

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ



**REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİNDE
UYGULANAN FARKLI İRRİGASYON
TEKNİKLERİ VE MEDİKAMENTLERİN
KALSİYUM SİLİKAT ESASLI SİMANLARIN
DENTİNE BAĞLANMA DAYANIMINA
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

MUTLUNUR ÖNDER PEKER

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr.Üyesi LEYLA BENAN AYRANCI

ORDU-2019

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ

**REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİNDE
UYGULANAN FARKLI İRRİGASYON
TEKNİKLERİ VE MEDİKAMENTLERİN
KALSİYUM SİLİKAT ESASLI SİMANLARIN
DENTİNE BAĞLANMA DAYANIMINA
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

MUTLUNUR ÖNDER PEKER

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğr.Üyesi LEYLA BENAN AYRANCI

Bu uzmanlık tezi Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

Tarafından B-1816 proje numarası ile desteklenmiştir.

ORDU-2019

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANABİLİM DALI

REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİNDE UYGULANAN FARKLI İRRİGASYON
TEKNİKLERİ VE MEDİKAMENTLERİN KALSİYUM SİLİKAT ESASLI
SİMANLARIN DENTİNE BAĞLANMA DAYANIMINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dt. Mutlunur ÖNDER PEKER

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 12/04/2019

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Leyla Benan AYRANCI

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Sema BELLİ

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Evren SARIYILMAZ

Dekan V : Prof. Dr. Tarık YARILGAÇ

ORDU-2019

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANABİLİM DALI

**REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİNDE UYGULANAN FARKLI
İRRİGASYON TEKNİKLERİ VE MEDİKAMENTLERİN KALSİYUM
SİLİKAT ESASLI SİMANLARIN DENTİNE BAĞLANMA DAYANIMINA
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dt. MUTLUNUR ÖNDER PEKER

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 12.04.2019

Tez Danışmanı : Dr.Öğr.Üyesi Leyla Benan AYRANCI

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Sema BELLİ

Jüri Üyesi : Dr.Öğr.Üyesi Evren SARIYILMAZ

Dekan V. : Prof.Dr. Tarık YARILGAÇ

ORDU-2019

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Mutlunur ÖNDER PEKER

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, tezimin her aşamasında emeğini ve yardımını esirgemeyen, gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği bilgilerden faydalanacağım, çok değerli tez hocam Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Leyla Benan AYRANCI**'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesini bana daima tüm cömertliğiyle aktaran, tez çalışmamda bana destek olan çok değerli hocam Endodonti Anabilim Dalı Başkanı Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Evren SARIYILMAZ**'a,

Eğitim hayatım boyunca bana yardımcı olan, akademik ve klinik gelişimime olan önemli katkıları nedeniyle Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇAKICI** ve **Dr. Öğr. Üyesi Elif Bahar ÇAKICI**'ya,

Tez çalışmamın istatistiksel analizindeki yardımları için Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Yeliz KAŞKO ARICI**'ya,

Uzmanlık eğitimimin bana kazandırdığı, aynı odayı paylaştığım, hayatıma renk katan sevgili uzman ve asistan arkadaşlarıma, klinik personellerimize,

Tüm eğitim hayatım boyunca büyük bir fedakarlık, sevgi ve destekleri ile her zaman yanımda hissettiğim biricik ailem, babam **SERDAR ÖNDER**, annem **FATMA ÖNDER** ve kardeşim **DİLARA ÖNDER**'e,

Her anımda olduğu gibi uzmanlık sürecinde de yanımda olan, sevgisini ve desteğini bana her zaman hissettiren çok kıymetli eşim **ONUR PEKER**'e,

sonsuz teşekkürlerimle...

Bu uzmanlık tezi **Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından B-1816** proje numarası ile desteklenmiştir. Tüm destekleri için Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

REVASKÜLARİZASYON TEDAVİSİNDE UYGULANAN FARKLI İRRİGASYON TEKNİKLERİ VE MEDİKAMENTLERİN KALSİYUM SİLİKAT ESASLI SİMANLARIN DENTİNE BAĞLANMA DAYANIMINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dt. Mutlunur Önder Peker

Uzmanlık Tezi, Endodonti Anabilim Dalı

Ordu, 2019

Amaç: Bu tez çalışmasının amacı iki farklı kanal içi medikament kullanımı sonrası çeşitli irrigasyon yöntemlerinin ve farklı tekniklerle yerleştirilen kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanma dayanımına etkisinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 100 adet çekilmiş tek köklü üst santral insan daimi dişi kullanılmış ve immatür diş modeli haline getirilmiştir. Hazırlanan dişler rastgele olacak şekilde kullanılacak kanal içi ilaçlara ve irrigasyon yöntemine beş alt gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna kanal içi ilaç uygulaması ve herhangi bir irrigasyon yöntemi uygulanmamış, sadece Biodentin ve MTA kullanılarak iki farklı yöntemle yerleştirme işlemi yapılmıştır. ($n=20$) Grup 1: Kalsiyum Hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), + EDTA Manuel, Grup 2: Kalsiyum Hidroksit ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) + EDTA PUI, Grup 3: Metronidazol ve Siprofloksasinden oluşan ikili antibiyotik patı (DAP) + EDTA Manuel, Grup 4: DAP+EDTA PUI, Grup 5: Kontrol Grubu. Paralel kesitler diş başına 4 kesit olacak şekilde korondan apikale doğru elde edilmiştir. Elde edilen kesitler, uygulanacak olan kalsiyum silikat esaslı simanlara ve yerleştirilme tekniklerine göre dört alt deney grubuna ayrılmıştır (Grup A: MTA Angelus + Manuel Yerleştirme; Grup B: MTA Angelus + İndirekt Ultrasonik Vibrasyonla Yerleştirme; Grup C: Biodentin + Manuel Yerleştirme; Grup D: Biodentin + İndirekt Ultrasonik Vibrasyonla Yerleştirme). Bağlanma dayanımını ölçmek için push-out testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda incelenen özelliklere göre verilerin değerlendirilmesinde SPSS v25 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak dört-

yönlü varyans analizi (four-way ANOVA) ve farklı ortalamaların belirlenmesinde Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Yapılan varyans analizi sonucunda faktörler arasındaki etkileşimler istatistiksel olarak önemli bulunmazken ($p>0,05$), tüm faktörlerin esas etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. DAP grupları için bağlanma dayanımı, Ca(OH)_2 ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Kanal içi ilaçları uzaklaştırmak için yapılan karşılaştırma sonucunda ise, EDTA ile pasif ultrasonik irrigasyon (PUİ) uygulamasının, geleneksel iğne ile irrigasyon uygulamasından önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Kullanılan kanal içi ilaçlara bakılmaksızın, Biodentin'in bağlanma dayanımı değerleri MTA Angelus'a göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). İndirekt ultrasonik vibrasyonla Biodentin ve MTA uygulamasının bağlanma dayanımı değerleri materyallerin manuel kondenzasyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiş, indirekt ultrasonik vibrasyonla materyallerin bağlanma dayanımı daha yüksek değer göstermiştir ($p<0,001$).

Sonuç: Rejeneratif tedavi prosedürlerinde kullanılan kanal içi ilaç tipi, irrigasyon yöntemi, kullanılacak endodontik siman türü ve yerleştirilme tekniği bu simanların bağlanma dayanımını etkileyebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Revaskülarizasyon, Push out, Ultrasonik Vibrasyon, Biodentin, MTA

ABSTRACT

INVESTIGATION THE EFFECT OF DIFFERENT IRRIGATION TECHNIQUES AND INTRACANAL MEDICAMENTS ON THE BOND STRENGTH OF TWO CALCIUM SILICATE-BASED CEMENTS USED IN REGENERATIVE ENDODONTIC TREATMENT TO ROOT CANAL DENTIN

Dt. Mutlunur Önder Peker

Department of Endodontic

Ordu, 2019

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of various irrigation methods and placed with different techniques calcium silicate based cements on dentin bonding strength after two different intracanal medications.

Materials and Methods: One hundred extracted human central incisor teeth were selected and instrumented to form immature model .The prepared teeth were randomly divided into five groups according to the intracanal medicaments, irrigation techniques to be used. In the control group, medicaments and irrigation protocols were not used, Biodentin and MTA were used two different placement techniques.Group 1: Calcium Hydroxide (Ca(OH)₂), + EDTA Manuel, Group 2: Calcium Hydroxide (Ca(OH)₂) +EDTA PUI, Group 3: Double antibiotic paste (DAP) consisting of metronidazole and ciprofloxacin +EDTA Manuel, Group 4: DAP+EDTA PUI, Group 5: Control (*n* = 20 teeth for each group). Parallel transverse sections were obtained in the coronal to the apical direction (4 slices per tooth). Then, specimens were divided into four subgroups according to the calcium silicate-based cements and placement techniques to be applied: Group A: MTA Angelus+ Manuel Condensation; Group B: MTA Angelus+ İndirect Passive Ultrasonic Vibration (IUV) Group C: Biodentine+Manuel Condensation; Group D: Biodentine+(IUV). A push-out test was used to measure bond strength.

Results: Data were analyzed using four-way ANOVA and Tukey's multiple comparison test. As a result of the variance analysis, the interactions between the factors were not statistically significant ($p > 0.05$), whereas the main effects of all factors were statistically significant. Bonding strength for DAP groups was significantly lower than Ca(OH)_2 and control groups ($p < 0.05$). As a result of the comparison to remove intracanal medicaments, passive ultrasonic irrigation (PUI) with EDTA was significantly higher than conventional needle irrigation ($p < 0.05$). Regardless of the intracanal medicaments used, biodentin bonding strength values were found to be significantly higher than MTA Angelus ($p < 0.001$). The bond strength values of biodentin and MTA application with indirect ultrasonic vibration showed statistically significant differences according to the manual condensation of the materials.

Conclusion: In regenerative treatment procedures, intracanal medicament type, irrigation methods, endodontic cement type and placement technique to be used affected the bond strength of these cements.

Key Words: Revascularization, Push out, Ultrasonic Vibration, Biodentin, MTA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇ KAPAK SAYFASI	
ONAY	
TEZ BİLDİRİMİ	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
GRAFİKLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Kök Gelişiminin Embriyolojisi.....	4
2.2.İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar....	4
2.3.Rejeneratif Endodonti Tanımı ve Tarihçesi.....	5
2.3.1.Doku Mühendisliği.....	6
2.3.1.1.Kök Hücre.....	6
2.3.1.1.1.Dental Kök Hücreler.....	7
2.3.1.1.1.1.Daimi Diş Pulpası Kök Hücreleri (DPSCs).....	8
2.3.1.1.1.2.Apikal Papilla Kök Hücreleri (SCAPs).....	8
2.3.1.1.1.3.Süt Dişi Pulpası Kök Hücreleri (SHEDs).....	9

2.3.1.1.1.4.Dental Folikül Kök Hücreleri (DFSCs).....	10
2.3.1.1.1.5.Periodontal Ligament Kök Hücreleri (PDLSCs).....	10
2.3.1.2.Doku İskelesi (Scaffold).....	10
2.3.1.3.Büyüme Faktörleri.....	11
2.4.Rejeneratif Endodontik Tedavi Yöntemleri.....	11
2.4.1.Revaskülarizasyon.....	12
2.4.1.1.Rejeneratif Endodonti Tedavi Protokolü.....	12
2.4.2.Kök Hücre Tedavisi.....	14
2.4.3.Pulpa İmplantasyonu.....	15
2.4.4.Doku İskelesi(Scaffold) İmplantasyonu.....	15
2.4.5.Enjekte Edilebilir Doku İskelesi.....	16
2.4.6.Üç Boyutlu Hücre Yaması.....	16
2.4.7.Gen Tedavisi.....	17
2.5.Rejeneratif Endodontide Yeni Doku Oluşum Mekanizması.....	17
2.6.Rejeneratif Endodontik Tedavinin Avantajları.....	18
2.7.Rejeneratif Endodontik Tedavinin Dezavantajları.....	19
2.8.Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kanal İçi İlaçlar...	20
2.8.1.Kalsiyum Hidroksit.....	20
2.8.2.Antibiyotik Patları.....	21
2.9.Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar.....	23
2.9.1.MTA.....	23
2.9.1.1.Kimyasal Bileşimi ve Sertleşme Reaksiyonu.....	24
2.9.1.2.Manipülasyonu ve Uygulama Yöntemleri.....	25
2.9.1.3.Klinik Kullanımı ve Fiziksel Özellikleri.....	26
2.9.1.4.MTA'nın Dezavantajları.....	29

2.9.2.Biodentin.....	29
2.9.2.1.Kimyasal Bileşimi ve Sertleşme Reaksiyonu.....	29
2.9.2.2.Klinik Kullanımı ve Fiziksel Özellikleri.....	30
2.10.Pasif Ultrasonik İrrigasyon.....	33
2.11.Bağlanma (Adezyon).....	34
2.12.Push-Out Testi.....	35
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1.Çalışmada Kullanılacak Dişlerin Seçimi.....	37
3.2.Dişlerin Hazırlanması ve Kök Kanal Preperasyonu.....	37
3.3.Kanal İçi İlaçların Hazırlanması.....	38
3.4.Kanal İçi İlaçların Uzaklaştırılması.....	41
3.5.Dişlerin Akrilik Kalıplara Gömülmesi ve Kesit Alınması.....	41
3.6.Simanların Hazırlanması ve Diş Kesitlerine Uygulanması.....	43
3.7.Push Out Bağlanma Dayanımı Testi.....	45
3.8.Kırılma Tiplerinin Analizi.....	46
3.9.İstatiksel Analiz.....	46
4.BULGULAR.....	47
4.1.Kırılma Tiplerine Ait Stereomikroskop Analizi Bulguları.....	53
5.TARTIŞMA.....	55
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
7.KAYNAKLAR.....	71
8.ÖZGEÇMİŞ.....	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Dekorone edilmiş üst santral kesici diş örneklerinin Hazırlanması.....	38
Şekil 2. Kanal içi ilaçların hazırlanması.....	40
Şekil 3. Kanal irrigasyonunda kullanılan malzemeler.....	41
Şekil 4. Dişlerin akrilik kalıplara gömülmesi.....	42
Şekil 5. Çalışmada kullanılan kesit alma cihazı.....	42
Şekil 6. Her dişten alınan kesit örnekleri.....	42
Şekil 7. Kesit kalınlıklarının dijital kumpasla ölçülmesi.....	42
Şekil 8. Çalışmamızda kullanılan kalsiyum silikat esaslı simanlar.....	44
Şekil 9. MTA uygulanan kesitler.....	44
Şekil 10. Biodentin uygulanan kesitler.....	44
Şekil 11. İndirekt ultrasonik vibrasyonla siman yerleştirilmesi.....	44
Şekil 12. Push out bağlanma dayanımı testinin yapıldığı universal test cihazı.	45
Şekil 13. Çalışmada kullanılan stereo motorize mikroskop.....	46
Şekil 14. Örneklerden alınan kesitlerin kırılma tiplerinin stereo motorize mikroskop görüntüleri.....	54

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Kanal içi ilaç gruplarının bağlanma dayanımı değerleri.....	49
Grafik 2. İrrigasyon yöntemlerinin bağlanma dayanımı değerleri.....	50
Grafik 3. Endodontik simanların bağlanma dayanımı değerleri.....	51
Grafik 4. Endodontik simanların yerleştirilme yöntemine göre bağlanma dayanımı değerleri.....	52
Grafik 5. Endodontik simanların ve yerleştirilme yöntemlerinin bağlanma dayanımı değerleri.....	53

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Ca(OH) ₂ grubuna ait dişlerin deney gruplarına ayrılması.....	39
Tablo 2. DAP grubuna ait dişlerin deney gruplarına ayrılması.....	39
Tablo 3. Kontrol grubuna ait dişlerin deney gruplarına ayrılması.....	40
Tablo 4. Bağlanma Dayanımının (MPa=N/mm ²) faktörlere göre tanıtıcı istatistik değerleri.....	47
Tablo 5. Bağlanma Dayanımı (MPa=N/mm ²) için varyans analizi sonuçları...	48
Tablo 6. Kontrol, DAP, Ca(OH) ₂ ilaç uygulamalarının bağlanma dayanımı (MPa=N/mm ²) karşılaştırma sonuçları.....	49
Tablo 7. EDTA uzaklaştırma yöntemine göre bağlanma dayanımı (MPa=N/mm ²) karşılaştırma sonuçları.....	50
Tablo 8. Endodontik simanlara göre bağlanma dayanımı (MPa=N/mm ²) karşılaştırma sonuçları.....	51
Tablo 9. Endodontik simanların yerleştirilme yöntemlerine göre bağlanma dayanımı (MPa=N/mm ²) karşılaştırma sonuçları.....	52
Tablo 10. Gruplara ait kırılma tiplerinin dağılımı.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<	: Küçüktür
>	: Büyüktür
°C	: Santigrat derece
%	: Yüzde
µm	: Mikrometre
AAE	: American Association of Endodontists
Ark	: Arkadaşları
Ca ⁺²	: Kalsiyum İyonu
Ca(OH) ₂	: Kalsiyum Hidroksit
CaCl ₂	: Kalsiyum Klorid
CHX	: Klorheksidin diglukonat
cm	: Santimetre
DAP	: Double Antibiotic Paste (İkili Antibiyotik Patı)
dk	: Dakika
DPSCs	: Dental Pulp Stem Cell
DFSCs	: Dental Follicle Stem Cell
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E. Faecalis	: Enterococcus Faecalis
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
FGF-2	: Fibroblast Büyüme Faktörü 2
GMTA	: Gri Mineral Trioksit Agregat
HERS	: Hertwig Epitelyal Kök Kını
HV	: Vickers Sertliği
IGF	: İnsulin-benzeri Büyüme Faktörü
IRM	: Intermediate Restorative Material

mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MPa	: MegaPascal
MTA	: Mineral Trioksit Agregat
N	: Newton
NaOCl	: Sodyum hipoklorit
Na ₂ HPO ₄	: Sodyum fosfat dibazik
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PDLSc	: Periodontal Ligament Kök Hücreleri
PCL	: Poliepsilon Kaprolakton
PGA	: Poliglikolik Asid
PLA	: Polilaktik Asid
PLGA	: Polilaktik-Koglikolik Asit
PUI	: Pasif Ultrasonik İrrigasyon
PRF	: Trombositten Zengin Fibrin
PRP	: Trombositten Zengin Plazma
RET	: Rejeneratif Endodontik Tedavi
sa	: Saat
SCAPs	: Apical Papilla Kök Hücreleri
SHEDs	: Süt Dişi Kök Hücreleri
sn	: Saniye
TAP	: Triple Antibiotic Paste (Üçlü antibiyotik patı)
TGF- β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
UI	: Ultrasonik İrrigasyon
OH ⁻	: Hidroksil iyonu
WMTA	: Beyaz Mineral Trioksit Agregat
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1.GİRİŞ

Çürük, travma nedeniyle ve dens evaginatus, dens invaginatus gibi anatomik varyasyonlara bağlı olarak pulpa nekrozu gelişmesi ve kök gelişiminin durması immatür daimi dişlerin tedavisini zorlaştırmaktadır (Lin ve ark., 2017; Kumar ve ark., 2014). Kök ucu gelişimi tamamlanmadan, pulpanın canlılığını kaybetmesi sonucunda kanal duvarlarında dentin depozisyonu durur, kökler kırılğan hale gelir ve kök ucu kapanmaz. Bu nedenle pulpası canlılığını kaybetmiş immatür dişlerin kanal tedavisi ergen ve yetişkin bireylerde önemli bir klinik sorundur (Frank, 1966).

Devital, immatür daimi dişlerde endodontik tedavi gerektiğinde kalsiyum hidroksitle ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) uygulanan uzun dönem apeksifikasyon tedavisi ilk tercih edilen seçenek olmuştur (Andreasen ve ark., 2002). Ancak, geleneksel apeksifikasyon tedavi süresinin 6-18 ay kadar uzun sürmesi, hastanın yaklaşımına bağlı olarak tedavinin bu süreçte yarım kalabilmesi, apikal bariyer oluşturulmadan uzun bir süre boyunca daimi kanal dolumu yapılmaması nedeniyle immatür daimi dişlerin kırılma riskinin artması, yerini geleneksel apeksifikasyon tedavisine alternatif diğer bir tedavi şekli olan, mineral trioksit agregat (MTA) kullanılarak dişin apeksinde yapay bir tıkaç oluşturmaya bırakmıştır (Sheehy ve Roberts, 1997; Andreasen ve ark., 2002). MTA ile yapılan tek seans apeksifikasyon tedavisinde klinik tedavi süresi azalırken apekte kalsifiye doku oluşumu, kök gelişiminin devam etmesi ve dentin duvarlarının kalınlaşması bu yöntemle sağlanamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı son dönemde apeksifikasyon tedavisinin yerini tüm kanal içi dokuların rejenerasyonunu amaçlayan yeni tedavi prosedürü almıştır (Jeeruphan ve ark., 2012).

Literatürde 'revaskülarizasyon' veya 'rejeneratif endodontik tedavi (RET) olarak anılan bu biyolojik temelli yaklaşım ile apikalden kök hücrelerinin akışını indükleyerek, biyoyumlu materyallerle dentin duvarlarının kalınlaşmasını sağlamak, kök uzunluğunun artmasını teşvik etmek, apikal açıklığı daraltmak ve dişin vitalitesini geri kazandırmak amaçlanmaktadır (Huang ve Lin, 2008; Chueh ve Huang, 2006).

AAE (American Association of Endodontists)'nin belirttiği tedavi prosedürüne göre hassas kök kanal duvarlarına sahip olan nekrotik immatür dişlerin mekanik enstrümantasyonunun minimal düzeyde yapılması önerilir. RET' in temel ilkesi, kök

kanalının etkili irrigasyonu ve dezenfeksiyonu sağlanarak rejenerasyon için steril bir ortam yaratmaktır (Diogenes ve ark., 2014). İrrigasyon için sodyum hipoklorit (NaOCl), etilendiamin tetraasetik asit (EDTA), distile su; dezenfeksiyon için antibiyotik patları ve Ca(OH)₂ sıklıkla kullanılır (Diogenes ve ark., 2013).

En sık kullanılan antibiyotik patı, Hoshino ve ark. (1996) tarafından tanıtılan metronidazol, siprofloksasin ve minosiklinden oluşan üçlü antibiyotik patı (TAP)'dır. Bazı yazarlar, minosiklinin dentinde renklenme yapmasından dolayı elimine edilerek, sadece metronidazol ve siprofloksasin içeren ikili antibiyotik patının (DAP) kullanılmasını önermektedir (Kim ve ark., 2010; Iwaya ve ark., 2001).

Rejenerasyon prosedüründe steril bir ortam oluşturularak kök hücre indüksiyonu sağlandıktan sonra 3-4 mm' lik kalsiyum silikat esaslı bir simanın mine-sement birleşiminin altına pulpa boşluğu bariyeri olarak yerleştirilmesi önerilir (Petrino ve ark., 2010). Çoğu vakada, kalsiyum silikat esaslı siman olarak MTA kullanılmıştır (Kontakiokis ve ark., 2015). Son zamanlarda rejeneratif endodontik tedavilerde kullanılan MTA'nın uzun sertleşme süresi, dişte renk değişikliğine neden olması, uygulama zorluğu gibi dezavantajlarının elimine edilmesi için yeni materyaller üretilmektedir (D'Mello ve Moloney, 2017; Kogan ve ark., 2006). Geliştirilen yeni materyallerden biri olarak, kalsiyum silikat esaslı bir materyal olan Biodentin (Septodont, Saint Maur des Fossés, Fransa) geliştirilmiştir (Khetarpal ve ark., 2013).

RET'de kullanılan kalsiyum silikat esaslı simanlarda fonksiyonel ve operasyonel kuvvetler nedeniyle yer değiştirme (dislokasyon), mikro kırık; bunun sonucu olarak mikrosızıntı, kök hücrelerin ve doku iskelesinin zarar görmesi söz konusu olabilmektedir (Hashem ve Wanees, 2012). Endodontik materyallerin fonksiyonel güçler veya restoratif materyallerin yerleştirilmesinden kaynaklanan kuvvetler de dahil olmak üzere yerinden oynatma kuvvetlerine karşı direnç dayanımı ve dentine bağlanma dayanımı göstermesi gerekmektedir (Shokouhinejad ve ark., 2010). Bu nedenle, kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanma dayanımı uzun dönem klinik başarı için önem arz etmektedir (Madison and Wilcox, 1988).

RET' de kullanılan kanal içi ilaçların mevcut irrigasyon yöntem ve solüsyonlarıyla tamamen kanaldan uzaklaştırılamadığı bildirilmiştir (Nagaş ve ark., 2016). Kök kanal dentininde kalan artık kanal içi ilaçların ve uzaklaştırılma

yöntemlerinin RET’ de kullanılan kalsiyum silikat esaslı simanların dentine bağlanma dayanımına etkisi AAE’nin belirttiği rejeneratif tedavi protokolünden bağımsız olarak literatürde araştırılmıştır (Topçuoğlu ve ark., 2014; Nagaş ve ark., 2016; Neelakantan ve ark., 2018). Ayrıca endodontik simanların yerleştirilme tekniğinin bu materyallerin dentine bağlanma dayanımını etkilediğini bildiren çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır (Küçükkaya ve ark., 2016). Bu çalışmanın amacı AAE’nin belirttiği rejeneratif tedavi protokolüne uyarak, literatürde daha önce sunulmuş olan çeşitli kanal içi ilaçların (Kalsiyum hidroksit, Metronidazol ve Siprofloksasinden oluşan ikili antibiyotik patı), uzaklaştırılma yöntemlerinin (geleneksel iğne ile irrigasyon ve pasif ultrasonik irrigasyon) ve iki farklı kalsiyum silikat esaslı simanın (MTA Angelus, Biodentine) iki farklı teknikle (manuel kondenzasyon, ultrasonik vibrasyon) yerleştirilerek dentine bağlanma dayanımı üzerine etkisini incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kök Gelişiminin Embriyolojisi

Mine formasyonu tamamlandıktan sonra, servikal düğümün distalindeki iç ve dış mine epitelleri birbirine yapışık şekilde koleden aşağıya uzayarak çift katlı epitelden oluşan Hertwig's epitelyal kök kını (HERS) oluşturur (Hargreaves ve Berman, 2015). Bu epitel kınının iç kısmında mezanşimal hücrelerden oluşan odontoblastların dizilerek ilk dentini oluşturmalarından sonra Hertwig epitel kını parçalanarak rezorbe olur. Kökün şeklini veren bu kındır. Bu epitel kını kökün apikaline yaklaşınca daralarak apikal foraminayı oluşturur. Dişler sürdüğünde kök gelişimi henüz devam etmektedir ve sürmeyi takiben ortalama üç yılda tamamlanır (Bhaskar, 1992).

2.2. İmmatür Dişlerde Endodontik Tedavi Gerektiren Durumlar

Normal koşullarda apikal kapanma sürekli dişlerin sürmesinden yaklaşık üç yıl sonra gerçekleştiğinden bu süre içerisinde pulpa canlılığının kaybedilmesi ile kök gelişimi durur ve apikal kapanma sağlanamaz. İmmatür daimi dişler, kök gelişimini tamamlamamış ve kök ucu kapanmamış dişlerdir (Rafter, 2005). Bu süreçte pulpanın nekrotik hale geldiği ve kök gelişiminin durakladığı durumlarda endodontik tedavi gerekmektedir. İmmatür dişlerin pulpalarının nekrotik hale gelmesinde potansiyel faktörler diş çürüğü, travma ve diş anomalileridir (Diogenes ve ark., 2013).

Diş çürüğü ile bakteri toksinlerinin dentin tübülleri boyunca ilerleyerek pulpaya ulaşması durumunda pulpa enflamasyonu meydana gelir. Çürük temizlenmediğinde kronik enflamasyon gelişebilir ve pulpa dokusunun bir bölümü canlılığını yitirebilir. Enflamasyonun uzun süreli olması veya tekrarlayan lezyonların varlığı pulpanın kendi kendini tamir etme yeteneğini azaltır ve sonuç olarak nekroz tüm kanala yayılır (Flanagan, 2014).

Kök gelişimi sırasında çocukluk çağında yüz bölgesine gelen travmalar sıklıkla immatür dişlerde yaralanmalara sebep olur (Kim ve ark., 2010). Hertwig epitelyal kök kını tamamen hasara uğradığında normal kök gelişimi ve odontoblast farklılaşması durmaktadır. Ayrıca travmaya uğrayan dişi çevreleyen kan damarlarının tamamen ya da kısmen kopması veya ezilmesi sonucunda apikal kanlanma zarar görebilmektedir.

Apikal kanlanma tekrar sağlanamazsa veya yetersiz kalırsa pulpa canlılığını yitirir (Flanagan, 2014).

Açık apeksli genç daimi dişlerin nekrotik hale gelmesinde etiyolojik faktörler arasında dens invajinatus ve dens evajinatus gibi dental anomaliler de belirtilmiştir. Dens invajinatus mine ve dentinin dişin gelişimi sırasında pulpaya doğru göstermiş olduğu katlanma ile oluşan gelişimsel bir anomalidir (Shafer ve ark., 1983). Bu anomalinin klinik önemi, dişin lingual yüzeyinin invajinasyona uğramış kısmının oluşturduğu açıklığın potansiyel çürük riski taşıması ve pulpanın direkt olarak ekspozuna sebep olmasıdır (Thomas, 1974). En çok maksiller daimi lateral kesici dişlerde oluşur, ikinci sıklıkla maksiller santral kesiciler etkilenir (Hülsmann, 1997).

Dens evajinatusta ise oklüzal yüzeyden veya ilgili dişin singulumundan uzanan ince mine ve dentinle kaplı bir sert doku çıkıntısı vardır. Bazı yazarlar, bu tüberkülün %70 oranında pulpa uzantıları içermesinden dolayı oklüzal kuvvetler nedeniyle bu tüberkülün kırılması sonucunda pulpanın ekspoz olabileceği ve genç daimi dişin pulpasının nekroz olmasına sebep olabileceğini bildirmişlerdir (Koh ve ark., 2001). En sık görüldüğü yerler premolar dişlerin oklüzal yüzeyleridir (Dankner ve ark., 1996).

2.3. Rejeneratif Endodontik Tedavi Tanımı ve Tarihçesi

Rejeneratif endodontik prosedürler, pulpa-dentin kompleksindeki hücrelere ek olarak dentin ve kök yapısını da içeren zarar görmüş yapıların yenisi ile yer değiştirmesini sağlayan biyolojik temelli işlemler olarak tanımlanır (Murray ve ark., 2007). Nygaard-Ostby (1961) kök kanal sisteminde pulpa dokusunun rejenerasyonunu değerlendiren ilk çalışma olarak 1960'lı yılların başlarında yaptığı çalışmada, endodontik tedavi görmüş, nekrotik pulpalı ve apikal lezyonlu matür dişlerin kök apikal üçlüsünde yeni vaskülarize doku oluşumunun indüklenemediğini göstermiştir. Daha sonra Nygaard-Ostby ve Hjortdal (1971) apikal periodontitisi olan nekrotik, enfekte immatür dişlerde pulpa boşluğunda revaskülarizasyonun gerçekleşmesi üzerine çalışmalar yapmış ancak bu olguların çoğunda başarısız olmuşlardır. Önceki materyallerin ve enstrümanların yeterli olmaması nedeniyle bu çalışmaların başarısız olduğu düşünülmektedir. Günümüzde rejeneratif endodontide gelişmiş materyaller, enstrümanlar ve medikamentler kullanılmakta, travma araştırmaları ve doku mühendisliği alanlarından elde edilen prensipler uygulanmaktadır (Trope, 2008).

2.3.1. Doku Mühendisliği

Doku mühendisliği kanser, hastalık veya travma nedeniyle zarar görmüş veya bozulmuş dokuların, yapı ve fizyolojilerinin fonksiyonel restorasyonu ile ilgilenen ve multidisipliner kapsamı sürekli genişleyen biyolojik tedavi stratejilerini içerir (Nakashima ve Reddi, 2003). Başarılı bir RET için dezenfeksiyon protokolü eklenmesinin ön koşul olması gerektiği bildirilmiştir. Doku mühendisliğinin 3 temel ilkesi Şu Şekildedir (Langer ve Vacanti, 2015; Diogenes ve Hargreaves, 2017):

1. Kök / progenitör hücrelerin uygun kaynakları
2. Kök hücre farklılaşmasını teşvik edebilen büyüme faktörleri
3. Hücre farklılaşmasının düzenlenmesi için uygun iskele

2.3.1.1. Kök Hücre

Kök hücreler, kendini yenileme özelliğine sahip olup vücut ve laboratuvar ortamlarında, uygun sinyaller aldıklarında, birçok özelleşmiş hücre tipine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir. Bu güne kadar, kök hücreler ile ilgili olarak farklı sınıflamalar tanımlanmıştır. En çok kabul göreni; kök hücrelerin esas itibariyle iki farklı kaynaktan elde edilmesine yönelik olanıdır. Kök hücreler kökenlerine göre embriyonik (fetal) veya erişkin (postnatal) olarak sınıflandırılabilir (Rao, 2004). Farklı kaynaklardan elde edilen kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

1. Totipotent Kök Hücre: Sperm ve oosit birleşip zigot oluştuktan sonra sekiz hücrelik blastomerdeki sınırsız farklılaşma potansiyeline sahip hücrelerdir. Totipotent hücreler; organizmayı oluşturan herhangi bir özelleşmiş hücreye farklılaşabilirler (Wobus ve Boheler, 2005).

2. Pluripotent Kök Hücre: Tüm organizmayı oluşturamasa da endoderm, mezoderm, ektoderm gibi üç germ yaprağından birine ait olup, o germ yaprağından oluşabilecek tüm hücrelere dönüşebilirler.

3. Multipotent Kök Hücre: Erişkin bireylerin dokularında var olan ve tek bir germ yaprağına ait hücrelere farklılaşabilen hücrelerdir (Blau ve ark.,2001; Fortier, 2005).

4. Oligopotent Kök Hücre: Progenitör hücrelerin sadece birkaç hücre tipine farklılaşabilen grubudur.

5. Unipotent Kök Hücre : Prekürsör (öncü) bu hücreler, sadece tek tip hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahiptir (Ateş, 2016).

Embriyonik kök hücreler embriyonik gelişimin erken evrelerinde blastosist aşamasındaki embriyonun iç hücre kitlesinden elde edilen ve canlı organizmada bulunan her çeşit hücre ve dokuya dönüşebilme kapasitesi nedeniyle, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında önemle üzerinde durulan totipotent kök hücrelerdir (Pourabdolhossein, 2017). Fakat etik, yasal tartışmalar ve immünolojik gibi nedenlerden dolayı allojenik kök hücre kullanımı sınırlanmıştır ve daha çok postnatal kök hücreler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır (Kim ve ark., 2012).

Erişkin kök hücreleri (postnatal kök hücreler) ise bir doku veya organdaki farklılaşmış hücreler arasında bulunan farklılaşmamış hücreler olup, kendi kendini yenileyebilme ve içinde bulunduğu doku veya organın özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilme yeteneğine sahip multipotent kök hücrelerdir. Erişkin kök hücrelerin yaşayan organizmadaki esas görevleri, içinde buldukları dokuyu tamir etmek, doku hasarı olduğu durumlarda rejenerasyonu ve dokunun bütünlüğünü sağlamaktır (Ulmer ve ark., 2010; Ateş, 2016). Kemik iliği, göbek kordon kanı, periferik kan, amniyotik sıvı, plasenta membranı, nazal mukozaya, iç kulak, diş pulpası, santral sinir sistemi, deri epidermisi, sindirim kanalı, iskelet kası, kornea, retina, pankreas, karaciğer, kalp, yağ dokusu ve akciğer gibi çeşitli dokulardan izole edilebilmektedir (Fortier, 2005).

2.3.1.1.1. Dental Kök Hücreler

Diş dokularına ulaşmanın etik ve yasal sınırlara takılmaması, daha kolay uygulanabilmesi ve komplikasyon riski az olması nedeni ile dental kök hücreler araştırmacıların ilgisini çekmiştir (You-Young ve ark., 2007). Dental kök hücre kaynakları multipotent farklılaşabilme kapasitelerinden dolayı sadece dental dokulara değil aynı zamanda kemik ve sinir doku gibi diğer doku türlerine de farklılaşabildiğinden dolayı rejeneratif tıpta önemli bir alternatif olarak kabul edilmektedirler (Estrela ve ark., 2011).

Embriyonik dönemde ektodermal yapı diş germelerini oluştururken, nöral krest hücreleri dental papil ve dental foliküle farklılaşmaktadır. Bu nedenle dental dokular ektodermal kaynaklı nöral krest hücrelerini de kapsayan mezenkimal bileşenler içermektedir. Dental ektomezenşimal kök hücreler, major farklılaşma potansiyelleri

değerlendirildiğinde beş grupta incelenebilmektedir. Bunlar; daimi diş pulpası kök hücreleri (DPSCs), apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), süt dişi pulpası kök hücreleri (SHEDs), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs) ve dental folikül kök hücreleridir (DFSCs) (Sharpe, 2016). Bunlardan ilk üç grup pulpa dokusu ile alakalı olup DPSC, SHED ve SCAP'leri içerirken, diğer grup ise periodonsiyum ile alakalı olup PDLSC'leri ve dental folikül kök hücrelerini içermektedir (Morszeck ve ark., 2008). Tüm bu hücrelerden SHED dışındakiler daimi dişlerden elde edilmektedir (Saber, 2009).

2.3.1.1.1.1. Daimi Diş Pulpası Kök Hücreleri (DPSCs)

Gronthos ve ark. (2000) tarafından izole edilen DPSC'ler odontoblastlar, adipositler, osteoblastlar, melanositler, miyoblastlar ve endotelyal hücrelere farklılaşma, mineralize doku üretme ve nörojenik potansiyel gösterme yeteneğine sahip multipotent kök hücrelerdir. DPSC'lerin immün sistemleri baskılanmış farelere transplantasyonu sonucunda dentin pulpa kompleksi benzeri bir yapı oluşturma kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir (Gronthos ve ark., 2000; Laino ve ark., 2005). Kemik iliği kök hücreleri ile karşılaştırıldığında, aynı kültür ortamında DPSC'lerin daha yüksek proliferasyon kapasitesine sahip olduğu bildirilmektedir (Karaöz ve ark., 2011).

Revaskülarizasyon tedavilerinde başarı için anjiyojenik potansiyel de bir başka önemli konudur. Yapılan çalışmalar dental pulpa kök hücresinin anjiyojenik özellik sergilediğini göstermiştir (Gandia ve ark., 2008).

2.3.1.1.1.2. Apikal Papilla Kök Hücreleri (SCAPs)

Apikal papilla kök hücreleri (SCAPs) olgunlaşmamış daimi dişlerin apikal papillasında yer alır. Apikal pulpada proliferasyon ve farklılaşmayı da içine alan dinamik biyolojik reaksiyonlar meydana gelerek kök gelişimi tamamlanmaktadır (Sonoyama ve ark., 2006; Sonoyama ve ark., 2008; Abe ve ark., 2007).

Dental pulpa ile apikal papilla arasındaki fark, SCAP'lerin histolojik olarak pulpadan daha az vasküler ve selüler yapıda olmasıdır. Apikalde lokalize olması nedeniyle kollateral dolaşımdan zengin bir bölgededir, böylece pulpa nekrozu boyunca hücreler canlı kalabilmektedir. Diğer bir nokta ise apikal papillanın radiküler pulpanın

öncüsü olmasıdır. Bu bakış açısından değerlendirildiğinde SCAP'lerin koronal pulpada dentin oluşumundan sorumlu olan odontoblastlara farklılaşan kök hücrelere benzerlik göstermesi beklenmektedir (Sonoyama ve ark., 2006; Sonoyama ve ark., 2008). Apikal papilla pulpaya dönüştükten sonra SCAP'lerin DPSC'lere mi dönüştüğü yoksa farklı hücre tipi olarak hücre havuzunda mı bulunduğu daha netlik kazanmamıştır (Huang ve ark., 2009).

SCAP'lerin kök dentininin oluşumundan sorumlu olan primer odontoblastların kaynağı olduğu, DPSC'lerin ise reperatif dentin üretmekten sorumlu olan odontoblastların yerlerini doldurmadan sorumlu hücreler olduğu düşünülmektedir. SCAP'lerin gelişen dokudan izole edilmesi de bu hücrelerin potansiyelleri konusunda dikkati çekmektedir (Huang ve ark., 2009). SCAP'ler kullanıldığında DPSC'lere göre daha yüksek kapasitede dentin rejenerasyonu sağlanmıştır. Bunun sebebi olarak da SCAP'lerin embriyonik benzeri bir dokudan orijin almaları gösterilmiştir (Sonoyama ve ark., 2006; Ding ve ark., 2010). SCAP'ın kök dentin formasyonundan sorumlu primer odontoblastların kaynağı olabileceği hipotezi var olsa da, DPSC'ler daha çok odontoblastların yerini alan hücrelerin kaynağı olarak düşünülmektedir. Bu kök hücrelerin korunması dahilinde, immatür dişlerin formasyonunun tamamlanması ve kökün olgunlaşması mümkün olmaktadır (Sloan ve Smith, 2007).

2.3.1.1.1.3. Süt Dişi Pulpası Kök Hücreleri (SHEDs)

Fizyolojik düşme zamanı gelmiş süt dişlerinin pulpalarından elde edilen güçlü proliferasyon kapasitesine sahip kök hücrelerdir. SHED kullanmanın temel avantajı, herhangi bir etik kaygı olmaksızın çocukluk döneminde düşme zamanı gelen ve tıbbi atık olarak atılan süt dişlerinden noninvaziv olarak elde edilebilmesidir (Nakamura ve ark., 2009). Olgun pulpa dokusuna oranla daha fazla proliferasyon oranına ve hücre popülasyonuna sahip oldukları, daha immatür özellikteki multipotent hücrelerden oluştukları, dolayısıyla iyi bir kök hücre kaynağı sağladıkları da görülmüştür. Kemik iliği kök hücreleri ve DPSC'ler ile karşılaştırıldığında, SHED'lerde daha yüksek proliferasyon kapasitesi ve hücre sayısını iki katına çıkarma hızı saptanmıştır (Miura ve ark., 2003). In vivo değerlendirilmede ise immün sistemleri baskılanmış farelere bu hücrelerin transplantasyonu sonucunda DPSC'lerin aksine SHED'ler dentin pulpa kompleksi benzeri bir yapı oluşturmamışlardır (Miura ve ark.,

2003). SHED hücrelerinin osteojenik, adipojenik, kondrojenik ve miyojenik farklılaşması da çalışmalarla gösterilmiştir (Miura ve ark., 2003; Kerkis ve ark., 2007).

2.3.1.1.1.4. Dental Folikül Kök Hücreleri (DFSCs)

Dental folikül, gelişen diş germinin mine organı ve dental papillasının etrafını çevreleyen ektomezenşimal dokudur. Bu doku periodontal ligament, sement ve alveol kemiğini oluşturan öncü hücreleri içermektedir (Felthaus ve ark., 2010).

Öncü hücreler ilk olarak gömülü üçüncü büyük azı dişlerinin folüküllerinden izole edilmiştir (Morszeck ve ark., 2005). Dental folikül öncü hücreleri uygun ortamlarda yağ hücrelerine, kemik hücrelerine, sement hücrelerine ve sinir hücrelerine dönüşebilmektedir (Kemoun ve ark., 2007; Felthaus ve ark., 2010).

2.3.1.1.1.5. Periodontal Ligament Kök Hücreleri (PDLSCs)

Periodontal ligament, sement ile alveol kemiğinin iç duvarı arasında bulunan dişleri destekleyen yumuşak bir bağ dokusudur (Rimondini ve Mele, 2009). Sahip olduğu kök hücreler, diğer kök hücreler gibi kendini yenileme ve farklılaşma özelliklerine sahiptirler. Seo ve ark. (2004) yaptığı bir çalışmada gömülü 3.molar dişlerden izole ettikleri periodontal ligament kök hücrelerinin periodontal ligament, kemik, sement, periferik sinir ve kan damarlarına farklılaştığı bildirilmiştir.

2.3.1.2. Doku İskelesi (Scaffold)

Doku mühendisliği işlemlerinin gerçekleştirilebilmesi için üzerinde hücrelerin toplanıp çoğalabileceği ve yeni doku oluşumunu sağlayabilecek üç boyutlu bir yapının (doku iskelesi) olması gerekmektedir. Pulpal kök hücrelerinin üç boyutlu bir yapı içinde organize olması ve damarlanma ile desteklenmesi gerektiği için poröz polimerlerden oluşan biyolojik doku iskelelerinin kullanımına ihtiyaç vardır (Murray ve ark., 2007).

Doku iskeleleri ekstrasellüler matriksin taklidi olduğu için kök hücrelerin farklılaşmasına yardımcı olmalı ve proliferasyonu için büyüme faktörleri; beslenmeleri ve gelişmeleri için besin; bakteriyel gelişimi önlemek için de antibiyotik içermelidir. İdeal bir doku iskelesi hücrelere seçici olarak bağlanabilmeli, onları doğru pozisyonda lokalize edebilmeli, biyoyumlu olmalı, anjiojenik olmalı ve görevini yerine getirdikten sonra rezorbe olabilmelidir (Nosrat ve ark., 2014).

Kullanılan iki tür doku iskelesi vardır. Bunlar; doğal doku iskeleleri ve sentetik doku iskeleleridir. Literatürde doğal doku iskeleleri olarak ; kan pıhtısı, trombosit zengin plazma (PRP), trombosit zengin fibrin (PRF), kollajen, demineralize dentin matriksi, emdogain, kitosan ve glikozaminoglikanlar kullanılırken, sentetik doku iskeleleri olarak da polilaktik asid (PLA), poliglikolik asid (PGA), polilaktikoglikolik asid (PLGA), poliepsilon kaprolakton (PCL), hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat, biyoseramik, titanyum ve alginat gibi hidrojeller kullanılmaktadır. Rejeneratif endodontide çoğunlukla doğal doku iskelelerinden kan pıhtısı, PRF ve PRP kullanılır (Gathani ve Raghavendra, 2016).

2.3.1.3. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri, progenitör/kök hücreleri de kapsayan bütün dental pulpa hücrelerinin migrasyon, çoğalma, farklılaşma ve apoptozisi içeren hücrel aktiviteleri için kritik öneme sahiptir (Howard ve ark., 2010). Büyüme faktörlerinin rejeneratif endodontide kan pıhtısı, PRF, PRP ve dentin matriksi gibi kaynaklarda rezervuarı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Wang ve ark., 2015). Diş gelişimi esnasında genellikle eksprese ve salgılanmış durumda olan birçok büyüme faktörünün ve ekstraselüler matriks proteinin dental tamirde ve dentin rejenerasyonunda rol oynadığı kabul edilmektedir (Iohara ve ark., 2004).

Bu faktörler arasında, vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF), platelet kaynaklı büyüme faktörleri (PDGF), fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), transforme edici büyüme faktörleri-beta (TGF- β) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) dentinde saklanmış ve dizilmiştir. Çürük lezyonu meydana geldiğinde bu faktörler pulpaya ulaşmaları ve tersiyer dentin sentezini stimüle etmeleri için salınırlar. Bu olay, büyüme faktörlerinin çürük veya travmatik pulpa yaralanmaları sonrasında reperatif olaylardaki önemini gösterir (Goldberg ve ark., 2006).

2.4. Rejeneratif Endodontik Tedavi Yöntemleri

Rejeneratif endodontide çeşitli tedavi yöntemleri vardır. Bunlar; kök kanalının revaskülarizasyonu, kök hücre tedavisi, pulpa implantı, doku iskelesi (scaffold) implantı, enjekte edilebilir doku iskelesi uygulamaları, üç boyutlu hücre yazılımı ve gen terapisi şeklinde sıralanabilir (Murray ve ark., 2007).

2.4.1. Revaskülarizasyon

Revaskülarizasyon terimi, travmatik yaralanma sonrası damar desteği kesilen pulpanın kök kanal boşluğunda damarlanmasının yeniden sağlanması anlamında kullanılmaktadır (Chueh ve Huang, 2006). Revaskülarizasyon tedavisinde dentin, sement, periodontal ligament, kemik gibi dokuların rejenerasyonundan çok pulpanın rejenerasyonu söz konusudur. Pulpanın rejenerasyonu ile diş pulpasının savunma, inervasyon ve duyusal, beslenme ve pulpal kan dolaşımı, formatif fonksiyonu gibi özelliklerini yeniden kazanmasını sağlarken, immatür dişlerde kök gelişimini devam ettirir, var olan apikal periodontitisi ortadan kaldırır (Shah ve ark., 2008).

Bu yöntemle kök ucu açık, nekrotik kök kanalının tamamen dezenfekte edilerek steril bir ortam oluşturulması ve bu ortamda kök hücrelerin farklılaşması için uygun bir biyolojik çevre yaratılması amaçlanmaktadır (Trope, 2008).

2.4.1.1. Rejeneratif Endodontik Tedavi Protokolü

Revaskülarizasyon tedavisine başlamadan önce göz önüne alınması gereken nokta doğru endikasyon ve uygun hasta seçimidir. Genel endikasyon olarak, bu tedavi şekli açık apeksli negatif pulpa yanıtı veren ve pulpa boşluğundan destek alacak final restorasyonuna ihtiyaç duymayan daimi dişler ve alerji hikayesi olmayan uyumlu hastalar için düşünülmelidir. Amerikan endodonti derneğinin (AAE) yayınladığı son bildirmede rejeneratif tedavi uygulama yönetmeliğinde tedavinin nekrotik ve açık apeksli dişlere uygulanması gerektiği bildirilse de, tedavinin apeksi kapalı dişler üzerinde uygulanabileceği çeşitli vaka raporlarında bildirilmiştir (Saoud ve ark., 2016). Vaka raporları çoğunlukla 8-18 yaş aralığındaki hastaları ve immatur dişleri kapsamaktadır (Hargreaves ve ark., 2008; Nosrat ve ark., 2019; Estefan ve ark., 2016).

Revaskülarizasyon uygulama aşamasında dikkat edilmesi gereken temel noktalar; endodontik tedavinin başlangıcında kök kanalında şekillendirme yapılmaması, kök kanalının sadece kanal içi irrigantlarla etkin olarak irrigasyonu ve kök kanalına belirli sürelerde dezenfektan ajanının uygulanmasıdır (Iwaya ve ark., 2001; Sato ve ark., 1996; Sato ve ark., 1993; Ritter ve ark., 2004).

Literatürde yayınlanan vaka raporlarında uygulanan revaskülarizasyon yöntemleri farklı olsa da, AAE derneğinin bildirdiği son güncel rejeneratif endodonti tedavi protokolü şu şekildedir (AAE: 4 Ocak 2018);

1.SEANS: Hastaya aydınlatılmış onam formuyla seans sayısını, olası yan etkileri, tedavi sonrası semptomları anlatılır. Onam alınmasını takiben dişe anestezi yapılır, rubber dam izolasyonunun ardından, giriş kavitesi açılır. Kök kanalının kimyasal dezenfeksiyonu kanal duvarlarının inceliğinden ötürü mekanik preperasyon yapılamadığı için oldukça önemlidir. Minimal enstrümantasyonla, ufak çaplı eğelerle ortalama kanal boyu tespiti ve kanal duvarlarının muayenesi yapılır. Kanalın dezenfeksiyonunda kullanılan irrigant türü göz önüne alındığında, kök hücrelerin canlılığını koruyan ve bakterileri ortadan kaldıran konsantrasyonda kullanılması önerilmiştir. Kanal irrigasyonunda apikal papilla kök hücre (SCAPs) üzerine sodyum hipoklorit (NaOCl) etkilerinin araştırılması sırasında % 1,25 konsantrasyonunda NaOCl kullanımı önerilmektedir. 20 ml NaOCl takiben 20 ml salin ya da 20 ml %17'lik etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile apeksten 1 mm kısa olacak şekilde bitirilen bir irrigasyon prosedürü önerilir.

Kanal dezenfeksiyonu kimyasal yöntemle dayandığından iğneyi apikal üçlüye yerleştirmek, irrigasyonu kapalı uçlu ve yanlardan perfore iğnelerle yapmak apikalden irriganların taşmasını engelleyecektir. İrrigasyon için kullanılan iğne kanal içinde sıkıştırılmamalı, yavaşça ve herhangi bir postoperatif sekel bırakmamak için oldukça dikkatli bir biçimde uygulanmalıdır.

Bol irrigasyon ile kanal dezenfeksiyonundan sonra, kanalların kağıt konlar ile kurutulması ve kanal içi ilaç yerleştirilmesi önerilir. Kanal içi ilaç olarak TAP, DAP veya Ca(OH)₂ sıklıkla kullanılmaktadır. İlaç kanal içine yerleştirildikten sonra giriş kavitesi cam iyonomer siman ile kapatılır. 2-4 hafta sonra hasta değerlendirilmek üzere çağırılır.

2.SEANS: İkinci seansta hasta semptomlar açısından değerlendirilir. Semptomlar geçmediyse antimikrobiyal tedavi tekrarlanır. Diş asemptomatikse ve herhangi bir patolojik durum söz konusu değilse kök kanalı açılır ve rubberdam yerleştirilmeden önce vazokonstriktör içermeyen %3 mepivakain ile lokal anestezi ajanla anestezi sağlanır. Vazokonstriktörsüz anestezi solüsyon seçilmesi apikal bölgedeki kan damarlarının daralmasını önlemek ve sonuçta meydana gelen kanamanın sınırlandırılmaması nedeniyle önerilmektedir.

Geçici restorasyon materyalleri dikkatlice uzaklaştırıldıktan sonra kanallar 20 ml, EDTA ve en son 20 ml distile su ile irrigé edilir. Kanallar daha sonra dikkatlice kurutulur ve kanama oluşuncaya kadar steril paslanmaz çelik endodontik K-tipi el eğesi ile dişin apikalinden 2 mm ilerisinde periapikal dokular irrite edilir. Kan pıhtısına alternatifler arasında PRP ve PRF bulunur. Kök kanalının içinde kan pıhtısı ideal olarak mine-sement sınırının yaklaşık 3 mm altına ulaşmalıdır. Kanal boşluğunda bir kan pıhtısı oluştuktan sonra, pulpa alanı üzerine sert doku oluşumu indükleme kapasitesine sahip biyouyumlu bir bariyer yerleştirilmesi gereklidir. CollaPlug (Calcitek, Carlsbad, CA) veya CollaCote (Integra LifeSciences Corp, Plainsboro, NJ) gibi bir matriksin kullanılması, pulpa boşluğunda bariyerin genişlemesini en aza indirmek için önerilir. Kollajen matriksinin üzerine, mine-sement birleşiminin altına yaklaşık 2-3 mm' lik ince homojen bir tabaka şeklinde kalsiyum silikat esaslı siman yerleştirilir. Pulpa boşluğu bariyerinin yerleştirilmesinden sonra dişin daimi restorasyonu yapılır.

2.4.2. Kök Hücre Tedavisi

Bu yöntemde rejenerasyon potansiyeli olan hücrelerin elde edilmesi için en basit yol, apeksler açıldıktan sonra kök kanalı dezenfekte edilerek, kök hücrelerin kanal içine enjeksiyonunun sağlanmasıdır. Erişkin kök hücreleri yanak mukozası, deri, yağ ve kemik dokusu gibi çeşitli dokulardan elde edilebilir (Kindler, 2005).

Erişkin kök hücre tedavisinin, otojen kök hücrelerin üretimini ve şıringayla uygulanmasının kolay olması ve bu hücrelerin yeni pulpa rejenerasyonunu uyarıcı potansiyele sahip olması gibi avantajlarının yanında hücrelerin hayatta kalma süresinin ve oranlarının düşük olması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Murray ve ark., 2007). Erişkin kök hücrelerinin vücudun farklı yerlerine göç edebileceği ve anormal mineralizasyona neden olabileceği gösterilmiştir. Bu durum hücrelerin bir fibrin pıhtı veya bir doku iskelesi ile birlikte uygulanmasıyla çözülebilir. Bu nedenle, yeni ve fonksiyonel bir pulpa dokusu oluşturmak istendiğinde, iskele ve biyoaktif sinyal molekülleri olmadan sadece kök hücrelerin pulpa odasına enjekte edilmesi ile yüksek başarı elde etme olasılığı bulunmamaktadır (Brazelton ve Blau, 2005).

2.4.3. Pulpa İmplantasyonu

Laboratuvar şartlarında hazırlanan pulpa dokusunun, önceden şekillendirilen ve dezenfekte edilen kök kanal sisteminin içine transplante edilerek yerleştirilmesi yöntemidir. Hastalık veya patojen içermeyen ve laboratuvarında üretilen hücrelerden saflaştırılmış pulpa kök hücre dizisinden oluşmuştur (Murray ve ark., 2007). Pulpa dokusu in vitro olarak biyoçözünür polimer nanofiber tabakada veya kollajen-1 veya fibronektin gibi ekstrasellüler matriks protein tabakası üzerinde yetiştirilir (Fukuda ve ark., 2006; Venugopal ve Ramakrishna, 2005). Şimdiye kadar, kollajen-I ve III üzerinde yetişen diş pulpa hücrelerinin başarılı olduğu kanıtlanmamıştır, ancak vitronektin ve laminin de dahil olmak üzere diğer matrislerin araştırılması gerekir (Huang ve ark., 2006). Bu tekniğin avantajının enjekte edilebilir yonteme göre hücrelerin daha kararlı olması ve laboratuvarında filtreler üzerinde daha kolay büyümesi olduğu bildirilmiştir. Dezavantajı hücre tabakalarının implantasyonunun teknik olarak zor olabileceğidir. Tabakalar çok ince ve kırılıgandır, bu nedenle güvenilir implantasyon teknikleri geliştirmek için daha detaylı araştırmalar gerekmektedir. Hücre tabakaları ayrıca damarsal destekten yoksundur, bu sebeple hücresel proliferasyonu destekleyebilen bir iskelenin koronal olarak verilmesi şartı ile kök kanal sisteminin apikal kısmına implante edilebilirler. Ayrıca dental pulpa yapılarının kök kanal duvarlarına düzgün şekilde yapışmasını sağlayan özel prosedürlerin gerekmesi bu yöntemin bir başka dezavantajıdır (Murray ve ark., 2007).

2.4.4. Doku İskelesi (Scaffold) İmplantasyonu

Boş pulpa odası, periapikal bölgeden yeni dokuların büyümesini teşvik edememektedir (Kling ve ark., 1986; Nakashima ve Akamine, 2005). Pulpa kök hücreleri, hücre organizasyonunu ve kanlanmasını destekleyecek üç boyutlu bir yapıyla desteklenmelidir. Bu da, pulpa kök hücrelerinin gömülebileceği, poröz polimer yapıda bir doku iskelesi ile sağlanabilir (Nakashima ve Akamine, 2005). Uygun bir iskele hücre büyümesinin ve farklılaşmasının sağlanmalı, hücre adezyonunun arttırılmalı ve hücre migrasyonu için uygun, üç boyutlu fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir ortam sağlamalıdır (Murray ve ark., 2007).

Doku iskelesi içeriği; kök hücrenin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hızlı doku oluşumunu sağlayan büyüme faktörleri, hücrenin hayatta kalmasını ve büyümesini

sağlayan besinler ve kök kanalı içerisinde bakteri gelişimini engelleyen antibiyotik karışımından oluşmaktadır. Doku iskelesi yeni bir cerrahi uygulama gerektirmeksizin çevre dokular tarafından rezorbe edilebilmelidir. Vücuttaki yapım oranıyla uyumlu bir yıkım oranına sahip olmalıdır (Venugopal ve Ramakrishna, 2005). Hücre beslenmesine ve difüzyona izin verebilecek uygunlukta yüksek poröziteye ve yeterli gözenek genişliğine sahip olmalıdır (Sachlos ve Czernuszka, 2003).

2.4.5. Enjekte Edilebilir Doku İskelesi

Rijid doku iskelesi yapıları, kemik ya da onun gibi fiziksel destek isteyen dokular için uygundur (Elisseeff ve ark., 2005). Kök kanal sistemlerinde doku mühendisliği ürünü olan pulpa yapısal destek gerektirmediğinden, yumuşak üç boyutlu iskele matriksleri gündeme gelmiştir. En önemli örneği olan hidrojel, şırınga ile uygulanan enjekte edilebilir bir doku iskelesidir (Guo ve ark., 2006; Taylor ve ark., 1994). Hidrojeller, yüksek oranda su içeriğine sahip üç boyutlu doğal ya da sentetik polimer zincirlerinden oluşan hidrofilik yapılardır.

Hidrojeller; şırınga yardımıyla uygulanabilen, enjekte edilebilir doku iskelesi özelliğindedir, non-invazivdir ve kök kanal sistemine kolaylıkla uygulanabilir. Teorik olarak, hidrojellerin pulpa rejenerasyonunu arttırdığı ve organize bir dokuya dönüşümü kolaylaştırdığı öne sürülmüştür (Alhadlaq ve Mao, 2005). Fakat hidrojel ile ilgili araştırmalar daha çok erken safhadadır ve bu sistemin in vivo etki mekanizması kesin bir şekilde tanımlanamamıştır (Luo ve Shoichet, 2004).

2.4.6. Üç Boyutlu Hücre Yayması

Bu teknikte teorik olarak, pulpa dokusunu tekrar oluşturmak ve hidrojel içine hücre tabakalarını dağıtmak için özel bir cihaz kullanılmakta ve daha sonra elde edilen yapı, cerrahi olarak implante edilmektedir (Murray ve ark., 2007).

Bu yöntemin avantajı, farklı hücrelerin tam olarak yerinde konumlanmasıdır. Üç boyutlu hücre yayma tekniği doğal pulpa dokusunun tam olarak taklidini oluşturabilmektedir (Murray ve ark., 2007). Fakat yapılan araştırmalar, bu tekniğin in vivo olarak fonksiyonel doku yarattığını henüz gösterememiştir (Barron ve ark., 2005).

2.4.7. Gen Tedavisi

Gen tedavisi; somatik hücrelere büyüme faktörleri, morfojenler, transkripsiyon faktörleri ve ekstrasellüler matriks molekülleri sentezlemeleri için gen nakledilmesini tanımlayan bir tedavidir (Bonadio ve ark., 1999). Gen tedavisinde amaç, gerekli kimyasal maddeyi vücut dışından vermektense, vücudun gereksinim duyduğu maddeyi sağlıklı şekilde kendisinin üretmesini sağlamaktır (Murray ve ark., 2007). Gen tedavi girişimleri iki yolla yapılabilmektedir. İn vivo sistemde genler sistemik olarak kan dolaşımına veya lokal olarak hedef dokuya, enjeksiyon ile nakledilmektedir (Li ve ark., 2004).

Araştırmalar sonucunda gen tedavisinin endodontik tedavinin bir parçası olarak ilerleme kaydedemeyeceğine ve gen tedavisi sırasında bazı istenmeyen sağlık problemlerinin meydana gelebileceği sonuçlarına varılmıştır (Jüllig ve ark., 2004). Gen terapisi henüz başlangıç aşamada olup daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır (Murray ve ark., 2007).

2.5. Rejeneratif Endodontide Yeni Doku Oluşum Mekanizması

Kök apeksinde ve kanal boşluğunda oluşan yeni dokuların oluşumu farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (Shah ve ark., 2008).

Kök kanalının apikal ucunda canlı kalan az sayıdaki pulpa hücrelerinin yeni matriks oluşturabildiği, kökün uzamasını ve kalınlaşmasını sağlayacak odontoblastlara farklılaştığı ihtimali bunlardan biridir (Bezerra da Silva, 2004).

Apikal papilladaki kök hücrelerin veya kemik iliği hücrelerinin, hem kök gelişimi sırasında hemde pulpa dokusunun rejenerasyonunda önemli bir etkiye sahip olduğu ayrıca periodontal ligament kaynaklı kök hücrelerinin ve dental pulpa kök hücrelerinin kök gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Özcan ve Altuğ, 2010; Cotti ve ark., 2008).

Apekte oluşan sert doku, kemik ve sement benzeri bir doku olarak tanımlanmış ve devam eden kök gelişimi apikal sement depolanması ile açıklanmıştır (Bezerra da Silva ve ark., 2011).

Dentinden salınan büyüme faktörleri periapikal bölgede ya da kalan sağlıklı pulpa dokusunda bulunan kök hücreleri kimyasal olarak çekebilirler. Dental pulpa

rejenerasyonu için dentinden salınan büyüme faktörlerinin yanı sıra hastanın kendi kanından elde edilen büyüme faktörleri ile hem nitelik hem de yoğunluk açısından optimum karışım sağlanmış olmaktadır (Shah ve ark., 2008).

Yapılan çalışmalarda kan, yeni dokuların büyümesine yardımcı olacak farklı büyüme faktörleri içerdiği için doku iskelesi olarak kullanılmıştır. Kan pıhtısı içerdiği büyüme faktörlerinden dolayı farklılaşmayı, büyümeyi, fibroblastların, odontoblastların, sementoblastların maturasyonunu stimüle edebilir ve rejenerasyonda önemli bir role sahiptir. Doku iskelesi olarak kullanılabilen kanal içi kanama ya da hastadan alınan trombositten zengin plazma (PRP) veya trombositten zengin fibrin (PRF) kullanımı rejeneratif endodontik tedavinin sonucu üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (Bezgin ve Sönmez; 2015; Gronthos ve ark., 2002).

Doku mühendislerine göre, çok daha büyük ve karmaşık anatomiye sahip organlara kıyasla 0,1-2 ml hacminde pulpa dentin kompleksi oluşturmak daha kolaydır. (Hargreaves ve Lav, 2011).

2.6. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Avantajları

RET; pahalı olmayan, günümüzdeki mevcut ve ulaşılması kolay materyaller ile ilaçların kullanılabilirdiği bir biyoteknolojidir. Buna ilaveten tedavinin uygulama tekniği geleneksel yöntemlere göre daha basittir. Uygulama sonrasında immün sistem tarafından reddedilme ve dış kaynaklı patojen transferi söz konusu değildir (Murray ve ark., 2007).

RET'lerde var olan apikal periodontitis iyileşmekte, kök gelişimi devam etmekte, yeni dentin/sert doku birikimine bağlı olarak apikal bölgedeki kök kanal duvarları güçlenmekte, kök uzunluğu artmakta ve apeks genişliği daralmaktadır (Lei ve ark., 2015; Jung ve ark., 2008). Bazı vaka raporlarında pulpa testlerine pozitif yanıt alınması, kök kanalı içinde organize pulpa dokularının muhtemel olduğunu göstermiştir (Sachdeva ve ark., 2015; Torabinejad ve Turman, 2011).

RET ile apeksifikasyon tedavisi karşılaştırıldığında kalsiyum hidroksitle yapılan apeksifikasyon tedavisinde seans sayısının daha fazla olması, tedavinin uzun sürmesi, dentin dokusunun kırılabilirliğinde artış, geçici dolgu materyalinin düşmesine bağlı

koronal sızıntı, yetersiz apikal sert doku oluşumu, öngörülemeyen apikal kapanma ve hasta takibi zorlukları gibi bazı dezavantajlar bildirilmiştir (Shabahang ve ark., 1999).

MTA ile apeksifikasyon yönteminin, rejeneratif endodontik işlemler kadar etkili olup olmadığı konusunun netleşmemesi, dişte renklenmeye sebep olması, uygulama zorluğu ve pahalı olması klinikte rutin kullanımını olumsuz etkilemiştir (Silujjai ve Linsuwanont, 2017; Parirokh ve Torabinejad, 2010). Araştırmalarda, bu materyallerin, kök gelişiminde dişin kendi doğal yapısına uygun şekilde sonuç vermediği belirtilmiş ve rejeneratif yöntemlerin kök gelişimini olumlu yönde etkilediği göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır (Silujjai ve Linsuwanont, 2017).

2.7. Rejeneratif Endodontik Tedavinin Dezavantajları

Rejeneratif endodontik tedavinin dezavantajları ise kan pıhtısının, kök gelişimini sağladığını gösteren vaka bildirimleri olmasına rağmen; rejenere dokunun kaynağının henüz belirlenememiş olmasıdır. Hayvan ve insan çalışmalarında rejenere olan dokunun kemik, sement ve periodontal ligament benzeri dokulardan oluştuğu gösterilmiştir (Becerra ve ark.,2014; Lin ve Rosenberg, 2011). Doku mühendisliği, fonksiyon oluşturacak hücrelerin konsantrasyonunun ve kompozisyonunun aktarılması üzerine kurulmuş olduğu için, kan pıhtısı oluşumuna güven duymamaktadır. Buna ilave olarak fibrin pıhtısında tutunan hücrelerin konsantrasyon ve kompozisyonlarının belirsiz olduğu bildirilmiştir (Murray ve ark., 2007).

Üçlü antibiyotik patından minosiklin çıkartılarak amoksisilinle modifiye edilen medikament kullanımı veya ikili antibiyotik patı kullanımı sonrası pulpa boşluğu bariyeri olarak MTA kullanılan vakalarda dişlerde renklenme görüldüğü bildirilmiştir (Kahler ve ark., 2018; Petrino ve ark., 2010).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar ve vaka raporlarının takipleri sonucunda revaskülarizasyon vakalarının %62,1 'inde revaskülarizasyona bağlı intrakanal kalsifikasyon görüldüğü ve apikal kapanma ile yapılan revaskülarizasyon vakalarında intrakanal kalsifikasyon olasılığı arttığı bildirilmiştir (Song ve ark., 2017). Bunun yanında dirençli bakteri suşlarının gelişimi ve alerjik reaksiyonlar gibi komplikasyonlar gözlenebilmektedir (Thibodeau ve Trope, 2007). Hastanın sistemik bir rahatsızlığı varsa veya immünolojik problemleri mevcutsa tedavinin başarı şansını olumsuz yönde etkilemektedir (Kundabala ve ark., 2010).

2.8. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kanal İçi İlaçlar

2.8.1. Kalsiyum Hidroksit

İndirekt pulpa kaplamaları, amputasyon, kök kanal tedavileri, iatrojenik kök perforasyonlarının tamiri, apeksifikasyon, rezorbsiyonların, kök kırıklarının, replante dişlerin tedavisi ve seanslar arası kök kanal medikamenti gibi pek çok alanda kullanılan dental bir materyal olan kalsiyum hidroksit 1920'lerde Hermann tarafından diş hekimliğine sunulmuş ve bu materyalin kullanımı ile uzun yıllar boyunca başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Siqueira ve Lopes, 1999).

Kimyasal yapısını % 54,11 oranda kalsiyum ve % 45,89 oranında hidroksil iyonları oluşturmaktadır (Estrela ve Pesce, 1996). Güçlü bir baz olarak sınıflandırılan kalsiyum hidroksit temel etkisini, yapısındaki kalsiyum ve hidroksil iyonlarına ayrılarak vital dokular üzerinde sert doku depolayarak; antibakteriyel etkisini ise ortamdaki yüksek pH varlığında bakterilerin sitoplazmik membranına hasar vererek, protein denatürasyonunu sağlayarak ve böylelikle bakterilerin DNA yapısını bozarak göstermektedir (Siqueira ve ark., 1999; Fava ve ark., 1999). Ortamdaki bikarbonat ve fosfat tamponlama sistemleri, asitler, proteinler ve karbondioksit nedeniyle hidroksil iyon konsantrasyonu azaldığında antibakteriyel etkisi de zamanla azalmaktadır. (Siqueira ve Lopes, 1999).

Kalsiyum hidroksit kök kanal dezenfeksiyonunda manipülasyonunun kolay olması, antibakteriyel etkisi, rezorptif defektlerde lokal çevre faktörlerini iyileşme açısından ideal şartlara çevirebilmesi, alkalin pH'ı, asit ürünlerini nötralize ederek alkalin fosfatazı aktive edebilmesi ile sert doku oluşumuna katkı sağlaması, hidroskopik özelliği ve antienflamatuvar etkisi ile tercih edilir (Fava ve ark., 1999; Çalışkan, 2006; Siqueira ve Lopes, 1999).

Kalsiyum hidroksitin kök kanallarında uzun süre bekletildiğinde dentindeki hidroksiapatit, karboksilat ve fosfat gruplarını parçalaması sonucunda dentini zayıflatması ve servikal kök fraktürleri riskine neden olması nedeniyle, literatürde rejeneratif endodontik tedaviler için kanal içi ilaç olarak kullanımına karşı görüşler vardır (Andreasen ve ark., 2006; Chueh ve ark., 2006; Cvek, 1992). Bununla birlikte, kalsiyum hidroksit ile dezenfeksiyon işleminden 14 gün sonra kök kanal dentininin

kırılma direncinin değişmediği ve sadece 2 ay sonra dentin için anlamlı bir fark olduğu bildirilmiştir (Andreasen ve ark., 2002).

Rejeneratif endodonti açısından bakıldığında kalsiyum hidroksitin EDTA ile büyüme faktörü salınımını ve apikal papilla, dental pulpa, ve periodontal ligament kök hücrelerinin sağ kalma yüzdesini artırdığı bildirilmiştir (Ruparel ve ark., 2012). Kalsiyum hidroksit, endodontik patojenlere karşı antimikrobiyal etkinliği ve evre dokulara biyouyumluluk özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılan kanal içi olmasına rağmen tedaviye dirençli enfeksiyonlarda önemli bakteri türlerinin elimine edilmesinde etkisizdir (Siqueira ve Lope, 1999; Siqueira ve ark., 2007).

Literatürde kalsiyum hidroksitin dentin tübüllerindeki önemli bakteri türlerinden *Enterococcus faecalis* (*E.faecalis*)'in elimine edilmesinde başarısız olduğunu bildirilmiştir (Haapasalo ve Orstavik, 1987). Başka bir çalışma, kalsiyum hidroksitin dentin tübülleri içerisindeki *E.faecalis* zerinde etkisinin olmadığını, dentin sterilizasyonunda ve sekonder enfeksiyonu önlemede başarısız olduğunu rapor etmiştir (Heling ve ark, 1992).

Endodontik tedavi sonrasında dentin tübülleri içerisinde kalan bakteriler kök kanal enfeksiyonu için rezervuar görevi görmektedir (Oguntebi, 1994). Bu bakteriler, inatçı enfeksiyonlara neden olarak kök kanal tedavisinin başarısını ve kök hücrelerin yaşayabilirliğini azaltmaktadır (Siqueira ve Lopes, 1999; Latham ve ark, 2016). Dentin tübülleri içerisindeki bakteriler, konak savunma hücrelerinden, sistemik antibiyotiklerden, kemomekanik preparasyonlardan ve kanal içi medikamentlerden korunabilmektedir. Bu nedenle, tübüllerin enfeksiyonunu elimine eden tedavi stratejileri ve dentin tübüllerine nüfuz edip bakterileri yok edebilen farklı kanal içi medikamentler araştırılmaya başlanmıştır (Siqueira ve Lopes, 1999).

2.8.2. Antibiyotik Patları

Endodontide antibiyotikler lokal ya da sistemik olarak kullanılırlar (Mohammadi ve Abbott, 2009). Sistemik kullanımda alerjik reaksiyonlar, toksisite, mikroorganizmaların dirençli türlerinin gelişmesi, hastaların doz ayarlamasına uyum gösterememesi, sistemik alınan antibiyotiğin etkili olabilmesi için etki etmesi istenen bölgede normal kan dolaşımının olması gerekliliği ve bu durumun nekroze pulpalı dişler veya pulpasız dişler için geçerli olmaması sonucu endodontide, antibiyotiklerin

lokal kullanımı daha etkili olmaktadır (Gilad ve ark., 1999). Lokal antibiyotik uygulaması ile sistemik antibiyotik uygulamasının yararlılığı kıyaslandığında lokal uygulamalarda kök kanalı konsantrasyonlarının, sistemik uygulamalardan sonra dolaşım sistemindeki konsantrasyonlarından yaklaşık 5000 ile 10.000 kat daha yüksek olduğu literatürde gösterilmiştir (Berkhoff ve ark., 2014).

İmmatür daimi dişlerde aerobik ve anaerobikten oluşan karışık bakteri toplulukları kök kanal sisteminin enfeksiyonuna ve ardından periapikal inflamasyona neden olmaktadır. (Siqueira ve Rocas, 2014). Kanalları etkin bir şekilde sterilize etmesi ve ayrıca antibiyotik direnci gelişme olasılığını azaltması gibi avantajları nedeniyle rejeneratif endodontide antibiyotik kombinasyonları kullanılması önerilmiştir (Montero-Miralles ve ark., 2018). Üçlü antibiyotik patı (TAP) olarak bilinen siprofloksasin, metronidazol ve minosiklinden oluşan antibiyotik karışımı, RET'lerde en yaygın kullanılan intrakanal ilaçtır (Diogenes ve ark., 2013).

Metronidazol, geniş spektrumlu ve anaerobik bakterilere, gram-negatif, gram-pozitif basillere karşı güçlü antibakteriyel aktivitesi olması nedeniyle rejeneratif endodontik tedavilerde kanal içi ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Montero-Miralles ve ark., 2018). Periradiküler enfeksiyon gösteren dişlerde, kök kanallarındaki bakteri çeşitliliği nedeniyle metronidazol tek başına tüm bakterileri elimine edemez. Bu nedenle siprofloksasin ve minosiklin ile kombine edilerek kullanılması önerilmiştir (Sato ve ark., 1996).

Siprofloksasin, gram negatif patojenlere karşı çok güçlü bir aktiviteye sahiptir, ancak aktivitesi, gram pozitif bakterilere karşı sınırlıdır ve çoğu anaerobik bakteri, siprofloksasine direnç göstermektedir. Karışık enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla metronidazol ile birleştirilir. Siprofloksasin yan etkilere neden olabilese de, düşük dozlarda ilaç, klinik olarak güvenlidir (Black ve ark., 1990).

Minosiklin, tetrasiklinlerin bakteriyostatik ve geniş spektrumlu antimikrobiyal grubunun bir üyesidir. Spiroketlere ve birçok anaerobik ve fakültatif bakteri de dahil olmak üzere hem gram pozitif hem de gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili olan, yarı-sentetik tetrasiklin türevidir. Minosiklinin kalsiyum iyonlarına şelasyon ile bağlanıp çözünemeyen bir yapı oluşturması dişte renklenmeye sebep olduğu için kök kanallarında kullanımı sınırlı hale gelmektedir. Minosiklinin dişlerde neden olduğu bu

renk değişiminden dolayı, bazı yazarlar bu antibiyotiğin modifiye edilerek yerine sefaklor kullanılmasını veya minosiklinin elimine edilmesiyle ikili antibiyotik patı (DAP) kullanımını önermektedir (Chen ve ark., 2013; Iwaya ve ark., 2001; Thibodeau ve Trope, 2007).

Kanal içi olarak kullanılan antibiyotik patlarının dişlerde renk değişikliği, sitotoksisite, alerjik reaksiyon, rezistans gelişimi ve kök kanalından çıkarma zorluğu gibi dezavantajları göz önünde bulundurulmalıdır (Galler, 2016). Ayrıca TAP, DAP (metranidazol, siprofloksasin), modifiye l antibiyotik patı (siprofloksasin, metranidazol, sefaklor), Augmentin (Champs Pharmacy, San Antonio, TX) ve Ca(OH)₂'in sitotoksik etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada bu antibiyotiklerin konsantrasyona bağlı olarak apikal papilladaki kök hücrelere zararlı etkileri olduğunu, ayrıca Ca(OH)₂'in tüm konsantrasyonlarda kök hücre yaşamı ve çoğalmasını uyardığını rapor edilmiştir. Bu dezavantajlarını elimine etmek için, antibiyotik patlarının daha düşük konsantrasyonlarda kullanılması önerilmiştir (Ruparel ve ark., 2012).

2.9. Rejeneratif Endodontik Tedavide Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar

2.9.1. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

Loma Linda niversitesi'nde kök ucu dolgu maddesi olarak geliştirilmiş, 1995 yılında patenti alınmış, 1998'de Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Komisyonu (FDA) tarafından onaylandıktan sonra insan üzerinde kullanımına başlanmıştır (Torabinejad ve White, 1995; Torabinejad ve Chivian, 1999). Daha sonra retrograd dolgularda, kök ve furkasyon perforasyonlarının tamirinde, internal rezorpsiyon, apeksifikasyon, pulpotomi, direkt pulpa kaplaması tedavilerinde başarıyla kullanılmıştır (Wang ve ark., 2010).

MTA'nın diş yapılarıyla biyoyumlu olduğu, iyi sızdırmazlık özelliğine sahip olduğu, uzun vadede tedavilerin başarı şansını artırdığı, bazı yazarlara göre manplasyonunun kolay olduğu ve aynı zamanda doku rejenerasyonunu teşvik ettiği belirtilmiştir (Parirokh ve Torabinejad, 2010; Chacko ve Kurikose, 2006).

MTA'nın olumlu özelliklerinin yanında, uzun sertleşme zamanına sahip olması, dişlerde renk değişikliğine neden olması gibi dezavantajları giderebilmek için farklı ticari isimlerle MTA üretilmiştir. Beyaz MTA üretildikten sonra MTA; gri MTA (GMTA) ve beyaz MTA (WMTA) olarak kategorize edilmeye başlanmıştır. Son dönemlerde de sırasıyla MTA Angelus, MTA Angelus Branco, MTA Bio (Angelus Soluções Odontológicas, Londrina, Brazil) ve DiaRoot Bioaggregate (Diadent Europe, Almere, Netherland) piyasaya sürülmüştür (Lessa ve ark., 2010).

2.9.1.1. Kimyasal Bileşimi ve Sertleşme Reaksiyonu

MTA, nem varlığında sertleşme özelliğine sahip hidrofilik partiküller içeren bir toz formunda olup, %50-75 kalsiyum oksit ve %15-25 silikon dioksit içerir ve bu iki komponent simanın %70-95'ini oluşturur (Parirokh ve Torabinejad, 2010; Torabinejad ve White, 1995). MTA tozu su ile karıştırıldığında trikalsiyum silikat, dikalsiyum silikat, trikalsiyum aluminat ve tetrakalsiyum alüminoferrit oluşur (Asgary ve ark., 2005). Yapısındaki %17'lik bizmut oksit materyale yapısal özelliklerini iyileştirmek ve radyoopasite sağlamak amacıyla eklenmiştir (Torabinejad ve Chivian, 1999).

Piyasada gri (GMTA) ve beyaz MTA (WMTA) olarak iki formda bulunmaktadır. Beyaz ve gri MTA alüminyum, demir ve magnezyum oksit içerikleri yönünden farklılık gösterirler. Bu bileşenlerin miktarlarının beyaz MTA'da daha az olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, beyaz MTA'da gri MTA'ya gri rengini veren alüminoferrit faz yoktur. WMTA ve GMTA'nın kalitatif yüzey analizleri sonucunda beyaz MTA'nın, gri MTA'ya kıyasla daha ufak çapa sahip partiküller içerdiği gösterilmiştir (Asgary ve ark., 2005; Camilleri ve ark., 2005; Asgary ve ark., 2006).

MTA tozu su ile karıştırıldığında ilk olarak kalsiyum hidroksit, kalsiyum silikat hidrat ve az miktarda kristalize olmuş poröz yapıda bir jel meydana gelir (Camilleri ve Pitt Ford, 2006). Kalsiyum silikat oranı, kalsiyum çökeltisinin oluşmasıyla azalır. Çökelen kalsiyum, hidrasyon sonrası MTA'ya yüksek alkalın yapı özelliği kazandıran kalsiyum hidroksiti oluşturur (Camilleri, 2008). Ancak oluşan kalsiyum hidroksitin kaynağı hakkında literatürde fikir birliğine varılamamıştır. Camilleri (2008), MTA'nın tozu su ile karıştırıldığında kalsiyum hidroksitin dikalsiyum ve trikalsiyum silikattan

oluşturduğunu bildirirken; Dammaschke ve ark. (2005) oluşan kalsiyum hidroksitin trikalsiyum alimünat hidrojenasyon ürünü olduğunu rapor etmiştir.

2.9.1.2. Manipülasyonu ve Uygulama Yöntemi

MTA tozu üretici firma doğrultusunda genellikle 3:1 oranında steril su ile karıştırılır. Karıştırma metal ya da plastik spatülle kağıt ya da cam üstünde yapılabilir. Karışım sonrasında istenilen yere MTA taşıyıcı ile yerleştirilip nemli pamuk pelet ile kondanse edilir (Torabinejad ve Chivian, 1999; Parirokh ve Torabinejad, 2010). MTA'nın nem varlığında sertleşme özelliğinin, pulpa odası ya da perforasyon bölgeleri gibi kanama ve eksuda nedeniyle kuru bir ortam elde edilmesinin imkansız olduğu yerlerde kullanımının avantajlı olduğu belirtilmektedir (Maroto ve ark., 2005).

MTA'nın karıştırma sonrasında pH'ı 10,2 iken karıştırdıktan 3 saat sonra pH'ı 12 ye kadar artarak yüksek oranda alkalik hale gelir, bu durum bakteri oluşumu engelleyerek MTA'ya uzun süreli bakteri yok etme özelliği sağlar (Torabinejad ve Chivian, 1999).

MTA'nın karıştırma süresi önemlidir. Sluyk ve ark. (1998) yaptıkları çalışma sonucu karıştırma süresinin 4 dakikadan daha az olması gerektiğini bildirmişlerdir. MTA'nın hazırlanması için gereken süre yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir. Torabinejad ve ark. (1995) gri MTA'nın sertleşme süresinin 2 sa 45 dk, İslam ve ark. (2006) gri MTA'nın 2 sa 55 dk, beyaz MTA'nın ise 2 sa 20 dk' da sertleştiğini bildirmişlerdir. Güven ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada ProRoot MTA'nın 165 dakikada sertleştiğini, MTA Angelus'un kalsiyum sülfat dehidrat içermemesinden dolayı daha kısa sertleşme süresine sahip olduğu ve yaklaşık 10 dakika sertleştiğini belirtmişlerdir. MTA için uzatılmış karıştırma süresi ana sakıncalardan biridir. Bu durumun önüne geçmek amacıyla Sodyum fosfat dibazik (Na_2HPO_4) ve kalsiyum klorid (CaCl_2) gibi akselatörler eklenerek sertleşme zamanı azaltılabilmektedir (İslam ve ark., 2006).

MTA, el aletleri veya ultrasonik kondenzasyon kullanılarak istenilen konuma yerleştirilebilir. MTA'nın el ile kondenzasyon yönteminde amalgam tabancası, özel tasarlanmış mikrot taşıyıcılar; MTA taşıyıcı, Messing tabancası, Dovgan carrier, MAP sistem vb. kullanılabilir. Karışımı kondanse etmek için endodontik tepici de

kullanılabilir. Materyalin fazlası endodontik ekskavatörle çıkarılmalıdır (Castellucci ve Papaleoni, 2009).

Literatürde MTA'nın indirekt ultrasonik vibrasyonla kondenzasyonunu öneren çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle açık apeksli dişlerin apeksifikasyon tedavilerinde ve rejeneratif endodontide pulpa boşluğu bariyeri olarak MTA'nın manuel yerleştirilmesinde dolgu içinde ve dolgu ile dentin arasında boşluklar kalabilmektedir. Bu olumsuzluk ultrasonik vibrasyon ve endodontik tepici kullanımıyla MTA'nın etkili bir şekilde kompaksiyonunun sağlanmasıyla çözülebilmektedir (Witherspoon ve Ham, 2001; Lawley ve ark., 2004). Ultrasonik titreşim vibrasyonla dalgalı bir hareket sağlayacak ve simanın kanal duvarlarına adaptasyonunu kolaylaştıracaktır. Ayrıca ultrasonik olarak kondense edilen MTA'nın radyografik olarak daha az boşluklarla daha yoğun olarak görüldüğü ileri sürülmektedir (Kim ve ark., 2009).

2.9.1.3. Klinik Kullanımı ve Fiziksel Özellikleri

MTA, biyouyumluluk ve bakteriyel sızdırmazlık gibi özelliklere sahip olmasından dolayı pulpanın korunması, onarımı ve vitalitesinin devamının sağlanmasında ideal bir materyal olarak görülmekte ve bu nedenle endodontide pek çok tedavi uygulamasında kullanılmaktadır.

MTA'nın klinik kullanım endikasyonları; kök ucu dolgu maddesi, kök kırıklarında tamir materyali, pulpa kaplama materyali, ampütasyon materyali, furkasyon ve kök perforasyonlarında tamir materyali, apeksifikasyon tedavisinde apikal tıkaç olarak, kökteki rezorpsiyon bölgelerinin onarımı ve rejeneratif endodontik tedavilerde pulpa boşluğu bariyeri olarak kullanımı şeklinde sıralanmaktadır (Torabinejad ve Chivian, 1999; Parirokh ve Torabinejad, 2010; Chen ve ark., 2013; Hargreaves ve ark., 2013; Fouad ve Verma, 2014).

MTA'nın fiziksel özellikleri;

1)Basınç Dayanımı: MTA'nın, amalgam, IRM (Intermediate Restorative Material) ve Süper-EBA ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk 24 saat içinde baskı kuvvetlerine en düşük direnci gösterdiği belirtilmiş, ancak 21 gün sonra baskı kuvvetinin 67,3 megapaskala (MPa) yükseldiği, direncinin IRM ve Süper-EBA ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu, fakat amalgamdan anlamlı derecede düşük olduğu

bildirilmiştir (Parirokh ve Torabinejad, 2010; Torabinejad ve ark., 1995). Gri MTA ile beyaz MTA'nın basınca dayanıklılık özelliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kullanılan maddelerin farklı olmasından, kullanılan likidin pH'ından, saklama koşullarından etkilendiği için birbiri ile çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir (Parirokh ve Torabinejad, 2010).

2)*Radyoopasite*: MTA için ortalama radyoopasite 7,17 mm kalınlıkta alüminyuma eş değer olarak bildirilmiştir ve bu değer IRM, Super EBA, amalgam ve güta perkadan daha düşük olmasına rağmen radyografik olarak kolayca görülebilmesi için yeterlidir (Ding ve ark., 2008; Torabinejad ve ark., 1995).

3)*PH*: MTA'nın karıştırıldıktan hemen sonraki pH değeri 10,2 olup, 3 saatin sonunda 12,5' a yükselmekte ve sabit kalmaktadır (Torabinejad ve ark., 1995). Bu değer neredeyse kalsiyum hidroksit ile aynı olup, bu materyallerin birbirlerine yakın alkali pH değerlerinde olmasının her iki materyalin de sert doku yapımını teşvik etme özelliğini artırdığı düşünülmektedir. Fridland ve Rosado (2005) MTA'nın çözünen kısmının kalsiyum hidroksit kaynaklı olduğunu, uzun dönemde elde edilen yüksek pH değerlerinin MTA' dan sürekli kalsiyum hidroksit salınımı ile elde edildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu alkali pH materyallere antimikrobiyal özellikler kazandırmaktadır (Torabinejad ve ark., 1995; Schwartz ve ark., 1999).

4)*Çözünürlük*: Fridland ve ark. (2003) toz/su oranı değiştikçe çözünürlüğünün de değiştiği, yüksek toz/su oranının MTA' nın porözitesini ve çözünürlüğünü arttırdığı belirtmiştir. Ayrıca MTA'ya eklenen bizmut oksit de MTA'nın çözünürlüğünü azalttığı bildirilmiştir (Parirokh ve Torabinejad, 2010).

5)*Marjinal Adaptasyon ve Sızdırmazlık Kabiliyeti*: Bu özellik retrograd dolgu, perforasyon tamiri, pulpa kaplaması ve pulpotomi prosedürlerinde kritik bir öneme sahiptir. Bates ve ark. (1996) MTA' yı diğer retrograd dolgu malzemelerine göre daha başarılı bulmuşlardır. MTA' nın sertleşmesi sırasında genleşmesi mükemmel sızdırmazlık özelliğinin sebebi olabilir (Shipper ve ark., 2004). Torabinejad ve ark. (1995)'a göre MTA mükemmel bir şekilde sızdırmazlık sağlamaktadır ve deneysel örneklerde hiç boşluk bulunmamıştır. Ancak amalgam, IRM ve Super-EBA gruplarında 3,8 ile 14,9 µm arasında değişen boşluklara rastlanmıştır. MTA bakteri sızıntı testinde sızıntıya izin vermeyerek üstün bir malzeme olduğunu kanıtlamıştır

(Torabinejad ve ark., 1995). Rezidüel kalsiyum hidroksit mekanik bir bariyer olarak ya da MTA ile kimyasal reaksiyona girerek MTA'nın sızdırmazlık özelliğini olumsuz etkileyebilir. Bu durum kaviteye MTA yerleştirilmesinden önce randevular arasında kalsiyum hidroksit yerleştirildiğinde önemli olmaktadır (Srinivasan ve ark., 2009).

6) *Antibakteriyel ve antifungal özellikleri:* MTA'nın antibakteriyel özellikleri üzerine yapılan çalışmalardan birbirine zıt sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkili sonuçların kullanılan MTA tipine ve MTA' nın toz/likit oranına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda MTA' nın bazı fakültatif bakteriler üzerinde antibakteriyel etki gösterirken anaeroblar üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (Parirokh ve Torabinejad, 2010).

İyi sızdırmazlık özelliği ve mikrosızıntıyı önlemesi sayesinde özellikle *E.faecalis* ve *Streptococcus sanguis*'e karşı iyi bir antibakteriyel ajan olarak kabul edilebilir. Kök kanalında bulunan bakterilerin büyük çoğunluğu zorunlu anaerop ve fakültatif anaerop olduğu için MTA kök kanallarında antibakteriyel olarak çok etkili değildir (Al-Hezaimi ve ark., 2006).

7) *Biyouyumluluk:* Torabinejad ve Kettering'in (1995) çalışmalarında MTA' nın mutajenik olmadığı ve Super-EBA ve IRM ile karşılaştırıldığında çok düşük oranda sitotoksik olduğu bulunmuştur. MTA uygulamasından sonra genotoksisite testlerinde periferik lenfositlerde DNA hasarına rastlanmamıştır (Braz ve ark., 2006). MTA'nın direk temasta enflamatuar reaksiyona yol açmadığı ve doku rejenerasyonunu indüklediği çalışmalarda gösterilmiştir (Sümer ve ark., 2006).

Hayvan çalışmalarında kök ucu dolgu maddesi olarak bakıldığında MTA üzerinde sement oluşumuna izin veren materyaldir (Torabinejad ve ark., 1995). Arens ve Torabinejad (1996) furkasyon perforasyonlarında MTA kullanımı sonrasında bölgenin kemik oluşumu ile tamir edildiğini, osteoblastlarla iyi bir etkileşim gösterdiğini bildirmiştir. Koh ve ark. (1998) yaptıkları araştırmalarda MTA'nın kemik hücreleri için biyolojik bir alt yapı oluşturduğunu ve interlökün üretimini uyardığını bulmuşlardır.

8) *Doku Rejenerasyonu:* MTA sementoblast aktivasyonunu ve sement üretimi kapasitesine sahiptir (Torabinejad ve ark., 1995). Periodontal ligament rejenerasyonuna, kemik iyileşmesine izin verir ve birçok durumda klinik semptomları

ortadan kaldırmaktadır (Schwartz ve ark., 1999). MTA osteokondüktif ve osteoindüktif özelliklere sahiptir ve bu şekilde dentin, sement ve sert doku oluşumunu indükler (Parirokh ve Torabinejad, 2010).

2.9.1.4. MTA'nın Dezavantajları

MTA'nın en büyük dezavantajları uzun süren sertleşme zamanı, uygulama zorluğu, toz/likit oranının elle ayarlanmasından dolayı her defasında aynı oranın elde edilememesi, özellikle ön dişlerde renklenme potansiyeli, bileşenin de toksik elementlerin bulunması, maliyetinin yüksek olması, yerleştirildikten sonra sökümünün zor olması, dentine kimyasal bağlanmasının zayıf olması, MTA'nın kullanımından sonra nemli pamuk yerleştirilmesi gerekliliği kullanımının tek seans olmasını engellemesi olarak sıralanabilmektedir (Parirokh ve Torabinejad, 2010; Nekoofar, 2011; Roberts ve ark., 2008; Park ve ark., 2010).

MTA'nın dezavantajları klinik uygulamalarını kısıtlamakta ve araştırmacıları MTA'nın bu zayıf yönlerini geliştirmeye yöneltmektedir. Son günlerde MTA'ya alternatif olarak farklı kalsiyum silikat esaslı materyaller piyasaya sürülmüştür.

2.9.2. Biodentin

Son zamanlarda kalsiyum silikat esaslı çok fazla materyal piyasaya sürülmesine rağmen bu materyaller üzerine artan bir ilgi mevcuttur. Biodentin 'dentin yerine' sloganıyla 2009 yılında üretilen kalsiyum silikat esaslı bir materyaldir (Malkondu ve ark., 2014).

2.9.2.1. Kimyasal Bileşimi ve Sertleşme Reaksiyonu

Biodentinin kimyasal yapısı toz kısmında trikalsiyum silikat (ana bileşen), kalsiyum karbonat (dolgu maddesi), zirkonyum oksit (radyopasite sağlayıcı), dikalsiyum silikat, kalsiyum oksit, demir oksitten; likit kısmında ise suda çözülebilen bir polimerden (su azaltıcı ajan) ve kalsiyum klorürden (sertleşme süresini azaltıcı) oluşan toz/likit sisteminden oluşmaktadır (Camilleri ve ark., 2013).

Biodentin bir kapsül içindeki tozdan ve bir pipet içerisindeki likitten oluşur. Likit kapsül içerisine 5 damla damlatılır ve kapsül amalgamatöre yerleştirilir. Toz ve likit 30 sn boyunca amalgamatörde karıştırılır (Camilleri ve ark., 2014). Karıştırmadan

hemen sonra, Biodentin'nin kalsiyum silikat parçacıkları su ile reaksiyona girerek Ca^{+2} , OH^{-} ve silikat iyonlarından oluşan kalsiyum silikat jel meydana getirir. Zaman geçtikçe, kalsiyum silikat hidratlanmış jel katı bir yapı oluşturmak için polimerize olur ve kalsiyum salımı nedeniyle çevre ortamın alkalinitesi artar. Ayrıca, hidratlanmış kalsiyum silikat jeli, reaksiyona girmemiş trikalsiyum silikat parçacıklarını çevreler ve daha fazla reaksiyon oluşumunu yavaşlatmaya yardımcı olur (Özbay ve ark., 2014; Allen ve ark., 2007).

MTA ve Biodentin arasındaki farklılık; trikalsiyum silikatın, hem MTA hem de Biodentin'de yer alan ortak bir madde olmasına rağmen MTA'nın trikalsiyum silikatın monoklinik formundan, Biodentin'in ise triklinik formundan oluştuğu, hidrate edilmemiş durumdaki simanların X-ışını difraktometresi ile gösterilmiştir. MTA ile Biodentin arasındaki diğer bir fark da içerdikleri trikalsiyum silikatın partikül büyüklüğüdür. Biodentin'in spesifik yüzey alanı MTA'ya kıyasla daha büyük bir değer göstermektedir (Camilleri ve ark., 2013).

Biodentin'nin sertleşme süresinin 12 dakika olması tek seansta restorasyonun yapılmasına olanak sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada Biodentin'in düşük düzeyde akışkanlık ve düşük rezorpsiyon özelliği gösterdiği, hızlı sertleşme zamanı ile üstün mekanik özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir. Trikalsiyum silikat esaslı materyallerin eklenmesi ile materyallerin fiziksel özelliği iyileştirilmiştir (Grech ve ark., 2013).

2.9.2.2. Klinik Kullanımı ve Fiziksel Özellikleri

Biodentin kalsiyum silikat esaslı materyal olup MTA'ya olan benzerliği ve MTA'nın endike olduğu durumlarda uygulanabilirliği ile büyük bir ilgi görmektedir (Malkondu ve ark., 2014).

Biodentin endodontik olarak kök perforasyonları, apeksifikasyon, rezorptif lezyonlar ve endodontik cerrahide retrograd dolgu materyali olarak bunun yanısıra pulpa kaplamasında dentin yerine ve rejeneratif endodontik tedavilerde pulpa boşluğu bariyeri olarak kullanılabilen bir malzemedir. Materyal MTA baz alınarak geliştirilmiştir ve fiziksel özelliklerinde manipulasyonunda gelişim sağlanmıştır (Malkondu ve ark., 2014).

1)*Basınç Dayanımı:* Biodentin benzeri ürünlerin vital pulpa tedavilerinde geniş bir kullanım alanına sahip olduğu göz önüne alındığında, simanın çığneme kuvvetlerine karşı koyma kapasitesine, diğer bir deyişle dış kuvvetlere karşı yeterli bir basınç dayanımına sahip olması şarttır. Bundan dolayı basınç dayanımı kalsiyum silikat esaslı simanların temel fiziksel özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Kayahan ve ark., 2013).

Biodentinin bağlanma dayanımı ilk bir saatte 100 MPa, 24 saat sonraki değeri 200 MPa, bir ay sonra ise dentinle benzer (297 MPa) değerler göstererek 300 MPa'ya ulaşmaktadır (Sarkar ve ark., 2005; O'Brien, 2008). Diğer trikalsiyum silikat simanlar ile karşılaştırıldığında Biodentin'in daha yüksek basınç dayanımı göstermesi likit kısmında yer alan suda çözülebilen polimer tarafından sağlanan düşük su/siman oranına bağlanmaktadır. Biodentin' in bükülme dayanımı (34 MPa), elastik modülü (22,000 MPa) ve Vickers sertliği (60 HV) gibi diğer fiziksel özellikleri ise MTA'dan yüksek fakat dentinle benzer değerler göstermektedir (Rajasekharan ve ark., 2014).

2)*Radyoopasite:* Biodentin için ortalama radyoopasite 3,5 mm kalınlıkta alüminyuma eş değer olarak bildirilmiştir. Grech ve ark. (2013) Biodentin, bioagregat ve trikalsiyum silikat simanın radyoopaklığını değerlendirmiş ve tüm malzemelerin 3 mm alüminyumdan daha yüksek radyoopaklık değerine sahip olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, Caron ve ark. (2014) MTA Angelus ile karşılaştırıldığında, Biodentin'in daha düşük radyoopasite gösterdiğini belirtmişlerdir.

3)*Çözünürlük:* Dawood ve ark. (2015) Biodentin'in 10 günlük ekspoz süresine kadar ProRoot MTA'ya benzer bir çözünürlük gösterdiğini, 10. günden sonra kalsiyum ve silikon iyonları nedeniyle çözünürlüğünde belirgin bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Biodentin'in çözünürlük değerleri ProRoot MTA'dan daha yüksek olmasına rağmen, bu çözünürlük, yalnızca önemsiz boyutsal değişime neden olan yüzeyel dentinde meydana gelmiştir (Singh ve ark., 2015).

4)*Marjinal Adaptasyon ve Sızdırmazlık Kabiliyeti:* Biodentin'in mikromekanik adezyonu sertleşme reaksiyonu sırasındaki alkali etkisinden kaynaklanır. Yüksek pH dentin tübüllerinin dışındaki organik dokuların çözünmesine yol açar. Biodentin ile diş sert dokusu arasındaki alkali alan, Biodentin'in ekspoze dentin tübüllerine girebileceği

bir ortam oluşturur. Böylelikle sayısız tübül ile oluşan bağlantı ile muhteşem bir sızdırmazlık sağlanmış olur (Malkondu ve ark., 2014).

5) *Antibakteriyel ve antifungal özellikleri:* Yüksek alkali pH'ı ile Biodentin mikroorganizmalar üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Alkali pH' ya ek olarak sert ve yumuşak dokuları çevreleyen alanda dezenfeksiyonu sağlar (Rajasekharan ve ark., 2014). Hiremath ve ark. (2015) Biodentin, MTA ve MTA Plus'in antimikrobiyal etkinliğini değerlendirdiği çalışmada MTA ve Biodentin'in, *E.faecalis*'e karşı önemli bir antimikrobiyal etki gösterdiğini, MTA Plus'ın, *Candida albicans*'a karşı iyi bir antifungal etkisi olduğunu belirtmiştir. Başka bir çalışmada, Biodentin, MTA ve cam iyonomer simanın antibakteriyel ve antifungal özellikleri karşılaştırılmış ve Biodentin'nin MTA ve cam iyonomer simandan daha üstün antimikrobiyal etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (Bhavna ve ark., 2015).

6) *Biyouyumluluk:* Biodentin pulpanın vitalitesinin korunmasını sağlar ve iyileşme sürecini teşvik eder. Laurent ve ark. (2008) Biodentin'in genotoksisite, sitotoksisite ve hedef hücreler üzerinde etkisini değerlendirdikleri çalışma sonucunda Biodentin'in uyumlu olduğunu ve malzemenin hedef hücrelerin belirli işlevleri üzerinde etkinliğinin olmadığını bu nedenle güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Zhou ark. (2013) Biodentin'in beyaz MTA ve cam iyonomer siman ile sitotoksisitesini karşılaştırmış ve Biodentin'in beyaz MTA ile karşılaştırıldığında benzer reaksiyona neden olduğunu ve her iki maddenin de cam iyonomer simandan daha az sitotoksik olduğunu gözlemlemiştir. Benzer şekilde, Nunez ve ark. (2014) fibroblast hücrelerini kullanarak yaptıkları çalışmalarında Biodentin ve MTA arasında benzer sitokin ekspresyon paterni bulmuşlardır. Perard ve ark. (2013) Biodentin ve MTA'nın gen ekspresyonunu ve biyouyumluluğunu karşılaştırdığı çalışmalarında, bu iki materyal arasında direkt pulpa kaplamasında benzer yanıtlar gözlemlenmiştir.

7) *Doku Rejenerasyonu:* Biodentin uygulama sonrasında pulpadan TGF- β 1 salgılanmasını sağlayarak erken mineralizasyonu indükler. Odontoblast stimülasyonu ve farklılaşmasını uyararak reaksiyoner ve tersiyer dentin oluşumunu sağlar (Rajasekharan ve ark., 2014). Zanini ve ark. (2012) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada Biodentin'in odontoblast benzeri hücrelerde diferansiyasyona yol açıp biomineralizasyonu indüklediğini bildirilmiştir.

Biodentin'in projenitör hücrelerin aktivasyonu, farklılaşması ve dentin rejenerasyonu üzerindeki etkisi incelenmiş ve Biodentin'in projenitör hücrelerin odontoblastlara diferansiyasyonunu sağlayarak dentin rejenerasyonunu sağladığı bulunmuştur (Rajasekharan ve ark., 2014). Laurent ve ark. (2008) Biodentin'in pulpa hücrelerinden TGF- β 1 salgılanmasını ve reperatif dentin sentezini indüklemesi üzerine etkisini incelemişlerdir. İnsan dışında dental pulpa üzerine Biodentin direk uygulanmış ve pulpa hücrelerinden TGF- β 1 salınımını artırmış olduğu ve uygulamadan kısa bir süre sonra dental pulpada erken formda remineralizasyonu sağladığı bildirilmiştir. Biodentin genotoksik değildir ve insan pulpasındaki fibroblast fonksiyonlarını, kollagen 1 ve sialoprotein salınımını etkilememektedir (Malkondu ve ark., 2014).

2.10. Pasif Ultrasonik İrrigasyon

İrrigasyon solüsyonlarının etkinliğinin artırılması amacıyla birçok yöntem önerilmiştir. Ultrasonikler debrislerin, kanal içi artıkların yeterince uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Önceki çalışmalar, pasif ultrasonik aktivasyonun kanal içi medikamentlerin, debrislerin, pulpa artıklarının uzaklaştırılmasında konvansiyonel yöntemlerden daha etkili olduğu belirtilmiştir. İrrigasyon solüsyonlarının etkinliğinin artırılmasında solüsyonların kimyasal özellikleri, kullanılan solüsyonun miktarı, ısısı, dentin ile temas süresi ve kök kanal sistemine iletilme yöntemi önemlidir (Chow, 1983). Literatürde ultrasonik irrigasyonun iki farklı tipi tanımlanmıştır ;

1.Ultrasonik preparasyonla irrigasyonun kombine edildiği ultrasonik irrigasyon (Uİ).

2.Ultrasonik preparasyonun olmadığı, sadece solüsyon aktivasyonunun olduğu pasif ultrasonik irrigasyon (PUİ).

Uİ sırasında ege, kök kanal duvarı ile temas halindedir (Van Der Sluis ve ark., 2007). Bu nedenle Uİ'un, PUİ'a kıyasla kök kanalından simüle pulpa dokusunu ve smear tabakasını uzaklaştırmada daha etkisiz olduğu bildirilmiştir (Weller ve ark., 1980; Ahmad ve ark., 1987).

PUİ terimi ilk kez Weller ve ark. (1980) tarafından tanımlanmıştır. Pasif ultrasonik irrigasyon sırasında titreşen ege veya aletten kanal içerisindeki solüsyona ultrasonik dalgalar halinde enerji transferi gerçekleşir. Bu da irrigasyon solüsyonunda akustik akım ve kavitasyona neden olur. Bu yöntem, irrigasyon solüsyonunun kanal

içerisindeki hareketini artırmakta ve debrizin koronal olarak yer değiştirmesini sağlamaktadır (Ahmad ve ark., 1987).

Akustik akım ile kastedilen, eĝenin çevresinde sirküler şekildeki sıvının hareketidir (Walmsley, 1987). Akustik kavitasyon ise sıvı içerisinde yeni baloncuklar oluşumu veya var olan baloncukların genişmesi ya da daralmasıdır (Leighton,1994). Ultrasonik cihazların oluşturduğu akustik akım ile kanal içerisindeki solüsyonda patlamalar meydana gelmektedir. Bu da solüsyonun dentine penetrasyonunu artırmaktadır (Ahmad ve ark., 1987).

İnce eĝelerde, eĝenin yer değiştirmesi daha hızlı olmasından dolayı daha güçlü akustik akım oluşmaktadır (Van Der Sluis ve ark., 2007). Ahmad ve ark. (1987) 15 veya 20'den daha geniş eĝelerin sadece geniş kök kanallarında serbest şekilde titreşim gösterdiği ve 25'lik eĝelerin 15 ve 20'lik eĝelerden daha az akustik akım yarattığını rapor etmişlerdir. Bu durum eĝenin, etkin akustik akım sağlayabilmesi için kanalda serbest hareket edebilmesi gerektiğini göstermektedir (Haapasalo ve ark., 2005).

Çalışmalarda, NaOCl ve EDTA irrigasyon solüsyonlarının ultrasonik yöntemle aktive edilmesinin pulpa dokusunu temizlemede, smear tabakasını kaldırmada ve bakteri sayısını azaltmada çok daha başarılı olduğu görülmüştür (Baker ve ark., 1975).

2.11. Bağlanma (Adezyon)

Bağlanma (adezyon) kelimesi Latince'de yer alan adhaerere kelimesinden türetilmiştir. Adezyon veya bağlanma iki ayrı maddenin birbirine yapışmasıdır. Birbirlerine yapışan madde veya yüzeylere adherent, adezyonu sağlayan maddeye de adeziv adı verilmektedir. Adezyonun sağlanabilmesi için adeziv ile adherent arasında tam bir temas olması gerekmektedir. Bağlantının kimyasal ve mekanik olmak üzere iki mekanizması vardır. Kimyasal bağlantı, atomik ve moleküler düzeyde bağlanmadır. Mekanik bağlantı ise bir yüzeyin diğerine kenetlenme yoluyla tutunmasıdır (Dayangaç, 2000).

Endodontik materyaller ve diş yapısı arasındaki bağlantının etkinliğinin değerlendirilmesinde, bağlanma dayanımı testleri sıklıkla kullanılır. Bağlanma dayanımı adeziv materyalle dentin arasındaki bağlanmayı koparmak için gerekli birim

alana düşen kuvvet olarak tanımlanır ve megapaskal olarak hesaplanır (Patierno ve ark., 1996).

Gerilim testi ve makaslama testi dental materyallerin klinik kullanımlarının ve etkinliklerinin değerlendirilmesinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (Meira ve ark., 2005; Phrukkanon ve ark., 1998). Stres uygulandığı zaman bağlanma testlerinde ayrılmalar genellikle dentinin veya rezinin iç yapısında koheziv kırık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu da materyalin bağlanma dayanımının doğru bir şekilde değerlendirilmesini engellemektedir. Bu tip başarısızlık, materyalin kendi içindeki bir kırılma olduğundan, bağlanma dayanımı hakkında güvenilir bir bilgi vermemektedir (Della Bona ve Van Noort, 1995).

2.12. Push-out Testi

Bağlanma dayanım testleri endodontik materyal ile diş yapısı arasındaki adezyonun etkinliğinin değerlendirilmesinde popüler bir metot haline gelmiştir. Diş ve dental materyal arasındaki bağlanma dayanımını ölçmek için kullanılan yöntemlerden biri de “push-out” test tekniğidir (Patierno ve ark., 1996; Pest ve ark., 2002). Bu teknikte elde edilen belirli kalınlıktaki dentin kesitlerinin ortasında önceden hazırlanmış olan belirli çaptaki kavite boşluğunun içerisine test edilecek materyallerin yerleştirilip universal test cihazına bağlanarak uygulanan kuvvet neticesinde meydana gelen bağlanma dayanımının ölçülmesi esas alınmıştır (Frankenberger ve ark., 2000). Oluşturulan numuneler test cihazına bağlanır ve kuvvet ucu dentin disklerinin ortasındaki endodontik materyale gelecek şekilde yerleştirilir ve sabit bir hızda kuvvet uygulanır. Endodontik materyalin dentinden ayrıldığı andaki kuvvet ölçümü yapılır ve değerlendirilir. Bu metot endodontik materyallerin bağlanma dayanımı düşük olsa bile değerlendirilmesine izin verir (Onay ve ark., 2009). Çekme ve germe testlerine göre bu testin bazı avantajları vardır. Bu test yöntemi numuneler arasındaki küçük farklılıklara karşı ve kuvvet uygulanması sırasındaki kuvvet dağılımındaki değişikliklere karşı daha az hassastır ve numunelerin test için hizalaması kolaydır (Üngör ve ark., 2006).

Bağlanma iki materyal arasındaki ara yüzeyde başarısız olursa, başarısızlık tipi adeziv olarak tanımlanır. Başarısızlık ara yüzde değil de materyallerden birinde

gerçekleşirse koheziv olarak sınıflandırılır. İki başarısızlık tipinin birlikte bulunması ise mixed başarısızlık tipi oluşmaktadır (Van Meerbeek ve ark., 2001).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma rejeneratif endodontik prosedürlerde kullanılan farklı kanal içi medikamentlerin, uzaklaştırılma yöntemlerinin ve endodontik simanların farklı yerleştirilme teknikleri kullanılarak dentine bağlanma dayanımına etkisini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın yapılabilmesi için T.C. Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 01.03.2018 tarih ve 2018/36 no'lu karar ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın deney aşamaları, Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalında yapılmıştır.

3.1. Çalışmada Kullanılacak Dişlerin Seçimi

Çalışmada apikal gelişimini tamamlamış, tek köklü ve tek kanallı, köklerinde kırık, çatlak bulunmayan periodontal nedenlerle çekilmiş 100 adet insan daimi dişi kullanıldı. Dişler seçilirken, kök kanallarında kalsifikasyon, internal ve eksternal rezorpsiyon olmaması gibi durumların yanında herhangi bir restorasyon ya da kanal tedavisi uygulanmamış olması, dişlerin düz ve tek kanala sahip olması gibi kriterler dikkate alındı. Dişlerin kök kanallarının yapısı değerlendirilirken, Schneider metoduna (Schneider, 1971) göre 10 derecenin üzerinde eğimi bulunan kök kanallarına sahip dişler çalışma dışı bırakıldı. Dişlerin kök kanallarının uzunlukları mümkün olduğunca birbirine yakın olacak şekilde seçildi. Periodontal küret ile dişlerin üzerindeki eklentiler uzaklaştırıldı. Dişler çekimden sonra distile su içerisine konularak kullanılacak zamana kadar bekletildi.

3.2. Dişlerin Hazırlanması ve Kök Kanal Preparasyonu

Standart çalışma boyutu elde edilmesi için köklerin uzunluğu yaklaşık olarak 15 mm' ye ayarlandı ve apekslerinden itibaren ölçülerek kuronları kesildi. Köklerin mekanik preparasyonu; Protaper Next (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK, USA) döner sistem eğeleriyle sırasıyla X1-X2-X3-X4 çalışıldı ve apikalde en son X5 050.06 taper boyutunda olacak şekilde bitirildi. Her alet değişiminde 2 ml % 1,5' lik NaOCl ile kök kanalları yıkandı. Standart 1,5 mm kanal içi çapı ve immatür diş modeli sağlamak için 1'den 5'e kadar numaralı Peezo reamerler (Mani Inc, Tochigi, Japan) ile sırasıyla prepare edildi ve en son 6 numaralı peezo reamer kullanılacak şekilde apikalden 1 mm taşkın çalışılıp standart kök kanal açıklığı sağlandı. Apikal çap standardizasyonu 130 K tipi eğe ile kontrol edildi. (Şekil 1) Preparasyonu tamamlanan dişler AAE'nin

belirttiği rejeneratif endodontik tedavi protokolüne göre ilk seans 5 dakika 20 ml % 1,5 NaOCl ile geleneksel iğne ile irrigate edildi ve takiben 20 ml distile su ile irrigasyon tamamlandı. Kök kanalları en son steril kağıt konlar (Aceonedent, Geonggi-Do, Korea) ile kurutuldu.



Şekil 1. Dekorone edilmiş üst santral kesici diş örneklerinin hazırlanması

3.3. Kanal İçi İlaçların Hazırlanması

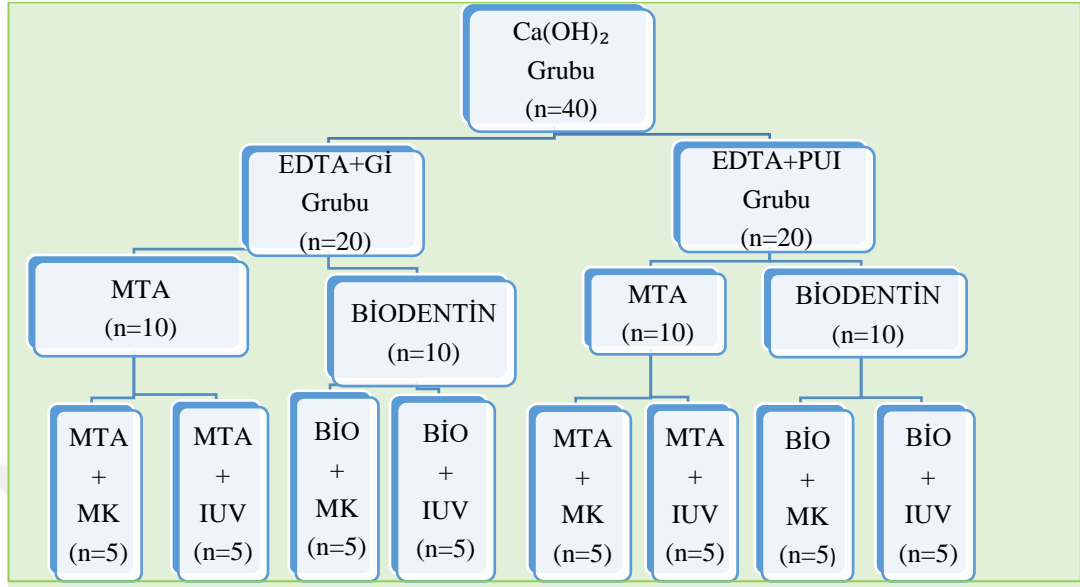
Kanal preparasyonu tamamlanan toplam 100 diş rastgele seçim yapılarak kullanılacak kanal içi ilaçlara göre 2 ana deney grubuna ($n=40$) ve bir kontrol grubuna ($n=20$) ayrıldı. Uygulanacak antibiyotik patları Hoshino ve ark. (1996) tarafından sunulan prosedüre uygun olarak, Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi laboratuvarında hazırlandı. Gruplara uygulanan kanal içi ilaçların hazırlanma prosedürleri şu şekildedir (Şekil 2) ;

Kalsiyum Hidroksit Grubu: Distile su ile temiz cam yüzeyde karıştırılan kalsiyum hidroksit lentülo ile kanalların içine taşındı.

Antibiyotik Grubu (Metranidazol + Siproflaksasin): Flagyl 500mg film tablet (Sanofi, İstanbul, Turkey) ve Cipro 500 mg film tablet (Biofarma, İstanbul, Turkey) üzerindeki kaplamalar cerrahi bisturi ile kazındı. Her bir antibiyotik tableti ayrı şekilde steril porselen havanlarda toz haline gelinceye kadar ezildi. Toz haline getirilen antibiyotikler temiz cam üzerinde her iki antibiyotikten 1:1 oranında karıştırıldı. Hacimce 2:1 toz/distile su oranında karıştırılarak krem kıvamında pat elde edildi. Hazırlanan bu pat lentülo ile kanal içine yerleştirildi.

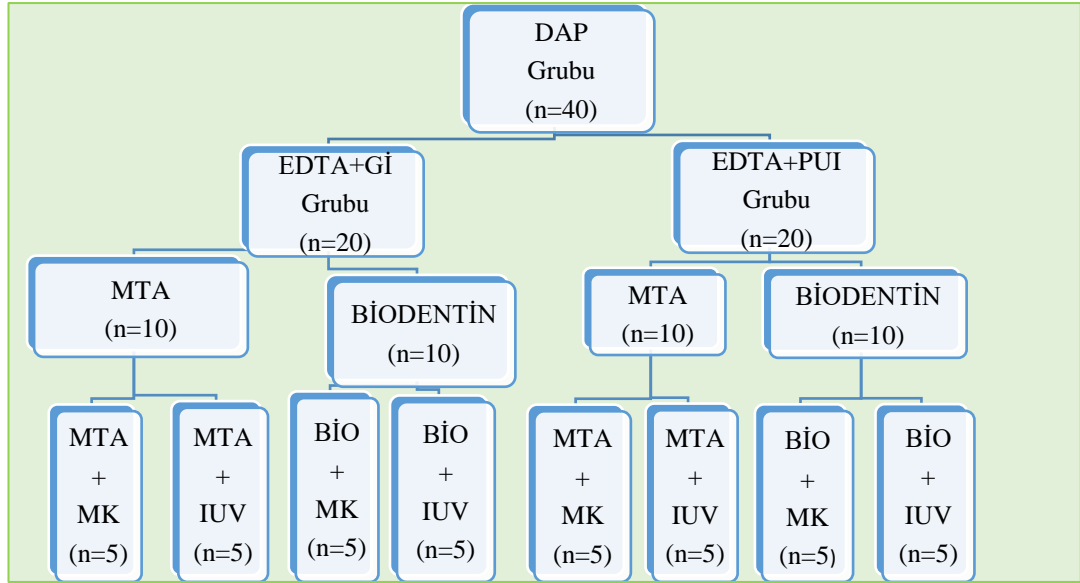
Kontrol grubu: Kanal içi ilaç kullanılmadı.

Tablo 1. Ca(OH)₂ grubuna ait dişlerin deney gruplarına ayrılması



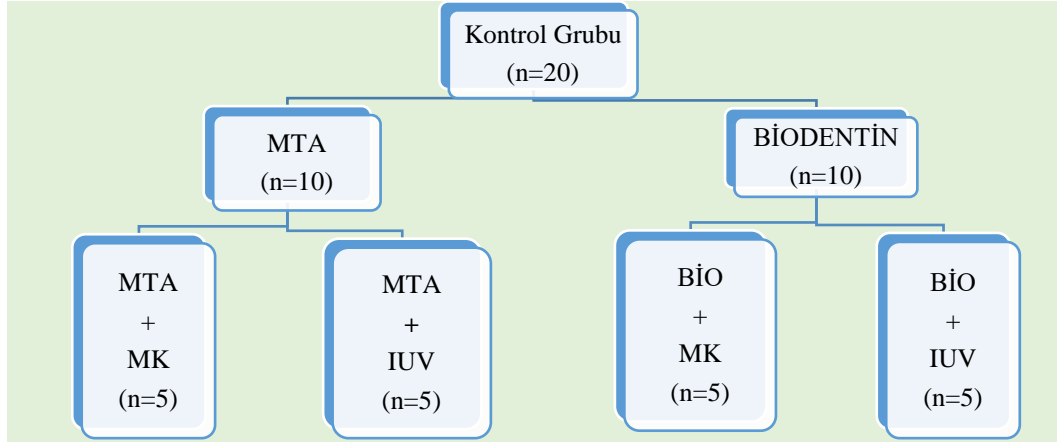
Gİ: Geleneksel iğne ile irrigasyon; PUI: Pasif Ultrasonik İrrigasyon; MK: Manuel kondenzasyon; IUUV:İndirekt ultrasonik Vibrasyon; Bio:Biodentin

Tablo 2. DAP grubuna ait dişlerin deney gruplarına ayrılması



Gİ: Geleneksel iğne ile irrigasyon; PUI: Pasif Ultrasonik İrrigasyon; MK: Manuel kondenzasyon; IUUV:İndirekt ultrasonik Vibrasyon; Bio:Biodentin

Tablo 3. Kontrol grubuna ait dişlerin deney gruplarına ayrılması



MK: Manuel kondenzasyon; IUV:İndirekt ultrasonik Vibrasyon; Bio:Biodentin

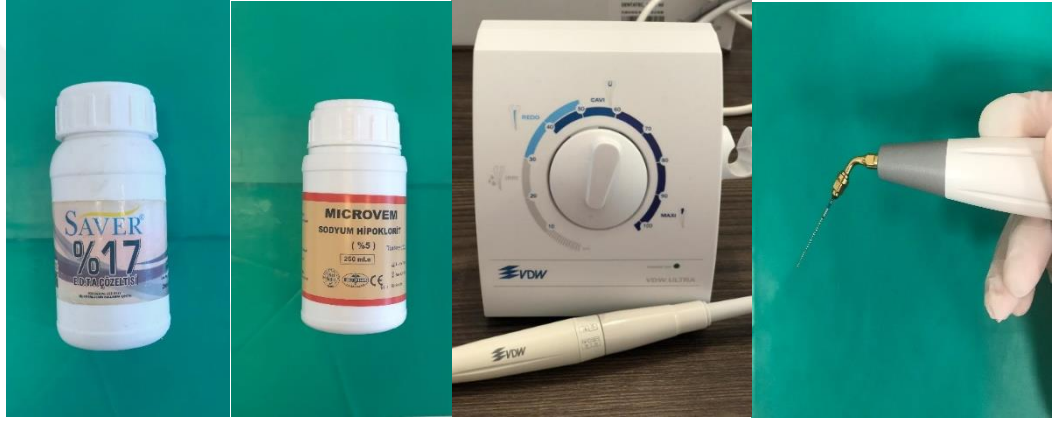
100 adet dişin kanal ağızlarına pamuk konulduktan sonra dişler geçici dolgu malzemesi (Cavit; 3M ESPE, Almanya) ile kapatıldı. Tüm örnekler 37°C’ de % 100 nemli ortamda 3 hafta süresince etüde bekletildi. EDTA ile irrigasyon yöntemine göre kontrol grubu dışındaki gruplar 2 alt gruba ayrıldı ($n=20$). Kontrol grubuna kanal içi ilaç uygulaması ve uzaklaştırma yöntemi uygulanmadı. Yerleştirilecek kalsiyum silikat esaslı siman çeşidi ve yerleştirilme tekniğine göre her bir ana gruba ait 4 alt grup ($n=5$) ve her grup için 20 kesit ($4*5$) oluşturuldu. (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3)



Şekil 2. Kanal İçi İlaçların Hazırlanması

3.4. Kanal İçi İlaçların Uzaklaştırılması

3 hafta sonra geçici restoratif materyal uzaklaştırılarak kanallar AAE'nin bildirdiği rejeneratif endodontik tedavi protokolüne göre 2.seans tedavi işlemi olarak 20 ml % 17 EDTA, gruplara göre geleneksel iğne ve pasif ultrasonik irrigasyonla irrigate edildi. Pasif ultrasonik irrigasyon grubunda, 5 dakika geleneksel iğne ile EDTA irrigasyonu sonrası pasif ultrasonik irrigasyonla 30 saniye süre ile koronal 3 mm'ye kadar aktivasyon yapıldı. Kök kanalları en son steril kağıt konlar (Aceonedent, Geonggi-Do, Korea) ile kurutuldu.(Şekil 3)



Şekil 3. Kanal İrrigasyonunda Kullanılan Malzemeler

3.5. Dişlerin Akrilik Kalıplara Gömülmesi ve Kesit Alınması

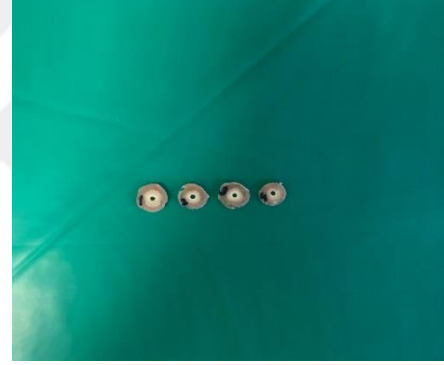
Dişler, su soğutmalı kesim bıçağıyla kesit alabilmek için akrilik kalıplara gömüldü. (Şekil 4) Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda bulunan kesit alma cihazı (Microtome, Mecatom T180; Presi SA, Angonnes, France) kullanılarak, düşük hızda dönen 0.5 mm kalınlığında elmas disk ile su soğutması altında, her dişten dört adet olmak üzere korondan apikale doğru yaklaşık 1 mm kalınlığında yatay kesitler alındı (100 diş * 4 kesit = 400 kesit).(Şekil 5, Şekil 6) Elde edilen her bir kesitin kalınlıkları 0.001 mm'lik bir hassasiyetle dijital kumpas (Teknikel, İstanbul, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. (Şekil 7)



Şekil 4. Dişlerin Akrilik Kalıplara Gömülmesi



Şekil 5. Çalışmada Kullanılan Kesit Alma Cihazı



Şekil 6. Her Dişten Alınan Kesit Örnekleri



Şekil 7. Kesit Kalınlıklarının Dijital Kumpasla Ölçülmesi

3.6. Simanların Hazırlanması ve Diş kesitlerine Uygulanması

Her bir diş için elde edilen kesitler numaralandırılarak kullanılacak kalsiyum silikat esaslı simana ve yerleştirilme tekniğine göre alt gruplara ayrılmıştır.(Şekil 8)

MTA (Dentsply, Dental Tulsa, İsviçre) imalatçının talimatlarına uygun olarak 3: 1'lik bir toz / sıvı oranında elle karıştırıldı. Hazırlanan siman temiz cam yüzeyde bir MTA tabancası (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) ile belirli numaralarla gruplandırılan numunelerin dentin kesitlerinin kanal boşluklarına temiz cam yüzeyde kademeli olarak yerleştirildi ve bir endodontik plugger (Dentsply, Maillefer, İsviçre) yardımıyla manuel olarak sıkıştırıldı. Fazla materyal, numunelerin yüzeyinden plastik materyal ile uzaklaştırıldı. Ultrasonik vibrasyon grubundaki kesitlere MTA el taşıyıcısı yardımıyla yerleştirilerek 2 saniye süre ile indirekt ultrasonik vibrasyon ile materyalin sıkıştırılması sağlandı.

Biodentine (Septodont, Saint Maur des Fossés, Fransa) tekli doz kabında, toz içeren kapsül içine toplam 5 damla damlatıldı ve kapsülünün kapağı kapatılarak karıştırılmak için amalgamatöre (ADM 9002, Medident GbR, Treffurt, Almanya) yerleştirildi ve 30 sn karıştırıldı. Ürünün kutusundan çıkan plastik spatüller yardımıyla alınıp gruplandırılan numunelerin dentin kesitlerinin kanal boşluklarına temiz cam yüzeyde Biodentin kademeli olarak yerleştirildi ve el taşıyıcısı yardımıyla sıkıştırıldı. Fazla materyal, numunelerin yüzeyinden plastik spatül ile uzaklaştırıldı. Ultrasonik vibrasyon grubundaki kesitlere manuel yerleştirilerek 2 saniye süre ile indirekt ultrasonik vibrasyon ile materyalin sıkıştırılması sağlandı.(Şekil 11)



Şekil 8. Çalışmamızda Kullanılan Kalsiyum Silikat Esaslı Simanlar

Elde edilen numuneler petri kapları içerisinde ıslak gazlı bezle sarılıp 1 hafta 37°C ve % 100 nemli ortamda bekletildikten sonra push-out testi uygulandı.



Şekil 9. MTA Uygulanan Kesitler



Şekil 10. Biodentin Uygulanan Kesitler



Şekil 11. İndirekt Ultrasonik Vibrasyonla Siman Yerleştirilmesi

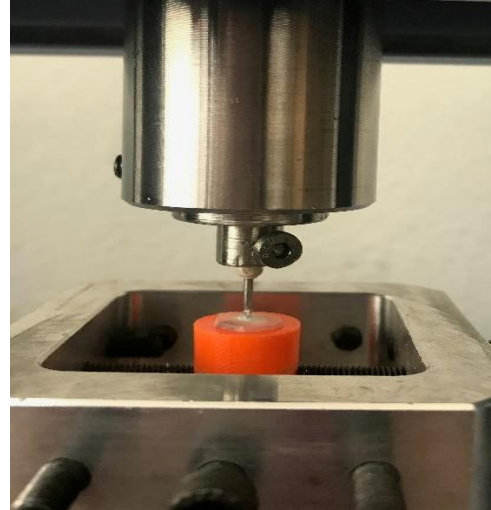
3.7. Push-out Bağlanma Dayanımı Testi

Hazırlanan numunelerin bağlanma dayanımı testi universal test cihazı olan Shimadzu (Autograph AGS X; Shimadzu Co., Japonya) kullanılarak yapıldı (Şekil 12). Deney gruplarındaki her örnek push-out testini uygulamak için özel hazırlatılan 0,76 mm çapındaki paslanmaz çelik silindirik ucun sadece simana temas etmesini sağlayacak şekilde konumlandırıldı. İtme kuvveti, bağ kopması meydana gelinceye kadar korondan apikale doğru 1 mm/dk olacak şekilde uygulandı. Kuvvetler Newton (N) cinsinden kullanılarak kayıt edildi. Newton cinsinden elde edilen bağlanma dayanımı kuvvet değerlerinin MPa' ya çevrilmesi için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (Patierno ve ark., 1996).

$$\text{Bağlanma dayanımı (MPa)} = \frac{\text{Kuvvet (N)}}{\text{Yüzey Alanı} = \pi(r_1+r_2)\sqrt{h^2 + (r_2 - r_1)^2}}$$

(Simanın bağlanma yüzey alanı mm²)

($\pi = 3.14$ sabit değeri, $r =$ iç kanal boşluğunun yarıçapı, $h =$ mm cinsinden yükseklik)



Şekil 12. Push-out bağlanma dayanımı testinin yapıldığı universal test cihazı

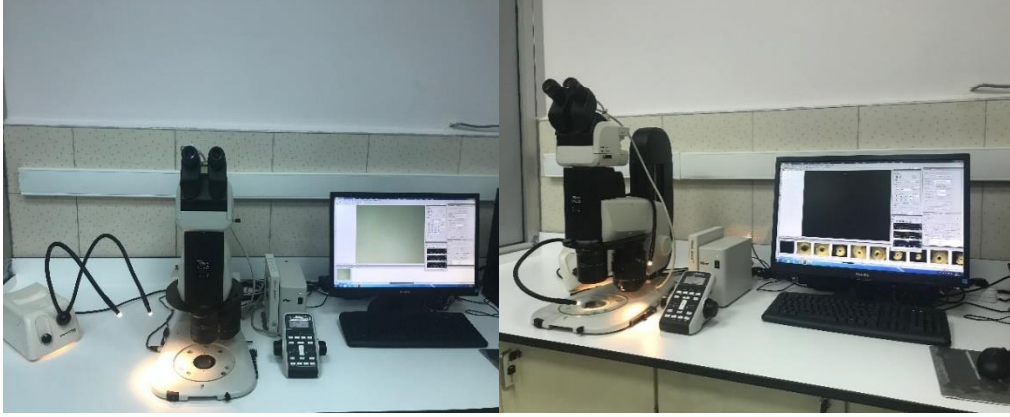
3.8. Kırılma Tiplerinin Analizi

Kırılma sonrası bütün örneklerin kırılma yüzeyleri stereo motorize araştırma mikroskobu (Nikon SMZ25, Nikon Ltd, Tokyo, Japonya) ile 1.00X, 2.00X ve 3.00X büyütme altında incelendi. (Şekil 13) İnceleme sonrası örneklerin kırılma tipleri belirlenerek kaydedildi. Elde edilen veriler yüzde (%) olarak değerlendirildi. Kırılma tipi aşağıdaki sınıflamaya göre belirlendi;

Adeziv tip kırılma: Kırılmanın siman ve dentin arasındaki adeziv tabaka içerisinde olduğu kırılma tipi.

Koheziv tip kırılma: Kırılmanın tamamen siman içerisinde olduğu kırılma tipi.

Karışık (Mikst) tip kırılma: Bir örnek içerisinde adeziv ve koheziv tip kırılmanın birlikte görüldüğü kırılma tipi.



Şekil 13. Çalışmada kullanılan stereomikroskop

3.9. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov testi ile grup varyanslarının homojenlik kontrolü ise Levene testi ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde dört-yönlü varyans analizi (four-way ANOVA) kullanılmıştır. Farklı ortalamaların belirlenmesinde Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmış ve sonuçları harfli gösterim şeklinde verilmiştir. Analizlerde ve sonuçların yorumlanmasında %5 önem düzeyi (α) kullanılmıştır. Tüm hesaplamalar SPSS v25 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Bağlanma dayanımı (MPa=N/mm²) için elde edilen verilerin çalışmada dikkate alınan tüm faktörlere göre tanıtıcı istatistik değerleri tablo 4’de verilmiştir. 20 kesitten elde edilen bağlanma dayanımı (MPa=N/mm²) üzerine etkisi araştırılan kanal içi ilaç, kanal içi ilaç uzaklaştırma yöntemi, endodontik siman ve simanların yerleştirilme yöntemi faktörlerinin hem ana etkilerinin hem de interaksiyon (birlikte) etkilerinin incelenmesi amacıyla veriler dört faktörlü varyans analizi ile değerlendirilmiştir.

Tablo 4. Bağlanma Dayanımının (MPa=N/mm²) faktörlere göre tanıtıcı istatistik değerleri

Kanal İçi İlaç	İrrigasyon Yöntemi	Endodontik Siman	Yerleştirilme Yöntemi	n	Ort.	SS	Min.	Max.
KONTROL	KONTROL	BiO	MK	20	3,288	1,677	0,639	5,772
			IUV	20	4,044	2,259	0,669	8,738
		MTA	MK	20	0,428	0,301	0,066	1,095
			IUV	20	1,020	0,658	0,096	2,345
DAP	G	BiO	MK	20	2,294	1,418	0,424	5,302
			IUV	20	3,174	1,978	1,175	9,109
		MTA	MK	20	0,254	0,240	0,031	0,866
			IUV	20	0,680	0,272	0,250	1,283
	PUİ	BiO	MK	20	2,571	1,624	0,280	4,761
			IUV	20	4,064	1,575	1,349	6,693
		MTA	MK	20	0,544	0,256	0,071	0,942
			IUV	20	0,785	0,507	0,081	2,113
Ca(OH) ₂	G	BiO	MK	20	3,355	1,448	1,173	6,076
			IUV	20	3,705	2,195	0,691	9,228
		MTA	MK	20	0,280	0,255	0,054	0,975
			IUV	20	0,908	0,324	0,451	1,893
	PUİ	BiO	MK	20	3,535	2,081	0,890	9,011
			IUV	20	4,272	2,641	0,528	9,365
		MTA	MK	20	0,958	0,445	0,294	1,811
			IUV	20	0,968	0,555	0,302	2,264

Tablo 5’de görüldüğü üzere, yapılan varyans analizi sonucunda faktörler arasındaki interaksiyonlar istatistiksel olarak önemli bulunmazken ($p>0.05$), tüm faktörlerin esas

etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (sırasıyla, $p<0.05$; $p<0.05$; $p<0.001$; $p<0.001$). Buna uygun olarak, faktörlerin seviye ortalamaları arasındaki farklılıklar %5 önem düzeyinde Tukey testi ile karşılaştırılmış ve sonuçları Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 5. Bağlanma Dayanımı (MPa=N/mm²) için varyans analizi sonuçları

Varyasyon Kaynağı	SD	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F-Değeri	p-Değeri
Kanal İçi İlaç	1	10,891	10,891	5,53	0,019*
İrrigasyon Yöntemi	2	14,817	7,408	3,76	0,024*
Endodontik Siman	1	927,416	927,416	470,89	0,000***
Yerleştirilme Yöntemi	1	46,383	46,383	23,55	0,000***
İlaç*İrrigasyon Yöntemi	2	5,453	2,726	1,38	0,252
İlaç*End.Siman	1	3,052	3,052	1,55	0,214
İlaç*Yerleştirme Y.	1	1,442	1,442	0,73	0,393
İrrigasyon *Siman	2	2,332	1,166	0,59	0,554
İrrigasyon*Yerleştirme	2	0,211	0,106	0,05	0,948
Siman*Yerleştirme	1	5,139	5,139	2,61	0,107
İlaç*İrrigasyon*Siman	2	2,252	1,126	0,57	0,565
İlaç*İrrigasyon*Yerleş.	2	1,265	0,632	0,32	0,725
İlaç*Siman*Yerleş.	1	1,318	1,318	0,67	0,414
İrrigasyon*Siman*Yerleş tırme	2	5,006	2,503	1,27	0,282
İlaç*İrrigasyon* Siman*Yerleştirme	2	0,713	0,356	0,18	0,835
Hata	456	898,087	1,969		

SD, Serbestlik Derecesi

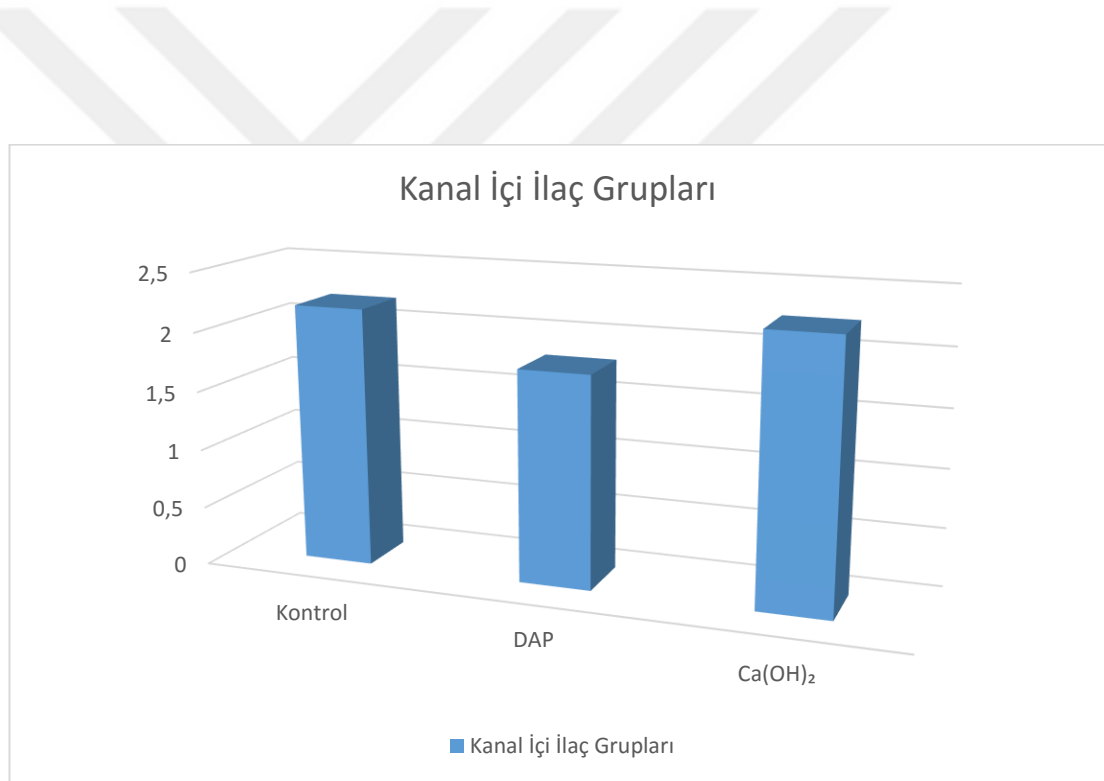
*, Varyans Analizine göre, istatistiksel olarak önemli ($p<0,05$)

***, Varyans Analizine göre, istatistiksel olarak önemli ($p<0,001$)

Tablo 6. Kontrol, DAP, Ca(OH)₂ ilaç uygulamalarının bağlanma dayanımı (MPa=N/mm²) karşılaştırma sonuçları

Kanal İçi İlaç Grupları	n	Ortalama	SS	Min.	Max.	P-Değeri
Kontrol Grubu	80	2,195	2,083	0,066	8,738	0,019*
DAP Grubu	160	1,796	1,774	0,031	9,109	
Ca(OH) ₂ Grubu	160	2,248	2,129	0,054	9,365	

SS: Standart Sapma; DAP: ikili antibiyotik patı; Ca(OH)₂:Kalsiyum Hidroksit; *, istatistiksel olarak önemli (p<0,05)

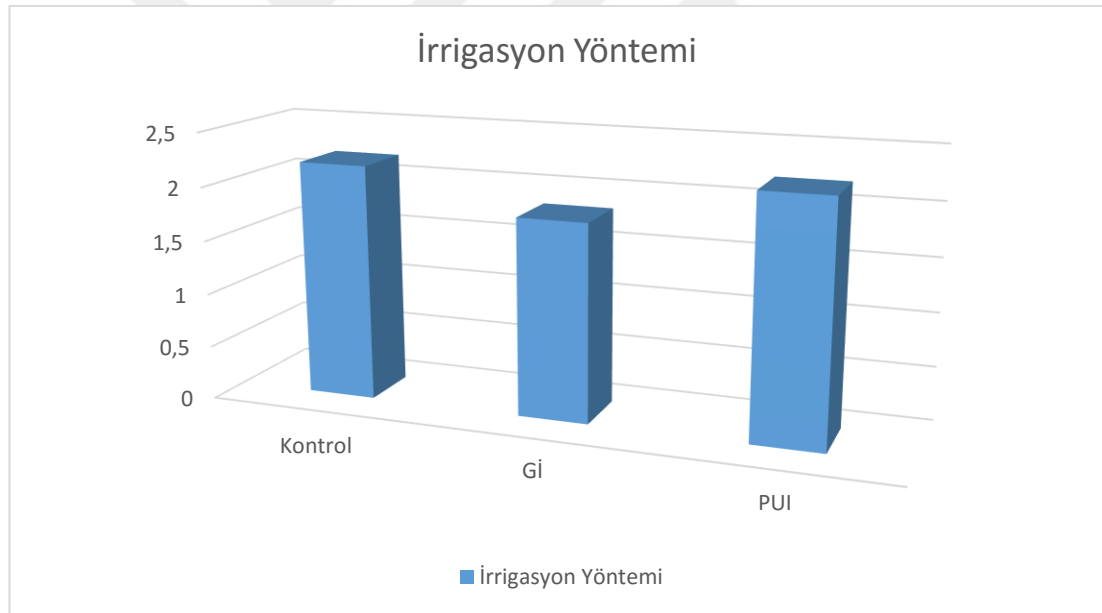


Grafik 1. Kanal içi ilaç gruplarının bağlanma dayanımı değerleri

Tablo 7. EDTA uzaklaştırma yöntemine göre bağlanma dayanımı (MPa=N/mm²) karşılaştırma sonuçları

İrrigasyon Yöntemine Göre Gruplar	n	Ortalama	SS	Min.	Max.	p-Değeri
Kontrol	80	2,195	2,083	0,066	8,738	0,024*
Gİ	160	1,831	1,857	0,031	9,228	
PUI	160	2,212	2,064	0,071	9,365	

SS: Standart Sapma; Gİ: Geleneksel İrrigasyon; PUI: Pasif Ultrasonik İrrigasyon; *, istatistiksel olarak önemli (p<0,05)

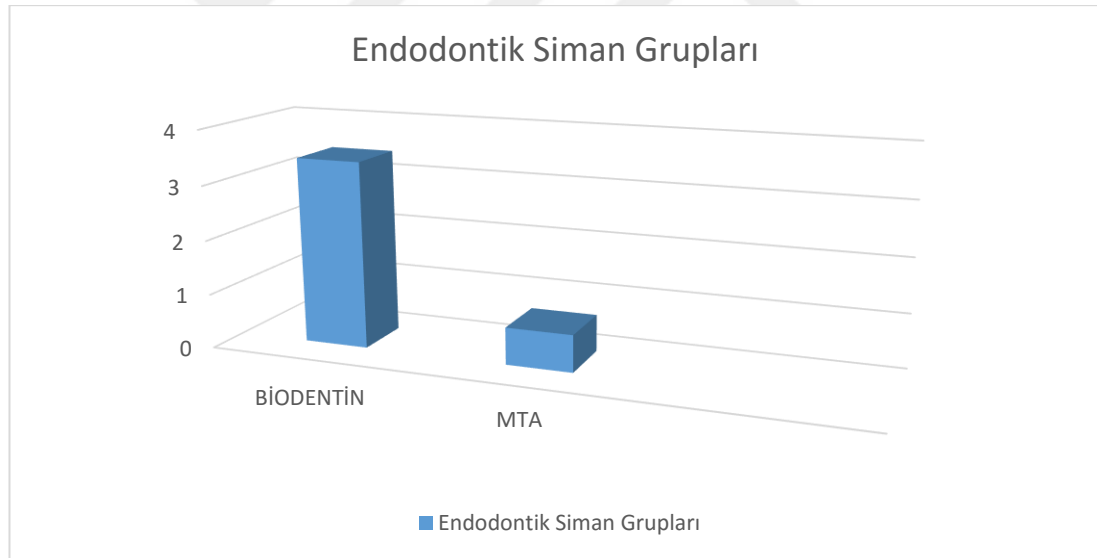


Grafik 2. İrrigasyon yöntemlerinin bağlanma dayanımı değerleri

Tablo 8. Endodontik simanlara göre bağlanma dayanımı (MPa=N/mm²) karşılaştırma sonuçları

Endodontik Siman Grupları	n	Ortalama	SS	Min.	Max.	p-Değeri
Biodentin	200	3,430	1,980	0,280	9,365	0,000***
MTA	200	0,682	0,484	0,031	2,345	

SS: Standart Sapma; *, istatistiksel olarak önemli (p<0,001)

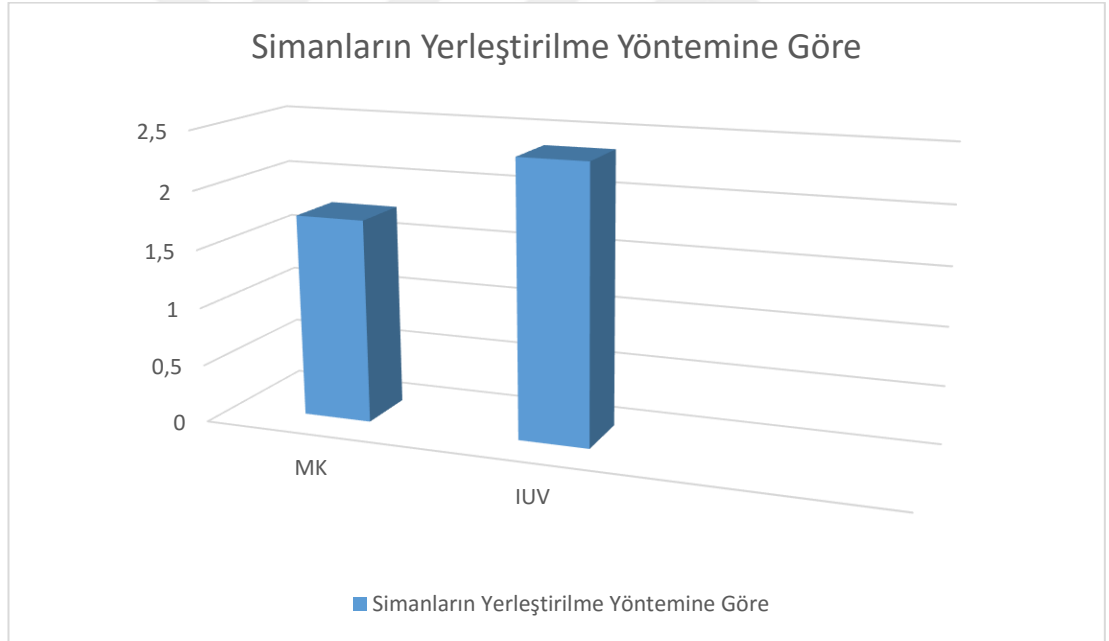


Grafik 3. Endodontik simanların bağlanma dayanımı değerleri

Tablo 9. Endodontik simanların yerleştirilme yöntemlerine göre bağlanma dayanımı (MPa=N/mm²) karşılaştırma sonuçları

Simanların Yerleştirilme Yöntemine Göre	n	Ortalama	SS	Min.	Max.	p-Değeri
MK	200	1,751	1,764	0,031	9,011	0,000***
IUV	200	2,362	2,156	0,081	9,365	

SS: Standart Sapma; MK: Manuel kondenzasyon; IUV:indirekt ultrasonik vibrasyon *, istatistiksel olarak önemli (p<0,001)



Grafik 4. Endodontik simanların yerleştirilme yöntemlerine göre bağlanma dayanımı değerleri

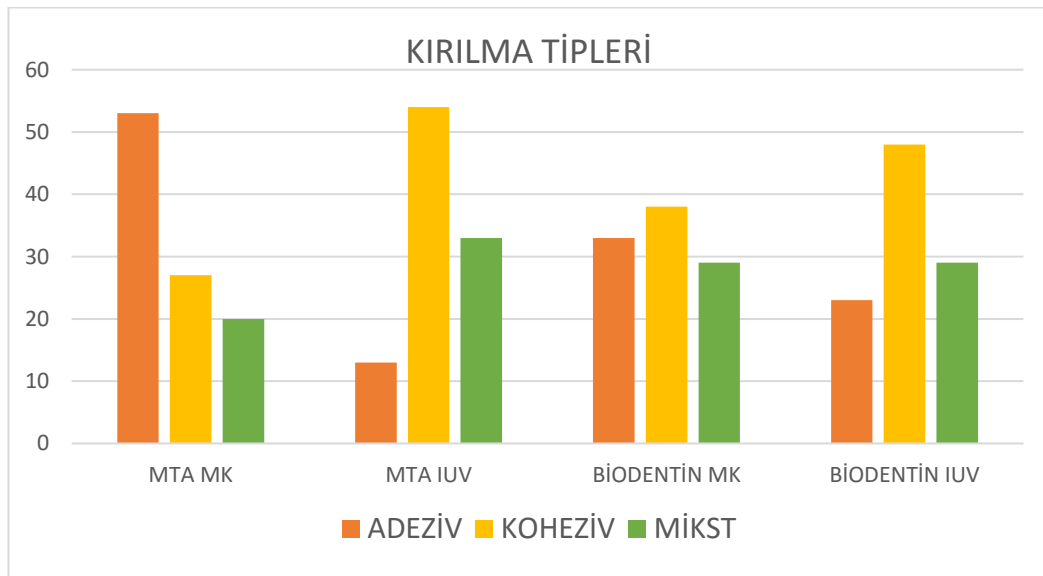
4.1. Kırılma Tiplerine Ait Stereomikroskop Analizi Bulguları

Push-out testleri sonrasında 400 adet (100*4) örnek stereo motorize mikroskopta incelenerek kırılma tipleri şekilleri aşağıdaki şekilde kaydedildi (Şekil 14) (Tablo 10). Örneklerin stereo motorize mikroskopta incelemesinden sonra koheziv başarısızlık Biodentin ve indirekt ultrasonik vibrasyon gruplarında en fazla gözlenen kırılma tipi olduğunu ortaya koyarken, adeziv başarısızlık MTA'nın manuel kondenzasyon gruplarında en fazla gözlenen kırılma tipi olmuştur.

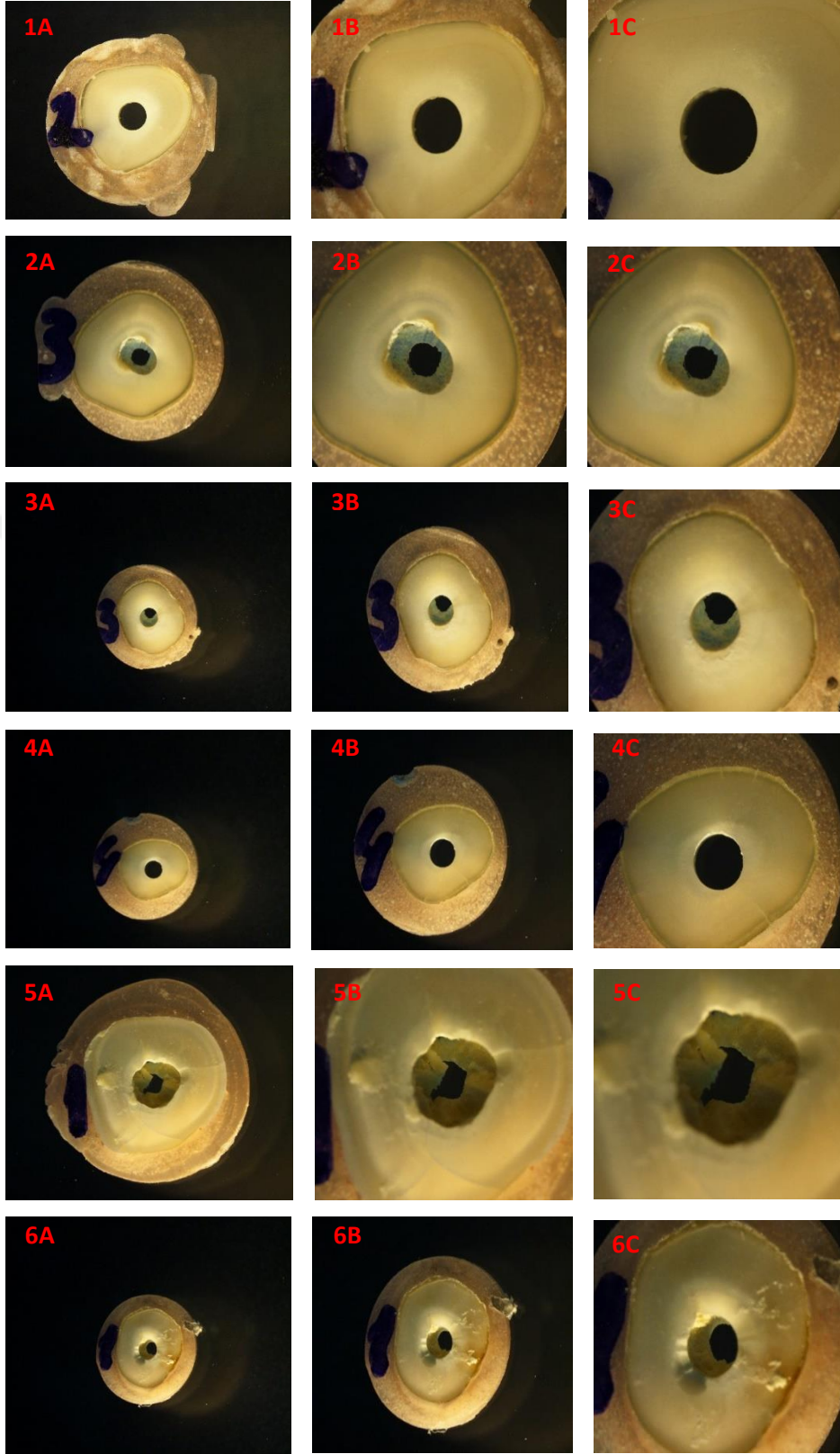
Tablo 10. Gruplara ait kırılma tiplerinin dağılımı

		Kırılma Tipi (n %)		
Endodontik Siman	Yerleştirilme Tekniği	Adeziv	Koheziv	Karışık
MTA	MTA MK	53	27	20
	MTA IUV	13	54	33
BİODENTİN	BİODENTİN MK	33	38	29
	BİODENTİN IUV	23	48	29

MK: Manuel kondenzasyon; IUV:indirekt ultrasonik vibrasyon



Grafik 5. Endodontik simanların ve yerleştirilme yöntemlerinin kırılma tiplerinin karşılaştırılması



Şekil 14. 1,2 ve 3 no'lu kesitler sırasıyla MTA'nın adeziv, koheziv ve mikst tip kırılma görüntülerini; 4,5,6 no'lu kesitler sırasıyla Biodentine'nin adeziv, koheziv ve mikst tip kırılma görüntülerini; A,B,C ise sırasıyla 1X,2X,3X büyütme görüntülerini göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Travma, çürük nedeniyle pulpa nekrozu ve kök gelişiminin durması immatür devital dişlerde tedavi aşamalarını zorlaştırarak erken diş kayıplarına neden olabilir. Kök gelişimi tamamlanmamış dişlerde ince dentin duvarları ve kök ucunun kapanmaması nedeni ile kanalların temizlenmesi, şekillenmesi ve üç boyutlu olarak doldurulmasında zorluklar ortaya çıkmaktadır (Trope, 2010). Rejeneratif endodontik tedavi ile olgunlaşmamış dişlerin apeks ve kanal boşluğundaki hastalıklı veya eksik dokuları fizyolojik olarak yenilerek dentisyonun fonksiyonel, doğal ve eski haline getirilmesine yardımcı olunabilir (Law, 2013).

Çeşitli endodontik tedavilerin başarısızlığının olası bir nedeni olan apikal ve koronal sızıntı, endodontik materyalin, kök kanal dentinine marjinal adaptasyonu ve bağlanma kuvveti ile ilişkilidir (Schilder, 1967). Fonksiyonel güçler veya restoratif materyallerin yerleştirilmesi sırasında uygulanan kuvvetler de dahil olmak üzere endodontik materyallerin yerinden çıkma kuvvetlerine direnç göstermesi ve bunların dentin ile olan bağlarını koruması gerektiği çalışmalarda gösterilmiştir (Küçükkaya ve ark., 2016). Bu sebeple rejeneratif endodontik tedavilerde, pulpa boşluğu bariyeri olarak kullanılacak kalsiyum silikat esaslı simanlar tedavinin başarısı ve uzun dönem prognozunu belirleyici olması açısından kök kanal dentinine iyi bağlanma göstermelidir (Lin ve ark., 2014; Shokouhinejad ve ark., 2010; Güneşer ve ark., 2013).

Revaskularizasyon tedavilerinde mekanik temizlik önerilmez veya minimal düzeyde önerilir. Preperasyon sırasında ince ve zayıf kök dentin duvarları kırılabilir ve kanalın apikal bölgesinde canlılığını sürdürebilen kök hücrelerine zarar verilebilir (Wigler ve ark., 2013). Daha önceki çalışmalarda matur dişlerde kanal içi medikamentlerin mevcut irrigasyon yöntemleri kullanılarak kök kanal duvarlarından tamamen kaldırılamadığı gösterilmiştir (Rödiger ve ark., 2010; Arslan ve ark., 2014). İmmatür dişlerde rejeneratif prosedürler düşünüldüğünde mekanik preperasyon olmadan kanal içi ilaçların kanaldan tamamen uzaklaştırılması daha da zorlaşır (Nagaş ve ark., 2016).

Kanal içi ilaçların uzaklaştırılmayan kalıntıları kök kanal dentininin kimyasal yapısını, endodontik simanların adezyonunu ve penetrasyon özelliklerini etkileyerek siman-dentin ara yüzünün bütünlüğünü arttıran mikromekanik yüzey kilitleme

özelliklerini azaltabilir (Kawashima ve ark., 2009). Kanal içi ilaçların silikat esaslı simanların dentine bağlanma gücüne etkisi literatürde araştırılmaktadır. Bu ilaçların dentin tübüllerine penetrasyonlarının yüksek olması nedeniyle kanaldan çıkarılmaları güç olduğu için bağlanma kuvvetini olumsuz etkilemektedir (Berkhoff ve ark., 2014; Kim ve ark., 2010).

Genç hastalarda immatür üst ön daimi kesici dişlerde vitalite kaybına sebep olan en güçlü etken dental travmadır. Yapılan bir araştırmaya göre 15 yaş altı çocuklarda dental travma sonrası zarar gören dişler tedavi edilmemekte, bu dişlerin gelişimleri duraklamakta ve tedavisi ileri yaşlara sarkabilmektedir (Harker ve Morris, 2005). Sıklıkla genç hastalarda ve üst anterior bölgedeki dişlerde görülen bu durum hastalar için kaygı vericidir (Thelen ve ark., 2011). Bu nedenle çalışmamızda kullanılacak dişler üst daimi santral kesici diş grubundan oluşmaktadır.

İmmatür dişlerle ilgili yapılan in vitro çalışmalarda, simüle immatür diş modelleri için, çalışmalarda kullanılacak dişlerin tek köklü, tek kanallı, kök uçlarının kapalı olması ve çalışma sonuçlarını değiştirebilecek her hangi bir çürük, kron-kök kırığı, çatlak hattı, kalsifikasyon, önceki kanal tedavisi ya da kök rezorbsiyonu gibi durumların bulunmaması gerekmektedir (Stuart ve ark., 2006; Hatibovic-Kofman ve ark., 2006). Çalışmamızda kullanılan dişler bu kriterlere uygun olarak seçilmiştir.

Diş çekiminden sonra dentinde birtakım yapısal değişiklikler meydana geldiği, bu nedenle de deney zamanına kadar dişlerin solüsyonlar içinde saklanması gerektiği bildirilmiştir. Bu amaçla en çok kullanılan solüsyonlar arasında %0,05 timol içeren distile su, %0,5 kloramin-T, %2 glutraldehit, %10 formalin, su, musluk suyu, demineralize su ve steril salin bulunmaktadır (Salz ve Bock, 2010). Fakat bu solüsyonlardan hangisinin kullanılması gerektiği konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada kullanılan dişler, çekimden sonra, kökler üzerindeki periodontal artıklar temizlenerek, deney işlemlerine başlanıncaya kadar, distile su içerisinde bekletilmiştir. Böylece kullanılan örneklerde herhangi bir değişiklik olmadan deneylerin yapılması sağlanmış ve gerçeğe yakın sonuçların elde edilmesi hedeflenmiştir.

Topçuoğlu ve ark. (2014), çalışmalarında immatür dişlerdeki apikal formun sağlanabilmesi için #1 nolu Peeso reamerden başlanarak sırasıyla #6 Peeso reamer kullanıp apekten 1 mm taşkın çalışmışlardır. Nagaş ve ark. (2016) immatür dişlerde yaptıkları çalışmada Protaper döner alet sistemi ile kanal preparasyonunu yapmışlardır. Çalışmamızda immatür diş modeli sağlamak için tüm kökler prosedürlere uygun olarak aynı eğelerle Protaper Next döner alet sistemi kullanılarak ve #6 numaralı peeso reamer apekten 1 mm taşkın çalışarak elde edildi. Tüm dişlerin kök uzunlukları $15\pm 0,5$ mm boyutunda sabitlendi. Apikal foramen çaplarının standardizasyonu 130 nolu K tipi ege ile kontrol edilerek sağlandı.

Endodontik tedavilerde mekanik preparasyon sırasında oluşan smear tabakasının kaldırılması hakkında literatürde bir sonuca varılamamıştır (Torabinejad ve ark., 2002). Bir kısım araştırmacılar smear tabakasının; irrigasyon solüsyonlarının, kanal dolgu maddelerinin, dentin tübüllerine penetrasyonunu önlediğini, bakterilerle ürünlerinin bu bölgede toplanabileceklerini, dental materyallerin dentine yapışmalarına etki edeceğini ve mikromekanik kuvvetler karşısında bağlanma dayanımlarını düşürebileceğinden bahsetmiş ve bu nedenle kaldırılması gerektiğini savunmuştur (Kouvas ve ark., 1998; Takeda ve ark., 1999). Bir kısım araştırmacılar ise smear tabakasının dentin geçirgenliğini azalttığı, bakterilere ve ürünlerine karşı bariyer görevi gördüğünü, böylece dentin tübüllerine bakteri invazyonunu engellediği için kaldırılmaması gerektiğini savunmuşlardır (Dippel ve ark., 1984; Galvan ve ark., 1994). Çalışmamızda, immatür diş modeli elde etmek için kullanılan preparasyonlardan sonra smear tabakasını uzaklaştırmak için 5 ml NaOCl sonrası 5 ml %17 EDTA 5 dakika süre boyunca uygulanmış, son olarak EDTA ve NaOCl'nin uzamış etkilerinden kaçınmak için 10 ml distile su ile kanallar irrigate edilmiştir.

Klorhekzidin diglukonat (CHX) endodontik tedavilerde dirençli mikroorganizamalara karşı etkili bir irriganttır (Yeşilsoy ve ark., 1995). Rejeneratif endodontik tedavilerde %2 CHX konsantrasyonunun başarılı sonuçlar ortaya koyduğunu bildiren vaka raporları literatürde bulunmaktadır. Her ne kadar %2 CHX solüsyonu, rejeneratif endodontik tedavilerde dezenfeksiyon için tek başına veya diğer irrigasyon maddeleri ile birlikte etkili bir şekilde kullanılsa da, son dönemdeki in vitro çalışmalar, %2 CHX'in apikal ve dental pulpa kök hücrelerin canlılığı üzerinde olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir (Banchs ve Trope, 2004; Shin ve ark., 2009;

Trevino ve ark., 2011). Bundan dolayı daha güvenilir irrigasyon solüsyonları tercih edilmiştir.

Endodontide en sık kullanılan irrigant olan NaOCl 'nin % 0,5 - 6 arasında değişim gösteren konsantrasyonları revaskularizasyon ile bildirilen vakalarda çoğunlukla kullanılmıştır (Galler, 2016). Yapılan çalışmalara göre NaOCl'nin bakterisidal, bakteriyostatik ve doku çözücü özellikleri nedeniyle kök kanal irrigantı olarak etkinlik gösterdiği kanıtlanmış olmasına rağmen (Bryce ve ark., 2009; Martin ve ark., 1975), bu irrigantın konsantrasyona bağlı olarak fibroblastlara, periodontal ligament kök hücrelerine, SHED'lere ve SCAP'lere karşı sitotoksik olduğu gösterilmiştir (Chang ve ark., 2001; Heling ve ark., 2001; Wennberg, 1980; Ring ve ark., 2008).

NaOCl' in SCAPs üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar % 0,5 ile %3 konsantrasyonlar arasındaki NaOCl'nin kök hücrelerin sağ kalımına aynı oranda etki gösterirken %6'luk NaOCl'in kök hücrelerin yaşayabilirliğini azalttığı ve farklılaşmalarını olumsuz etkilediğini göstermiştir.% 1,5 NaOCl kullanımının ardından %17 EDTA kullanımı ile %3 NaOCl kullanımının ardından %17 EDTA kullanımı karşılaştırıldığında %1,5 NaOCl konsantrasyonunda daha fazla kök hücre yaşayabilirliği sağladığı belirtilmiştir (Martin ve ark., 2014).

NaOCl'nin konsantrasyona bağlı antimikrobiyal etkinliğine bakıldığında %1,5 oranındaki konsantrasyonun *E.Faecalis* biyofilmini tamamen yok ettiği bildiren çalışmalar varken, bir takım araştırmacılar %1-1,5 oranındaki NaOCl'nin bu biyofilmi tamamen ortadan kaldıramadığını belirtmişlerdir. Bu farklılığın NaOCl'nin irrigasyon süresinden kaynaklandığı düşünülmektedir. 5 dakikalık %1,5 NaOCl irrigasyonunun *E.Faecalis* biyofilmini ortadan kaldırarak kök hücrelere zarar vermeden antimikrobiyal etkinliği sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (Stojicic ve ark., 2013; Ma ve ark., 2015; Ordinola-Zapata ve ark., 2012; Tagelsir ve ark., 2016). Bu çalışmalar neticesinde kök hücre sağ kalımı ve antibakteriyel etki dengesi göz önüne alındığında ve AAE'nin belirttiği tedavi protokolüne göre çalışmamızda ilk seansta %1,5 NaOCl 20 ml ve 20 ml distile su ile 5 dakika süresince geleneksel iğne yöntemi ile irrigasyon yapılmıştır.

Rejeneratif tedavilerde en sık kullanılan kök kanalı dezenfektanları, Hoshino ve ark. (1996) tarafından tanıtılan metronidazol, siprofloksasin ve minosiklinden oluşan üçlü antibiyotik patı ve kalsiyum hidroksittir (Bose ve ark., 2009). Çalışmalar, minosiklinin dişte renk değişikliğine neden olmasından dolayı antibiyotik patında sadece metronidazol ve siprofloksasin kullanarak minosiklinin elimine edilmesini veya minosiklin yerine amoksisilin, sefaklor, doksisisiklin gibi alternatif antibiyotiklerle kombine edileceğini göstermiştir (Thomson ve Kahler, 2010; Hargreaves ve ark., 2013; Bezgin ve ark., 2014; Dabbagh ve ark., 2012; Kahler ve ark., 2014; Alobaid ve ark., 2014). Çalışmamızda klinik şartları daha iyi taklit edebilmek amacıyla renk değişikliğine sebep olmasından dolayı üçlü antibiyotik patından minosiklin çıkartılarak metronidazol ve siprofloksasinden oluşan ikili antibiyotik patı (DAP) hazırlanmıştır.

Ruparel ve ark. (2012) apikal papilla kök hücreleri üzerinde (SCAPs) üçlü antibiyotik patı, ikili antibiyotik patı ve kalsiyum hidroksitin etkilerini değerlendirdikleri bir çalışmada rejeneratif işlemler sırasında kalsiyum hidroksit dışındaki antibiyotik patlarının konsantrasyona bağlı olarak SCAPs üzerinde zararlı etkileri olduğunu göstermişlerdir. Bu sebepten, kanal içi medikamentin kök hücreler üzerinde toksik etkisi olmayacak ve antibakteriyel etkinliğini sağlayabilecek yeterli konsantrasyonda olmasına dikkat edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Literatürde 0,01–0,10 mg/ml altındaki konsantrasyonların kök hücrelere zarar vermediği bildirilirken Cheunsombat ve ark. (2013) 0,39 mg/ml antibiyotikli patın, dental pulpa kök hücreleri ve apikal papilla kök hücreleri üzerine zararlı etki göstermeksizin, bakteri sayısını önemli ölçüde azaltabilecek ideal konsantrasyon olduğunu belirtmişlerdir (Ruparel ve ark., 2012). Son güncel çalışmalara dayanarak AAE'nin de belirttiği rejeneratif endodonti tedavi protokolüne göre antibiyotik konsantrasyonunun 0,1-1,0 mg/ml olması gerektiği belirtilmiştir (Althumairy ve ark., 2014; Diogenes ve ark., 2014). Çalışmamızda metronidazol ve siprofloksasinden oluşan ikili antibiyotik patı (DAP) eşit oranda karıştırılarak hacimce 2:1 toz/distile su olacak şekilde bir gruptaki dişlerin kök kanallarına lentülo yardımıyla uygulanmış, diğer grupta ise kalsiyum hidroksit kullanılmıştır (Topçuoğlu ve ark., 2014; Türk ve ark., 2015).

Literatürde rejeneratif endodontide kullanılan kanal içi ilaçların uygulama zamanı ile ilgili net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Antibiyotik patlarının ve kalsiyum hidroksit'in terapötik etkilerini elde etmek için 2-4 haftalık bir tedavi süresi yeterli görülse de, bazı vakalarda tedavi süreleri 1 haftadan birkaç aya kadar değişmektedir (Shimizu ve ark., 2013; Thibodeau, 2009; Paryani ve Kim, 2013). Bununla birlikte, rejeneratif endodontik tedavilerde uzun süreli olarak kanal içi medikament kullanıldığında, kök dentin yüzey özelliklerinde değişiklikler ve mekanik özelliklerinde bozulma olduğu bildirilmiştir (Türk ve ark., 2015). Amerikan Endodontistler Birliği (AAE), inatçı enfeksiyon geçiren vakalarda ek tedavi süresini de göz önüne alınarak 1-4 hafta arasını kanal içi ilaç uygulama zamanı olarak önermiştir (Jenks ve ark., 2016).

Kanal içi ilaçların uygulanma sürelerinin MTA'nın bağlanma dayanımına etkisini inceleyen bir çalışmada, TAP ve DAP'ın bağlanma dayanımını azaltıcı etkisinin 4. haftanın başlarında ortaya çıktığı bildirilmiş, Ca(OH)₂'in ise 2 ve 4 haftalık uygulama süresinin MTA'nın bağlanma dayanımına etkisini değiştirmediği sonucuna varılmıştır (Türk ve ark., 2015). Topçuoğlu ve ark. (2014) çalışmalarında kanal içi ilaç olarak TAP, DAP, sefaklorlu mTAP ve Ca(OH)₂ kullanmış ve 3 hafta kanal içinde beklettikten sonra MTA'nın kök kanal dentinine bağlanma dayanımı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Nagaş ve ark. (2016) kanal içi ilaç olarak kalsiyum hidroksit, TAP, Amoksisin+Klavulanik asit ve Ledermix kullanmış ve 1 hafta beklettikten sonra ProRoot MTA ve Biodentinin dentine bağlanma dayanımına etkisini incelemişlerdir. Bu bilgiler neticesinde çalışmamızda kullanılan örnek dişler kanal içi ilaçlar 3 hafta bekletilmiş ve bekletildikleri süre boyunca 37°C % 100 nemli ortamda bırakılmıştır.

Ruparel ve ark. (2012) antibiyotik içerikli patların apikal kök hücreler üzerine zararlı etkisinin olabileceğini bildirmiş ve bu nedenle antibiyotik içerikli patların kök kanalından tamamen uzaklaştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Kanal içi ilaçların penetrasyonlarının yüksek olması ve dentin tübüllerine bağlanmaları nedeniyle bu ilaçların kanaldan çıkarılmaları zordur ve bu nedenle bağlanma dayanımı olumsuz şekilde etkilenmektedir (Topçuoğlu ve ark., 2014).

Farklı irrigasyon yöntemlerinin üçlü antibiyotik patın kök kanallarından uzaklaştırılmasındaki etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada patın %88'inin

kanallardan uzaklaştırılmadığı ve dentine 350 µm kadar penetre olabildiği bildirilmiştir (Berkhoff ve ark., 2014).

Arslan ve ark. (2014), farklı antibiyotik içerikli patların kök kanallarından uzaklaştırılmasında kullanılan irrigasyon ajanı ve yönteminin etkisini inceledikleri çalışmalarında %1'lik NaOCl, %2,5'lik NaOCl, %100 etanol, %17'lik EDTA'yı geleneksel iğne irrigasyon yöntemiyle, %1'lik NaOCl'yi pasif ultrasonik aktivasyonla kullanmışlardır. Araştırma sonucunda, 10 ml %1'lik NaOCl'nin pasif ultrasonik irrigasyonla beraber kullandıkları teknikte en fazla pat eliminasyonunun görüldüğünü bildirmişlerdir.

Berkhoff ve ark. (2014) TAP'ın kök kanal sisteminden 20 ml salin ardından 20 ml %17 EDTA'nın EndoAktivator, pasif ultrasonik irrigasyon, EndoVac sistemi ile tamamen uzaklaştırılmadığını, bu durumun TAP'ın dentin içinde 350 µm kadar yüksek difüzyonundan kaynaklanabileceğini göstermiştir. Başka bir çalışma, DAP'ın kök kanal dentininden EndoActivator sistemi kullanıldığında bile tam olarak çıkarılmasının mümkün olmadığını göstermiştir (Arslan ve ark., 2014).

Yücel ve ark. (2013) kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılmasında son irrigasyon yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırdığı çalışmalarında 5 ml 5,25%'lik NaOCl and 5 ml %17 EDTA'yı geleneksel iğne yöntemi, pasif ultrasonik irrigasyon ve EndoVac sistem ile uygulamışlar, EndoVac ve pasif ultrasonik irrigasyonun kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılmasında daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Wiseman ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada pasif ultrasonik aktivasyonun, kök kanalından sonik irrigasyona göre daha fazla kalsiyum hidroksit uzaklaştırdığını bulmuşlardır. PUI'nin kök kanallarından debris uzaklaştırılmasında, pozitif basınçla solüsyon dağılımına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (Lee ve ark., 2004; Plotino ve ark., 2007). Kenee ve ark. (2006) kalsiyum hidroksitin uzaklaştırılmasında ultrasonikle aktivasyonun geleneksel iğne uygulamasına göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Kalsiyum hidroksitin simüle edilmiş immatür dişlerde kök kanallarından uzaklaştırılma yöntemlerini inceleyen bir çalışmada, salin, sodyum hipoklorit (NaOCl), klorhekzidin diglukonat (CHX) solüsyonları kullanılmış, pasif ultrasonik aktivasyon yöntemleri ile geleneksel iğne yöntemi karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya

göre yöntemler ve irrigasyon solüsyonları arasında anlamlı farklılık gözlenmemiş ve kalsiyum hidroksit kanallardan tamamen uzaklaştırılamamıştır (Ok ve ark., 2015). Bu bilgiler neticesinde çalışmamızda kanal içi ilaçların kök kanallarından uzaklaştırılmasında geleneksel iğne ile irrigasyon ve pasif ultrasonik irrigasyon yöntemi kullanılmıştır.

Göktürk ve ark. (2016) Ca(OH)_2 ve DAP kullandıkları çalışmalarında 5 ml 2,5 % NaOCl, 5 ml 17 % EDTA ve 5 ml distile su ile çalışma boyundan 2 mm uzaklıkta 30 saniye süre ile sonik aktivasyon sistemi kullanmışlardır. Topçuoğlu ve ark. (2014) kanal içi ilaçları uzaklaştırmak için 10 ml % 2,5 NaOCl kullanmışlardır. Nagaş ve ark. (2016) çalışmalarında kanal içi ilaçları 5 ml NaOCl manuel aktivasyon sonrası 5 ml EDTA'yı geleneksel iğne ile irrigasyon yöntemi ile uzaklaştırmışlardır. Türk ve ark. (2015) DAP, TAP, Ca(OH)_2 kullandıkları çalışmalarında 2 ml %2,5 NaOCl ve %17 EDTA uygulamışlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda irrigasyon solüsyonları miktarı AAE'nin belirttiği prosedürle uyumlu olarak ilk seans 20 ml NaOCl ardından 20 ml distile su, ikinci seansta ise 20 ml EDTA ardından 20 ml distile su kullanılmıştır.

NaOCl'nin apikal papilla kök hücreleri üzerindeki negatif etkileri, final irrigasyonda EDTA kullanımı ile minimale indirgenmektedir. Dentin yüzeyinin dekalsifikasyonu, smear tabakasının kaldırılması, dentin tübüllerinin ve kollagen fibrillerin açığa çıkması ve dentin matriksinden büyüme faktörlerinin salınması, dentin yüzeyinde hücrel diferansiyasyon için gereklidir. EDTA ile hücrel diferansiyasyon, doku formasyonu ve rejenerasyonu için gerekli optimal koşulların sağlandığı rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, %17'lik etilendiamin tetraasetik asitin (EDTA) ise plateletten zengin plazma (PRP) yapı iskelesinin canlı kalma potansiyelini arttırdığı bildirilmiştir (Trevino ve ark., 2011).

Rejeneratif endodontik prosedürlerde EDTA smear tabakasını kaldırarak ekspozite dentin tübüllerinden büyüme faktörünü açığa çıkararak rejenerasyon için fizyolojik bir ortam sağlar (Galler ve ark., 2011). EDTA'nın pasif ultrasonik aktivasyonundan sonra dentin yüzeyinden büyüme faktörleri salınımını artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (Widbiller ve ark., 2017). EDTA ile dinamik irrigasyonun kök hücrelerine etkisini değerlendiren bir çalışmada konvansiyonel yöntemlere göre

dinamik irrigasyonun apikal papilla kök hücrelerinin dentine bağlantısını artırdığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre irrigasyon ucu koronal sınırdan 3 mm derine yerleştirilmiş ve 20 ml %17'lik EDTA 5 dakika pasif ultrasonik irrigasyon sonrası 30 saniye boyunca aktive edilmiştir (Prompreecha ve ark., 2018). Açık apeksli dişlerde kök hücrelerin yaşayabilirliğini ve kalitesini etkileyen, periapikal dokularda yaralanmaya sebep olabilen irrigasyon ekstrüzyonunun önüne geçebilmek için dinamik irrigasyon yöntemlerinin koronal 3 mm derinliğe kadar uygulanması belirtilmiştir (Malki ve ark., 2012).

Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda 3 haftalık süre sonunda kanal içi ilaçları uzaklaştırmak için AAE'nin belirttiği 2.seans irrigasyon protokolü olan 20 ml %17 EDTA geleneksel iğne ile irrigasyon ve pasif ultrasonik irrigasyon olarak uygulanmış ve ardından 20 ml distile su kullanılmıştır. Çalışmamızda 5 dakika geleneksel iğne ile irrigasyon sonrası pasif ultrasonik aktivasyon için ultrasonik uç koronal 3 mm'e kadar yerleştirilerek 30 saniye ile irrigasyon sağlanmıştır.

Literatürde dolgu tekniği, diş bölümü, kesit kalınlığı ve saklama süresi gibi yöntemsel değişkenlerin endodontik materyallerin yerinden oynatmaya karşı direncini etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Topçuoğlu ve ark. (2014), Türk ve ark. (2015) immatür dişlerde yaptıkları çalışmada push-out testine tabi tutulacak kök kesitlerini kanal içi ilaçları kanala gönderdikten ve simanları yerleştirdikten sonra elde etmişlerdir.

Nagaş ve ark. (2016) kök kesitlerini elde ettikten sonra kanal boşluklarına simanları yerleştirmişler ve daha sonra push-out testini uygulamışlardır. Çalışmamızda, Nagaş ve ark. (2016) uyguladığı yöntemle uyumlu olacak şekilde kesitler elde edildikten sonra test edilecek simanlar kesitlerin kök kanal boşluklarına yerleştirildi. Bu sayede trikalsiyum silikat esaslı simanların sertleşme sonrası dönemlerindeki kırılabilirliğinden dolayı oluşabilecek mikro-başarısızlık veya kırık ihtimalinin eliminasyonu amaçlandı.

Kalsiyum silikat esaslı simanların fiziksel ve kimyasal özellikleri yapısındaki bileşenlerin oranı, saklama koşulları, karıştırma ve yerleştirme tekniği gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bir endodontik tepiciye uygulanan ultrasonik titreşim, materyalin akışını ve sıkışmasını sağlar. Ayrıca, ultrasonik aktivasyonun MTA'nın

yüzey mikro sertliğini, basınç dayanımını, sızdırmazlık yeteneğini arttırdığı ve kanal duvarlarına adezyonunu sağladığı bildirilmiştir (Küçükkaya ve ark., 2016).

Parashos ve ark. (2014) MTA'ya 2 saniyeden 18 saniyeye kadar farklı periyotlarda indirekt yöntemle ultrasonik vibrasyon uygulanmasının materyalin bazı fiziksel özellikleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Ultrasonik vibrasyonun uygulama süresi arttıkça MTA'nın mikrosertlik değerleri düşmüş, boya penetrasyonu artmıştır. İki saniye ultrasonik vibrasyon uygulanan örneklerde mikrosertlik değerleri el ile kondenzasyonuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar MTA'nın 2-8 saniyelik periyotlarda uygulanmasının 10-18 saniyelerdeki uygulamalara göre çok daha az boşluklar bıraktığını bildirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda ultrasonik uygulamanın MTA'nın kompaksiyon ve akışkanlığını artırdığını fakat uzun süreli uygulamanın MTA'nın özelliklerini olumsuz olarak etkilediğini bildirmişlerdir. Küçükkaya ve ark. (2016) MTA ve Biodentin'in yerleştirilme tekniğinin dentin ile bağlantısına etkisini inceledikleri bir çalışmada endodontik tepici ile 2 saniye indirekt ultrasonik vibrasyon uygulamışlardır. Bu bilgiler neticesinde çalışmamızda MTA ve Biodentin, kesitlere el ile kondenzasyon ve indirekt ultrasonik vibrasyon olmak üzere iki yöntemle yerleştirilmiş, indirekt vibrasyon süresi 2 saniye süre ile sınırlı tutulmuştur.

Statik koşullar altında endodontik bir materyal, kök dentin ara yüzünün bütünlüğünü korumaya yardımcı olmalı, fonksiyonel ve operasyonel prosedürler sırasında dolgu malzemesinin yer değiştirmesi nedeniyle tedavi başarısızlığına neden olabilen mikrosızıntı oluşumuna engel olmak için kök kanal dentinine iyi adapte olmalıdır (Huffman ve ark. 2009; Tagger ve ark., 2002). Kök kanal dentini ile endodontik simanlar arasındaki bağlanma dayanımı, literatürde sık kullanılan ve güvenilir bir yöntem olan push-out testiyle sıklıkla değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda endodontik simanların bağlanma dayanımını test etmek amacıyla push-out yöntemini tercih ettik. Bu metodun germe ve makaslama testlerine göre avantajı örnekler arasındaki küçük değişikliklere ve yük uygulanması sırasındaki stres dağılımındaki varyasyonlara daha az hassas olmasıdır ve örneklerin test için hizalamasının kolay olmasıdır (Skidmore ve ark., 2006; Sudsangiam ve Noort, 1999).

Push-out testi kalın kök kesitleri üzerinde uygulandığı zaman düzenli olmayan stres dağılımına sebep olur, bu durum test için önemli bir dezavantajdır. Yapılan çalışmalarda, push-out testlerinde sonuçların yanlış yorumlanmasına yol açacak sürtünme varlığından dolayı 1 mm kalınlığındaki örneklerin, daha kalın örneklerle kıyasla daha az riskli olduğu bildirilmiştir. Bu problemin üstesinden gelebilmek için orijinal push-out testi 1 mm kalınlığında kesitler alınarak modifiye edilmiştir. Bu modifiye teknik kök kanalı içinde bölgesel farklılıkların da test edilebilmesine olanak vermiştir. Bu yöntemin diğer bir avantajı bağlanma dayanımı düşük bile olsa endodontik simanların değerlendirilebilmelerine olanak tanınmasıdır (Loxley ve ark., 2003; Goracci ve ark., 2004). Bu bilgilere dayanarak çalışmamızda push-out testi uygulanmak üzere her diştten 4 adet olmak üzere, koronal bölgeden apikal bölgeye doğru 1'er mm kalınlığında kesitler elde edilmiştir.

Rejeneratif endodontik tedaviler sırasında irrigasyon solüsyonları ve çeşitli kanal içi ilaçlara maruz kalan kök dentin yüzeyi, endodontik simanların okluzal ve işlemsel kuvvetlere maruz kalmasından dolayı bağlanma dayanımının değerlendirilmesi açısından önem kazanmıştır. Kanal içi medikamentlerin ayırt edici fizikokimyasal özellikleri, dentini farklı şekillerde önemli ölçüde etkileyebilir. Kalsiyum hidroksit, yüksek asitli pH değerine sahip DAP'a ($\text{pH} = 3,4 \pm 0,1$) kıyasla yüksek alkali bir pH'a ($\text{pH} = 11,8 \pm 0,1$) sahiptir (Yassen ve ark., 2013; EL-Ma'aita ve ark., 2013). Yassen ve ark. (2013), asidik özelliklerinden dolayı antibiyotik patlarının dentinde demineralizasyon etkisi yarattıklarını belirtmişlerdir. Buna ilave olarak antibiyotik patlarının dentin mikro sertliğini azalttığı, dentin erozyonuna neden olduğu ve pürüzlülüğü arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (Yılmaz ve ark., 2016; Prather ve ark., 2014).

Literatürde kalsiyum hidroksitin 1 ay veya daha kısa sürede dentin özellikleri üzerindeki etkileriyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Yassen ve ark., 2013). Yakın bir zamanda yapılan çalışmalara göre kalsiyum hidroksit uzaklaştırmada irrigasyon solüsyonu olarak EDTA kullanılmadığında dentin mikrosertliği artarken, 10 dakikalık bir EDTA irrigasyonu sonunda dentin mikrosertliğinde azalma gözlemlenmiştir (Yassen ve ark., 2013; Yassen ve ark., 2014; Yassen ve ark., 2015). Kalsiyum hidroksitin kalsiyum silikat esaslı simanların nispeten “daha sert” bir dentinle birleşmesine, antibiyotik patların ise “yumuşak” bir dentin ile birleşmesine

izin verdiği, kalsiyum hidroksitin dentin pH'ını artırarak bu materyallerin mekanik ve bağlanma özelliklerini iyileştirdiği, kalsiyum hidroksit kalıntılarının dentin yüzeyinde kalarak, kalsiyum silikat esaslı siman dentin ara yüzünde sürtünme direnci nedeniyle bağlanma dayanımını etkilediği düşünülmektedir (Saghiri ve ark.,2013; Shetty ve ark., 2014; Saghiri ve ark., 2010; Berkhoff ve ark., 2014).

Rejeneratif tedavilerde kullanılan kanal içi ilaçların etkinliklerinin değerlendirildikleri bir çalışmada, MTA ve Biodentin'in bağlanma dayanımının kullanılan kanal içi ilaca göre değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir (Türk ve Fidler, 2015). Topçuoğlu ve ark. (2014) çalışmalarında, DAP'ın kanal içi ilaç olarak uygulanmasının MTA'nın kök dentine olan bağlanma dayanımını azalttığını Ca(OH)_2 'in ise bağlanma dayanımını etkilemediğini bulmuşlardır. Nagaş ve ark. (2016) Augmentin ve TAP kullandıkları çalışmalarında bu antibiyotiklerin MTA ve Biodentin'in kök dentinine olan bağlanma dayanımını azalttığını, kalsiyum hidroksitin ise bağlanma dayanımını artırdığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde bu çalışma, test edilen endodontik simanların ve kanal içi ilaçların, bağlanma dayanımı değerleri üzerinde belirgin bir etkisinin olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$).

Çalışmamızın sonuçlarına göre kalsiyum hidroksit grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0.05$), DAP uygulanan kesitlerin bağlanma dayanımı kontrol ve kalsiyum hidroksit uygulanan kesitlerden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük çıkmıştır ($p < 0.05$). Bu sonuç çalışmalardaki yöntem farklılıklarından dolayı ortaya çıkmış olabilir. Çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak, kanal içi ilaç olarak DAP kullanımının dentin tübüllerine derin penetrasyonu nedeniyle uzaklaştırılmamasının bir sonucu olarak dentinin demineralizasyonunu, mikro sertlik değerlerini etkilediğini, bu sebeple kalsiyum silikat esaslı siman ve dentin arasında oluşan mekanik ve kimyasal adezyonu azaltıcı etkinin bağlanma değerlerini etkileyebileceğini, kalsiyum hidroksitin dentin yüzeyinde pH'ı artırarak, MTA ve Biodentinin mikromekanik retansiyonunu etkilediğini ve kalsiyum hidroksit kalıntılarıyla reaksiyona girerek marjinal adaptasyonunu artırdığını düşünmekteyiz.

Kanal içi ilaçların uzaklaştırılma yöntemlerinin endodontik simanların bağlanma dayanımına etkisini karşılaştıran bir çalışma literatürde henüz bulunmamaktadır. Benzer çalışma olarak Akçay ve ark. (2015) geleneksel irrigasyon,

lazer ile irrigasyon aktivasyon (PIPS), pasif ultrasonik irrigasyon ve sonik irrigasyon yöntemlerinin epoksi rezin bazlı patların kök kanal dentinine bağlanma dayanımına etkisini inceledikleri çalışmalarında lazer ile irrigasyon aktivasyon ve pasif ultrasonik irrigasyonun daha yüksek bağlanma dayanımı sağladıklarını belirtmişlerdir. Andrabi ve ark. (2014) kök ucu kapalı dişlerde manuel dinamik irrigasyon ve pasif ultrasonik irrigasyonun smear tabakasını kaldırma etkinliğini karşılaştırdığı çalışmalarında, bu iki yöntemin smear tabakasını kaldırmada etkili olduğunu fakat aralarında anlamlı farklılık görülmediğini belirtmişlerdir. Pasif ultrasonik irrigasyon ve geleneksel iğne ile irrigasyonun karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da pasif ultrasonik irrigasyonun smear tabakasını, dentin debrislerini, organik ve inorganik kalıntıları uzaklaştırmada manuel irrigasyondan daha etkili olduğu gösterilmiştir (Paragliola ve ark., 2010). Çalışmamızda hem kalsiyum hidroksit hem de DAP uzaklaştırılmasında, pasif ultrasonik irrigasyon yönteminin geleneksel irrigasyona göre kök kanal dentinine olan bağlanma dayanımını artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Pasif ultrasonik irrigasyonla akustik enerji ultrasonik dalgalar halinde kanal boşluğundaki irrigasyon solüsyonuna iletilerek, dentin tübüllerinin açılmasına, bu durumun da materyallerin dentine daha iyi bağlanma sağladığını düşünmekteyiz.

MTA'nın karıştırma ve kondenzasyon tekniği materyalin kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerini etkileyebilmektedir. MTA'nın yerleştirme tekniği ile ilgili yapılan çalışmalarda literatürde fikir birliğine varılamamıştır. Yeung ve ark. (2006) akrilik rezin bloklarda elle veya el kondenzasyonuna ilave olarak ultrasonik olarak aktive edilerek doldurulan MTA'nın doldurma yoğunluklarını karşılaştırarak kombine olarak yapılan dolumların daha ağır ve yoğun olduklarını bildirmişlerdir. Friedl ve ark. (2016) çekilmiş dişlerde retrokaviteleri önce manuel sonra boşaltarak ultrasonik olarak MTA ile doldurmuşlar, indirekt ultrasonik teknikle doldurulan grupta önemli düzeyde daha yüksek MTA tartımları elde etmişlerdir. Aminoshariae ve ark. (2003) tam aksini savunarak el kondenzasyonu ve direkt ultrasonik vibrasyonla doldurdukları plastik tüpleri mikroskopik ve radyografik olarak inceleyerek el kondenzasyonunun daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Shahi ve arkadaşları (2012), ultrasonik vibrasyon ve geleneksel yöntem dahil olmak üzere çeşitli karıştırma tekniklerinin, MTA'nın yer değiştirme direncini etkilemediğini belirtmiştir.

Son zamanlarda, smear tabakasının kaldırılması ile bağlantılı olarak ultrasonik titreşim kullanan MTA yerleştirme tekniğinin, MTA'nın marjinal adaptasyonunu iyileştirdiği belirtilmiştir (Araújo ve ark., 2013). Küçükkaya ve ark. (2016) indirekt ultrasonik vibrasyon ve manuel kondenzasyon ile yerleştirme tekniklerinin MTA ve Biodentin'in bağlanma dayanımına etkisini inceledikleri çalışmalarında indirekt ultrasonik vibrasyonun materyallerin bağlanma dayanımını anlamlı ölçüde artırdığı belirtilmiştir. Küçükkaya ve ark. (2016) çalışmalarıyla uyumlu olarak çalışmamızda kullanılan kanal içi ilaç uygulamasından bağımsız olarak Biodentin ve MTA'nın indirekt ultrasonik vibrasyonla yerleştirilme tekniğinin manuel kondenzasyon ile karşılaştırıldığında bağlanma dayanımı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Bu sonucun nedeni olarak, smear tabakasını kaldıran irrigasyon protokolleri vasıtasıyla açılan dentin tübüllerine, ultrasonik vibrasyonla yerleştirme tekniğinin materyallerin tübüllere daha iyi nüfus etmesini sağlayarak bağlanma dayanımını artırdığını düşünmekteyiz.

Nagaş ve ark. (2016) kanal içi ilaçların endodontik simanların bağlanma dayanımına etkisini inceledikleri çalışmalarında Biodentin'in MTA'ya oranla daha yüksek bağlanma dayanımına sahip olduğunu bulmuşlardır. Güneşer ve ark. (2013) irrigasyonların bağlanma dayanımına etkisini incelediği çalışmada Biodentin'in bağlanma dayanımının daha yüksek olduğunu, Biodentin'in daha küçük ve daha düzgün partikül boyutunun tübüler penetrasyonunu artırabileceğini ve daha iyi bir mekanik retansiyona neden olabileceğini bildirmiştir. Yazdi ve ark. (2017) kan kontaminasyonunun ProRoot MTA, Biodentin, CEM ve ERRM simanlarının bağlanma dayanımına etkisini karşılaştırıldığı başka bir çalışmada Biodentin'in en yüksek bağlanma değeri gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu etki, Biodentin'in MTA'dan daha belirgin biyomineralizasyon kabiliyeti ile daha da güçlendirilebilir. (Han ve Okiji, 2011; Atmeh ve ark., 2012). Bu çalışmada da test edilen kanal içi ilaçlara ve yerleştirilme tekniklerine bakılmaksızın, Biodentin'in MTA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bağlanma dayanımı değerlerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışmamızda Biodentin'in daha yüksek bağlanma gücü değerlerinin, materyalin açılan dentin tübüllerinin içine girmesini artırma potansiyeline sahip olan ve daha yüksek bağlanma kuvvetine yol açan daha küçük parçacık boyutu ile Biodentin'in dentin tübüllerinde kristal büyümenin sonucu olarak

dentinal köprüler oluşturması ve mikromekanik tutuculuğu artırması ile sağlandığını düşünmekteyiz.

Çalışmanın ikinci bölümünde push-out testi sonucunda oluşan kırılma tiplerini belirleyebilmek amacıyla bütün numuneler, stereomikroskopta incelenmiştir. Küçükkaya ve ark. (2016) farklı yerleştirilme tekniklerinin simanların bağlanma dayanımını etkisini inceledikleri çalışmalarında MTA'nın manuel ve indirekt ultrasonik yerleştirilmesinde daha çok adeziv tipi başarısızlık, Biodentinin manuel ve indirekt ultrasonik yerleştirilmesinde ise daha çok koheziv tipi başarısızlık meydana geldiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda Küçükkaya ve ark.'nın (2016) çalışmalarıyla kısmen uyumlu olarak MTA'nın manuel kondenzasyonunda daha çok adeziv tipi başarısızlık gözlemlenirken, indirekt ultrasonik vibrasyonla daha çok koheziv tipi başarısızlık görülmüştür. Biodentin gruplarında ise her iki yerleştirme tekniğinde de koheziv tip başarısızlık daha fazla gözlemlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre MTA dentinden kolay ayrılırken, Biodentinin koheziv tipi kırılma göstermesi materyalin dentinle bağlantısının yüksek olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmaya göre kanal içi ilaç olarak DAP kullanımı Ca(OH)_2 'e göre MTA ve Biodentin'in bağlanma dayanımını düşürmektedir. Biodentinin bağlanma değeri kanal içi ilaçlardan bağımsız olarak EDTA'nın pasif ultrasonik irrigasyonla uzaklaştırıldığı ve indirekt ultrasonik vibrasyonla yerleştirildiği kesitlerde en yüksek değerlere ulaşmıştır. MTA'nın bağlanma değeri ise kanal içi ilaçlardan bağımsız olarak EDTA'nın geleneksel iğne irrigasyon yöntemi ile uzaklaştırıldığı ve el ile kondenzasyon yöntemi uygulandığı kesitlerde en düşük değerlere ulaşmıştır.

Çalışmamız in vitro koşullarda gerçekleştirilmiş olup ağız içi ortamın (okluzal stresler, kan-tükürük kontaminasyonu vb.) bütünüyle çalışmaya yansıtılması mümkün olmamakla beraber AAE'nin belirttiği rejeneratif endodonti tedavi protokolüne uyularak en yakın sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle materyallerin gerçek bağlanma performanslarının araştırılması için in vitro çalışmaların, mutlaka klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda:

1. Kanal içi ilaç, irrigasyon yöntemi, endodontik siman türü ve yerleştirilme yöntemleri faktörlerinin birbiriyle arasındaki interaksiyonlar istatistiksel olarak önemli bulunmazken ($p>0,05$), tüm faktörlerin bağlanma dayanımına esas etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (sırasıyla, $p<0.05$; $p<0.05$; $p<0.001$; $p<0.001$).
2. Kanal içi ilaç olarak DAP kullanımı kontrol ve Ca(OH)_2 gruplarına göre bağlanma dayanımını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Kontrol grubu ile Ca(OH)_2 grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.
3. Irrigasyon yöntemleri karşılaştırıldığında PUI uygulaması geleneksel iğne ile irrigasyon yöntemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir.
4. Endodontik simanlar karşılaştırıldığında Biodentin MTA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.001$).
5. Siman yerleştirme yöntemine göre indirekt ultrasonik vibrasyon manuel kondenzasyona göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p<0.001$).

KAYNAKLAR

AAE clinical considerations for a regenerative procedure. (2015). Erişim: 4 Ocak 2018.

https://www.aae.org/specialty/wpcontent/uploads/sites/2/2018/06/ConsiderationsForRegEndo_AsOfApril2018.pdf.

Abe S, Yamaguchi S, Amagasa T. (2007). Multilineage cells from apical pulp of human immature tooth with immature apex. *Oral Sci Int*, 4(1):45-58.

Ahmad M, Pitt Ford TJ, Crum LA. (1987). Ultrasonic debridement of root canals: acoustic streaming and its possible role. *Journal of Endodontics*, 13(10):490-499.

Akçay M, Arslan H, Meşe M, şahin NN. (2015). The effect of photon-initiated photoacoustic streaming, ultrasonically and sonically irrigation techniques on the push-out bond strength of a resin sealer to the root dentin. *Clin Oral Investing*, 19(5):1055-61.

Alhadlaq A, Mao JJ. (2005). Tissue-engineered osteochondral constructs in the shape of an articular condyle. *J Bone Joint Surg Am*, 87(5):936-944.

Al-Hezaimi K, Al-Shalan TA, Naghshbandi J, Oglesby S, Simon JH, Rotstein I. (2006). Antibacterial effect of two mineral trioxide aggregate (MTA) preparations against *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus sanguis* in vitro. *J Endod*, 32(11):1053-1056.

Allen AJ, Thomas JJ, Jennings HM. (2007). Composition and density of nanoscale calcium-silicate-hydrate in cement. *Dent Mater*, 6(4):311-316.

Alobaid AS, Cortes LM, Lo J, Nguyen TT, Albert J, Abu-Melha AS, Lin LM, Gibbs JL. (2014). Radiographic and clinical outcomes of the treatment of immature permanent teeth by revascularization or apexification: a pilot retrospective cohort study. *Journal of Endodontics*, 40(8):1063-1070.

Althumairy RI, Teixeira FB, Diogenes A. (2014). Effect of dentin conditioning with intracanal medicaments on survival of stem cells of apical papilla. *Journal of Endodontics*, 40(4):521-525.

Aminosshariae A, Hartwell GR, Moon PC. (2014). Placement of mineral trioxide aggregate using two different techniques. *Journal of Endodontics*, 29(10):679-82.

Andrabi SM, Kumar A, Zia A, Iftexhar H, Alam S, Siddiqui S. (2014). Effect of passive ultrasonic irrigation and manual dynamic irrigation on smear layer removal from root canals in a closed apex in vitro model. *J Invest Clin Dent*, 5(3):188-93.

Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. (2002). Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol*, 18(3):134-137.

- Andreasen JO, Munksgaard EC, Bakland LK. (2006). Comparison of fracture resistance in root canals of immature sheep teeth after filling with calcium hydroxide or MTA. *Dent Traumatol*, 22(3):154-156.
- Araújo AC, Nunes E, Fonseca AA, Cortes MI, Horta MC, Silveira FF. (2013). Influence of smear layer removal and application mode of MTA on the marginal adaptation in immature teeth: a SEM analysis. *Dent Traumatol*, 29(3):212-7.
- Arens DE, Torabinejad M. (1996). Repair of furcal perforations with mineral trioxide aggregate: two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 82(1):84-88.
- Arslan H, Akçay M, Çapar ID, Ertaş H, Ok E, Uysal B. (2014). Efficacy of needle irrigation, EndoActivator, and photon-initiated photoacoustic streaming technique on removal of double and triple antibiotic pastes. *J Endod*, 40(9):1439-1442.
- Arslan H, Çapar I, Saygılı G, Uysal B, Gök T, Ertaş H, Topçuoğlu H. (2014). Efficacy of various irrigation protocols on the removal of triple antibiotic paste. *Int Endontic J*, 47(6):594-599.
- Asgary S, Parirokh M, Eghbal MJ, Brink F. (2005). Chemical differences between white and gray mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 31(2):101-103.
- Asgary S, Thi M, Eghbal MJ, Stowe S, Brink F. (2006). A qualitative X-ray analysis of white and grey mineral trioxide aggregate using compositional imaging. *Journal of materials science. Materials in Medicine*, 17(2):187-191.
- Ateş U. (2016). Let's familiarize ourselves with the stem cell. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 1(1):19-28.
- Atmeh AR, Chong EZ, Richard G, Festy F, Watson TF. (2012). Dentin-cement interfacial interaction: calcium silicates and polyalkenoates. *Journal of Dental Research*, 91(5):454-9.
- Baker NA, Eleazer PD, Averbach RE, Seltzer S. (1975). Scanning electron microscopic study of the efficacy of various irrigating solutions. *J Endod*, 1(4):127-35.
- Banchs F, Trope M. (2004). Revascularization of immature permanent teeth with apical periodontitis: new treatment protocol? *J Endod*, 30(4):196-200.
- Barron JA, Krizman DB, Ringeisen BR. (2005). Laser printing of single cells: statistical analysis, cell viability, and stress. *Ann Biomed Eng*, 33(2):121-130.
- Bates CF, Carnes DL, del Rio CE. (1996). Longitudinal sealing ability of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *J Endod*, 22(11):575-578.
- Becerra P, Ricucci D, Loghin S. (2014). Histological study of a human immature permanent premolar with chronic apical abscess after revascularization/revitalization. *J Endod*, 40:133-9.

- Berkhoff JA, Chen PB, Teixeira FB, Diogenes A. (2014) Evaluation of triple antibiotic paste removal by different irrigation procedures. *J Endod*, 40(8):1172-1177.
- Bezerra da Silva J, Carvalho E, Hartskeerl RA, Ho PL (2011). Evaluation of the use of selective PCR amplification of LPS biosynthesis genes for molecular typing of leptospira at the serovar level. *Curr Microbiol*, 62(2):518-524.
- Bezgin T, Sönmez H. (2015). Review of current concepts of revascularization/revitalization. *Dent Traumatol*, 31(4):267-273.
- Bhaskar SN. (1992). Orban's Oral Histology and Embryology: 11th (eleventh) Edition, Mosb. St Louis Pages 182-185.
- Bhavna V, Chaitanya KP, Gandi P, Patel J, Dola B, Reddy RB. (2015). Evaluation of antibacterial and antifungal activity of new calcium-based cement (Biodentine) compared to MTA and glass ionomer cement. *J Conser Dent*, 18(1):44-46.
- Black A, Redmond AO, Steen HJ, Oborska IT. (1990). Tolerance and safety of ciprofloxacin in paediatric patients. *J Antimicrob Chemother*, 26 Suppl F:25-9.
- Blau HM, Brazelton TR, Weimman JM. (2001). The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell*, 106: 829-841.
- Bonadio J, Smiley E, Patil SP, Goldstein. (1999). Localized, direct plasmid gene delivery in vivo: prolonged therapy results in reproducible tissue regeneration. *Nat Med*, 5(7):753-759.
- 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):1343-9.
- Braz MG, Camargo E, Salvadori DMF, Marques M, Ribeiro D. (2006). Evaluation of genetic damage in human peripheral lymphocytes exposed to mineral trioxide aggregate and Portland cements. *J Oral Rehabil*, 33(3):234-239.
- Brazelton TR, Blau HM. (2005). Optimizing techniques for tracking transplanted stem cells in vivo. *Stem Cells Int*, 23(9):1251-1265.
- Bryce G, O'Donnell D, Ready D, Ng YL, Pratten J, Gulabivala K. (2009). Contemporary root canal irrigants are able to disrupt and eradicate single- and dual-species biofilms. *J Endod*, 35(9):1243-8.
- Camilleri J, Montesin FE, Di Silvio L, Pitt Ford, TR. (2005). The chemical constitution and biocompatibility of accelerated Portland cement for endodontic use. *International Endodontic Journal*, 38(11):834-842.

Camilleri J, Pitt Ford, TR. (2006). Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material. *International Endodontic Journal*, 39(10):747-754.

Camilleri, J. (2008). Characterization of hydration products of mineral trioxide aggregate. *International Endodontic Journal*, 41(5):408-417.

Camilleri J, Sorrentino F, Damidot D. (2013). Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement, Biodentine and MTA Angelus. *Dent Mater J*, 29(5):580-593.

Caron G, Azerad J, Faure MO, Machtou P, Yves B. (2014). Use of a new retrograde filling material (Biodentine) for endodontic surgery: two case reports. *Int J Oral Sci*. 6(4):250-53.

Castellucci A, Papaleoni M. (2009). The MAP System, A perfect carrier for MTA in clinical and surgical endodontics. *Roots*, 5(3):18-22.

Chacko DV, Kurikose DS. (2006). Human pulpal response to mineral trioxide aggregate (MTA): a histologic study. *J Clin Pediatr Dent*, 30(3):203-209.

Chang YC, Huang FM, Tai KW, Chou MY. (2001). The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine on cultured human periodontal ligament cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92(4):446-50.

Chen X, Bao ZF, Liu Y, Liu M, Jin XQ, Xu XB. (2013). Regenerative endodontic treatment of an immature permanent tooth at an early stage of root development: a case report. *J Endod*, 39(5):719-722.

Chow, TW. (1983). Mechanical effectiveness of root canal irrigation. *Journal of Endodontics*, 9(11): 475-479.

Chueh LH, Huang GT. (2006). Immature teeth with periradicular periodontitis or abscess undergoing apexogenesis: a paradigm shift. *J Endod*, 32(12):1205-1213.

Chuensombat S, Khemaleelakul S, Chattipakorn S, Srisuwan T. (2013). Cytotoxic effects and antibacterial efficacy of a 3-antibiotic combination: an in vitro study. *J Endod*, 39(6):813-9.

Cotti E, Mereu M, Lusso D. (2008). Regenerative treatment of an immature, traumatized tooth with apical periodontitis: Report of a case. *J Endod*, 34(5):611-616.

Cvek M. (1992). Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endod Dent Traumatol*, 8(2):45-55.

Çalışkan, MK. (2006). Endodontide Tanı ve Tedaviler. (1. Bs.). İstanbul. Nobel Kitabevi.

- Dabbagh B, Alvaro E, Vu DD, Rizkallah J, Schwartz S.(2012).Clinical complications in the revascularization of immature necrotic permanent teeth. *Pediatr Dent*, 34(5):414-7.
- Dammaschke T, Gerth HU, Zuchner H, Schafer E. (2005). Chemical and physical surface and bulk material characterization of white ProRoot MTA and two Portland cements. *Dental Materials*, 21(8): 731-738.
- Dankner E, Harari D, Rotstein I. (1996). Dens evaginatus of anterior teeth. Literature review and radiographic survey of 15,000 teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 81(4):472.
- Dayangaç, B. (2000). Kompozit Rezin Restorasyonlar. (1.Bs.). Ankara. Güneş Kitabevi.
- Della Bona A, Van Noort R. (1995). Shear vs. tensile bond strength of resin composite bonded to ceramic. *J Dent Res*, 74(9):1591-1596.
- Ding SJ, Kao CT, Shie MY, Hung C, Huang TH. (2008).The physical and cytological properties of white MTA mixed with Na₂HPO₄ as an accelerant. *J Endod*, 34(6):748-751.
- Ding G,Wang W, Liu Y, An Y, Zhang C, Shi S ve ark. (2010). Effect of cryopreservation on biological and immunological properties of stem cells from apical papilla. *J Cell Physiol*, 223(2): 415- 22.
- Diogenes AR, Henry MA, Teixeira FB, Hargreaves KM. (2013). An update on clinical regenerative endodontics. *Endodontic Topics*, 28(1):2-23.
- Diogenes AR, Ruparel NB, Teixeira FB, Hargreaves KM. (2014). Translational Science in Disinfection for Regenerative Endodontics. *J Endod*, 40(4):S52-7.
- Diogenes A, Hargreaves KM. (2017). Microbial Modulation of Stem Cells and Future Directions in Regenerative Endodontics. *Journal of Endodontics*, 43(9):95-101.
- Dippel H, Borggreven J, Hoppenbrouwers P. (1984). Morphology and permeability of the dentinal smear layer. *J Prosthet Dent*, 52(5):657-662.
- D’Mello G, Moloney L. (2017). Management of coronal discoloration following a regenerative endodontic procedure in a maxillary incisor. *Aust Dent J*, 62(1):111-116.
- Elisseeff J, Puleo C, Yang F, Sharma B. (2005). Advances in skeletal tissue engineering with hydrogels. *Orthod Craniofac Res*, 8(3):150-161.
- EL-Ma’aita AM, Qualtrough AJ, Watts DC. (2013). The effect of smear layer on the push-out bond strength of root canal calcium silicate cements. *Dent Mater*, 29(7):797-803.

- Estefan BS, El Batouty KM, Nagy MM, Diogenes A. (2016). Influence of Age and Apical Diameter on the Success of Endodontic Regeneration Procedures. *Journal of Endodontics*, 42(11):1620-1625.
- Estrela C, Pesce HF. (1996). Chemical analysis of the liberation of calcium and hydroxyl ions from calcium hydroxide pastes in connective tissue in the dog--Part I. *Brazilian Dental Journal*, 7(1):41-46.
- Estrela C, de Alencar AHG, Kitten GT, Vencio EF, Gava E. (2011). Mesenchymal Stem Cells in the Dental Tissues: Perspectives for Tissue Regeneration. *Braz Dent J*, 22(2):91-98.
- Fava LR, Saunders WP. (1999). Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *International Endodontic Journal*, 32(4):257-282.
- Flanagan TA. (2014). What can cause the pulps of immature, permanent teeth with open apices to become necrotic and what treatment options are available for these teeth. *Aust Endod J*, 40(3):95-100.
- Felthaus O, Ernst W, Driemel O, Reichert TE, Schmalz G, Morsczeck C. (2010). TGF-beta stimulates glial-like differentiation in murine dental follicle precursor cells (mDFPCs). *Neurosci Lett*, 471(3):179-84.
- Fortier LA. (2005). Stem Cells: Classifications, controversies and clinical applications. *Vet Surg*, 34: 452-455.
- Fouad AF, Verma P. (2014). Healing after regenerative procedures with and without pulpal infection. *J Endod*, 40(4):58-64.
- Frank AL. (1966). Therapy for the divergent pulpless tooth by continued apical formation. *J Am Dent Assoc*, 72(1):87-93.
- Frankenberger R, Kramer N, Petschelt A. (2000). Technique sensitivity of dentin bonding: effect of application mistakes on bond strength and marginal adaptation. *Oper Dent*, 25(4):324-30.
- Fridland M, Rosado R. (2003). Mineral trioxide aggregate (MTA) solubility and porosity with different water-to-powder ratios. *J Endod*, 29(12):814-817.
- Fridland M, Rosado R. (2005). MTA solubility: a long term study. *J Endod*, 31(5):376-379.
- Friedl CC, Williamson AE, Dawson DV, Gomez MR, Liu W. (2016). Comparison of Mechanical and Indirect Ultrasonic Placement Technique on Mineral Trioxide Aggregate Retrofill Density in Simulated Root-end Surgery. *J Endod*, 42(4):650-3.
- Fukuda J, Khademhosseini A, Yeh J, Eng G, Cheng J, Farokhzad OJ ve ark. (2006). Micropatterned cell co-cultures using layer-by-layer deposition of extracellular matrix components. *Biomaterials*, 27(8):1479-86.

Galler KM, D'Souza RN, Federlin M. (2011). Dentin conditioning codetermines cell fate in regenerative endodontics. *J Endod*, 37:1536–1541.

Galler KM. (2016). Clinical procedures for revitalization: current knowledge and considerations. *Int Endod J*, 49(10):926-36.

Galvan DA, Ciarlone AE, Pashley DH, Kulild JC, Primack PD, Simpson MD. (1994). Effect of smear layer removal on the diffusion permeability of human roots. *J Endod*, 20(2):83-86.

Gandia C, Arminan A, Garcia-Verdugo JM, Lledo E, Ruiz A, Minana MD ve ark. (2008). Human dental pulp stem cells improve left ventricular function, induce angiogenesis, and reduce infarct size in rats with acute myocardial infarction. *Stem Cells*, 26(3):638–645.

Gathani KM, Raghavendra SS. (2016). Scaffolds in regenerative endodontics: A review. *Dent Res J (Isfahan)*, 3(5):379-386.

Gilad JZ, Teles R, Goodson M, White RR, Stashenko P. (1999). Development of a clindamycin-impregnated fiber as an intracanal medication in endodontic therapy. *J Endod*, 25(11):722-7.

Goldberg, M. (2006). The impact of bioactive molecules to stimulate tooth repair and regeneration as part of restorative dentistry. *Dental Clinics of North America*, 50(2):277-298.

Goracci C, Tavares AU, Fabianelli A, Monticelli F, Raffaelli O, Cardoso PC. (2004). The adhesion between fiber posts and root canal walls: comparison between microtensile and push-out bond strength measurements. *European Journal of Oral Sciences*, 112(4):353-361.

Göktürk H, Bayram E, Bayram HM, Aslan T, Üstün Y. (2017). Effect of double antibiotic and calcium hydroxide pastes on dislodgement resistance of an epoxy resin-based and two calcium silicate-based root canal sealers. *Clin Oral Investig*, 21(4):1277-1282.

Grech L, Mallia B, Camilleri J. (2013). Investigation of the physical properties of tricalcium silicate cement-based root-end filling materials. *Dent Mater*, 29(2):20-28.

- Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 5;97(25):13625-30.
- Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A ve ark. (2002). Stem cell properties of human dental pulp stem cells. *J Dent Res*, 81(8):531-5.
- Guo T, Zhao J, Chang J, Ding Z, Hong H, Chen J ve ark. (2006). Porous chitosan-gelatin scaffold containing plasmid DNA encoding transforming growth factor- β 1 for chondrocytes proliferation. *Biomaterials*, 27(7):1095-1103.
- Güneşer MB, Akbulut MB, Eldeniz AU. (2013). Effect of various endodontic irrigants on the push-out bond strength of biodentine and conventional root perforation repair materials. *J Endod*, 39(3):380-384.
- Güven Y, Tuna EB, Dinçol ME, Aktören O. (2014). X-ray diffraction analysis of MTA-Plus, MTA-Angelus and DiaRoot BioAggregate. *Eur J Dent*, 8(2):211-5.
- Haapasalo M, Orstavik, D. (1987). In vitro infection and disinfection of dentinal tubules. *Journal of Dental Research*, 6(8):1375-1379.
- Haapasalo M, Endal U, Zandi HJC. (2005). Eradication of endodontic infection by instrumentation and irrigation solutions. *Endodontic Topics*, 10(1):77-102.
- Han L, Okiji T. (2011). Uptake of calcium and silicon released from calcium silicate-based endodontic materials into root canal dentine. *International Endodontic Journal*, 44(12):1081-7.
- Harker R, Morris J. (2005). Children's dental health in England 2003. London: Office for National Statistics.
- Hargreaves KM, Law AS. (2011). Regenerative Endodontics. Chapter 16. Pathways of the Pulp 10th ed. EDS, Hargreaves KM, Cohen S. Mosby Elsevier, St Louis, MO, 602-619.
- Hargreaves KM, Diogenes A, Teixeira FB. (2013). Treatment options: biological basis of regenerative endodontic procedures. *J Endod*, 39(3):30-43.
- Hargreaves K, Berman L. (2015). Pediatric Endodontics : Endodontic Treatment for the Primary and Young Permanent Dentition. Chapter 24. Pathways of the pulp 11th ed. Mosby Elsevier, St Louis, S:e2-e3.
- Hashem AA, Wanees Amin SA.(2012). The effect of acidity on dislodgment resistance of mineral trioxide aggregate and bioaggregate in furcation perforations: an in vitro comparative study. *J Endod*, 38(2):245-9.

Hatibovic-Kofman S, Raimundo L, Chong L, Moreno J, Zheng L. (2006). Mineral trioxide aggregate in endodontic treatment for immature teeth. *Engineering in Medicine and Biology Society*, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE.

Heling I, Steinberg D, Kenig S, Gavrilovich I, Sela MN, Friedman M. (1992). Efficacy of a sustained-release device containing chlorhexidine and Ca(OH)₂ in preventing secondary infection of dentinal tubules. *International Endodontic Journal*, 25(1):20-24.

Heling I, Rotstein I, Dinur T, Szwec-Levine Y, Steinberg D. (2001). Bactericidal and cytotoxic effects of sodium hypochlorite and sodium dichloroisocyanurate solutions in vitro. *J Endod*, 27(4):278–80.

Hiremath GS, Kulkarni RD, Naik BD. (2015). Evaluation of minimal inhibitory concentration of two new materials using tube dilution method: An in vitro study. *J Conser Dent*, 18(2):159-62.

Hoshino E, Kurihara-Ando N, Sato I, Uematsu H, Sato M, Kota K ve ark. (1996). In-vitro antibacterial susceptibility of bacteria taken from infected root dentine to a mixture of ciprofloxacin, metronidazole and minocycline. *Int Endod J*, 29(2):125-30.

Howard C, Murray PE, Namerow KN. (2010). Dental pulp stem cell migration. *J Endod*, 36(12):1963–6.

Huang GT, Sonoyama W, Chen J, Park SH. (2006). In vitro characterization of human dental pulp cells: various isolation methods and culturing environments. *Cell Tissue Res*, 27:1–12.

Huang GT, Lin LM. (2008). Letter to the editor: comments on the use of the term “revascularization” to describe root regeneration. *J Endod*, 34(5):511-2.

Huang GT, 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.

Huffman B, Mai S, Pinna L, Weller R, Primus C, Gutmann J ve ark. (2009). Dislocation resistance of ProRoot Endo Sealer, a calcium silicate-based root canal sealer, from radicular dentine. *Int Endontic J*, 42(1):34-46.

Hülsmann M. (1997). Dens invaginatus: aetiology, classification, prevalence, diagnosis, and treatment considerations. *Int Endod J*, 30(2):79-90.

- Iohara, K. (2004). Dentin regeneration by dental pulp stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein 2. *Journal of Dental Research*, 83(8):590-595.
- Islam I, Chng H, Yap A. (2006). X-ray diffraction analysis of mineral trioxide aggregate and Portland cement. *Int Endod J*, 39(3):220-225.
- Iwaya S, Ikawa M, Kubota M. (2001). Revascularization of an immature permanent tooth with apical periodontitis and sinus tract. *Dent Traumatol*, 17(4):185-7.
- Jeeruphan T, Jantarat J, Yanpiset K, Suwannapan L, Khewsawai P, Hargreaves KM. (2012). Mahidol Study 1: Comparison of Radiographic and Survival Outcomes of Immature Teeth Treated with Either Regenerative Endodontic or Apexification Methods: A Retrospective Study *J Endod*, 38(10):1330-6.
- Jenks DB, Ehrlich Y, Spolnik K, Gregory RL, Yassen GH. (2016). Residual antibiofilm effects of various concentrations of double antibiotic paste used during regenerative endodontics after different application times. *Arch Oral Biol*, 70:88-93.
- Jo YY, Lee HJ, Kook SY, Choung HW, Park JY, Chung JH ve ark. (2007). Isolation and Characterization of Postnatal Stem Cells from Human Dental Tissues. *Tissue Eng*, 13(4):767-73.
- Jung IY, Lee SJ, Hargreaves KM. (2008). Biologically based treatment of immature permanent teeth with pulpal necrosis: a case series. *J Endod*, 34:876–87.
- Jüllig M, Zhang WV, Stott NS. (2004). Gene therapy in orthopaedic surgery: the current status. *ANZ J Surg*, 74(1-2):46-54.
- Kahler B, Mistry S, Moule A, Ringsmuth AK, Case P, Thomson A ve ark. (2014). Revascularization outcomes: a prospective analysis of 16 consecutive cases. *J Endod*, 40(3):333-8.
- Kahler B, Kahler SL, Lin LM. (2018). Revascularization-associated Intracanal Calcification: A Case Report with an 8-year Review. *Journal of Endodontics*, 44(12):1792-1795.
- Karaöz E, Demircan PC, Sağlam O, Aksoy A, Kaymaz F, Duruksu G. (2011). Human dental pulp stem cells demonstrate better neural and epithelial stem cell properties than bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Histochem Cell Biol*, 136(4):455-73.
- Kayahan MB, Nekoofar MH, McCann A, Sunay H, Kaptan RF, Meraji N ve ark. (2013). Effect of Acid Etching Procedures on the Compressive Strength of 4 Calcium Silicate-based Endodontic Cements. *J Endod*, 39(12):1646-1648.
- Kawashima N, Wadachi R, Suda H, Yeng T, Parashos P. (2009). Root canal medicaments. *International Dental Journal* 59(1):5-11.

- Kémoun P, Laurencin-Dalicioux S, Rue J, Farges JC, Gennero I, Conte-Auriol F ve ark. (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):283-94.
- Kenee DM, Allemang JD, Johnson JD, Hellstein J, Nichol BK. (2006). A quantitative assessment of efficacy of various calcium hydroxide removal techniques. *J Endod*, 32(6):563-5.
- Kerkis A, Fonseca SA, Serafim RC, Lavagnolli TM, Abdelmassih S, Abdelmassih R ve ark. (2007). In vitro differentiation of male mouse embryonic stem cells into both presumptive sperm cells and oocytes. *Cloning Stem Cells*, 9(4):535-48.
- Kettering JD, Torabinejad M. (1995). Investigation of mutagenicity of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod*, 21(11):537-542.
- Khetarpal A, Chaudhary S, Talwar S, Ravi R, Verma M. (2013). Revascularization of immature permanent tooth with periapical lesion using a new biomaterial - A case report. *Int J Dent Sci Res*, 1(1):20–2.
- Kim JH, Kim Y, Shin SJ, Park JW, Jung I. (2010). Tooth Discoloration of Immature Permanent Incisor Associated with Triple Antibiotic Therapy: A Case Report. *J Endod*, 36(6):1086-91.
- Kim RH, Mehrazarin S, Kang MK. (2012). Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for oral and systemic diseases. *Dent Clin North Am*, 56(3):651-675.
- Kim US, Shin SJ, Chang SW, Yoo HM, Oh TS, Park DS. (2009). In vitro evaluation of bacterial leakage resistance of an ultrasonically placed mineral trioxide aggregate orthograde apical plug in teeth with wide open apices: a preliminary study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, 107(4):52-6.
- Kindler, V. (2005). Postnatal stem cell survival: does the niche, a rare harbor where to resist the ebb tide of differentiation, also provide lineage-specific instructions? *J Leukoc Biol Suppl*, 78(4):836-844.
- Kling M, Cvek M, Mejare I. (1986). Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplanted permanent incisors. *Dent Traumatol*, 2(3):83-89.
- Kogan P, He J, Glickman GN. (2006). The effects of various additives on setting properties of MTA. *J Endod*, 32(6):569–72.
- Koh ET, McDonald F, Pitt Ford TR, Torabinejad M. (1998). Cellular response to Mineral Trioxide Aggregate. *J Endod*, 24(8):543-547.

- Koh ET, Ford TR, Kariyawasam SP. (2001). Prophylactic treatment of dens evaginatus using mineral trioxide aggregate. *J Endod*, 27(8):540–542.
- Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakos GN, Agrafioti A. (2015). Regenerative Endodontic Therapy: A Data Analysis of Clinical Protocols. *J Endod*, 41(2):146-54.
- Kottoor J, Velmurugan N. (2013). Revascularization for a necrotic immature permanent lateral incisor: a case report and literature review. *Int J Paediatr Dent*, 23(4):310-6.
- Kouvas V, Liolios E, Vassiliadis I, Parissis-Messimeris S, Boutsoukias A. (1998). Influence of smear layer on depth of penetration of three endodontic sealers: an SEM study. *Dent Traumatol*, 14(4):191-195.
- Kumar H, Al-Ali M, Parashos P, Manton DJ. (2014). Management of 2 Teeth Diagnosed with Dens Invaginatus with Regenerative Endodontics and Apexification in the Same Patient: A Case Report and Review *J Endod*, 40(5):725-31.
- Kundabala M, Parolia A, Neeta S. (2010). Regenerative endodontics: a review. *Malaysian Dental Journal*, 31(2):94-10.
- Küçükkaya SE, Aksel H, Serper A. (2016). Effect of placement technique on the push-out bond strength of calcium-silicate based cements. *Dent Mater J*, 35(5):742-747.
- Laino G, d'Aquino R, Graziano A, Lanza V, Carinci F, Naro F ve ark. (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):1394-402.
- Langer R, Vacanti J. (2016). Advances in tissue engineering. *J Pediatr Surg*, 51(1):8-12.
- Laurent P, Camps J, De Méo M, Déjou J, About I. (2008). Induction of specific cell responses to a Ca(3) SiO(5)-based posterior restorative material. *Dent Mater J*, 24(11):1486-1494.
- Latham J, Fong H, Jewett A, Johnson JD, Paranjpe A. (2016). Disinfection Efficacy of Current Regenerative Endodontic Protocols in Simulated Necrotic Immature Permanent Teeth. *J Endod*, 42(8):1218-25.
- Law AS. (2013). Considerations for regeneration procedures. *J Endod*, 39(3):44-56.
- Lawley GR, Schindler WG, Walker WA, Kolodrubetz D. (2004). Evaluation of ultrasonically placed MTA and fracture resistance with intracanal composite resin in a model of apexification. *Journal of Endodontics*, 30(3):167–72.

- Lee SJ, Wu MK, Wesselink PR. (2004). The efficacy of ultrasonic irrigation to remove artificially placed dentine debris from different-sized simulated plastic root canals. *Int Endod J*, 37(9):607-12.
- Lei L, Chen Y, Zhou R (2015). Histologic and immunohistochemical findings of a human immature permanent tooth with apical periodontitis after regenerative endodontic treatment. *J Endod*, 41(7):1172–9.
- Leighton, T.G. (1994). *The Acoustic Bubble* (c.10). New York: Academic Press.
- Lessa FC, Aranha AM, Hebling J, Costa CA. (2010). Cytotoxic effects of White-MTA and MTA-Bio cements on odontoblast-like cells (MDPC-23). *Braz Dent J*, 21(1):24-31.
- Li J, Zheng C, Zhang X, Liu X, Zhang C, Goldsmith CM ve ark. (2004). Developing a convenient large animal model for gene transfer to salivary glands in vivo. *J Gene Med*, 6(1):55-63.
- Lin J, Zeng Q, Wei X, Zhao W, Cui M, Gu J ve ark. (2017). Regenerative Endodontics Versus Apexification in Immature Permanent Teeth with Apical Periodontitis: A Prospective Randomized Controlled Study. *J Endod*, 43(11):1821-1827.
- Lin LM, Rosenberg PA. (2011). Repair and regeneration in endodontics. *Int Endod J*, 44(10):889–906.
- Lin LM, Shimizu E, Gibbs JL, Loghin S, Ricucci D. (2014). Histologic and histobacteriologic observations of failed revascularization/revitalization therapy: a case report. *J Endod*, 40(2):291–5.
- Loxley EC, Liewehr FR, Buxton TB, McPherson JC. (2003). The effect of various intracanal oxidizing agents on the push-out strength of various perforation repair materials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 95(4):490-494.
- Luo Y, Shoichet MS. (2004). A photolabile hydrogel for guided three-dimensional cell growth and migration. *Nat Mater*, 3(4):249-253.
- Ma J, Tong Z, Ling J, Liu H, Wei X. (2015). The effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine irrigants on the antibacterial activities of alkaline media against *Enterococcus faecalis*. *Arch Oral Biol*, 60(7):1075-81.
- Madison S, Wilcox LR . (1988). An Evaluation of Coronal Microleakage in Endodontically Treated Teeth. Part III. In Vivo Study. *J Endod*, 14(9):455-8.
- Malki M, Verhaagen B, Jiang LM. (2012). Irrigant flow beyond the insertion depth of an ultrasonically oscillating file in straight and curved root canals: visualization and cleaning efficacy. *J Endod*, 38(5):657–61.

- Malkondu Ö, Kazandağ MK, Kazazoğlu E. (2014). A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. *Biomed Res Int*, (10):160951.
- Maroto M, Barberia E, Planells P, Garcia-Godoy F. (2005). Dentine bridge formation after mineral trioxide aggregate (MTA) pulpotomies in primary teeth. *Am J Dent*, 18(3):151-4.
- Martin DE, De Almeida JF, Henry MA, Khaing ZZ, Schmidt CE, Teixeira FB ve ark. (2014). Concentration-dependent effect of sodium hypochlorite on stem cells of apical papilla survival and differentiation. *J Endod*, 40(1):51-5.
- Martin H. (1975). Quantitative bactericidal effectiveness of an old and a new endodontic irrigant. *J Endod*, 1:164-7.
- Meira JBC, Ballester RY, Lima RG, Martins de Souza R, Driemeier L. (2005). Geometrical aspects on bi-material microtensile tests. *J Braz Soc Mech*, 27(3):310-313.
- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG ve ark. (2003). SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 13;100(10):5807-12.
- Mohammadi Z, Abbott PV. (2009). On the local applications of antibiotics and antibiotic-based agents in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J*, 42(7):555-67.
- Montero-Miralles P, Martin-Gonzales J, Alonso-Ezpeleta O, Jimenez-Sanches MC, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. (2018). Effectiveness and clinical implications of the use of topical antibiotics in regenerative endodontic procedures: a review. *Int Endod J*, 51(9):981-988.
- Morszeck C, Götz W, Schierholz J, Zeilhofer F, Kühn U, Möhl C ve ark. (2005). Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix Biol*, 24(2):155-65.
- Morszeck C, Schmalz G, Reichert TE, Völlner F, Galler K, Driemel O. (2008). Somatic stem cells for regenerative dentistry. *Clin Oral Invest*, 12(2):113-118.
- Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. (2007). Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod*, 33(4):377-390.
- Nagaş E, Çehreli ZC, Uyanık MO, Vallittu PK, Lassila LV. (2016). Effect of several intracanal medicaments on the push-out bond strength of ProRoot MTA and Biodentine. *Int Endod J*, 49(2):184-8.
- 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):1536-42.

- Nakashima M, Reddi AH. (2003). The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nat Biotechnol*, 21(9):1025-1032.
- Nakashima M, Akamine A. (2005). The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod*, 31(10):711-718.
- Neelakantan P, Ahmed HMA, Wong MCM, Matinlinna JP, Cheung GSP. (2018). Effect of root canal irrigation protocols on the dislocation resistance of mineral trioxide aggregate-based materials: A systematic review of laboratory studies. *Int Endod J*, 51(8):847-861.
- Nekoofar MH. (2011). The effect of contamination on selected physical and chemical characteristics of Mineral Trioxide Aggregate. *Cardiff University*.
- Nosrat A, Ryul Kim J, Verma P, Chand PS. (2014). Tissue engineering considerations in dental pulp regeneration. *Iran Endod J*, 9(1):30-9.
- Nosrat A, Kolahdouzan A, Khatibi AH, Verma P, Jamshidi D, Nevins AJ ve ark. (2019). Clinical, Radiographic, and Histologic Outcome of Regenerative Endodontic Treatment in Human Teeth Using a Novel Collagen-hydroxyapatite Scaffold. *J Endod*, 45(2):136-143.
- Nunez CMC, Bosomworth MHJ, Field C, Whitworth JM, Valentine RA. (2014). Biodentine and mineral trioxide aggregate induce similar cellular responses in a fibroblast cell line. *J Endod*, 40(3):406-11.
- Ogüntebi BR. (1994). Dentine tubule infection and endodontic therapy implications. *International Endodontic Journal*, 27(4):218-222.
- Ok E, Altunsoy M, Tanriver M, Çapar İD. (2015). Effectiveness of different irrigation protocols on calcium hydroxide removal from simulated immature teeth after apexification. *Acta Biometer Odontol Scand*, 1(1):1-5.
- Onay EO, Üngör M, Arı H, Belli S, Oğuş E. (2009). Push-out bond strength and SEM evaluation of new polymeric root canal fillings. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 107(6):879-885.
- Ordinola-Zapata R, Bramante CM, Cavenago B, Graeff MS, Gomes de Moraes I, Marciano M ve ark. (2012). Antimicrobial effect of endodontic solutions used as final irrigants on a dentine biofilm model. *Int Endod J*, 45(2):162-8.
- Ostby BN. (1961). The role of the blood clot in endodontic therapy: an experimental histologic study. *Acta Odontol Scand*, 19:324-53.
- Ostby NB, Hjortdal O. (1971). Tissue formation in the root canal following pulp removal. *Scand J Dent Res*, 79(5):333-349.

Özbay G, Kitiki B, Peker S, Kargül B. (2014). Apical sealing ability of a novel material: analysis by fluid filtration technique. *Acta Stomatol Croat*, 48(2):132–39.

Özcan E, Altuğ Özcan SS. (2010). Periodontal Rejenerasyonda Kök Hücrenin Yeri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg*, 2:123-130.

Paragliola R, Franco V, Fabiani C. (2010). Final rinse optimization: influence of different agitation protocols. *J Endod*, 36(2):282–285.

Parashos P, Phoon A, Sathorn C. (2014). Effect of ultrasonication on physical properties of mineral trioxide aggregate. *Biomed Res Int*, 191984.

Parirokh M, Torabinejad M. (2010). Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review part I: chemical, physical, and antibacterial properties. *J Endod*, 36(1):16-27.

Park JW, Hong SH, Kim JH, Lee SJ, Shin SJ. (2010). X-Ray diffraction analysis of white ProRoot MTA and Diadent BioAggregate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109(1):155-158.

Paryani K, Kim SG. (2013). Regenerative endodontic treatment of permanent teeth after completion of root development: a report of 2 cases. *J Endod*, 39(7):929-934.

Patierno J, Rueggeberg F, Anderson R, Weller R, Pashley DH. (1996). Push-out strength and SEM evaluation of resin composite bonded to internal cervical dentin. *Dent Traumatol*, 12(5):227-236.

Perard M, Le Clerc J, Meary F, Perez F, Tricot-Doleux S, Pellen-Mussi P. (2013). Spheroid model study comparing the biocompatibility of Biodentine and MTA. *J Mater Sci Mater Med*, 24(6):1527-34.

Pest LB, Cavalli G, Bertani P, Gagliani M. (2002). Adhesive post-endodontic restorations with fiber posts: push-out tests and SEM observations. *Dent Mater J*, 18(8):596-602.

Petrino J, Boda K, Shambarger S. (2010). Challenges in regenerative endodontics: a case series. *J Endod*, 36(3):536–41.

Phrukkanon S, Burrow M, Tyas M. (1998). Effect of cross-sectional surface area on bond strengths between resin and dentin. *Dent Mater J*, 14(2):120-128.

Plotino G, Grande NM, Falanga A. (2007). Dentine removal in the coronal portion of root canals following two preparation techniques. *Int Endod J*, 40(11):852-8.

Pourabdolhossein F, Hamidabadi HG, Bojnordi MN, Mojaverrostami S. (2017). Stem Cell Therapy: A Promising Therapeutic Approach for Multiple

Sclerosis. Source Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis. Brisbane (AU): Codon Publications; Nov. Chapter 6.

Prather BT, Ehrlich Y, Spolnik K, Platt JA, Yassen GH. (2014). Effects of two combinations of triple antibiotic paste used in endodontic regeneration on root microhardness and chemical structure of radicular dentine. *J Oral Sci*, 56(4):245-251.

Prompreecha S, Sastraruji T, Louwakul P, Srisuwan T. (2018). Dynamic Irrigation Promotes Apical Papilla Cell Attachment in an Ex Vivo Immature Root Canal Model. *J Endod*, 44(5):744-750.

Rafter M. (2005). Apexification: a review. *Dent Traumatol*, 21(1):1-8.

Rajasekharan S, Martens L, Cauwels R, Verbeeck R. (2014). Biodentine material characteristics and clinical applications: a review of the literature. *Eur Arch Paediatr Dent*, 15(3):147-158.

Rao MS. (2004). Stem sense: a proposal for the classification of stem cells. *Stem Cells Dev*, 13(5):452-455.

Rimondini L, Mele S. (2009). Stem cell technologies for tissue regeneration in dentistry. *Minerva Stomatol*, 58(10):483-500.

Ring KC, Murray PE, Namerow KN, Kuttler S, Garcia-Godoy F. (2008). The comparison of the effect of endodontic irrigation on cell adherence to root canal dentin. *J Endod*, 34(12):1474-9.

Ritter AL, Ritter AV, Murrah V, Sigurdsson A, Trope M. (2004). Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after treatment with minocycline and doxycycline assessed by laser Doppler flowmetry, radiography, and histology. *Dent Traumatol*, 20(2):75-84.

Roberts HW, Toth JM, Berzins DW, Charlton DG. (2008). Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: a review of the literature. *Dent Mater J*, 24(2):149-164.

Rödig T, Vogel S, Zapf A, Hülsmann M. (2010). Efficacy of different irrigants in the removal of calcium hydroxide from root canals. *Int Endod J*, 43(6):519-27.

Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A. (2012). Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod*, 38(10):1372-5.

Saber SE. (2009). Tissue engineering in endodontics. *J Oral Sci*, 51(4):495-507.

- Sachdeva GS, Sachdeva LT, Goel M, Bala S. (2015). Regenerative endodontic treatment of an immature tooth with a necrotic pulp and apical periodontitis using platelet-rich plasma (PRP) and mineral trioxide aggregate (MTA): a case report. *Int Endod J*, 48(9):902-10.
- Sachlos E, Czernuszka J. (2003). Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *Eur Cell Mater*, 5(29):39-40.
- Saghiri MA, Shokouhinejad N, Lotf M, Aminsobhani M, Saghiri AM. (2010). Push-out bond strength of mineral trioxide aggregate in the presence of alkaline pH. *J Endod*, 36(11):1856-1859.
- Saghiri MA, Garcia-Godoy F, Asatourian A, Lotf M, Banava S, Khezri-Boukani K. (2013). Effect of pH on compressive strength of some modification of mineral trioxide aggregate. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18(4):e714-e720.
- Salz U, Bock T. (2010). Testing adhesion of direct restoratives to dental hard tissue - a review. *J Adhes Dent*, 12(5):343-71.
- Saoud TMA, Ricucci D, Lin LM, Gaengler P. (2016). Regeneration and Repair in Endodontics-A Special Issue of the Regenerative Endodontics-A New Era in Clinical Endodontics. *Dent J (Basel)*, 27;4(1).
- Sarkar NK, Caicedo R, Ritwik P, Moiseyeva R, Kawashima I. (2005). Physiochemical basis of the biologic properties of mineral trioxide aggregate. *J Endod*, 31(2):97-100.
- Sato T, Hoshino E, Uematsu H, Noda T. (1993). In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs of bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol Immunol*, 8(3):172-176.
- 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. *Int Endontic J*, 29(2):118-124.
- Schilder H. (2006). Filling root canals in three dimensions. 1967. *Journal of Endodontics*, 32(4):281-90.
- Schwartz RS, Mauger M, Clement DJ, Walker WA 3rd. (1999). Mineral trioxide aggregate: a new material for endodontics. *J Am Dent Assoc*, 130(7):967-975.
- Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahim J ve ark. (2004). Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet*, 10-16;364(9429):149-55.

Shabahang S, Torabinejad M, Boyne P, Abedi H, McMillan P. (1999). A comparative study of root-end induction using osteogenic protein-1, calcium hydroxide, and mineral trioxide aggregate in dogs. *J Endod*, 25(1):1-5.

Shafer WG, Hine MK, Lew BM. (1983). Textbook of Oral Pathology, 4th.ed., Philadelphia, W.B. Saunders, Pages 41-42.

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. *J Endod*, 34(8):919-925.

Shahi S, Rahimi S, Yavari HR, Samiemi M, Janani M, Bahari M ve ark. (2012). Effects of various mixing techniques on push-out bond strengths of white mineral trioxide aggregate. *J Endod*, 38(4):501-4.

Sharpe PT. (2016). Dental mesenchymal stem cells. *Development*, 1:143(13):2273-80.

Sheehy EC, Roberts GJ. (1997). Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review. *Br Dent J*, 11;183(7):241-6.

Shetty S, Manjunath MK, Tejaswi S. (2014). An *in-vitro* evaluation of the pH change through root dentin using different calcium hydroxide preparations as an intracanal medicament. *J Clin Diagn Res*, 8(10):ZC13-ZC16.

Shimizu E, Ricucci D, Albert J, Alobaid AS, Gibbs JL, Huang GTJ ve ark. (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.

Shin SY, Albert JS, Mortman RE. (2009). One step pulp revascularization treatment of an immature permanent tooth with chronic apical abscess: a case report. *Int Endod J*, 42(12):1118-26.

Shipper G, Grossman E, Botha A, Cleaton-Jones P. (2004). Marginal adaptation of mineral trioxide aggregate (MTA) compared with amalgam as a root-end filling material: a low-vacuum (LV) versus high-vacuum (HV) SEM study. *Int Endod J*, 37(5):325-336.

Shokouhinejad N, Nekoofar MH, Iravani A. (2010). Effect of acidic environment on the push-out bond strength of mineral trioxide aggregate. *J Endod*, 36(5):871-4.

Skidmore LJ, Berzins DW, Bahcall JK.(2006). An in vitro comparison of the intraradicular dentin bond strength of Resilon and gutta-percha. *J Endod*, 32(10):963-966.

Silujjai J, Linsuwanont P. (2017). Treatment outcomes of apexification or revascularization in nonvital immature permanent teeth: a retrospective study. *J Endod*, 43(2):238-245.

Siqueira J, Lopes H. (1999). Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. *Int Endod J*, 32(5):361-369.

Siqueira JF, Magalhaes KM, Roças IN. (2007). Bacterial reduction in infected root canals treated with 2.5% NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/camphorated paramonochlorophenol paste as an intracanal dressing. *J Endod*, 33(6):667-672.

Siqueira JF Jr, Roças IN, Ricucci D, Hülsmann M. (2014). Causes and management of post-treatment apical periodontitis. *Br Dent J*, 216(6):305-12.

Sloan AJ, Smith AJ. (2007). Stem cells and the dental pulp: potential roles in dentine regeneration and repair. *Oral Dis*, 13(2):151-7.

Sluyk SR, Moon PC, Hartwell GR. (1998). Evaluation of setting properties and retention characteristics of mineral trioxide aggregate when used as a furcation perforation repair material. *J Endod*, 24(11):768-771.

Song M, Cao Y, Shin SJ, Shon WJ, Chugal N, Kim RH ve ark. (2017). Revascularization-associated intracanal calcification: assessment of prevalence and contributing factors. *J Endod*, 43(12):2025–33.

Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S ve ark. (2008). Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *J Endod*, 34(2):166–71.

Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C ve ark. (2006). Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in Swine. *PLoS One*, 20;1:e79.

Srinivasan V, Waterhouse P, Whitworth J. (2009). Mineral trioxide aggregate in paediatric dentistry. *Int J Paediatr Dent*, 19(1):34-47.

Stojicic S, Shen Y, Haapasalo M. (2013). Effect of the source of biofilm bacteria, level of biofilm maturation, and type of disinfecting agent on the susceptibility of biofilm bacteria to antibacterial agents. *J Endod*, 39(4):473-7.

Stuart CH, Schwartz SA, Beeson TJ. (2006). Reinforcement of immature roots with a new resin filling material. *J Endod*, 32(4):350-353.

Sudsangiam S, van Noort R. (1999). Do dentin bond strength tests serve a useful purpose? *J Adhes Dent*, 1(1):57-67.

Sümer M, Muğlalı M, Bodrumlu E, Güvenç T. (2006). Reactions of connective tissue to amalgam, intermediate restorative material, mineral trioxide aggregate, and mineral trioxide aggregate mixed with chlorhexidine. *J Endod*, 32(11):1094-1096.

Tagelsir A, Yassen GH, Gomez GF, Gregory RL. (2016). Effect of Antimicrobials Used in Regenerative Endodontic Procedures on 3-week-old *Enterococcus faecalis* Biofilm. *J Endod*, 42(2):258-262.

Tagger M, Tagger E, Tjan AH, Bakland LK. (2002). Measurement of adhesion of endodontic sealers to dentin. *J Endod*, 28(5):351-354.

Takeda F, Harashima T, Kimura Y, Matsumoto K. (1999). A comparative study of the removal of smear layer by three endodontic irrigants and two types of laser. *Int Endodontic J*, 32(1):32-39.

Taylor M, Daniels A, Andriano K, Heller J. (1994). Six bioabsorbable polymers: in vitro acute toxicity of accumulated degradation products. *J Appl Biomater Biomech*, 5(2):151-157.

Thelen DS, Trovik TA, Bardsen A. (2011). Impact of traumatic dental injuries with unmet treatment need on daily life among Albanian adolescents: a case-control study. *Dent Traumatol*, 27(2):88-94.

Thibodeau B, Trope M. (2007). Revascularization of a necrotic infected immature permanent tooth: case report and review of the literature. *Pediatr Dent*, 29(1):47-50.

Thibodeau, B. (2009). Case report: pulp revascularization of a necrotic, infected, immature, permanent tooth. *Pediatr Dent*, 31(2):145-148.

Thomas JG. (1974). A study of dens in dente. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 38(4):653-5.

Thomson A, Kahler B. (2010). Regenerative endodontics--biologically-based treatment for immature permanent teeth: a case report and review of the literature. *Aus Dent J*, 55(4):446-52.

Topçuoğlu HS, Arslan H, Akçay M, Saygılı G, Çakıcı F, Topçuoğlu G. (2014). The effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the dislocation resistance of mineral trioxide aggregate to root canal dentin. *J Endod*, 40(12):2041-4.

Torabinejad M, Hong CU, Lee SJ, Monsef M, Pitt Ford TR. (1995). Investigation of mineral trioxide aggregate for root-end filling in dogs. *J Endod*, 21(12):603-608.

Torabinejad M, White DJ. (1995). Tooth Filling Material and Use, US Patent Number 5,769,638.

- Torabinejad M, Smith PW, Kettering JD, Pitt Ford TR. (1995). Comparative investigation of marginal adaptation of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. *J Endod*, 21(6):295-299.
- Torabinejad M, Rastegar AF, Kettering JD, Ford TRP. (1995). Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. *J Endod*, 21(3):109-112.
- Torabinejad M, Hong C, McDonald F, Ford TP. (1995). Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod*, 21(7):349-353.
- Torabinejad M, Chivian N. (1999). Clinical applications of mineral trioxide aggregate. *J Endod*, 25(3):197-205.
- Torabinejad M, Handysides R, Khademi AA, Bakland LK. (2002). Clinical implications of the smear layer in endodontics: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 94(6):658-666.
- Torabinejad M, Turman M. (2011). Revitalization of tooth with necrotic pulp and open apex by using platelet-rich plasma: a case report. *J Endod*, 37(2): 265-8.
- Trope M. (2008). Regenerative potential of dental pulp. *J Endod*, 34(7):13-17.
- Trope M. (2010). Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. *Dent Clin North Am*, 54(2):313-324.
- Türk T, Özisik B, Aydın B. (2015). Time-dependent effectiveness of the intracanal medicaments used for pulp revascularization on the dislocation resistance of MTA. *BMC Oral Health*, 23;15(1):130.
- Türk T, Fidler A. (2016). Effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on push-out bond strength of MTA and Biodentine. *Biotechnol Biotechnol Equip*, 30(1):140-144.
- Trevino EG, Patwardhan AN, Henry MA, Perry G, Dybdal-Hargreaves N, Hargreaves KM. (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. *J Endod*, 37(8):1109-15.
- Ulmer FL, Winkel A, Kohorst P, Stiesch M. (2010). Stem Cells –Prospects in Dentistry. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 120(10):860-83.
- Üngör M, Onay EO, Oruçoğlu H. (2006). Push-out bond strengths: the Epiphany-Resilon endodontic obturation system compared with different pairings of Epiphany, Resilon, AH Plus and gutta-percha. *International Endodontic Journal*, 39(8):643-647.
- Van der Sluis LW, Versluis M, Wu MK, Wesselink PR. (2007). Passive ultrasonic irrigation of the root canal: a review of the literature. *International Endodontic Journal*, 40(6):415-426.

- Van Meerbeek B, Inoue S, Perdigao J, Lambrechts P, Vanherle G. (2001). Enamel and Dentin Adhesion. In: Summit JB, Robbins JW, Schwartz RS (eds). *Operative Dentistry*, 2nd ed, Quintessence Publishing Co, 178-191.
- Venugopal J, Ramakrishna S. (2005). Applications of polymer nanofibers in biomedicine and biotechnology. *Appl Biochem Biotechnol*, 125(3):147-157.
- Walmsley AD. (1987). Ultrasound and root canal treatment: the need for scientific evaluation. *International Endodontic Journal*, 20(3):105-111.
- Wang SZ, Chang Q, Lu J, Wang C. (2015). Growth factors and platelet-rich plasma: promising biological strategies for early intervertebral disc degeneration. *Int Orthop*, 39(5): 927–34.
- Wang WH, Wang CY, Shyu YC, Liu CM, Lin FH, Lin CP. (2010). Compositional characteristics and hydration behavior of mineral trioxide aggregates. *J Dent Sci*, 5(2):53–9.
- Weller RN, Brady JM, Bernier WE. (1980). Efficacy of ultrasonic cleaning. *Journal of Endodontics*, 6(9):740-743.
- Wennberg A. (1980). Biological evaluation of root canal antiseptics using in vitro and in vivo methods. *Scand J Dent Res*, 88(1):46–52.
- Widbiller M, Eidt A, Hiller KA, Buchalla W, Schmalz G, Galler KM. (2017). Ultrasonic activation of irrigants increases growth factor release from human dentine. *Clin Oral Investig*, 21(3):879–88.
- Wigler R, Kaufman AY, Lin S, Steinbock N, Hazan-Molina H, Torneck CD. (2013). Revascularization: a treatment for permanent teeth with necrotic pulp and incomplete root development. *J Endod*, 39(3):319-326.
- Wiseman A, Cox TC, Paranjpe A, Flake NM, Cohenca N, Johnson JD. (2011). Efficacy of sonic and ultrasonic activation for removal of calcium hydroxide from mesial canals of mandibular molars: a microtomographic study. *J Endod*, 37(2):235-8.
- Witherspoon D, Ham K. (2001). One-visit apexification: technique for inducing root-end barrier formation in apical closures. *Practical Procedures and Aesthetic Dentistry*. 13(6):455– 60.
- Wobus AM, Boheler KR. (2005). Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev*, 85(2):635–678.

Yassen GH, Vail MM, Chu TG, Platt JA. (2013). The effect of medicaments used in endodontic regeneration on root fracture and microhardness of radicular dentine. *Int Endod J*, 46(7):688-695.

Yassen GH, Chu TM, Eckert G. (2013). Effect of medicaments used in endodontic regeneration technique on the chemical structure of human immature radicular dentin: an in vitro study. *J Endod*, 39(2):269-273.

Yassen GH, Platt JA. (2013). The effect of nonsetting calcium hydroxide on root fracture and mechanical properties of radicular dentine: a systematic review. *Int Endod J*, 46(2):112-118.

Yassen GH, Chu TM, Gallant MA, Allen MR, Vail MM, Murray PE ve ark. (2014). A novel approach to evaluate the effect of medicaments used in endodontic regeneration on root canal surface indentation. *Clin Oral Investig*, 18(6):1569-1575.

Yassen GH, Eckert GJ, Platt JA. (2015). Effect of intracanal medicaments used in endodontic regeneration procedures on microhardness and chemical structure of dentin. *Restor Dent Endod*, 40(2):104-112.

Yazdi AK, Bolhari B, Sabetmoghaddam T, Meraji N, Kharazifard MJ. (2017). Effect of Blood Exposure on Push-Out Bond Strength of Four Calcium Silicate Based Cements. *Iran Endod J*, 12(2):196-200.

Yeşilsoy C, Whitaker E, Cleveland D, Phillips E, Trope M. (1995). Antimicrobial and toxic effects of established and potential root canal irrigants. *J Endod*, 21(10):513-5.

Yeung P, Liewehr FR, Moon PC. (2006). A quantitative comparison of the fill density of MTA produced by two placement techniques. *J Endod*, 32(5):456-9.

Yılmaz S, Dumani A, Yoldaş O. (2016). The effect of antibiotic pastes on microhardness of dentin. *Dent Traumatol*, 32(1):27-31.

Yücel AÇ, Gürel M, Güler E, Karabucak B. (2013). Comparison of final irrigation techniques in removal of calcium hydroxide. *Aust Endod J*, 39(3):116-21.

Zanini M, Sautier JM, Berdal A, Simon S. (2012). Biodentine induces immortalized murine pulp cell differentiation into odontoblast-like cells and stimulates biomineralization. *J Endod*, 38(9):1220-1226.

Zhou H, Shen Y, Wang Z, Li L, Zheng Y, Hakkinen L. (2013). In vitro cytotoxicity evaluation of a novel root repair material. *J Endod*, 39(4):478-83.



ORDU
ÜNİVERSİTESİ

T.C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
01/03/2018	05	15.30	30-38

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı Yrd.Doç.Dr.Ahmet KARATAŞ başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR NO: 2018/36

Sorumlu yürütücü Yrd.Doç.Dr. Leyla BENAN AYRANCI'nın KAEEK 38 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu "*Revaskülarizasyon Tedavisinde Uygulanan Farklı İrrigasyon Teknikleri ve Medikamentlerin Kalsiyum Silikat Esaslı Simanların dentine Bağlanma Dayanımına Etkisi*" başlıklı araştırmasının etik ilke ve kurallara uygunluk açısından yapılabilirliğine ve konunun ilgili öğretim üyesine tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

BAŞKAN

Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARATAŞ

Başkan Yardımcısı

Yrd.Doç.Dr. Ali YILMAZ

ÜYE

Doç. Dr. Tülin BAYRAK

ÜYE

Doç. Dr. Çiğdem GÜLER

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Emine YURDAKUL ERTÜRK

ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Ülkü KARAMAN

ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Hamza ÇINAR

ÜYE
Yrd. Doç. Dr. Arzu ŞAHİN

ÜYE

Yrd.Doç.Dr.Leman TOMAK

ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Yeşim KAYA YAŞAR

ÜYE

Yrd.Doç.Dr. Tuba YAZICI

ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Timur YILDIRIM

ÜYE

Lab.Uzm.Dr. Hakan KALAFAT

ÜYE
Coşkun DEMİR

ÜYE

Av. Oğuzhan DURAN

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mutlunur ÖNDER PEKER
Doğum Yeri : Trabzon
Doğum Tarihi : 26.10.1988
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : mutlunuronderpeker@gmail.com
İletişim Bilgileri : 0 531 300 82 60
Öğrenim Durumu : Lisans

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Diş Hekimliği	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2014

İş Deneyimi;

Görev	Görev Yeri	Yıl
Araştırma Görevlisi	Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2016-