmed, & El-Baz, 2018; Narang, Mittal, & Mishra, 2015). Kan pıhtıları ile karşılaştırıldığında, trombosit konsantrileri kan pıhtılarını stabilize etme, büyüme faktörü seviyelerini koruma ve doku rejenerasyonunu teşvik etme yeteneği de dahil olmak üzere birçok avantaj göstermiştir (Behring, Junker, Walboomers, Chessnut, & Jansen, 2008; Choukroun et al., 2006a; Liu et al., 2011; Sculean et al., 2007; Tonetti et al., 2004).

2.2.2 Trombositten Zengin Plazma

Trombositlerin otolog kandan etkili bir şekilde yoğunlaştırılabilmesi için, kullanılan cihazın çift aşamalı santrifüjleme tekniğini kullanması gerekmektedir. İlk santrifüj işlemi, kırmızı kan hücrelerini, trombositleri, beyaz kan hücrelerini ve pıhtılaşma faktörlerini içeren plazmadan ayırır. İkinci santrifüj işlemi ise trombositler ile beyaz kan hücrelerini, az miktarda kırmızı kan hücresiyle birlikte, plazmadan daha hassas bir şekilde ayırır.

Bu santrifüj işlemi, gerçek trombositten zengin plazmayı (PRP) üretir ve trombositten fakir plazmadan ayırır (Marx, 2001). Santrifüj hızı ve süresi, trombosit miktarını, büyüme faktörlerinin salınımını ve PRP'nin etkinliğini etkileyebileceği bildirilmiştir. 160 g kuvvet ile 10 dakika santrifüj edilip ardından 250 g kuvvet ile 15 dakika santrifüj edilen çift santrifüj yöntemi, trombosit, sitokin ve büyüme faktörü verimliliğinde artışa ve hücrel migrasyon ile proliferasyonun hızlanmasına yol açmıştır (Yin et al., 2017). Tek bir santrifüj

işlemiyle PRP elde etmeye çalışmak ise, gerçek PRP üretimi sağlamaz. Bunun yerine, PRP ve trombositten fakir plazma karışımından oluşan, trombosit yoğunluğu düşük bir ürün ortaya çıkar. Santrifüj süresi ya da hızı ne olursa olsun, tek aşamalı santrifüj yöntemiyle trombositler yeterince konsantre edilemez, çünkü kırmızı kan hücreleri, trombositlerin hassas şekilde ayrışmasına engel olur (Marx, 2001). PRP yalnızca antikoagülan madde içeren kandan elde edilebilir. Klinisyenin kullanabileceği çeşitli antikoagülan seçenekleri bulunmaktadır. Ancak, yalnızca iki antikoagülan, trombositlerin metabolik ihtiyaçlarını destekler ve trombositlerin hasar görmeden ayrılmasını mümkün kılar. Antikoagülan sitrat dekstroz-A (ACD-A), en çok tercih edilen antikoagülandır ve trombosit canlılığını en iyi şekilde destekler. Sitrat, kalsiyumu bağlayarak antikoagülasyonu sağlar. Dekstroz, tamponlar ve diğer bileşenler ise trombosit metabolizmasını destekler. Sitrat fosfat dekstroz (CPD) da PRP üretimi için uygun bir seçenektir. ACD-A'ya benzemekle birlikte, destekleyici bileşenleri daha azdır ve bu nedenle trombosit canlılığını koruma açısından %10 daha az etkilidir (Marx, 2001).

Trombositten zengin plazma, insülin benzeri büyüme faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü- β , trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve epitelyal hücreli büyüme faktörü gibi türlü büyüme faktörleri içermektedir.

Trombositten zengin plazmadan büyüme faktörlerinin açığa çıkması için ortama kalsiyum bağlı ürünler ya da trombin eklenmesi veya trombositlerin santrifüjü gerekir (G. R. Jadhav et al., 2013b).

Trombositten zengin plazmadan salınan büyüme faktörleri hücrelerin, kemotaksis, farklılaşma, mitoz ve iyileşmeyi uyarma yeteneğinde önemli bir roledir (Alsousou, Thompson, Hulley, Noble, & Willett, 2009). Plazma içerisindeki büyüme faktörleri ve trombosit konsantrasyonu ne kadar çoksa doku iyileşmesi, rejenerasyonu ve kök hücre çoğalması o kadar iyi olmaktadır (Alsousou, Ali, Willett, & Harrison, 2013).

Özellikleri; Kollajen üretimini uyarır, büyüme faktörleri içerir, anti-enflamatuar etki gösterir, hücre farklılaşmasını ve vasküler büyümeyi başlatır (Hiremath et al., 2008). Torabinejad ve Turman (Torabinejad & Turman, 2011), trombositten zengin plazma (PRP) kullanımının avantajlarını, uygulama kolaylığı ve kök kanal sistemindeki canlı dokuların indüklenmesi için daha kısa süre gerektirmesi olarak belirtmişlerdir; PRP kullanımının dezavantajları ise özel ekipman gerektirmesi, genç hastalardan kan alımının zor olması ve PRP belirtici gerektirmesidir (G. R. Jadhav, Shah, & Logani, 2013a).

2.2.3 Trombositten Zengin Fibrin

PRF, üç boyutlu yapı ve hücre göçü için uygun mikro çevre oluşturabilen biyoaktif moleküldür. Kullanımı hücre proliferasyonunu uyarır ve odontoblast

farklılaşması ile ilgili spesifik proteinlerin ekspresyonunu artırır (Murray, 2018). PRP'nin aksine, trombosit zengin fibrin (PRF) elde etmek için ek antikoagülanlara gerek yoktur. PRF, trombositlerin yanı sıra B ve T lenfositleri, monositler, nötrofiller, kök hücreler ve büyüme faktörleri de dahil olmak üzere birçok kan hücresi içerir (Choukroun et al., 2006b).

Shivashankar ve arkadaşları, iskele olarak trombosit zengin fibrin (PRF) ile revitalizasyon vakası bildirmişlerdir (Shivashankar, Johns, Vidyanath, & Kumar, 2012) ve pulpa-dentin kompleksi rejenerasyonu için PRF'nin ideal bir biyomateryal olduğu sonucuna varmışlardır.

Yeterli miktarda ve kalitede fibrin matriksi, lökositler, trombositler ve büyüme faktörleri elde edebilmek için PRF üretimi belirli bir prosedürü takip etmelidir (Z.-Y. Ding, Tan, Peng, Zuo, & Li, 2021). PRF hazırlama yöntemi, Choukroun ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. PRF hazırlığı için gerekli ekipmanlar arasında 24 gauge'lik iğne ve kan toplamak için tüpler içeren örnek toplama kiti bulunur. Antikoagülan kullanılmadan, venöz kan örneği (5 mL) 10 mL'lik tüplere çekilir ve hemen ardından 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilir. Santrifüj işlemi sırasında kan, test tüpünün iç yüzeyiyle temas eder ve bu durum trombositleri aktive eder, pıhtılaşma kaskadını başlatır. Antikoagülan bulunmadığı için, kan örneğindeki trombositlerin çoğu tüp duvarıyla temas ettikten sadece birkaç dakika sonra aktive olur ve pıhtılaşma süreci başlar. Sonuçta üstte saman renginde trombositten yoksun plazma tabakası, ortada PRF pıhtısı içeren bir tabaka ve altta kırmızı kan hücreleri yer alır. Fibrin pıhtısı içinde trombositler hapsedilmiş hâlde bulunur (Pelissari, Paris, Mantesso, & Trierweiler, 2018). Bu pıhtı, cerrahi penset yardımıyla tüpten çıkarılır ve steril makasla diğer katmanlardan ayrılır. Sonrasında PRF, steril gazlı bezler arasında ezilerek kök kanallarına kolayca yerleştirilebilecek membran benzeri bir yapı hâline getirilir (Nosrat, Homayounfar, & Oloomi, 2012). Bu yöntemin hızlı bir şekilde uygulanması, klinik uygulamalarda faydalı bir PRF üretimini sağlayabilir. Antikoagülan bulunmadığında, kan örnekleri cam tüple temas eder etmez pıhtılaşmaya başlar.

Kan alma ve santrifüj işlemlerinde yaşanabilecek gecikmeler, PRF hazırlama sürecinin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olabilir (Yan et al., 2023).

PRF, tedarik edilmesi kolay olan ve kanın biyokimyasal olarak işlenmesini gerektirmeyen ikinci nesil trombosit konsantrésidir (Dohan et al., 2006). PRF kullanımının başlıca dezavantajları PRP'deki gibi genç hastalardan kan alınması gerekliliği ve özel ekipman ihtiyacıdır. Ancak, sinir hasarı riskleri göz önüne alındığında, belirli klinik vakalarda PRF uygulamasının avantajlarının bu dezavantajlardan daha ağır bastığı görülmektedir (Lv et al., 2018). Hazırlama yöntemine, transfer işlemine, fibrin yapısına, trombositlere ve salınan hücre büyüme faktörlerine bağlı olarak, PRF türevleri saf PRF (P-PRF), gelişmiş PRF

(A-PRF), lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-PRF), ve enjekte edilebilir PRF (i-PRF) içerebilir (Choukroun, Adda, Schoeffler, & Vervelle, 2001). Düşük hızlı santrifüjleme, daha fazla bağışıklık hücresi, büyüme faktörü ve sitokin tuttuğu için giderek daha popüler hale gelmiş ve A-PRF ve enjekte edilebilir PRF'nin (I-PRF) oluşturulmasına yol açmıştır. Geleneksel protokol, PRF'nin 708 g kuvvet ile 12 dakika, A-PRF'nin 208 g kuvvet ile 8 dakika ve I-PRF'nin 60 g kuvvet ile 3 dakika santrifüjlenmesini içerir. I-PRF ayrıca 15 dakika içinde sağlam bir fibrin pıhtısı üretme avantajına sahiptir ve klinisyenlere diğer materyalleri karıştırma ve işlem yapmak için yeterli zamanı verir (Anitua, Nurden, Prado, Nurden, & Padilla, 2019). Bu preparatlardaki trombosit konsantrasyonunun artırılması, trombositler tarafından salgılanan büyüme faktörlerinin konsantrasyonunu ve sayısını artırır. Bu büyüme faktörleri kök hücrelerin çoğalmasını uyarır, doku iyileşmesini ve rejenerasyonunu destekler (Choukroun et al., 2001).

2.2.3.1 Lökosit ve trombosit zengin fibrin konsantreleri

Sitokinler, büyüme faktörleri ve otolog trombositler, doku rejenerasyonu için önemli lökositler içeren kan türevi olan L-PRF, hastanın kanının santrifüj edilmesiyle elde edilir. Anjiyogenez, kemotaksis, ekstraselüler matriks oluşumu, hücre çoğalması ve farklılaşması süreçleri doku rejenerasyonunu sağlar. İkinci nesil trombosit konsantreleri olarak kabul edilen L-PRF, yapısal glikoproteinler, glukoz zincirleri ve fibrin ağı içinde sıkı bir şekilde örülmüş sitokin karışımından oluşur (Yan et al., 2023).

2.2.3.2 Gelişmiş PRF

PRF'nin A-PRF olarak bilinen ve daha yüksek miktarda beyaz kan hücresi içeren geliştirilmiş bir versiyonu tanımlanmıştır. Lökositlerin yara iyileşmesi sürecinde çeşitli hücre tiplerini yönlendirebilen temel bağışıklık hücreleri olduğu gösterilmiştir. Santrifüj g kuvvetindeki azalmanın, gelişmiş PRF veya A-PRF olarak adlandırılan PRF matris yapılarındaki toplam lökosit sayısını artırdığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, A-PRF'nin PRP ve L-PRF'den daha fazla büyüme faktörleri salgıladığı bildirilmiştir (Gathani & Raghavendra, 2016).

2.2.3.3 Enjekte edilebilir PRF

Jelatinöz ve kıvamlı yapısı nedeniyle PRF'in matür dişlerin dar kök kanallarına uygulanmasında güçlük yaşanabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, enjekte edilebilir yeni bir PRF formu olan I-PRF'in geliştirilmesi önerilmiştir. Bu form, trombosit konsantrasyonunun daha akışkan biçimde sunulmasını mümkün kılarak endodontistlere pratik ve etkili bir uygulama yöntemi sağlamayı amaçlamaktadır.

I-PRF, tek başına ya da diğer tedavi yöntemleriyle birlikte uygulanabilir olup; trombositler, Tip I kollajen, lökositler, büyüme faktörleri ve osteokalsin gibi biyolojik bileşenlerin entegre olduğu üç boyutlu fibrin ağı oluşturarak hem yumuşak doku hem de sert doku iyileşmesi için uygun ortam sağlar (Miron et al., 2017; Varela et al., 2019). I-PRF'nin, klasik PRF ve PRP'ye kıyasla TGF- β 1, PDGF, VEGF, IGF ve EGF gibi büyüme faktörlerinin daha yüksek bir şekilde salınımını sağladığı gösterilmiştir (Varela et al., 2019).

2.2.3.4 Gelişmiş (A) trombositten zengin fibrin (PRF) plus (A-PRF+)

A-PRF teknolojisinde yapılan diğer değişiklikler, Gelişmiş (A) trombositten zengin fibrin plus (A-PRF+) olarak bilinen yeni formülasyon veya preparatın kullanılmaya başlanmasıyla sonuçlanmıştır. Santrifüj kuvveti PRF matrisi içinde hapsedilmiş hücre sayısını doğrudan etkilediğinden, araştırmacılar santrifüj süresini azaltmak için çalışmışlardır. Uygulanan toplam kuvvet nedeniyle hücre kaybı meydana gelebilmektedir. Fujioka-Kobayashi ve arkadaşları tarafından geliştirilen A-PRF+ hazırlama protokolü, Pavlovic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Bu protokolda santrifüjleme hızı 1.300 rpm'e (200 g kuvvet) düşürülmüş ve santrifüjleme süresi sekiz dakika olarak belirlenmiştir (Pavlovic, Ciric, Jovanovic, Trandafilovic, & Stojanovic, 2021). A-PRF+ kullanımı, endodontik prosedürlerde postoperatif başarıyı artırmak için güvenli ve uygun maliyetli bir tekniktir (Pavlovic et al., 2021).

2.2.4 Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)

Kronik olarak proinflatuar sitokinlere maruz kalan dental pulpa hücreleri osteoblastlara farklılaşma yeteneklerini kaybeder.

Xu ve arkadaşları (Xu et al., 2019) CGF'nin proinflatuar sitokinlerin salınımını sınırladığını ve dental pulpa kök hücrelerinin (hDSPC'ler) çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını uyardığını fark etmiştir. PRF'nin başka bir modifiye şekli olan konsantre büyüme faktörleri (CGF), santrifüj hızının tekrar tekrar değiştirilmesiyle hazırlanır ve nispeten daha sert fibrin pıhtısı olarak karakterize edilir. Bu nedenle, mekanik özelliklerdeki farklılığın büyüme faktörü içeriğinde farklılık yaratabileceği öngörülmüştür (Masuki et al., 2016). CGF beyaz (WP), sarımsı (BC) ve kırmızı (RP) olmak üzere üç bölüme ayrılır. Özellikle kırmızı bölümü lökosit, trombosit ve fazla sayıda eritrositi içerir (Li, Liu, Wang, & Song, 2021).

2.2.5 Kollajen

Kollajenler kemik, kıkırdak, diş, ligament ve tendon gibi dokularda bulunur. Tip 1 kollajen çoğu zaman doku iskelesi olarak kullanılır (Auger, 1998). Kollajen, hücre dışı matrikslerin (ECM) ana bileşenidir ve dokulara dayanıklılık sağlar. İskele (scaffold) olarak kollajen, hücrelerin ve büyüme faktörlerinin kolay yerleştirilmesine olanak tanır ve

bozunmaya uğradıktan sonra doğal dokularla yer değiştirmesine imkân sağlar (Prescott et al., 2008; Sumita et al., 2006; Yamauchi, Yamauchi, et al., 2011).

Avantajları

Kollajen biyoyumludur, yüksek alkalen fosfataz aktivitesi gösterir, yumuşak ve sert doku oluşumuna olanak tanır (Nasir et al., 2006; Prescott et al., 2008). Ayrıca kollajen, gözenekli süngerler, jeller ve tabakalar gibi çeşitli formlarda işlenebilir; mekanik dayanımını artırmak veya bozunma hızını değiştirmek amacıyla kimyasal olarak çapraz bağlanabilir (Nasir et al., 2006).

Dezavantajları

Kollajen mekanik olarak zayıftır ve hızlı bir şekilde bozunur ayrıca büzülme (çekme) eğilimindedir (K. Galler, 2014).

2.3 Büyüme Faktörleri ve Sinyal Molekülleri

Büyüme faktörleri olarak bilinen polipeptitler veya proteinler, bağlandıklarında göç, çoğalma, farklılaşma ve olgunlaşma gibi bir dizi hücresel işlevi tetikler (Barrientos, Stojadinovic, Golinko, Brem, & Tomic-Canic, 2008; Werner & Grose, 2003). Büyüme faktörleri, belirli sinyal yollarını modüle ederek doku rejenerasyonu ve onarımında çok önemli bir rol oynar. Hücre homingi için büyüme faktörleri kan girdisinden, artık pulpa bileşenlerinden, kök hücrelerden veya dentinden kendiliğinden ortaya çıkabilir. Ancak son araştırmalar rejenerasyonun herhangi bir eksojen büyüme faktörü kullanılmadan da gerçekleşebileceğini göstermiştir (Pelissari et al., 2018). Dezenfeksiyonu takiben, dentin duvarında bulunan endojen kaynaklı büyüme faktörleri serbest kalarak rejenerasyon sürecinde kullanılabilir (Nosrat et al., 2012). Dentinin anjiyojenik büyüme faktörleri bakımından zengin olduğu da keşfedilmiştir (Shah, Logani, Bhaskar, & Aggarwal, 2008). EDTA'nın çeşitli büyüme faktörlerini dentinden serbest bıraktığı ve dentin yüzeylerine eklenen dental pulpa kök hücrelerinin odontoblastik hücrelere farklılaşmasını teşvik ettiği düşünülmektedir (K. M. Galler et al., 2011).

Hücre göçünü arttıran büyüme faktörleri; TGF- β , FGF ve PDGF dir. Anjiyogenezi kontrol eden büyüme faktörleri; PDGF ve VEGF dir. Hücre çoğalmasını uyaran büyüme faktörleri; TGF- β 1, VEGF, FGF2, ve IGF dir. Dentinogenezi teşvik edenler; FGF2 ve kemik morfogenetik proteinleridir (S. G. Kim, 2017; S. G. Kim et al., 2013).

2.4 Pulpa Transplantasyonu

Yakın zamanda, dental pulpa ototransplantasyonu, çekilmesi planlanan üçüncü molar dişlerden alınan pulpa dokusu kullanılarak, üç tek köklü, daimi premolar dişten oluşan bir vaka serisinde yeni bir rejeneratif endodontik tedavi yaklaşımı olarak tanımlanmıştır.

On iki aylık klinik ve radyografik bulgular, 18 ile 40 yaş arası hastalarda periapikal iyileşme ve Doppler değerlendirmesinde olumlu kan akışı göstermiştir. Nakledilen pulpa, konakçı reddi riski olmaksızın hücre büyümesi ve farklılaşması için büyük potansiyeli sayesinde optimal bir iskele görevi görebilir (Feitosa et al., 2021). Aynı potansiyel, vaskülatür içeren doğal bir iskele içinde yüksek oranda proliferatif kök hücreler ve büyüme faktörleri açısından zengin bir kaynak olan süt dişi pulpası için de geçerlidir (G.-J. Huang, Gronthos, & Shi, 2009). Süt dişleri, travma ve diş çürüklerinin sonucu olarak olgunlaşmamış daimi dişlerde pulpa nekrozu yaşayan genç bireylerde biyolojik iskele olarak kolayca kullanılabilir (Cehreli, Unverdi, & Ballıkaya, 2022).

3. REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANILAN İRRİGASYON SOLÜSYONLARI

3.1 Sodyum Hipoklorit

Sodyum hipoklorit (NaOCl), rejeneratif endodontik tedaviler de dahil olmak üzere tüm endodontik prosedürlerde en yaygın kullanılan ajandır (A. Diogenes, Henry, Teixeira, & Hargreaves, 2013). Özellikle güçlü bakterisidal etkiye, doku çözme kapasitesine ve endodontik aletler için kayganlık sağlama gibi önemli özelliklere sahiptir (A. R. Diogenes, Ruparel, Teixeira, & Hargreaves, 2014).

Avrupa Endodonti Derneği rejeneratif endodontik tedavilerde kullanılacak sodyum hipoklorit oranını %1,5-3; Amerikan Endodontistler Birliği (AAE) ise %1,5 önermektedir (Endodontist, 2016; K. Galler et al., 2016). 3'ten daha yüksek konsantrasyonların, olumlu antimikrobiyal etkiye sahip olmasına rağmen, periodontal ligament hücreleri ve apikal papilla kök hücreleri için sitotoksik olduğu düşünülmektedir (Chang, Huang, Tai, & Chou, 2001; Martin et al., 2014).

3.2 EDTA

EDTA smear tabakasını uzaklaştıran, dentin duvar dezenfeksiyonunu artıran selasyon ajanıdır ve antimikrobiyal etkisi zayıftır (Mohammadi, Shalavi, & Jafarzadeh, 2013). AAE tarafından önerilen güncel rejeneratif endodontik tedavi protokolüne göre, ikinci randevuda irrigasyon için %17 etilendiamintetraasetik asit (EDTA) solüsyonu önerilmiştir (Kotan & Alim, 2020). EDTA, kök dentininden büyüme faktörlerinin salınımını sağlayan kalsiyum iyonlarına geri dönüşümsüz bağlanma gösteren irrigasyon solüsyonudur (Taweewattanapaisan, Jantararat, Ounjai, & Janebodin, 2019). Bununla birlikte, 5 dakika boyunca EDTA'ya maruz kalan dentindeki büyüme faktörü salınım miktarı, kalsiyum hidroksit, üçlü antibiyotik patı ve kortikosteroidli antibiyotik patı kullanılan kanal içi ilaçlardan daha yüksek bulunmuştur (K. M. Galler et al., 2015).

%17 EDTA kullanımının SCAP'ın hayatta kalmasını ve kök kanalının dentin duvarlarına tutunmasını desteklediği ve demineralize dentinden büyüme

faktörlerinin salınmasına yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle EDTA, revaskülarizasyon vakalarında son yıkama olarak önerilmektedir (Trevino et al., 2011). Rejeneratif endodontik tedavide minimal eğeleme sonrası EDTA kullanılmasıyla smear tabakası uzaklaştırılır ve oluşacak rejeneratif dokunun kök kanal duvarlarına bağlanması kolaylaştırılabilir (Yamauchi, Nagaoka, et al., 2011).

4. REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANILAN MEDİKAMENTLER

4.1 Kalsiyum Hidroksit

Kalsiyum hidroksit, yüksek alkalitesi nedeniyle bakterileri yok etme yeteneğine sahip olan ve en yaygın kullanılan kanal içi medikamenttir (Adl, Hamed, Shams, Motamedifar, & Sobhnamayan, 2014). Yüksek pH değerinin apikal hücrelerin canlılığını ve rejeneratif kapasitesini azalttığı düşünülmektedir (Spångberg, 1969). Kalsiyum hidroksitin yerleştirilmesi ile ilgili mevcut fikir birliği, etkili kanal dezenfeksiyonu için güçlü antibakteriyel özelliği nedeniyle kök kanal sisteminin koronal yarısı ile sınırlandırılması ve aynı zamanda periapikal bölgedeki hücrelerin canlılığı üzerinde herhangi bir zararlı etkiden kaçınılması gerektirir (Hargreaves et al., 2013).

Kalsiyum hidroksit, gram negatif bakteri lipopolisakkaritini hidrolize eder (Safavi & Nichols, 1993). Bazı araştırmacılar kalsiyum hidroksitin kanal içinde uzun süre kullanılmasının kök kırığı riskinin artmasına neden olabileceğini düşünmüşlerdir (Andreasen, Farik, & Munksgaard, 2002). Yapılan bir araştırmada kanal içi medikament olarak kalsiyum hidroksit kullanılmış ve kullanılmamış dişler arasında kırılma durumu açısından önemli bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak araştırmacılar, kök kırılmasının kök gelişim aşamasıyla ilgili olabileceğini düşünmüşlerdir (Kahler, Shetty, Andreasen, & Kahler, 2018). Yapılan bir çalışmada, antibiyotikli pat yerine kalsiyum hidroksit kullanılmasının apikal hücrelerinin kök dentinine bağlanmasında daha iyi olduğu gösterilmiştir (Kitikusun & Srisuwan, 2016).

4.2 Üçlü Antibiyotik Pat (TAP)

Endodontik rejeneratif prosedürlerdeki antimikrobiyal etkileri nedeniyle, metronidazol, siprofloksasin ve minosiklin içeren üçlü antibiyotik patının (TAP) intrakanal medikament olarak kullanılması önerilmiştir (Mohammadi et al., 2018).

Sato ve arkadaşları (1996) üçlü antibiyotik patının kök kanal dentininin derin tabakalarındaki bakterileri yok etme potansiyelini değerlendirmiş ve TAP'ın

yerleştirilmesinden sonraki 24 saat içinde az miktarda bakteri dışında patojenlere karşı güvenilir şekilde antimikrobiyal aktivite gösterdiği sonucuna varmıştır (Sato, Ando-Kurihara, Kota, Iwaku, & Hoshino, 1996).

TAP kullanımının bakteriyel direnç, renk değişikliği ve alerjik reaksiyon gibi dezavantajları da bildirilmiştir. Kim ve arkadaşları, minosiklinlerin renk değişikliğine sebep olduğunu belirtmiştir (J.-H. Kim, Kim, Shin, Park, & Jung, 2010). Son çalışmalarda, üçlü antibiyotik patında renk değişikliğini önlemek için minosiklin yerine sefaklor ve klindamisin kullanılmasının da maturogenizde başarı sonuçlar çıkardığı bildirilmiştir (Bezgin, Yılmaz, Celik, Kolsuz, & Sonmez, 2015; Ragab, Lattif, & Dokky, 2019; Ulusoy, Turedi, Cimen, & Cehrelî, 2019). Kanal içi antibiyotiklerin renk değişikliğine sebep olmasının yanı sıra diğer olası dezavantajı da kök hücre sağkalımı üzerindeki zararlı etkileridir. Kanal içi antibiyotiklerin farklı kombinasyonlarının apikal papilla kök hücrelerinin hayatta kalmasını riske attığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, 1 mg/mL'nin altında konsantrasyonlar kullanılarak kök hücrelere yönelik toksisiteden kaçınılabilir (Ruparel, Teixeira, Ferraz, & Diogenes, 2012).

Rejeneratif endodontik tedavide medikament olarak TAP kullanımı ile kalsiyum hidroksit kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada kök uzunluğu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kök genişliğindeki değişiklikler açısından, üçlü antibiyotik patı kalsiyum hidroksite kıyasla dentin duvarı kalınlığında önemli ölçüde daha fazla artış sağlamıştır (Bose, Nummikoski, & Hargreaves, 2009; Hargreaves & Law, 2010).

Her ne kadar üçlü antibiyotik patının uygulanması etkili olabilse de son zamanlarda bu medikamentin bazı dezavantajları da bildirilmiştir. Ding ve arkadaşları, üçlü antibiyotik patı uygulandıktan sonra iki hastanın ağrı yaşadığını ve bu nedenle araştırmadan çıkarıldıklarını bildirmiştir (R. Y. Ding et al., 2009). Jung ve arkadaşları, üçlü antibiyotik patı kullanımı sonrası sinüs yolu geliştiğini rapor etmiştir. Bunun üzerine kanal içi medikament olarak kalsiyum hidroksit ile değişim yapılmış ve bu değişim sonrasında hastanın semptomları yatışmıştır (Jung, Lee, & Hargreaves, 2008).

4.3 İkili Antibiyotik Pat

Üçlü antibiyotik patı kullanımı minosikline atfedilen kron renk değişikliğine neden olabilir. Bu sınırlamayı aşmak için, minosiklin antibiyotik patından çıkarılır ve ikili antibiyotik patı elde edilir (J.-H. Kim et al., 2010).

5. REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KULLANILAN BARİYER MATERYALLERİ

5.1 MTA

MTA'nın koronal bariyer materyali olarak kan pıhtısı üzerine yerleştirilmesi önerilse de kullanım zorluğu, uzun sertleşme süresi (Zanini, Sautier, Berdal, & Simon, 2012), sertleşme için nem ihtiyacı ve kromda renk değişimi gibi bazı önemli dezavantajları vardır (Camilleri, 2015).

Kunert ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir makalede, biyo-indüktif materyaller direkt ve indirekt pulpa kaplamasındaki uygulamaları açısından kapsamlı şekilde gözden geçirilmiştir. Yazarlar, MTA'nın pulpa kaplama prosedürleri için en çok onaylanan biyomateryal olduğu sonucuna varmışlardır. MTA, mükemmel sızdırmazlık kabiliyetine ve uygun fiziksel özelliklere sahip biyouyumlu materyaldir.

Dentin köprüsü oluşumunu indükleyebilir ve indirekt pulpa kaplama prosedürleri kullanılırken pulpa canlılığını koruyabilir (Kunert & Lukomska-Szymanska, 2020). İstisnasız olarak, neoform kemik benzeri dokunun varlığını bildiren tüm çalışmaların, ana bileşen olarak Portland çimentosu (Camilleri et al., 2005; Roberts, Toth, Berzins, & Charlton, 2008), bizmut oksit ve SiO₂, CaO, MgO, K₂SO₄ ve Na₂SO₄ ilavelerinden oluşan pulpa kaplama malzemesi olarak mineral trioksit agregat (MTA) kullanması dikkat çekicidir. Bu materyalin gelişmiş biyouyumluluk ve biyoaktiviteden oluşan avantajlı özellikleri, onu klinik uygulamada oldukça popüler hale getirmiştir (Torabinejad & Parirokh, 2010).

5.2 Biodentin

Biodentine, toz ve sıvısının ideal oranını içeren bir kapsül şeklinde mevcuttur. Tozun bileşimi zirkonyum oksit, trikalsiyum silikat ve kalsiyum karbonat, sıvı ise hızlandırıcı görevi gören kalsiyum klorür, su indirgeyici olarak işlev gören hidrosoluble polimer ve su içermektedir (Kaur, Singh, Dhillon, Batra, & Saini, 2017). Tüm trikalsiyum silikat simanları gibi biodentin de yüzeyde hidroksiapatit kristalleri oluşturabilen biyoaktif bir materyaldir. Bu kristallerin, özellikle materyalin dentin duvarları ile ara yüzeyinde oluştuğunda, sızdırmazlık yeteneğini arttırdığı düşünülmektedir (Koubi, Elmerini, Koubi, Tassery, & Camps, 2012). Biodentin mineralizasyonu teşvik edebilmekte, pulpa ile temas ettiğinde reaksiyoner dentin ve yoğun dentin köprüsü oluşturabilmektedir (Luo et al., 2014). Biodentin, anjiyogenez, progenitör hücrelerin toplanması, hücre farklılaşması ve doku mineralizasyonunda büyük rolü olan TGF-β1'i önemli ölçüde artırır (Laurent, Camps, & About, 2012).

Biodentine ve MTA'nın özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Biodentine yüksek mekanik özellikleri ve kısa sertleşme süresi ile avantajlı

bulunmuş; yüzey pürüzlülüğü, sitotoksosite ve hücre bağlanması açısından MTA ile benzer özellikler gösterdiği gösterilmiştir (Attik et al., 2014). Biodentin, homojen, basınç dayanımı ve biyouyumluluğu yüksek, sızdırmazlık yeteneği çok iyi ve biyoaktiviteye sahiptir (Berger, Baratz, & Gutmann, 2014; Kaur et al., 2017). Ayrıca MTA ya göre biodentinin koronal renk değişikliğine daha az sebep olduğu görülmüştür (Al-Hiyasat, Ahmad, & Khader, 2021; Madani, Alvandifar, & Bizhani, 2019).

6. REJENERATİF ENDODONTİK TEDAVİDE KLİNİK PROSEDÜR

Amerikan Endodontistler Birliği' ne göre rejeneratif endodontik tedavinin klinik prosedürü şu şekildedir (Endodontists, 2016);

6.1 Birinci Seans

- Lokal anestezi uygulaması sonrası lastik örtü izolasyonu yapılır ve kavite açılır.
- İrrigantların periapikal boşluğa ekstrüzyon olasılığını en aza indiren bir irrigasyon sistemi (örn. kapalı uçlu ve yandan perfore iğne veya EndoVac™) kullanarak 20 ml NaOCl ile bol miktarda irrigasyon yapılır. Apikal dokulardaki kök hücrelere sitotoksiteyi en aza indirmek için daha düşük NaOCl konsantrasyonları tavsiye edilir [%1,5-%3 NaOCl (20 mL/kanal, 5 dakika)] ve ardından salin veya EDTA (20 mL/kanal, 5 dakika) ile irrije edilir, irrigasyon iğnesi kök apeksinden yaklaşık 1 mm koronale yerleştirilir.
- Kanallar kağıt konlarla kurutulur.
- Kalsiyum hidroksit veya düşük konsantrasyonlu üçlü antibiyotik patı yerleştirilir. Eğer üçlü antibiyotik patı kullanılıyorsa renklenme riskini en aza indirmek için pulpa odası dentin bonding ajanı ile kapatılabilir ve 1:1:1 siprofloksasin: metronidazol: minosiklin 1-5 mg/ml konsantrasyonda karıştırılır. Üçlü antibiyotik patı dişlerde renk değişikliği ile ilişkilendirilmiştir. Minosiklin patı içermeyen ikili antibiyotik patı veya minosiklinin başka bir antibiyotikle (örn. amoksisilin, klindamisin, sefaklor) değiştirilmesi, kök kanalı dezenfektanı olarak diğer bir olası alternatiftir. Klinisyenler, daha yüksek konsantrasyonlarda TAP/DAP kullanılarak çalışmalar yapıldığının farkında olmalıdır, ancak sınırlı çalışmalar nedeniyle şu anda daha yüksek bir konsantrasyon önerisi yapılamamaktadır.
- Enjektör yardımıyla TAP veya kalsiyum hidroksit kök kanallarına uygulanır. TAP kullanılıyorsa renklenmeyi en aza düşürmek için mine sement sınırının altında kaldığından emin olunmalıdır.

- Kavite 3-4 mm Cavit™, IRM™, CİS veya farklı geçici restoratif materyal kullanarak kapatılır. 1-4 hafta sonrasına randevu oluşturulur.

6.2 İkinci Seans

- İlk tedaviye verilen yanıt değerlendirilir. Kalıcı enfeksiyon belirtileri/semptomları varsa, antimikrobiyal veya alternatif antimikrobiyal ile ek tedavi süresi değerlendirilir.
- Vazokonstriktörsüz %3 mepivakain ile anestezi sağlandıktan sonra lastik örtü izolasyonu yapılır. Geçici dolgu uzaklaştırılır.
- 20ml %17 EDTA ile bol miktarda irrigasyon yapılır. Kanallar kağıt konlarla kurutulur.
- Taşkın enstrümantasyon ile kanal sisteminde kanama oluşturulur. Kan pıhtısı oluşturmaya bir alternatif de trombositten zengin plazma (PRP), trombositten zengin fibrin (PRF) veya otolog fibrin matriks (AFM) kullanımıdır.
- Kanama 3-4 mm restoratif materyale izin verecek seviyede durdurulur.
- Gerekirse pıhtı üzerine CollaPlug™, Collacote™, CollaTape™ gibi emilebilir bir matriks ve MTA yerleştirilebilir.
- 3-4 mm'lik bir cam iyonomer tabakası (örn. Fuji IX™, GC America, Alsip, IL) MTA üzerine yerleştirilir ve 40 saniye boyunca ışıkla sertleştirilir. MTA'ya alternatifler [biyoseramikler veya trikalsiyum silikat simanlar (örn, Biodentine®, Septodont, Lancated, PA, ABD, EndoSequence® BC RRM-Fast Set Putty, Brasseler, ABD)] estetik kaygı duyulan dişlerde düşünülmelidir.

6.3 Takip (6, 12, 24 ay)

Klinik ve Radyografik Muayene

o Ağrının, yumuşak doku şişmesinin ve sinüs yolunun olmaması (genellikle ilk ve ikinci randevu aralarında gözlenir).

o Apikal radyolusensinin iyileşmesi (tedaviden genellikle 6-12 ay sonrası gözlenir).

o Kök duvar kalınlığında artış (bu çoğu zaman kök uzunluğundaki artıştan önce görülür ve tedaviden genellikle 12-24 ay sonra olur).

o Kök uzunluğunun artması.

- o Pozitif pulpa canlılık testi yanıtı.
- o İlk 2 yıldan sonra yıllık takip önerilir.
- o CBCT ilk değerlendirme için ve takip ziyaretlerinde tavsiye edilir.

Rejeneratif endodontik tedavilerin başarı derecesi birincil, ikincil ve üçüncül hedeflere ne ölçüde ulaşılabilirdiği ile ölçülür:

- o Birincil hedef: Semptomların ortadan kalkması ve kemik iyileşmesinin kanıtlanması.
- o İkincil hedef: Kök duvarı kalınlığının ve/veya kök uzunluğunun artması (arzu edilir, ancak zorunlu değildir).
- o Üçüncül hedef: Canlılık testine pozitif yanıt (başarılarsa daha organize canlı bir pulpa dokusuna işaret edebilir).

7. Rejeneratif Endodontik Tedavi Sonuçlarını Etkileyen Faktörler

Rejeneratif endodontik tedavi sonuçlarını etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır.

İlk faktör kanalın dezenfekte edilmesidir. Kanal yeterince dezenfekte edilir ve koronal giriş etkili bir şekilde sızdırmaz hale getirilirse, rejeneratif endodontik tedavi başarılı olabilir. Kanalın dezenfeksiyonu için günümüzde birçok farklı medikament kullanılmaktadır (Banchs & Trope, 2004).

İkinci faktör apeks çapıdır. Apeksi açık olan bir diş, mezenkimal kök hücrelerin kök kanalı boşluğuna göç etmesine olanak tanır ve bu da konak hücrelerinin kök kanal boşluğuna yerleşerek yeni doku oluşturmaya imkân sağlayabilir (J. Y. Kim et al., 2010; Lovelace, Henry, Hargreaves, & Diogenes, 2011). Apeks çapının 1.1 mm veya daha büyük olması faydalı kabul edilir (Garcia-Godoy & Murray, 2012).

Üçüncü faktör ise hastanın yaşıdır. Rejeneratif endodontik tedaviye ilişkin çeşitli olgu sunumları, genellikle ergenlik dönemine yaklaşan hastalarla sınırlı kalmıştır ve bu hastalar çoğunlukla 8 ila 16 yaş arasındadır (Banchs & Trope, 2004; Chueh & Huang, 2006; Garcia-Godoy & Murray, 2012; Shin, Albert, & Mortman, 2009). Bu olgu sunumlarına dayanarak, 8 yaşından küçük veya 16 yaşından büyük çocuklara rejeneratif endodontik tedavi uygulanması önerilmemektedir. Ayrıca, bu tedavi prosedürünün süt dişlerine uygulanması daimi dişlerin sürme düzenini bozma riski nedeniyle uygun değildir (Garcia-Godoy & Murray, 2012).

Tedavi prosedüründen başarılı sonuçlar elde edebilmek için bu faktörlerin iyi anlaşılması oldukça önemlidir.

KAYNAKÇA

- Adl, A., Hamed, S., Shams, M. S., Motamedifar, M., & Sobhnamayan, F. (2014). The ability of triple antibiotic paste and calcium hydroxide in disinfection of dentinal tubules. *Iranian endodontic journal*, 9(2), 123.
- Al-Hiyasat, A. S., Ahmad, D. M., & Khader, Y. S. (2021). The effect of different calcium silicate-based pulp capping materials on tooth discoloration: an in vitro study. *BMC Oral Health*, 21(1), 330.
- Alag, A., Bedi, S., Hassan, K., & AlHumaid, J. (2017). Use of platelet-rich plasma for regeneration in non-vital immature permanent teeth: Clinical and cone-beam computed tomography evaluation. *Journal of International Medical Research*, 45(2), 583-593.
- Alongi, D. J., Yamaza, T., Song, Y., Fouad, A. F., Romberg, E. E., Shi, S., . . . Huang, G. T. (2010). Stem/progenitor cells from inflamed human dental pulp retain tissue regeneration potential. *Regenerative medicine*, 5(4), 617-631.
- Alsousou, J., Ali, A., Willett, K., & Harrison, P. (2013). The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets*, 24(3), 173-182.
- Alsousou, J., Thompson, M., Hulley, P., Noble, A., & Willett, K. (2009). The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*, 91(8), 987-996.
- Andreasen, J. O., Farik, B., & Munksgaard, E. C. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dental traumatology*, 18(3), 134-137.
- Anitua, E., Nurden, P., Prado, R., Nurden, A. T., & Padilla, S. (2019). Autologous fibrin scaffolds: When platelet-and plasma-derived biomolecules meet fibrin. *Biomaterials*, 192, 440-460.
- Antoniou, M. (2001). Embryonic Stem cell research-The case against. *Nature Medicine*, 7(4), 397-399.
- Attik, G., Villat, C., Hallay, F., Pradelle-Plasse, N., Bonnet, H., Moreau, K., . . . Grosogeat, B. (2014). In vitro biocompatibility of a dentine substitute cement on human MG 63 osteoblasts cells: B iodontine™ versus MTA®. *International endodontic journal*, 47(12), 1133-1141.
- AUGER, F. (1998). Tissue-engineered human skin substitutes developed from collagen-populated hydrate gels: clinical and fundamental applications. *Med Biol Eng Comput*, 43, 292-305.

- Banchs, F., & Trope, M. (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *Journal of endodontics*, 30(4), 196-200.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 16(5), 585-601.
- Behring, J., Junker, R., Walboomers, X. F., Chessnut, B., & Jansen, J. A. (2008). Toward guided tissue and bone regeneration: morphology, attachment, proliferation, and migration of cells cultured on collagen barrier membranes. A systematic review. *Odontology*, 96, 1-11.
- Berger, T., Baratz, A. Z., & Gutmann, J. L. (2014). In vitro investigations into the etiology of mineral trioxide tooth staining. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 17(6), 526-530.
- Bezgin, T., Yilmaz, A. D., Celik, B. N., Kolsuz, M. E., & Sonmez, H. (2015). Efficacy of platelet-rich plasma as a scaffold in regenerative endodontic treatment. *Journal of endodontics*, 41(1), 36-44.
- BN, O. (1961). The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 19, 324-353.
- Bose, R., Nummikoski, P., & Hargreaves, K. (2009). A retrospective evaluation of radiographic outcomes in immature teeth with necrotic root canal systems treated with regenerative endodontic procedures. *Journal of endodontics*, 35(10), 1343-1349.
- Camilleri, J. (2015). Staining potential of Neo MTA Plus, MTA Plus, and Biodentine used for pulpotomy procedures. *Journal of endodontics*, 41(7), 1139-1145.
- Camilleri, J., Montesin, F. E., Brady, K., Sweeney, R., Curtis, R. V., & Ford, T. R. P. (2005). The constitution of mineral trioxide aggregate. *Dental Materials*, 21(4), 297-303.
- Cehreli, Z. C., Unverdi, G. E., & Ballikaya, E. (2022). Deciduous tooth pulp autotransplantation for the regenerative endodontic treatment of permanent teeth with pulp necrosis: a case series. *Journal of endodontics*, 48(5), 669-674.
- Chang, Y.-C., Huang, F.-M., Tai, K.-W., & Chou, M.-Y. (2001). The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine on cultured human periodontal ligament cells. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 92(4), 446-450.
- Choukroun, J., Adda, F., Schoeffler, C., & Vervelle, A. (2001). Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie*, 42(55), e62.

- Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M.-O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., . . . Dohan, D. M. (2006a). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), e56-e60.
- Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M.-O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., . . . Dohan, D. M. (2006b). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), 299-303.
- Chueh, L.-H., & Huang, G. T.-J. (2006). Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *Journal of endodontics*, 32(12), 1205-1213.
- Denio, D., Torabinejad, M., & Bakland, L. K. (1992). Anatomical relationship of the mandibular canal to its surrounding structures in mature mandibles. *Journal of endodontics*, 18(4), 161-165.
- Ding, R. Y., Cheung, G. S.-p., Chen, J., Yin, X. Z., Wang, Q. Q., & Zhang, C. F. (2009). Pulp revascularization of immature teeth with apical periodontitis: a clinical study. *Journal of endodontics*, 35(5), 745-749.
- Ding, Z.-Y., Tan, Y., Peng, Q., Zuo, J., & Li, N. (2021). Novel applications of platelet concentrates in tissue regeneration. *Experimental and therapeutic medicine*, 21(3), 226.
- Diogenes, A., Henry, M. A., Teixeira, F. B., & Hargreaves, K. M. (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic topics*, 28(1), 2-23.
- Diogenes, A. R., Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., & Hargreaves, K. M. (2014). Translational science in disinfection for regenerative endodontics. *Journal of endodontics*, 40(4), S52-S57.
- Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), e51-e55.
- Endodontist, A. (2016). AAE Clinical considerations for a regenerative procedure. *American association of Endodontists Chicago, IL, USA*.
- Endodontists, A. A. o. (2016). AAE clinical considerations for a regenerative procedure. In: American association of Endodontists Chicago, IL, USA.
- Eramo, S., Natali, A., Pinna, R., & Milia, E. (2018). Dental pulp regeneration via cell homing. *International endodontic journal*, 51(4), 405-419.

- Erişken, C., & Aksel, H. (2017). Pulpa Canlılığının Yeniden Kazandırılmasında (Pulpa Rejenerasyonunda) Kullanılan Doku İskeleleri. *Türkiye Klinikleri J Endod-Special Topics*, 3(3), 187-196.
- Feitosa, V. P., Mota, M. N. G., Vieira, L. V., de Paula, D. M., Gomes, L. L. R., Solheiro, L. K. R., . . . Silvestre, F. A. (2021). Dental pulp autotransplantation: a new modality of endodontic regenerative therapy—follow-up of 3 clinical cases. *Journal of endodontics*, 47(9), 1402-1408.
- Fishel, D., Buchner, A., Hershkowith, A., & Kaffe, I. (1976). Roentgenologic study of the mental foramen. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 41(5), 682-686.
- Fortier, L. A. (2005). Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Veterinary Surgery*, 34(5), 415-423.
- Galler, K. (2014). Scaffolds for pulp regeneration and repair. *The Dental Pulp: Biology, Pathology, and Regenerative Therapies. Heidelberg, Germany: Springer*, 252.
- Galler, K., Krastl, G., Simon, S., Van Gorp, G., Meschi, N., Vahedi, B., & Lambrechts, P. (2016). European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *International endodontic journal*, 49(8), 717-723.
- Galler, K. M., Buchalla, W., Hiller, K.-A., Federlin, M., Eidt, A., Schiefersteiner, M., & Schmalz, G. (2015). Influence of root canal disinfectants on growth factor release from dentin. *Journal of endodontics*, 41(3), 363-368.
- Galler, K. M., D'Souza, R. N., Federlin, M., Cavender, A. C., Hartgerink, J. D., Hecker, S., & Schmalz, G. (2011). Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *Journal of endodontics*, 37(11), 1536-1541.
- Garcia-Godoy, F., & Murray, P. E. (2012). Recommendations for using regenerative endodontic procedures in permanent immature traumatized teeth. *Dental traumatology*, 28(1), 33-41.
- Gardner, R. (2002). Stem cells: potency, plasticity and public perception. *Journal of anatomy*, 200(3), 277-282.
- Gathani, K. M., & Raghavendra, S. S. (2016). Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dental research journal*, 13(5), 379-386.
- Ghandi, M., Ghorbani, F., & Sanaei-Rad, P. (2023). Management of contralateral molar teeth with necrotic pulp and open apices using platelet-rich plasma and vital pulp therapy. *Clinical Case Reports*, 11(4), e7230.

- Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(25), 13625-13630.
- Hargreaves, K. M., Diogenes, A., & Teixeira, F. B. (2013). Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *Pediatric dentistry*, 35(2), 129-140.
- Hargreaves, K. M., Giesler, T., Henry, M., & Wang, Y. (2008). Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *Pediatric dentistry*, 30(3), 253-260.
- Hargreaves, K. M., & Law, A. S. (2010). Regenerative endodontics. In *Cohen's Pathways of the Pulp, Tenth Edition* (pp. 602-619): Elsevier.
- He, L., Zhong, J., Gong, Q., Cheng, B., Kim, S. G., Ling, J., & Mao, J. J. (2017). Regenerative endodontics by cell homing. *Dental Clinics*, 61(1), 143-159.
- Hiremath, H., Gada, N., Kini, Y., Kulkarni, S., Yakub, S. S., & Metgud, S. (2008). Single-step apical barrier placement in immature teeth using mineral trioxide aggregate and management of periapical inflammatory lesion using platelet-rich plasma and hydroxyapatite. *Journal of endodontics*, 34(8), 1020-1024.
- Huang, G.-J., Gronthos, S., & Shi, S. (2009). Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *Journal of dental research*, 88(9), 792-806.
- Huang, G. T.-J. (2008). A paradigm shift in endodontic management of immature teeth: conservation of stem cells for regeneration. *Journal of Dentistry*, 36(6), 379-386.
- Huang, G. T.-J., Sonoyama, W., Liu, Y., Liu, H., Wang, S., & Shi, S. (2008). The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *Journal of endodontics*, 34(6), 645-651.
- Iwaya, S. i., Ikawa, M., & Kubota, M. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dental traumatology*, 17(4), 185-187.
- Jadhav, G., Shah, N., & Logani, A. (2012). Revascularization with and without platelet-rich plasma in nonvital, immature, anterior teeth: a pilot clinical study. *Journal of endodontics*, 38(12), 1581-1587.
- Jadhav, G. R., Shah, N., & Logani, A. (2013a). Comparative outcome of revascularization in bilateral, non-vital, immature maxillary anterior teeth supplemented with or without platelet rich plasma: A case series. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 16(6), 568-572.

- Jadhav, G. R., Shah, N., & Logani, A. (2013b). Comparative outcome of revascularization in bilateral, non-vital, immature maxillary anterior teeth supplemented with or without platelet rich plasma: A case series. *Journal of Conservative Dentistry*, 16(6), 568-572.
- Jayadevan, V., Gehlot, P.-M., Manjunath, V., Madhunapantula, S. V., & Lakshmikanth, J.-S. (2021). A comparative evaluation of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) and platelet-rich fibrin (PRF) as a scaffold in regenerative endodontic treatment of traumatized immature non-vital permanent anterior teeth: a prospective clinical study. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 13(5), e463.
- Jung, I.-Y., Lee, S.-J., & Hargreaves, K. M. (2008). Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *Journal of endodontics*, 34(7), 876-887.
- Kahler, S. L., Shetty, S., Andreasen, F. M., & Kahler, B. (2018). The effect of long-term dressing with calcium hydroxide on the fracture susceptibility of teeth. *Journal of endodontics*, 44(3), 464-469.
- Kaur, M., Singh, H., Dhillon, J. S., Batra, M., & Saini, M. (2017). MTA versus Biodentine: review of literature with a comparative analysis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(8), ZG01.
- Kim, J.-H., Kim, Y., Shin, S.-J., Park, J.-W., & Jung, I.-Y. (2010). Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. *Journal of endodontics*, 36(6), 1086-1091.
- Kim, J. Y., Xin, X., Moiola, E. K., Chung, J., Lee, C. H., Chen, M., . . . Mao, J. J. (2010). Regeneration of dental-pulp-like tissue by chemotaxis-induced cell homing. *Tissue Engineering Part A*, 16(10), 3023-3031.
- Kim, R. H., Mehrazarin, S., & Kang, M. K. (2012). Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for oral and systemic diseases. *Dental Clinics of North America*, 56(3), 651-675.
- Kim, S. G. (2017). Biological molecules for the regeneration of the pulp-dentin complex. *Dental Clinics*, 61(1), 127-141.
- Kim, S. G., Zheng, Y., Zhou, J., Chen, M., Embree, M. C., Song, K., . . . Mao, J. J. (2013). Dentin and dental pulp regeneration by the patient's endogenous cells. *Endodontic topics*, 28(1), 106-117.
- Kitikuson, P., & Srisuwan, T. (2016). Attachment ability of human apical papilla cells to root dentin surfaces treated with either 3Mix or calcium hydroxide. *Journal of endodontics*, 42(1), 89-94.

- Knowles, K. I., Jergenson, M. A., & Howard, J. H. (2003). Paresthesia associated with endodontic treatment of mandibular premolars. *Journal of endodontics*, 29(11), 768-770.
- Kontakiotis, E. G., Filippatos, C. G., Tzanetakakis, G. N., & Agraftoti, A. (2015). Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *Journal of endodontics*, 41(2), 146-154.
- Kotan, G., & Alim, B. A. (2020). A review of regenerative endodontics. *Dental and Medical Journal-Review*, 2(2), 64-75.
- Koubi, S., Elmerini, H., Koubi, G., Tassery, H., & Camps, J. (2012). Quantitative evaluation by glucose diffusion of microleakage in aged calcium silicate-based open-sandwich restorations. *International Journal of Dentistry*, 2012(1), 105863.
- Kunert, M., & Lukomska-Szymanska, M. (2020). Bio-inductive materials in direct and indirect pulp capping—a review article. *Materials*, 13(5), 1204.
- Laurent, P., Camps, J., & About, I. (2012). Biodentine™ induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *International endodontic journal*, 45(5), 439-448.
- Li, Z., Liu, L., Wang, L., & Song, D. (2021). The effects and potential applications of concentrated growth factor in dentin–pulp complex regeneration. *Stem cell research & therapy*, 12(1), 357.
- Liu, Q., Humpe, A., Kletsas, D., Warnke, F., Becker, S. T., Douglas, T., . . . Warnke, P. H. (2011). Proliferation assessment of primary human mesenchymal stem cells on collagen membranes for guided bone regeneration. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 26(5).
- Lovelace, T. W., Henry, M. A., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. (2011). 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), 133-138.
- Luo, Z., Li, D., Kohli, M. R., Yu, Q., Kim, S., & He, W.-x. (2014). Effect of Biodentine™ on the proliferation, migration and adhesion of human dental pulp stem cells. *Journal of Dentistry*, 42(4), 490-497.
- Lv, H., Chen, Y., Cai, Z., Lei, L., Zhang, M., Zhou, R., & Huang, X. (2018). The efficacy of platelet-rich fibrin as a scaffold in regenerative endodontic treatment: a retrospective controlled cohort study. *BMC Oral Health*, 18, 1-8.
- Madani, Z., Alvandifar, S., & Bizhani, A. (2019). Evaluation of tooth discoloration after treatment with mineral trioxide aggregate, calcium-enriched mixture,

- and Biodentine® in the presence and absence of blood. *Dental research journal*, 16(6), 377-383.
- Martin, D. E., De Almeida, J. F. A., Henry, M. A., Khaing, Z. Z., Schmidt, C. E., Teixeira, F. B., & Diogenes, A. (2014). Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *Journal of endodontics*, 40(1), 51-55.
- Marx, R. E. (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry*, 10(4), 225-228.
- Masuki, H., Okudera, T., Watanebe, T., Suzuki, M., Nishiyama, K., Okudera, H., . . . Kawase, T. (2016). Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *International journal of implant dentistry*, 2, 1-6.
- Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., & Choukroun, J. (2017). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clinical oral investigations*, 21, 2619-2627.
- Mohammadi, Z., Jafarzadeh, H., Shalavi, S., Yaripour, S., Sharifi, F., & Kinoshita, J.-I. (2018). A review on triple antibiotic paste as a suitable material used in regenerative endodontics. *Iranian endodontic journal*, 13(1), 1.
- Mohammadi, Z., Shalavi, S., & Jafarzadeh, H. (2013). Ethylenediaminetetraacetic acid in endodontics. *European journal of dentistry*, 7(S 01), S135-S142.
- Morgani, S. M., & Brickman, J. M. (2014). The molecular underpinnings of totipotency. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1657), 20130549.
- Morsezeck, C., Schmalz, G., Reichert, T. E., Völlner, F., Galler, K., & Driemel, O. (2008). Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clinical oral investigations*, 12, 113-118.
- Murphy, W. L., & Mooney, D. J. (1999). Controlled delivery of inductive proteins, plasmid DNA and cells from tissue engineering matrices. *Journal of periodontal research*, 34(7), 413-419.
- Murray, P. E. (2018). Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin can induce apical closure more frequently than blood-clot revascularization for the regeneration of immature permanent teeth: a meta-analysis of clinical efficacy. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 6, 139.
- Nageh, M., Ahmed, G. M., & El-Baz, A. A. (2018). Assessment of regaining pulp sensibility in mature necrotic teeth using a modified revascularization

- technique with platelet-rich fibrin: a clinical study. *Journal of endodontics*, 44(10), 1526-1533.
- Narang, I., Mittal, N., & Mishra, N. (2015). A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: a clinical study. *Contemporary clinical dentistry*, 6(1), 63-68.
- Nasir, N. M., Raha, M., Kadri, N., Sahidan, S., Rampado, M., & Azlan, C. (2006). The study of morphological structure, phase structure and molecular structure of collagen-PEO 600K blends for tissue engineering application. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 2(4), 175-179.
- Nosrat, A., Homayounfar, N., & Oloomi, K. (2012). Drawbacks and unfavorable outcomes of regenerative endodontic treatments of necrotic immature teeth: a literature review and report of a case. *Journal of endodontics*, 38(10), 1428-1434.
- Nosrat, A., Kim, J. R., Verma, P., & Chand, P. S. (2013). Tissue engineering considerations in dental pulp regeneration. *Iranian endodontic journal*, 9(1), 30.
- Nygaard-Östby, B., & Hjortdal, O. (1971). Tissue formation in the root canal following pulp removal. *European Journal of Oral Sciences*, 79(3), 333-349.
- O'brien, F. J. (2011). Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials today*, 14(3), 88-95.
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., Trandafilovic, M., & Stojanovic, P. (2021). Platelet-rich fibrin: Basics of biological actions and protocol modifications. *Open medicine*, 16(1), 446-454.
- Pelissari, C., Paris, A. F., Mantesso, A., & Trierveiler, M. (2018). Apical papilla cells are capable of forming a pulplike tissue with odontoblastlike cells without the use of exogenous growth factors. *Journal of endodontics*, 44(11), 1671-1676.
- Philips, J. L., Weller, R. N., & Kulild, J. C. (1992). The mental foramen: Part II. Radiographic position in relation to the mandibular second premolar. *Journal of endodontics*, 18(6), 271-274.
- Prescott, R. S., Alsanea, R., Fayad, M. I., Johnson, B. R., Wenckus, C. S., Hao, J., . . . George, A. (2008). In vivo generation of dental pulp-like tissue by using dental pulp stem cells, a collagen scaffold, and dentin matrix protein 1 after subcutaneous transplantation in mice. *Journal of endodontics*, 34(4), 421-426.
- Ragab, R. A., Lattif, A. E. A. E., & Dokky, N. A. E. W. E. (2019). Comparative study between revitalization of necrotic immature permanent anterior teeth with

- and without platelet rich fibrin: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 43(2), 78-85.
- Ranganathan, K., & Lakshminarayanan, V. (2012). Stem cells of the dental pulp. *Indian Journal of dental research*, 23(4), 558.
- Rao, M. S. (2004). Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem cells and development*, 13(5), 452-455.
- Roberts, H. W., Toth, J. M., Berzins, D. W., & Charlton, D. G. (2008). Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: a review of the literature. *Dental Materials*, 24(2), 149-164.
- Robey, P. G. (2000). Series Introduction: Stem cells near the century mark. *The Journal of clinical investigation*, 105(11), 1489-1491.
- Ruparel, N. B., Teixeira, F. B., Ferraz, C. C., & Diogenes, A. (2012). Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *Journal of endodontics*, 38(10), 1372-1375.
- Safavi, K. E., & Nichols, F. C. (1993). Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *Journal of endodontics*, 19(2), 76-78.
- Sato, I., Ando-Kurihara, N., Kota, K., Iwaku, M., & Hoshino, E. (1996). Sterilization of infected root-canal dentine by topical application of a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline in situ. *International endodontic journal*, 29(2), 118-124.
- Scarano, A., Di Carlo, F., Quaranta, A., & Piattelli, A. (2007). Injury of the inferior alveolar nerve after overfilling of the root canal with endodontic cement: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104(1), e56-e59.
- Sculean, A., Schwarz, F., Chiantella, G. C., Donos, N., Arweiler, N. B., Brex, M., & Becker, J. (2007). Five-year results of a prospective, randomized, controlled study evaluating treatment of intra-bony defects with a natural bone mineral and GTR. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(1), 72-77.
- Shah, N., Logani, A., Bhaskar, U., & Aggarwal, V. (2008). Efficacy of revascularization to induce apexification/apexogenesis in infected, nonvital, immature teeth: a pilot clinical study. *Journal of endodontics*, 34(8), 919-925.
- Sharma, B., & Elisseeff, J. H. (2004). Engineering structurally organized cartilage and bone tissues. *Annals of biomedical engineering*, 32, 148-159.
- Shin, S., Albert, J., & Mortman, R. (2009). One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *International endodontic journal*, 42(12), 1118-1126.

- Shivashankar, V. Y., Johns, D. A., Vidyanath, S., & Kumar, M. R. (2012). Platelet rich fibrin in the revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex. *Journal of Conservative Dentistry*, 15(4), 395-398.
- Sonoyama, W., Liu, Y., Yamaza, T., Tuan, R. S., Wang, S., Shi, S., & Huang, G. T.-J. (2008). Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *Journal of endodontics*, 34(2), 166-171.
- Spångberg, L. (1969). Biological effects of root canal filling materials. 4. Effect in vitro of solubilised root canal filling materials on HeLa cells. *Odontologisk revy*, 20(3), 289-299.
- Sumita, Y., Honda, M. J., Ohara, T., Tsuchiya, S., Sagara, H., Kagami, H., & Ueda, M. (2006). Performance of collagen sponge as a 3-D scaffold for tooth-tissue engineering. *Biomaterials*, 27(17), 3238-3248.
- Taweewattanapaisan, P., Jantarat, J., Ounjai, P., & Janebodin, K. (2019). The effects of EDTA on blood clot in regenerative endodontic procedures. *Journal of endodontics*, 45(3), 281-286.
- Tonetti, M. S., Cortellini, P., Lang, N. P., Suvan, J. E., Adriaens, P., Dubravec, D., . . . Rossi, R. (2004). Clinical outcomes following treatment of human intrabony defects with GTR/bone replacement material or access flap alone: A multicenter randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 31(9), 770-776.
- Torabinejad, M., & Parirokh, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review—part II: leakage and biocompatibility investigations. *Journal of endodontics*, 36(2), 190-202.
- Torabinejad, M., & Turman, M. (2011). Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. *Journal of endodontics*, 37(2), 265-268.
- Trevino, E. G., Patwardhan, A. N., Henry, M. A., Perry, G., Dybdal-Hargreaves, N., Hargreaves, K. M., & Diogenes, A. (2011). Effect of irrigants on the survival of human stem cells of the apical papilla in a platelet-rich plasma scaffold in human root tips. *Journal of endodontics*, 37(8), 1109-1115.
- Ulusoy, A. T., Turedi, I., Cimen, M., & Cehreli, Z. C. (2019). Evaluation of blood clot, platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and platelet pellet as scaffolds in regenerative endodontic treatment: a prospective randomized trial. *Journal of endodontics*, 45(5), 560-566.
- Varela, H. A., Souza, J. C., Nascimento, R. M., Araújo, R. F., Vasconcelos, R. C., Cavalcante, R. S., . . . Araújo, A. A. (2019). Injectable platelet rich fibrin:

- cell content, morphological, and protein characterization. *Clinical oral investigations*, 23, 1309-1318.
- Werner, S., & Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*, 83(3), 835-870.
- Xu, F., Qiao, L., Zhao, Y., Chen, W., Hong, S., Pan, J., & Jiang, B. (2019). The potential application of concentrated growth factor in pulp regeneration: an in vitro and in vivo study. *Stem cell research & therapy*, 10, 1-16.
- Yamauchi, N., Nagaoka, H., Yamauchi, S., Teixeira, F. B., Miguez, P., & Yamauchi, M. (2011). Immunohistological characterization of newly formed tissues after regenerative procedure in immature dog teeth. *Journal of endodontics*, 37(12), 1636-1641.
- Yamauchi, N., Yamauchi, S., Nagaoka, H., Duggan, D., Zhong, S., Lee, S. M., . . . Yamauchi, M. (2011). Tissue engineering strategies for immature teeth with apical periodontitis. *Journal of endodontics*, 37(3), 390-397.
- Yan, H., De Deus, G., Kristoffersen, I. M., Wiig, E., Reseland, J. E., Johnsen, G. F., . . . Haugen, H. J. (2023). Regenerative endodontics by cell homing: a review of recent clinical trials. *Journal of endodontics*, 49(1), 4-17.
- Yin, W., Xu, H., Sheng, J., Zhu, Z., Jin, D., Hsu, P., . . . Zhang, C. (2017). Optimization of pure platelet-rich plasma preparation: A comparative study of pure platelet-rich plasma obtained using different centrifugal conditions in a single-donor model. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(3), 2060-2070.
- Zanini, M., Sautier, J. M., Berdal, A., & Simon, S. (2012). Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *Journal of endodontics*, 38(9), 1220-1226.